



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 085/20

L'ASSOCIATION HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE ET ADNÉOCARCINOME PROSTATIQUE (à propos de 16 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/07/2020

PAR

Mlle. EL MESSAOUDI FATIMA

Née le 18 Septembre 1992 à Imouzzar Kandar

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Adénocarcinome prostatique – Hypertrophie bénigne de la prostate – Épidémiologie –
Prostatectomie radicale

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN PRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur d'Urologie
M. TAZI MOHAMMED FADL
Professeur d'Urologie
M. EL AMMARI JALAL EDDINE..... } JUGES
Professeur d'Urologie
M. MELLAS SOUFIANE.....
Professeur agrégé d'Anatomie
M. AHSAINI MUSTAPHA..... MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'Urologie

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABBREVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
GENERALITES	11
CHAPITRE 1 : LA PROSTATE : UNE GLANDE AU CARREFOUR URO-GENITAL	12
I. Rappel Anatomique	1326
A. Description générale	12
1. Dimensions et situation de la prostate	12
2. Anatomie externe de la prostate	13
3. Anatomie interne de la prostate	15
4. Anatomie zonale de la glande prostatique	17
5. Rapports de la prostate	19
B. Vascularisation de la prostate	22
C. Innervation de la prostate	25
II. Rappel Histologique	25
III. Rappel physiologique	26
A. Développement de la prostate : la croissance hormono-dépendante	26
B. Fonction de la prostate	28
CHAPITRE II : L'ASSOCIATION HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE ET ADENOCARCINOME PROSTATIQUE	32
I. Epidémiologie	32
A. Cancer de la prostate	32
1. La mortalité et la survie	35
2. La survie	37
B. Hypertrophie bénigne de la prostate	38
II. Physiopathologie	39
A. Carcinogénèse du cancer de la prostate	39
B. Physiopathologie de L'HBP	40
III. Histoire naturelle des tumeurs prostatiques	42
A. Cancer de la prostate	42
1. Extension locale	43
2. Extension ganglionnaire	43
3. Extension hématogène	43
B. Hypertrophie bénigne de la prostate	44
IV. Anotomopathologie	47

A. Introduction	47
B. Anatomopathologie de l'HBP	49
C. Anatomopathologie de l'adenocarcinome prostatique	53
1. Néoplasie intra épithéliale (« prostatic intraepithelial neoplasia » ou PIN)	53
2. Adénocarcinome acineux	55
3. Autres types histologiques	60
V. Stratégie de diagnostic et de dépistage	60
A. Dépistage précoce	60
B. Démarche diagnostique	64
VI. Bilan d'extension	79
A. Extension locorégionale	79
B. Extension ganglionnaire	81
C. Extension à distance	82
VII. Classification du cancer de la prostate	86
VIII. Prise en charge Thérapeutique	91
MATERIEL ET METHODES	107
I. CADRE DE L'ETUDE	108
II. CRITERES D'INCLUSION	108
III. CRITERES D'EXCLUSION	108
IV. LA POPULATION D'ETUDE	108
V. CONSIDERATION ETHIQUES	108
VI. METHODE DE RECUEIL DES DONNEES	109
RESULTATS	113
I. RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES	114
A. Fréquence	114
B. Incidence annuelle	115
C. Repartition selon l'age	116
II. REPARTITION SELON LE TERRAIN	117
1. Les antécédents personnels	117
2. Les antecedents familiaux	119
III. RESULTATS CLINIQUES	119
1. Circonstances de découverte	119
A. Examen clinique	120
1. Examen général	120
2. Le toucher rectal	122

3. Examen somatique-----	123
IV. RESULTATS PARACLINIQUES -----	124
A. Bilan biologique -----	124
B. Bilan radiologique -----	125
C. Résultats Anatomopathologiques -----	127
V. Bilan d extension -----	130
VI. Classification -----	135
VII. Résumé des données cliniques et paracliniques -----	136
VII. La prise en charge thérapeutique -----	137
DISCUSSION-----	141
CONCLUSION -----	178
RESUMES -----	180
BIBLIOGRAPHIE -----	187

Liste des abbreviations

ADK	: Adénocarcinome.
ASAP	: Atypical Small Acinar Proliferation.
ASA	: American Society of Anesthesiologists.
AEG	: Altération de l'état général.
AFU	: Association Française d'Urologie.
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
AJCC	: American Joint Committee on Cancer.
AUA	: American Urological Association
BP	: Biopsie de prostate
Ca	: Cancer de la prostate.
CRPC	: Cancer de la prostate résistant à laCastration
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
EMC	: Encyclopédie medico chirurgicale
Gy	: Gray.
HIFU	: High intensity focused ultrasound
HTA	: Hypertension Artérielle
HBP	: Hypertrophie Bénigne de la Prostate.
HAA	: Hyperplasie adenomateuse atypique
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LH	: Hormone Lutéinisante.
LH-RH	: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone.
LDH	: Lactate déshydrogénase
OMS	: organisation mondiale de la santé.
PAD	: pression artérielle diastolique

PCPT	: The Prostate Cancer Prévention Trial
PEC	: Prise en Charge.
PR	: Prostatectomie Radicale.
PCA3	: Prostate Cancer Gène 3.
PSA	: Prostate Specific Antigen.
PNI	: Prostatic Intraepithelial Neoplasia.
P	: Symbole de statistique exprimant la marge d'erreur.
PAP	: Phosphatases Acides Prostatiques.
TUBA	: Trouble urinaires du bas appareil
TNM	: Tumeur, Node (ganglion), métastase.
TR	: Toucher Rectal.
TDM TAP	: Tomodensitométrie Thoraco–Abdomino–pelvienne.
UICC	: Union International Contre le Cancer.
VPN	:Valeur prédictive négative.
VPP	:Valeur prédictive positive.

INTRODUCTION

Le cancer de prostate (CaP) est une tumeur maligne qui se développe aux dépens du tissu prostatique. Il est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans dans les pays développés, deuxième cause de décès par cancer chez l'homme âgé et l'adénocarcinome est le type histologique fréquemment rencontré [1].

L'amélioration des conditions de vie, l'augmentation de l'espérance de vie et l'amélioration des techniques de dépistage ont montré que l'incidence du CaP est appelée à évoluer de manière progressive [1].

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) occupe la première place dans les activités chirurgicales urologiques aussi bien chez nous qu'ailleurs. Bien que les deux pathologies tumorales prostatiques (le CaP et HBP) aient tendance à se développer sur différentes zones de la prostate, à savoir la zone périphérique et transitionnelle respectivement, Elles partagent pourtant certains signes ainsi que l'âge de prédilection et leurs caractères hormono-dépendants. C'est pourquoi le cancer de la prostate est souvent diagnostiqué par hasard sur les pièces d'adénomectomie à ciel ouvert ou de résection trans urétrale de la prostate (RTUP), on parle alors de CaP de découverte fortuite. Dans des études plus récentes, l'HBP et le cancer de la prostate coexistent fréquemment; plus de 20 % des hommes atteints de cancer de la prostate ont également l'HBP, et le cancer est observé incidemment dans un pourcentage important (10 % à 20 %) d'échantillons d'HBP enlevés chirurgicalement.

Plusieurs facteurs communs ont été incriminés dans la genèse des deux tumeurs de la prostate parmi lesquels l'âge, l'inflammation chronique, la perturbation métabolique et la variation génétique[2].

La symptomatologie des tumeurs de prostate varie selon le type histologique et le stade évolutif de la maladie avec les troubles urinaires au premier plan. Dans la majorité des cas, elles constituent les circonstances de découverte de la maladie.

Le dosage du PSA associé au TR détermine la suspicion d'un cancer de prostate. L'échographie endorectale permet d'apprécier le volume, le contour et l'aspect de la prostate.

Le diagnostic de certitude de l'association des ces deux tumeurs prostatiques est Anatomopathologique par l'analyse des pièces d'adénomectomie, des copaux de rection transureterale de la prostate ou des biopsies prostatiques.

Le pronostic de cette concomitance dépend du pronostic de l'adénocarcinome prostatique associé, qui a été amélioré au cours de ces dernières décennies grâce à l'amélioration de la technique de radiothérapie et de chirurgie, l'adjonction de nouvelle molécule pour la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

La plupart des études menées sur l'association hypertrophie bénigne de la prostate et adénocarcinome prostatique présentent des insuffisances et il n'y a jamais eu d'étude sur ce sujet au CHU Hassan II de Fès. C'est dans le but de contribuer à combler ces insuffisances et surtout faire connaître l'expérience de service d'urologie de CHU Hassan II, en la matière que nous avons entrepris ce travail. Pour ce faire, nous nous sommes assigné les objectifs suivants :

Objectif général :

Etudier l'association hypertrophie bénigne de la prostate et adénocarcinome prostatique au service d'urologie de CHU Hassan II de Fès.

Objectifs spécifiques :

- Etudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, et anatomopathologique des patients admis au CHU Hassan II pour pec d'une association hypertrophie bénigne de la prostate et adénocarcinomeprostatique durant cette période d'étude.
- Indiquer la prise en charge thérapeutique adaptée pour ces patients.
- Identifier les facteurs susceptibles d'être associés à une découverte fortuite de l'association hypertrophie bénigne de la prostate et adénocarcinomeprostatique.

GENERALITES

Chapitre 1 : La prostate : une glande au carrefour uro-génital :

I. Rappel anatomique :

A. Description générale :

1. Dimensions et situation de la prostate :

La prostate est la glande exocrine et fibromusculaire la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin [3]. De la taille d'un pois à la naissance, elle se développe rapidement à la puberté sous l'influence de l'hormone mâle, la testostérone [4]. Elle atteint sa taille et sa forme normales, comparable à celle d'une châtaigne, chez l'homme de 20 ans où elle pèse environ 20g pour un volume de 25cm³, une hauteur de 3cm et une largeur de 4cm [5]. Une deuxième croissance prostatique apparaît chez la plupart des hommes autour de 50 ans où elle devient progressivement hypertrophiée.

La prostate est une structure impaire annexe de l'appareil de reproduction masculin situé au niveau de la cavité pelvienne. Elle est localisée au carrefour des voies urinaires et génitales comprise dans une coque fibreuse (la capsule prostatique) et est en rapport :

- en haut avec le col de la vessie ;
- en bas avec le plancher pelvien ;
- en avant avec la symphyse pubienne par l'intermédiaire du fascia prostatique antérieur ;
- en arrière avec le rectum par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvilliers. On pourra donc apprécier la taille

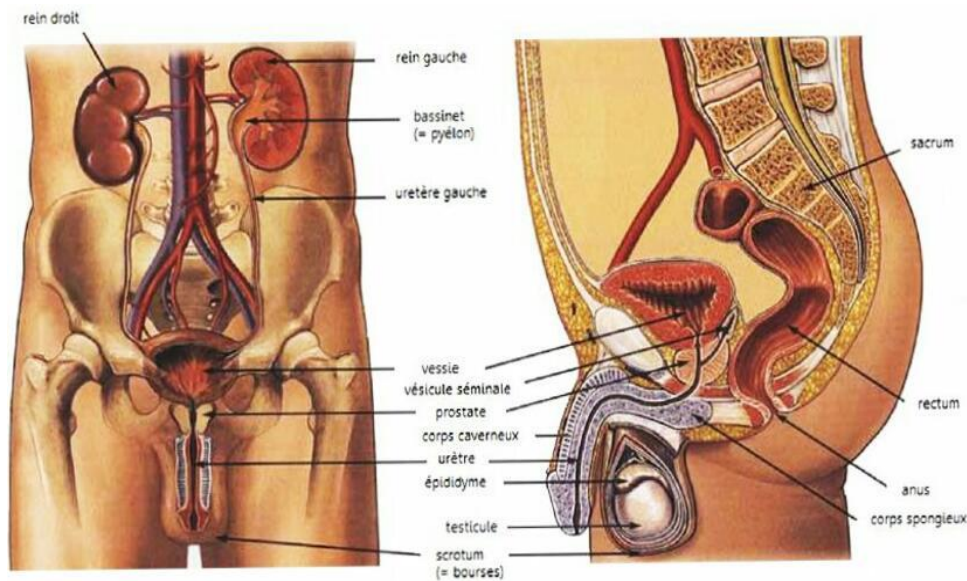


FIGURE N° 1: Localisation anatomique de la prostate dans l'appareil génital masculin

2. Anatomie externe de la prostate :

D'un point de vue externe, la prostate est une glande en forme de cône arrondi renversé aplati d'avant en en arrière à grand axe oblique en bas et en avant , elle est de couleur blanchâtre à rose pâle et de consistance assez ferme, élastique. Sur le plan chirurgical on lui décrit 5 lobes :

- Un lobe antérieur .
- Un lobe médian.
- Un lobe postérieur, zone plus accessible au TR.
- deux lobes latéraux droit et gauche.

Elle se compose des parties suivantes [6] [4].(Fig. 3) :

- La face ventrale, plane, presque verticale
- La face dorsale, convexe
- L'apex prostatique, plus étroit et en position basse, duquel émerge l'urètre, repose sur le plancher pelvien et est en contact étroit avec les muscles élévateurs de l'anus.

- La base, plus large et correspondant à la partie supérieure, soutient la vessie et se divise en 2 portions :
 - une ventrale entourant la partie supérieure de l'urètre, appelée urètre prostatique
 - une dorsale où les vésicules séminales, situées sur la face postérieure de la prostate, débouchent dans la prostate pour se relier aux canaux déférents et former ainsi les canaux éjaculateurs.

La prostate est également enveloppée d'une capsule composée d'une couche interne de cellules musculaires lisses et d'une couche externe de tissu conjonctif [7].

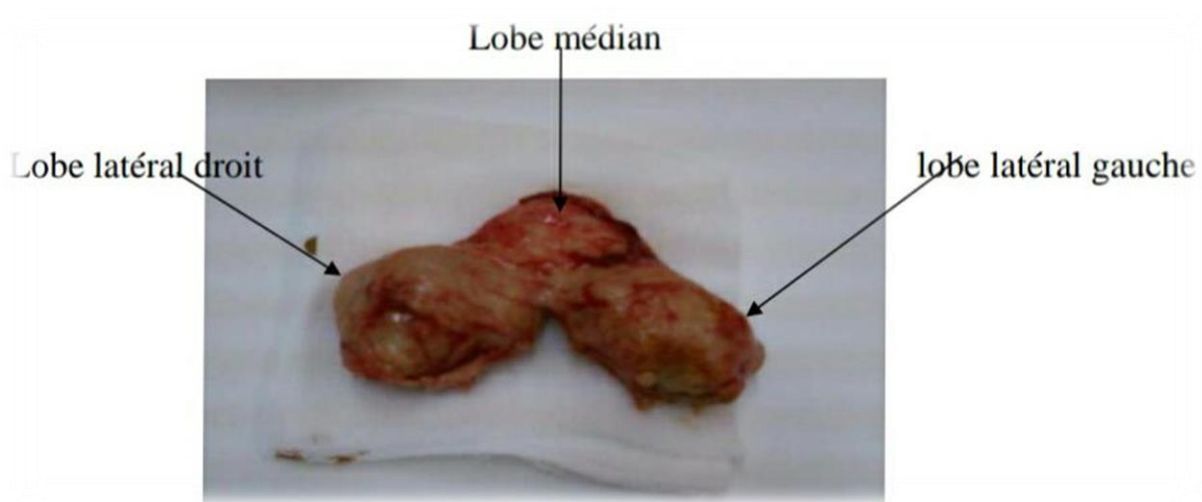


FIGURE N° 2 : Aspect macroscopique d'une pièce d'adénomectomie .

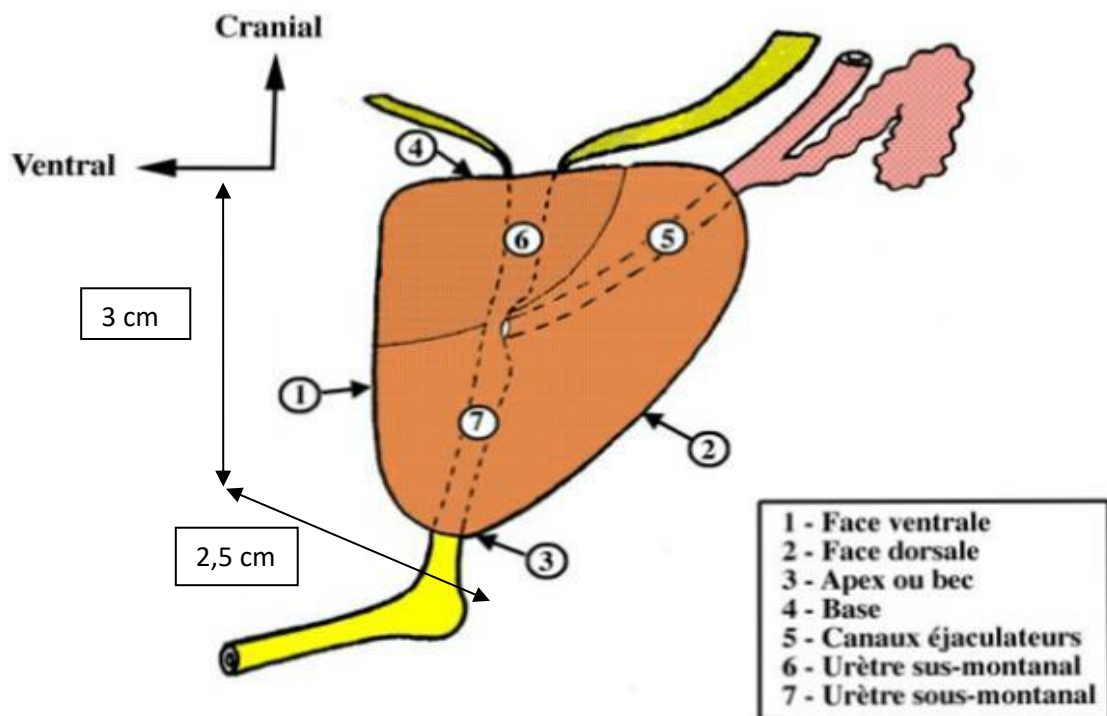


FIGURE N° 3 : Schéma d'Anatomie externe de la prostate.

3. Anatomie interne de la prostate :

La prostate est un ensemble muscle-conjonctivo-glandulaire. Sa capsule est un tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibro-élastique. Cette couche est absente au niveau de l'apex.

Elle envoie en profondeur des cloisons qui constituent des lobules plus ou moins nets [9].

La prostate comporte une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs. Les glandes prostatiques sont réparties topographiquement en trois groupes de glandes concentriques : les glandes péri-urétrales internes, les glandes péri-urétrales externes et les glandes principales; ces dernières constituent la majeure partie du parenchyme (les 2/3) et assurent l'essentiel de la sécrétion prostatique; Les glandes prostatiques se drainent dans 20 à 30 canalicules qui se jettent dans la lumière de l'urètre

à travers sa paroi postérieure de part et d'autre du colliculus médian . Il n'y a pratiquement pas de glande en avant de l'urètre. Derrière l'urètre, les canaux éjaculateurs de l'utricule forment un plan séminal qui sépare un groupe glandulaire rétro spermatique et un groupe préspermatique. On appelle lobe médian le groupe préspermatique.

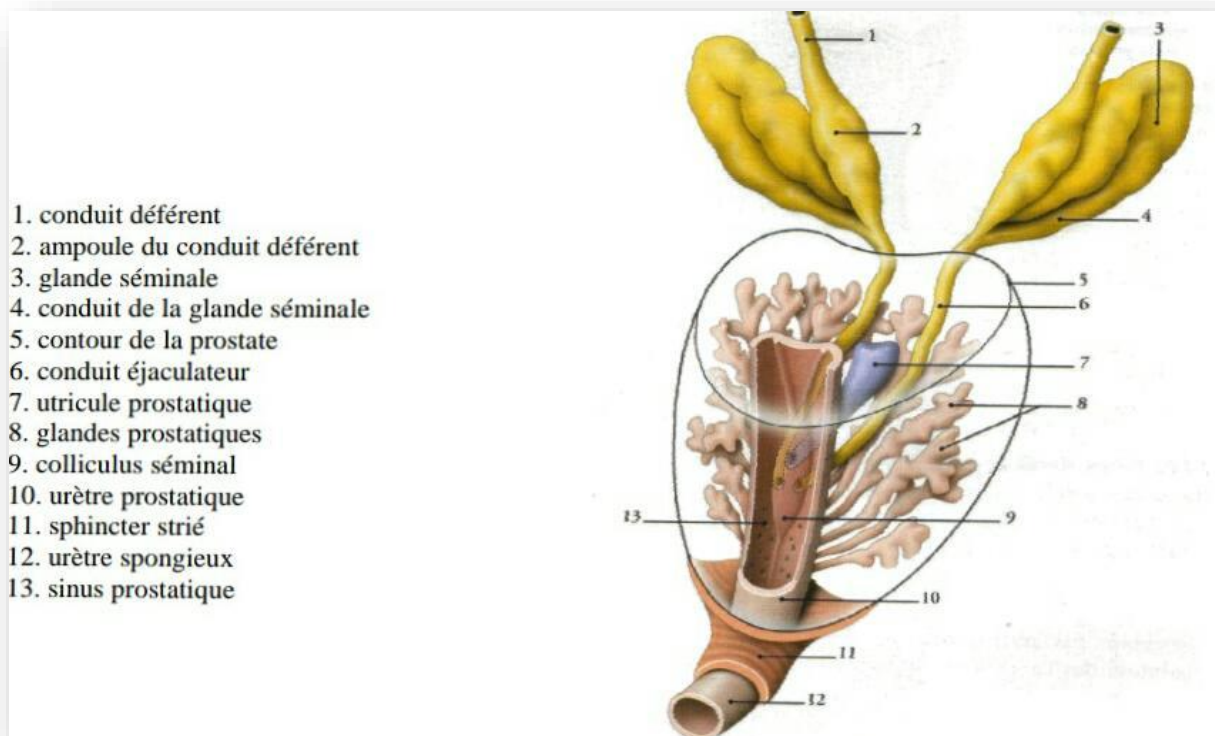


FIGURE N° 4: Schéma de configuration interne de la prostate

4. Anatomie zonale de la glande prostatique :

Deux modèles anatomiques permettent une subdivision de la prostate donnant une approche physiopathologique :

a- **Description Classique Ancienne selon le modèle de Gil Vernet en 1953, qui distingue trois zones anatomiques de la prostate:**

✚ **Une Zone Crâniale** : Constituée de glandes entourant l'urètre sus montanal et dont les canaux excréteurs sont drainés au-dessus du Veru Montanum.

✚ **Une Zone caudale** : elle entoure la prostate crâniale et l'urètre sous montanal et ses canaux sont drainés au-dessous du Veru Montanum.

✚ **Une Zone intermédiaire** : de petit volume et variable d'un individu à l'autre

b- **La description anatomique actuellement acceptée est celui de Mac Neal en 1968 : Distingue cinq zones au niveau de la prostate[10] [11] [12] :**

✚ **La zone périphérique** englobe la partie distale de l'uretère prostatique et se prolonge en entonnoir latéralement et postérieurement à l'uretère prostatique. Elle est donc à l'origine de l'intégralité de l'apex prostatique et d'une petite partie de la base de la prostate. Cette zone constitue 70% du poids total de la glande.

✚ **La zone centrale** entoure les canaux éjaculateurs et s'insère dans l'entonnoir formé par la zone périphérique constituant ainsi la majeure partie de la base de la prostate. Cette zone représente 25% de la masse prostatique glandulaire totale.

✚ **La zone de transition** est composée de deux lobes entourant l'urètre prostatique proximal, en amont du Colliculus séminal. Cette zone représente 5% de la masse prostatique glandulaire totale.

✚ **Le stroma fibromusculaire** est situé sur la face ventrale de la prostate, en avant de l'urètreprostatique, Cette zone dépourvue de tissu glandulaire, est composée uniquement de fibres musculaires striées et lisses

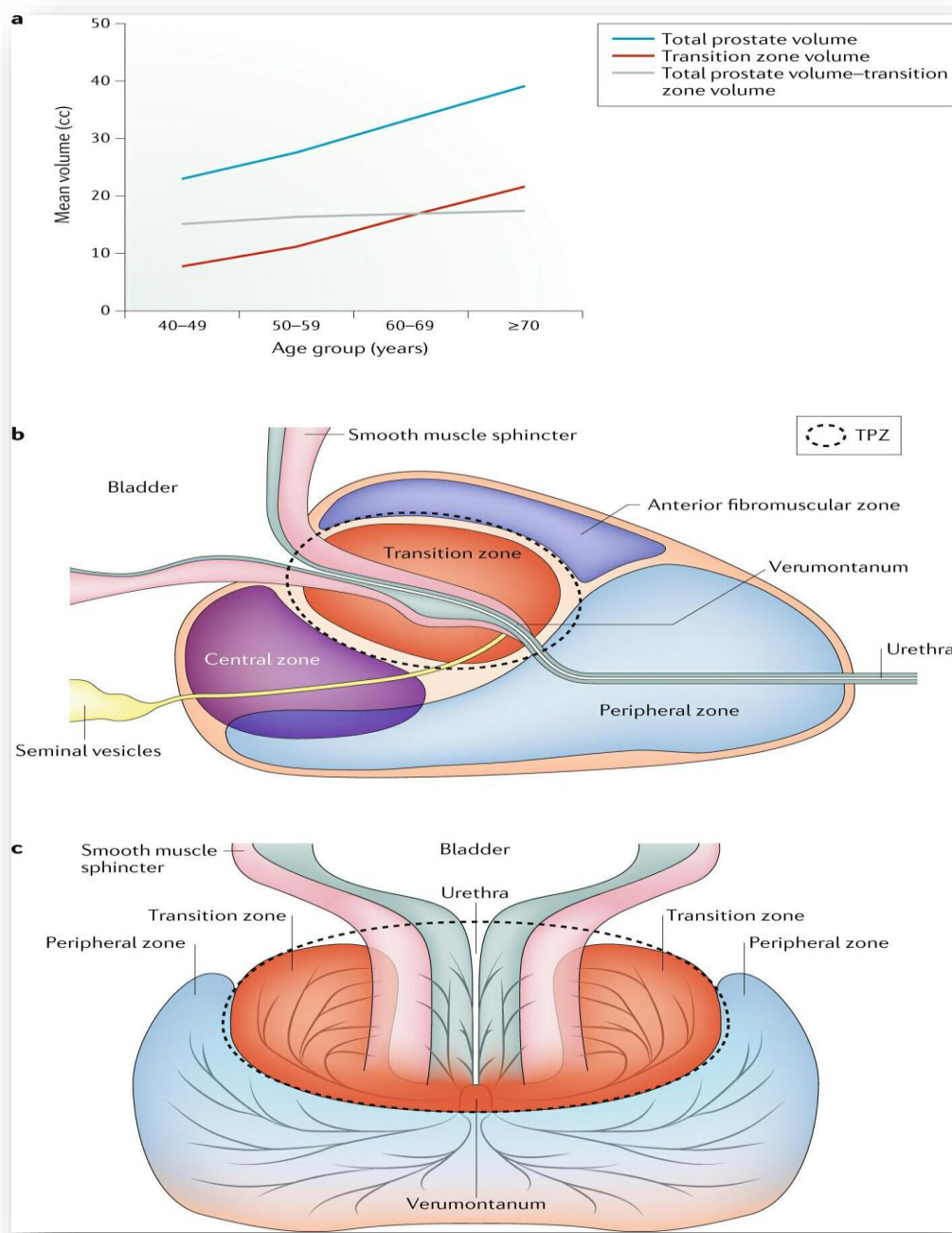


FIGURE N° 5 : Anatomie zonale de la prostate :

- volume des déférentes zones en fonction de l'âge,
- anatomie zonale prostate en coupe sagittale, selon Seisen dans « Progrès en urologie »
- anatomie zonale prostate coupe transverse, selon Seisen dans « Progrès en urologie »

5. Rapports de la prostate :

La loge prostatique :

La loge prostatique est une loge cellulo-fibreuse épaisse et inextensible contient la prostate à laquelle elle adhère de façon lâche, ce qui permet son clivage chirurgical lors des prostatectomies radicales. Elle est constituée par :

- **en avant** : La lame pré-prostatique détachée du fascia supérieur du diaphragme Urogénital.
- **en arrière** : L'aponévrose de Denonvilliers qui constitue une protection naturelle contre l'extension postérieure du cancer de la prostate;
- **latéralement** : Les lames sacro-recto-génito-pubiennes de qui contiennent les bandelettes neurovasculaires;
- **en bas** : Le fascia supérieur du diaphragme urogénital qui recouvre les muscles du plan périnéal moyen;
- **en haut** : La loge prostatique est ouverte au niveau de la vessie qui adhère directement à la base de la prostate;

Rapport à l'intérieur de la loge prostatique :

La prostate entoure une portion de l'urètre, allant du col vésical de la vessie jusqu'au sphincter strié situé sous l'apex prostatique (Fig.8). Cette partie de l'urètre se nomme urètre prostatique [5].

Au niveau proximal de la prostate, l'urètre prostatique est entouré par des fibres musculaires lisses formant ainsi le sphincter lisse urétral. La contraction reflexe de celui-ci au moment de l'éjaculation empêche ainsi l'éjaculation rétrograde [3].

Au niveau de l'apex de la prostate, l'urètre est entouré par un sphincter en forme de fer à cheval et composé de fibres musculaires striées. Ce sphincter intrinsèque de l'urètre s'insinue au niveau de la paroi distale de l'urètre prostatique et assure en grande partie la continence urinaire par commande volontaire [14].

A mi-chemin entre la base et l'apex de la prostate se trouve le Colliculus séminal, petit monticule faisant saillie sur la paroi postérieure de l'urètre prostatique [15].

Au centre du Colliculus séminal s'ouvre l'utricule prostatique, un canal borgne dirigé vers le haut et l'arrière dans la prostate, qui est un résidu des canaux de Müller. Dans le Colliculus séminal, de part et d'autre de l'utricule prostatique s'abouchent les canaux éjaculateurs, formés par la convergence des canaux déférents et des vésicules séminales au niveau de la base prostatique.

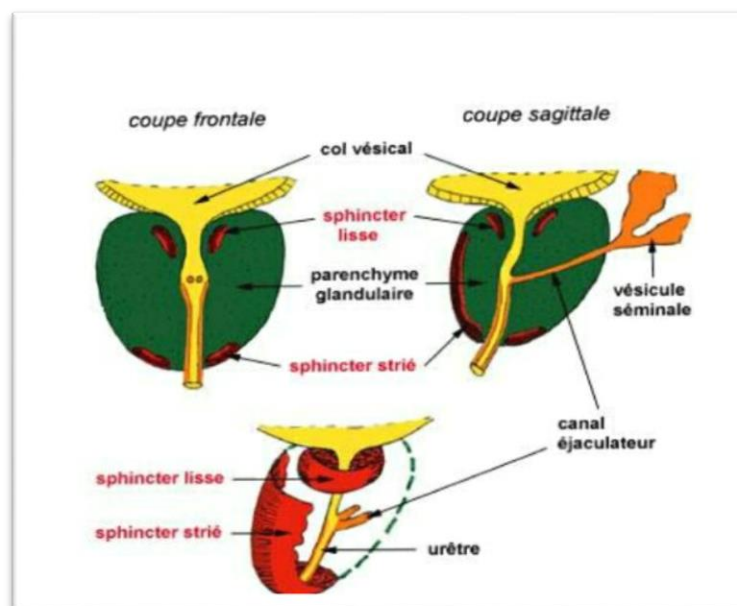


FIGURE N° 6 : schéma montrant le rapport de la prostate avec le sphincter lisse le sphincter strié et L'urètre prostatique .

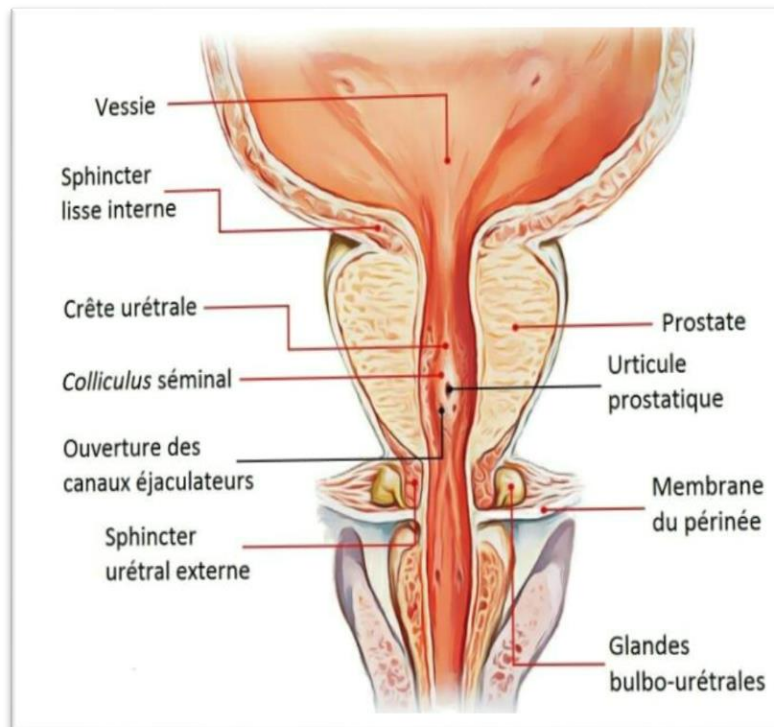


FIGURE N° 7 : Les Rapports Intrinsèques de la Prostate.

✚ Rapports par l'intermédiaire de la loge prostatique :

- **La face antérieure** : répond à l'espace pré-prostatique compris entre la face postérieure de la symphyse pubienne en avant, la lame pré-vésicale en arrière, les ligaments pubo-vésicaux et l'espace pré-vésical de Retzius en haut, le fascia supérieur du diaphragme urogénital en bas et les lames sacro-recto-génito-pubiennes latéralement.
- **La face postérieure** : répond à la face antérieure du rectum par l'intermédiaire de l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers. Entre cette aponévrose et le rectum, au dessus du noyau fibreux central du périnée, il y a un espace qui sert de passage lors des prostatectomies radicales : l'espace décollable de Proust.
- **Les faces latérales** : répondent à la partie inféro-antérieure de l'espace pelvi-rectal supérieur. Cet espace, facilement clivable, contient les filets du plexus nerveux hypogastrique.

