

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 87

**ROLE DU PSA ET DU SCORE DE GLEASON
DE LA BIOPSIE PROSTATIQUE DANS LA PREDICTION
DES METASTASES OSSEUSES DU CANCER DE PROSTATE
A PROPOS DE 348 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Widad ERRAOUFI
Née le 10 Septembre 1989 à Settat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : PSA – Score de Gleason – Cancer de la prostate – Métastase osseuse.

JURY

Mr. K. EL KHADER

Professeur d'Urologie

Mr. M. GHADOUANE

Professeur d'Urologie

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. H. SIFAT

Professeur de Radiothérapie et Oncologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية : 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

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

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham

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

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

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

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

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

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

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

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
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
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

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

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 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
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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. ESSAMRI Wafaa

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

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

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *

Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique



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

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

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



Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***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. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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

9 JAN 2015



Dédicaces



*Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il
faut*

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

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à...

*A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue Louanges
et remerciements Pour votre clémence et
miséricorde.*

*A la mémoire de ma chère grand-mère, ERRADI
RQYA*

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse, en ton absence.

*Ta joie lorsque je t'avais annoncé mon admission à la faculté de
médecine fut incomparable.*

Ta voix si fière restera à jamais gravée dans mon cœur.

*J'aurais tout donné pour que tu sois présente en ce grand jour, pour
que tu voies ta petite fille, qui a enfin réalisé l'un de ses plus grands
rêves qui en fait était ton rêve à toi aussi. Je te remercie pour tous les
beaux moments que tu m'as offerts depuis que j'ai vu le jour.*

Je te remercie pour ton grand amour.

Tu étais ma complice, J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour.

Mais le destin en a décidé autrement.

J'espère que là où tu es, tu es fière de moi.

Je t'aime et Tu me manques beaucoup ... Que ton âme repose en paix.

A la mémoire de mes grands-parents paternels,

J'aurais aimé vous avoir à mes côtés dans ce jour mémorable, que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

A mon grand-père ICHOUCH HASSAN;

Merci pour vos prières qui m'ont accompagné tout au long de ma formation.

Retrouve ici l'expression de ma reconnaissance infinie Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

*A celle à qui je dois ma vie A toi RACHIDA
ICHOUCH, ma chère et tendre maman*

*A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon
existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur
de moi-même,*

*Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour,
tendresse, dévouement et perfection.*

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

*Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans
limite et dépassent toute description.*

*J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en
concrétisant le fruit de tes sacrifices.*

*A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon
respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de
moi une fille à la hauteur de ton espérance.*

*Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour
que notre vie soit illuminée pour toujours.*

A mon très cher père Mr. El Mustapha
ERRAOUFI

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer
l'amour, l'estime et la reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices que
tu as endurés pour nous éduquer.*

*Pour tes immenses sacrifices, ton courage et ton dévouement pour le
bonheur et le succès de notre foyer et de notre famille. Je n'ai été guidé
que par le désir de t'honorer.*

J'espère qu'aujourd'hui tu es fier de moi.

*Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de toute mon
affection. Tu mérites sans conteste qu'on te décerne le prix 'père
exemplaire'.*

*Que Dieu vous garde et vous procure, maman et toi, longue vie, santé
et bonheur, afin que vous demeuriez le soleil qui illumine notre vie.*

*A vous, je dois ce que je suis. Je suis fier et content de réaliser une
partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi*

A l'amour de ma vie ; Jamal Talbi

Depuis que je t'ai rencontré, tu as toujours su m'encourager, me pousser à donner le meilleur de moi-même.

Tu as toujours cru en moi même quand j'ai eu des moments de doute.

Tu as été d'une aide inestimable dans l'élaboration de ce travail...

Je te remercie, pour ton soutien et ta patience durant toutes ces années.

Veillez trouver dans ce travail, dont vous m'avez partagé le plaisir de réalisation, mes purs sentiments de reconnaissance et de gratitude.

Que Dieu le tout puissant qui nous a réunis sur terre, vous préserve santé et vous offre réussite et prospérité.

Que dieu garde et bénisse notre relation.

Je n'ose même pas imaginer ma vie sans toi

Je t'aime...

A mon beau père ; ma belle-mère et mes beaux frères

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

Votre aide m'a toujours été précieux.

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

*A mes adorables sœurs wiam, hiba et mn frère
Mohammed*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments
d'amour que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de
bonheur et de réussite dans votre vie.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A ma chère sœur Manal et son époux Taha

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite une
vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

Que Dieux vous bénisse et vous protège.

A mon petit neveu chéri Yasser

*Tu es un rayon de soleil, une petite joie qui vient caresser mon cœur
un bonheur ...*

*J'espère que tu seras fière de ta tante, je t'aime beaucoup Que dieux
te protège.*

*A mes chères tantes Latifa, Naima, Souad, Et mon
cher oncle Moussa*

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'avez
accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces
années.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*

A tous mes cousines et mes cousins

*En témoignage du lien familial qui nous regroupe,
Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et
de bonheur*

*A mes meilleures amies, Fatima, Siham, Zaineb,
Hind ,Soukaina ,Imane*

Je vous remercie les filles pour tous les moments qu'on a partagé,

Chacune de vous a marqué mon existence à sa façon,

*Le dicton dit, que les amies sont la famille qu'on choisit, et vous êtes
cette nouvelle famille pour moi.*

Toujours accueillantes, souriantes, et présentes...

Merci pour votre amour, votre soutien et votre bonne foi...

*A tous les patients, qui font de moi le médecin que je
suis.*

Remerciements



*A notre Maître et Président de thèse Monsieur le
Professeur ELKHADIR KHALID*

Professeur d'urologie

*C'est l'occasion de vous exprimer la considération et le profond
respect que nous portons à votre égard.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en ayant
accepté de présider et de juger notre modeste travail de thèse.*

*Veillez y trouver cher maître, l'assurance de notre gratitude, notre
estime et nos remerciements les plus sincères.*

*A notre Maître, Rapporteur de thèse, Monsieur Pr
MOHAMMED GHADOUANE Professeur de
d'urologie.*

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant ce travail
riche d'intérêt et vous m'avez guidé avec rigueur à chaque étape de sa
réalisation.*

*Les conseils fructueux que vous m'avez prodigué ont été très
précieux, je vous en remercie.*

*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.*

*Votre compréhension, votre gentillesse et votre disponibilité
renforcent votre image d'encadrant sérieux et à grandes qualités
humaines et professionnelles. Votre bonté, votre modestie et vos
encouragements inlassables ne peuvent que susciter ma grande estime et
mon profond respect.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon admiration et
ma profonde gratitude.*

*A Notre Maitre et Juge de Thèse Monsieur Pr.
ABDELLATIF JANANE Professeur d'urologie*

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de mon jury.

*Je vous présente mes plus vifs remerciements pour l'intérêt que vous
avez bien voulu porter à ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma haute considération et mon
profond respect.*

*A Notre Maitre Monsieur Pr ZIADI TARIK,
professeur assistant de radiologie à Fès*

*Je vous remercie pour l'aide inconditionnelle que vous m'avez
apporté, et pour votre précieuse participation à l'élaboration de cette
thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect
et de ma gratitude.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse Monsieur
Pr MOHAMMED OUKABLI.*

Professeur d'Anatomie pathologique

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail.*

Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive
gratitude et de nos respectueux sentiments.*

*A Notre Maitre et Juge de Thèse Monsieur Pr
SIFAT HASSAN, professeur de radiothérapie et
Oncologie*

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

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

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Sommaire

INTRODUCTION

GENERALITES

A. RAPPELS.....	4
A-1: RAPPEL ANATOMIQUE.....	4
1. Situation et Morphologie externe	4
2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique	6
3. Anatomie zonale de la glande prostatique.....	7
4. Vascularisation et innervation	10
A -2 : RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	17
1. Au niveau de l'urètre distal :	17
2. Au niveau de l'urètre proximal :.....	18
A-3RAPPEL 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 :	19
6. La zone de transition :.....	20
A-4RAPPEL PHYSIOLOGIQUE:.....	21
1. Antigène spécifique de la prostate PSA.....	21
2. Phosphatase acide prostatique : PAP	21
3. Protéine de sécrétion prostatique (PSP 94).....	21
4.L'acide citrique, le zinc, la spermine, les prostaglandines, Albumine, alpha1acide glycoprotéine, alpha 2 glycoprotéine ; composés azotés	21

A-5 PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE.....	23
1. Incidence	23
2. Variations avec l'âge :	26
3. La mortalité	26
4. Facteurs de risque.....	29
A -6 MARQUEURS BIOLOGIQUES.....	35
1. Protein specific antigen (PSA)	35
2. Différentes formes :	36
3. Utilisation :	36
4. Les autres marqueurs biologiques : [58]	37
A -7 ANATOMIE PATHOLOGIQUE:.....	39
1. Etats précancéreux :	39
2. L'adénocarcinome :	40
3. La marge chirurgicale positive :	49
B. DEPISTAGE INDIVIDUEL OU DIAGNOSTIC ULTRA PRECOCE	51
1. Introduction :	51
2. Situation actuelle du sujet :	52
3. Recommandations Association française d'urologie (2014) :	53
C. DIAGNOSTIC POSITIF	54
1. Circonstances de découverte :	54
2. Le toucher rectal.....	55
3. Les examens paracliniques :	55
D. TRAITEMENT	73
D-1 : Surveillance active :	73

1. Prostatectomie radicale (PR) :.....	74
2. Radiothérapie externe :	76
3. Curiethérapie :	77
4. Hormonothérapie :	77
D-2 : Suivi thérapeutique :.....	78
E. PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES OSSEUSES	79

MATERIELS ET METHODES

RESULTATS

1. Selon le taux de PSA.....	86
2. Selon la scintigraphie osseuse.....	88
3. Selon le score de Gleason	91

DISCUSSION

CONCLUSION

RESUME

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADK : Adénocarcinome

AEG : Altération de l'état général

AFU : Association française d'urologie

AUA : American urologic association

BP : Biopsie prostatique

CaP : Cancer de la prostate

CAT : Conduite à tenir

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

EAU : European association of urology

EEP : Extension extra-prostatique

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EMC : Encyclopédie médico-chirurgicale

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

HMIMV : Hopital Militaire d'instruction Mohammed V

GS : Score de Gleason

HR : Hazard Ratio

HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut nationale du cancer

InVS : Institut de veille sanitaire

IRC :insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISUP : International Society of Urological Pathology

mm : millimeters

MO: métastase osseuse

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NCI : National Cancer Institue

PET : Tomographie par émission de positons

PNV : Préservation neuro-vasculaire

PR : Prostatectomie radicale

PSA : Prostate Specific Antigen

PSAi : PSA initial ou pré-opératoire

pT : Stade anatomopathologique de la pièce opératoire

RAU : rétention aigue d'urines

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RTUP : Résection Trans-urétérale de la prostate

RTE : Radiothérapie externe

RTI : Radiothérapie interne

Sd : Syndrome

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results Program

SO: scintigraphie osseuse

TR : Toucher Rectal

TDM : Tomodensitométrie

UV : Ultra-violet

VS : Vésicules Séminales

INTRODUCTION

Le Cancer de prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez les hommes. Son incidence continue à augmenter dans tous les continents depuis 1980.

Le dépistage et le diagnostique ultra précoce du cancer de la prostate sont les questions les plus complexes et les plus controversés entre épidémiologistes et urologues. [1]

Le Cancer de la prostate est la deuxième cause de décès liée au cancer aux États-Unis chez les hommes. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes américains. La plupart des décès liés au cancer de la prostate sont dues à l'évolution métastatique de la maladie

On estime que 2 à 3 hommes sur 10 développeront un cancer de la prostate au cours de leur vie, cette probabilité augmente avec l'âge.

Depuis l'avènement du dépistage par l'antigène spécifique de la prostate(PSA), le cancer de la prostate est détecté et traité plus précocement que dans les années 1970et 1980[2].

Les métastases osseuses sont présentes chez la majorité des hommes (58% à73%) ayant un cancer avancé de la prostate.

La localisation squelettique est l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité. La maladie métastatique synchrone ou métachrone est gérée initialement par un déprivation androgénique, mais la majorité des patients finiront par évoluer vers une forme résistante à la castration. [3]

Considérant que le squelette est le site le plus accessible aux métastases du Cap, l'évaluation rigoureuse du squelette est cruciale dans la planification de la gestion ainsi que l'estimation du pronostic à un stade précoce de la démarche diagnostique.

La scintigraphie du squelette est l'examen de choix pour le diagnostic de métastases osseuses; elle est plus sensible que la radiographie du squelette et le taux de phosphatase alcaline sérique. Avec une satisfaisante accessibilité, elle constitue une exploration non invasive avec de faibles doses de rayonnement, et surtout une capacité à évaluer de manière instantanée l'ensemble du système squelettique [4, 5].

Le but de notre travail est de déterminer dans une étude nord-africaine le lien et la corrélation entre les taux de PSA, les scores de Gleason et la présence de métastases osseuses. Ces deux variables sont-elles capables de prédire la probabilité d'une localisation osseuse avant la réalisation d'un examen isotopique dont la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive sont loin d'être parfaites.

GENERALITES

A. RAPPELS

A-1 : RAPPEL ANATOMIQUE

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

La prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artère honteuse interne, artères pudendales accessoires ainsi que le plexus veineux de Santorini) [6].

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

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

1. Situation et Morphologie externe :

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum arrière. De forme conique, elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur le plancher pelvien en contact étroit avec le muscle levator ani ou le muscle releveur de l'anus. Elle présente, une face antérieure et une face postérieure et deux faces latérales. La face postérieure, aplatie, comparable à un « cœur de carte à jouer » est divisée par un sillon médian vertical. (figure1)

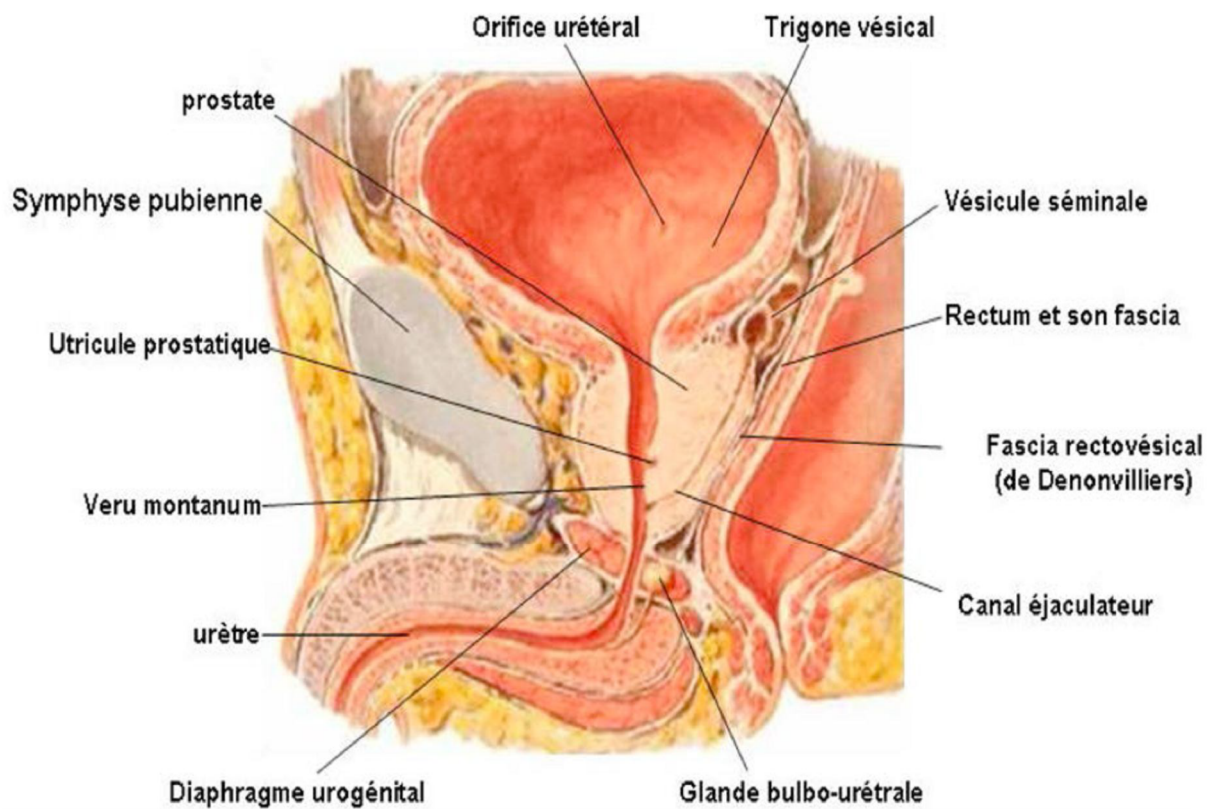


Figure 1 : situation et morphologie de la prostate [7]

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 [8].

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. [9]

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. (figure 2,3)

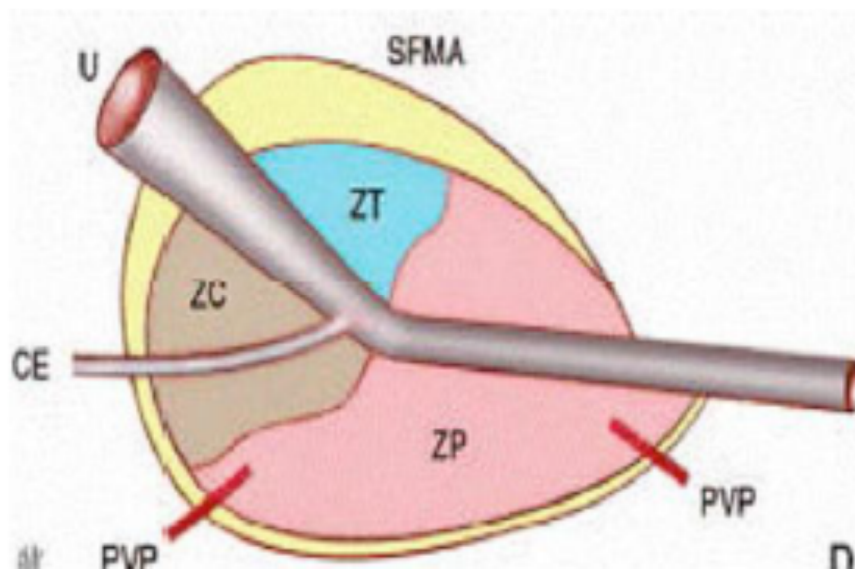


Figure 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate [10]

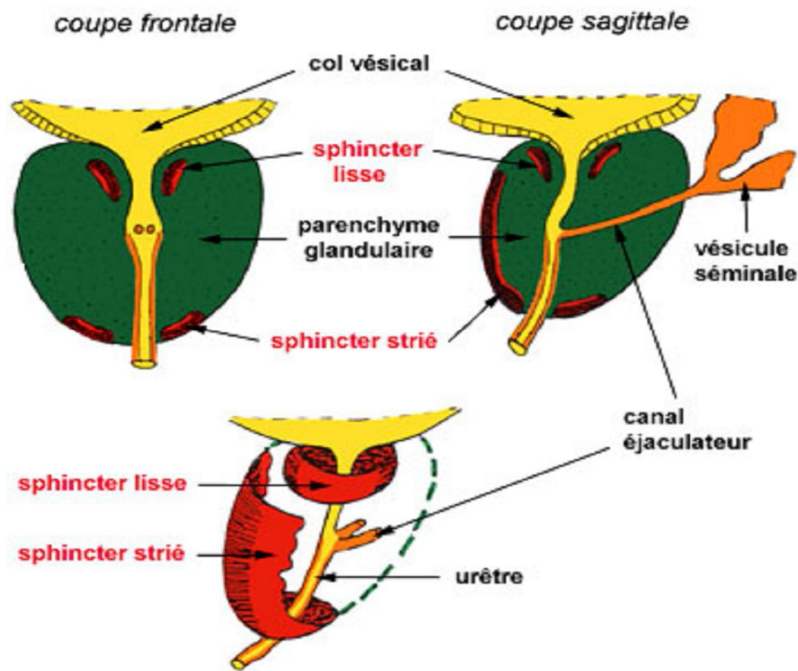


Figure 3 : Rapports anatomiques de la prostate

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 [11,12].