- **La base** de forme quadrilatère, présente trois segments:
 - ✓ antérieur, en rapport direct avec la vessie;
 - ✓ moyen, répondant à la barre inter urétérale de la vessie;
 - ✓ postérieur, vésiculo-différentiel.
- **Le sommet**, entouré totalement par le sphincter strié de l'urètre, répond :
 - ✓ En avant ; à la symphyse pubienne (à 2 cm de son bord inférieur
 - ✓ en arrière : à la courbure périnéale du rectum et au bulbe du corps spongieux;
 - ✓ en bas : au diaphragme uro-génital qui va la séparer de l'urètre membraneux

B. Vascularisation de la prostate :

Vascularisation artérielle :

La prostate est vascularisée par des branches viscérales de l'artère iliaque interne :

- Les artères vésicales inférieures qui donnent des rameaux destinées à la base de la prostate.
- L'artère prostatique qui est née souvent d'une des branches viscérales de l'artère iliaque interne, en général de l'artère vésico-prostatique.
- Quelques rameaux de l'artère rectales moyenne.

Drainage veineux :

Le retour veineux prostatique se jette dans le plexus de **Santorini**. Il se compose de trois groupes distincts :

- un groupe superficiel antérieur qui chemine à la face antérieure de la prostate ;
- deux groupes latéraux, intimement en relation avec le groupe antérieur grâce à de nombreuses veines communicantes qui traversent le fascia endopelvien.

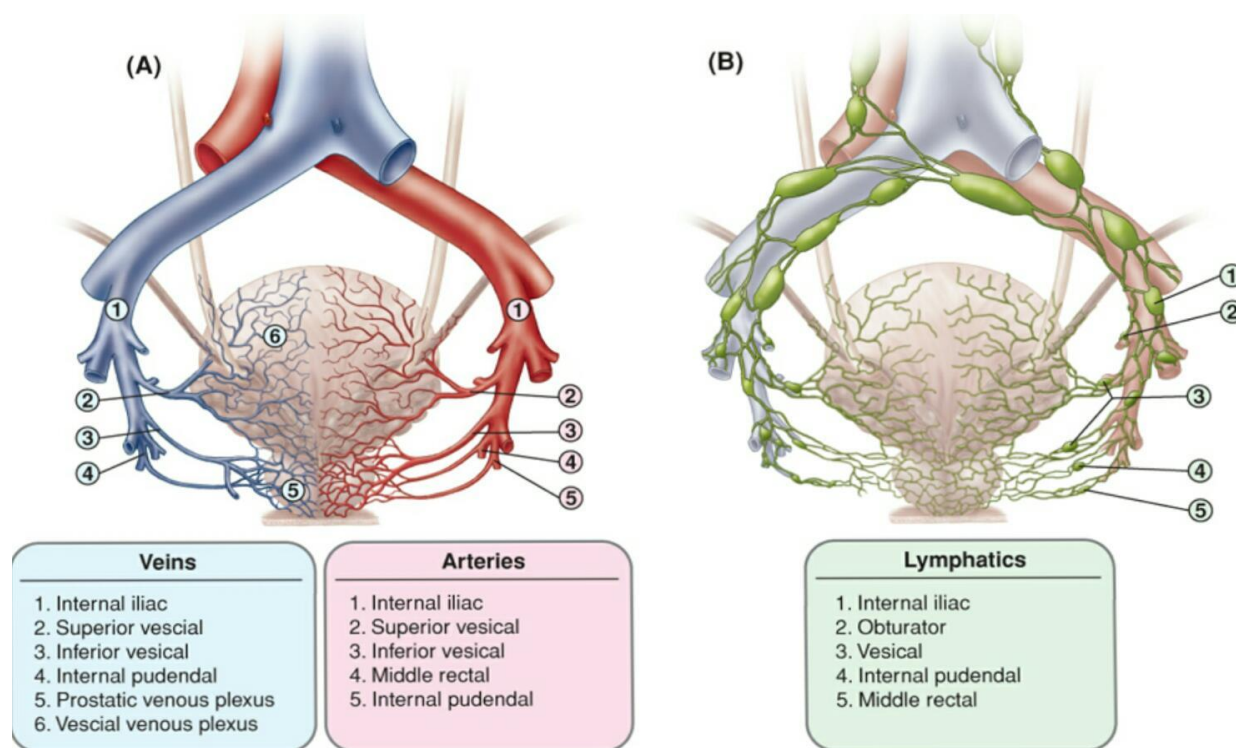
Ces deux groupes latéraux ont également des ramifications avec les plexus obturateurs.

L'ensemble du réseau veineux forme une sorte de maillage autour de la prostate, se réunissant en formant les veines vésicales inférieures qui se jettent dans la veine iliaque interne.

Drainage lymphatique : [16]

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 lympho-noeuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonoeuds artério-veineux de la même chaîne.
- **Le drainage de la partie moyenne** de la glande s'effectue vers les lymphonoeuds ombilical, vésicoprostatique et rectal, dans l'émergence des branches à leur origine sur l'artère iliaque interne.
- **L'apex prostatique** se draine par des collecteurs qui longent le muscle élévateur de l'anus dans l'axe des lames sacro-pubiennes puis vers les lymphonoeuds pré-sacraux du promontoire de la chaîne iliaque commune.



Source: Mark. H. Hankin, Dennis.E. Morse, Carol. A. Bennett-Clarke: Clinical Anatomy: A Case Study Approach

FIGURE N° 4: A –VASCULARISATION ARTÉRIELLE ET DRAINAGE VEINEUX DE LA PROSTATE . B– DRAINAGE LYMPHATIQUE DE LA PROSTATE.

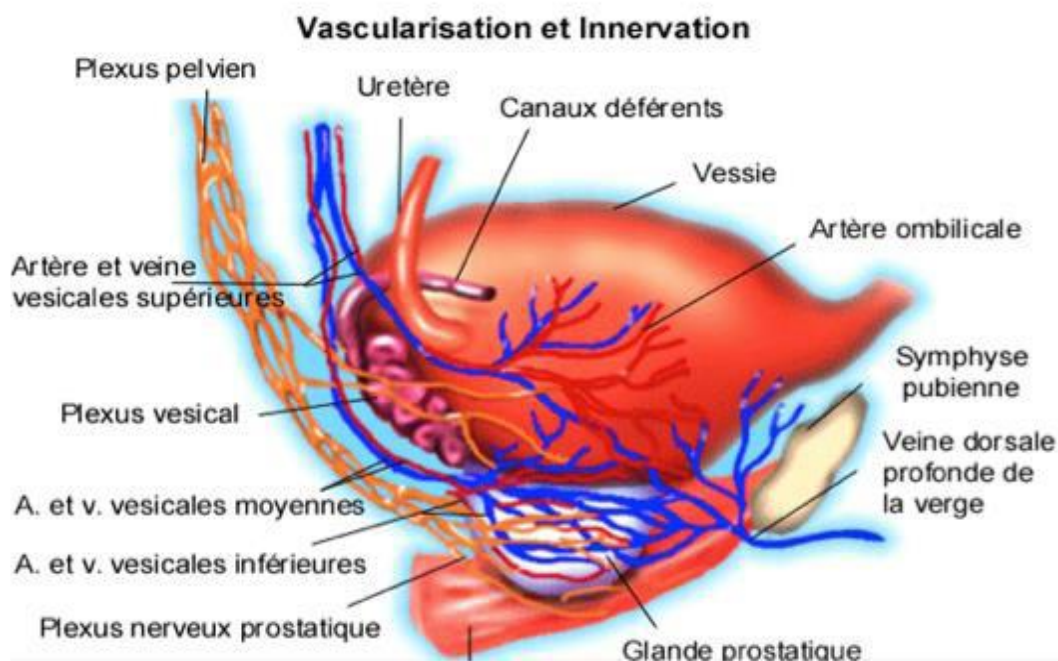


FIGURE N° 5: vascularisation et innervation prostate, reconstruction en 3D, selon Debré

C. Innervation de la prostate :

L'innervation prostatique est double, avec à la fois un contingent sympathique (le nerf hypogastrique) et un autre parasympathique (le splanchnique pelvien) à partir des plexus pelviens. Ils cheminent dans des pédicules situés latéralement et pénètrent dans la prostate au niveau de deux zones de faiblesse :

- En haut au niveau de la base ;
- En bas au niveau de l'apex.

Le nerf sympathique stimule les récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques des fibres musculaires lisses et permet ainsi l'excrétion du contenu de la glande.

Le nerf parasympathique est impliqué surtout dans l'activité sécrétoire de l'épithélium glandulaire.

Les récepteurs β sont nombreux au niveau de la calotte vésicale. Les récepteurs α sont nombreux au niveau du col de l'urètre prostatique et de la capsule prostatique.

II. Rappel Histologique:

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

- L'épithélium glandulaire est constitué de deux couches de cellules, épithéliales et basales. Les premières sont des cellules sécrétoires bien différenciées et constituent des glandes sous forme d'acini, groupées en lobules.

Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre.

La grande majorité des CaP prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale.

Enfin, on retrouve des cellules endocrines disséminées au sein de cet épithélium.

- Le stroma est constitué de cellules musculaires lisses.

- La capsule est constituée d'une bande de collagène nettement individualisable sur le plan histologique, notamment au niveau des faces latérales et postérieure.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono-dépendantes.

Dans la lumière des tubulo-acini, on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines, appelés corps de Robin (ou sympexions). A partir de la quarantaine, ces sympexions ont tendance à se calcifier. On parle de calculs ou lithiase prostatique.

III. Rappel physiologique :

A. Développement de la prostate : la croissance hormono-dépendante [Fig.1 7].

La croissance prostatique est essentiellement dépendante de la fraction biodisponible de la testostérone (TT) plasmatique, qui est transformée en DHT par la 5α -réductase (5α RD) à l'intérieur de la prostate. La DHT est deux fois plus active que la TT. Ces deux androgènes sont impliqués dans de multiples effets métaboliques dans la prostate incluant la croissance, la différenciation cellulaire et la fonction sécrétoire.

La production de TT au niveau testiculaire par les cellules de Leydig est stimulée par la luteinizing hormone (LH) sécrétée par l'hypothalamus. Cette production est libérée dans la circulation par l'intermédiaire de la veine spermatique. Un faible pourcentage de la TT dans le sang est libre ou biodisponible (2%) le reste étant lié, principalement à l'albumine (liaison faible) et à la sex-hormone binding protein (SHdG) sous la forme d'une liaison forte. Seule la forme biodisponible peut diffuser dans la prostate et être transformée en DHT.

La conversion de la TT en DHT est sous la dépendance de deux isozymes de la 5α RD: 5α RD1 et 5α RD2. La 5α RD1 principalement localisée dans la peau va transformer la TT en DHT à un niveau périphérique. La 5α RD2, localisée principalement dans la prostate, va activer la réduction de la TT en DHT principalement dans les cellules stromales. La liaison

de la DHT à l'AR provoque l'activation ou la répression de gènes aboutissant à la sécrétion (entre autre) de PSA et de phosphatase acide par la cellule épithéliale. Au sein de la cellule stromale, l'action de la DHT résulte en la production de facteurs de croissance et de cytokines essentiels à l'homéostasie prostatique (prolifération, différenciation, apoptose). Le testicule produit également d'autres androgènes tels que l'androstènedione (AD) et la déhydroépiandrosterone (DHEA). Ces derniers sont également produits par les glandes surrénales, mais leurs effets sur la prostate semblent moins importants, et sont également moins connus, que celui de la TT ou de la DHT.

Le rôle des estrogènes au niveau des cellules prostatiques est complexe et mal connu. Des rôles inhibiteurs mais aussi potentialisateurs des effets androgéniques ont été décrits [Zhu, 2005]. Les estrogènes ont une influence sur l'homéostasie prostatique via les récepteurs aux estrogènes alpha et bêta (ER- α et ER- β respectivement), qui pourraient modifier l'action du couple DHT-AR sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) [43]. Le récepteur ER- α est localisé dans les cellules stromales et son activation a un effet prolifératif sur celles-ci, et aboutit à une métaplasie épithéliale ; le récepteur ER- β est localisé dans les cellules épithéliales et son activation entraîne des fonctions antiprolifératives, de pro-différenciation, associées à un effet anti-inflammatoire et antioxydant .

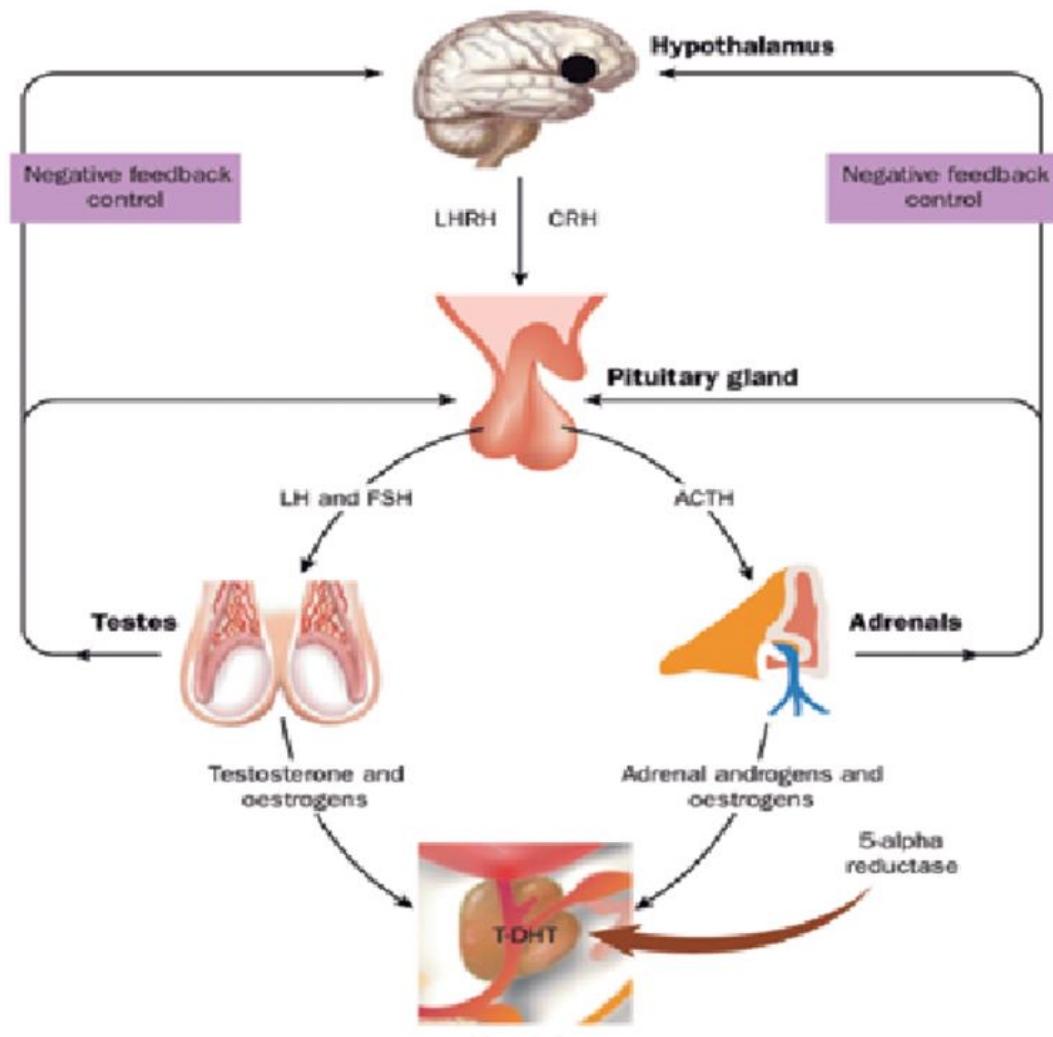


FIGURE N° 6 : Régulation hormonale de la croissance prostatique

B. Fonction de la prostate : [17] [18].

La prostate est un organe sexuel secondaire, le plus important de l'homme. C'est une glande à sécrétion exocrine ; son flux représente 30% du volume total de l'éjaculat ; Sa sécrétion joue un rôle important dans la fertilisation du sperme. Les sécrétions prostatiques et celles de la vésicule séminale véhiculent, nourrissent et augmentent les chances de survie des spermatozoïdes .

🌈 La Prostate et l'éjaculation :

L'éjaculation se fait en deux (2) temps : l'émission et l'expulsion. La prostate prend une part active à la première partie.

Le liquide prostatique physiologique normal est constitué :

- D'eau : 97%
- D'électrolytes et de sels minéraux : 10 mg de poids, fait de magnésium, de zinc, de citrate.
- D'hydrate de carbone (4 mg) composé de fructose, de sorbitol, de glucose, d'acide ascorbique.
- De composés azotés (4 mg) sont essentiellement faits de spermine, du putrescine, de spermidine phosphorycholine, antigène prostatique.
- De lipides (2mg) : composés de cholestérol, de prostaglandines, de phospholipases, de phosphatases acides.
- Les enzymes composées de leucine, amino-peptidase
- -D' éléments figurés composés de cellules prostatiques, de leucocytes, de corps amylacés, et de corpuscules lipidiques.

Prostate et miction :

Le rôle de la prostate dans la miction a pu être considéré comme accessoire.

A l'état physiologique la prostate n'a qu'un rôle minime dans le cycle continence-miction. Soutien de la base vésicale, elle a une participation relative aux facteurs de résistance urétrale.

Les protéines de sécrétion prostatique :

1. Phosphatase-acide – prostatique (PAP)

Elle représente la protéine la plus abondante du fluide prostatique (25%) mise en évidence dans le tissu prostatique dès 1935 ; la PAP a été proposée comme marqueur biologique du cancer de la prostate il y a 50 ans. Son rôle physiologique reste inconnu.

2. Prostate Specific Antigen (PSA)

- **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 cancer de la prostate en matière de dépistage, de diagnostic, de surveillance et de pronostic.

- **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 cancers métastatiques de la prostate. Mais ce n'est qu'en 1987 que l'utilisation du PSA a été standardisée en tant que marqueur tumoral [19].

- **Origine :**

Le PSA est sécrété quasi exclusivement par les cellules épithéliales sécrétoires des acini de la prostate et en moindre quantité par les cellules épithéliales des glandes périuréthrales, 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 2,2 à 2,3 jours. Le gène de PSA est sous dépendance androgénique.

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

- **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'hypertrophie bénigne de la prostate 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.

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.

- ✓ **Protéine de sécrétion prostatique (PSP)**

Elle pourrait jouer un rôle dans les phénomènes de capacitation et de reconnaissance antigénique

Chapitre II : L'Association Hypertrophie Bénigne de la Prostate et Adénocarcinome Prostatique :

I. Epidémiologie :

A. Cancer de la prostate :

Avec 1,1 million de nouveaux cas dans le monde en 2012, le cancer de la prostate (CaP) est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme. [20] [21](Source GLOBOCAN).

Au Maroc selon le registre de la région du grand Casablanca RCRC [22], reconnu comme référence à l'échelle nationale .Le cancer de la prostate représentait 12,4% des cas de l'ensemble des cas de cancers enregistrés chez le sexe masculin et 5,5% de l'ensemble des cas enregistrés tout sexe confondu. Le nombre de nouveau de CaP enregistré s'élevait à 1 343 entre 2008–2012, soit une incidence brute de 13,6 pour 100 000 hommes et une incidence standardisée sur la population Marocaine de 11,3 pour 100 000 hommes. Le taux standardisé sur la population Mondiale était de 18,8 pour 100 000.Le taux d'incidence spécifique le plus élevé du cancer de la prostate était noté chez les sujets âgés de plus de 75 ans suivi de celui de la classe d'âge comprise entre 70 et 74 ans.

Le registre des cancers de Rabat édition 2012, a enregistré une incidence nettement supérieure à celle retrouvée dans d'autres registres du Maghreb arrivant à 20.9/100000 habitant, avec 192 nouveau cas entre 2006 et 2008. [23]

En France, c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme, loin devant les cancers du poumon et colorectaux (Source Institut National du Cancer (INCA)) . En effet, il représente 26% de l'incidence de l'ensemble des cancers masculins. Le nombre de nouveaux cas de CaP observés en 2013 s'élevait à 48 427 en France métropolitaine. De plus, les taux départementaux d'incidences varient du simple (53,3/100 000 hommes/ans en Corse) à plus du double (134,4/100 000 hommes/ans dans le Doubs)

Après une forte augmentation de l'incidence du CaP entre 1980 et 2005, passant de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000 hommes par année, le taux d'incidence a ensuite nettement abaissé pour atteindre 97,7 cas pour 100 000 hommes par année en 2011, ce qui représente une diminution de l'incidence de 6% par an en moyenne (Source INCA). Cette forte augmentation de l'incidence du CaP entre 1980 et 2005, est principalement due au fait du large usage du dosage du PSA dans les moyens de dépistages en 1985 [24] . La baisse de l'incidence après 2005 peut s'expliquer, d'une part, par le fait qu'après plusieurs années de dépistage, la majorité des cancers ont été détectés et d'autre part, par la prise de conscience du risque de surdiagnostic et donc de surtraitement [24].

L'incidence de cette pathologie varie considérablement selon les zones géographiques du monde . Selon les projections GLOBOCAN [2012], les incidences les plus élevées sont retrouvées en Australie/ Nouvelle-Zélande, en Afrique du Nord ainsi qu'en Europe du Nord et de l'Ouest (valeurs respectives 111,6 ; 97,2 ; 85 et 94,9 x105 Pa). Les incidences les plus faibles sont retrouvées En Asie de l'Est (10,5 x105 pa) et en Asie du Sud tel que l'Inde (4,2x105 pa).

Les incidences intermédiaires comprises entre 20 et 60 x105 pa, sont observées en Europe du Sud et en Amérique du Sud. En Afrique, l'incidence est hétérogène et varie considérablement selon les Régions. L'incidence la plus élevée se trouve en Afrique du Sud (61,8 x105 pa) suivis de l'ensemble des pays de l'Afrique sub-saharienne (27,9 x105 pa) et de l'Afrique du nord (10,6 x105 pa). Lorsque l'on considère l'incidence par Etats, la différence d'incidence varie d'un facteur 100. Ces différences géographiques sont attribuables en grande partie aux origines ethniques des populations mais également à leur développement socio-économique et accessibilité aux soins.

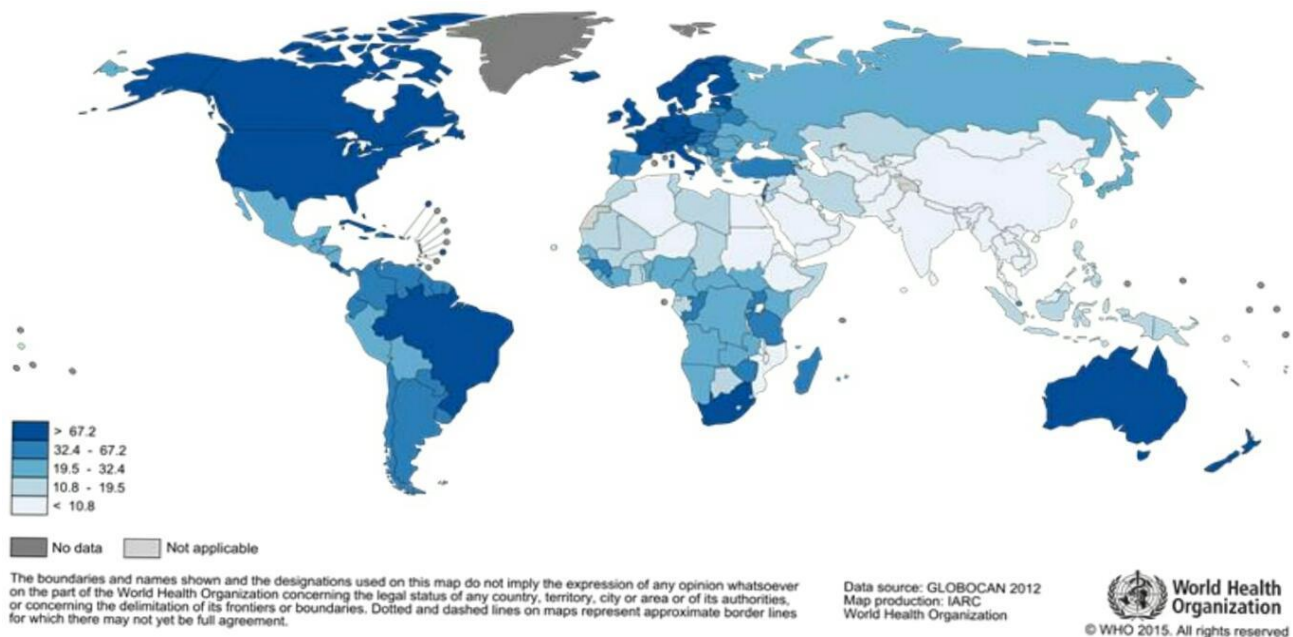


FIGURE N° 7 : L'incidence du cancer de la prostate dans le monde en 2012

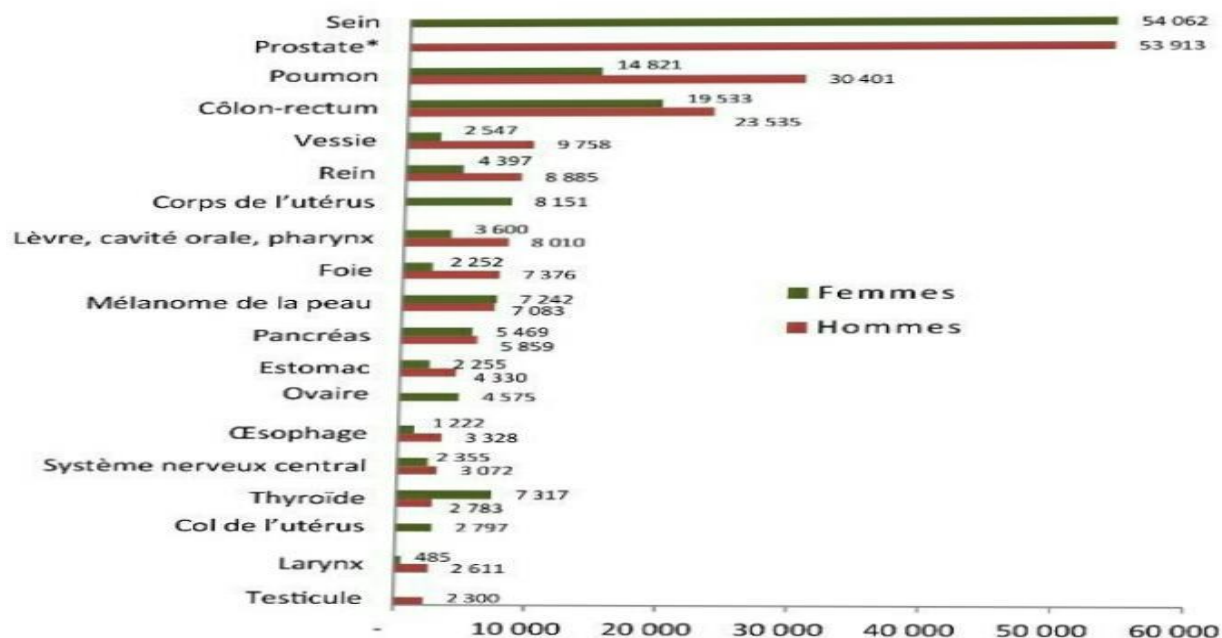


FIGURE N° 8 : Classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2015 en France
métropolitaine selon le sexe

1. La mortalité et la survie

Le CaP se situe en France au 3ème rang des causes de décès par cancer chez les hommes avec 8606 décès et au 4ème rang tout sex confondu après les cancers du poumon, colorectal et du sein [GLOBACAN ,2012]. Dans le monde, selon les projections estimées par GLOBACAN, le CaP est la 5ème cause de décès par cancer avec 307 000 morts, soit 6,6 % des décès de cancers totaux. Le taux de mortalité est généralement plus élevé chez la population originaires de la Caraïbe et de L'Afrique sub-saharienne avec des valeurs comprises entre 19 et 29×10^{-5} pa . Les valeurs les plus basse se retrouvent dans les régions asiatiques, notamment en Chine avec un taux de $2,4 \times 10^{-5}$ soit a à peine 1% de l'ensemble de la mortalité par cancer tout sex confondu .Des valeurs intermédiaires sont retrouvées en Europe, en Amérique et en Océanie. L'évolution de la mortalité, contrairement a celle de l'incidence, a tendance à diminuer et ceci depuis le milieu des années 1990. Cette tendance est attribuée en grande partie à l'amélioration des traitements mais aussi probablement au dépistage précoce des cancers donc très souvent curables.

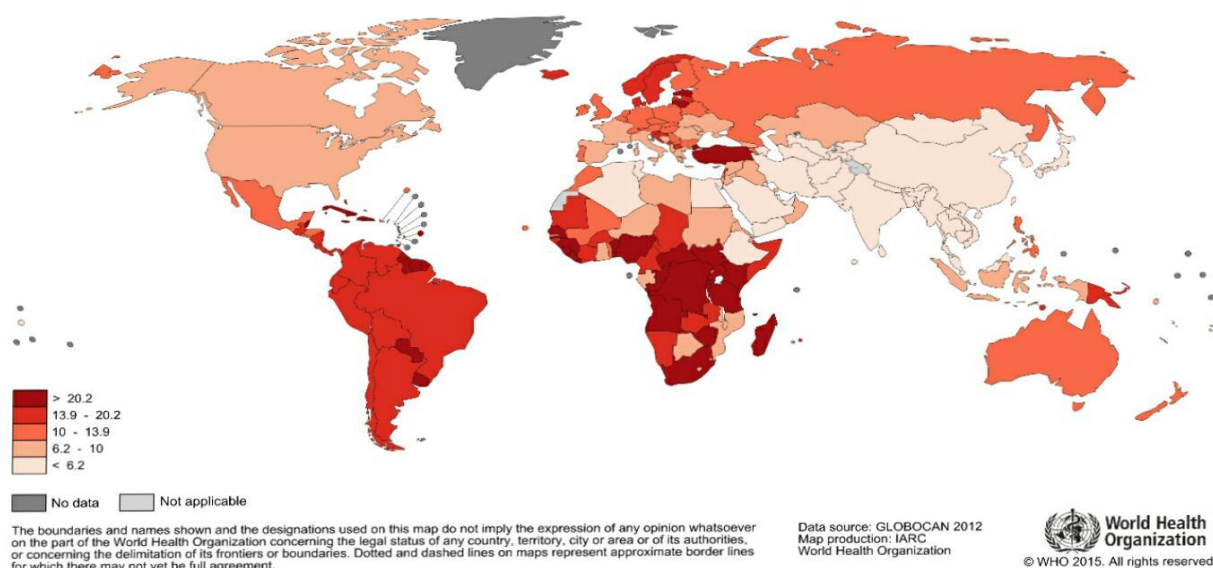
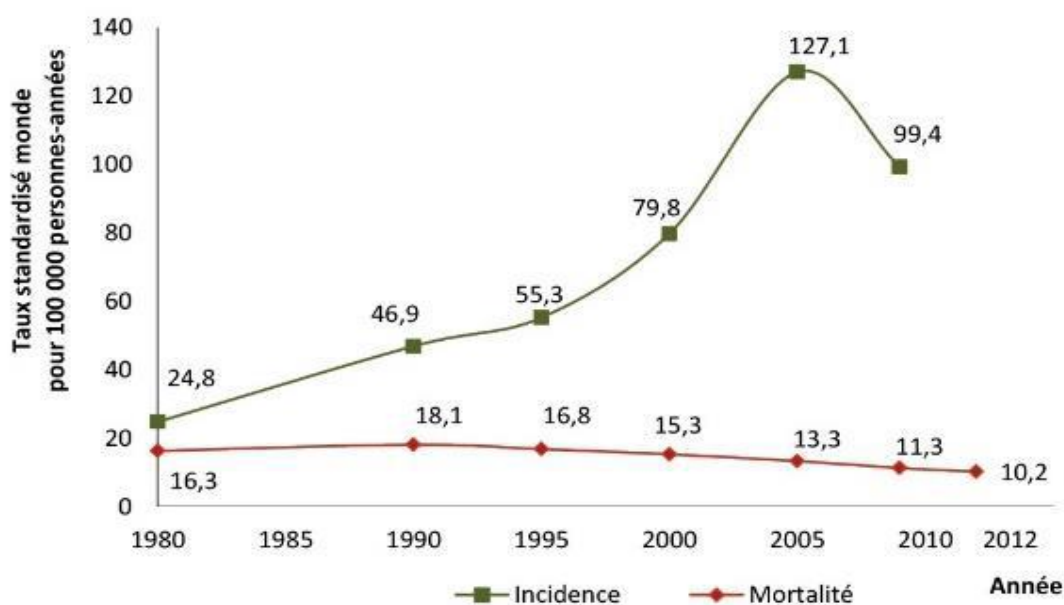


FIGURE N° 9 : Taux de mortalité par cancer de la prostate dans le monde.



Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013].
Traitement : INCa 2016

FIGURE N° 10 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 en France métropolitaine

2. La survie

Le taux de survie pour le cancer de la prostate est estimé à 84 % à 5 ans et 70 % à 10 ans, ce qui en fait un cancer de bon pronostic. À titre de comparaison, la survie à 5 ans pour le cancer colorectal a été estimée à 56 % (50 % à 10 ans) et à 14 % pour le cancer du poumon (9 % à 10 ans). Le cancer de la prostate est le cancer dont l'augmentation de la survie est la plus importante (de 70 à 90% en 15 ans).

La survie nette 10 ans après le diagnostic varie avec l'âge au diagnostic, passant de 83% chez les hommes âgés de 55 à 64 ans à 65% pour ceux âgés de 85 ans et plus. En ce qui concerne les hommes âgés de moins de 55 ans la survie nette était de 72%.

L'amélioration de la survie des hommes traités pour un cancer de la prostate est liée à la fois à une avance au diagnostic de formes peu agressives de cancer de la prostate, du fait du développement du dépistage individuel par le dosage du PSA, et à une prise en charge plus efficace car plus précoce des formes agressives. Ainsi, le taux de survie à 5 ans en fonction du stade du cancer de la prostate (données 2010) a été estimé à :

- 100% pour les hommes ayant un cancer de stade T1 ;
- 92% pour les hommes ayant un cancer de stade T2 ;
- 74% pour les hommes ayant un cancer de stade T3 ;
- 60% pour les hommes ayant un cancer de stade T4.

En effet, le taux de survie varie avec le degré de différenciation du cancer : le taux de survie à 15 ans est de 90% pour les tumeurs différenciées (grade 1, score de Gleason = 2-4) et < 50 % pour les tumeurs les moins différenciées (grade 3, score de Gleason = 8-10).

B. Hypertrophie bénigne de la prostate :

L'HBP est la plus fréquente des maladies tumorales bénignes affectant l'homme de plus de 60 ans. Sa fréquence augmente progressivement avec l'âge : avant 50 ans, son incidence est très faible. A partir de 50 ans, âge qui correspond à la deuxième poussée de croissance prostatique, la fréquence de l'HBP augmente.

La prévalence de l'HBP varie en fonction des définitions utilisées : (Absence de parallélisme anatomo – clinique entre la présence d'une HBP histologique (et notamment le volume de cet adénome) et la symptomatologie due a l'HBP).

HBP histologique: Hyperplasie glandulaire sur pièce histologique ou adéno-myo-fibrome

- Elle n'est pas retrouvée avant 30 ans
- Sa prévalence augmente progressivement avec l'âge
- Atteint 90% chez l'homme de plus de 80 ans

HBP macroscopique : palpable ou évidente, moins fréquente que l'HBP microscopique mais touche tout de même 50% des hommes à 60 ans ; et 90% à 80 ans. Entre ces deux âges, l'âge moyen de détection est de 65 ans, ce qui signifie qu'un certain nombre de sujets atteints ne sont pas dépistés et diagnostiqués.

HBP clinique : Présence de signes cliniques en rapport avec l'HBP : La prévalence clinique est bien plus faible : les seules données récentes concernant la population française proviennent d'une étude internationale qui a comparé des enquêtes française, américaine, écossaise et japonaise. La partie française de l'étude était une enquête transversale nationale portant sur un échantillon de 2011 hommes âgés de 50 à 84 ans. Les tirages au sort ont été organisés pour que l'échantillon soit représentatif de la population nationale en âges et catégories socio-professionnelles. La proportion d'hommes présentant des TUBAs avec un score I-PSS au moins égal à 8, c'est-à-dire présentant des symptômes moyens ou sévères, était respectivement de 8 %, 15 % et 27 %

dans les sixième, septième et huitième décennies.

II. Physiopathologie.

A. Carcinogénèse du cancer de la prostate :

Le cancer de la prostate est une transformation maligne des cellules glandulaires prostatiques qui acquièrent progressivement la capacité à se multiplier. Il s'agit d'un adénocarcinome dans 95 % des cas (les autres formes, très rares, sont le carcinome à petites cellules, le sarcome). La plupart des cancers se développent dans la zone périphérique de la prostate, environ 15 % dans la zone transitionnelle et 5 % dans la zone centrale. Le développement de ce cancer se fait par l'acquisition d'anomalie dans la structure ou la fonction des gènes sous la dépendance des androgènes mais les facteurs déclenchant la prolifération cellulaire sont méconnus. Cette acquisition se fait par :

- Mutations.
- Délétions, Amplifications, Fusions.
- Méthylations.

Les stades sont :

- Lésions Précancéreuses :
 - Atrophie inflammatoire proliférative.
 - Néoplasie intra-épithéliale prostatique de bas grade puis de haut grade (PIN).
 - Petite prolifération acinaire atypique.
- Puis une lésions cancéreuse = ADK de grade croissant de Gleason.

Les mécanismes de carcinogénèse sont successivement :

- L'altération de gènes suppresseurs de tumeurs :
 - Inactivation des facteurs anti-croissance cellulaire.
 - Inactivation des facteurs pro-apoptotiques.
- Activation/ apparition d'oncogènes :
 - Activation de facteur de croissance cellulaire.

- Acquisition d'un potentiel de réplication illimité.
- L'acquisition d'un potentiel invasif.
- L'activation des facteurs pro-angiogénique.
- L'acquisition de capacité infiltrante.
- L'acquisition de capacité métastatique et de se développer dans d'autres organes.

B. Physiopathologie de L'HBP :

La physiopathologie de l'HBP fait intervenir plusieurs paramètres perturbant les fonctions et les interactions cellulaires. Ces paramètres sont :

- Les anomalies locales du système nerveux autonome :

Notamment des modifications du système enképhalinergique en lien avec un tonus α 1 adrénergique augmenté ce qui aboutit à une baisse de relaxation des cellules musculaires lisses de la prostate.

- Les fonctions endocrines prostatiques :

Les niveaux intra prostatiques de testostérone biodisponible sont abaissés chez les patients porteurs d'HBP, et le rapport estradiol/testostérone biodisponible augmente. Une régulation positive des AR est cependant rapportée avec l'âge. Par ailleurs, il a été noté une corrélation entre le gène CYP17 de la 17 α -hydroxylase, enzyme clé de la synthèse de la testostérone, et le poids de la prostate.

- Les cellules neuroendocrines : Leur rôle reste mal connu, leur densité semble abaissée dans les nodules de l'HBP mais à la périphérie de ces nodules, des concentrations élevées ont été rapportées.

- Les interactions entre stroma et épithélium :

En relation avec le déséquilibre androgènes/oestrogènes accompagnant l'avancée en âge, plusieurs mécanismes ont été incrustés en HBP : Les cellules basales produisent une quantité augmentée de FGF-2 et TGF- β 1, qui génère un stroma « réactif », avec croissance des cellules musculaires, production de matrice extracellulaire abondante et

transdifférenciation des fibroblastes en myofibroblastes. Cette hyperplasie fibromusculaire médié par le FGFR (IIIc) s'accompagne avec des phénomènes d'angiogenèse. La production d'andromédines (facteurs de croissance régulés par les androgènes) tel FGF-7 induit une hyperplasie épithéliale via la stimulation des FGFR (III et IV).

Tous ces mécanismes semblent favoriser la progression cellulaire et le défaut d'apoptose pour mener à l'HBP.

- **Les anomalies épithéliales :**

L'HBP accompagne l'apparition de cellules épithéliales lumenales, de granules de sécrétions dites « corpora amylacea », ainsi que de calculs et calcifications intra prostatiques qui perturbent le drainage canaliculaire et favorisent les épisodes d'inflammation. Le TGF- β 1 accentue la croissance des cellules épithéliales et augmente ce phénomène.

- **Le système immunitaire/inflammation :**

L'association entre inflammation chronique et HBP a souvent été évoquée. Les cellules inflammatoires notamment LT 4 et LT 8, les cytokines (IL5) et l'interféron gamma dans le stroma ainsi que dans les cellules basales et stromales, et IL8 dans les cellules épithéliales ont donc été impliqués dans le mécanisme de l'HBP. Il existe par ailleurs d'authentiques cas d'infection chronique (prostatite chronique) aggravant les troubles cliniques de manière remarquable.

- **Les anomalies génétiques :**

Aucune mutation génétique ni polymorphisme génique ne sont connus pour être associés à l'HBP. Cependant, l'expression de nombreux gènes est modifiée dans les tissus de l'HBP, en particulier ceux associés aux facteurs de croissance et aux cytokines (certains oncogènes sont aussi exprimés différemment. Par ailleurs, un défaut de méthylation de l'ADN a été mis en évidence dans les tissus de l'HBP. Les gènes des protéines impliquées

dans le métabolisme des androgènes sont corrélés positivement avec le poids de la prostate (AR, récepteur de la vitamine D, récepteur $\alpha 1$ adrénergique, nicotinamide adénine dinucléotide [phosphate] hydrogéné : NAD [P] H quinone oxydoréductase, CYP17). [25].

III. Histoire naturelle des tumeurs prostatiques

A. Cancer de la prostate

L'évolution du cancer de la prostate est le plus souvent lente. La prostate comporte une zone de transition développée autour de l'urètre prostatique, et une zone périphérique qui entoure la zone de transition. Le cancer se développe surtout dans la zone périphérique de la prostate (75 % des cas), ce qui rend la tumeur le plus souvent palpable au toucher rectal, mais tardivement symptomatique. À l'inverse, l'hypertrophie bénigne de la prostate (adénome) a souvent comme origine la zone transitionnelle. Un cancer de prostate développé dans la zone de transition (25 % des cas) sera le plus souvent non palpable et diagnostiqué lors de biopsies réalisées pour PSA sérique élevé ou sur les copeaux de résection transurétrale réalisée pour une hyperplasie bénigne [26].

Progressivement, le cancer envahit par contiguïté la capsule prostatique, l'urètre et les vésicules séminales, puis le trigone vésical. L'envahissement tumoral peut aussi concerner le col vésical et être responsable de dysurie ou de rétention. De même, l'envahissement du trigone peut aboutir à une compression des méats urétraux, avec urétéro-hydronephrose uni- ou bilatérale. Parallèlement, le cancer a une diffusion lymphatique d'autant plus fréquente que la capsule prostatique est dépassée [26].

Les premiers relais sont classiquement les ganglions ilio-obturbateurs, puis les ganglions iliaques, latéro-aortiques et latéro-caves. Les adénopathies métastatiques peuvent comprimer les vaisseaux et entraîner une thrombophlébite d'un membre inférieur, ou un urètre et entraîner une urétéro-hydronephrose. L'extension métastatique est préférentiellement osseuse, sous forme de métastases ostéocondensantes ou mixtes dans 80 % des cas, touchant préférentiellement le squelette axial (bassin et vertèbres), mais

aussi les côtes, les os longs et le crâne. Des métastases pulmonaires et hépatiques, plus rares, sont souvent plus tardives ou sont le fait des formes très indifférenciées.

1. Extension locale

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

L'extension en arrière vers le rectum est palpable et explique dans les cas très évolués les troubles de compressions rectales à l'émission des selles [26].

Plus fréquent, est l'envahissement de la base de la vessie ou arrivent les deux uretères. L'envahissement du trigone est souvent asymétrique avec un engainement tumoral d'un bas uretère responsable d'une dilatation urétérale unilatérale (urétéro-hydronéphrose) hautement évocatrice d'un processus cancéreux local. Parfois d'emblée ou avec le temps, l'envahissement des deux méats urétéraux, responsable d'une anurie par obstruction [26].

2. Extension ganglionnaire

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie du bilan d'extension du cancer de prostate avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate [26].

3. Extension hématogène

Elles se font en général de manière concomitante aux atteintes ganglionnaires en sachant qu'il n'est pas rare de rencontrer des formes à métastases ganglionnaires prépondérantes ou à l'inverse plutôt à extension vasculaire. Ces métastases par voie

vasculaire ont un site préférentiel : l'os. L'atteinte métastatique osseuse est encore malheureusement trop souvent révélatrice de ce cancer à développement local sournois qui essaime à bas bruit vers les os du petit bassin, du rachis ou des côtes. Les atteintes osseuses sont caractéristiques de l'origine prostatique car elles se font sur un mode de foyers condensants intra-osseux différents des métastases lytiques d'autres cancers de l'organisme [26].

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

B. Hypertrophie bénigne de la prostate :

Le processus prend des années et évolue de façon très progressive. Les symptômes liés à l'adénome évoluent de façon lente et insidieuse sur plusieurs années. Quand la prostate augmente de volume, elle tente à comprimer l'urètre et gêne ainsi la vidange normale de la vessie. Ce mauvais fonctionnement se traduit par des symptômes : diminution de la force du jet, jet intermittent, difficulté à démarrer le jet, envies pressantes d'uriner, gouttes retardataires, envies fréquentes d'uriner en particulier la nuit.

Au début, la diminution de la force du jet est surtout perceptible le matin au réveil ou après s'être retenu pendant longtemps. La paroi de la vessie devient plus épaisse (vessie de lutte) et tolère moins bien le remplissage entraînant des envies d'uriner fréquentes et une mauvaise vidange de la vessie.

L'obstacle à la vidange vésicale est d'abord bien compensé par la contraction du détrusor, puis entraîne une phase d'hypertrophie du détrusor, puis une phase de décompensation avec un détrusor atone, un résidu post mictionnel important avec distension de la vessie et des reins. Le traitement doit intervenir avant que la vessie et les

reins ne se détériorent de façon irréversible.

Le volume de la prostate n'a pas d'influence directe sur la gravité des symptômes. Certains hommes avec une prostate très volumineuse ont peu de symptômes tandis que d'autres avec une prostate peu volumineuse vont être très gênés. Cela est probablement dû à la différence de composition de l'adénome qui peut être plus ou moins glandulaire ou plus ou moins fibreux.

Le volume de la prostate ou l'augmentation du volume ne sont donc pas à eux seuls des facteurs de gravité de la maladie, et ne sont pas des arguments pour décider un traitement ou une intervention.

Parfois, les symptômes sont minimes jusqu'à la survenue d'un blocage complet et brutal avec impossibilité complète d'uriner malgré une envie pressante. Cette "rétention aiguë des urines" peut survenir sans cause particulière ou être déclenchée par la prise de certains médicaments. Parfois l'hypertrophie bénigne de la prostate peut causer des problèmes plus sérieux : infections urinaires, dilatation rénale avec insuffisance rénale, calculs vésicaux, incontinence urinaire, distension vésicale. Le traitement doit être suffisamment précoce pour éviter le passage à ces complications. [27].

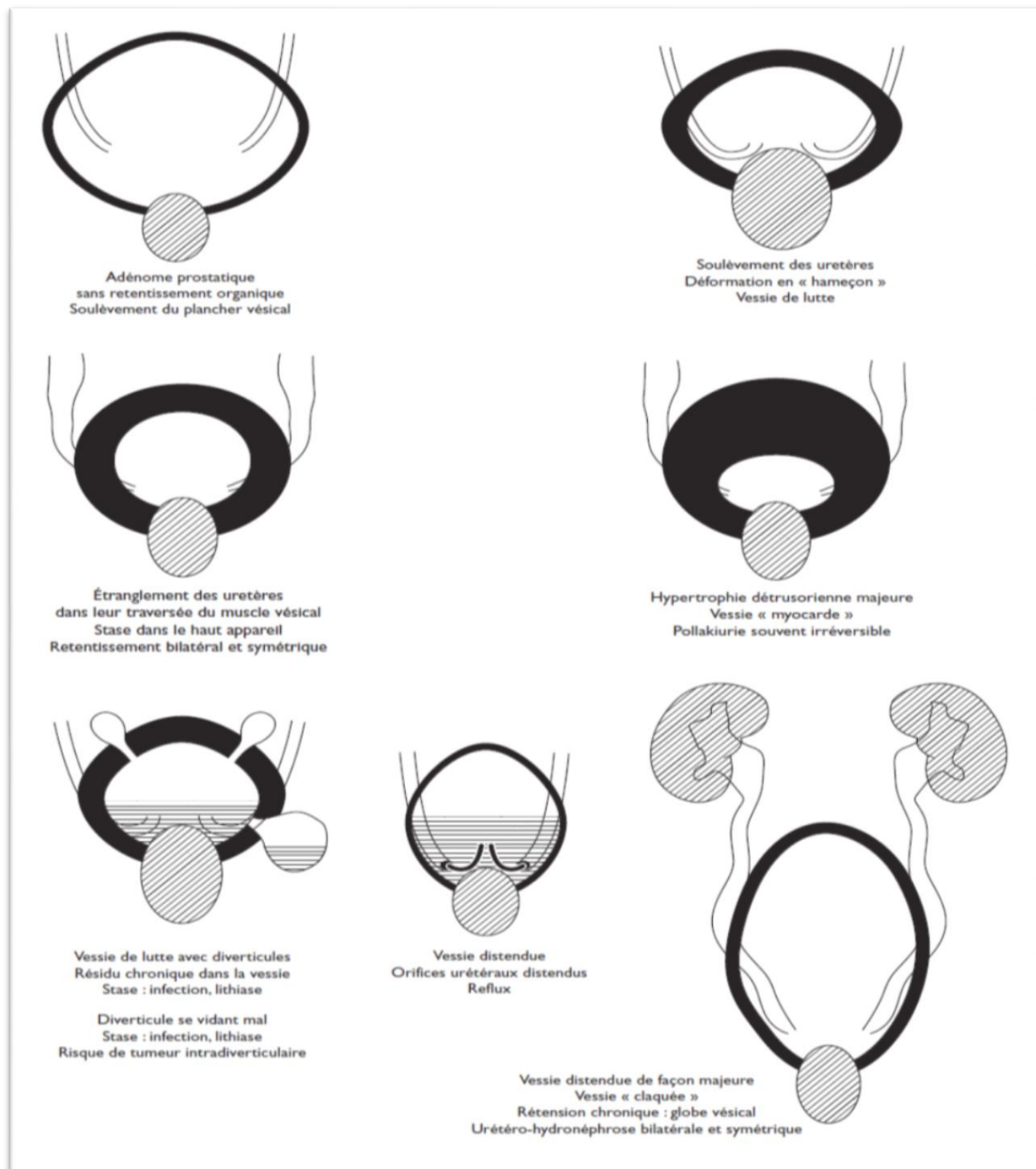


FIGURE N° 11: conséquences organiques de l'obstruction prostatique

IV. Anatomopathologie :

A. Introduction

Presque toutes les hyperplasies prostatiques bénignes apparaissent dans la zone de transition de la prostate, bien que les nodules d'hyperplasie prostatique bénigne puissent parfois faire saillie dans la zone périphérique et, rarement, peuvent provenir de la zone périphérique. Environ deux tiers de tous les cancers de la prostate apparaissent dans la zone périphérique, un quart dans la zone de transition et le reste dans la zone centrale.

Les cancers des zones périphériques ne se produisent pas dans les nodules d'hyperplasie prostatique bénins ou à proximité, mais sont souvent observés à proximité de lésions de **néoplasie prostatique intra épithéliale** de haut grade, qui est considérée comme une lésion pré malignante.

Les cancers des zones périphériques sont généralement diagnostiqués par biopsie à l'aiguille. Les biopsies à l'aiguille ne s'étendent généralement pas dans la zone de transition et, par conséquent, les cancers de la zone de transition sont le plus souvent diagnostiqués sur l'évaluation pathologique des tissus d'une résection transurétrale de la prostate (RTUP) performé pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate. Environ 10 à 20% des résections transurétrales de la prostate entraînent la détection du cancer de la prostate.

Les ADK de la zone de transition sont généralement plus différenciés, plus petits, moins aneuploïdes et moins susceptibles d'avoir une propagation extracapsulaire que les cancers de la zone périphérique. Environ un tiers des ADKP de la zone de transition se trouvent dans des nodules bénins d'hyperplasie prostatique.

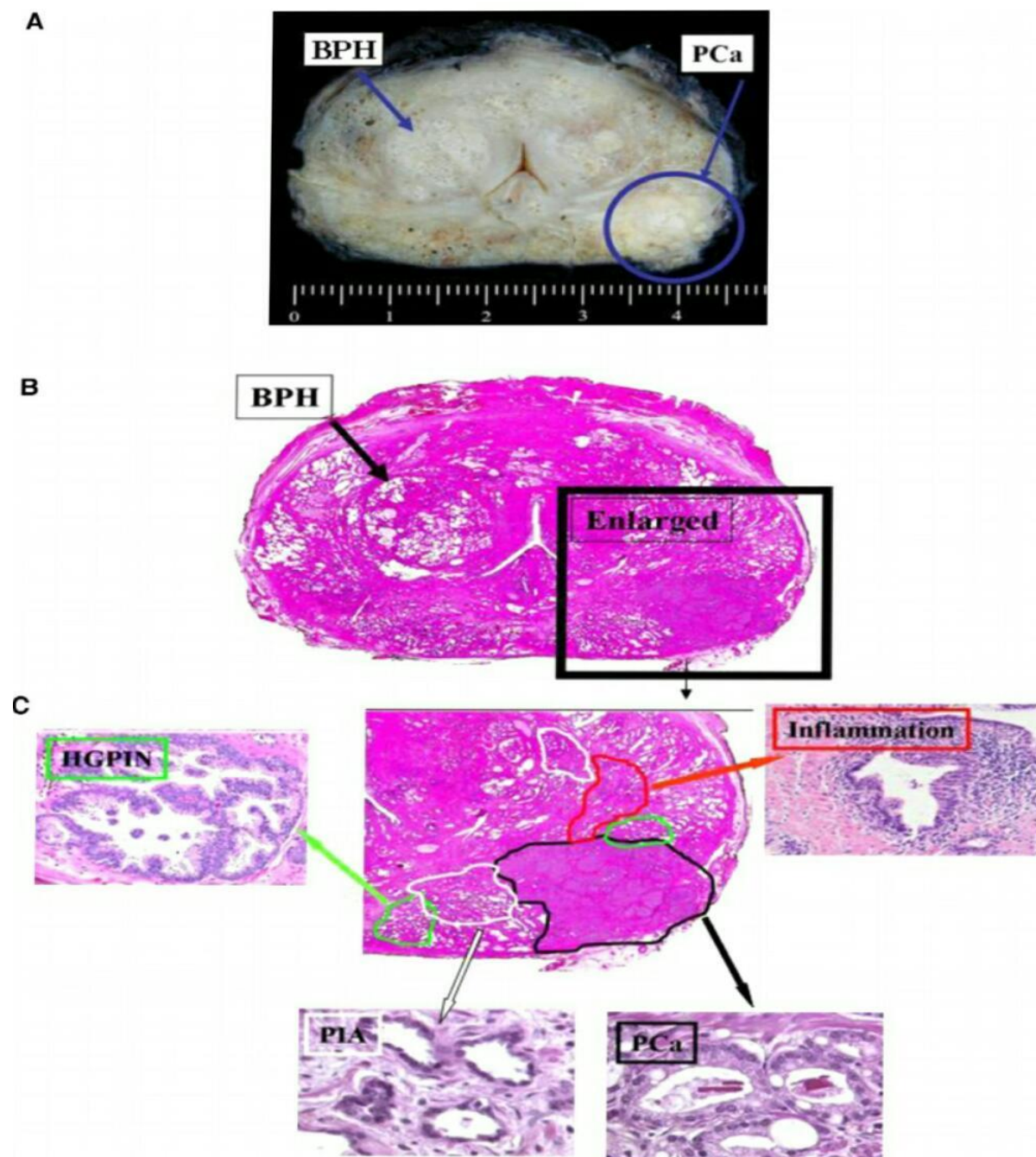


FIGURE N° 12 : Répartition de l'inflammation, de l'hyperplasie bénigne de la prostate, de l'atrophie inflammatoire proliférative, du néoplasie intraépithélial de haut grade (NIPHG) et de L'Adenocarcinome prostatique (ADKP) dans la prostate humaine :

(A) une seule tranche de prostate provenant d'une prostatectomie radicale, (B) une image microscopique (hématoxyline et éosine). (C) Dans une image microscopique à faible grossissement de la région indiquée en (B) et une image à grossissement plus élevé des différentes lésions observées,

B. Anatomopathologie de l'HBP :

L'HBP est encore appelée hyperplasie nodulaire bénigne de la prostate caractérisée par une hyperplasie du stroma et/ou des glandes formant des nodules.

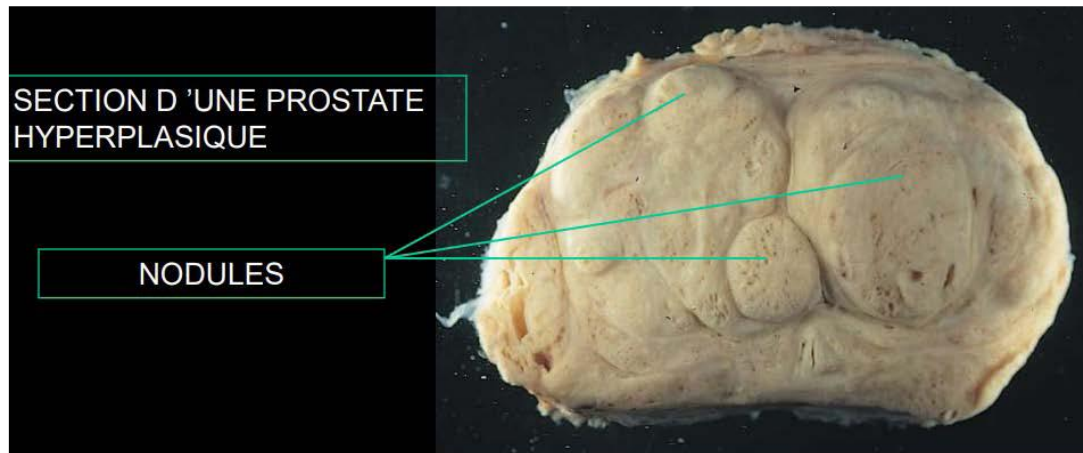


FIGURE N° 13 : Section d'une prostate hyperplasique.

Avec l'âge, une augmentation du nombre et de la taille des glandes péri urétrales avec le tissu de soutien, constitue l'hypertrophie ou hyperplasie nodulaire de la prostate. Cette augmentation du volume de l'organe est un processus bénin qui forme des nodules et crée un obstacle sur la voie urinaire. Par contre, les cancers prostatiques trouvent leur origine dans les glandes principales.

Les aspects macroscopiques.

- La prostate est augmentée de taille et de volume.
- Elle se développe presque exclusivement à partir des régions profondes de la glande (zone de transition et périurétrale), formant une tumeur faite de deux lobes latéraux, de part et d'autre de l'urètre proximal, et/ou d'un lobe médian (inconstant mais particulièrement dysectasiant et mal perçu au TR) . Le volume de ces lobes est variable.
- Sur une tranche de section, les nodules sont facilement identifiés, bien limités, non encapsulés, faciles à énucléer. Leur couleur et leur consistance sont variables:
 - ♦ Dans les nodules essentiellement glandulaires, la tranche de section est jaune rosée, de consistance molle et d'aspect microspongieux.
 - ♦ Les nodules fibro-musculaires sont plutôt blanc-grisâtres et de consistance ferme.
- Il existe toujours un plan de clivage entre l'HBP et le reste du parenchyme prostatique. Le volume de l'adénome est variable, petit en dessous de 25 g, moyen 25–60 g ; au dessus de 60 g ce sont de gros adénomes. Il existe également des adénomes qui dépassent 200 g [8].

A part l'adénome classique avec deux lobes latéraux symétriques ou asymétriques avec ou sans lobe médian on distingue aussi :

- Les adénomes sous trigonaux (s'insinuent sous le trigone qu'ils soulèvent).
- L'hypertrophie du lobe antérieur est peu fréquente.

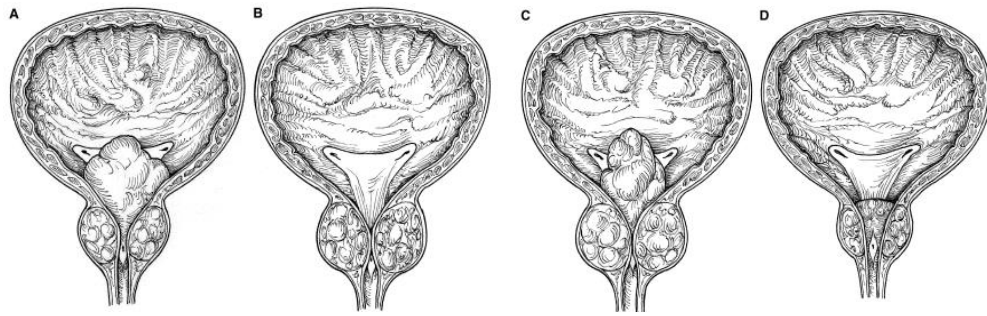


FIGURE N° 14 : Aspect macroscopique de l'HBP obstruant l'urètre prostatique.

(A) hypertrophie d'un lobe médian isolé. (B) hypertrophie isolée des lobes latéraux. (C) hypertrophie des lobes latéraux et du lobe médian. (D) hypertrophie de la commissure postérieure.

Microscopie :

La formation des nodules est due à une hyperplasie et une hypertrophie glandulaire et/ou stromale (fibreuse et musculaire).

- Cette prolifération nodulaire n'apparaît pas uniformément au sein de la glande prostatique et peut toucher de façon variable le tissu glandulaire et /ou musculaire et / ou fibreux
- Il s'agit d'un adéno-myo-fibrome :
 - ✓ Tissu glandulaire à adénome
 - ✓ Tissu musculaire à myome
 - ✓ Tissu conjonctif à fibrome

Cette distinction est importante car la composante glandulaire sera plus sensible à un traitement « hormonal » type inhibiteur de la 5 α réductase, alors que la composante fibromusculaire sera elle, sensible à un traitement par alpha-bloquant.

Dans certains cas, ce sont les éléments glandulaires qui prédominent, dans d'autres cas, ce sont les éléments fibromusculaires qui sont les plus abondants. Si le contingent fibreux est au premier plan, le volume de la glande reste modeste mais sa symptomatologie est bruyante, si le contingent glandulaire est au premier plan, la tumeur peut prendre un volume considérable avant de devenir gênante. Le développement ultérieur de l'HBP se fait plus par la croissance de ces nodules que par l'apparition de nodules nouveaux.

Certains nodules au cours de leur développement peuvent comprimer les vaisseaux sanguins, ce qui aboutit à des zones d'infarctissement. Ceci se manifeste par des hématuries ou par une obstruction partielle ou complète de l'urètre. Ces infarctus jouent un rôle important dans l'étiologie de la rétention aigue d'urine.

- Ce n'est réellement pas une Hypertrophie bénigne de la prostate mais plutôt une hyperplasie bénigne de la prostate

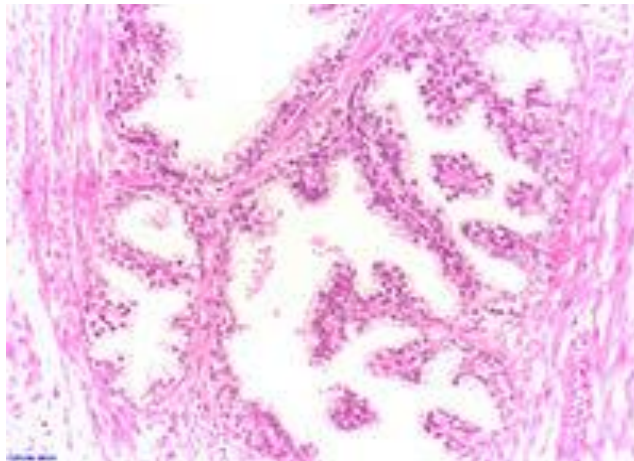


FIGURE N° 15 : Histologie d'une prostate normale

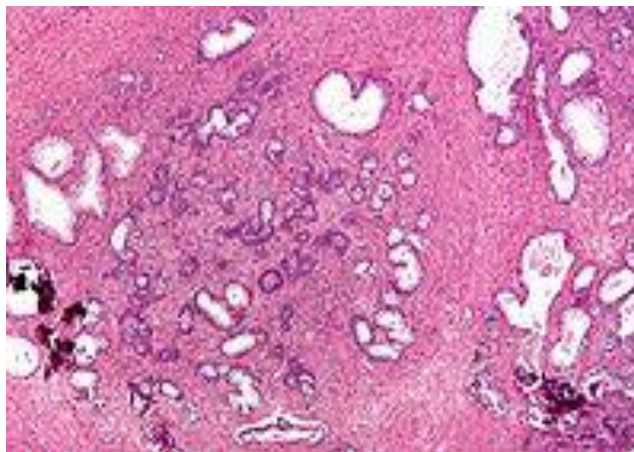


FIGURE N° 16 : Histologie d'une hypertrophie bénigne de la prostate

C. Anatomopathologie de l'adenocarcinome prostatique :

1. Néoplasie intra épithéliale (« prostatic intraepithelial neoplasia » ou PIN)[28;29]

La néoplasie Intraépithéliale (PIN) est constituée d'acini ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais qui sont composés de cellules atypiques de haut grade. Elle était auparavant appelée dysplasie intracanaulaire et il en existe trois types : PIN de grades 1, 2, ou 3 correspondant aux dysplasies de faible grade, dysplasie moyenne ou sévère. La dénomination de PIN de haut grade regroupe les PIN des grades 2 et 3 alors que la PIN 1 correspond aux PIN de faible grade.

Plusieurs arguments permettent de considérer les lésions de PIN de haut grade (HPIN) comme des lésions précancéreuses : présence de ces lésions en cas de cancer de la prostate contrairement à la prostate normale, augmentation du nombre de foyers de PIN en cas de lésions cancéreuses multifocales, localisation préférentielle au niveau de la prostate périphérique, expression commune de différents marqueurs entre PIN et cancer de la prostate.

Dans la pratique, l'existence de lésions HPIN est rapportée dans 6 % des biopsies prostatiques en moyenne (0,7–20 %), ce qui conduit à effectuer de nouvelles biopsies car le taux de cancers découverts sur ces biopsies ultérieures peut atteindre plus de 50 % (24–75 %) dans certaines séries.

Les lésions de HPIN constituent ainsi des lésions précancéreuses en particulier pour les cancers développés dans la prostate périphérique, les plus fréquents. Il existe néanmoins des cancers prostatiques sans lésions de PIN associées, comme ceux développés dans la zone de transition.

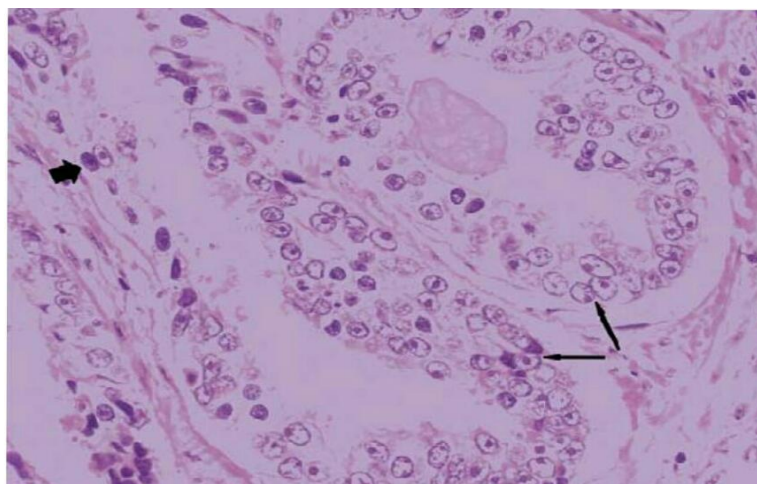


FIGURE N° 17: Néoplasie intraépithéliale de grade 3

Prolifération intra glandulaire pseudo stratifiée, en touffe, caractérisée par des atypies nucléaires importantes : chromatine irrégulière, anisocaryose, nucléolomégalie (flèches fines). L'assise cellulaire basale est discontinue (flèche épaisse) (hématoxyne-éosine safran $\times 40$). Photo du laboratoire d'anatomopathologie, CHU de Brest, docteur A. Volant, docteur L. Doucet.

2. Adénocarcinome acineux

- C'est une tumeur qui se développe à partir des cellules luminales sécrétoires des glandes prostatiques.
- Il représente 98% des cancers prostatiques.

L'étude anatomo-pathologique permet de porter le diagnostic de certitude.