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 [13].

La prostate est répartie en quatre zones : (figure4,5)

- **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.

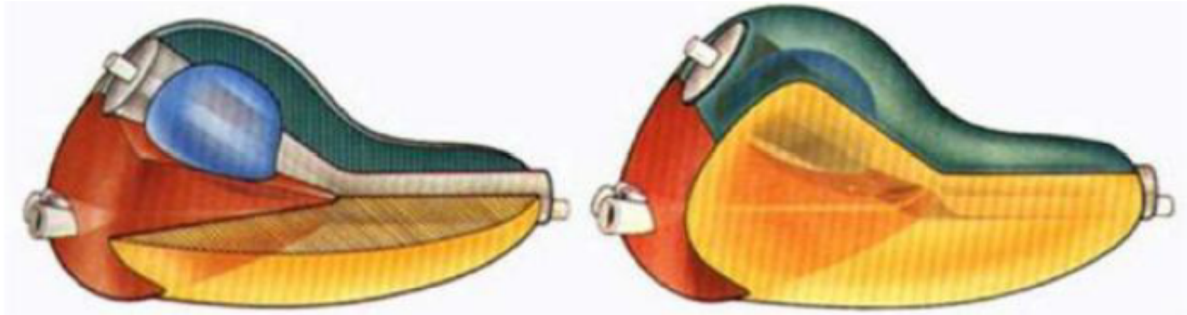


Figure 4 : Disposition zonale de la glande prostatique [10]

- **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.

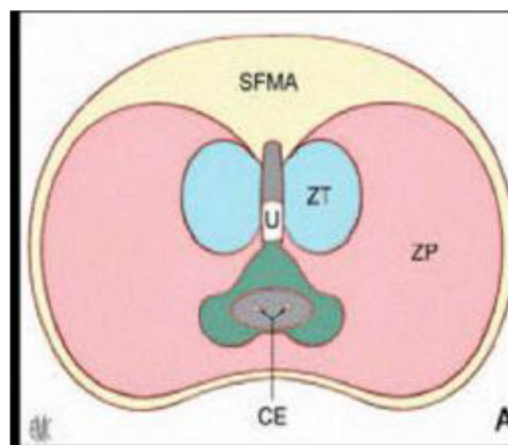


Figure 5 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale [10]

- **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 [14].

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 [12].(figure 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.(figure7 ,8)

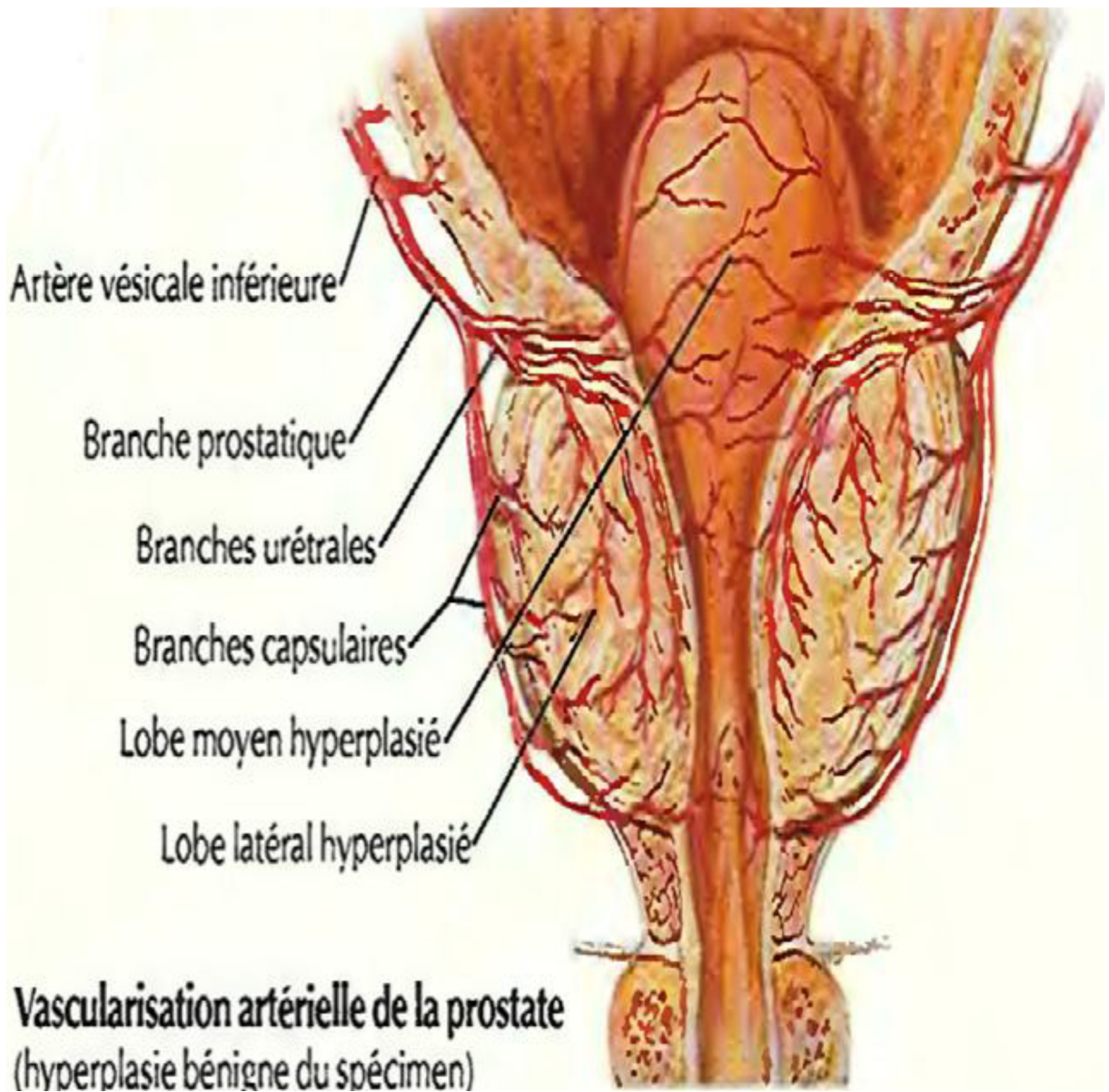


Figure 6 : vascularisation artérielle de la prostate [7]

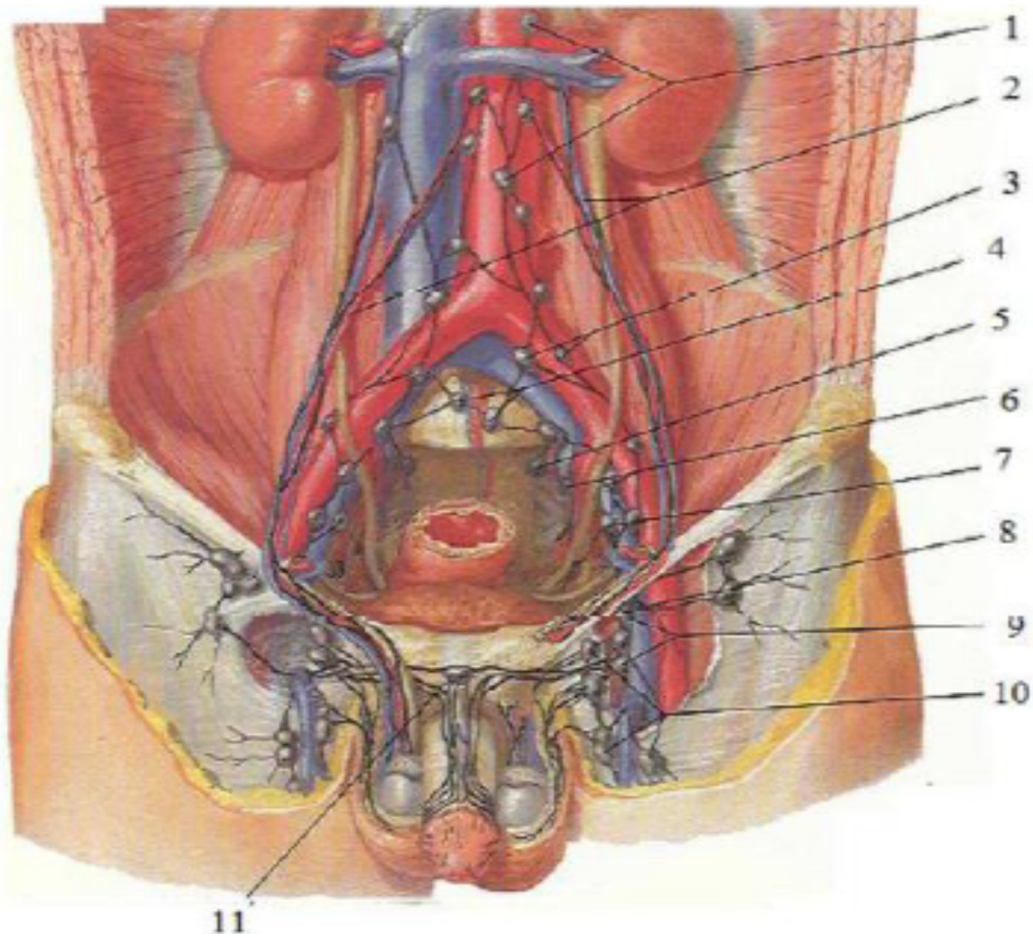


Figure 7 : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme [7]

Légende :

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| 1. noeuds pre-aortiques | 7. noeuds iliaques externes |
| 2. trajets depuis les testicules | 8. noeud inguinal profond suprême |
| 3. noeuds iliaques communs | 9. noeuds inguinaux profonds |
| 4. noeuds du promontoire | 10. noeuds inguinaux superficielles |
| 5. noeud sacral | 11. noeud presymphysaire |
| 6. Noeuds iliaques internes | |

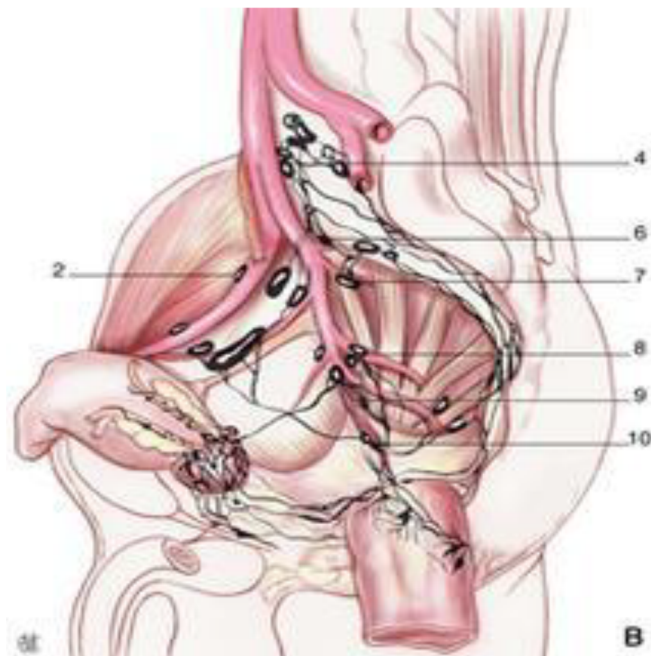
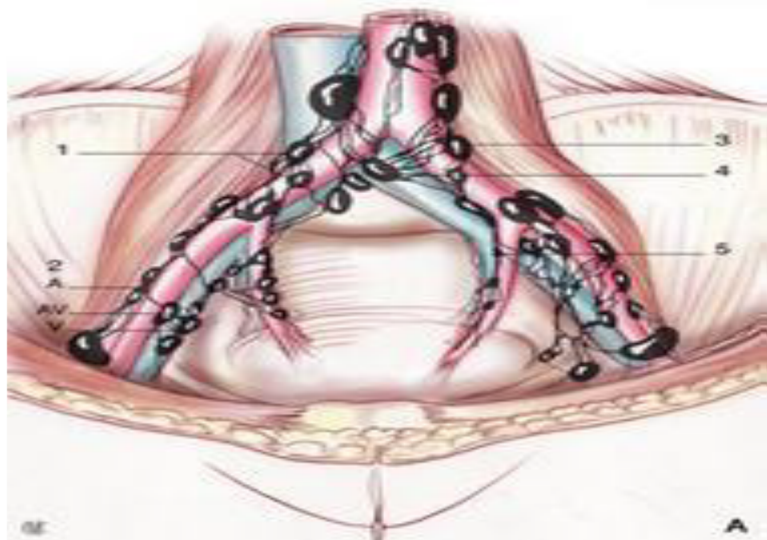


Figure 8 A et B: Drainage lymphatique de la prostate (d'après Cunéo et Marcile)

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

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 prostato-péritonéale de Denonvilliers.

Les nerfs destinés aux corps érectile du pénis issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs s'étalent sur les faces latérales de la prostate dans le plan interfascial et en arrière de la prostate dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers [15]. (figure9)

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.

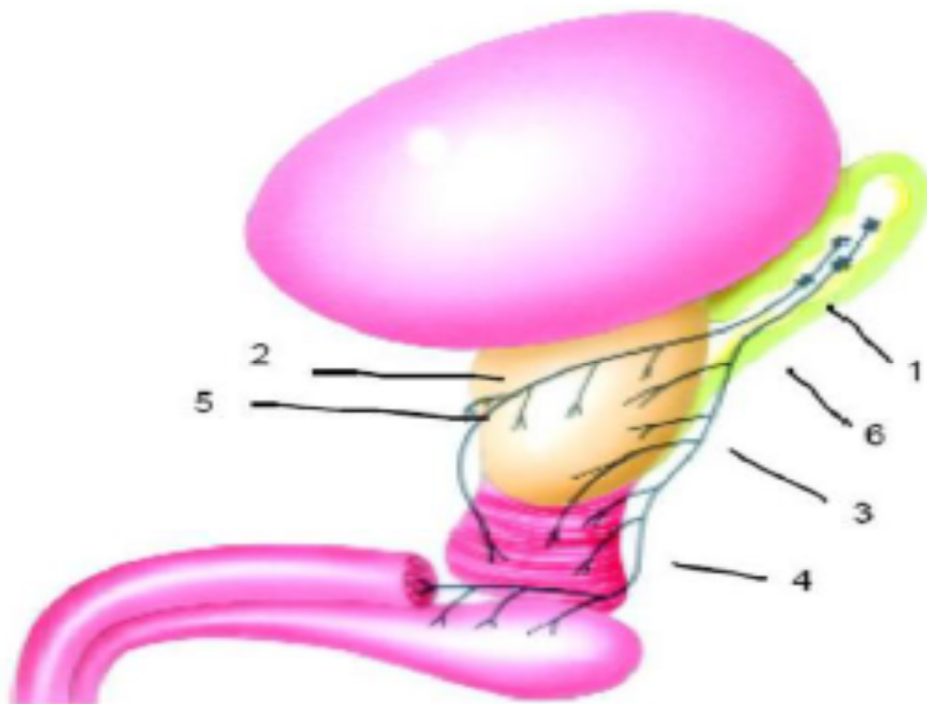


Figure 9 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inferieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET)

A – 2 : RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Au 2e mois de la vie fœtale, les canaux de Wolff progressent vers le bas et rencontrent le futur urètre prostatique au niveau de ce qui deviendra le Veru montanum et qui sépare le segment proximal du segment distal.

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

Le mésenchyme entourant le canal de Wolff vient au contact du mésenchyme du sinus urogénital qui entoure le futur urètre prostatique et se différencie en tissus 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 Mc Neal.

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

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.

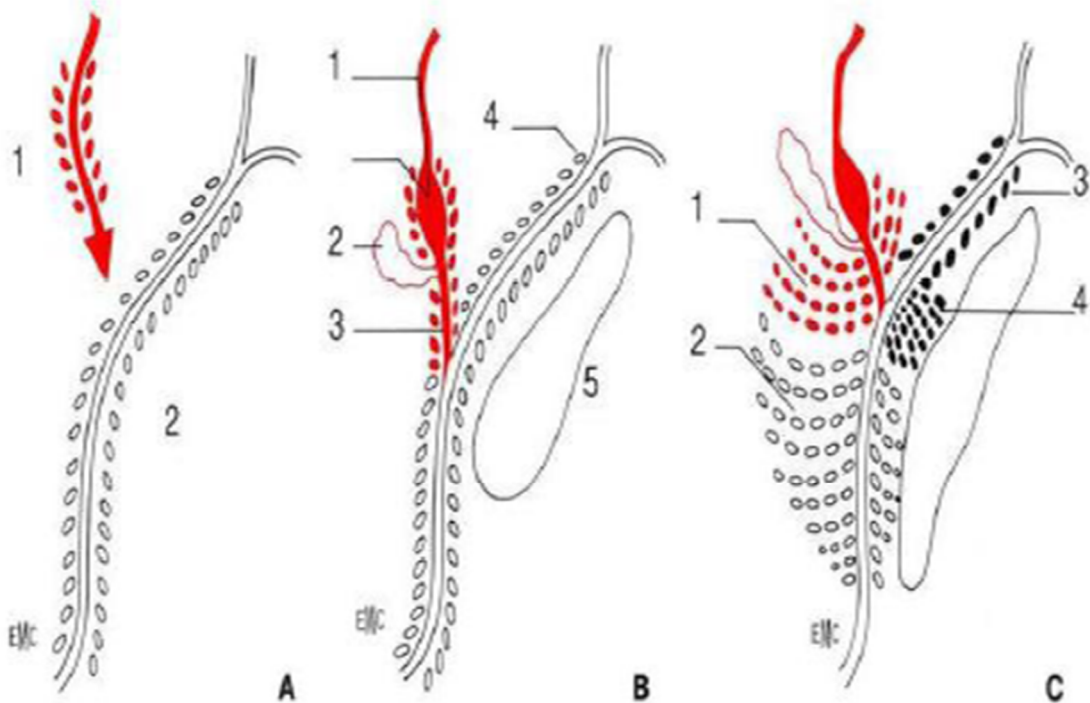


Figure10: embryologie de la prostate.A :le carrefoururogénital ;1 .canal de wolf ;2.sinus urogénital ;B.voies génitale, le stroma et le tissu fibromusculaire antérieur.1.déférent et ampoule déférentielle ;2.vésicule séminale ;3.canal éjaculateur ;4.bourgeon glandulaire ; C :prolifération des zones centrales,péripheriques et de transition ;1.zone centrale ;2.zone périphérique ;3.glande périurétrale d'Albarran ;4.zone de transition.

A – 3 RAPPEL HISTOLOGIQUE

La prostate est constituée d'une capsule, de glandes ou acini et de tissu fibro-élastique [16].

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.

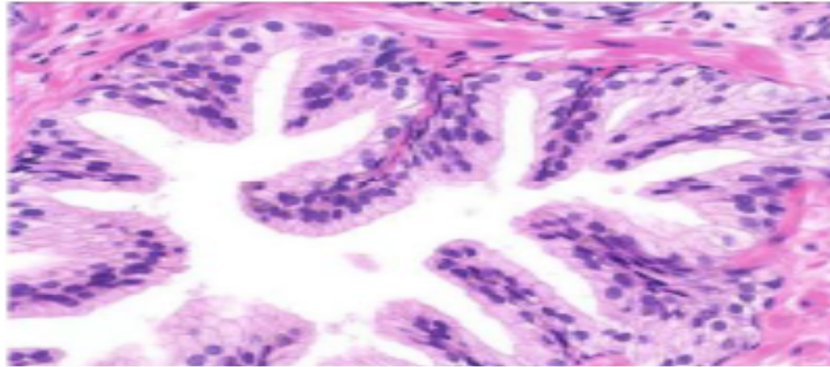


Figure 11 : Coupe transversale de la glande prostatique [17]

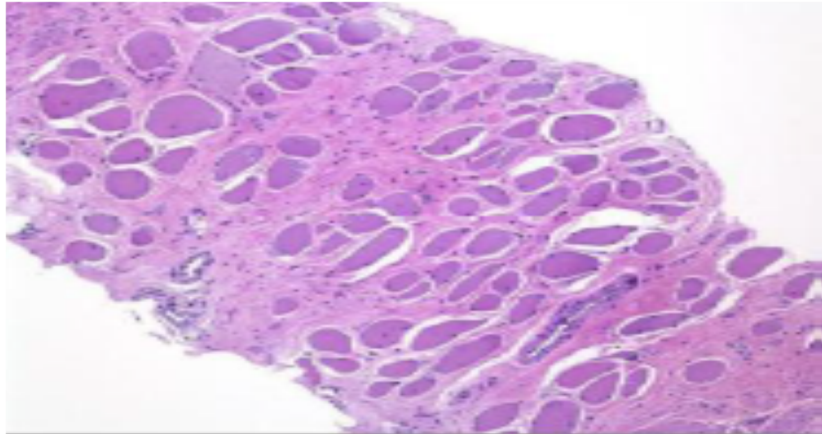


Figure 12 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate [17]

A – 4 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La prostate est un organe sexuel secondaire, c'est une glande exocrine qui secrète 60% du liquide séminal [18]. 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 kallicréines.