❖ Localisation

70 % des cancers siègent dans la zone périphérique de la prostate, accessible au toucher rectal à partir d'un certain volume et 10 % dans la zone centrale ; 20 % siègent dans la zone de transition (siège de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) et sont souvent diagnostiqués fortuitement sur des copeaux de résection endoscopique ou pièce d'adénomectomie. Le diagnostic de cancer de la zone de transition est plus fréquent actuellement sur les pièces opératoires de prostatectomie du fait de la prédominance des cancers de stade T1c au diagnostic par rapport aux stades T2 (17 % de cancers de la zone de transition dans les T1c versus 0 % dans les T2). Ces cancers auraient un pronostic plus favorable que les autres localisations du fait d'altérations moléculaires différentes et/ou car, à volume égal, leur situation à distance des limites de la glande est responsable d'un envahissement extra prostatique plus tardif et elles sont mieux différenciées. Par ailleurs une des caractéristiques du cancer de la prostate est la multifocalité des lésions au sein d'une même glande observée dans plus de 85 % des cas, au sein d'un même lobe ou bilatérales.

❖ Macroscopie

- La prostate est augmentée de volume avec une consistance indurée.
- Au stade de début, les lésions sont périphériques et postérieures, multiples et multifocales, de petite taille, difficile à identifier.
- Ultérieurement, les lésions deviennent confluentes réalisant une masse mal limitée ferme, blanc grisâtre ou blanc jaunâtre contrastant avec le tissu avoisinant qui est micro spongieux.

❖ Histologie

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments incluant trois critères majeurs :

- ✓ **Des anomalies architecturales en faveur d'un caractère infiltrant de la prolifération tumorale : [30]**
 - En cas de tumeur bien différenciée formée de structures glandulaires, **l'absence de l'assise des cellules basales** constitue un des signes cardinaux du diagnostic.
 - En cas de tumeur peu différenciée, **les remaniements architecturaux** constituent un critère majeur de diagnostic : prolifération infiltrante en cordons, en massifs pleins ou cribriformes, en nappes ou des images de comédocarcinome.
- ✓ **Des modifications nucléaires:**
 - Les noyaux sont habituellement volumineux montrant des atypies souvent discrètes.
 - Les mitoses sont rares.
 - Un nucléole volumineux, proéminent est un critère fondamental au diagnostic.
- ✓ **Signes d'invasion :**
 - Envahissement des filets nerveux.
 - Envahissement extra-prostatique.

❖ Histo pronostic

Cinq facteurs pronostiques sont apportés par les biopsies : le score de Gleason, le pourcentage d'envahissement tumoral, l'extension extra-prostatique, l'infiltration périnerveuse, et les embolies vasculaires.[31]

Pour le grade cytologique, Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour les adénocarcinomes de la prostate est la classification de Gleason [32] qui est utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomies.

Ce système de grading défini par Gleason en 1966 comporte 5 grades architecturaux allant de 1(bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur (Fig.33). Compte tenu de l'hétérogénéité habituelle au sein d'une même tumeur, la différenciation est exprimée par le score de Gleason qui est calculé par la somme du grade des deux contingents les plus représentés au sein de la tumeur étudiée ; définissant ainsi 9 scores de 2 à 10.

En outre quelques règles doivent être appliquées :

- En présence d'un seul grade, il faut le doubler pour avoir un score.
- En présence de 2 grade, il ne faut prendre en compte que les deux grades présentant plus de 5% du volume tumoral, sauf pour les foyers peu différenciés dont le grade doit être toujours pris en considération quelque soit l'abondance du foyer.
- A cause des modifications cellulaires induites par le blocage androgénique, il n'est pas admis d'établir un score de Gleason après traitement hormonal.

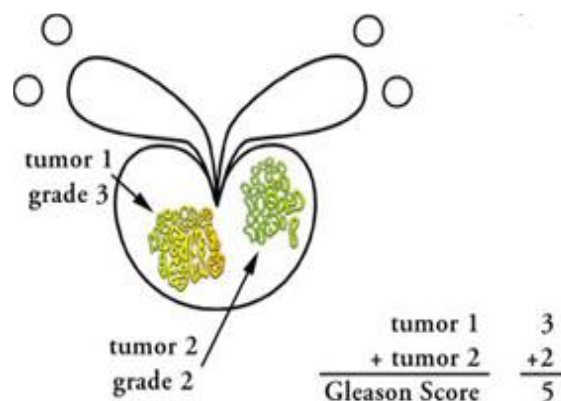


FIGURE N° 18: Comment calculer un score de Gleason

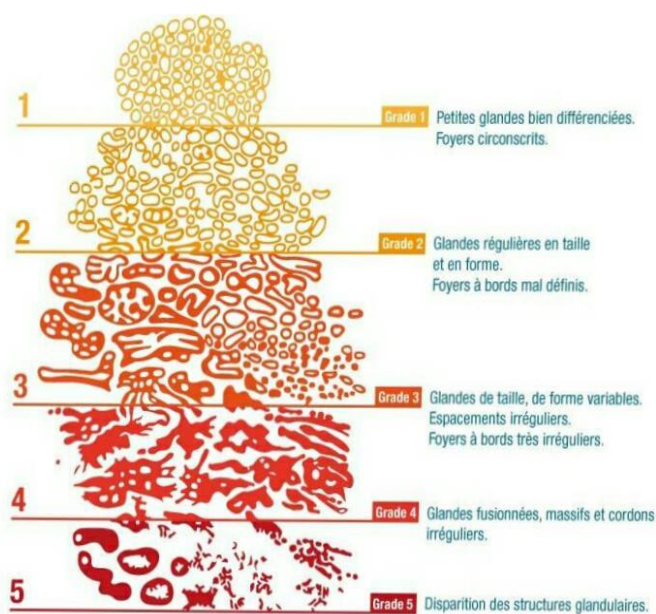


FIGURE N° 19 : Représentation schématique des grades permettant le calcul du score de Gleason

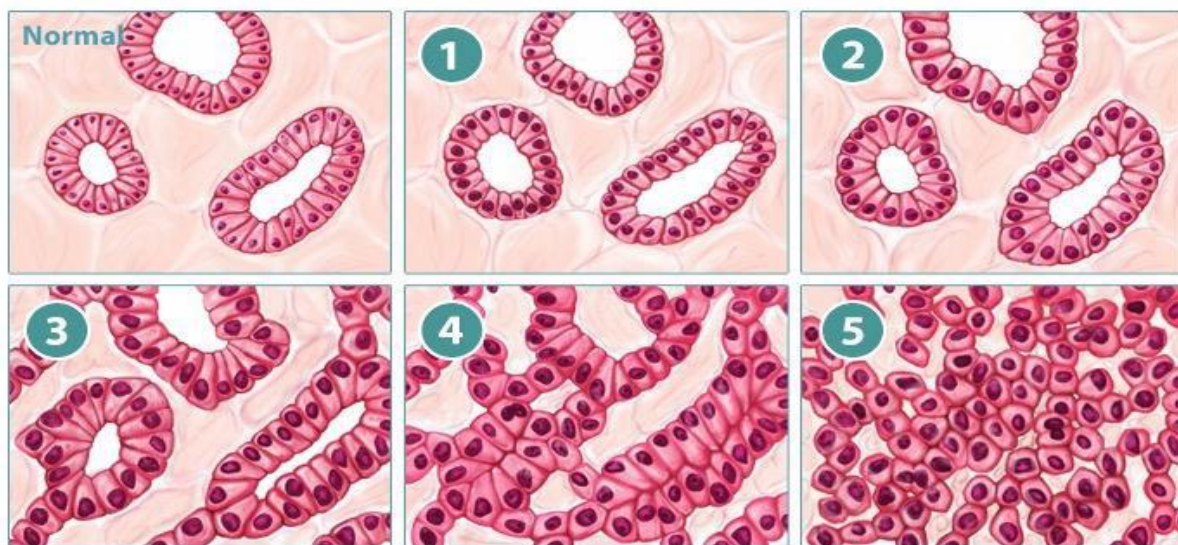


FIGURE N° 20: index pour le grade de Gleason, selon Société Française de Pathologie

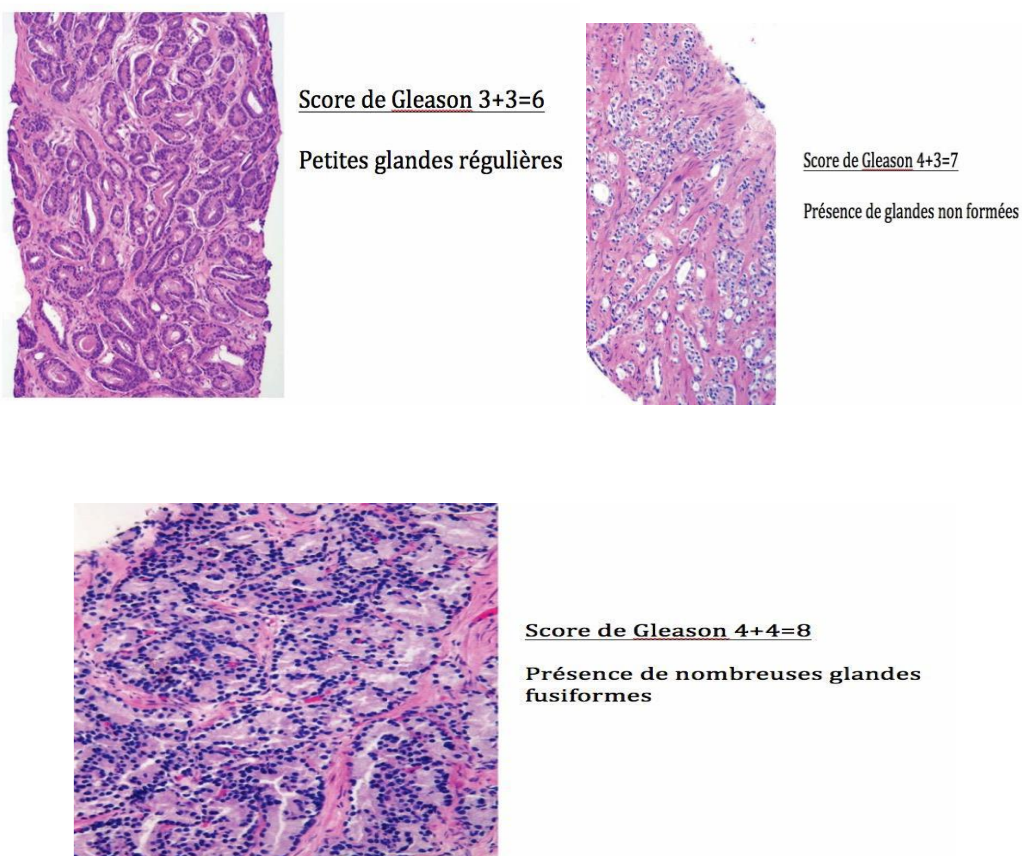


FIGURE N° 21: biopsie prostate coloration à l4HES, selon Société Internationale de
Pathologie Urologique

3. Autres types histologiques

- ❖ **L'adénocarcinome colloïde** est une forme rare et agressive qui a en commun, avec la forme habituelle, la localisation osseuse des métastases et une ascension du PSA avec le volume tumoral. Le carcinome à petites cellules peut être isolé ou coexister avec un adénocarcinome habituel. Le pronostic est redoutable avec une survie inférieure à 1 an et une sécrétion hormonale est parfois observée (adrenocorticotrophique hormone [ACTH], antidiurétique hormone [ADH]).
- ❖ **L'adénocarcinome canalaire** représente 0,4 à 0,8 % des cas, le diagnostic est souvent fait plus tardivement et l'évolution est rapide.
- ❖ Enfin le **carcinome épidermoïde** primitif pur de la prostate est rare et a une évolution rapide, différente de la forme habituelle : métastases ostéolytiques, hormono-insensibilité. Il est à distinguer de la différenciation épidermoïde parfois associée à l'adénocarcinome.

V. Stratégie de diagnostic et de dépistage :

A. Dépistage précoce (Nouvelles recommandations AFU 2018) [33]

Situation actuelle du sujet (recommandation de l'AFU 2018) [33]

L'immense majorité des recommandations nationales et internationales, dont les avis renouvelés de l'INCa, de la CNAMTS et de la HAS, propose d'informer de façon éclairée les hommes avant de leur prescrire un dosage du PSA. Cette information doit porter sur les bénéfices, les incertitudes et les effets secondaires de la détection précoce et doit permettre une décision partagée. Il s'agit donc, non plus d'un dépistage appliqué à une classe d'âge de la population masculine sans discernement, mais d'une détection précoce, éclairée, issue d'un colloque singulier entre un patient et un médecin. L'U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), qui s'était opposée à la prescription de dosage du PSA dans un objectif de diagnostic précoce, vient de modifier ses recommandations.

Elle recommande de ne pas dépister un patient qui n'exprime pas son souhait de l'être (après avoir reçu une information à ce sujet), sans plus s'opposer à la prescription du PSA pour un diagnostic précoce de cancer de la prostate (recommandations de grade C). En revanche, elle continue de ne pas recommander le dépistage basé sur le PSA chez les hommes de plus de 70 ans (recommandation de grade D).

La stratégie de détection précoce proposée par l'AFU se fonde sur l'information des hommes à tous les temps de leur prise en charge (identification, diagnostic, traitement, gestion des effets secondaires, suivi) et sur la définition d'une stratégie individualisée en fonction des facteurs de risque et de la valeur du PSA

La détection précoce ne s'adresse qu'aux patients ayant un bon état fonctionnel et une probabilité de survie prolongée (10—15 ans) (grade B).

L'échange d'informations non ambiguës est indispensable auprès de tous ces hommes afin qu'ils puissent décider de s'engager ou pas dans une démarche concertée de détection précoce.

Il est donc non recommandé de réaliser un dosage du PSA sans avoir préalablement informé le patient (grade B). Cette information doit porter sur les facteurs de risque, les bénéfices et les incertitudes de la détection précoce, la pertinence de réaliser une biopsie, le risque de surdiagnostic, les options de prise en charge des cancers révélés au premier rang desquelles se place la surveillance active. La concertation pluridisciplinaire (RCP) valide la décision proposée, les effets secondaires potentiels des traitements et leurs prises en charge.

La détection précoce du CaP repose sur l'identification des facteurs de risque, le toucher rectal et le dosage du PSA. Les facteurs de risque reconnus de CaP sont :

- l'âge (augmentation constante du risque),
- l'ethnie (risque majoré dans les ethnies d'Afrique Noire) et
- les antécédents familiaux de cancer de la prostate et du sein. La place exacte des

nouveaux biomarqueurs, des calculateurs de risque (ERSPC, PCPT) et de l'IRM restent encore à établir et ne peuvent faire l'objet de recommandations.

- En cas de facteur de risque le dialogue doit s'instaurer dès 45 ans (grade A).
- La période de diagnostic précoce s'étend de 50 à, généralement, 75 ans (grade B).
- Il n'y a pas de bénéfice à débiter la détection précoce avant 40 ans.

Certains préconisent un premier dosage du PSA à 40 ans qui permettrait de déterminer le risque futur de développer un cancer de la prostate agressif. En l'absence de validation, cette pratique ne peut être recommandée actuellement.

Il n'y a pas d'intervalle strictement défini entre deux procédures de détection précoce. Il n'y a cependant pas de nécessité à reproduire les tests de PSA annuellement (grade B).

L'intervalle entre les procédures était de 4 ans dans ERSPC et de 2 ans dans l'étude de Göteborg. Un rythme de 2 ans est probablement indiqué lorsque la valeur du PSA est supérieure à 1 ng/mL à 40 ans ou supérieur à 2 ng/mL à de 60 ans (niveau 3 — grade B)

S'il n'y a pas d'intérêt à répéter la procédure de détection précoce (en particulier le PSA) après, généralement, 75 ans, cette interruption doit être expliquée à l'initiation de la démarche et ultérieurement de façon répétée. Il reste cependant nécessaire d'intégrer le toucher rectal dans l'examen clinique des hommes âgés, afin de ne pas les priver du diagnostic d'un CaP qui se manifesterait cliniquement.

Les risques associés à la détection précoce sont, directement, d'exposer le patient aux complications de la procédure diagnostique, c'est à dire des biopsies. Les risques sont aussi indirects, liés aux complications de la prise en charge retenue (surveillance active ou traitement curatif) ou liés aux conséquences psychologiques et sociales du diagnostic de cancer.

Parallèlement, la stratégie de détection précoce doit être évaluée conjointement par l'AFU et les agences de santé. Il s'agit de relever les hétérogénéités de pratiques et de permettre, si nécessaire, l'ajustement de la pertinence et de la qualité à chaque étape de la prise en charge : diagnostic, traitement et prise en charge des effets secondaires induits. L'information des hommes, la concertation pluridisciplinaire, la remise d'un Programme personnalisé de soins et la participation aux programmes d'évaluation des pratiques font partie des éléments contribuant à limiter les inégalités des soins.

B. Démarche diagnostique :

1. Circonstances de découverte [34]

a. Découverte fortuite :

Toucher rectal anormal :

Le cancer peut être découvert par une anomalie au toucher rectal, dans le cadre du dépistage, du bilan d'HBP ou d'une affection de voisinage (affection digestive, hernie inguinale).

Actuellement, environ 5% des cancers prostatiques diagnostiqués sont suspectés par une anomalie au toucher rectal, en l'absence d'élévation du PSA.

Elévation du taux PSA :

Le mode d'entrée dans la maladie est actuellement le plus souvent une augmentation du PSA, le dosage ayant été réalisé dans le cadre d'un dépistage (homme de 50 à 70-75 ans) ou devant des troubles mictionnels ou dans le cadre d'un bilan d'HBP.

Imagerie anormale :

➤ **Découverte d'un nodule hypo-échogène à l'échographie prostatique endo-rectale.**

C'est une consultation motivée par la découverte d'anomalies à l'échographie endo-rectale, réalisée chez un homme dans le cadre du bilan d'une HBP, d'une pathologie de voisinage (digestive) ou encore pour des troubles mictionnels.

Découverte histologique :

Parfois le diagnostic est fortuit après résection endoscopique d'hypertrophie bénigne de la prostate ou sur pièce d'adénomectomie chirurgicale (moins de 10 à 20 % des cas).

b. Diagnostique révélé par des signes fonctionnels:

La présence de certains symptômes peut être liée soit à un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique soit à une HBP associée :

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

2. Diagnostique clinique :

a. L'interrogatoire :

L'interrogatoire permet de recueillir les antécédents du patient qui orientent la décision thérapeutique ou renseignent sur les éventuelles complications post thérapeutiques :

b. L'examen Clinique :

Il devra être le plus complet possible et centré sur l'appareil urogénital dont le temps essentiel est le toucher rectal (TR).

i. Toucher rectal : [3]

C'est un examen fondamental pour le diagnostic des pathologies de la prostate Il permet d'apprécier sa consistance, son volume, sa symétrie, sa régularité et ses rapports avec les organes de voisinage. et ne doit pas se limiter à la prostate seulement, mais doit explorer l'anus, l'ampoule rectale et la base vésicale. Sa technique est rigoureuse : rectum et vessie vides. L'examen doit se faire dans les positions suivantes :

- Couchée latérale ;
- Debout penché en avant ;
- Genou-cubitale (procure les meilleurs renseignements) ;
- Gynécologique, la plus employée très confortable chez les sujets âgés
 - Techniques : Patient en décubitus dorsal, cuisses fléchies, après miction et ampoule rectale vide, combiné au palper hypogastrique.
 - Résultats : Le toucher rectal va apporter plusieurs types d'information :
 - en avant, la prostate
 - ✓ **La prostate normale** a une consistance souple, régulière et bilobée. On perçoit un Sillon médian séparant les lobes latéraux.
 - ✓ **En cas de prostatite**, la prostate est douloureuse, voire molle en cas d'abcès.
 - ✓ **En cas d'HBP**, cette dernière peut être augmentée de volume, perdre son sillon médian mais elle conserve un aspect régulier et homogène et une consistance élastique ainsi que des bords bien délimités. Il n'y a pas de douleur à la pression.
 - ✓ **La plupart des cancers** se développent dans la zone périphérique postérieure de la prostate et peuvent donc être accessibles au toucher rectal. En cas de CaP, il peut être noté un nodule intra-prostatique, un nodule débordant la prostate ou au maximum un aspect figé du pelvis en cas d'envahissement extra-prostatique. Dans ces cas, la prostate est irrégulière et pierreuse.
 - ✓ **Attention**, un toucher rectal normal n'élimine pas un cancer.

ii. Examen physique

Le reste de l'examen clinique qui se révèle souvent normal quand la maladie est peu évoluée, comprendra :

- l'appréciation de l'état général (ECOG Performance Status) .figure tableau
- l'étude de la miction (appréciation de la continence).
- l'étude de la sexualité (en vue du choix thérapeutique).
- La palpation des fosses lombaires à la recherche d'un gros rein, des bourses et des cordons spermatiques.
- En cas de maladie très évoluée, l'examen de l'abdomen à la recherche de métastases ganglionnaires ou d'une hépatomégalie, examen du creux sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier) [43
- Examen des membres inférieurs : rechercher un OMI, des signes de compression médullaire.

3. Diagnostic Biologique :

a. PSA :

➤ Dosage du PSA total sérique :

Le PSA est organique (caractéristique de l'épithélium prostatique) et non du CaP, par conséquent il peut être élevé dans l'HBP, la prostatite aigue et dans d'autres affections non malignes.

Son dosage reste un meilleur prédicteur du CaP que le TR ou l'échographie transrectale (TRUS) [35]. En effet des niveaux élevés de PSA indiquent une plus grande probabilité de CaP. Néanmoins beaucoup d'hommes peuvent héberger CaP en dépit d'un faible taux de PSA sérique [35,36].

Ainsi 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 [37].

Tableau 1 Valeur prédictive positive du PSA pour le cancer de la prostate

Valeurs du PSA (ng.ml ⁻¹)	Valeurs 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	23,5 3

➤ **LE PSA LIBRE :**

Le dosage du PSA libre (circulant dans le sang, non lié à des inhibiteurs des protéases) n'est pas recommandé en première intention. Il est utile chez les patients qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives, lorsque le PSA total reste élevé. Il permet d'indiquer l'indication de nouvelles biopsies de prostate lorsqu'il est bas. Le rapport PSA libre / PSA total est suspect lorsqu'il est inférieur à 10%.

➤ **RAPPORT PSA LIBRE/PSA TOTAL**

Le PSA peut dans le sang soit resté libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de la prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, alors qu'un rapport de moins de 10 % est en faveur d'un cancer ou d'une prostatite.

Ce test n'a pas d'intérêt en première intention. Il est réservé aux patients avec un PSA entre 4 et 10 ng/mL, chez qui une première série de biopsies était normale et pour

lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies.

➤ **DENSITE DU PSA**

La densité du PSA rapporte le taux de PSA total soit au volume prostatique (PSAd), soit au volume de l'hyperplasie bénigne de la prostate (PSAdt). La densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/ml.

➤ **CINETIQUE DU PSA : VELOCITE ET TEMPS DE DOUBLEMENT**

Il existe deux méthodes des mesures de la cinétique du PSA : La vitesse du PSA(PSAV) est exprimé en ng/ml/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps, Le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA et s'exprime en mois. La cinétique du PSA est un facteur de pronostic de survie après PT et après radiothérapie.

b. Marqueur 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 N° 22: schéma représentant les différentes étapes permettant l'analyse de l'ARNm du gène PCA3. Après un toucher rectal comportant trois massages successifs, le premier jet urinaire est recueilli puis l'ARNm codé par le gène PCA3 est isolé puis amplifié.

c. Marqueur TMPRSS-2-ERG

Les récents progrès dans le domaine de la génétique ont révélé la présence d'un gène de fusion entre TMPRSS2 (Trans-Membranaire Sérine Protéase 2) et ETS (E26 Transformation-Specific) dans plus de 50 % des cancers de la prostate [83]. Le gène TMPRSS2 code une sérine protéase dont la particularité est d'être fortement exprimée dans les cellules prostatiques (saines et cancéreuses) ainsi que dans le foie. Son expression est régulée par les androgènes. Le gène ETS code des facteurs de croissance, de différenciation et de cancérisation cellulaire (notamment ERG).

Le gène de fusion TMPRSS2-ERG apparaît comme un marqueur prometteur car il possède une forte spécificité et son expression est corrélée à celle des androgènes. La combinaison de ce marqueur et du score PCA3 apparaît clairement comme une solution d'amélioration du diagnostic.

d. L'examen cytbactériologique des urines : (ECBU)

L'ECBU est demandé à la recherche d'une infection urinaire. Le germe le plus fréquemment rencontré dans les infections secondaires à l'adénome de la prostate est à 80% l'Escherichia coli. L'ECBU doit être couplé de façon systématique à un antibiogramme.

e. La créatininémie :

Elle est nécessaire avant la pratique de L'UIV, la créatininémie permet d'apprécier un éventuel retentissement sur la fonction rénale. n'est pas proposée à titre systématique. Elle n'est recommandée que chez les patients présentant des facteurs de risque l'insuffisance rénale. Son taux varie entre 7–13mg/L (60 et 110 µmol / L) et n'est vraiment perturbé que dans environ 5% des cas.

4. Diagnostic radiologique :

L'imagerie prend depuis quelques années une place prépondérante dans le diagnostic et la stratégie de prise en charge des tumeurs de la prostate.

Elle a conforté et complété les notions d'anatomie zonale décrites par McNeal.

a. Échographie .

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate. Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension . Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies. L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie permettraient de sensibiliser les prélèvements et d'augmenter la rentabilité de l'échographie mais ces techniques sont en cours d'évaluation et ne sont pas recommandées en routine. [33].

b. IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique) multiparamétrique

➤ Technique

L'IRM prostatique peut être effectuée à 1,5T ou à 3T. Elle doit être multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) et des séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion (à haute valeur de b ≈ 1400).

L'examen peut être effectué avec une antenne endorectale, avec une antenne externe, ou en couplant ces deux antennes. Une préparation rectale est indispensable pour obtenir une vacuité rectale. Une injection d'un antispasmodique est également possible [35].

➤ Interprétation

Le compte rendu doit être détaillé avec :

- la mesure du volume prostatique ;
- la description de chacune des zones suspectes (ou cibles) identifiée et analysée de façon objective, avec la dernière version du score PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) disponible, et subjective (Likert) avec une échelle de suspicion allant de 1 à 5 (1 normal, 2 probablement normal, 3 équivoque ou douteux, 4 suspect et 5 très suspect) ;
- le bilan d'extension locorégional (ce qui peut poser un problème dans le cas où l'IRM est effectuée avant une première série de biopsies, puisque le diagnostic de cancer n'a pas été posé) ; un schéma standardisé reprenant les cibles avec leur localisation et leur score de suspicion et idéalement une planche résumée.

5. Cyto-histologie :

a. Résection endoscopique transurétrale 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%.

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

b. Biopsie prostatique :

i. Indications

La réalisation d'une série de biopsies prostatiques est indiquée en cas de suspicion clinique et/ou biologique de cancer de prostate, chez des hommes ayant une probabilité de survie $\geq$ à 10 ans ou dont le traitement du cancer apporterait un bénéfice en termes de survie.

ii. Bilan prébiopsies:

Cette étape a un double objectif : informer le patient et diminuer le risque de complications. L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies et doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation et les complications éventuelles des biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications allergiques (latex, Lidocaïne®, antiseptiques, antibiotiques), hémorragiques ou infectieuses repose sur l'interrogatoire.

Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant par antivitamine K peut être considéré comme élevé. L'aspirine à faible dose au long cours n'est pas une contre-indication à la réalisation des biopsies (niveau de preuve 2). Les risques sous clopidogrel, ticagrélor, dabigatran et rivaroxaban n'ont pas été étudiés et il est recommandé de les arrêter ou les substituer en vue des biopsies (accord professionnel).

Il est recommandé d'éliminer, par un interrogatoire ciblé, une possible infection urinaire. L'utilité d'un ECBU systématique n'est pas scientifiquement prouvée. Son seul intérêt reste médical.

iii. Antibioprophylaxie et risque infectieux:

Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacin 400mg ou ciprofloxacine 500mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte (niveau de preuve 2). En cas d'allergie, d'intolérance ou de résistance aux quinolones, l'option alternative est la ceftriaxone. En cas de facteur de risque de résistance aux quinolones, l'antibioprophylaxie adaptée au prélèvement rectal semble diminuer le risque d'infection. Cependant, aucune comparaison à grande échelle n'a été réalisée entre l'antibioprophylaxie probabiliste et adaptée à l'écouvillonnage rectal. L'écouvillonnage rectal préalable à la réalisation des biopsies n'est pas recommandé en routine. L'antibioprophylaxie de l'endocardite n'est plus systématique en cas d'interventions urologiques. Il n'y a pas d'indication à traiter systématiquement par antibiotique plusieurs jours un patient ayant une biopsie de prostate [33].

iv. Voie d'abord:

Jusqu'en 1980, la biopsie prostatique était réalisée chirurgicalement par voie périnéale ou trans-rectale, l'aiguille était guidée par un doigt intra-rectal. En 1981, on a proposé de guider l'aiguille périnéale par une échographie endorectale. Mais cette technique était imprécise du fait de l'éloignement de l'aiguille et de la sonde. Et ce n'est qu'en 1989 que HODJE propose la biopsie trans-rectale échoguidée largement utilisée actuellement.

- La voie transrectale avec guidage échographique est le gold standard.
- La voie transpérinéale peut être utilisée en cas d'accès rectal impossible.

Plusieurs études [38] ont récemment montré l'intérêt d'une cartographie complète de la prostate par des protocoles de biopsie de saturation guidés par une grille de curie-thérapie et utilisé pour un traitement focal. La morbidité (essentiellement hématurie macroscopique et jusqu'à 10% de rétention d'urines) est supérieure pour l'examen [39] et nécessite une anesthésie générale ou locorégionale. Les indications sont limitées aux protocoles de recherche clinique.

v. Déroulement de la procédure et matériels :

Le patient est installé indifféremment en décubitus latéral ou en position de la taille (fig.32).



FIGUR N° 26: différentes installations biopsies de prostate, d'après « EM-consult »

La sonde d'échographie endorectale décontaminée est enduite de gel d'échographie stérile puis protégée par une première gaine stérile adaptée. Le viseur est ensuite adapté sur la sonde et l'ensemble est protégé par une seconde gaine stérile .

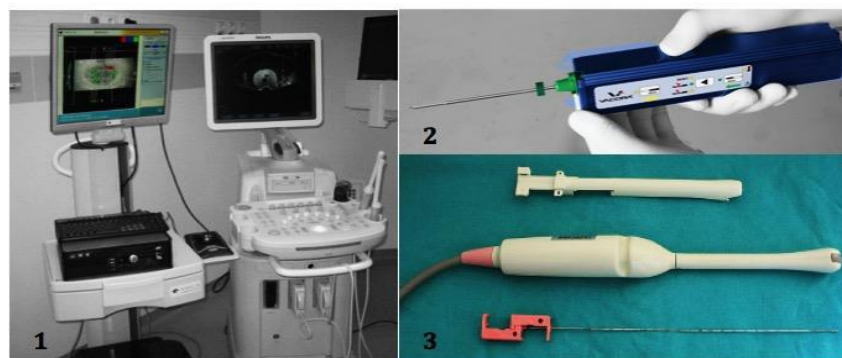


FIGURE N° 27: matériels de biopsies, en 1 échographie et système de fusion d'image, en 2 aiguille à biopsie, en 3 sonde échographique et viseur, d'après « Em-consult ».

L'examen commence par un toucher rectal puis la sonde d'échographie est introduite dans le rectum du patient.

Une anesthésie locale par bloc péri-prostatique de lidocaïne à 1 % est recommandée (niveau de preuve 1). La voie endorectale écho guidée avec l'utilisation d'une aiguille 22 G est la technique de choix. L'instillation intrarectale de gel anesthésiant est moins efficace que le bloc périprostatique (niveau de preuve 1). L'analgésie au MEOPA est possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale, voie d'abord périnéale. Les facteurs ayant fait décider d'une anesthésie générale ou locorégionale doivent être précisés dans le dossier médical.

Pendant l'examen, l'échographie analyse la glande dans sa totalité. Les biopsies sont ensuite réalisées selon le protocole en vigueur dans le service.

Les carottes sont identifiées et conditionnées en temps réel. Les informations cliniques doivent être complétées pour le pathologiste et l'éventuelle réalisation de base de données clinique.

A la fin de l'examen le patient est surveillé à la recherche d'une complication immédiate (saignement ou rétention d'urines). Il lui est rappelé les complications possibles et la conduite à tenir.

Un rendez-vous de consultation est fixé pour l'annonce des résultats et la recherche de complications tardives.

vi. Différents protocoles de biopsies :

Selon les recommandations de l'AFU le nombre et le site de BP dépendent « des données du TR, du volume prostatique, ainsi que du caractère initial ou répété des biopsies; en cas d'anomalies cliniques ou à l'imagerie des biopsies complémentaires ciblées peuvent être réalisées».

➤ Biopsie initiales :

Le schéma en sextant n'est plus approprié du fait d'un taux de détection inférieur de 30 % par rapport aux autres schémas étendus. En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma standard de 12 prélèvements est recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume inférieur à 40 à 50cm³, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies) (niveau de preuve 3). En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies ciblées complémentaires doivent être réalisées. En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande, deux prélèvements dans chaque lobe suffisent (accord professionnel).

➤ Deuxième série de biopsies

En cas de suspicion persistante de cancer de prostate après une première série de biopsies négative, une deuxième série de BP peut être indiquée. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Le schéma à suivre lors d'une deuxième série de biopsies n'est pas validé.

➤ Biopsies de saturation

Elles ne sont pas recommandées en routine. La plupart des études publiées ont inclus des patients ayant une suspicion persistante d'un cancer de prostate et au moins une série de biopsies négatives ou dans le cadre de protocoles de thérapie focale. Chez les patients ayant eu une première série de biopsies négative, le taux de détection est de

36 % avec une majorité de cancers antérieurs. Leur place a considérablement diminué depuis l'utilisation de l'IRM et des biopsies ciblées.

➤ **Biopsies ciblées avec fusion d'images : la technique optimisée**

L'échographie est l'examen de référence pour la réalisation des biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM, soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM-échographie. Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles, nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique, et ne sauraient pour le moment être proposées en routine pour des raisons de coût et de disponibilité.



FIGURE N° 28: principe de la fusion images IRM et échographie, d'après FocalOne .

vii. Complications des biopsies prostatiques:

Les infections urinaires symptomatiques constituent le premier motif d'hospitalisation après BP. Leur fréquence est d'environ 5 %, avec 3 % d'infections fébriles [40]. Le risque d'infection est lié au nombre de biopsies réalisées [41]. La prise en charge repose sur une bi-antibiothérapie par voie parentérale associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside. Une hospitalisation doit être envisagée.

6. Diagnostique Anatomo-Pathologique :

Seul l'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic d'association adenocarcinome prostatique et hypertrophie bénigne de la prostate l' après analyse des prélèvements de biopsie prostatique , des copeaux de resection trans uretrale de la prostate ou des pieces d'adenomectomie prostatique ;

L'étude histologique permet de déterminer :

- Le type histologique qui est le plus souvent adenocarcinome pour les tumeurs malignes et Adenomyome pour les tumeurs bénigne.
- Le score histo-pathologique de Gleason ;
- Pourcentage de tissu tumoral (RTUP ou adenomectomie)

VI. 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. Extension locorégionale :

1. Bilan clinique :

L'extension locale est appréciée cliniquement par le toucher rectal qui 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 n'être précisés rien qu'à l'examen clinique [43].

2. Biologie :

- *Le PSA* est corrélé au stade tumoral et à l'extension locorégionale et à distance. 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 [45].

3. Biopsies prostatiques :

Au-delà de l'affirmation du diagnostic et du pronostic (score de Gleason), les biopsies prostatiques ont été proposées pour estimer l'extension locale (extracapsulaire et aux vésicules séminales) dans le cas de tumeurs cliniquement localisées au toucher rectal et en l'absence de métastases aux examens d'imagerie. L'intérêt pratique est d'améliorer la prédiction du stade pathologique réel avant traitement. [43]

4. Imagerie :

a. L'échographie :

Elle permet de préciser :

- L'atteinte des vésicules séminales, avec la possibilité d'une biopsie dirigée des vésicules.
- L'extension au trigone.

b. L'IRM Prostatique :

La fiabilité de l'IRM pour l'évaluation de l'extension à la graisse péri-prostatique et aux vésicules séminales est variable selon les études entre 53 et 95 %, variabilité en fonction de l'expérience du lecteur et des critères retenus. Les performances sont bonnes pour les extensions étendues > 1mm (perpendiculaire à la capsule). [46,47]

B. Extension ganglionnaire :

Les premiers ganglions touchés dans le cancer de la prostate sont les obturateurs et les hypogastriques, puis ensuite sont touchées les chaînes iliaque, lomboaortique et du promontoire.

L'évaluation ganglionnaire se fait dans le même temps que l'IRM prostatique avec une étude des chaînes iliaques et ilio-obturatrices, jusqu'à la bifurcation. Les critères sémiologiques principaux sont la taille (8mm pour les ganglions obturateurs, 10mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt que ovale). Les envahissements microscopiques sont indétectables.

La TDM est inutile si une l'IRM prostatique avec acquisition ganglionnaire est disponible. La réalisation d'un scanner est indiquée dans la pratique en cas de tumeur à haut risque : tumeur de score de Gleason élevé (8-10), PSA > 20 ng ml⁻¹, ou tumeur de stade T3T4 au toucher rectal ou de contre-indication à l'IRM (pacemaker) [48-49].

L'augmentation de diamètre des ganglions pelviens au-delà de 1 cm permet de suspecter une atteinte ganglionnaire, mais l'existence de faux positifs nécessite donc toujours une confirmation histologique. De plus, dans 50 % des cas, l'atteinte ganglionnaire est uniquement microscopique, conduisant à une faible sensibilité des examens d'imagerie.

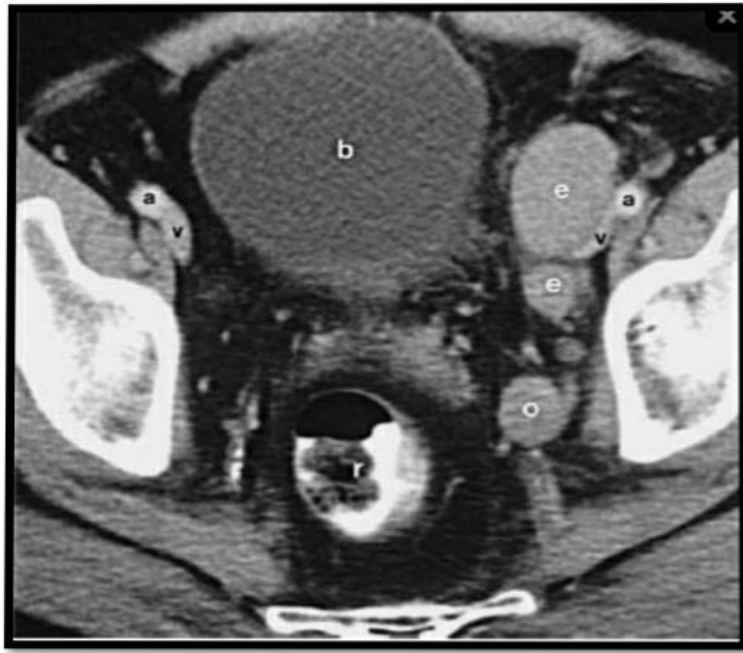


FIGURE N° 29: cliché de tomodensitométrie pelvienne avec injection de produit de contraste montrant une image compatible avec une adénopathie maligne iliaque sous-veineuse gauche

C. Extension à distance :

1. Biologie :

Le taux de PSA total est corrélé au risque métastatique, notamment au-delà de 20 ng/ml[130]

2. Imagerie :

a. La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse est l'examen de référence pour la recherche de métastases osseuses. Les sensibilités et spécificités de la scintigraphie atteignent plus de 90-95 % depuis l'apparition des caméras hybrides, qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie (SPECT ou Single Photon Emission Computed Tomography) couplée à un scanner osseux. La sensibilité de la scintigraphie osseuse dépend principalement du taux de PSA. Elle détecte des métastases de façon significative à partir d'un seuil de PSA > 20 ng/ml.

Dans la pratique, Elle est recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA.

Elle n'est pas indiquée chez les patients asymptomatiques, avec un taux de PSA inférieur à 10 ng ml⁻¹ (20 ng ml⁻¹ pour certains), car la probabilité de métastases visibles en scintigraphie est insignifiante. [50–51]

b. IRM corps entier :

L'IRM multiparamétrique a désormais une place reconnue dans le bilan préthérapeutique du cancer de la prostate.

En 2012, Barentsz et la Société européenne de radiologie urologique (ESUR) ont publié les recommandations de l'IRM dans le cancer de la prostate [136]. L'IRM de la prostate doit être multiparamétrique, combinant des séquences traditionnelles T2 à des séquences dynamiques de perfusion et diffusion qui augmentent la fiabilité (sensibilité 93 %, spécificité 98 %) pour la détection des tumeurs significatives ($SG \geq 7$ et volume $> 0,5$ cm³) [52].

Non irradiante et sans produit de contraste, l'IRM de diffusion corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie couplée à la radiographie standard pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire [53.54].

L'IRM du rachis présente un intérêt majeur pour le diagnostic de compression médullaire dans les formes métastatiques évoluées.



FIGURE N° 30 : IRM du corps entier, coupes frontales.

La séquence en imagerie de diffusion atténue la visibilité des tissus normaux et rend évidente la lésion osseuse (flèche).

c. Les radiographies du squelette :

Les radiographies du squelette sont évocatrices de métastases quand il existe un aspect ostéocondensant typique (classique vertèbre « ivoire » par exemple), plus souvent sur le squelette axial. Ces radiographies sont toujours indiquées en cas de douleurs osseuses ou lorsqu'il y a une hyperfixation scintigraphique pour laquelle il existe un doute diagnostique avec une autre pathologie ostéoarticulaire. [43] Des biopsies osseuses peuvent être indiquées si l'imagerie ne permet pas de conclure.

d. TEP au 18F-choline ou au fluorure de sodium :

La TEP-choline détecte précocement les lésions osseuses infraradiologiques (intramédullaires) avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses [55]

Le TEP-TDM à la choline est indiqué en cas de récurrence biologique après prostatectomie totale ou radiothérapie à la recherche d'une métastase ganglionnaire ou osseuse. Il améliore la stadification de la maladie métastatique (ganglionnaire ou osseuse) après échec du traitement local en vue d'un traitement de rattrapage [56].

Cet examen est en cours d'évaluation chez les patients à très haut risque, candidats à un traitement curatif. Elle n'est actuellement pas recommandée dans le bilan initial à la recherche de métastase. Sa place dans le bilan préthérapeutique est discutée pour la détection des métastases ganglionnaires ou osseuses avant traitement.

e. La tomodensitométrie (TDM) 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. [58]

Dans le cadre du cancer de la prostate, la TDM abdomino-pelvienne est utile pour :

- Rechercher un envahissement métastatique ganglionnaire ilio-obturateur, en sachant que le caractère négatif de l'examen n'élimine pas l'envahissement microscopique des ganglions.
- Analyser l'aspect local de la prostate et aussi l'envahissement des organes de voisinage ou des muscles releveurs de l'anus ainsi que le retentissement sur le haut appareil (images TDM couplées avec les clichés d'UIV en fin de procédure).
- Rechercher des métastases hépatiques.
- Rechercher des anomalies osseuses (petit bassin, rachis lombaire).

VII. Classification du cancer de la prostate : [33].

La classification de ce cancer est une étape primordiale dans la prise en charge car c'est grâce à celle-ci qu'une décision thérapeutique pourra ou non être décidée. Pour cela, il existe plusieurs outils qui sont le score de Gleason définissant l'histologie des tumeurs, la classification TNM définissant le stade clinique de la tumeur (Tumeur, Nodule, Métastase) et la classification d'Amico évaluant la gravité d'évolution du CaP .

A. Classification TNM :

Classification TNM 2016 : est la référence actuelle pour estimer objectivement l'envahissement tumoral. À la fin du bilan, le praticien doit être en mesure de classer la tumeur, poser une indication thérapeutique et prédire un pronostic.

➤ **Classification clinique** : (cTNM)

Les cancers de la prostate sont classés en 4 stades en fonction de cette classification:

- ✚ cancer localisé : stade T1 /T2 ;
- ✚ cancer localement avancé : stade T3 /T4 N0, M0 ;
- ✚ cancer avec atteinte ganglionnaire pelvienne : stade N1, M0 ;
- ✚ cancer métastatique : stade M1.

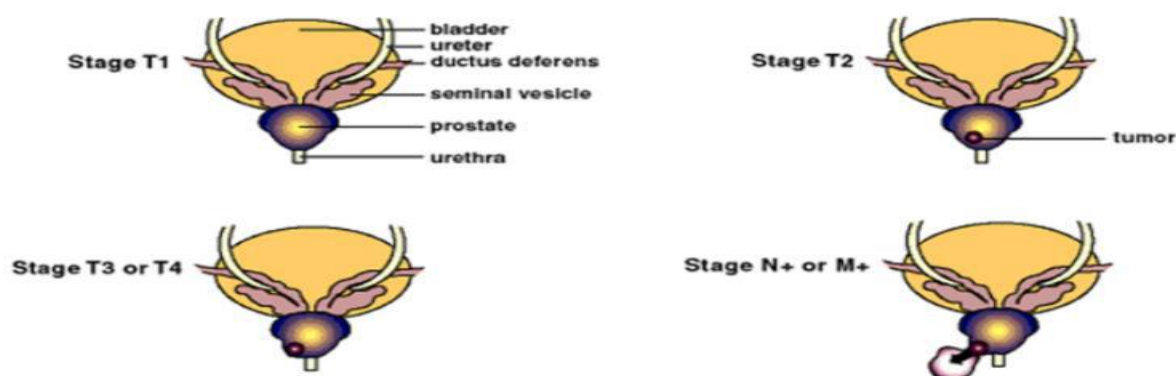


FIGURE N° 31: Stades cliques du cancer de la prostate.

Tableau 2 : Classification TNM 2016

T Tumeur primitive	T0 : tumeur primitive non retrouvée T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie : T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 ; T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5 ; T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA T2 : tumeur limitée à la prostate : T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins ; T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes ; T2c : tumeur atteignant les deux lobes T3 : extension au-delà de la prostate : T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale ; T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anوس ou la paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N1 : atteinte ganglionnaire régionale N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)
M Métastases à distance	Mx : métastases à distance non évaluées M0 : absence de métastase à distance M1 : métastases à distance : M1a : atteinte des ganglions non régionaux ; M1b : atteinte osseuse M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

➤ **Classification anatomo-pathologique (pTNM)**

La classification pathologique TNM (pTNM) est à distinguer de la classification clinique TNM (cTNM) car elle est établie à postériori après chirurgie. Elle concerne des tumeurs présumées localisées lors de la classification clinique initiale, puis opérées par prostatectomie, voire curage ganglionnaire.

✚ pT0 : absence de tumeur identifiée après PT

✚ pT1 :

- pT1a : moins de 5% des copeaux de resection envahis
- pT1b : plus de 5% des copeaux de résection envahis
- PT1c lors de biopsie prostatique

✚ pT2 : tumeur limitée à la prostate

- pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
 - pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des deux lobes
- pT2c : tumeur bilatérale

✚ pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate

- pT3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical
- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatéral

✚ pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)

➤ **R : Reliquat tumoral postopératoire ou marges d'exérèse chirurgicales :**

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 : marges d'exérèse non évaluées

✚ R0 : marges d'exérèse négatives

✚ R1 : atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue)

✚ R2 : atteinte macroscopique des marges d'exérèse

B. La classification de D'Amico

La classification de D'Amico est aussi recommandée en parallèle au stade TNM.

Il s'agit de trois groupes de risque à pronostic différent .A noter qu'il suffit d'avoir un paramètre pour appartenir au groupe , et que les tumeurs à score de Gleason 4+3, à la différence de celles de 3+4, appartiennent au groupe à haut risque.

Tableau 3: Classification de D'Amico

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	≤T2a	T2b	T2c
Score de Gleason	et ≤6	ou =7	ou ≥8
PSA (ng/ml)	et <10	ou 10≤ et ≤20	Ou >20

C. Score de Gleason :

Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour le cancer de la prostate est la classification de Gleason.

Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur cancéreuse de la prostate et à évaluer la probabilité qu'elle se propage.

La classification de Gleason est utilisée seulement pour les adénocarcinomes, le type de tumeur de la prostate le plus courant.

Le score de Gleason a été revu lors des conférences de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) , en2005 [116] puis en 2014 [42].

Pour une meilleure reproductibilité et une corrélation optimale avec les données pronostiques actuelles, il a été recommandé en 2005 de ne plus utiliser de score 2 (1+1) et d'éviter les scores 3 et 4. La définition du grade 4, limité dans le système initial aux

glandes fusionnées, a été étendue aux petites glandes mal formées à lumière difficilement visible, aux lésions cribriformes (initialement classées grade 3), et aux lésions gloméruloïdes.

Plusieurs défauts persistaient dans cette classification. Tout d'abord, la presque totalité des cancers de prostate diagnostiqués actuellement ont un score minimal de 6, correspondant à des cancers très bien différenciés. Il est de ce fait difficile pour les patients de comprendre qu'ils ont un cancer indolent, alors que leur score se situe dans la médiane de l'échelle de Gleason. De plus, le score de Gleason stricto sensu ne fait pas de différence entre les scores 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire). Enfin, beaucoup d'études définissent comme « haut grade » les scores de Gleason 8 à 10, sans différencier les scores 8 par rapport aux 9–10, dont le pronostic n'est pas le même.

Pour pallier à ces insuffisances, en novembre 2014 une nouvelle classification a été proposée par l'ISUP, avec les groupes pronostiques suivants (Tableau 3) [33] :

La valeur pronostique de cette classification en 5 groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles [30]. Il est recommandé d'utiliser cette nouvelle classification, en mentionnant dans un premier temps entre parenthèses le score de Gleason correspondant. L'association des grades sur biopsies et pièce opératoire a été récemment précisée.

Tableau 4 : Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016.

Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

VIII. Prise en charge Thérapeutique :

A. Moyens thérapeutiques:

Le choix de la stratégie thérapeutique se fait à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et en accord avec le patient.

La stratégie thérapeutique est définie en fonction :

- des caractéristiques du cancer : stade TNM, différenciation (selon la classification de D'Amico pour les tumeurs localisées)
- des caractéristiques de la prostate (volume notamment) ;
- des caractéristiques du patient (âge, comorbidités, existence de troubles mictionnels) ;
- des préférences du patient (en particulier dans le cas où il existe des alternatives thérapeutiques présentant un rapport bénéfice/risque équivalent).
- Le patient doit être informé de toutes les options de prise en charge adaptées à sa situation avec leurs bénéfices et effets indésirables respectifs.

1. Abstention-surveillance (Watchful Waiting) :

Il s'agit d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients surveillés et devenant symptomatiques et multi métastatiques. Elle concerne les hommes avec un cancer initialement localisé mais ayant une probabilité de survie limitée en raison des polypathologies associées. Le risque de décès spécifique est lié au grade de la tumeur

2. Surveillance active :

L'intérêt de la surveillance active (SA) chez un nombre croissant de patients en alternative au traitement curatif immédiat est aujourd'hui démontré. Le principe consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué, à condition que le patient en soit demandeur et que sa tumeur soit cliniquement localisée et à faible risque de progression.

L'objectif principal de la SA est d'éviter ou de retarder un traitement local et ses éventuels effets secondaires à des patients dont le cancer sera peu ou pas évolutif. Cela nécessite donc une sélection et une surveillance rigoureuse des patients

Les Critères de sélection pour la surveillance active

Les critères de sélection au diagnostic combinent les données du toucher rectal, du PSA et des biopsies prostatiques . Ils ne sont pas suffisants au moment du diagnostic pour différencier les cancers non évolutifs de ceux qui nécessitent une prise en charge thérapeutique. C'est la surveillance stricte de ces critères dans le temps qui le permettra.

Les critères du groupe à faible risque de progression sont habituellement retenus (PSA < 10 ng/ml, score de Gleason < 7, T1c ou T2a au toucher rectal).

Modalité de surveillance :

La surveillance exige un dosage de PSA tous les 3 à 6 mois pour calculer le temps de dédoublement de PSA, un toucher rectal tous les 6 à 12 mois et de nouvelles biopsies entre 6 et 18 mois selon les caractéristiques initiales de la tumeur [60].

Traitement actif

Les données de la littérature conduisent à proposer un traitement actif aux patients en surveillance active pour un cancer de la prostate qualifié de latent en cas de survenue d'un des évènement suivant au cours de suivi (selon Johns Hopkins) : [61]

- Gleason ≥ 7
- ≥ 3 biopsies positives
- > 50 % de cancer sur une carotte biopsique

3. La prostatectomie totale :

La prostatectomie totale est un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les polypathologies associées, est supérieure ou égale à 10 ans. Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaires, elle peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra-capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée à d'autres modalités thérapeutiques.

C'est une intervention complexe dont le premier objectif est carcinologique, le second d'assurer un retour de la continence et, éventuellement, le troisième de préserver la fonction sexuelle.

a. Voies d'abord :

❖ Voie périnéale :

La voie périnéale n'est qu'exceptionnellement pratiquée en France. Ses contre-indications sont l'obésité pour certains, les prostates d'un volume de plus de 50 mL, les antécédents de chirurgie rectale.

❖ Voie rétro pubienne : [62]

La voie rétro pubienne popularisée par Walsh s'effectue par voie rétrograde et a connu de nombreuses modifications techniques de la part de Walsh et des autres spécialistes de cette voie. La PRR est actuellement la forme de prostatectomie la plus fréquemment ?

❖ Voies laparoscopiques : [62]

Les voies laparoscopiques peuvent s'effectuer par voie trans- ou extra péritonéale, avec ou sans l'aide du robot. Elles s'effectuent le plus souvent par voie antérograde même si la technique rétrograde peut également être effectuée.

b. La préservation nerveuse :

Elle peut être effectuée chez la plupart des patients présentant un désir de conservation de leur fonction érectile en cas de CaP localisé [135]. La préservation n'est pas recommandée dans les cas de risque élevé de franchissement capsulaire (cT3 ou cT2, toutes les biopsies envahies du même côté, SG > 7).

L'IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires permettent d'évaluer le risque de franchissement capsulaire et d'adapter le geste chirurgical [136, 137].

Une échelle (stade 1 à 4) du risque carcinologique de la préservation en fonction des données préopératoires et de l'imagerie permet de mieux définir la technique chirurgicale à utiliser [63].

La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections.

c. Le Curage ganglionnaire.

Le curage est systématique avant la prostatectomie radicale sauf pour les patients dont le taux de PSA est inférieur à 10ng/ml ou le score de Gleason est inférieur à 7. Il s'intéresse à une lame cellulo-ganglionnaire sous veineuse limitée en haut par la veine iliaque externe, en bas par le nerf obturateur, en dedans par l'artère hypogastrique.

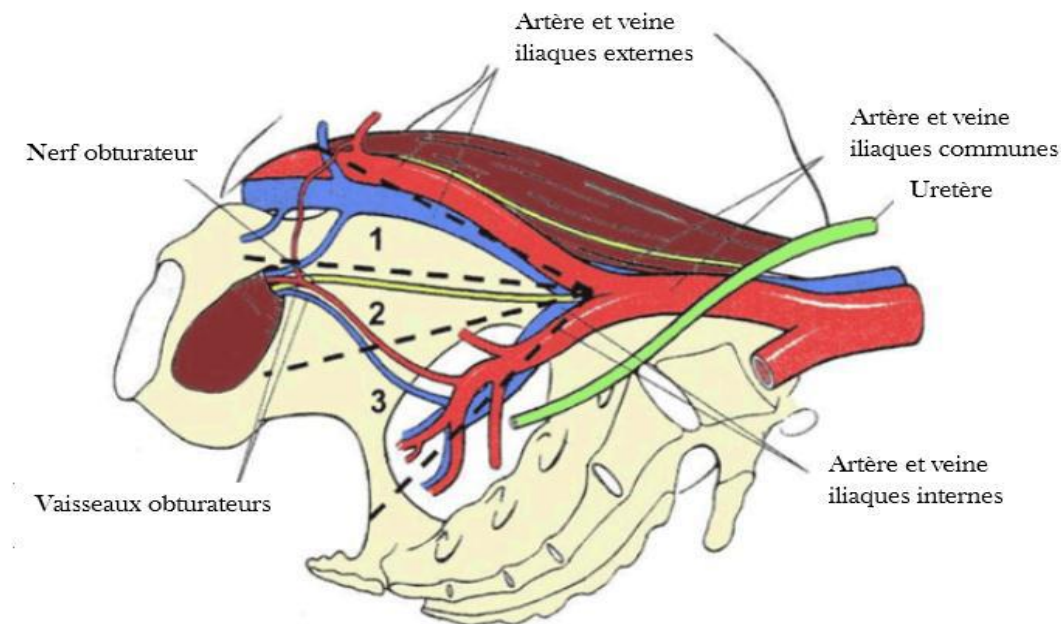


FIGURE N° 32: Limites anatomique du curage ganglionnaire

(Curage ganglionnaire du cancer de la prostate: association française d'urologie)1 –

Veine iliaque externe, 2–Fosse obturatrice ; 3–Artère / veine iliaque interne.

d. Résultats oncologiques:

Les résultats des études actuellement disponibles ne retrouvent pas d'influence de la voie d'abord sur les résultats oncologiques [64,65].

Les 2 études prospectives récentes comparant la chirurgie à la surveillance retrouvent une SS après PT à 12 ans de 90 à 100 % et à 18 ans de 85 à 94 % [67] ,[68]

2.La radiothérapie externe:

Traitement du CaP par RT externe exclusive:

La RT doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité (RCMI) ou Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). La RT guidée par l'image est nécessaire en cas d'augmentation de dose au-dessus de 74Gy. La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la RT conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité.

Les modalités de la RT sont fixées par le guide des procédures RECORAD ainsi que par le référentiel de délinéation Siriade, documents régulièrement actualisés et disponibles sur le site de la(Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)).

Radiothérapie adjuvante ou de rattrapage:

La dose habituelle est de 66 Gy. Le volume irradié inclut habituellement la loge de prostatectomie ; l'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé.

Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66 Gy et si l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois).

Cinq à 10 % de complications de grade 3 sont rapportés. L'extension du volume d'irradiation majore probablement le risque d'effets secondaires tardifs notamment digestifs. La RCMI améliore les résultats dosimétriques et cliniques digestifs et urinaires.

Irradiation palliative:

La RT externe a une place de choix en situation palliative en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité antalgique entre une RT mono-fractionnée (8 Gy en 1 fraction) et une RT multi-fractionnée (30 Gy en 10 fractions), mais significativement plus de retraitement dans le bras mono-fractionné.

L'irradiation mono-fractionnée doit être privilégiée en l'absence de fracture visible ou de compression neurologique avérée.

3.La curiethérapie:

On distingue la curiethérapie exclusive des associations RT externe curiethérapie.

a. Curiethérapie interstitielle exclusive:

Elle consiste à une irradiation tumorale in situ par des éléments radioactifs dans la prostate. Elle permet de délivrer des doses supérieures à celle de la radiothérapie externe. Elle a moins d'effet secondaires car l'irradiation n'atteint pas les organes voisins.

Réalisée sous anesthésie générale, la procédure utilise l'échographie endorectale pour le contrôle de la mise en place des grains, après préparation rectale et antibioprophylaxie. Une sonde vésicale est laissée en place 24 h en postopératoire. Un scanner de contrôle de dosimétrie est effectué environ 1 mois après le traitement. [69]

Les indications strictes correspondent au faible risque d'Amico, avec une espérance de vie >10 ans.

Cette technique est contre-indiquée chez les patients ayant un volume prostatique >50cc, présentant un lobe médian, ayant un ATCD de RTUP ou des troubles mictionnels préexistants. [70].



FIGURE N° 23: Matériels de la curiethérapie

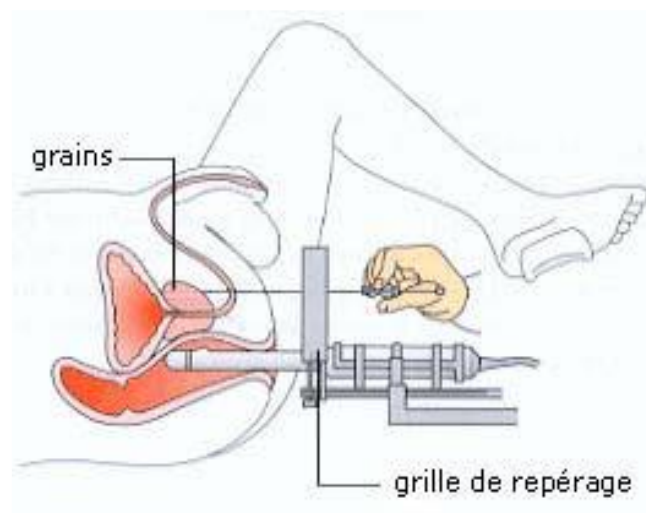


FIGURE N° 24: Mise en place des grains de curiethérapie.

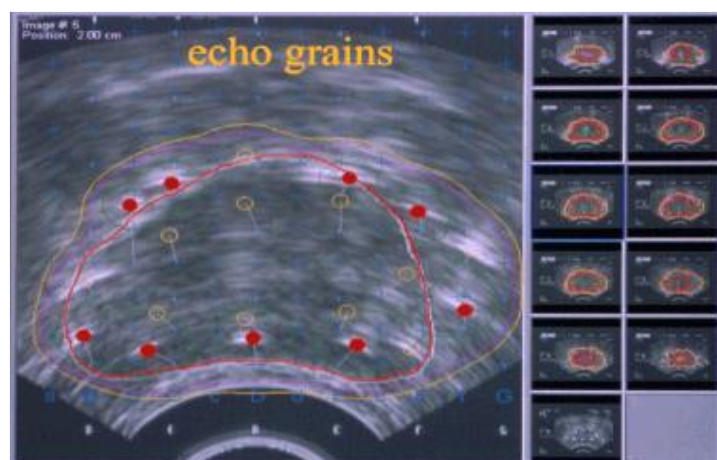


FIGURE N 35: Echographie dosimétrie en temps réel.

➤ **Curiethérapie en association avec la RT externe:**

Même avec les techniques les plus modernes de modulation d'intensité, il est difficile d'augmenter la dose délivrée à la prostate par RT externe. Une des méthodes qui apparaît particulièrement efficace pour accroître la dose prostatique est de réaliser un complément de dose (boost) par curiethérapie, soit par implants permanents d'iode125, soit par curiethérapie à haut débit de dose. Ceci apparaît particulièrement intéressant pour les patients de risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10–15 ou T2b–T2c) (niveau de preuve 2).

Un essai randomisé récent (Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy [ASCENDE-RT]) semble montrer un bénéfice de cette association par rapport à une irradiation externe. Les doses à délivrer pour ce boost prostatique par curiethérapie restent discutées : pour la curiethérapie à bas débit de dose avec l'iode 125, une dose de 110 à 120 Gy paraît être raisonnable. Pour la curiethérapie à haut débit de dose, les protocoles publiés sont très hétérogènes, tant en nombre de fractions que de dose par fraction. Les doses délivrées varient de 12 à 30 Gy en 1 à 4 fractions [64].

4. L'hormonothérapie

Hormonothérapie (HT) Le traitement hormonal du CaP, en cas de maladie localement avancée ou métastatique, a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/dL, bien que la testostérone médiane obtenue après orchidectomie soit de 15 ng/dL. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20 ng/mL.

L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante de la testostérone sur les cellules cancéreuses. Elle permet ainsi d'empêcher le développement de la tumeur et ses éventuelles métastases. La suppression androgénique peut être :

- chirurgicale par la réalisation d'une pulpectomie bilatérale ;
- ou médicale (hormonothérapie).

a. La castration chirurgicale

95% de la testostérone étant sécrétée par les testicules, la castration chirurgicale consiste donc à supprimer cette sécrétion par orchidectomie ou pulpectomie bilatérale. Il s'agit d'une castration définitive avec des répercussions psychologiques importantes.

b. La castration médicale

Elle consiste à inhiber soit la sécrétion des androgènes soit leur fixation sur leur site d'action.

▪ **Inhibiteurs de la sécrétion des androgènes**

Ce sont les agonistes de la LH-RH. Ils sont sous formes injectables (mensuelle ou trimestrielle). En début de traitement, ils stimulent au niveau hypophysaire, la synthèse de LH et TSH qui à leur tour stimulent la synthèse de la testostérone. D'où la nécessité de l'association provisoire d'un anti androgène pour éviter l'effet flare-up.

Puis l'hyper-testostéronémie ainsi obtenue exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire inhibant la sécrétion de la LH. Ce qui à son tour inhibe la de la testostérone. On aboutit alors au bout de 2 à 4 semaines à une chute de la testostérone identique à celle de la castration chirurgicale.

Les molécules couramment utilisées sont : la Triptoréline (Décapeptyl), la Leuproréline (Enantone), la Goséréline (Zoladex). Il s'agit au début du traitement d'une bi thérapie associant une de ces molécules précédentes à un antiandrogène pendant un mois. Puis l'antiandrogène est arrêté.

Exemple : triptoréline+ cyprotérone pendant un mois. Puis triptoréline en monothérapie. Il s'agit d'un traitement ininterrompu avec comme effets secondaires la baisse de la libido, l'insuffisance érectile, les bouffées de chaleur et parfois une gynécomastie. Au long cours, ils peuvent entraîner une ostéoporose avec risque de fracture pathologique, une amyotrophie.

▪ **La méthode compétitive**

Il s'agit des anti-androgènes et de l'oestrogène.

Les oestrogènes

Ils ne sont pas en compétition avec les androgènes en tant que tel. Mais ils entraînent une inhibition de la stimulation androgénique normale au niveau du tissu prostatique normal et métastatique. Ils sont de plus en plus laissés essentiellement à cause de leurs effets secondaires:

Cardiovasculaires, thromboemboliques, impuissance, baisse de la libido, azoospermie.

Les anti-androgènes

Ils inhibent de façon compétitive les androgènes sur leur récepteur au niveau des cellules cibles. Il y a les anti-androgènes non stéroïdiens et les anti-androgènes stéroïdiens.

Les anti-androgènes non stéroïdiens ou anti-androgènes purs exercent une inhibition compétitive des androgènes sur tous leurs récepteurs (prostate, testicules, hypophyse, hypothalamus). Cette inhibition au niveau hypophysaire et hypothalamique inhibe le rétrocontrôle négatif des androgènes et donc augmente la sécrétion de testostérone. D'où la nécessité de les associer avec la castration chirurgicale.

Les anti-androgènes stéroïdiens tels que l'acétate de cyprotérone, possèdent des effets anti-gonadotropes associés leur permettant de conserver le rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire. Ils entraînent une diminution de la LH et de la testostérone. Ils sont utilisés en monothérapie. Les molécules fréquemment utilisées sont : l'acétate de cyprotérone (Androcur), le flutamide (Eulexine), le nilutamide (Anandron), le bicalutamide (Casodex). Ils ont comme effets secondaires le blocage de la spermatogénèse et l'impuissance sexuelle.

c. Suivi de l'hormonothérapie

La surveillance repose sur l'évaluation clinique et le dosage du PSA. Elle devrait être au moins trimestrielle pendant le premier semestre pour diagnostiquer une résistance primaire à la castration. La valeur du PSA après 6 mois de castration est un facteur pronostique qui permet d'estimer la fréquence du suivi ultérieur, trimestriel ou semestriel

5. Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) :

Elle consiste à coaguler le tissu prostatique grâce à des ultrasons délivrés par voie endo-réctale sous anesthésie générale et repérage échographique.

L'énergie apportée aux tissus provoque une nécrose de coagulation. Ce traitement peut être proposé à des patients de plus de 70 ans dont l'espérance de vie estimée est au moins de 7 ans, présentant une tumeur à faible risque évolutif, un PSA <15ng/ml, une Masse prostatique inférieure à 50 g,

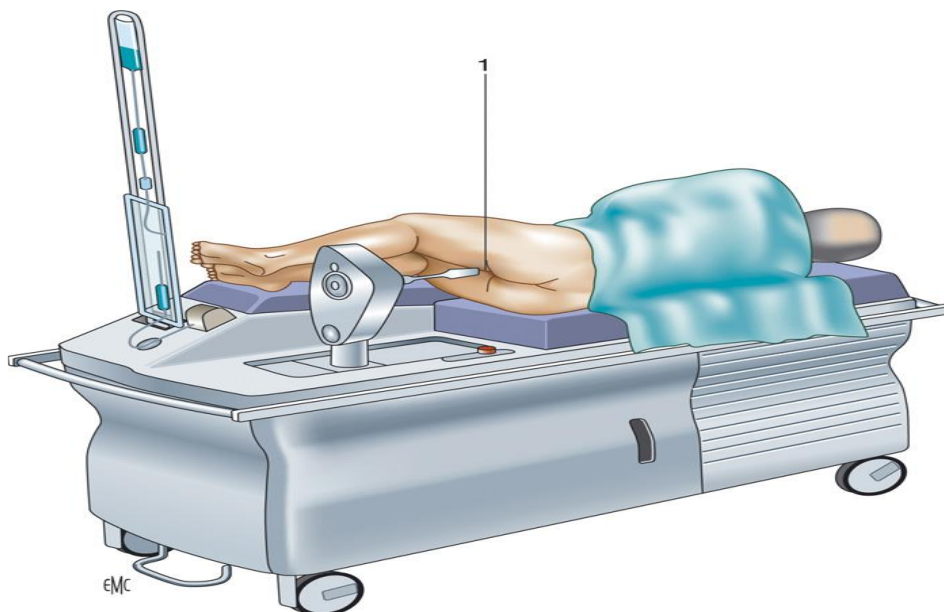


FIGURE N 36 : Installation du patient. 1 : Alignement entre la sonde et l'anus du patient.