Initialement retrouvées en 1930 par l'équipe du docteur Frey dans les urines humaines, les kallicréines sont des protéines ayant des propriétés hypotensives. [19]

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 [20].

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 [21].

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

A – 5 PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

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

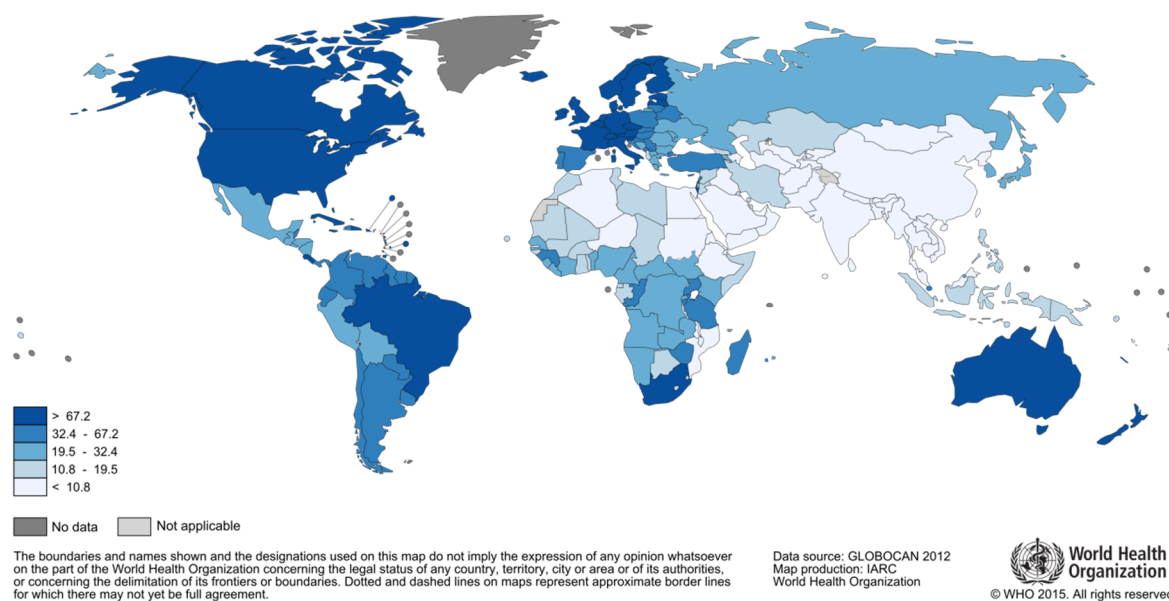


Figure 13: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per100,000 men). [Source:GLOBOCAN 2012]

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://www.dep.iarc.fr>).

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique (Figure 14).

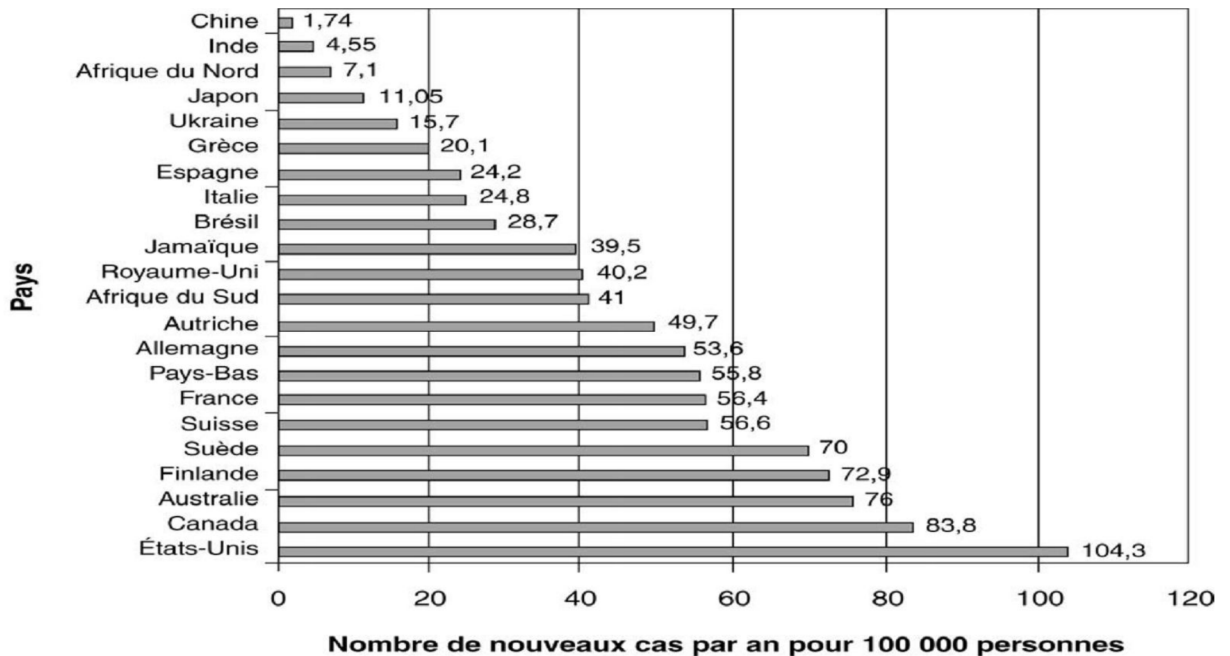


Figure 14 : Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année2000) [22]

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 Etats-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 [23,24].

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 [24,25].

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 'surdiagnostic' 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)[26]. 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 [27].

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 [28,29].

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 [30].

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 15) [31,32].

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 [23].

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 [31]

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 16) [34,35].

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 17)

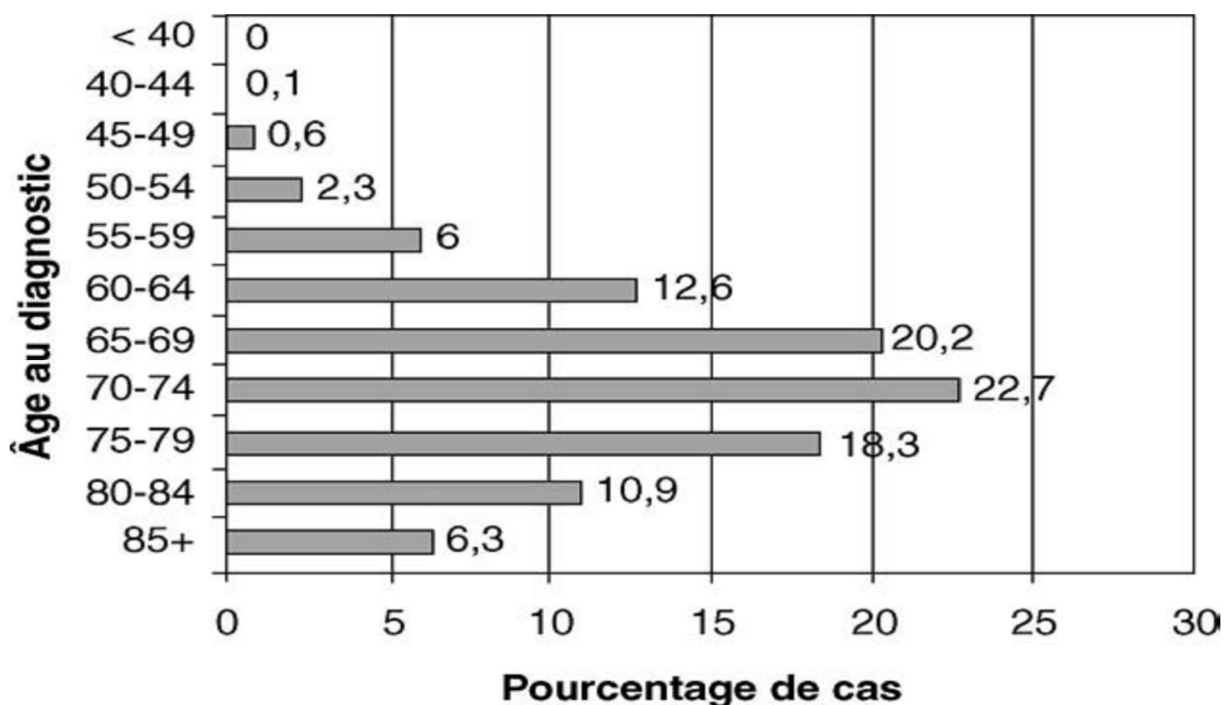


Figure 15 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge [33]

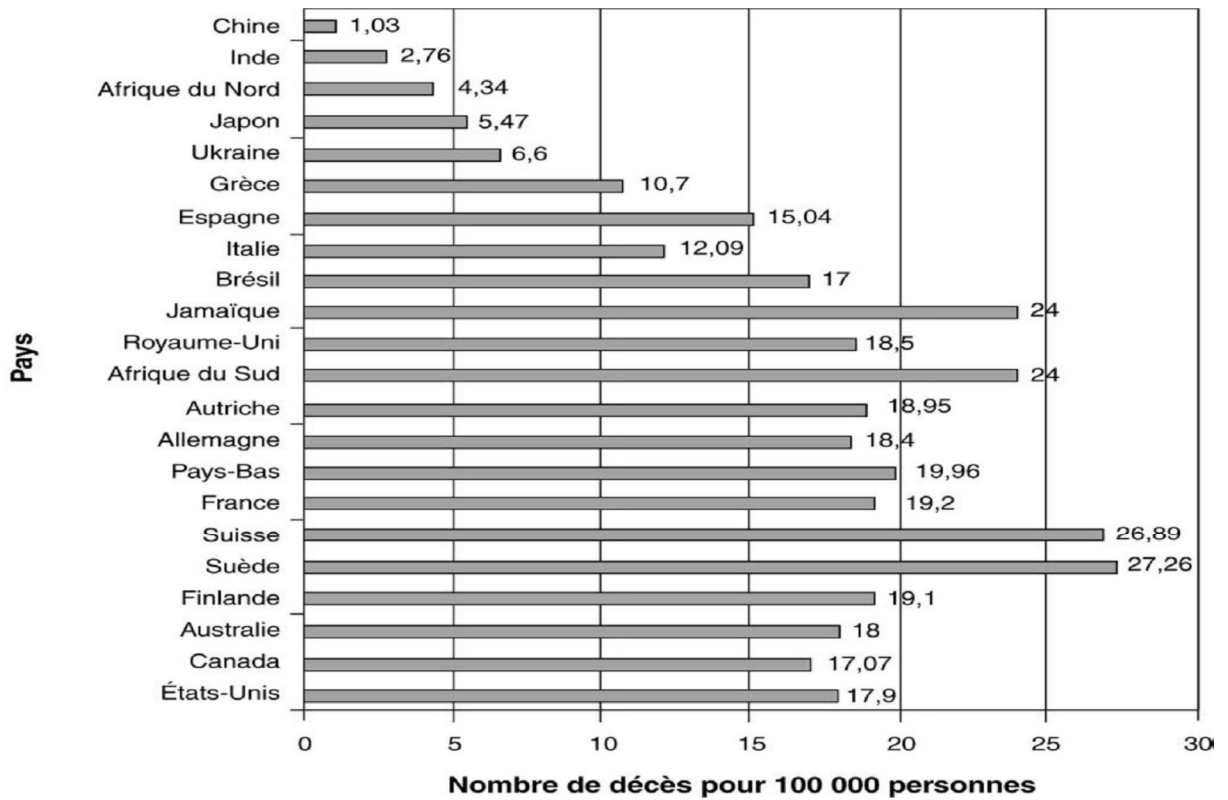


Figure 16 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (statistiques année 2000)

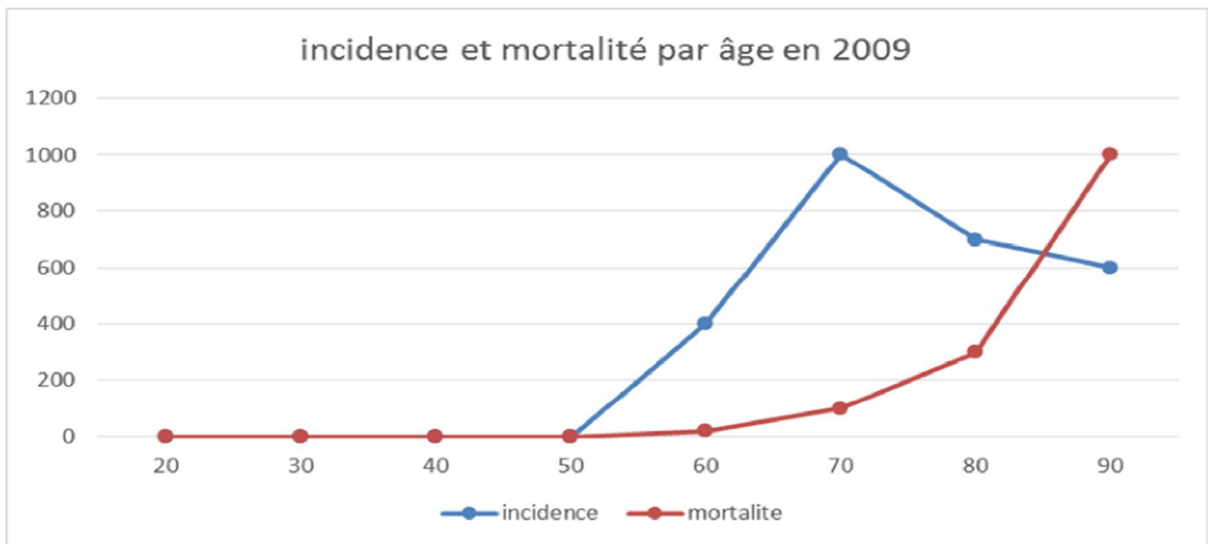


Figure 17 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

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 [36].

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 [37] et des analyses de ségrégation [38,39], ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie [35,40].

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 [41].

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) [40].

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) [25,38].

Depuis, plusieurs autres gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23) [42,43].

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 [44,45].

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 hormonodépendant.

a. Androgènes

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

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

Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale [46].

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 [47,48].

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 ostrogénique.

Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de cancer de la prostate chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone élevée [49].

a. Aliments à risque

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température [50].

L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linoléique) [51].

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 [52].

➤ 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 [52] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [53].

Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur d'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 [54].

➤ Lycopène

Il existe 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 [55].

➤ Sélénium

Ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante.

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

Une prévention aux doses étudiées (200 µg/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 pro apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [57].

A – 6 MARQUEURS BIOLOGIQUES

1. Antigène prostatique spécifique (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 La 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. [58]

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 kallikreines, son poids moléculaire est de l'ordre de 33KD, et sa demi-vie de 2à3 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 [59].

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 ⁻¹)	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 18 : Valeur prédictive positive du PSA pour le cancer de la prostate [60]

4. Les autres marqueurs biologiques : [58]

- **Les formes dérivées du PSA :**

- **ProPSA :**

C'est une préprotéine de 261 acides aminés, précurseur direct du PSA, pourrait aussi être disponible à 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%

- **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.

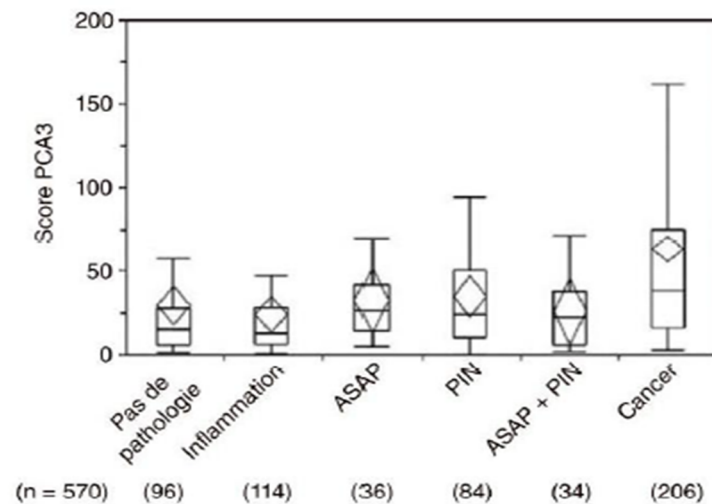


Figure 19 : Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés

- **Humain Kallikrein 2 :**

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

- **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/cm³ est évocateur du cancer.

A – 7 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 cytonucléaires.

A 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).

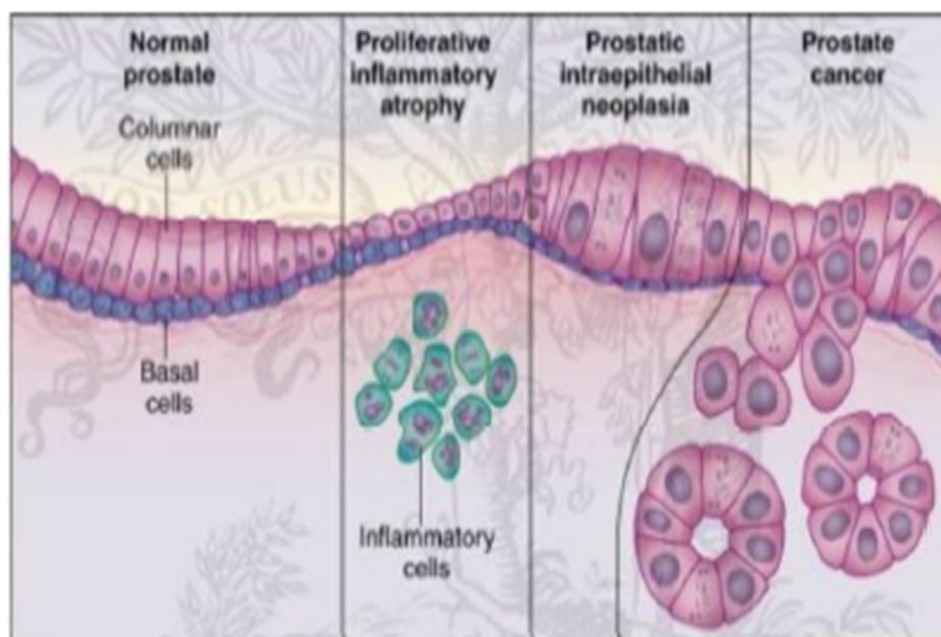


Figure 20 : Grading histologique [61]

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 [62], 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.(figure21,22)

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.

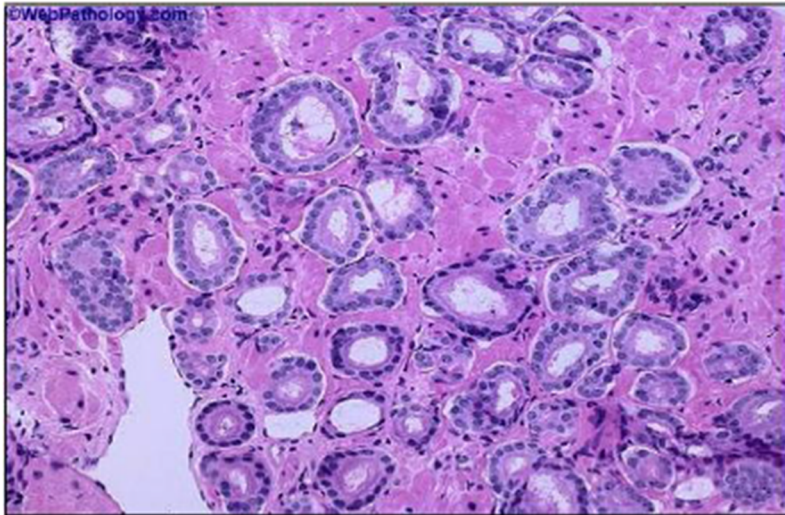


Figure 21 : Foyer carcinomateux grade 2 [61]

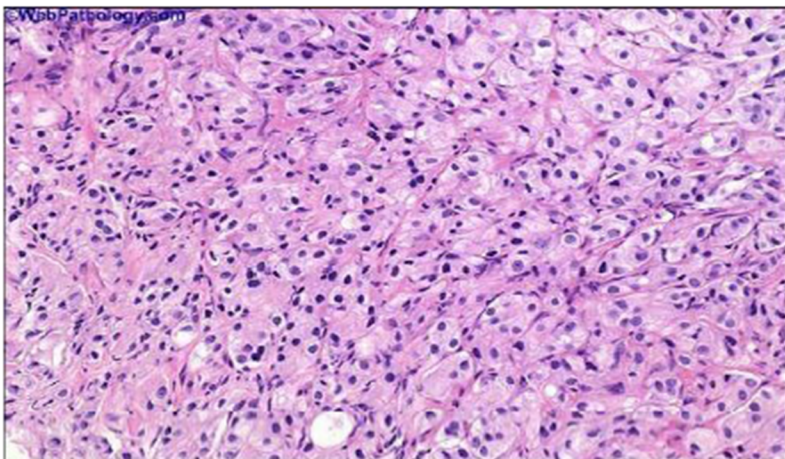


Figure 22 : Foyer carcinomateux grade 5 [61]

b. Le score de Gleason (GS) :

Le score de Gleason est un score histo-pronostique du cancer de la prostate. C'est le facteur pronostique du cancer de la prostate.[63]

En 1966, D.F. Gleason a proposé une classification histopronostique des cancers de la prostate basée sur une cohorte de 270 patients du Minneapolis Veterans Administration Hospital .[64]

Le tissu prostatique comporte plusieurs composants : un tissu glandulaire, un tissu musculaire lisse et un tissu stromal.

Le cancer de la prostate est un adénocarcinome issu de la transformation tumorale des glandes prostatiques.

Ce score est fondé sur trois règles :

- au sein d'une même prostate, il peut exister plusieurs populations tumorales ;
- ces populations tumorales peuvent être de grade différent ;
- plus l'architecture de la glande est détruite, plus le pronostic est mauvais. [63]

Ce système toujours en vigueur aujourd'hui repose sur l'interprétation de la disposition architecturale de la prolifération tumorale observée à faible grossissement (objet×4 et/ou 10), sans tenir compte des aspects cytologiques de la tumeur. Seuls les deux grades architecturaux les plus représentés, allant du grade 1 le plus différencié au grade 5 le moins différencié, étaient pris en compte pour définir le score de Gleason. [64]

Le grade 1 est ainsi pratiquement identique à la glande normale et ne se distingue que par des modifications cellulaires, le 3 voit apparaître des petites glandes presque jointives, le 5 une destruction complète des glandes et la présence uniquement d'amas cellulaire tumoral.

Lorsque plusieurs populations tumorales différentes sont présentes au sein de la glande, le score de Gleason est alors la somme des grades des deux populations tumorales les plus fréquentes. Il peut aller ainsi de 2 (soit 1 + 1) noté 1–1 à 10 (soit 5 + 5) noté 5–5.

Le score de Gleason permet de définir l'agressivité des tumeurs entre :

- les tumeurs de score de Gleason 6 (3–3) : tumeurs peu différenciées et peu agressives ;
- les tumeurs de score de Gleason 7 (3–4 ou 4–3) moyennement différenciées : dans cette catégorie, les tumeurs de score de Gleason 4–3 sont plus agressives que les tumeurs de score 3–4 ;

Les tumeurs regroupant les tumeurs de score de Gleason 8– 9–10, tumeurs très indifférenciées et très agressives.

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

- sur les biopsies de prostate qui ne reflètent qu'une partie de la glande prostatique, le score de Gleason est constitué sur chaque biopsie présentant de la tumeur par la somme du grade le plus représenté et du grade le plus élevé. Quand le grade 4/5 est prédominant, les grades 2/3 sur moins de 5 % de la biopsie doivent être ignorés.
- sur la pièce de prostatectomie totale où l'ensemble du tissu prostatique est analysé, le score de Gleason est calculé comme la somme des grades des deux foyers les plus représentés. S'il existe une population de grade 2/3 représentant moins de 5 % de la tumeur, son grade n'est pas inclus au score de Gleason. S'il existe au sein de la tumeur, un troisième foyer tumoral de grade 4/5 différent des deux premiers, son grade de Gleason doit être indiqué ainsi que le pourcentage de tumeur qu'il représente (même s'il représente moins de 5 % de la tumeur) en plus du score de Gleason des deux foyers principaux.

Le score de Gleason ne peut être donné après traitement par hormonothérapie, radiothérapie externe ou curiethérapie. [63]

➤ **Grade1** :

Définit initialement par D.F. Gleason comme une prolifération de glandes régulières bien dessinées dont la taille est sensiblement identique à celles des glandes normales, correspond en fait à un foyer d'adénose ou hyperplasie adénomateuse atypique.

➤ **Grade2** :

Il s'agit de foyers tumoraux nodulaires bien limités à faible grossissement, constitués de glandes tumorales de taille assez semblables et uniformes séparées par un fin stroma. Le cytoplasme des cellules tumorales est abondant et clair. Compte tenu de l'architecture relativement régulière et de la difficulté à voir les nucléoles.

Le diagnostic de cancer est parfois hésitant. Ce grade est retrouvé le plus souvent sur les fragments de résection transurétrale de prostate (RTUP) et sur les pièces d'adénomectomie.

➤ **Grade3** :

Se caractérise par une prolifération de glandes tumorales, de taille et de forme irrégulière s'insinuant entre les glandes prostatiques normales. Les glandes tumorales sont tantôt arrondies, tantôt étirées, allongées ou tortueuses, séparées les unes des autres, à tel point qu'entre deux glandes on pourrait y placer une troisième. Le cytoplasme est éosinophile et renferme un noyau dont le nucléole est bien visible.

➤ **Grade4** :

Se définit par la perte des glandes et/ou par la fusion des glandes. Une des controverses du grade 4 est la perte des structures glandulaires. La persistance de glandes de petites tailles non fusionnées, mais présentant

encore des lumières glandulaires, ne doit pas être interprétée comme étant de grade 4 mais de grade 3.

Les massifs cribriformes du carcinome ductal, avec persistance de cellules basales, sont de grade 4.

Les cellules tumorales sont d'aspect plus basophile et peuvent être organisées en cordons ou massifs cribriformes, recreusés de petites cavités glandulaires mais dont les limites en périphérie apparaissent irrégulières.

La forme hypernéphroïde (qui se rencontre classiquement sous hormonothérapie) est caractérisée par des nappes de cellules à cytoplasme clair.

➤ **Grade5:**

Se caractérise par la perte de la différenciation glandulaire. Les cellules tumorales le plus souvent basophiles s'organisent en nappes, cordons ou travées, ou restent isolées.

L'aspect de comédocarcinome caractérisé par des massifs tumoraux pleins ou cribriformes renfermant des foyers de nécrose tumorale éosinophile avec la présence de cellules tumorales nécrosées est également gradé en 5. [64] (figure23, 24)

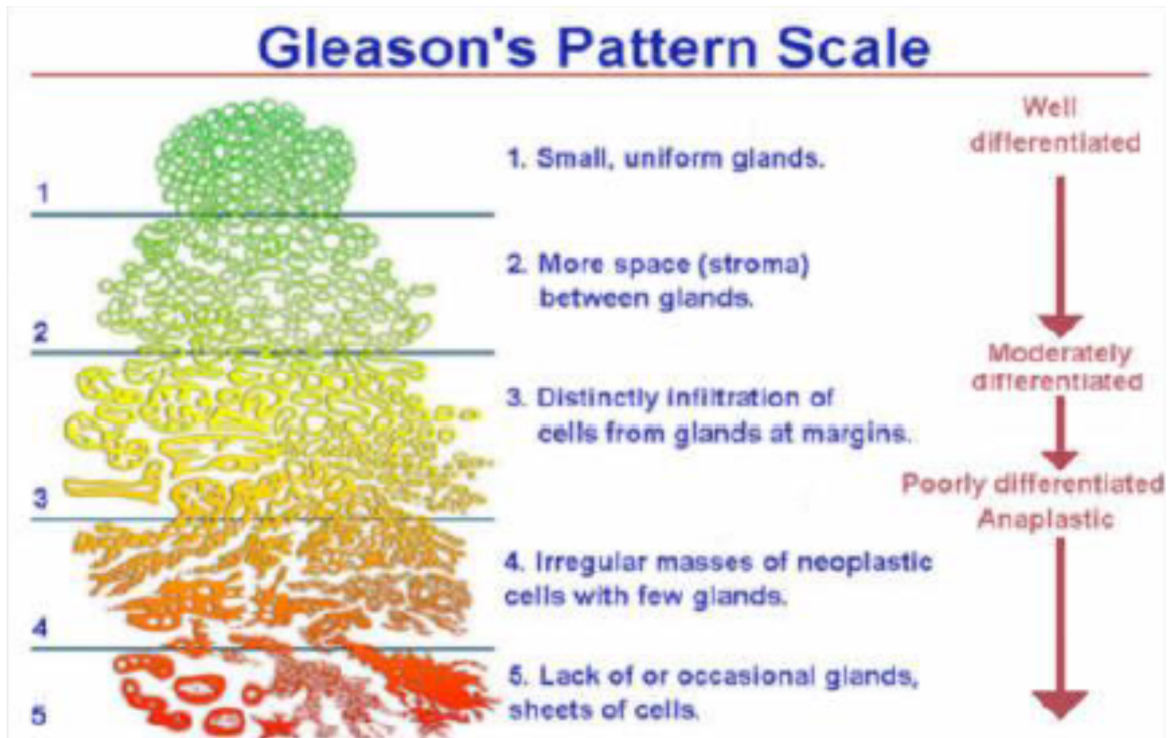


Figure 23 : Représentation histologique du GS

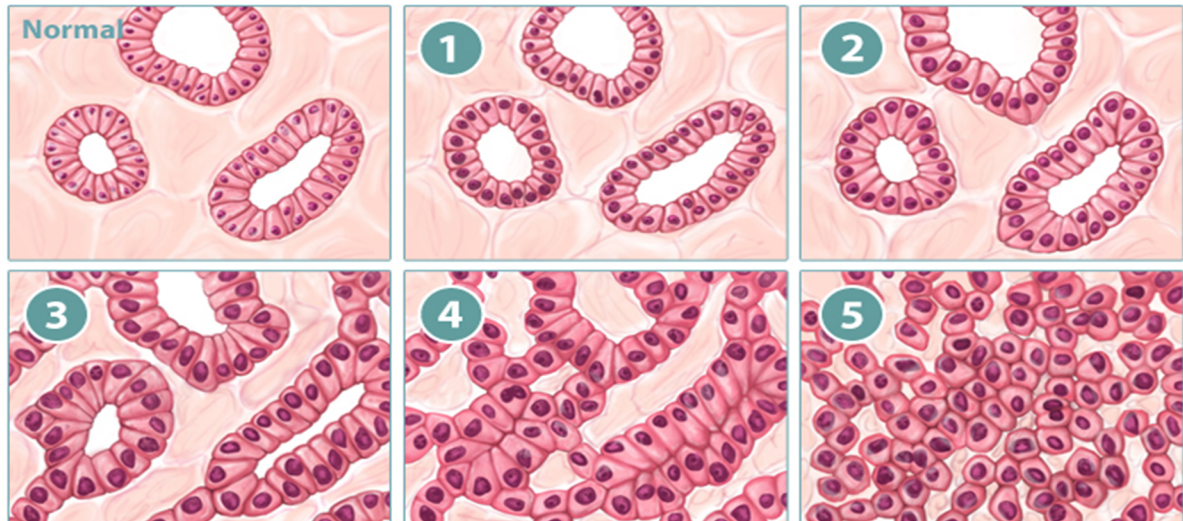


Figure 24 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason [65]

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 [66].

Puis vers les vésicules séminales par contigüité 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 [67].

e. Les aspects cliniques :

Le CaP peut rester latent pendant 11 à 12 ans voire 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, œdème 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 [68].

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 [69].

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.

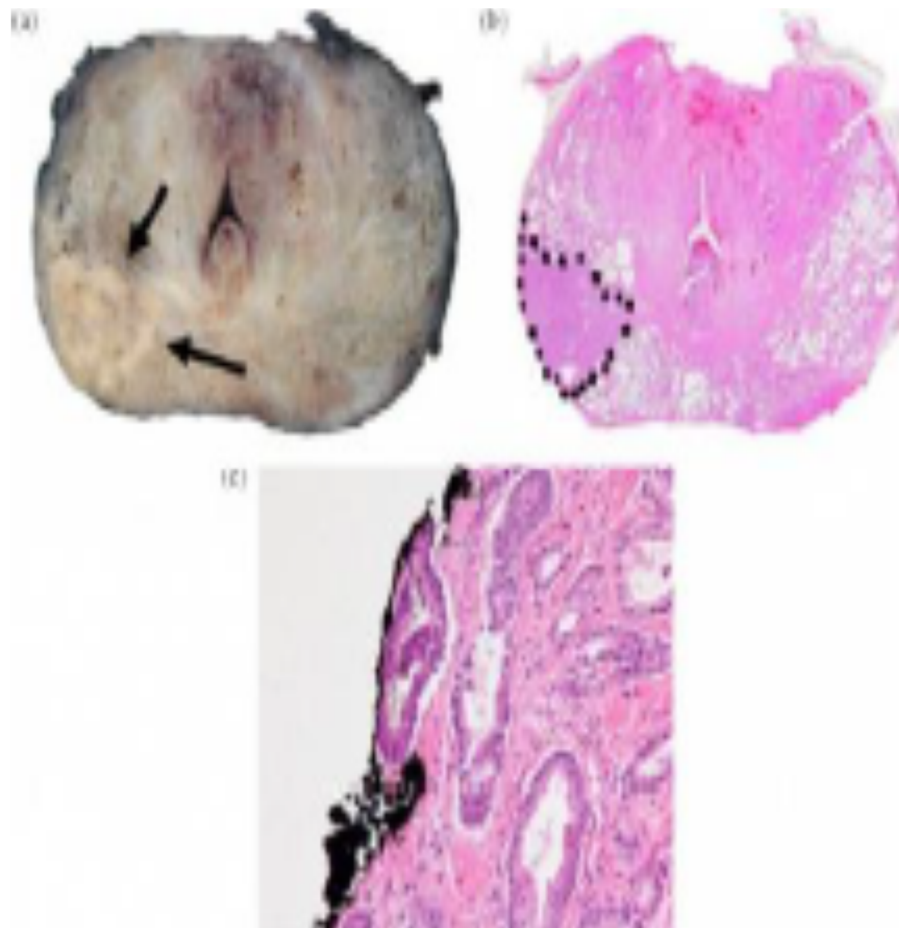


Figure 25 : (a), (b), (c) marges chirurgicales positives

B. DEPISTAGE INDIVIDUEL OU DIAGNOSTIC ULTRA PRECOCE

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 [70].

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

Tableau I : Cancer de la prostate et critères de l'OMS [71]

2. Situation actuelle du sujet :

Ce cancer représente la cinquième cause de tumeur masculine tous âges confondus dans le monde, et la 2^{ème} 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 inférieure à celle des cancers autoptiques. En effet, les séries autoptiques parlent de la présence du cancer chez 55% des hommes dans leur 5^{ème} décennie et chez 64% dans leur 7^{ème} décennie [72].

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

Albertson [67] 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 [73] et européenne [74] respectivement, contre une baisse non significative dans l'étude américaine [75].

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 échoguidée (12 prélèvements).

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, et hémospérme.

-Stade métastatique :

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

- ❖ Insuffisance hépato-cellulaire en rapport avec une métastase hépatique
- ❖ Dyspnée, douleur thoracique, un Sd d'épanchement pleural (lâcher de ballon sur la radio du thorax) en rapport avec une extension vers le poumon.

- ❖ Déficit sensitivo-moteur en rapport avec une métastase cérébrale ou une compression médullaire (Sd de la queue de cheval).
- ❖ Des douleurs osseuses surtout au niveau du bassin et du rachis dorso-lombaire.
- ❖ Altération de l'état général (AEG)

2. Le toucher rectal

Indiqué chez tout patient de plus de 50 ans ou consultant pour troubles mictionnels, il est positif lorsqu'on suspecte une induration nodulaire intéressant tout ou une partie d'un ou des deux lobes prostatiques, mais aussi lorsqu'il existe une asymétrie de consistance ou de volume de la glande.

Sa sensibilité est médiocre puisqu'il méconnaît un cancer sur deux. Mais il reste recommandable en association avec le PSA, car 25% des cancers à PSA normale sont diagnostiqués grâce au TR. Il est sensible dans 53.2%, spécifique dans 83.6% avec une valeur prédictive positive de l'ordre de 17.8%. [76]

3. Les examens paracliniques :

3.1. Bilan à visée diagnostique :

a. Bilan biologique :

- **Dosage du PSA**

Ses caractéristiques biologiques et épidémiologiques ont été détaillées dans un chapitre précédent.

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 toucher rectal 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.[76]

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 26).

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 [70]

- **Préparation du malade :**

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

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

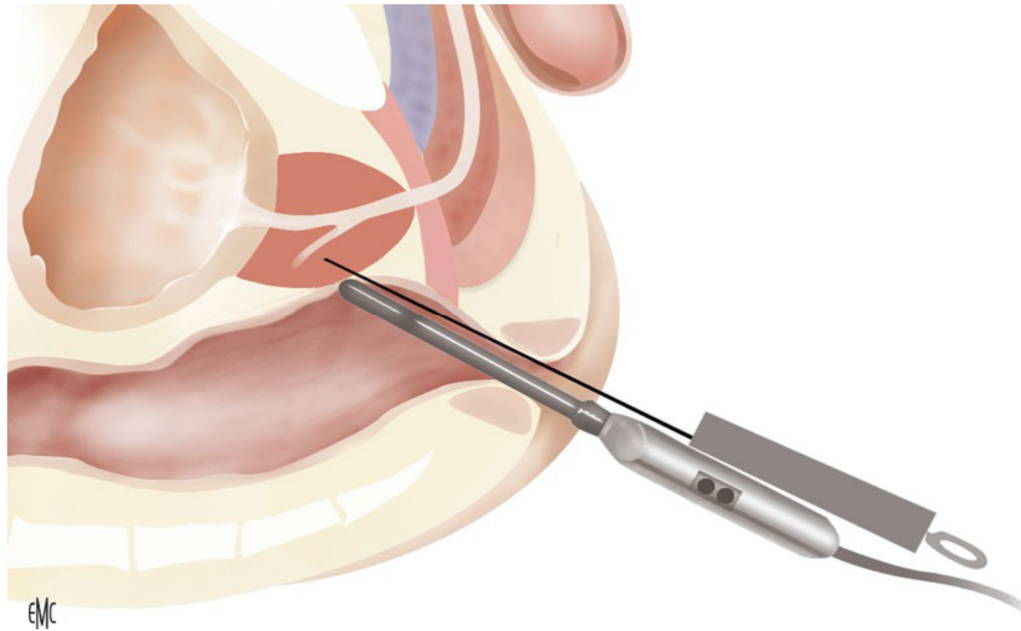


Figure 26 : Biopsies échoguidées par voie transrectale [10]

- **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 [77]. (Figure 27)

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.