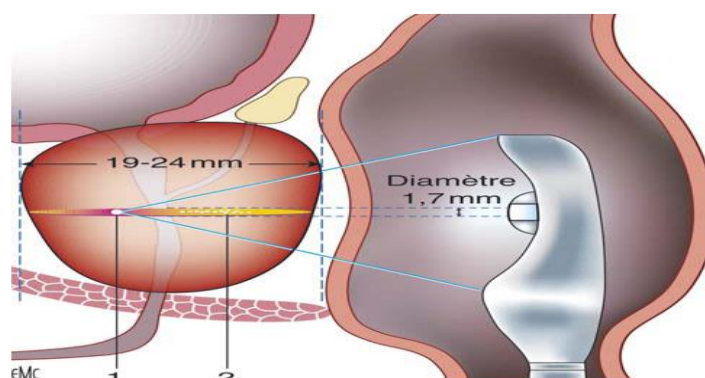


FIGURE N° 37 : Transducteur de thérapie, lésions élémentaires.1 : Point focal.2 : Bulles de cavitation.

- **Indications**

Le traitement par HIFU est recommandé uniquement chez des patients porteurs de cancer de la prostate localisé (stade T1 /T2) dont le score de Gleason est inférieur ou égal à 7 et dont le PSA est inférieur ou égal à 15. En effet, chez les patients non candidats à la chirurgie et à haut risque de progression ($\text{PSA} \geq 15$, $\text{Gleason} \geq 8$), il est recommandé d'utiliser d'emblée un traitement combiné associant radiothérapie et hormonothérapie.

Compte tenu des limitations techniques de la méthode, elle n'est réalisée que chez des patients ayant un volume prostatique maximal à 35 ml, sinon il faut réduire la taille de la prostate par un traitement préalable. [72]

Au total : Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) est un traitement mini-invasif du cancer localisé de la prostate bien adapté aux patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie radicale du fait de leur espérance de vie inférieure à 10 ans ou de comorbidités associées. Il peut être réalisé chez les patients dysuriques (résection transurétrale associée) et chez les patients ayant déjà subi une adénomectomie. Le traitement par HIFU peut être renouvelé plusieurs mois ou plusieurs années après la première session si un foyer cancéreux résiduel est identifié par les biopsies de contrôle. Par ailleurs, le traitement HIFU peut être utilisé comme traitement de rattrapage chez les

patients porteurs d'une récurrence locale après radiothérapie externe: dans cette indication, les résultats sont corrélés au stade clinique initial de la maladie. [72]

6. La chimiothérapie:

La chimiothérapie est le traitement de référence utilisé lors de la résistance à la castration [169]. Les molécules efficaces dans le traitement font parties de la famille des taxanes. Ces agents antinéoplasiques se fixent aux microtubules, constituants de base du fuseau mitotique. Ils stabilisent et empêchent sa dépolymérisation, bloquant ainsi le cycle cellulaire en phase M.

➤ Chimiothérapie première ligne :

Le taxane utilisé en première ligne dans la prise en charge du CRPC est le docetaxel. Il est administré par voie intra veineuse en perfusion courte (une heure), la posologie étant de 75 mg/m² par administration toutes les trois semaines associée à 10 mg de prednisone.

Le traitement par docetaxel doit être mis en place chez des patients présentant au moins deux augmentations successives du PSA sérique par rapport à une valeur antérieure et que cette valeur soit supérieure à 5ng/ml.

L'initiation d'un tel traitement doit se faire chez les patients métastatiques symptomatiques. Il n'y a pas d'indication chez les patients en échappement hormonal nonsymptomatiques.

➤ Chimiothérapie de seconde ligne :

En traitement de seconde ligne, la mitoxantrone possède une indication (en association avec des corticoïdes) dans les formes avancées du cancer de la prostate. La mitoxantrone est une molécule cytostatique appartenant à la famille des anthracénediones de synthèse. Elle agit comme agent intercalant au niveau de l'ADN et exerce une activité cytotoxique sur les cellules en phase de prolifération. Dans le cancer de la prostate, elle est utilisée en traitement palliatif à une posologie usuelle de 12 mg/m², par perfusion intraveineuse courte, toutes les trois semaines [73].

7. Nouvelles thérapies dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration

: [74; 75]

L'avènement de nouveaux traitements comprenant l'immunothérapie, la thérapie ciblée, et la suppression androgénique a permis d'étendre et de révolutionner la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration.

De nombreuses options thérapeutiques sont maintenant disponibles avant ou après l'utilisation de la chimiothérapie. Tous ces nouveaux traitements sont basés sur une connaissance plus approfondie des mécanismes physiopathologiques et immunologiques du cancer de la prostate.

➤ Immunothérapies :

Au cours de ces dernières années, l'immunothérapie est apparue comme une stratégie intéressante et attractive dans le cancer de la prostate. Ce concept se justifie par l'observation d'une réponse naturelle lymphocytaire T, reconnaissant différents antigènes tumoraux bien caractérisés sur le plan moléculaire. La majorité des stratégies d'immunothérapie cherchent à activer les lymphocytes T anti tumoraux.

L'objectif principal étant d'exploiter le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales grâce notamment aux antigènes associés aux tumeurs. Dans la prise en charge du cancer de la prostate, l'immunothérapie repose essentiellement sur l'approche vaccinale et les traitements immuno modulateurs.

➤ Nouvelles molécules d'hormonothérapies:

Une autre alternative thérapeutique consiste à diminuer la concentration de testostérone circulante. Lorsqu'elle est trop élevée, la testostérone est fortement corrélée à une augmentation de l'incidence du CRPC. Depuis de nombreuses décennies, la majorité des thérapies (chirurgicales ou médicamenteuses) sont utilisées dans le but d'obtenir une valeur de testostérone sérique inférieure à 50ng/ml.

Cependant dans les cancers de la prostate résistant à la castration, les analogues de

LH-RH ou la chirurgie ne sont plus efficaces. C'est donc pourquoi, de nouvelles molécules sont mises au points pour diminuer davantage la testostérone sérique chez les patients atteints de CRPC. Deux nouvelles molécules montrent des résultats encourageants à ce niveau : il s'agit de l'acétate d'abiraterone. C'est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Il inhibe de manière sélective deux enzymes (la 17alpha hydrolase et la C17, 20 lyase) qui interviennent dans la conversion des androgènes au niveau testiculaire, surrénalien ainsi qu'au niveau des tissus tumoraux prostatiques. Le but de cette thérapie est de diminuer les taux sériques de testostérone et d'autres androgènes à des taux inférieurs que ceux constatés après orchidectomie ou administration d'agonistes de la LH-RH.

MATERIEL ET METHODES

I. Cadre de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective de 16 patients présentant une maladie prostatique , faite de cancer de prostate associée à une hypertrophie bénigne de la prostate, pris en charge dans le service d'urologie du CHU HASSAN II de Fès au Maroc , durant une période de 6 ans s'étalant de Janvier 2014 à Décembre 2019 .

II. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude :

- tous les cas d'association hypertrophie bénigne de la prostate et Adénocarcinome prostatique histologiquement confirmé.
- les patients dont le dossier médical était exploitable sur les différents aspects cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs.

III. Critères d'exclusion :

- Etaient exclus de l'étude les dossiers incomplète avec l'absence de taux de PSA ou des données radiologique ou de preuve histologique.

IV. La population d'étude :

- L'étude a concerné les patients ayant une association HBP et ADK prostatique.
- 16 dossiers exploitables sur un nombre total de 20 ont été analysés.

V. Considération éthiques :

Le respect de l'anonymat ainsi que la confidentialité ont été pris en considération lors de la collecte des données.

VI. Méthode de recueil des données :

- Les dossiers médicaux des malades du service d'urologie.
- Les registres d'hospitalisation des malades du service.
- Les registres des comptes rendus d'anatomopathologie des malades du service.
- Le logiciel de gestion de l'hôpital des spécialités« Hosix ».

➤ Méthodes de recherche :

La méthode d'exploitation des dossiers a consisté en l'établissement d'une fiche d'exploitation (annexe1) sur laquelle étaient recueillis :

- Des données cliniques.
- Des données para cliniques : à savoir radiologiques et biologiques.
- Des données thérapeutiques basées sur les comptes rendus opératoires et les dossiers des malades.
- Des données anatomopathologiques tirées des comptes rendus d'anatomopathologie.
- Le devenir des patients en postopératoire.

➤ Etude statistique et analytique

L'analyse statistique a fait appel aux méthodes simples d'analyse descriptive qui consiste à calculer des moyennes et écart-types pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives. L'analyse et la synthèse bibliographique s'est réalisée à partir de la base de données medline et la consultation de plusieurs sites internet d'évidence based Médecine contenant des recommandations pour la pratique clinique.

Fiche d'exploitation

***IP :**

***Age :**

***Originaire et Habitant de :** Fès ☐ Séfrou ☐ Boulomane ☐ Autre ☐

***Couverture sociale :** oui ☐ non ☐

***Référé par un Médecin :** généraliste spécialiste

***Motif de consultation/Circonstances de découverte :**

Dépistage Individuel ☐ Fortuitement ☐ TUBA ☐

Hématurie ☐ Hémospermie ☐ Dlr Hypogastriques ☐ Dlr osseuses ☐

IRC Obstructive ☐

***ATCDs Personnels :**

–Médicaux : HBP ☐ Diabète ☐ Obésité ☐ HTA ☐

Cardiopathie ☐ Néphropathie ☐ Hépatopathie ☐ IST ☐

Traitement Hormonal ☐ Dyslipidémie ☐ Aucun ☐

–Chirurgicaux : oui ☐ non ☐

–Toxiques : Tabac ☐ Chicha ☐ Alcool ☐ Drogue ☐ Aucun ☐

***ATCDs Familiaux :**

***Examen clinique :**

–Examen général :

➤ Score OMS : 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

➤ Amaigrissement non chiffré:

➤ Etat des conjonctives:

–Examen Uro-génital

➤ TR normal : oui ☐ non ☐

➤ Poids de la prostate:

–Examen Cardio–vx normal : oui ☐ non ☐

–Examen Pleuro–pulmonaire normal : oui ☐ non ☐

–Examen Abdominal normal : oui ☐ non ☐

–Examen Neurologique normal : oui ☐ non ☐

–Examen des aires ganglionnaires libre : oui ☐ non ☐

–Examen Ostéo–articulaire normal : oui ☐ non ☐

***Examens paracliniques :**

–Biologie :

➤ Taux de PSA total (ng/ml): ≤ 4 ☐ 4–10 ☐ 10–20 ☐ 20–50 ☐

50–100 ☐ 100 ☐

➤ Autres Bilans biologiques:

–Imagerie :

➤ Echographie prostatique normale : oui ☐ non ☐ non réalisée ☐

➤ IRM Pelvienne normale : oui ☐ non ☐ non réalisée ☐

➤ TDM TAP normale : oui ☐ non ☐ non réalisée ☐

➤ Scintigraphie Osseuse normale : oui ☐ non ☐ non réalisée ☐

*** Etude anapath :**

–Type histologique : Adénocarcinome ☐ Autre ☐

– Stade : pT0 ☐ pT2a ☐ pT2b ☐ pT2c ☐ pT3a ☐ pT3b ☐ pT4 ☐

– Score de Gleason :

Bas grade (3+3=6) Grade intermédiaire bas (3+4=7)

Grade intermédiaire élevé (4+3=7) Grade élevé (4+4=8)

Grade très élevé (9 ou 10)

–Grade group : 1 (G≤ 6) ☐ 2 (G=3+4) ☐ 3 (G=4+3) ☐

4 (G=4+4) ☐ 5 (G=9–10) ☐

- *Prise en charge thérapeutique :**

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| -PRR : | ☐ oui | ☐ non |
| -RTUP: | ☐ oui | ☐ non |
| - pulpectomie/orchidectomie bilatérale : | ☐ oui | ☐ non |
| -Radiothérapie+Hormonothérapie : | ☐ oui | ☐ non |
| -Hormonothérapie Chimique : | ☐ oui | ☐ non |
| -Chimiothérapie : | ☐ oui | ☐ non |

RESULTATS

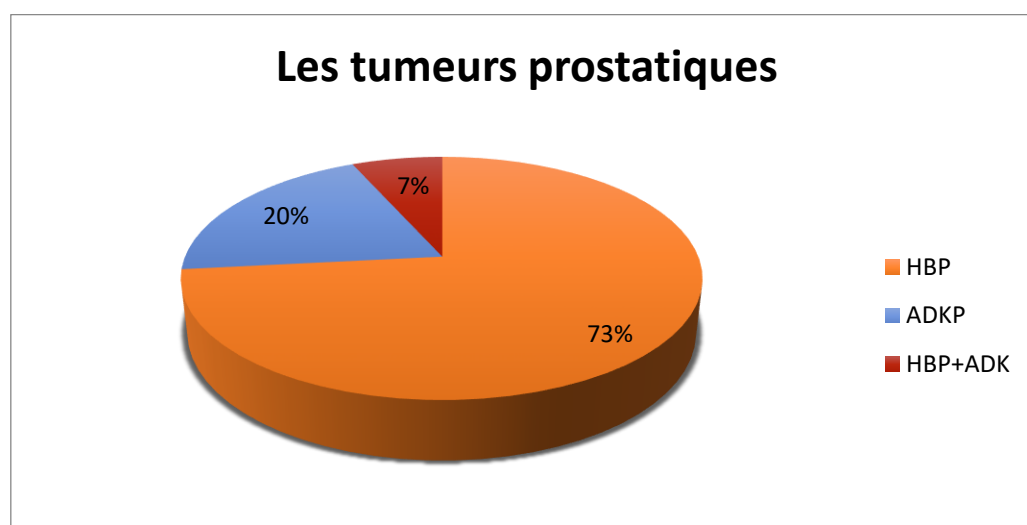
I. Résultats épidémiologiques :

A. Fréquence :

L'association hypertrophie bénigne de la prostate et l'adénocarcinome prostatique représente 7% de l'ensemble des tumeurs prostatiques hospitalisées au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 6 ans, puisque l'incidence d'adénocarcinome survenant chez les patients atteints d'Hypertrophie bénigne de la prostate traitée chirurgicalement est d'environ 4%, et 11,7 % des Patients atteints d'adénocarcinome prostatique présentent des preuves histologiques d'HBP.

Tableau 5 : Répartition des patients selon les pathologies prostatique hospitalisées dans le service d'urologie du CHU Hassan II de Fès

Pathologie	Effectif	Pourcentage
HBP	220	73 %
ADK P isolé	60	20 %
HBP + ADKP	20	7%
Total	320	100%



GRAPHIQUE N° 1. Répartition des patients selon les pathologies prostatique hospitalisées dans le service d'urologie CHU Hassan II de Fès.

B. Incidence annuelle:

L'incidence annuelle est la suivante :

Tableau 6: L'incidence annuelle de l'association HBP et ADKP au CHU Hassan II.

Périodes	Nombre de cas
Du 1er janvier 2014 au 31 Décembre 2014	3 cas
Du 1er janvier 2015 au 31 Décembre 2015	3 cas
Du 1er janvier 2016 au 31 Décembre 2016	5 cas
Du 1er janvier 2017 au 31 Décembre 2017	3 cas
Du 1er janvier 2018 au 31 Décembre 2018	4 cas
Du 1er janvier 2019 au 31 Décembre 2019	2 cas

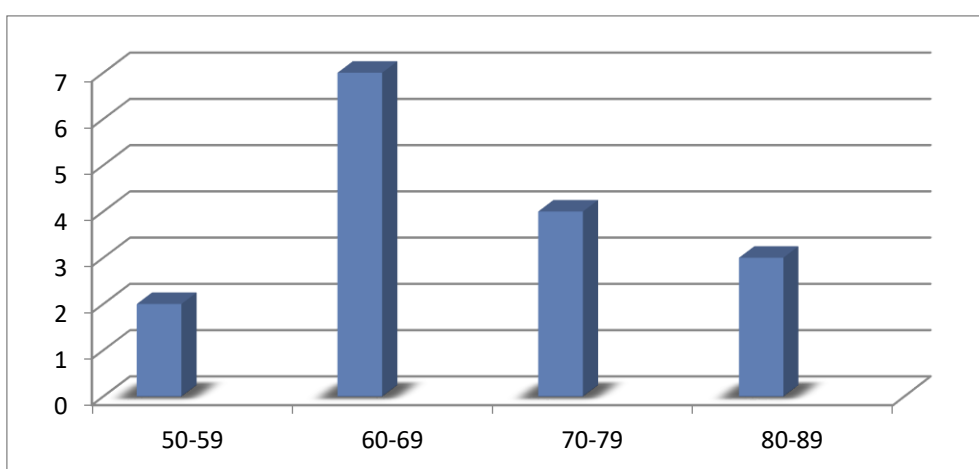
Soit un total de 20 patients hospitalisés au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès pour prise en charge d'un adénocarcinome prostatiques associé à une hypertrophie bénigne de la prostate, durant cette période d'étude, avec une moyenne de 3,4 cas par an, mais seulement 16 dossiers étaient exploitables.

C. REPARATITION SELON L'AGE :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic a été de 70 ans, avec des extrêmes d'âge de 54 ans et de 89 ans. La médiane était de 66 ans.

Les tranches d'âges sont ainsi réparties : 12.5 % des patients (2/ 16) sont âgés de moins de 60 ans, 43,75% entre 60 et 69 ans (7/16), 25% entre 70 et 79(4/16), et 18,75% âgés de plus de 80 ans (3/16).

La répartition selon les tranches d'âge de 10 ans est illustrée par le graphique 1.



GRAPHIQUE N° 2: Distribution des patients en fonction de leur tranche d'âge.

On constate que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 60 et 69 ans.

II. REPARTITION SELON LE TERRAIN :

1. LES ANTÉCÉDENTS PERSONNELS :

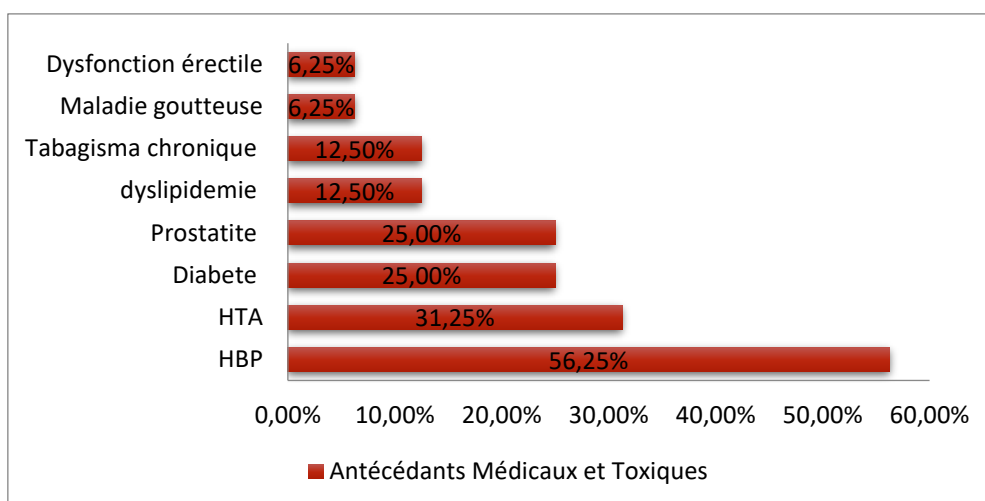
Médicaux et Toxiques :

12 de nos patients étaient porteurs de maladies chroniques, soit 75 %. Ces affections sont essentiellement l'HBP chez 9 patients (56,25%), l'HTA chez 5 patients (31,25%), le diabète chez 4 patients (25 %) dont un présente une néphropathie diabétique et la dyslipidémie chez 2 cas (12,5%)

La notion de tabagisme chronique a été mentionnée chez 2 patients soit 12,5 %, et la prostatite chronique chez 4 patients (25%) La maladie goutteuse, la dysfonction érectile dans 6,25 % chacun 1/16.

Tableau 7 : Répartition des patients selon les ATCDs médicaux et toxiques

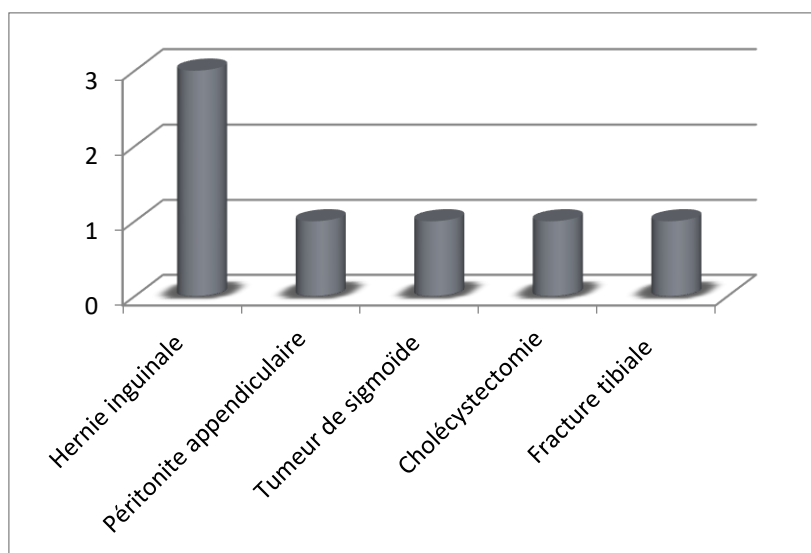
ATCD	Effectif	Pourcentage %
HBP isolée	2	12,5%
HBP + HTA + Dyslipidémie	2	12,5%
HBP + HTA + Diabète	2	12,5%
HBP + dysfonction érectile	1	6,25%
HTA isolée	1	6,25%
Diabète + HBP	1	6,25%
HBP + Diabète + néphropathie diabétique	1	6,25%
Prostatite chronique	4	25%
Maladie goutteuse	1	6,25%
RAS	4	25%
Totale	16	100%



GRAPHIQUE N° 3: Antécédents Médicaux et Toxiques.

✚ Antécédents chirurgicaux :

Une cure d'hernie inguinale a été mentionnée dans les antécédents chirurgicales de 3 patients (18,75%), Le traitement chirurgicale d'une péritonite appendiculaire, d'une tumeur de sigmoïde une cholécystectomie, et d'une fracture tibiale chez 1 patient (1,66%) chacun (fig. :25



GRAPHIQUE N° 4: Répartition des patients en fonction des antécédents chirurgicaux.

2. LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

Les antécédents de cancer de prostate dans la parenté de premier degré est retrouvé chez un seul malade ce qui correspond à 6,25 % des cas.

III. Résultats cliniques :

1. Circonstances de découverte :

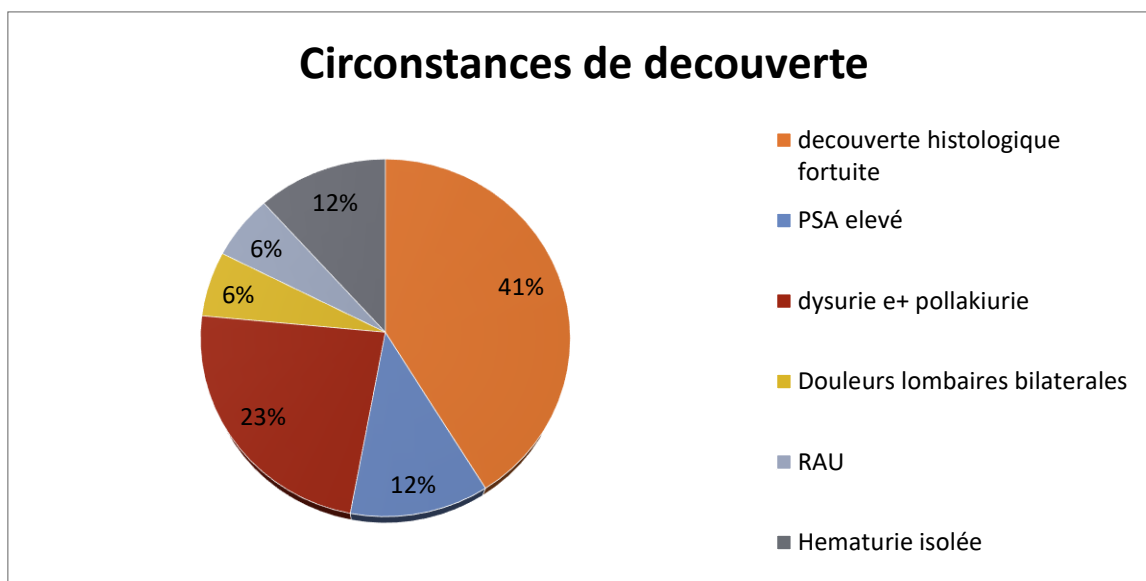
La découverte était Histologique fortuite chez 7 patients soit 43,75 % des cas, reparti en 71,5 % sur copeaux de RTUP pour HBP (5/7) et 28,5% sur pièce d'adénomectomie (2/7) ;

Les troubles urinaires de bas appareils type dysurie et pollakiurie associées ont été retrouvés dans 25% des cas (4 sur 16), L'Hématurie isolée dans 2 cas et la RAU dans un cas. Des douleurs lombaires bilatérales ont été mentionnées chez 2 patients, ce qui correspond à 12.5% ;

Le diagnostic a été évoqué devant une ascension du taux de PSA total, dans le cadre d'un bilan d'HBP chez 2 patients chacun 12,5 % :

Tableau 8 : Circonstances de découverte.

<i>Circonstances de découverte</i>	<i>Nombre des cas</i>	<i>Taux (%)</i>
<i>Découverte histologique :</i>	7	43,75 %
<i>Sur pièce d'adénomectomie pour HBP</i>	5	12,5%
<i>Sur copeaux de RTUP pour HBP</i>		31,25%
<i>PSA élevé</i>	2	12, 5%
<i>dysurie e+ pollakiurie</i>	4	25%
<i>RAU</i>	1	6,25%
<i>Hématurie isolée</i>	2	12,50%
<i>Douleurs lombaires bilatérales</i>	1	6,25%



GRAPHIQUE N° 5 : Répartition des patients en fonction des circonstances de découverte.

Le délai de diagnostique:

Le délai de diagnostic est très variable allant de 1 mois à 4 ans, avec une moyenne de 2 ans.

A. Examen clinique :

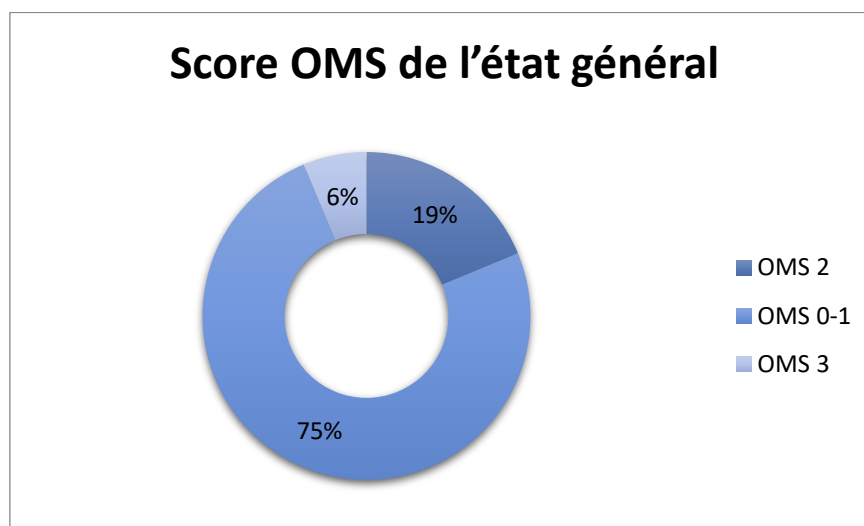
1. Examen général

L'état général de nos patients était conservé dans 75 %, (OMS 0–1), un peu altéré dans 18.75% (OMS 2), et très altéré dans 6.25 % (OMS 3).

L'examen général a trouvé un amaigrissement non chiffré chez 1 patient (6.5%), des conjonctives légèrement décolorées chez 2 patients (12.25 %).

Tableau 9 : Score OMS de l'état général

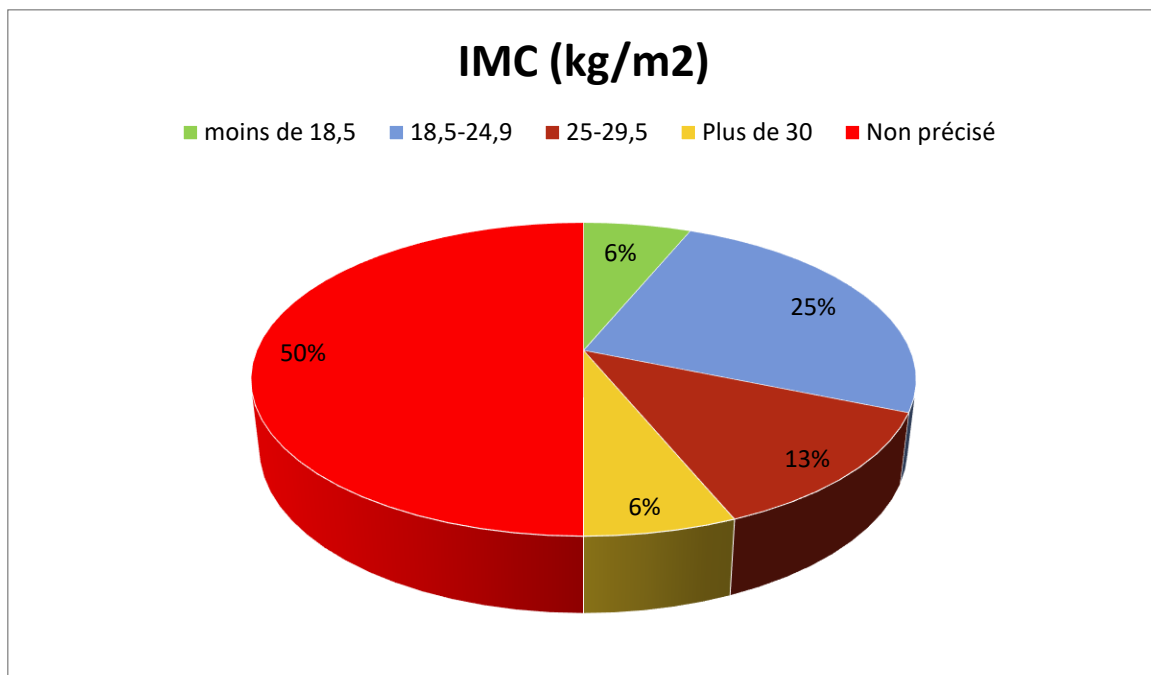
Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4



GRAPHIQUE N° 6: Répartition des patients selon leur score OMS de l'état général.

Indice de masse corporelle (IMC) :

- Un de nos patients (6,25%) a un IMC < 18,5.
- Quatre patients (25%) avaient un IMC normal, alors que 2(12,5%) étaient en surpoids et seulement un patient (6,25%) était obèse.
- Cependant l'IMC ne figurait pas dans les dossiers médicaux chez 50 % de notre série (8 patients).

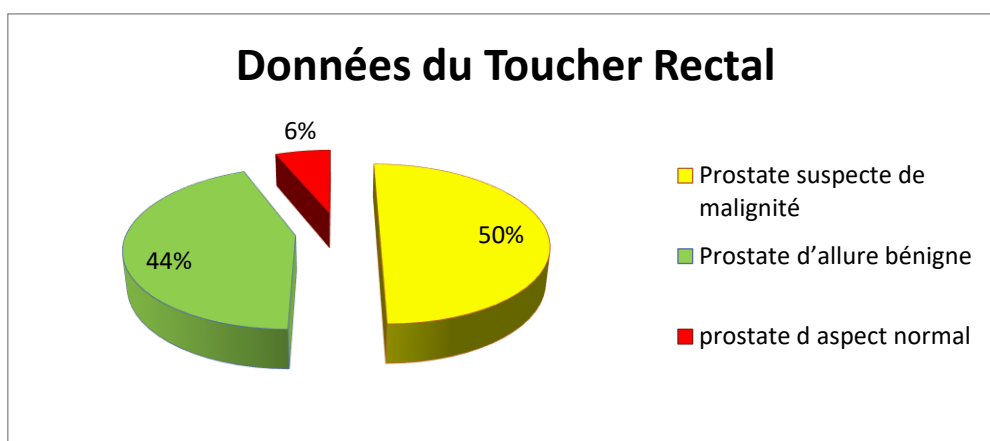


GRAPHIQUE N° 7 : Répartition des patients selon l'IMC.

2. Le toucher rectal :

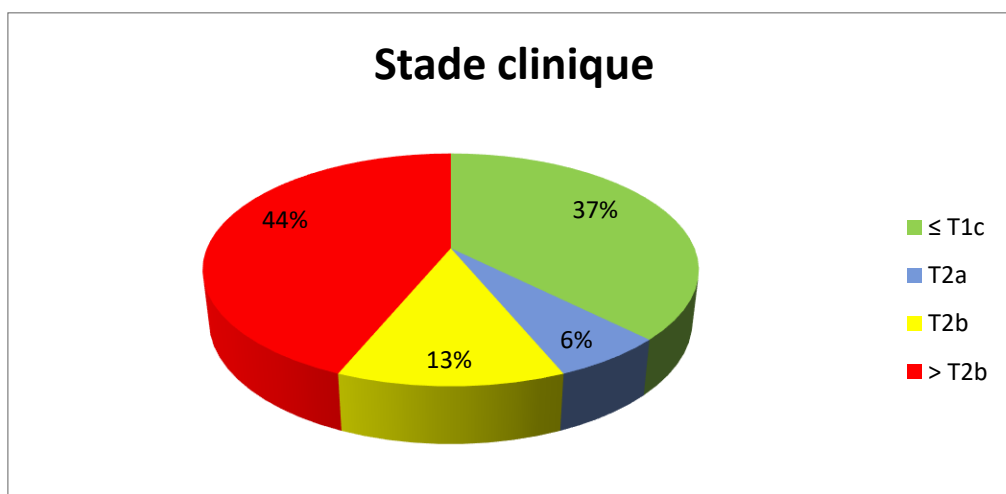
Le volume de la prostate au toucher rectal a varié entre 50 et 80 g avec une moyenne de 65 g.