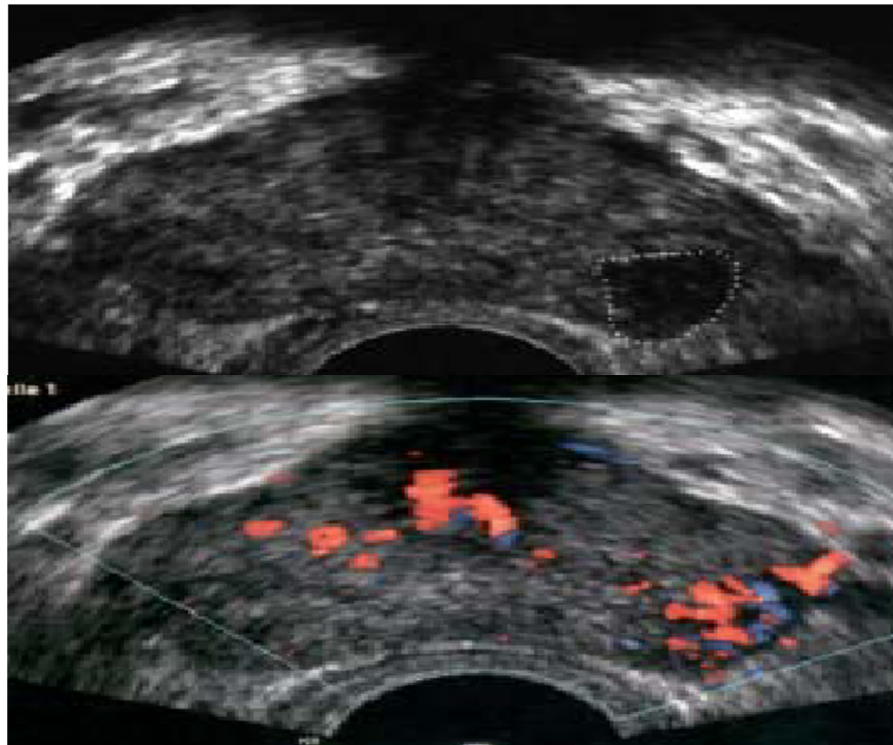


Figure 27 : image hypoéchogène prostatique hypervascularisée au doppler

- **Technique de l'intervention :**

Une anesthésie locale par la lidocaïne 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 [79].

Les carottes seront ensuite confectionnées dans 6 flacons, à raison de deux biopsies par flacon et par sextants dûment étiquetées [70].

En cas de prélèvement dirigé sur une zone suspecte, les carottes biopsiques seront placées dans un flacon à part.

- **Complications :**

Les complications les plus graves sont infectieuses, il peut s'agir d'une prostatite aigüe 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 [80] et antibioprophylaxie [81].

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.

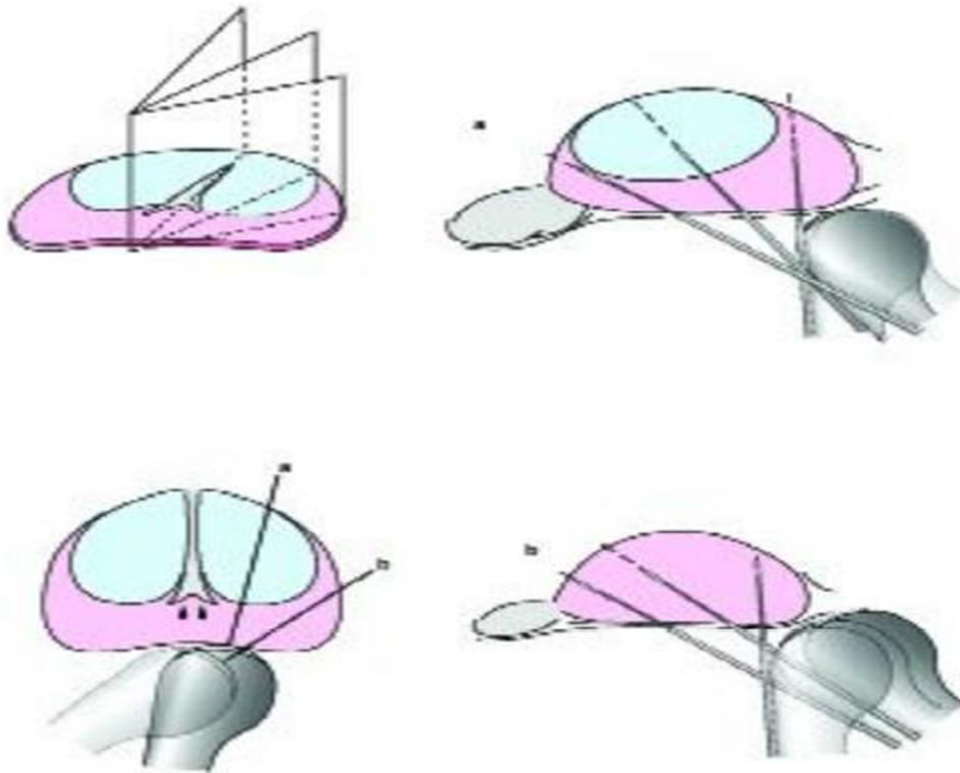


Figure 28 : orientation des biopsies prostatique [78]

- **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 extracapsulaire ou engainement périnerveux sont des facteurs prédictifs de cancer localement avancé et doivent être mentionnés [79].

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 [77].

- **Résection trans-urétrale de la prostate :**

Parfois le diagnostic de cancer est posé fortuitement sur des copeaux de résection à l'occasion d'une résection endoscopique trans-urétrale d'un adénome prostatique ou encore sur pièce d'adénomectomie, le risque atteint 11% [82].

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

3.2. Bilan d'extension :

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

La tumeur est ensuite classée selon la classification TNM.

a. Bilan clinique :

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

Par contre l'extension locorégionale est assez clairement appréciée. Ainsi, une infiltration des vésicules séminales, de la base vésicale, du rectum, de l'apex prostatique, voire un blindage pelvien peuvent être précisés rien qu'à l'examen clinique [83].

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 [67].

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 [83].

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.

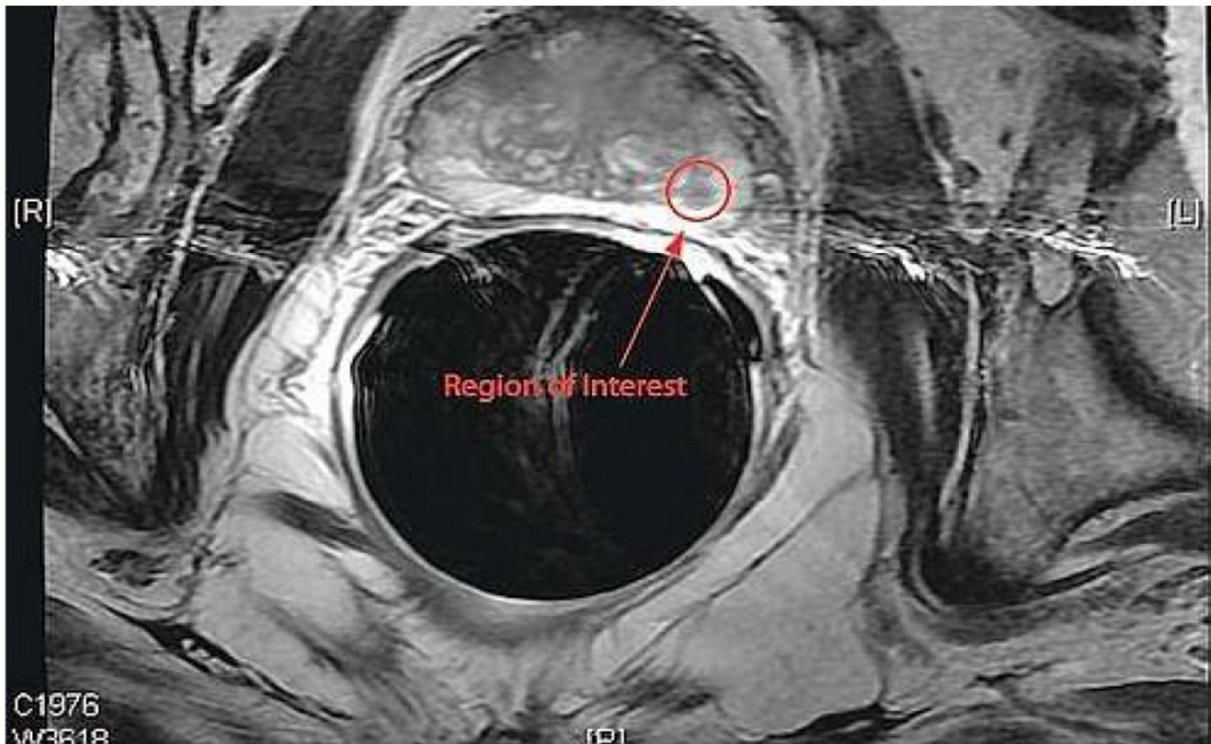


Figure 29 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite [84]

⇒ **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'année. Mais la difficulté à explorer des volumes étendus a limité la diffusion de l'examen.

En effet l'IRM est plus sensible à l'activité ostéoblastique néoplasique avant qu'il ne soit perceptible à la scintigraphie. Elle 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 80% des cas. [85]

- **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 le repérage des lésions osseuses 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. [85]

En cas d'images d'hyperfixation douteuses, 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 la prostate de risque intermédiaire et à haut risque D'Amico.

- **Curage ganglionnaire :**

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

Indiqué si le taux de PSA dépasse 10ng/ml, un score de Gleason>7, une prédominance des hauts grades ou encore suspicion de tumeur localement avancé. [85]

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 et leurs branches. [86]

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< 10ng/ml ont un très faible risque de développer des métastases ganglionnaire. En plus, un ganglion positif est considéré comme facteur de mauvais pronostic, et signe la présence de maladie tumorale concomitante à distance.

Ceci montre que le curage étendu n'a aucun bénéfice thérapeutique ou pronostique supplémentaire, et qu'un curage standard ; conservant la chaîne iliaque interne ; est largement suffisant pour la bas risque de D'Amico (figure 30).

- **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 l'IRM du squelette axiale 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 3 ng/ml en cas de progression biologique après un traitement local.

Le PET-Scan n'est pas recommandé actuellement dans le diagnostic précoce et le suivi du cancer en échec thérapeutique.

- **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

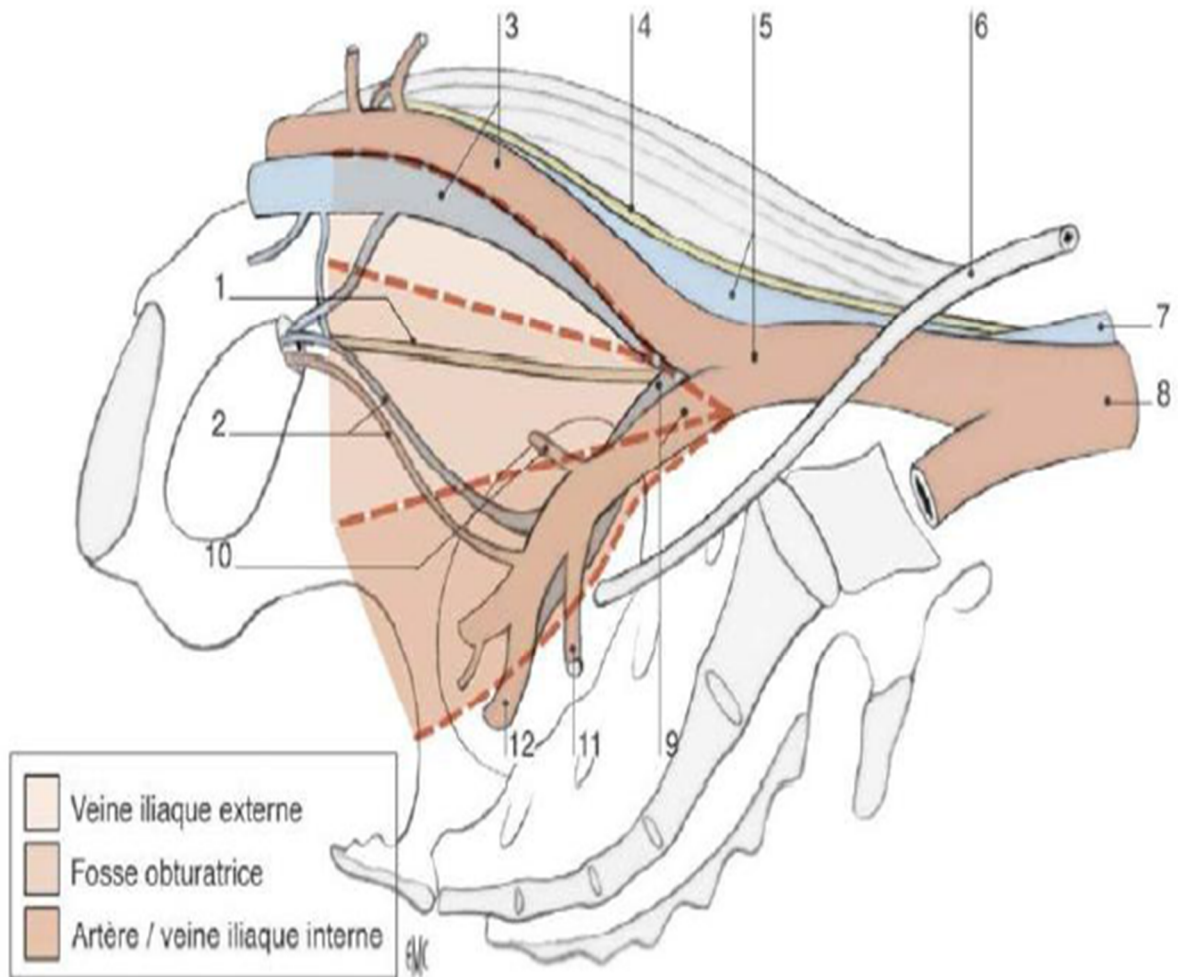


Figure30 :l'étendue de la lymphadénectomie pelvienne comprend les régions suivantes : le long de la veine iliaque externe, de la fosse obturatrice et des deux côtés de l'artère iliaque interne. 1. Nerf obturateur ; 2.Artère/veine obturatrice ; 3. Artère/veine iliaque externe ; 4.Nerf génitofémoral ; 5.Artère/veine iliaque commune ; 6.uretère ; 7.Veine cave ; 8. Aorte ; 9.Artère/veine iliaque interne ; 10.Artère lutéale supérieure ; 11.Artère vésicale supérieure ; 12.Artère vésicale inférieure [87].

e. Stadification tumorale :

Le cancer de la prostate peut être :

- Localisé ou intracapsulaire : au stade initial, les lésions intraglandulaires cancéreuses ou néoplasies intraépithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique ;
- Non localisé ou extracapsulaire : les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares) » [3].
- 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) [62].

Classification TNM 2010 (non modifiée en 2015) [88]

Classification clinique :

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

Classification anatomopathologique (pTNM):

- **pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie**
- **pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)**
 - ⇒ pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - ⇒ pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - ⇒ pT2c : Atteinte des deux lobes
- **pT3 : Extension au-delà de la capsule**
 - ⇒ T3a : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical
 - ⇒ T3b : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
- **T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne).**

Reliquat tumoral post-opératoire (R) :

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

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

Classification de D'Amico :

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

- **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.

C. TRAITEMENT

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-géiatres, les options thérapeutiques sont les suivantes :

D-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.

1. Prostatectomie radicale (PR) :

La première PR pour cancer a été réalisée par voie périnéale en 1902. En 1945, Millin décrivait la voie d'abord rétropubienne de la prostate. Ce n'est qu'en 1983, soit 38 ans après, que Walsh a défini de manière beaucoup plus précise et reproductible les bases de cette chirurgie qui était restée jusqu'alors confidentielle et à très haut risque hémorragique [89].

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

La prostatectomie radicale est le traitement le plus ancien à visée curative des cancers de la prostate à un stade localisé. Elle est généralement associée à un curage ganglionnaire iléo-obturateur. La mortalité est quasi nulle (< 1 %).

La plus importante des complications tardives est l'incontinence urinaire de degré variable < 25% légère à totale [89].

La dysfonction érectile est l'autre complication tardive majeure dont l'incidence varie avec de nombreux facteurs, en particulier l'âge et la possibilité de conserver les nerfs érecteurs (en moyenne 50 à 60 % d'impuissance) [90].

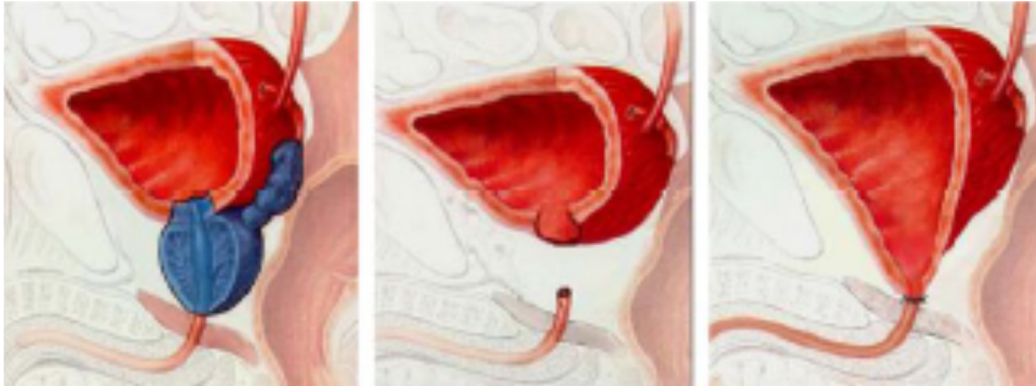


Figure 31 : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale



Figure32 : Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal



Figure 33: Incision pubienne sous ombilicale

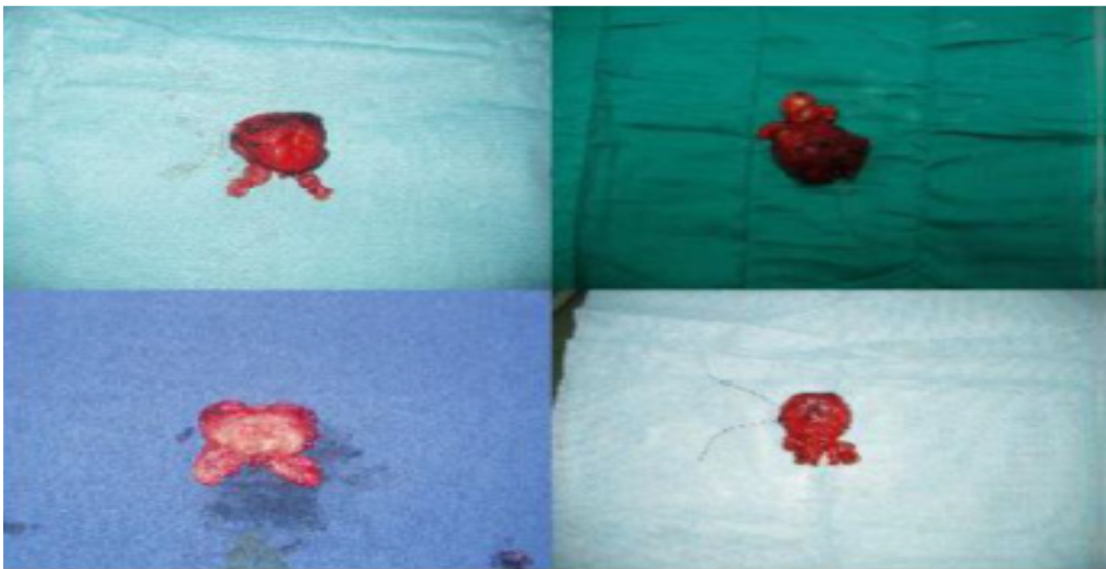


Figure 34 : Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale

2. Radiothérapie externe :

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

La toxicité aiguë, constante, est principalement urinaire avec une pollakiurie et une dysurie, une rectite et une diarrhée. Cette toxicité chez certains malades est réversible en quelques semaines après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de rectorragies (5 à 10 %) pouvant nécessiter un traitement local, de sténose urétrale (moins de 5 % des cas), d'hématurie ou de pollakiurie avec une vessie de petit volume (moins de 5 % des cas) [91].

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

3. Curiethérapie :

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

Les effets secondaires sont retardés de quelques semaines, à type de difficultés mictionnelles et de douleurs pelviennes. Les risques d'incontinence sont très faibles<11% et seulement 20 à 28% des patients présentent une DE séquellaire dans les années qui suivent le traitement [92].

4. Hormonothérapie :

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

Les anti androgènes (stéroïdiens ou non) bloquent au niveau cellulaire l'action des androgènes. Ils sont parfois utilisés conjointement aux analogues de la LHRH pour obtenir un blocage androgénique complet.

Les effets secondaires des traitements hormonaux sont l'impuissance avec baisse de la libido et les risques thrombo emboliques [93].

L'hormonothérapie est indiquée également à titre adjuvant associée à une radiothérapie locale pelvienne après échec biologique et augmentation progressive du PSA annonçant l'arrivée des métastases.

D-2 : 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, péri cicatricielle 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.

D. PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES OSSEUSES

E-1 : définition et physiopathologie

Les métastases osseuses sont la voie de dissémination privilégiée des CP.

Elles sont présentes chez 60% à 80% des patients présentant un CP avancé, et constituent l'unique site métastatique dans près de 92% des cas [94].

La survenue de localisations secondaires osseuses marque un tournant évolutif d'un point de vue pronostique. Elle est à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité (douleurs osseuses, fractures, compression médullaire, insuffisance hématopoïétique).

Leur diagnostic précoce est donc indispensable pour une prise en charge adaptée, lors du bilan initial ou en cas de récurrence biochimique occulte. La dissémination est de type hématogène, notamment via les plexus veineux para vertébraux de Batson expliquant la fréquence des atteintes rachidiennes et costales [95].

La distribution squelettique des métastases osseuses des CP suit une distribution superposable à celle de la moelle osseuse hématopoïétique d'un individu adulte.

Si dans la majorité des cas les métastases des CP sont ostéocondensantes, l'atteinte ostéolytique ou mixte est présente chez près de 20% à 30 % des patients, comme cela a été démontré par Cheville et al. Sur une série de fractures pathologiques traitées chirurgicalement [96].

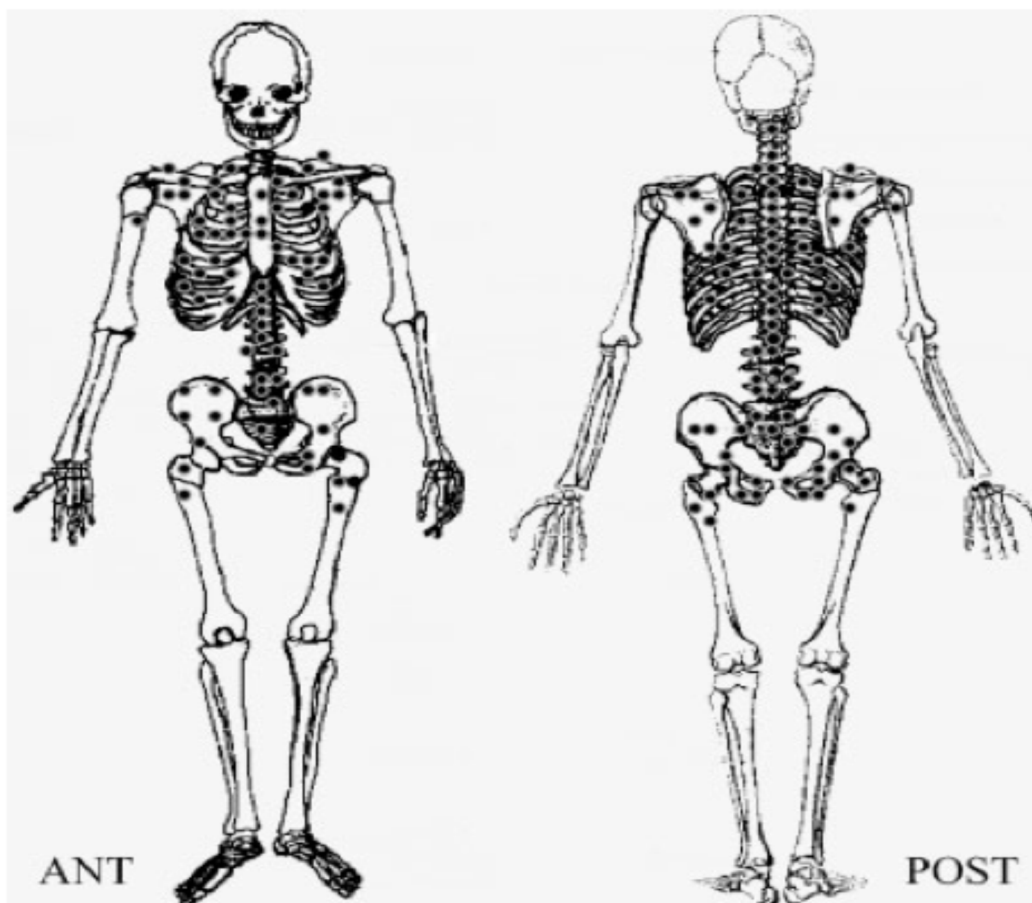


Figure 35 : Distribution des métastases osseuses chez 136 patients atteints de cancer de la prostate d'après Imbriaco et al [97].

Les cellules cancéreuses prostatiques, en fonction de leurs degrés de différenciation, ont une expression variable des récepteurs aux intégrines, leur conférant une capacité à développer des interactions avec leur microenvironnement, à travers des liaisons avec différentes intégrines.

Ceci pourrait ouvrir la voie à des thérapies ciblées, mais le type exact des différentes intégrines impliquées dans la genèse des métastases osseuses demeure inconnu.

D'un point de vue schématique on peut distinguer 6 étapes aboutissant à l'apparition d'une dissémination osseuse où les intégrines sont la clé de voûte de ce processus dynamique [98] :

- départ du site tumoral primitif en traversant le tissu de soutien.
- intravasation au sein de la microcirculation.
- survie au sein de la circulation sanguine : les cellules cancéreuses y subissent l'assaut du système immunitaire et s'en protègent en « voyageant » sous la forme de caillot de fibrine.
- extravasation vers le site métastatique : les cellules de CP se lient 8 à 10 fois plus à l'endothélium de la moelle osseuse qu'aux autres endothéliums.
- croissance au sein du tissu osseux.
- interactions avec les ostéoblastes et les ostéoclastes à l'origine d'un remodelage permanent du tissu osseux.

La production de facteurs de croissance par les cellules tumorales stimule l'activité ostéoblastique et augmente la libération du ligand RANK par les ostéoblastes, ce qui augmente l'activité des ostéoclastes, aboutissant à un cercle vicieux .la conséquence est une destruction osseuse accrue et une progression du tissu tumoral accélérée.

E-2 : Sites et symptômes :

L'adénocarcinome de la prostate se propage le plus souvent dans les zones bien vascularisées du squelette tel que la colonne vertébrale, côtes, crâne, la partie proximale et les extrémités des os longs.

Les métastases osseuses sont souvent symptomatiques et sont habituellement la cause de la diminution significative de la qualité de vie des patients.

Les métastases osseuses peuvent causer des douleurs osseuses intermittentes ou constante une leucopénie une l'hypercalcémie, et des fractures pathologiques.

Moins fréquemment, au niveau de la colonne vertébrale, elles peuvent causer des troubles nerveux, un syndrome de compression de la moelle épinière. [99]

Les techniques d'imagerie permettant la détection de ces métastases osseuses sont développées dans le chapitre d'imagerie-bilan d'extension.

MATERIELS

ET METHODES

Nous avons exploité, de manière rétrospective, les dossiers médicaux de 348 patients, pris en charge pour cancer de la prostate à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV), entre janvier 2001 et décembre 2010.

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir d'une base de données, disponible aux archives des Services d'Urologie et d'anatomie pathologique de l'HMIMV.

L'analyse statistique était réalisée chez les patients qui avaient subi une biopsie prostatique échoguidée, dont l'histologie était en faveur d'un cancer de la prostate.

Ces hommes avaient tous en plus de la biopsie, le TR, les résultats du PSA sérique, et une scintigraphie osseuse.

Les patients ayant eu une thérapie antérieure pour une affection de la prostate, une déprivation des androgènes, une chirurgie de la prostate par résection ou taille vésicale, ont été exclus de l'étude.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant la pertinence du test de Fisher, via un logiciel statistique (SPSS).

Les scintigraphies osseuses ont été pratiquées, utilisant la même molécule isotopique le technétium-99m HDP. La dose de Tc-99m HDP utilisée était d'environ 20mCi (740MBq). La numérisation était effectuée par une seule tête de gamma caméra.

Les scintigraphies osseuses ont été examinées par deux radioisotopistes seniors.

Les biopsies prostatiques ont été effectuées par les urologues sous guidage échographique transrectal.

Les tissus recadrés ont été envoyés au département d'histopathologie et biologie cellulaire de notre hôpital, pour le diagnostic du cancer, son siège, son étendu et son agressivité.

RESULTATS

-Dans notre série les patients de notre série étaient âgés de 49 à 78 ans, avec un âge moyen de **68 ans**.

-Les taux de PSA étaient compris entre 2 à 298 ng/ml, avec une valeur moyenne de **32,16 ng/ml**.

-L'intervalle moyen de temps entre la détermination du PSA et la scintigraphie osseuse était **29 jours**.

1. Selon le taux de PSA

Nos malades ont été classés en 4 groupes, en fonction de leur taux de PSA initial. (**Graphique1**)

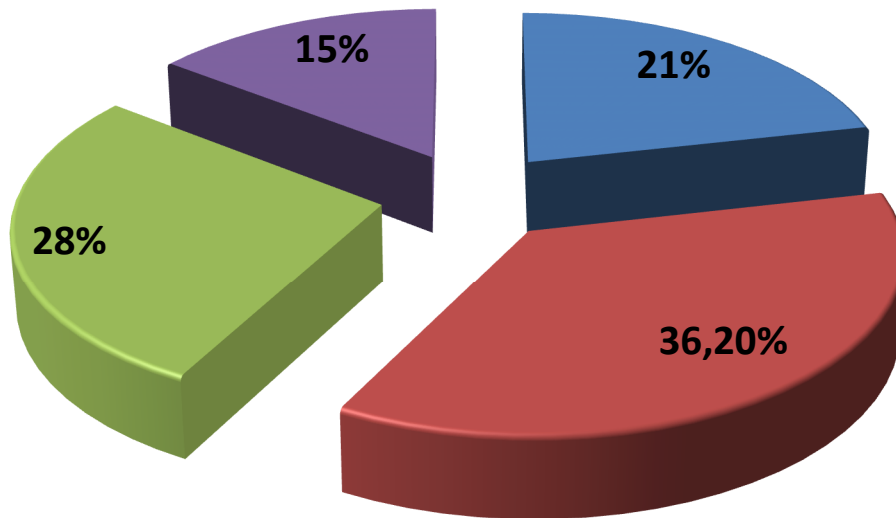
a) Le premier groupe avait des taux de PSA variant de **2 à 10 ng/ml** (n=75).

Le deuxième groupe avait des taux **de PSA entre 10ng/ml et 20ng/ml** (n=126).

b) Le troisième groupe avait des taux de PSA variant de **21 à 100 ng/ml** (n=96).

c) Et le quatrième groupe avait des taux de **PSA > 100 ng/ml** (n=51).

graphique1:Répartition des patients selon les niveaux de PSA

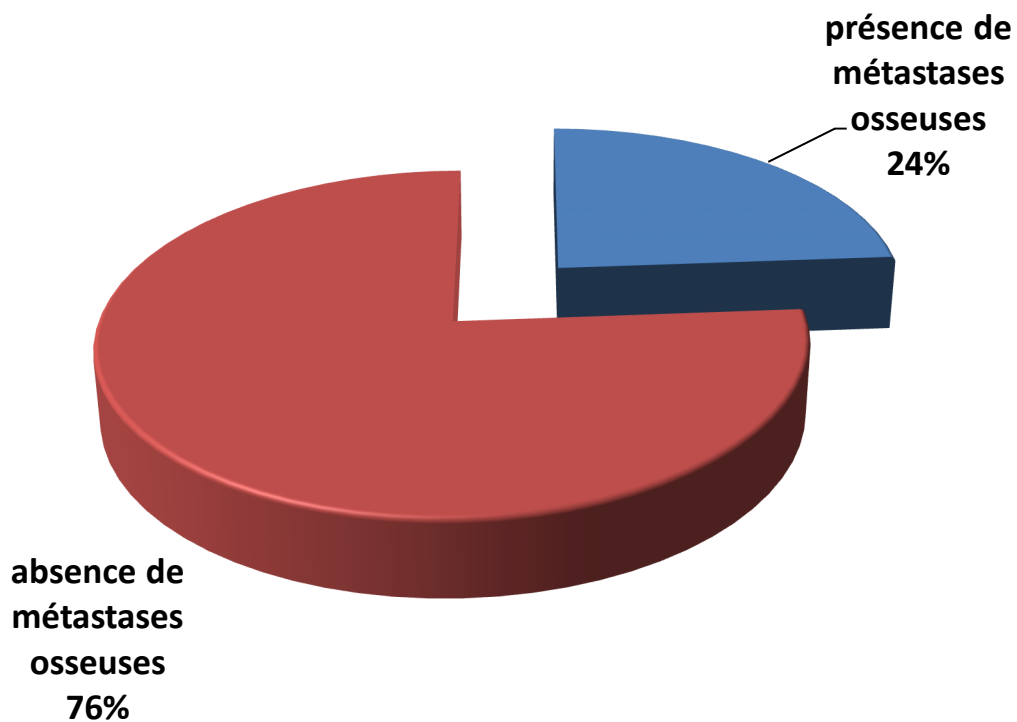


- groupe 1:PSA=2 à10ng/ml
- groupe 2: PSAentre 10 et 20 ng/ml
- groupe 3:PSA entre 20 et 100ng/ml
- groupe 4:PSA>100ng/ml

2. Selon la scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse réalisée dans le cadre du bilan d'extension de tout CaP diagnostiqué, avait permis de mettre en évidence des métastases osseuses chez **83 sur 348 patients biopsiés** . (Graphique2)

Graphique2:répartition des 348 patients selon les résultats de la scintigraphie osseuse

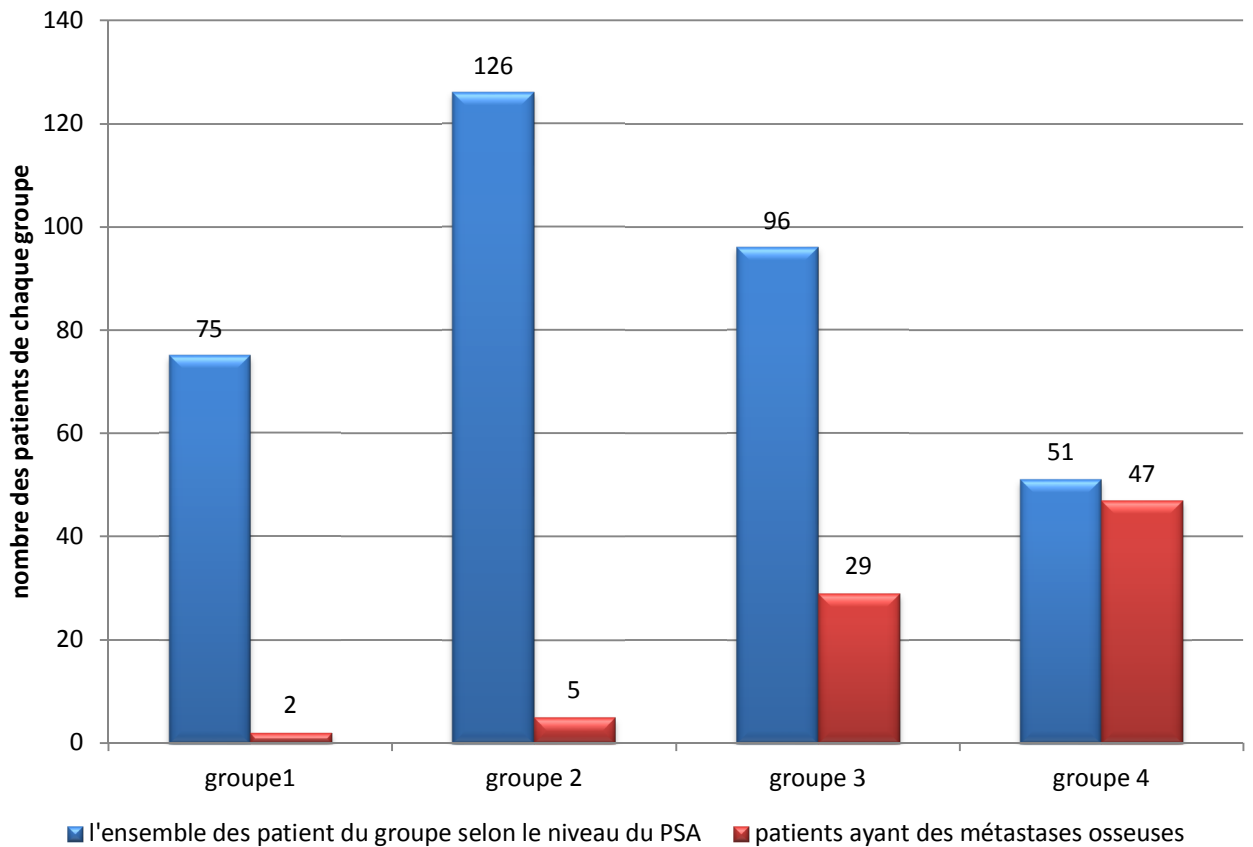


Sur notre étude observationnelle nous avons pu dégager les points suivants :

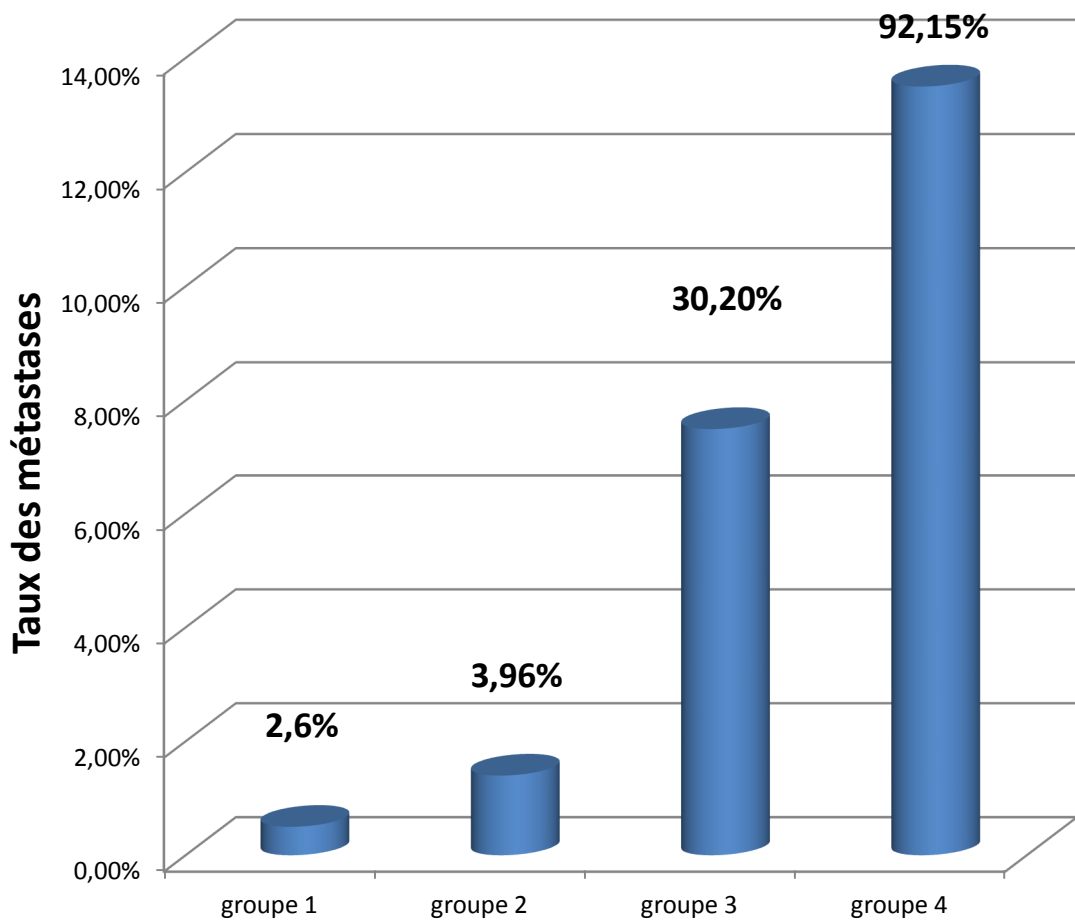
-La prévalence des métastases osseuses sur la scintigraphie osseuse augmente progressivement avec le niveau de PSA, passant de **2,6%** (2sur75 cas) pour un niveau de **PSA<10ng/ml**, à **92,15%** (47sur51cas) pour le niveau de **PSA>100ng/ml**. (Graphique 3)

-L'évaluation de la probabilité de la métastase osseuse selon le niveau du PSA est illustrée sur les graphiques suivants :

Graphique3:Répartition des 83 malades ayant des métastases osseuses selon leurs niveaux du PSA



Graphique 4: résultats positifs à la scintigraphie osseuse répartis en fonction des quatre groupes



3. Selon le score de Gleason

Le score de Gleason dans notre série avait varié de **5 à 10**, avec une moyenne globale de **7,21**.