Le toucher rectal a révélé une prostate hypertrophie homogène d'allure bénigne dans 50% des cas (8/16), une prostate suspecte, hétérogène, irrégulière et indurée dans 18,75% (3/16), Lobe droit de consistance ferme avec une induration chez 2 patients (12,5%), Prostate asymétrique dure et multi-nodulaire, et Nodule intra prostatique chez 1 patient chacun (6,25%). Et d'aspect normale dans un cas. Le TR a trouvé une base vésicale infiltrée dans un cas.



GRAPHIQUE N° 8: Répartition des patients en fonction des résultats du TR.

Au terme de ce bilan, 37.5 % des patients (6/16) ont été classés inférieure ou égales à T1c, 6,25% T2a (1/16), 12.5 % ont été classés T2b et 43.75 % > T2b selon la classification TNM du cancer de la prostate.



GRAPHIQUE N° 9 : Répartition des patients selon leur stade clinique.

3. Examen somatique:

Il a mis en évidence une sensibilité au niveau des fosses lombaires chez 2 patients (12.5 %), une voussure et une sensibilité hypogastrique chez 1 patient (6.25%),
Il était normal chez 13 patients (50.69%).

IV. Résultats paracliniques :

A. Bilan biologique :

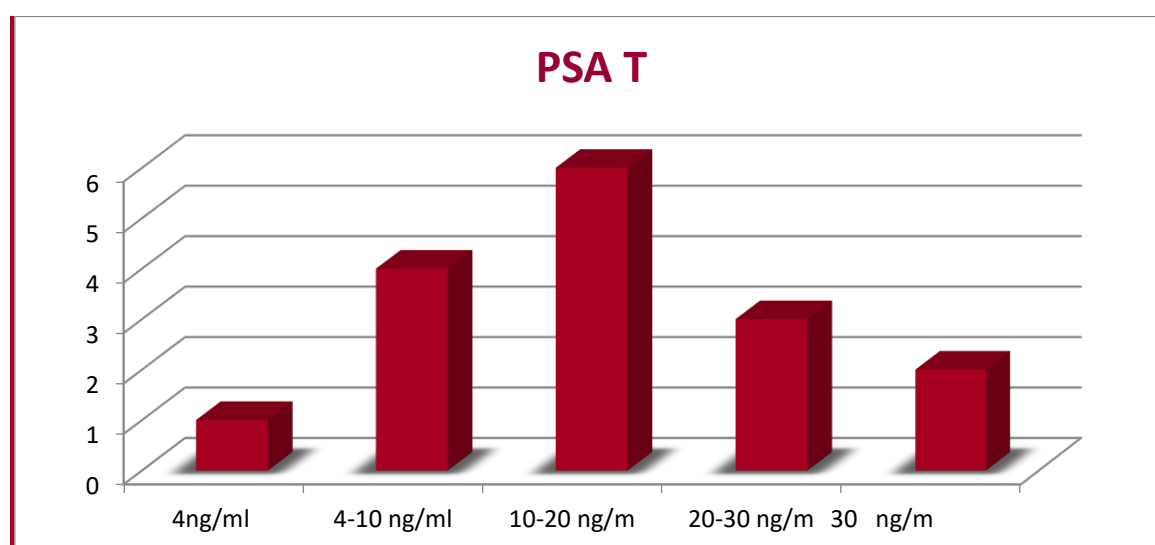
1. Taux de PSA total :

Le dosage de PSA a été réalisé chez tous nos patients et le taux moyen était 15,65ng/ml

La valeur minimale de PSA dans notre série est de 2,55 ng/ml, la maximale étant de 34,4 ng/ml

Nos résultats sont regroupés en tranches et illustrés dans le graphique n°3 :

Le taux de PSA total était < 4ng/ml chez un seul patient (6,25%) , compris entre 4 et 10 ng.ml⁻¹ chez 4 patients (25%) ,entre 10 et 20 ng.ml (20%)chez 6 patients (37.5 %) , entre 20 et 30 ng.ml⁻¹ chez 3 patients (25 %) et supérieur à 30 ng dans 12.5 % des cas (fig. 27)



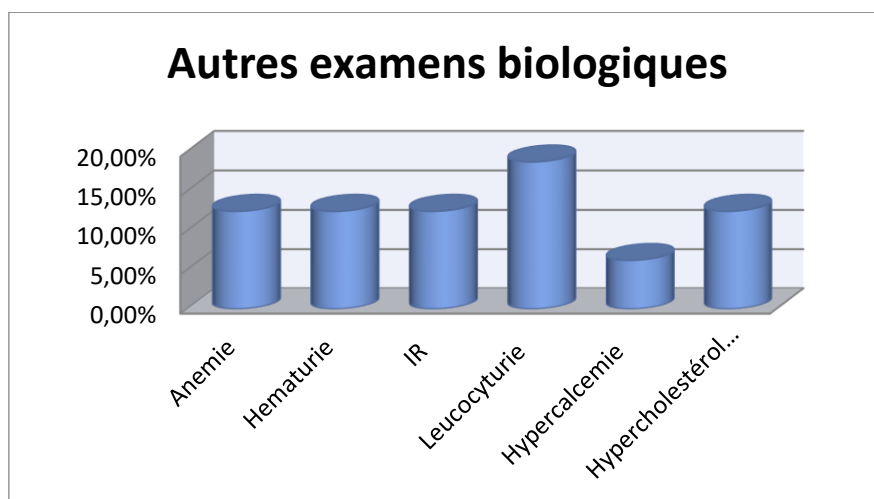
GRAPHIQUE N° 10: Distribution des patients selon le taux de PSA

2. Autres examens biologiques:

Une numération formule sanguine, fonction rénale, un ECBU et un ionogramme sanguin ont été réalisés chez presque tous nos patients et avaient trouvé une anémie normo chrome normocytaire , une anémie hypochrome microcytaire chez un patient chacune 6,25 %, une hématurie chez 2 patients (12,5%), une leucocyturie chez 3 patients

(18,75 %), une insuffisance rénale probablement obstructive chez 2 patients (12,5%), hypercalcémie chez 1 patients (6,25 %), Hypercholestérolémie chez 2 patients (12,5%),

Le germe le plus fréquemment isolé dans les urines des patients à leucocyturie positive était l'Escherichia coli chez 3 patients.



GRAPHIQUE N° 11: Répartition des patients selon les résultats des examens biologiques autres que lePSA.

B. Bilan radiologique :

1. Echographie Vésico-rénale:

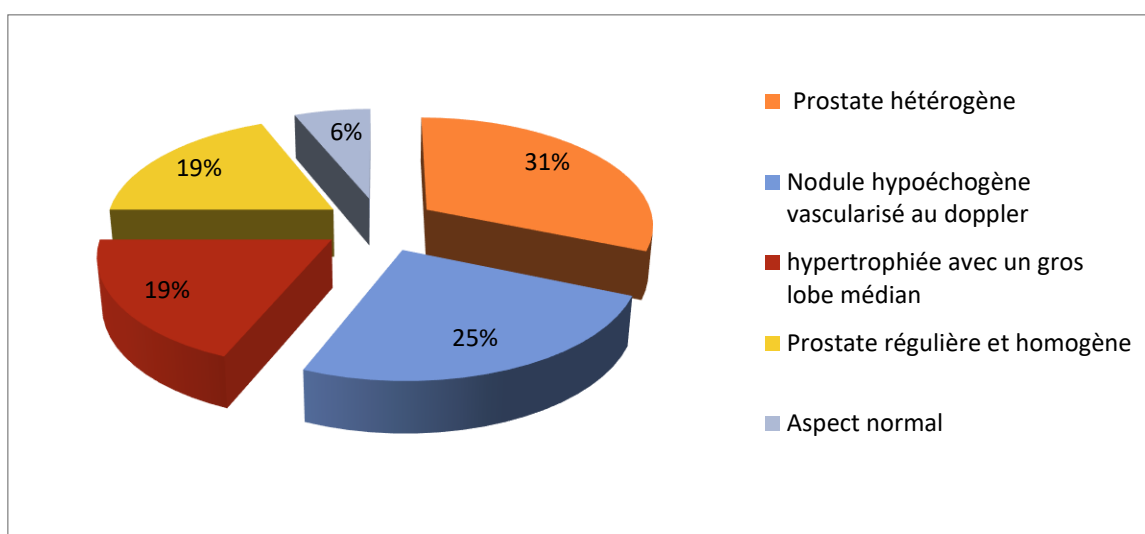
Ses données ont été mentionnées chez tous nos patients et elle a mis en évidence une urétéro-hydronéphrose bilatérale dans 12,5 % des cas (2/16), unilatérale chez 1 patient (6,25 %), une vessie de lutte chez 3 patients (18,75 %), un matériel intra vésical hyperéchogène hétérogène et irrégulière ne prenant pas le doppler, se révélant être un caillot à la cystoscopie chez 1 patient (6,25 %).

2. Echographie prostatique :

L'échographieSus pubienne a été réalisée chez tous nos patients alors que L'Echographie endorectale n'a été réalisée que chez 56,25 % des patients (9/16) pour guider la biopsie.

Elle avait mis en évidence une prostate suspecte de malignité, hétérogène chez 5 patients (31,25%), un nodule hypoéchogène vascularisé au doppler chez 1 patients (6,25%); la prostate était régulière et homogène, hypertrophiée avec un gros lobe médian chez 3 patients 18,75%, et d'aspect normal dans un cas 6,25 %.

Elle a permis aussi l'évaluation du volume prostatique allant de 40ml à 184 ml avec une moyenne de 51.52 ml.



GRAPHIQUE N° 12 : répartition des patients selon l'aspect échographique de la prostate.

Tableau 10 : Répartition des patients selon le type histologique et le poids prostatique à l'échographie.

Poids prostatique(g)	Affectif absolu	Pourcentage(%)
30 – 59	2	12,5%
60 – 79	3	18,75%
80 – 99	6	37,5%
100 – 200	5	31,25%

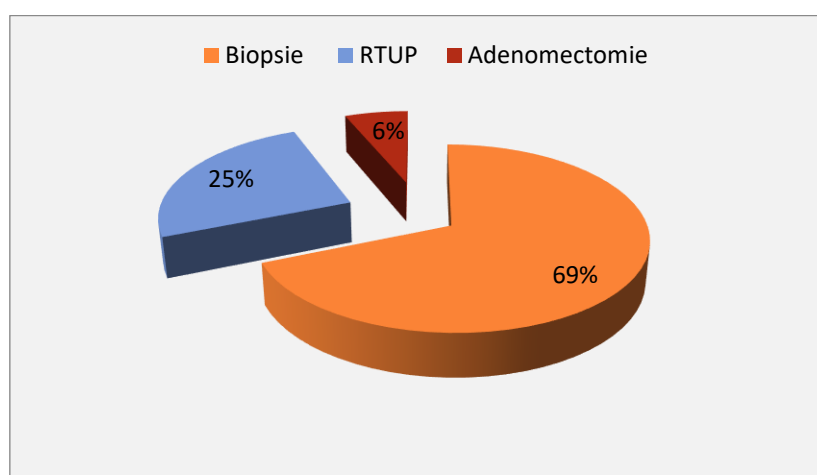
37,5% de nos cas avaient un poids prostatique compris entre 80 –99 gramme à l'échographie.

V. Résultats Anatomopathologiques

Le diagnostic histologique de l'association HBP et ADKP a été posé grâce à des biopsies prostatiquestransrectale écho guidée chez 9 patients soit 56,25 % des cas, suite à une résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) chez 5 patients soit 31,25% des cas et chez deux patients suite à une adénomectomie transvésicale soit 12,5% des cas (fig.13).

Tous nos patients présentaient des adénocarcinomes, associées à un adénomyome dans 87,5% des ca et a un léiomyome dans 12,5% des cas, une hépatite chronique a été trouvée chez 6patients.

L'adénocarcinome associé était bien différenciée dans 6,25% des cas, moyennement différenciées dans 81,25% avaient des cas et peu différenciées dans un seul cas soit 6,25%.



GRAPHIQUE N° 13 : Répartition des patients selon le diagnostic anatomopathologique.

1. Les biopsies prostatiques

Le nombre de carottes prélevées pour chaque patient a été de 10 en moyenne, variant entre 5 et 15 carottes biopsiques.

Le nombre de carottes positives pour adénocarcinome variait de 2 à 6 carottes, avec une moyenne de 4, et une moyenne de 5,6 carottes a été le siège de lésion d hyperplasies bénignesde 2 à 10 carottes.

L'engrainement péri-nerveux a été présent chez 3 patients ce qui correspond à 33,3% de l'ensemble des patients, La prostatite chronique a été présente chez 4 patients 44,4 %, La PIN a été trouvée chez un seul patient 11 %.

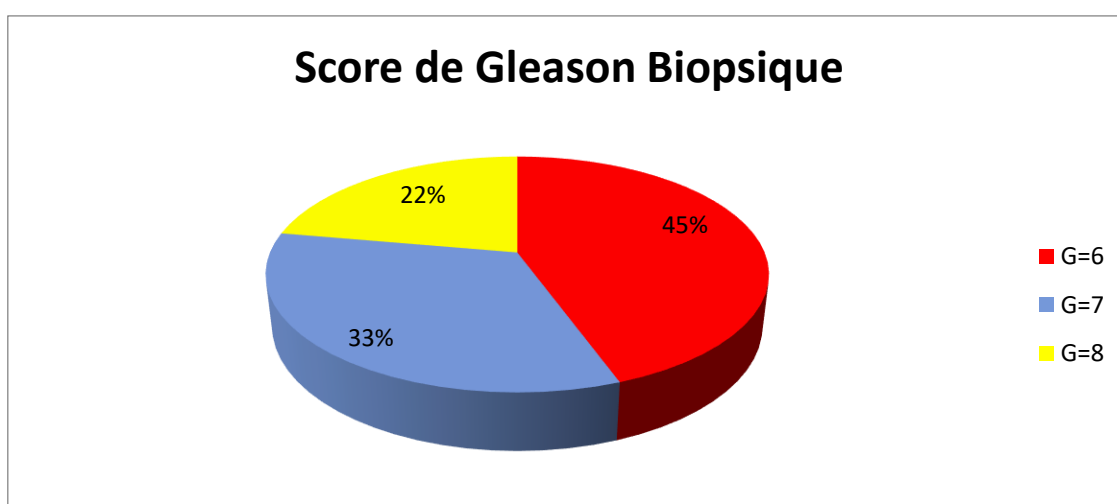
La longueur tumorale a été précisée chez 7 patients (63,6%), et a varié entre 0,5 et 20 mm, la moyenne étant de 10,25mm.

L'immunohistochimie a été réalisée chez 5 de nos patients (45,4%), l'anticorps le plus utilisé était l'anti-P63.

Les biopsies positives ont été localisées au niveau de la base prostatique chez 3 Patients 33.3%, la partie moyenne droite dans 44 % partie moyenne gauche dans 22 %, apex droit dans 18,75% et l'apex gauche dans 6.25%. La localisation tumorale n'a pas été précisée chez 2 patients. Le reste du tissu prostatique correspondait à l'hyperplasie bénigne chez tous nos patients.

➤ Score de Gleason biopsique :

Le score de Gleason est précisé dans tous les comptes rendus d'anatomopathologie, il varie entre 6 et 8. Avec une moyenne de 6,7, La répartition se présente comme suit :

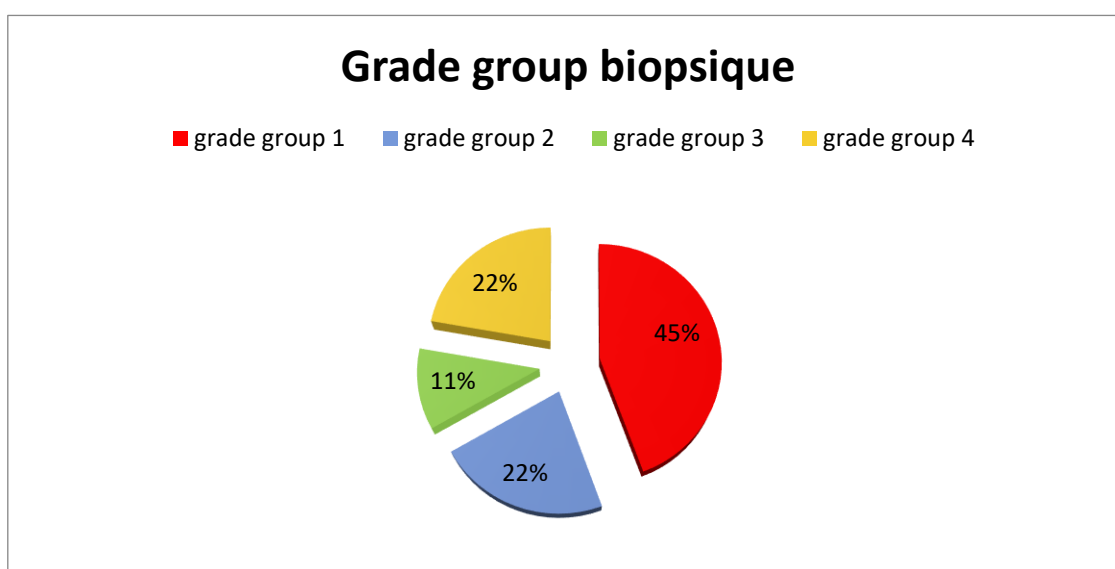


GRAPHIQUE N° 14 : Répartition des patients selon leur score de Gleason Biopsique.

➤ **Grade Group biopsique :**

Il a varié entre 1 et 4 avec une moyenne de 2.

Pour la répartition des patients selon leur Grade group, les résultats ont été les suivants : 45 % des patients avaient un grade group =1 ($G \leq 6$), 22 % un grade group =2 ($G=3+4$), 11% un grade group =3 ($G=4+3$), et 22% de l'échantillon étudié avaient un grade group =4 ($G=4+4$),



GRAPHIQUE N° 15 : Répartition des patients selon leur grade group biopsique

2. Résection Trans-Urétrale de la Prostate

Réalisée chez 5 patient soit 31,25% de l'ensemble des patients, après échec de traitement médicale d'HBP.

L'adénocarcinome retrouvé au niveau des copeaux de résection était d'un score de Gleason 6(3+3) dans 4 cas 80 % et de 4 (2+2) dans un cas 20 %. Le pourcentage du tissu tumoral a été évalué chez les 5 patients et varie entre 4 et 30% avec une moyenne de 17%, et la tumeur a été classée de ce fait T1a chez deux patient soit 40 % et T1b chez 3 patients soit 60 %

Tableau 11 : Répartition des patients selon les résultats anatomopathologique de la

RTUP

		Effectif	Pourcentage %
Score de Gleason	6 (3+3)	4	80 %
	4 (2+2)	1	20 %
Pourcentage du tissu tumoral	Inferieur a 5 %	2	40 %
	+5 %	3	60 %
Stade clinique	T1a	2	40 %
	T1b	3	60 %

3. L'Adénomectomie transversicale

Réalisée chez deux patients soit 12,5% des cas, le score de Gleason était 6 (3+3) chez les deux patients, le pourcentage du tissu tumoral était a 7 % et la tumeur a été classée T1b.

VI. Bilan d'extension

Le bilan d'extension reposait essentiellement sur des examens d'imagerie. Ces bilans avaient permis la recherche de localisation secondaire et la classification des tumeurs de nos patients.

1. La Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-pelvienne (TDM-TAP):

La TDM TAP a été réalisée :

- ❖ Avant la biopsie chez 1 patient : devant un taux PSA élevé mesuré dans le cadre du bilan d'HBP,
- ❖ Après la biopsie chez 12 patients dans le cadre du bilan d'extension :

Elle avait trouvé :

- ✓ une prostate hypertrophiée homogène et régulière dans 38,4 % (5/13),

- ✓ une prostate hypertrophiée irrégulière et hétérogène chez 6 patients (46,1%),
- ✓ une prostate hypertrophiée irrégulière et hétérogène avec Infiltration du plancher vésicale dans un cas (7,69%)
- ✓ elle était sans anomalie chez 1 patients (7.69%),

Au total 13 de nos patients ont bénéficiés d'une TDM TAP, La Tm était localisée dans 61,5 % (8 /13), localement avancée sans métastases chez 3 patients (23%), avec métastases chez 2 patients (15,3%). Les différents sites métastatiques au scanner ont été les suivants:

Métastase osseuse et Métastases pulmonaires, chez 1 patients (7,69%) chacune.

Tableau 12 : Répartition des patients en fonction de l'aspect de la prostate au scanner

	Effectif	Pourcentage
hypertrophiée homogène et régulière	5	38,4 %
hypertrophiée irrégulière et hétérogène	6	46 %
hypertrophiée irrégulière et hétérogène avec Infiltration du plancher vésicale dans un cas	1	7.69 %
TDM sans anomalie	1	7.69 %

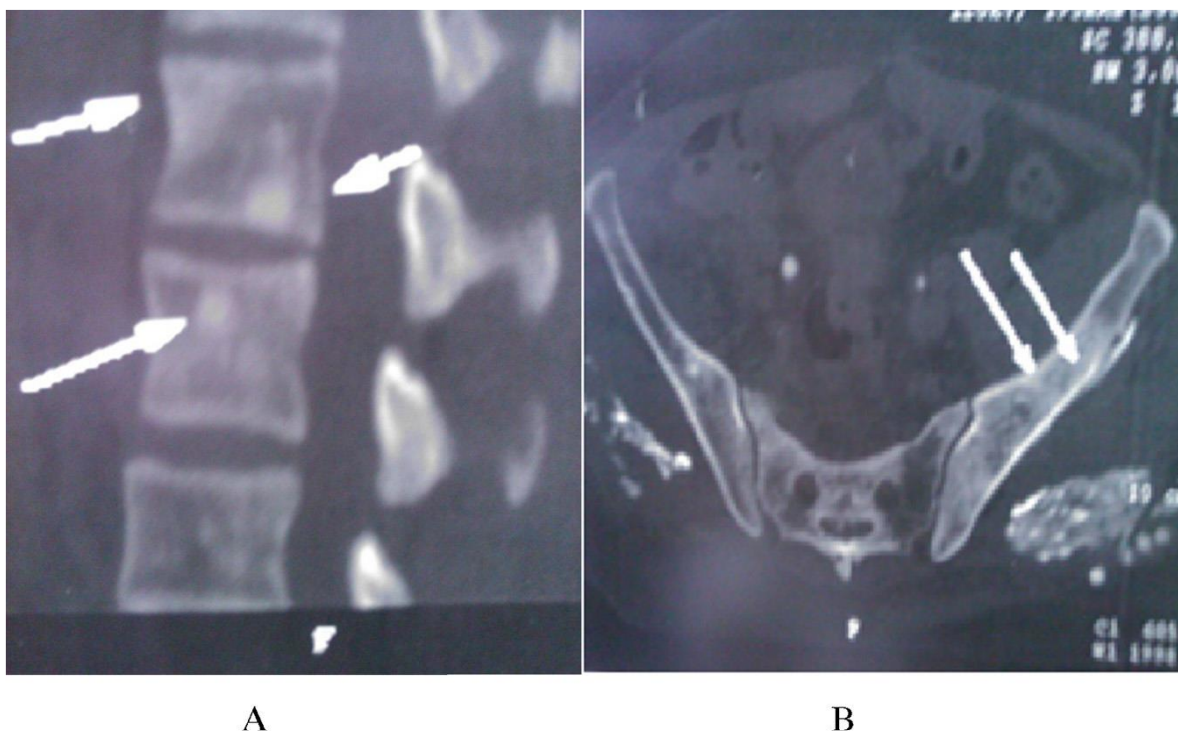


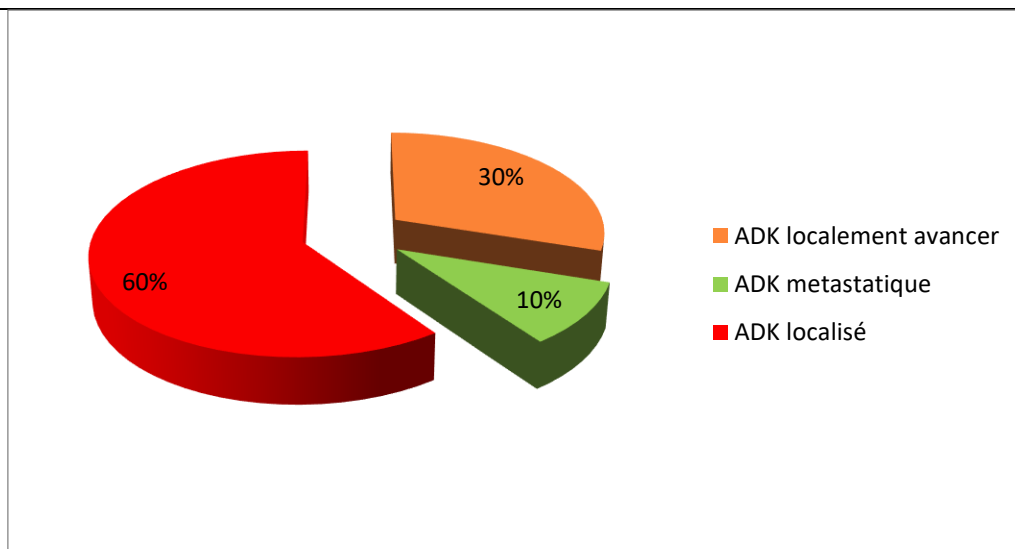
FIGURE N° 38 : Métastases osseuses sur une coupe scannographique du rachis (A) et du bassin (B)

Image du service d'urologie CHU Hassan II FES

2. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM):

Cet examen a été réalisé chez 9/16 patients (56,25 %), et avait objectivé un processus tumoral prostatique localement avancé sans métastase à distance dans 33.3% des cas (3/9), avec métastase pulmonaire et hépatique dans un cas (11,1%) un processus tumoral prostatique localisé sans effraction capsulaire chez 6 patients (66.6 %).

Le bilan ganglionnaire était négatif dans tous les cas.



GRAPHIQUE N° 16 : Répartition des patients selon les résultats de l'IRM.

3. La scintigraphie Osseuse:

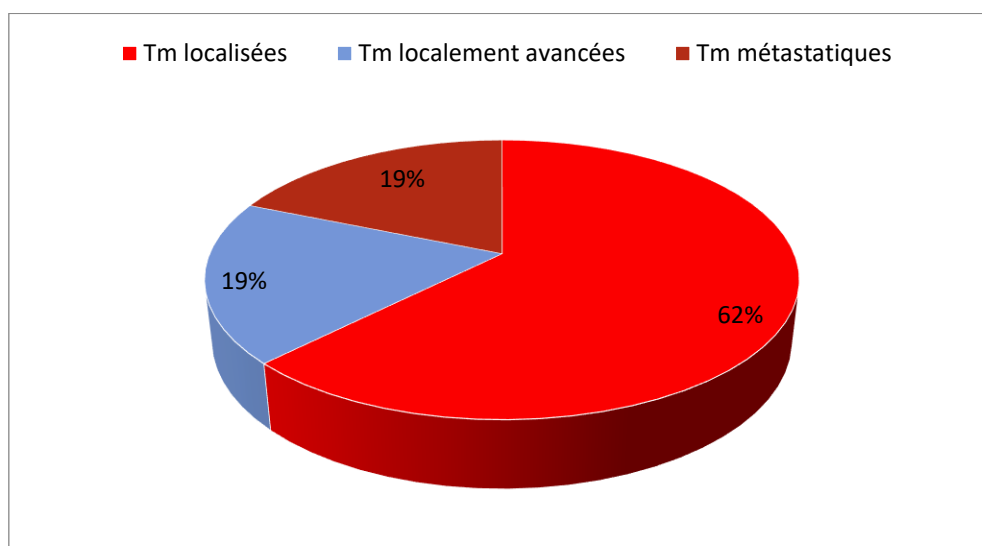
L'examen a été réalisé chez 8/ 16 patients (50 %), et il a mis en évidence une anomalie de fixation du traceur faisant évoquer une localisation secondaire dans un seul cas 12.5%, il a été normal chez 7/8 patients (87.5%).

Au total

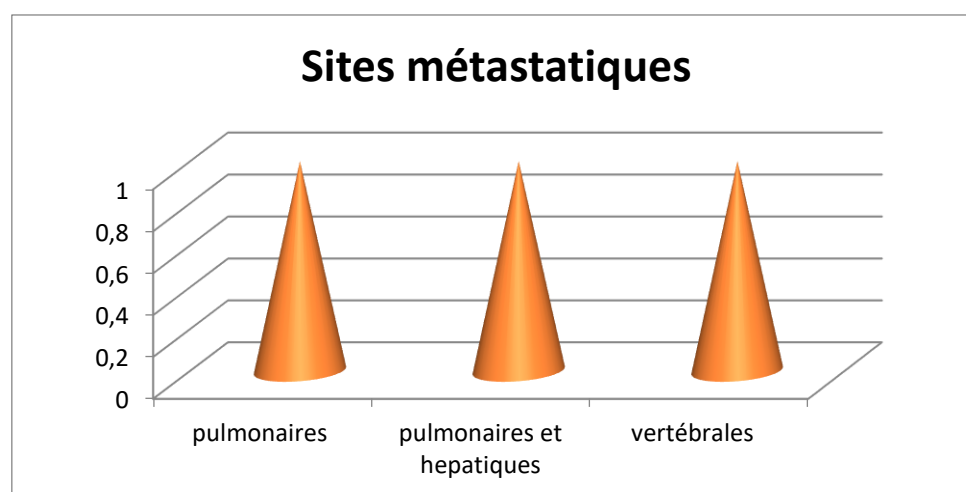
Le bilan d'extension reposait essentiellement sur des examens d'imagerie. 8 patients avaient pu réaliser la scintigraphie osseuse 09 IRM, 16 échographie, et 13 Patients ont bénéficiés d'une TDMTAP (Tableau15). Ces bilans avaient permis la recherche de localisation secondaire et la classification des tumeurs de nos patients. Nous avons ainsi retrouvé 10 cas de tumeurs localisées, 03 cas de tumeurs localement avancées et 03 cas de tumeurs métastasées soit 18,75 % (Tableau15). Le site de ces métastases était le tissu osseux, pulmonaire et hépatique, et pulmonaire seules dans un cas chacune (6,25%)

Tableau13 : Répartition des patients selon les différents examens réalisés

Examens réalisés	Effectif	Pourcentage (%)
Echographie abdomino-pelvienne	16	100%
IRM pelvienne	09	56,25 %
TDM thoraco-abdomino-pelvienne	13	81,25 %
Scintigraphie osseuse	8	50 %



GRAPHIQUE N° 17 : Répartition des patients selon les résultats du bilan d'extension.



GRAPHIQUE N° 18 : Répartition des patients en fonction des sites métastatiques.

VII. Classification

1. La Classification TNM:

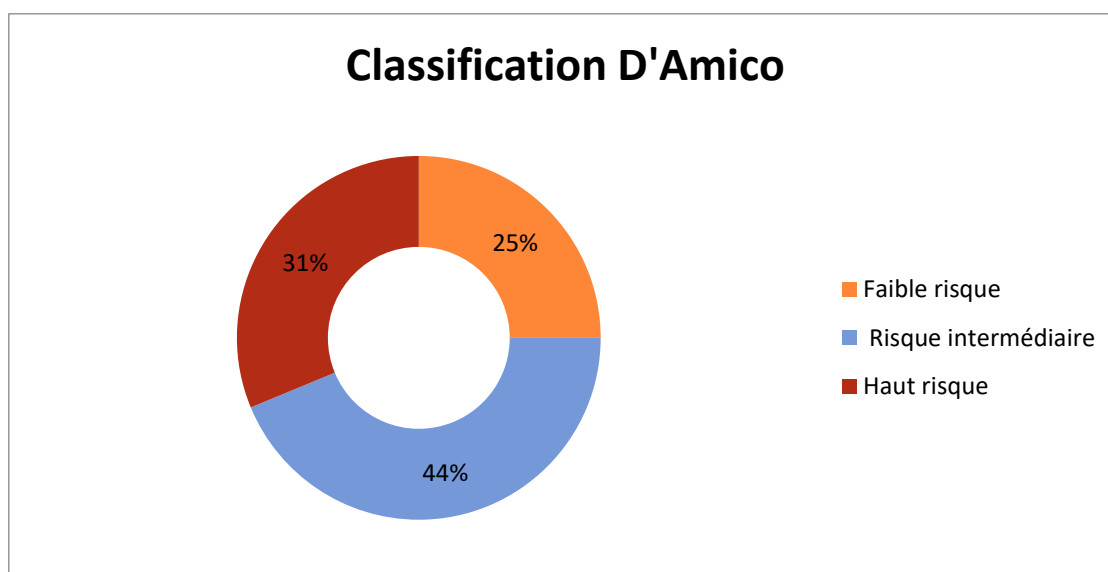
Dans notre étude 62,5 % (10/16) des patients avaient un cancer localisé, 18.75%(3/16) un cancer localement avancé non métastatique, et 18,75% (3/16) un cancer localement avancé et métastatique.

Tableau14: Répartition des patients selon le stade tumoral.

TNM	Effectif	
T1-T2	12	62.5 %
T3-T4	4	25 %
N0M0	13	81,25 %
N1M1	3	18.75%

2. Classification de D'Amico

Au terme de cette classification, 31,25 % des patients (5/16) ont présenté un cancer à haut risque, 18,75 % des patients (3 /16) un cancer à faible risque et 50 % des patients (8/16) ont présenté un cancer à risque intermédiaire.



GRAPHIQUE N° 19: Répartition des patients selon la classification de D'Amico .