Lorsque nous avons comparé la valeur moyenne du score de Gleason dans les quatre groupes de patients, on avait constaté que le score biopsique était significativement élevée chez les patients du quatrième groupe qui avaient un taux de **PSA>100ng/ml**.

-Entre le groupe 1 et 2 : il y avait pas de différence significative du score de Gleason pour prédire l'existence de métastase osseuse.

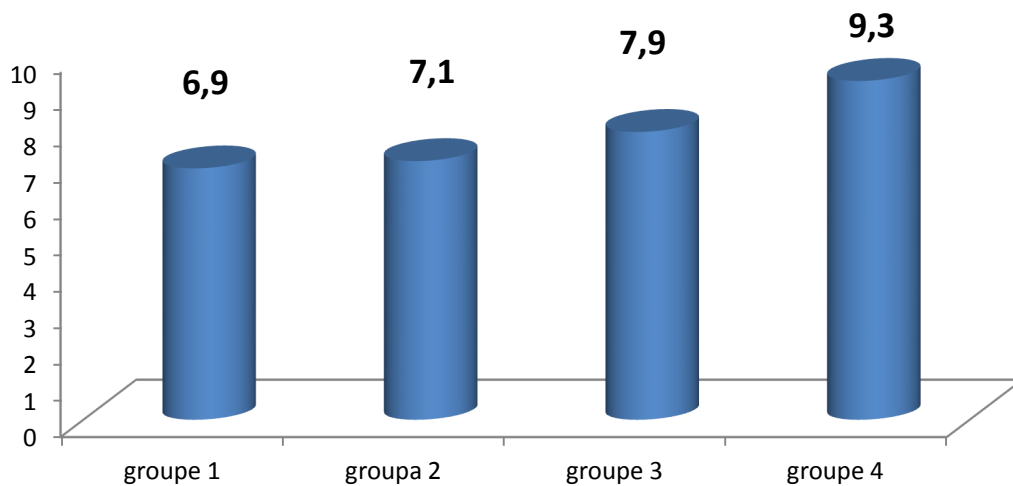
- En revanche entre le groupe 1 et les 2 autres groupes restants : groupe 3 et groupe 4, la différence du Gleason était significative pour prédire les métastases osseuses.

-Ces différences entre le groupe 1 et 2 puis entre le groupe 1 et les groupes 3 et 4 sont illustrées dans le tableau suivant (**Tableau1**).

groupe	Taux de PSA (ng/ml)	Valeur moyenne du score de Gleason
1	0-10	6.9
2	11-20	7.1
3	21-100	7.9
4	>100	9.3

Tableau1 : comparaison de la valeur moyenne du score de Gleason chez les quatre groupes. P > 0.05

graphique5:la valeur moyenne du score de Gleason chez nos patients en fonction du taux du PSA



En comparant les scores de Gleason aux résultats de la scintigraphie osseuse, nous avons constaté que les moyennes des scores de Gleason étaient **6,48** et **7,89** respectivement pour les groupes avec des résultats négatifs et positifs à la scintigraphie osseuse.

Il y avait une différence statistiquement significative entre les deux groupes corroborant les données de la littérature concernant la relation linéaire entre le score de Gleason et le potentiel métastatique.

Ceci est illustré sur le **Tableau 2**.

Résultats de la scintigraphie	Valeur moyenne du PSA ng/ml (interval)	Valeur moyenne des scores de Gleason(interval)
Résultats positifs(83)	57.09 (7-298)	7.89 (7-10)
Résultats négatifs(265)	23.30 (2-81)	6.48 (5-7)

Tableau2 : Comparaison des valeurs de PSA et score de Gleason avec les résultats de la scintigraphie osseuse.

Une différence statistiquement significative était également observée pour la moyenne du PSA chez les groupes métastatique et non métastatique, confirmant la corrélation entre PSA et risque métastatique, retrouvée depuis 02 décennies sur les métaanalyses occidentales.

DISCUSSION

Le cancer de la prostate avec des incidences disparates, selon l'éthnie, demeure un véritable problème de santé publique.

Son dépistage de masse reste controversé entre épidémiologistes et urologues. En revanche son diagnostic ultra précoce via un dépistage individuel, utilisant le PSA et le toucher rectal, reste fortement recommandé.

La démarche diagnostique, les alternatives thérapeutiques et le suivi sont actuellement bien codifiés.

Les hommes asiatiques ont généralement une faible incidence et une forte mortalité du cancer de la prostate, contrairement aux populations européenne, africaine et américaine du nord.[100,101]

Dans les divers rapports de l'AUA depuis 2000 à 2015, Il a été établi que le comportement du CaP dans la population africaine est différent de celui des pays occidentaux.

Le taux de mortalité dans la population africaine et la proportion du cancer agressif sont plus élevés que dans l'éthnie européenne et nord-américaine.[102]

Le dépistage des patients atteints de cette maladie localisée ou métastatique devient essentiel .afin de prévenir la destruction de l'os, améliorer la qualité de vie, éviter les complications de la maladie et optimiser le pronostic.[4]

L'apparition de métastases osseuses dans l'histoire naturelle des cancers modifie de manière significative l'attitude thérapeutique et le pronostic de la maladie.

Actuellement la scintigraphie osseuse est l'examen de référence pour la détection des localisations secondaires osseuses.

Un débat et une controverse reste d'actualité concernant le PSA optimal pour recommander cet examen, comme bilan d'extension d'un cancer prostatique à priori localisé.

La détection des malades porteurs de métastases, ou micro métastases osseuses est essentielle pour adopter un protocole thérapeutique adéquat, pour prédire l'évolution et le pronostic de la maladie, ainsi que la prévention des complications encourus par la progression de la maladie.

L'apparition de nombreux travaux et recommandations des sociétés savantes étaient à l'origine de la précision des indications de la scintigraphie osseuse sans tergiversation.

L'enjeu était de trouver un équilibre et un compromis entre le risque potentiel de la métastase, l'utilité et le coût de l'imagerie .ceci a permis de développer un algorithme pour l'indication de la scintigraphie osseuse.[4]

Les premières études dans ce sens aux USA, japon, canada et au Norvège, avaient publié des travaux précisant la prévalence des métastases osseuses selon le niveau du PSA avec une méthodologie statistique fiable.[103 ;104]

Les guidelines de l'EAU et de l'AUA du troisième millénaire stipulent que la scintigraphie osseuse reste un examen optionnel, pour les malades ayant un bas risque de D'AMICO.

Le risque d'avoir une localisation secondaire osseuse est < 2% pour cette catégorie de patients.

Selon Chybowski, dans un groupe de malade de 521 CaP nouvellement diagnostiqué, cette analyse isotopique a montré la présence de métastase osseuse chez 1,8% des malades avec un niveau de PSA<10ng/ml. En revanche pour les malades ayant un PSA entre 10ng/ml et 20 ng/ml le taux de métastase osseuse était de 4,3%. [105]

Une étude nord canadienne sur 214 malades avait montré que la probabilité de métastase osseuse était de 0% chez les malades avec PSA<10ng/ml .ce taux était de 0,75% chez les malades avec un niveau de PSA entre 10ng/ml et 20 ng/ml.[106]

A travers ces résultats les auteurs concluent au caractère optionnel de la scintigraphie osseuse, pour des taux de PSA <10ng/ml sauf à la présence de Gleason 4 sur la biopsie et un volume tumoral >1/5 de la carotte biopsique.

Malgré de nombreuses études, nombreux commentaires récents citant 20ng/ml comme seuil de PSA, pour recommander la scintigraphie osseuse, d'autres travaux récents justifie la nécessité du balayage osseux du squelette axial pour des PSA entre 10ng/ml et 20ng/ml. [104 ; 107]

Comme le taux de détection des métastases macroscopique est de l'ordre de 5%, le pourcentage des faux négatifs pour la détection des micro métastases peut atteindre de 10 à 12% pour l'intervalle du PSA entre 10 ng/ml et 20 ng/ml.

Oesterling fut le premier à avoir examiné les relations entre la probabilité des métastases osseuses, le PSA et le degré de différenciation du cancer chez 852 patients.

La probabilité des métastases dans le groupe des PSA <10ng/ml était de 0,5% (4/852), pour le groupe avec des PSA entre 10ng/ml et 20ng/ml, l'incidence de métastase osseuse était seulement de 0,8% (7/852).[107]

En revanche une étude multicentrique récente japonaise avait retrouvé des incidences de métastase osseuse légèrement élevées que ça soit dans le groupe avec un niveau de PSA <10ng/ml ou dans le groupe avec niveau de PSA entre 10ng/ml et 20ng/ml, cela suggère les faits suivants :

Le cycle cellulaire, la prolifération, le renouvellement cellulaire et le comportement bio cellulaire du CaP sont différents dans la population asiatique par rapport à la population caucasienne, européenne, américaine noire et indienne. [104]

Dans les différentes statistiques observées selon les ethnies et la race, le comportement du CaP serait lié aux facteurs impliqués dans la carcinogénèse (facteur viral, facteurs environnementaux, facteurs alimentaires, l'indice de masse corporelle, le métabolisme de base de la cellule tumorale, les

mécanismes de croissance autocrine et paracrine, les mécanismes de la diffusion du cancer et les différences dans l'intensité dans l'angiogénèse).

Martin Gleave retrouve dans une étude canadienne sur 490 malades 6% de métastase osseuse, 0% pour des PSA<10ng/ml, 4,5% pour des PSA entre 10ng/ml et 20ng/ml et 21% de métastase osseuse pour des PSA entre 20ng/ml et 50ng/ml : Autrement dit la scintigraphie osseuse est fortement recommandée pour des PSA >20ng/ml et pour des PSA<20ng/ml si présence de grade 4 sur la biopsie prostatique. [108]

Le même auteur recommande en cas de litige diagnostique, une IRM du squelette axial qui est capable de détecter deux fois plus de métastase osseuse pour des PSA<20ng/ml.

En outre selon une nouvelle étude coréenne rétrospective sur 579 patients nouvellement diagnostiqués, 14,3% de patients avaient des métastases osseuses, 0,2% pour un taux de PSA <10 ng/ml, 4,6% avec un taux de PSA entre 10 et 20 ng / ml et 9,5% avec des PSA>20ng/ml. [109]

Une relation positive entre niveau PSA et la présence de métastase osseuse était démontré dans notre étude, cette tendance est linéaire comparée aux autres études occidentales.

Pour des PSA sériques>10ng/ml nous avons retrouvé une VPN de l'ordre de 97%, cependant il nous semble difficile de pouvoir retenir des synthèses rationnelles exactes, concernant la non nécessité de la scintigraphie osseuse pour les malades ayant un PSA<10ng/ml.

La prédiction des métastases osseuses dans cette fourchette pourrait être impérieuse pour raison de l'agressivité hétérogène du cancer dans cette fourchette et du taux variable de grade 4 majoritaire, et du volume tumoral qui peut varier de micro foyer à 30% de volume de la glande.

les mécanismes de croissance du cancer sont différentes d'un individu à l'autre, expliqués par des facteurs épidémiologiques , génétiques ,et par le brassage secondaire à un métissage entre berbères ,phéniciens, romains , arabes du golf, moresques, les andalous ,et africains noirs .

Dans notre série la seule VPP qui était à 100% était la pertinence de la scintigraphie osseuse pour des PSA>100ng/ml, c'est à partir de cette valeur que l'IRM du squelette axial et la scintigraphie osseuse ont la même exactitude.

Sinon l'IRM du squelette axial est devenue actuellement plus pertinente pour la détection des micro métastases pour des PSA entre 10 et 50ng/ml c'est dans cette fourchette que le taux de faux négatif de la scintigraphie osseuse peut atteindre 8 à 34%.

L'examen isotopique détecte la métastase osseuse à un stade tardif, il risque de passer à côté d'une micro métastase en raison de principe biologique du radio traceur qui ne détecte que les métastases dont le métabolisme est actif et accéléré avec un diamètre > 6 mm.

Cet examen a le mérite de ne pas confondre des lésions dégénératives, post traumatique ou néoplasiques.

Les sociétés savantes recommande l'IRM du squelette axial à chaque fois qu'il y a une maladie perceptible au toucher rectal, un grade 4 majoritaire sur la biopsie prostatique, un volume tumoral >20% de la carotte, une rupture capsulaire manifeste sur l'IRM, des ganglions visibles sur IRM ou une vésicule séminale atteinte, même pour des taux de PSA<10ng/ml.

La VPP et la VPN de l'IRM sont légèrement supérieures à celle de la scintigraphie osseuse pour des PSA<10ng/ml ou entre 10 ng/ml et 20ng/ml.

On peut conclure que pour une forte suspicion d'agressivité du cancer, sur le toucher rectal, la biopsie et l'IRM pelvienne, une scintigraphie osseuse négative ne permet pas d'innocenter le malade et rend utile et commode la prescription d'une IRM du squelette axial.

Etude	Pays	Nombre des cas	PSA<10ng/ml	PSA entre 10et 20 ng/ml	20<PSA<50ng/ml
Chybowski et al [105]	États-Unis	521	1,8%	4,3%	-
Oesterling et al[107]	Etats-Unis	852	0,5%	0,8%	-
Gleav et al [108]	canada	490	0%	4,5%	21%
Rhoden et al [106]	Canada du nord	214	0%	0,75%	41,5%
Seung Hwan Lee et al [109]	Corée	579	0,2%	4,6%	9,5%
O' sullivan [110]	london	420	4%	8%	13%
Notre série	Maroc	348	2,6%	3,96%	30%

Tableau3 : tableau comparatif de la prévalence des métastases osseuses selon le taux de PSA de plusieurs études menées dans différents pays.

Seung Hwan Lee rapporte une série de 579 patients ,29 patients avaient des métastases osseuses avec un score de Gleason < 7, 1,2 %, 10,8 % et 22,9 % des patients avaient des résultats positifs pour des Gleason 5, 6, 7, respectivement. [109]

Dans la série de MCARTHUR et al de 672 patients, 54(8%) patients avaient des métastases osseuse, la valeur moyenne des scores de Gleason était de 7,1 et 8,6 respectivement pour les groupes avec des résultats négatifs et positifs à la scintigraphie osseuse, l'auteur a rapporté une relation statistiquement significative entre le score de Gleason et l'apparition de métastase osseuse. [111]

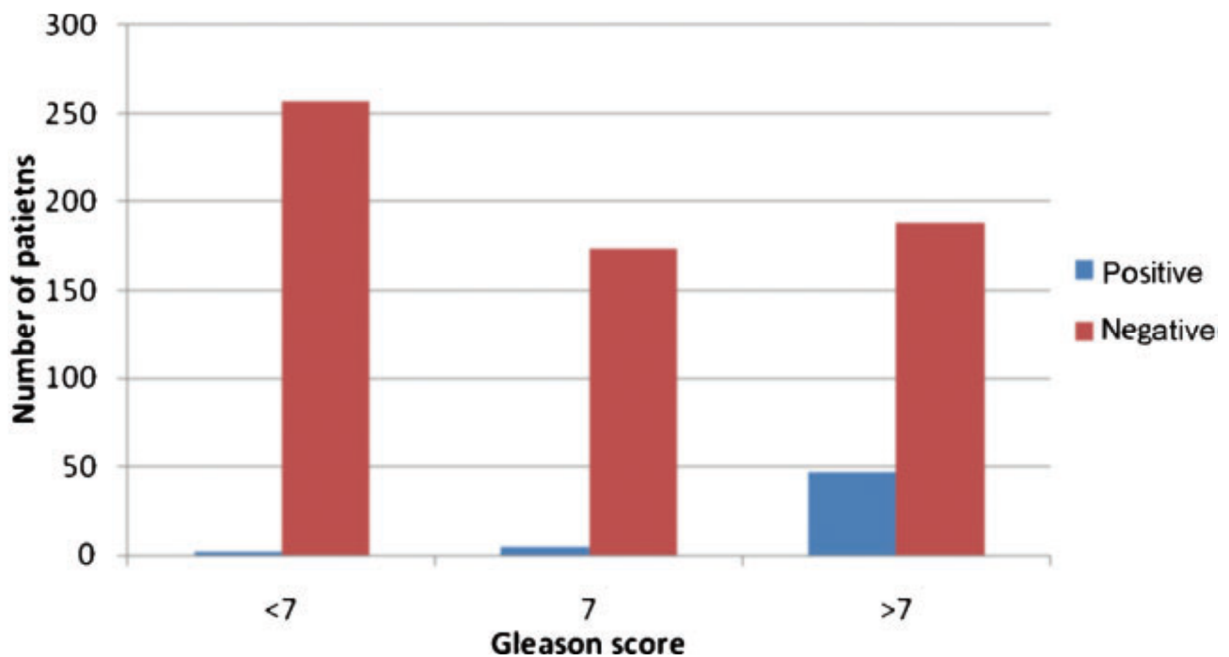


Figure 36 : Positif vs négatif résultat de la scintigraphie osseuse dans chaque tranche de Gleason selon MCARTHUR et al. [111]

Une autre étude menée par Nancy Lee et al dans une série de 631 patients, a trouvé 88(14%) de cas présentant des métastases osseuses ; 2,8% pour un GS<7 ; 10% pour un GS=7 et 29,6 % pour un GS>7. [112]

Cette étude a démontré que le score de Gleason et le PSA sont des prédicteurs de la présence des métastases osseuses chez les patients nouvellement diagnostiqués.

Nos résultats concordent parfaitement avec les résultats des travaux antérieurs [109; 111 ; 112], et montrent une augmentation progressive de la prévalence des métastase osseuse avec le score de Gleason.

Etude	Nbre des patients	Score de Gleason<7	Score de Gleason=7	Score de Gleason>7
Mcarthur et al [111]	672	3,7%	9,3%	47%
Nancy lee et al [112]	631	2,8%	10%	29,6%
Seung hwan lee [109]	579	2%	10%	70%
Notre étude	348	2,6%	3,96%	51,7%

Tableau 4 : Tableau3 : tableau comparatif de la prévalence des métastases osseuses selon le score de Gleason de plusieurs études menées dans différents pays.

La principale limite de notre étude est sa nature rétrospective, avec une cohorte moyenne et que les patients ne sont pas tous recrutés à partir d'un programme standard de dépistage, comme le recommande l'OMS.

En fait la grande majorité de nos malades avait des symptômes du bas appareil urinaire.

Le brassage ethnique des maghrébins rend difficile la comparaison avec d'autres études occidentales. Cependant, il nous semble que tous les

paramètres statistiques, que nous avons évalué, ont permis des résultats proches des séries italiennes, espagnoles et turques.

Selon L'EAU(2014) l'IRM du squelette axial, malgré son coût et sa non disponibilité dans tous les centres, reste un bon moyen plus pertinent que la scintigraphie osseuse par la détection des métastases à un stade précoce.

Elle aurait comme avantage, d'explorer le courant ganglionnaire. Sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 62% à 96% et 71% à 94%.

La seule limite de l'IRM est une mauvaise exactitude au niveau des côtes et la voûte crânienne.

Actuellement l'utilité et la pertinence de la scinti-IRM est en cours d'essai par l'EAU.

Pour parvenir à un compromis et une adaptation de notre pratique, aux lignes directrices de l'EAU et l'AUA, et à la conjoncture économique de notre hôpital universitaire, la scintigraphie osseuse reste l'examen de choix dans le diagnostic des métastases osseuse.

C'est un examen approprié en raison de son accessibilité, son caractère non invasif, sa faible dose de rayonnement, et surtout sa capacité à évaluer instantanément l'ensemble du système squelettique.

Notre étude corrobore les données de la littérature récente. Le PSA initial et le score de Gleason restent les prédicteurs forts du volume tumoral, de l'agressivité du néoplasme et sa capacité à s'échapper via les ganglions pelviens, les vaisseaux lymphatiques et les embolies vasculaires. Ces trois voies de dissémination sont les plus incriminées dans la genèse des localisations secondaires osseuses.

Les perspectives de l'avenir sont les molécules d'adhésion cellulaire, véritable marqueur de la biologie moléculaire (intégrine, caténine, cadhérine), les

anticorps monoclonaux et les facteurs de croissance de type angiogénique (VEGF,HiP,PD6F ,ILGF).

Ces indicateurs nous permettront un jour de prédire, avec exactitude le potentiel métastatique synchrone ou métachrone du cancer localisé ou localement avancé de la prostate

CONCLUSION

L'utilisation du PSA et du score de Gleason, comme indicateur de la présence e métastase osseuses, plutôt que la scintigraphie osseuse systématique, aurait une importance économique.

Nos résultats, corroborés par les méta analyses figurant sur le pub med, montrent la puissance et la pertinence prédictive du PSA et du Gleason, dans la prédiction de l'existence des métastases osseuses.

La sensibilité modérée et le taux de faux négatifs, de la scintigraphie osseuse, pour des PSA entre 10ng/ml et 50ng/ml, rend l'IRM osseuse un examen licite pour la détection précoce des localisations squelettiques.

La prédiction métastatique pourrait bénéficier dans l'avenir de l'apport de la biologie moléculaire.

RESUME

RESUME

Sujet: Rôle du PSA et du score de GLEASON de la biopsie prostatique dans la prédiction des métastases osseuses du cancer de la prostate à propos de 348 cas à l'Hôpital Militaire Mohamed V.

Auteur : Erraoufi Widad

Mots clé: CaP, PSA, score de Gleason, SO, métastase osseuse.

Objectifs :a) déterminer le lien et la corrélation entre les taux des PSA, les scores de Gleason et la présence de métastases osseuses.

b) évaluer la capacité de Ces deux variables à prédire la probabilité d'une localisation osseuse avant la réalisation d'un examen isotopique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 384 cas, pris en charge pour cancer de la prostate à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV), entre janvier 2001 et décembre 2010.

Les patients ayant eu une thérapie antérieure pour une affection de la prostate, une déprivation des androgènes, une chirurgie de la prostate par résection ou taille vésicale, ont été exclus de l'étude

Résultats : l'âge moyen de nos patients était de 68 ans (entre 49 et 77ans), la valeur moyenne du PSA était de 86,63ng/ml(entre 2ng/ml à 298ng/ml). Nos malades ont été classés en 4 groupes ,en fonction de leur taux initial du PSA.

Nous avons trouvé des métastases osseuses chez 23,85% des patients, La prévalence des métastases osseuses sur la scintigraphie osseuse augmente progressivement avec le niveau de PSA et les grades de Gleason, passant de 2% pour le groupe avec PSA<10ng/ml, à 92% pour le groupe avec PSA>100 ng/ml, nous avons constaté que les moyennes des scores de Gleason étaient **6,48** et **7,89** respectivement pour les groupes avec des résultats négatifs et positifs à la scintigraphie osseuse.

Abstract

Subject: Role of PSA level and Gleason score of the prostate biopsy in predicting bone metastases in prostate cancer about 348 cases in the Military Hospital Mohamed V.

Author : Erraoufi Widad

Keywords: CaP, PSA, Gleason score, bone scan, bone metastasis.

Objectives: a) determine the relationship and correlation between the rate of PSA, Gleason scores and the presence of bone metastases.

b) Evaluate the ability of these two variables to predict the probability of locating a bone before conducting an isotope examination.

Materials and Methods: This is a retrospective study of 384 cases supported for prostate cancer at the Military Hospital of Instruction Mohammed V (HMIMV), between January 2001 and December 2010.

Patients who had prior therapy for a condition of the prostate, a deprivation of androgens, surgery of the prostate or bladder resection size, were excluded from the study.

Results: The mean age of patients was 68 years (between 49 and 77 years old), the average value of PSA was 86,63ng / ml (between 2 ng / ml to 298ng / ml). Our patients were classified into 4 groups, depending on their initial PSA level. We found bone metastases in 23.85 % of patients, the prevalence of bone metastases on bone scan gradually increases with the level of PSA and Gleason grades, from 2 % in the group with PSA < 10 ng / ml to 92% in the group with PSA > 100 ng / ml.

We found that the mean Gleason scores were 6.48 and 7.89 respectively for groups with negative and positive bone scan.

ملخص

العنوان: دور مولد المضاد الخاص بالبروستاتا و درجة غليسون بخزعة الموثة في التنبؤ بالانبثاث العظمي في سرطان البروستاتا حوالي 348 حالة في مستشفى محمد الخامس العسكري.

من طرف: الرؤوفي وداد

كلمات رئيسية: سرطان البروستاتا، مولد المضاد الخاص بالبروستاتا، درجة غليسون، فحص العظام بالأشعة، الانبثاث العظمي.

الأهداف:

أ) تحديد العلاقة و الارتباط بين معدل PSA ، ودرجة غليسون ووجود الانبثاث العظمي .
ب) تقييم قدرة هذين المتغيرين في التنبؤ باحتمال العثور على انبثاث عظمي قبل إجراء فحص النظائر .

المرضى و الوسائل: دراسة استيعابية من 384 حالة يعالجون من سرطان البروستاتا في المستشفى العسكري التدريس محمد الخامس (HMIMV) ، بين يناير 2001 و ديسمبر 2010 .
المرضى الذين لديهم علاج مسبق للبروستاتا ، أو الحرمان من الاندروجين ، أو جراحة استئصال البروستاتا أو المثانة ، استبعدوا من الدراسة .

النتائج: كان متوسط أعمار المرضى 68 عاما (بين 49 و 77 سنة)، وكان متوسط قيمة PSA 86,63 نانوغرام/مل (بين 2 نانوغرام / مل إلى 298 نانوغرام / مل) .
تم تصنيف المرضى لدينا إلى 4 مجموعات، اعتمادا على مستوى PSA الأولي .
لقد وجدنا الانبثاث العظمي لدى 23.85 % من المرضى .

هناك ارتفاع تدريجي لانتشار الانبثاث على فحص العظام بالأشعة مع ارتفاع مستوى PSA ودرجات غليسون، من 2 % في المجموعة مع مستوى PSA > 10 نانوغرام / مل ، و 92% للمجموعة مع مستوى PSA < 100 نانوغرام / مل .
وجدنا أنمتوسط درجة غليسون كان 6.48 و 7.89 على التوالي للمجموعات مع نتائج مسح سلبية وإيجابية للعظام .

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jack Cuzick, Mangesh A.thorat, Gerald Andriole, Otis W. Brawley
 - Prevention and Early Detection of Prostate Cancer ;
 - Lancet Oncol. 2014 October; 15(11): e484–e492.doi:10.1016/S1470- 2045(14)70211-6.

2. Martha K Terris, Edward David Kim
 - Metastatic and Advanced Prostate Cancer
 - mars 2015 MEDSCAPE.

3. Daniel L. Suzman, Sosipatros A. Boikos, and Michael A. Carducci
 - Bone-targeting agents in prostate cancer
 - Cancer Metastasis Rev. 2014 September; 33(0): 619–628. doi:10.1007/s10555-013-9480-2.

4. Koizumi M, Maeda H, Yoshimura K, et al.
 - Dissociation of bone formation markers in bone metastasis of prostate cancer.
 - Br J Cancer 1997; 75:1601-1604

5. Schulman C.C, Irani J, Morte J, et al.
 - Androgen deprivation therapy in -prostate cancer: an european expert panel review.
 - Euro Urol ---supplements 2010; 9(7): 675-691

6. Hermabessière J, Taillandier J.
 - Physiologie de la prostate.

- Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie- Urologie
1993:18500- B-10

7. Franck H Netter

-Atlas d'anatomie humaine

-(5^{ème} édition) page 306

8. Fitzpatrick JM.

-The natural history of benign prostatic hyperplasia.

-BJU Int 2006 Suppl;2:3- 6.

9. Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Lieber MM, Oesterling JE, Panser L, et al.

- Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study.

-Urology 1991 Suppl;38:20- 6.

10. EMC d'urologie 2014

11. McNeal JE.

-The prostate and prostatic urethra a morphologic synthesis.

-Urol 1972;107:1008- 16.

12. McNeal JE.

-Normal histology of the prostate.

-Am J Surg Pathol;1988;12:619- 33.

13. Lowsley OS.

-The prostate gland in old age.

- Ann Surg 1915;62:716- 37.
14. McNeal JE, Bostwick DG.
-Anatomy of the prostatic urethra.
-JAMA 1984;251:890-1.
15. McNeal JE.
-The zonal anatomy of the prostate.
-Prostate 1981;2:35- 49.
16. Francois richard , henri botto
-Cancer de la prostate.
-EMC - Urologie1993:1-0[Article 18-560-A-10].
17. Arnauld villers , Marian Devonec
-Anatomie de la prostate.
-EMC – Urologie 1993:1-0 [Article 18-500-A-10].
18. Draham M, Ramnann M-D . WebPathology
-visual surey of visual pathology.
-<http://www.webpathology.com/image.asp?case=14&n=1>
19. 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.
-J Urol 2001 Mar;165(3):857–63.
20. Rabbani F, Stapleton AM, KattanMW, Wheeler TM, Scardino PT.
-Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. -J Urol 2000;164(6):1929–34.
21. Barré C.
-Open radical retropubic prostatectomy.
-EurUrol2007;52(1): 71–80.
22. <http://www-dep.iarc.fr>

23. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.
 - Cancer burden in the year 2000. The global picture.
 - Eur J Cancer 2001;37(suppl8):S4– S66.
24. Quinn M, Babb P.
 - Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons.
 - BJU Int 2002;90:162–73.
25. Wingo PA, Tong T, Bolden S.
 - Cancer statistics.
 - CA Cancer J Clin 1995;45:8–30 1995.
26. Institut national du cancer.
 - Les cancers en France.
 - Edition 2013. Boulogne-Billancourt: INCA; 2014.
27. 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.
28. Evans HS, Moller H.
 - Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England.
 - Eur Urol 2003 ; 43 : 337-41
29. Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A.
 - Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie.
 - Prog Urol 2005 ; 15 : 255-9.
30. 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, Maroc
 - J Maroc Urol 2007 ; 5 : 11 14
31. Molinié V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, et al.
- Recommandations pratiques pour les prélèvements prostatiques.
 - Ann Pathol 1999;19:549—56.
32. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.
- Cancer burden in the year 2000. The global picture.
 - Eur J Cancer 2001;37(suppl8):S4– S66.
33. Données de SEER et NCI
34. Merrill RM, Stephenson RA.
- Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening.
 - J Urol 2000;163:503–10.
35. Cussenot O, Fournier G. Génétique et urologie.
- Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate.
 - Prog Urol 2000;10:857–95.
36. Gronberg H, Damber L, Damber JE.
- Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population.
 - J Urol 1994;152(5Pt1):1484–9.
37. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN.
- Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer.
 - Am J Hum Genet 1998;62:1425–38.
38. 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.
39. 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.
40. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, et al.
- Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search.
 - Science 1996;274:1371–4.
41. 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.
42. 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.
 - Am J Hum Genet 2000;66:945–57.
43. 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.
 - Nat Genet 1998;20:175–9.
44. 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.
45. 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.

46. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS.
-Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis.
-J Clin Oncol 2000;18:847–53.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Boyle P, Severi G, Giles GG.
-The epidemiology of prostate cancer.
-Urol Clin North Am 2003;30:209–17.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
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: seventeen year follow-up of the prospective Basel study.
- Prostate 1999;38:189–98.
58. Boissier R .
-L'antigène spécifique de la prostate ou PSA.
-EM consulte. Progrès en urologie. 2011 ;21 :798-800.
59. Catalona WJ, Wolfret RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Rattliff TL, et al.
- Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening.
- JAMA 1995;274:1214–20.

60. 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.
61. Dharam M, Ramnann M-D, WebPathology:.
- visual surey of visual pathology. --
<http://www.webpathology.com/image.asp?case=14&n=1>
62. Institut national du cancer.
- La classification des cancers de la prostate [En ligne] 2010.
63. L. Salomon .
- Le score de Gleason pour les nuls .
- Progrès en Urologie – FMC 2014;24:F13–F15.
64. Vincent Molinié .
- Le score de Gleason en 2008 .
- Annales de pathologie (2008) 28, 350—353
65. <http://www.gleasonscore.com/>
66. American Joint Committee on Cancer.
- Cancer staging Handbook.
- Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
67. Molinié V et al.
- Contribution of pathological anatomy before and after total prostatectomy.
- Anne Urol(paris) 2007; 41: 51-58.
68. 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.

69. 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.
70. Perrin P.
- Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre ».
- EMC(Elsevier SAS, Paris), Urologie. 18-560-A-21,2006.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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 Quebec prospective randomized controlled trial.
- Prostate. 1999; 3:83-91.
75. 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 2011; 366:981-990.

76. G Fournier, A Valeri, P Mangin, O Cussenot
- Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension.
- Encycl méd-chirurgicale . 18-560-A-12 (2004).
77. Salomon L , Azria D, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud, et al.
- Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. 2010 ; 20 : 217- 252.
78. Lemaitre L, Villiers A, Mouton D, Puech P.
- Echographie et biopsies brostatiques.
- J Radiol 2006 ; 87 : 201-9.
79. 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 2006; 179: 1764-50.
80. 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.
81. Seiber PR, Rommel FM, Augusta VE .
- Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy.
- J Urol 1997; 157: 2199-200.
82. 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.

83. 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).
84. Younes P, Descazead A,
-Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie.
-Annales d'urologie 2007 ; 41 : 59-63.
85. 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.
86. Brenot-rossi I.
-Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate.
-Medecine nucleaire. 2011; 35: 367-372.
87. Shumacher M ; Birkhard F-C ; Studer U-E.
- curage ganglionnaire dans le cancer de la prostate.
-Annales d'urologie. 2005 ;39 :197-202.
88. American Joint Committee on Cancer.
- Cancer staging Handbook.
-Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
89. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al.
- Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG- 7/SFUO- 3): an open randomised phase III trial.
- Lancet 2009;373:301-8.
90. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P.
-Addition of radiotherapy to long- term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial.
-EurUrol 2012;62:213-9.

91. Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al.
-Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy.
-Urology 2008;71:723-7.
92. Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD.
-Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma.
- J Urol 2007 ; 178:1968-73.
93. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.
-Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.
- J Urol 1989;142:71—4 [discussion 74—5].
94. K. R. Hess et al.
- Metastatic patterns in adenocarcinoma.
-Cancer 106, 1624 (Apr 1, 2006).
95. O. V. Batson
-the function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. 1940.
-Clinical orthopaedics and related research, 4 (Mar, 1995).
96. J. C. Cheville et al.
-Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival.
-Cancer 95, 1028 (Sep 1, 2002).
97. M. Imbriaco *et al.*
- A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. *Clinical cancer research*
- an official journal of the American Association for Cancer Research 4, 1765 (Jul, 1998).

- 98.K. Tantivejkul, L. M. Kalikin, K. J. Pienta.
-Dynamic process of prostate cancer metastasis to bone.
-Journal of cellular biochemistry 91, 706 (Mar 1, 2004).
99. Bruce I. Carlin, Gerald L. Andriole.
-The Natural History, Skeletal Complications, and management of Bone Metastases in Patients with Prostate Carcinoma.
-Cancer 2000;88:2989–94. 2000 American Cancer Society.
100. Meng E, Sun GH, Wu ST, Chuang FP, Lee SS, et al. (2003)
- Value of prostate specific antigen to the staging of Taiwanese patients with newly diagnosed prostate cancer.
-Arch Androl 49: 471-474.
101. Farkas A, Marcella S, Rhoads GG (2000)
-Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality.
- Ethn Dis 10: 69-75.
102. Janane A, Hajji F, Ismail TO, Elondo JC, Ghadouan M, et al. (2010)
-Endorectal MRI accuracy and its staging evaluation contribution: a North-African ethnic group.
-Int Urol Nephrol 112: 9853-9861.
103. Langley RE, Price P, Abel PD Re: Claude C. Schulman, Jacques Irani, Juan Morote, et al.
-Androgen-deprivation therapy in prostate cancer.
-a European expert panel review. Eur Urol 59: e24-25. 2011
104. Warren KS, Chodak GW, See WA, Iverson P, McLeod D, et al.
- Are bone scans necessary in men with low PSA levels following localized therapy.
- J Urol 176: 70-73. (2006)
105. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE .
-Predicting radionuclide bone scan findings to patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate-specific antigen is superior to all other clinical parameters.

- J Urol 145: 313-318.1991
106. ERNANI L. RHODEN, OLAVO TORRES, GABRIEL Z. RAMOS, RAFAEL R. LEMOS, CARLOS A.V. SOUTO
- Value of prostate specific antigen in predicting the existence of bone metastasis in scintigraphy.
 - Int Braz J Urol. 2003 Mar-Apr;29(2):121-5
107. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC.
- The use of prostate specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer.
 - JAMA 269: 57-60.1993
108. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, Cohen L, Kwong S, et al.
- Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer.
 - Urology 47: 708-712.1996
109. Seung Hwan Lee, Mun Su Chung ,Kyung Kgi Park ,Chan Dong Yom, Dae Hoon Lee, Byung Ha Chung.
- Is it suitable to eliminate bone scan for prostate cancer patients with PSA<20 ng/mL?
 - World J Urol (2012) 30:265–269.
110. J.M. O’SULLIVAN, A.R. NORMAN, G.J. COOK, C. FISHER and D.P. DEARNALEY.
- Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital
 - BJU Int 2003;92:685–9.
111. C MCARTHUR; G MCLAUGHLIN;R N MEDDINGS.
- Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients.
 - The British Journal of Radiology, 85 (2012), 390–394.

112. Nancy Lee , Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, et al.
-Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients.
- Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 1443-1446. (2000)

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي 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 .

والله على ما أقول شهيد

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

**دور مولد المضاد الخاص بالبروستاتا
ودرجة غليسون بخزعة الموثة في التنبؤ
بالانبثاث العظمي في سرطان البروستاتا**

حوالي 348 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيدة: وداد الرؤوفي

المزادة في 10 شتنبر 1989 بسطات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مولد المضاد الخاص بالبروستاتا - درجة غليسون - الانبثاث العظمي - سرطان الموثة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: خالد الخدير

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرف

السيد: محمد غدوان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

أعضاء

السيد: محمد أوقيلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد: حسن صفات

أستاذ في العلاج بالأشعة وعلم الأورام