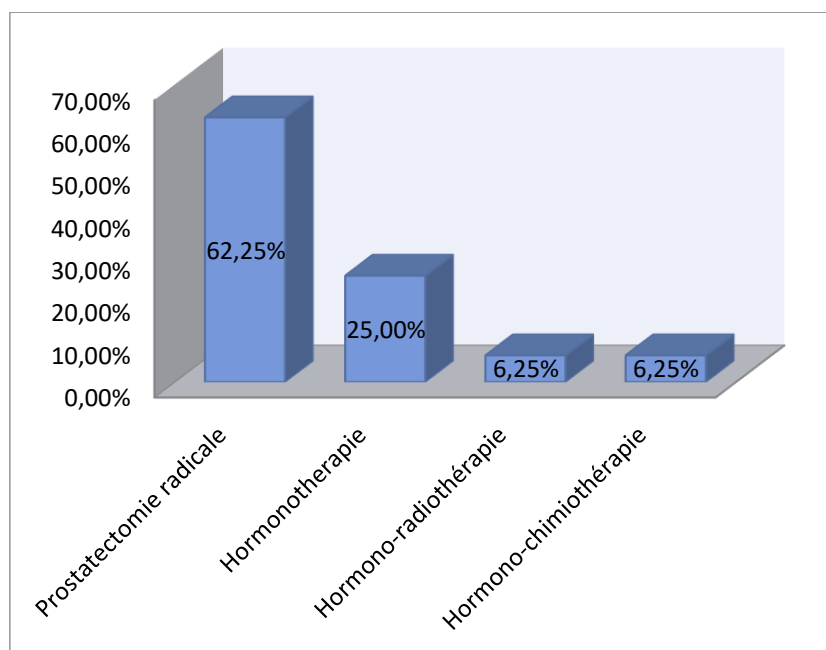
VIII. Résumé des données cliniques et paracliniques:

Tableau15: Résumé des données cliniques et para-cliniques

Nombres des patients		16 cas
Age moyen ans		70 (54– 89) ans
Volume prostatique moyen ml		77 (50 – 180)
PSA total moyen ng/ml		15,65(2,55 – 34,4 ng/ml)
Glaeson biopsique moyen		5 (4 – 8)
Stade clinique	T1a	1 (6 ,25%)
	T1b	3 (18 ,75 %)
	T1c	2 (12, 5 %)
	T2a	1 (6 ,52%)
	T2b	2 (12 ,5 %)
	T2c	5 (31 ,25%)
	T3a	1 (6 ,25 %)
	T3b	1 (6 ,25 %)
Glaeson	≤ 6	68,75%
	7	18,75%
	8	12,5 %
Grade group	Grade Group 1	11 (68,75 %)
	Grade group 2	2(12,5%)
	Grade group 3	1(6,25 %)
	Grade group 4	2 (12,5%)
	Grade group 5	0%
Classification D'Amico	Faible risque	4 (25%)
	Risque intermédiaire	7 (43,75%)
	Haut risque	5(31,25%)

IX. La prise en charge thérapeutique:

Concernant le traitement; en fonction du stade de la tumeur, 10 de nos patients (62,5%) avaient bénéficié d'un traitement chirurgical Prostatectomie radicale. Le traitement hormonal avait été réalisé chez 4 patients soit 25 % de notre échantillon. L'Hormono-radiothérapie et Hormono-chimiothérapie chez un patient chacune (6,25 %).



GRAPHIQUE N° 20: Répartition des patients en fonction du type du traitement .

1. Prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale a été indiquée chez 62,5% de nos patients (10/16),

❖ Bilan Préopératoires

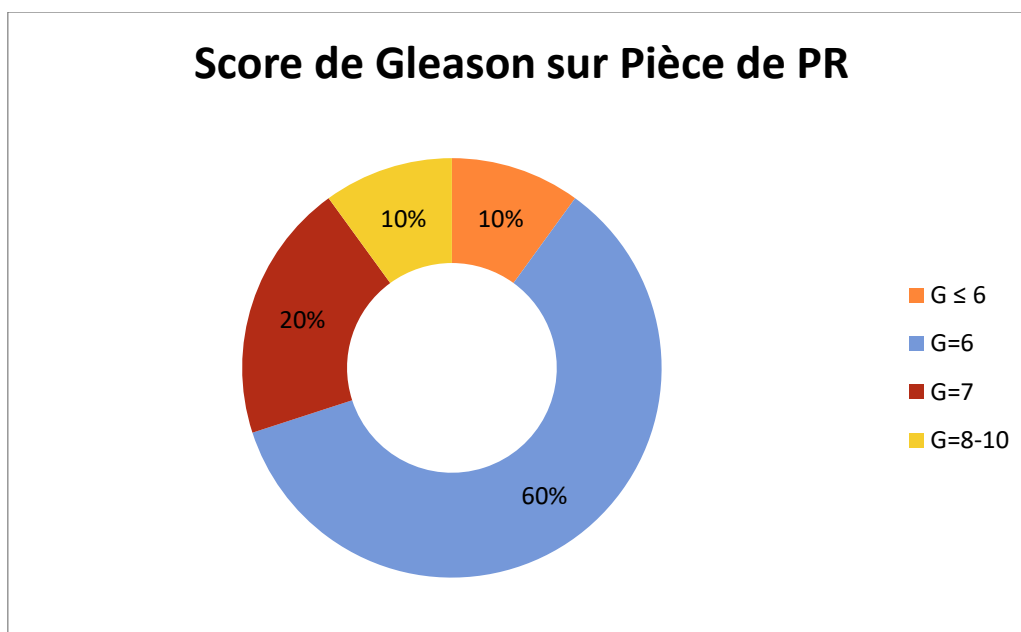
Un bilan préopératoire standard a été réalisé chez tous les patients, il comportait une numération formule sanguine, un ionogramme avec fonction rénale et protidémie,

Un bilan d'hémostase, un examen cyto bactériologique des urines, une radiographie pulmonaire standard et ETT.

Ce bilan a été normal chez 88% des patients, à l'exception de 2 patients qui présentaient des infections urinaires et qui nécessitait un traitement antibiotique avant l'acte opératoire.

2. Score de Gleason postopératoire :

Pour la répartition des patients selon leur score de Gleason sur pièce de prostatectomie radicale, les résultats ont été les suivants : 70% des patients (7/10) avaient un score ≤ 6 ; 20% des patients (2 /10) un score à 7 et 10% de l'échantillon étudié avaient un score entre 8 et 10.



GRAPHIQUE N° 21: Répartition des patients en fonction du score de Gleason sur pièce de PR.

➤ **Grade group sur la pièce de prostatectomie radicale:**

La répartition des patients a été la suivante: 70 % (7/10) des patients avaient un grade group à 1 (G ≤ 6), et 10 % (1/10) de patients pour chacun des grades group 2 (G=3+4), 3 (G=4+3), 4 (G=4+4).

➤ **Les lésions détectées sur la pièce opératoire :**

L'engainement péri-nerveux était présent chez 2/10 patients (20 %), les marges chirurgicales étaient positives chez 1/10 patients (10 %), de même que l'effraction capsulaire a été trouvée chez 1/10 patients (10 %)

**Tableau 16 : Répartition des patients en fonction des lésions anatomopathologiques
détectées sur la pièce de PR**

Lésions anatomopathologiques détectées sur la pièce de PR	Nombre de patients	Pourcentage %
Engainement péri-nerveux	2	20 %
Marges chirurgicales positives	1	10 %
Effraction capsulaire	1	10 %
Envahissement des vésicules séminales	0	%



**FIGURE N° 39 : Vérification de la Pièce Opératoire / Bloc opératoire
CHU Hassan II-Fès.**

➤ **PSA postopératoire :**

Le dosage du PSA au cours du suivi postopératoire permet de juger des résultats carcinologiques à distance de l'intervention. Nous nous limitons au suivi jusqu'à 12 mois (recul du dernier malade)

A six mois postopératoires, 90 % de nos malades avaient des PSA indétectables.

Un patient avec marges positives et stade pT3b a été adressé en radiothérapie adjuvante.

A 12 mois un patient avait présenté une augmentation de la valeur de PSA.

3. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie chimique a été prescrite chez 18.75 % de nos patients (3/16), admis au CHU Hassan II de Fès à un stade avancé de la maladie,

Les médicaments les plus prescrits étaient Décapeptyl®++++, et Casodex®+++,

La pulpectomie bilatérale a été réalisée chez 2patients (12.5%), ayant un ADKP métastatique.

4. Hormono-radiothérapie:

Elle a été indiquée chez un seul patient (6.25 %) qui avaient un cancer de la prostate avancé, avec des métastases osseuses, à but antalgique surtout pour la radiothérapie

DISCUSSION

I. Discussion

A. Épidémiologie de l'association :

1. Incidence :

Au sein du CHU Hassan II de Fès, nous avons enregistré 410 cas de tumeurs prostatiques sur 3754 patients hospitalisés sur une période de 6 ans ; soit une fréquence hospitalière globale de 11 %.

L'Hypertrophie bénigne de la prostate, étant la pathologie prostatique la plus fréquente chez l'homme âgé, représente 83 % des cas de tumeurs prostatique hospitalisés, dont 250 patients soit 71% ont été traités chirurgicalement.

Le cancer de la prostate qui est la tumeur maligne la plus fréquente chez les hommes et la deuxième cause de décès par cancer chez la population masculine dans les pays industrialisés, est retrouvé chez 60 patients soit 16,6 % des cas ,

Du faite de l'extrême fréquence de l'HBP et de la fréquence plus relative mais importante du cancer de la prostate, ces deux pathologie vont coexister dans un bon nombre de cas. Ceci est confirmé dans notre étude du fait qu'on on a trouvé des foyers cancéreux associés a une hypertrophie bénigne de la prostate chez 20 patients soit une fréquence de 7%. Dans des études plus récentes, plus de 20 % des hommes atteints de cancer de la prostate ont également l'HBP, et le cancer est observé incidemment dans un pourcentage important (10 % à 20 %) d'échantillons d'HBP traitée chirurgicalement [71].

a. Incidence du cancer de prostate chez les patients atteints d'une Hypertrophie bénigne de la prostate :

Les premières études on rapportées une incidence du cancer de prostate de découverte fortuite sur l'examen histologique des copeaux de résection endoscopique de la prostate ou sur pièce d'adénomectomie, variable de 14 a 31 % descas. [74]

Basé sur des études antérieures comprenant un total de 188 155 patients Hospitalisés pour HBP, les taux d'incidence du cancer de prostate détecté accidentellement aux Etats-Unis et en Danemark ont été de 24.2% et 23,8 %, respectivement.[75] ce pourcentage est semblable dans d'autres pays .

Dans une étude faite en Argentine porté sur 100 patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), **Dellavedova [76]** a trouvé Un foyer cancéreux à l'examen histopathologique des copeaux de résection trans urétrale de la prostate (RTUP) dans presque 7 % des cas.

De même Dans l'étude de **SISSOKO [77]**, sur 80 pièces d'adénomectomie, l'examen anatomo pathologique a confirmé 12cas de cancer soit une fréquence de 15 % contre 5% dans la série de **Coulibaly [78]**.

Pour **JANIN et Cool [79]** le nombre de cas de cancer découvert fortuitement est 2,7% pour les adénomectomie chirurgicales et de 14,4% pour les résections trans urétrale de la prostate (RTUP).

Nos résultats rejoin ceux de la littérature puisqu'on a trouvé un foyer cancéreux a l'examen histo-pathologique après Résection trans urétrale de la prostate dans 6,5 % des cas, sur pièce d'adénomectomie dans 2,5% des cas et Sur biopsie prostatique réalisé suite a une ascension du taux de PSA dans le cadre d'un bilan d'HBP dans 1,5 % des cas, cette déférence s'explique par la technique de l'examen anatomopathologique. En effet pour l'adénomectomie chirurgicales seuls les prélèvements sont examinés alors que pour la RTUP, les pièces sont examinées complètement.

La diminution du taux de détection du cancer chez les hommes opérés pour HBP a été démontrée dans plusieurs études. Elle est expliquée par le dosage de plus en plus systématique du PSA ; l'utilisation fréquente de l'échographie trans rectale et la pratique des biopsies prostatique a la moindre suspicion diagnostique.

Certains rapports indiquent que le risque d'avoir un cancer de prostate concomitant chez les patients ayant une Hypertrophie bénigne de la prostate est plus élevé par rapport à la population générale. Pour **Chokkalingam et al [80]**, la prévalence du cancer de prostate chez des patients présentant une HBP était 1,2 à 1,7 fois supérieure à la prévalence générale de la maladie, de même **Orrsted et al [81]** ont montré un risque de 2 à 3 fois plus élevé de mortalité et de l'incidence du CaP ; Il semble probable que l'introduction des tests de PSA aura entraîné une augmentation du risque de détection de cancer de la prostate, car les hommes atteints d'HBP sont plus susceptibles de subir des tests de PSA, ce qui a entraîné une détection accrue de cancer prostatique latent ; Toutefois, **Ørsted et al. [81]** ont observé une association entre l'HBP et l'incidence du cancer de la prostate au cours de la période précédant l'introduction des tests de PSA dans la pratique clinique générale, ce qui donne à penser que ces tests ne peuvent à eux seuls expliquer cette association.

La compatibilité entre ces études nous donne une estimation mais pas une certitude sur l'incidence du cancer prostatique qui augmente d'une manière significative chez les patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate, mais on ne peut pas déduire que cette association est causale.

b. Incidence de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les patients atteints d'un cancer de prostate :

Parmi les 60 patients hospitalisés dans notre service pour un cancer de la prostate, 7 patients soit 11,7% présentent également des preuves histologiques d'Hypertrophie bénigne de la prostate, Notre taux (11,7%) rejoint les données de la littérature : **Alaoui[87]** 10 % et de **EL BELKHAÏMA** 15 %.

Par contre **Hung et al [82]**, dans une étude incluant 1184 patients atteints d'un cancer de la prostate, ont estimé qu'environ 91 % des patients ont un antécédent d'Hypertrophie bénigne de la prostate.

Tableau17: Taux d'incidence de l'association entre l'HBP et l'ADKP dans la littérature

	Année	
Armeian et al [83]	1974	31,5%
Greenwald et al [84]	1974	16%
Simons et al [85]	1993	10,3%
Chokkalingam et al [86]	2003	5%
Dellavedova et all [76]	2010	24,6%
SOLTANI	2010	10%
Orrsted et al [81]	2011	23,6%
Schenk et al [75]	2011	24.2%
Hung et all [82]	2013	91 %
Colibaly [78]	2013	5%
Alaoui [87].	2016	10%
Sissoko[77].	2018	15%
Notre étude	2019	7 %

2. L'âge au moment du diagnostique :

L'Hypertrophie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate sont de plus en plus fréquents avec l'âge avancé, bien que des preuves suggèrent que l'HBP se développe plus tôt que le CaP. Environ 8 % des hommes âgés de 31 à 40 ans présentent des signes histologiques de l'HBP, et ce taux augmente fortement pour atteindre 50 % chez les hommes âgés de 51 à 60 ans, 70 % chez les hommes âgés de 61 à 70 ans, et 90 % chez les hommes âgés de 81 à 90 ans. L'HBP clinique, caractérisée par l'apparition des TUBA

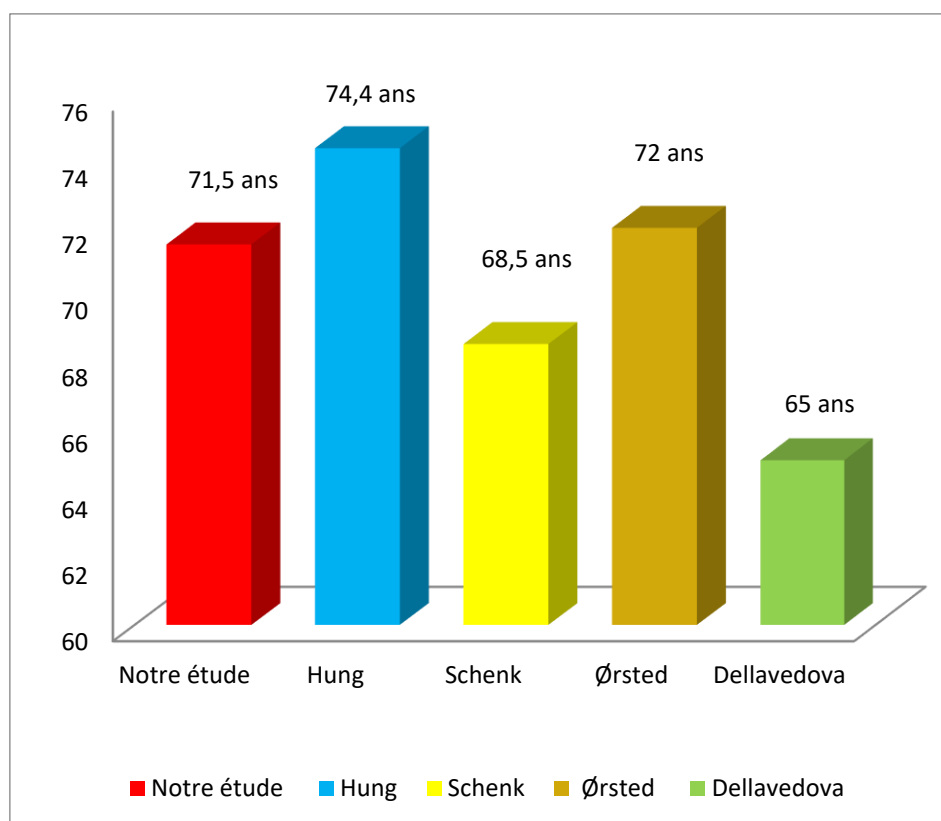
modérés à sévères , se produit chez environ 25 % des hommes âgés de 50 à 59 ans, chez 33 % des hommes âgés de 60 à 69 ans et chez 50 % des hommes âgés de 80 ans [2]. L'incidence du cancer de la prostate augmente également avec l'âge, bien que cette augmentation se produise environ 15 ans plus tard que pour l'HBP : une étude suisse sur le registre du cancer a signalé une incidence de 8 cas de cancer de la prostate pour 100 000 habitants dans la tranche d'âge 45–54 ans, comparativement à 110 cas pour 100 000 hommes âgés de 55 à 64 ans. Une incidence de 424 cas de cancer de la prostate pour 100 000 personnes a été observée chez les hommes âgés de 65 à 74 ans, et une incidence de 883 cas pour 100 000 hommes âgés de 75 ans [2].

Selon le registre de grande Casablanca, les cas de cancer de la prostate âgés de 75 ans et plus représentaient environ 38% des cas enregistrés durant la période 2008 – 2012, et Le taux spécifique de l'incidence du cancer de la prostate augmentait avec l'âge pour atteindre son maximum (292,6 pour 100 000 hommes) chez les sujets de 75 ans et plus.

Dans la série du registre hospitalier des cancers du service d'anatomie pathologique CHU HASSAN II Fès [88], l'âge moyen de survenue est de 69 ans et l'âge médian est de 70 ans, avec 75% des patients sont âgés entre 64,5 et 75 ans.

Dans notre série d'étude, l'âge moyen de nos patients a été de 70 ans avec des extrêmes allant de 54 à 89 ans. Le plus grand nombre des patients soit 43,75% est dans la tranche d'âge située entre 60 et 69 ans.

Ces chiffres restent comparables à ceux des autres études, notamment celle de Hung [76] à Taiwan , celle de Schenk [75] , Ørsted à Danemark [81] et Dellavedova [82] en Argentine, qui ont trouvés respectivement un âge moyen à 74.4 ans [50–80 ans], 68,5 ans [55–80 ans] , 72 ans [20–90 ans], 65 ans [58–89]



GRAPHIQUE N° 22: Age moyen de nos patients comparé à d'autres séries

3. Terrain :

La connaissance du terrain est indispensable à évaluer car il influence l'attitude thérapeutique et la durée du séjour hospitalier.

- Les principales affections rencontrées dans notre étude sont: l'HBP, l'HTA, le diabète, et la Dyslipidémie ; chez 56,25 %, 31,25%, 25%, 12.5% de patients, respectivement.

Nos résultats concordent avec l'étude de Sissoko [77] dont 23,75 % des patients étaient hypertendus, et 20 % diabétiques, mais ils sont différentes de celle de S.Hung [82] qu'a retrouvé l'Hypertrophie bénigne de la prostate chez 91 % des patients, le diabète chez 14.7 % des patients et L'hypertension artérielle a été retrouvé dans 66.6 % des cas.

Hammarsten et al [89] ont démontré que les hommes atteints de diabète type 2, d'HTA et de dyslipidémie présentaient des taux de croissance moyens de l'HBP plus

élevés. Les auteurs ont également noté que le taux de croissance annuel de l'HBP était directement associé à la pression artérielle diastolique (PAD) et à l'obésité et inversement associé aux concentrations d' HDL. Une analyse multi variée a révélé que les concentrations sériques d'insuline étaient directement corrélées au volume prostatique total.

Une autre étude a démontré que chaque augmentation de 12 mm Hg de la Pression artérielle diastolique était associée indépendamment à une augmentation de 8 % de l'incidence du cancer de la prostate. [90].

Houterman et al. [91] avaient montré que les patients ayant plus de facteurs de co-morbidités, avaient une mortalité supérieure aux autres patients présentant un cancer de la prostate, avec une qualité de vie plus altérée .

- 25 % de nos patients avaient des ATCDs de prostatite chronique, ce chiffre reste comparable à celui de **S. Hung [82]** qui a trouvé la prostatite chronique dans les ATCDs de 21,2% des patients. Dans l'étude de **Sissoko [77]** la prostatite chronique avec un taux de 44,44% a été l'antécédent urologique le plus représenté

Dans la littérature plusieurs études ont conclu que l'inflammation chronique était un facteur de risque de concomitance de cancer de la prostate et hypertrophie bénigne de la prostate.

De nouvelles preuves suggèrent un rôle important pour l'inflammation dans la pathogenèse de l'Adénocarcinome prostatique(ADKP). Dans l'étude de **McLennan et al** , des échantillons de biopsie par aiguille chez des hommes présentant des signes cliniques suggérant une malignité ont révélé un lien significatif entre l'inflammation et le PSA sérique.

Des biopsies répétées après 5 ans ont permis de détecter de nouveaux cas d'ADKP chez 20 % des hommes ayant des antécédents de de prostatite par rapport à seulement 6% des hommes sans inflammation. [2]

D'autres études épidémiologiques révèlent également un chevauchement considérable entre l'inflammation (prostatite) et l'HBP :

La **USA Health Professionals Study** a constaté que les hommes atteints d'HBP étaient 7,7 fois plus susceptibles d'avoir des antécédents de prostatite que les hommes sans HBP, et que les hommes avec des antécédents de prostatite étaient 3,3 fois plus susceptibles d'avoir HBP que ceux sans prostatite.

En 2005, l'étude MTOPS (Medical Therapy Of Prostatic Symptômes) a été la première étude prospective à mettre en évidence un lien statistique entre l'inflammation prostatique et l'HBP [92] . Cette étude était basée sur des biopsies de prostate réalisées chez 1197 patients suivis pour une HBP symptomatique et mettait en évidence une inflammation prostatique chronique dans 45 % des cas et aiguë dans 3 % des cas.

- Le tabagisme chronique est retrouvé dans les antécédents de 2 patients ce qui représente 12.5% de nos malades.

Sur ces 2 patients : l'un présentait une tumeur moyennement différenciée et l'autre un adénocarcinome peu différencié (score de Gleason 8–10).

Dans l'étude de **Habibi [93]** faite à l'Hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, sur 4 patients tabagiques chroniques, 50% présentaient une tumeur peu différenciée.

A.Shahabi et al [94] aux USA ont aussi trouvé une association du tabagisme chronique à un haut risque de survenue et de progression du cancer de la prostate.

- La hernie inguinale a été mentionnée les antécédents chirurgicaux de 3 patients avec Une fréquence de 18,75%. ce qui est également le cas dans l'étude de Drissa Coulibaly [78] ou elle vaut 20.1%,alors qu'El Alaoui [185] a trouvé un taux de 8,33 %. La poussée abdominale sur l'hypertrophie prostatique favorise l'apparition de la hernie d'où la nécessité de chercher une hypertrophie prostatique devant toute hernie inguinale chez le sujet de plus de 50 ans.
- Un antécédent familial de cancer de prostate dans la fratrie avait été noté chez

un seul de nos patients ce qui correspond à 6.25 % (1/16), Ce résultats reste comparable avec celui de **El Alaoui [87]** (1,8 %) .alors que dans d'autre étude occidentales on trouve 10 a 25 % des cas.

Ceci est due probablement au nombre de patients (Petite série).

B. Diagnostic

1. Le mode et stade de découverte :

Dans une étude faite en France porté sur 170 patients ayant un cancer de la prostate dont 5 ont une hypertrophie bénigne de la prostate associée, **RIGAUD [95]** a trouvé que 50.6% des patients (86/170) ont présenté des signes urinaires au début de la maladie dont 30 RAU alors que seulement 22,9 % (39/170) avaient des douleurs osseuses.

Dans notre étude Les troubles urinaires de bas appareils type dysurie et pollakiurie associes ont été retrouvés dans 25% des cas (4 / 16). L'Hématurie isolée dans 12,5% des cas (2/ 16), On note également qu'un patient avait présenté une rétention aiguë d'urine pour laquelle il a été sondé. ces troubles urinaires attribués à la prostate peuvent être dus à l'adénome prostatique et non au cancer.

Dans l'étude de **El Alaoui [87]** la pollakiurie plus dysurie ont été retrouvées chez 44/60 patients (73.33%), contre 17/60 (28.33%) pour la RAU, 7/60 (11.66%) pour l'hématurie,

Deux de nos patients (12.5%) avaient des taux de PSA élevés lors d'un bilan contrôle pour HBP. Dans l'étude de **Health Professionals Follow-Up , Meigs et al.** Ont constaté, dans des analyses ajustées selon l'âge, que les hommes étaient plus susceptibles de subir un test de PSA s'ils présentaient des symptômes urinaires caractéristiques d'une Hypertrophie bénigne de la prostate(HBP), des antécédents de prostatectomie, ou un diagnostic médical d'HBP. **Mcnaughton Collins et al. [96]** ont estimé que, dans les études de détection du cancer de la prostate publiées, jusqu'à un quart des cancers de la prostate détectés semblent avoir été découverts fortuitement après l'évaluation d'un taux sérique

de PSA dans le cadre d'un bilan d'HBP, et dont l'élévation était peu susceptible d'être entrainer par le cancer lui-même, car il était si petit ($<1,0$ mm).

Dans une étude récente, **Turppin et al [97]** ont montrés que les hommes avec HBP traité ont plus fréquemment au moins un test du PSA et avec une répétition plus importante, surtout les plus jeunes .Ils ont aussi une fréquence plus élevée de biopsies de la prostate. Ceci peut s'expliquer par le suivi régulier des hommes avec HBP avec des dosages du PSA itératifs et des valeurs du PSA plus ou moins élevée liées à l'hyperplasie mais qui peuvent conduire à des biopsies fréquentes, et par conséquent au diagnostic du cancer a un stade localisé, un surdiagnostic est donc envisager dans cette sous population.

Le diagnostic de l'adénocarcinome était Histologique fortuit sur des copeaux d'HBP chez 5 de nos patients (31,25 %), et sur pièce d'adénomectomie chez deux patients soit 12,5 % des cas, ces taux rejoint les chiffres de la littérature où le cancer prostatique est retrouvé accidentellement dans 14 à 31% des cas [98].

Pour **JANIN et al [79]** le nombre de cas découvert fortuitement est 2,7% pour les adénomectomie chirurgicales et de 14,4% pour les résections trans urétrale de la prostate.

2. Examen Clinique :

a. Examen général :

L'altération de l'état général associe à des degrés divers l'amaigrissement, l'asthénie et l'anorexie, témoigne d'une évolution rapidement fatale de la maladie. Dans notre série, L'état général de nos patients était conservé dans 75 %, classés OMS 0-1, un peu altéré dans 18.75% classés OMS 2, et très altéré dans 6.25 % classés OMS 3.

Dans l'étude de **Tengue [99]** l'état général était parfaitement conservé chez 41 /232 patients soit 17.6% des cas. Dans l'étude de **Ndoye [100]** 45/102 des patients (44.11%) avaient un état général altéré, contre 82,3% dans l'étude de **Tengue [99]**, 47,5% dans celle de **BOTTO [102]** et 30% dans celle de **RIGAUD [95]** en France.

Cette différence serait due à la découverte du cancer à un stade précoce et localisé chez 62,5 % de nos patients.

Tableau 18 : Etat général des patients selon les différentes études

Etat générale	Tengue	Ndoye	BOTTO	RIGAUD	Notre étude
Altéré	82.3%	44.11%	47.5%	30%	6.25 %

- Un de nos patients (6,25%) à un IMC < 18,5 (indice de masse corporelle).

Quatre patients(25%) avaient un IMC normal, alors que 2 (12,5%) étaient en surpoids et seulement un patient (6,25%) était obèse. Cependant l'IMC ne figurait pas dans les dossiers médicaux chez 50 % de notre série (8 patients). Dans l'étude de **Schenk et al [75]** L'IMC était Normal (<25.0) chez 33.7 % des patients, 30.4 % des patients étaient en surpoids (25.0–29.9) , et 26.7 % étaient Obèses (>30.0)

Les données de l'étude **Tuohimaa et al [103]** ont montré que les patients présentant un IMC élevé (> 28) et une pression artérielle systolique (> 150 mm Hg) étaient plus de 2 fois plus susceptibles d'avoir un cancer de la prostate, et plus de 3 fois plus susceptibles d'avoir un HDL faible (1,05 mmol/L).

Une étude rétrospective récente a montré que les hommes blancs avec un IMC> 35 étaient environ 2 à 3 fois plus susceptibles d'avoir des résultats pathologiques pires pendant la prostatectomie radicale (y compris Gleason 7, marges chirurgicales positives, extension extra prostatique, et l'invasion vésiculeuse séminale) que les contreparties maigres (IMC < 25). Les récives biochimiques du CaP étaient également plus élevées chez les hommes blancs et afro-américains obèses ou en surpoids.

Comparativement à ces résultats, dans notre étude on a noté que l'adénocarcinome prostatique était localisé avec un score de Glaçon 6 chez tous nos patients avec un IMC < 25, par contre dans le cas d'un IMC> 35 l'adénocarcinome était localement avancé avec un score de Gleason 8.

b. Toucher rectal :

Le toucher rectal a été essentiel au cours de l'examen physique de nos patients, C'est une méthode simple, rapide et peu coûteuse pour détecter certains cancers, et, malgré sa faible sensibilité et sa faible valeur prédictive positive, il reste la méthode standard internationale pour détecter le cancer de la prostate. La biopsie à l'aiguille doit être obtenue dans toute zone suspecte de cancer.

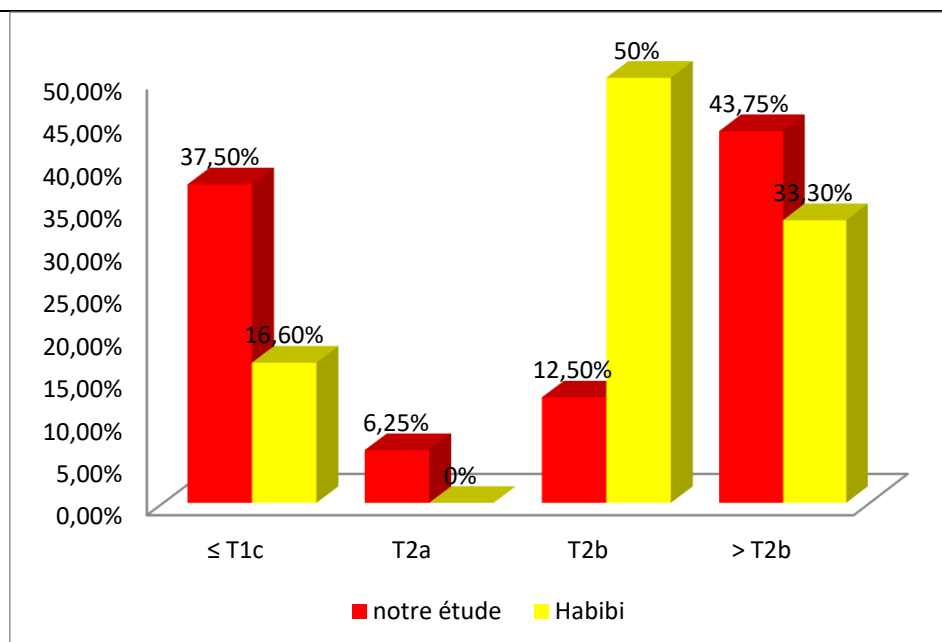
Il nous a mené à suspecter le cancer de la prostate chez 43.75% de nos patients. Il a révélé une prostate hypertrophie homogène d'allure bénigne dans 50 %des cas (8/16), Et d'aspect normale dans un cas. Le TR a trouvé une base vésicale infiltrée dans un cas.

Dans l'étude de **Tengue [99]** la prostate était suspecte de malignité (nodulaire et/ou indurée) dans 81,9% (190/232) des cas contre 10% dans l'étude de **Sissoko [77]**.

Dans l'étude de **Ndoye [100]** , le TR a objectivé une prostate nodulaire dans 34 cas (33.33%), une prostate pierreuse dans 59 cas (57.84%) et une carcinose prostatopelvienne dans 9 cas (8.82%).

Au terme de ce bilan, 37. 5 % des patients (6/16) ont été classés inférieures ou égales à T1c, 6,25% T2a (1 /16), 12.5 % ont été classés T2b et 43.75 % > T2b selon la classification TNM du cancer de la prostate.

Ces résultats sont différents de ceux de l'étude de **Sissoko [77]** où 16,6 % des tumeurs ont été classées inférieurs ou égales à T1c, 50 % ont été classées T2b et 33.3% classées à T2c.



GRAPHIQUE N° 23: Pourcentage des patients qui ont un $10 \leq \text{PSA} \leq 20 \text{ ng/ml}$ par rapport autres études.

3. Les Examens Paracliniques:

a. Biologie:

➤ Taux de PSA total:

Le PSA a été dosé chez tous nos patients ; 93,7 % avaient un taux augmenté; l'augmentation constatée du PSA chez nos patients ayant une HBP oriente vers la recherche d'un processus cancéreux associé. Le dépistage précoce d'un cancer permet d'établir une bonne prise en charge avec un protocole chirurgical adapté.

D'après **COCKET.A.Tet all [105]**, le PSA est un examen facultatif dans le bilan initial d'un patient qui souffre de troubles mictionnels, et il reste indiqué en cas de toucher rectal suspect pour déterminer la probabilité de cancer prostatique et donc la nécessité d'une biopsie prostatique écho guidée.

En Amérique, le PSA est considéré comme un paramètre obligatoire dans le bilan diagnostic d'une HBP.

Il existe une différence significative entre la valeur du PSA dans les cancers et les HBP par contre il n'existe pas de différence significative entre les cancers et les HBP compliquées d'adénomite [106].

- Pour **THEODON** [107] :

Dans l'HBP : 1g de prostate entraîne une augmentation sérique de 0,1 ng de PSA.

Dans le cancer : 1g de prostate entraîne une augmentation sérique de 3ng de PSA

- Pour **GUILLET et ROLE** [108].

Un taux de PSA de 2,5 à 10ng/ml, implique une HBP dans 82% des cas et un cancer de prostate dans 18% des cas.

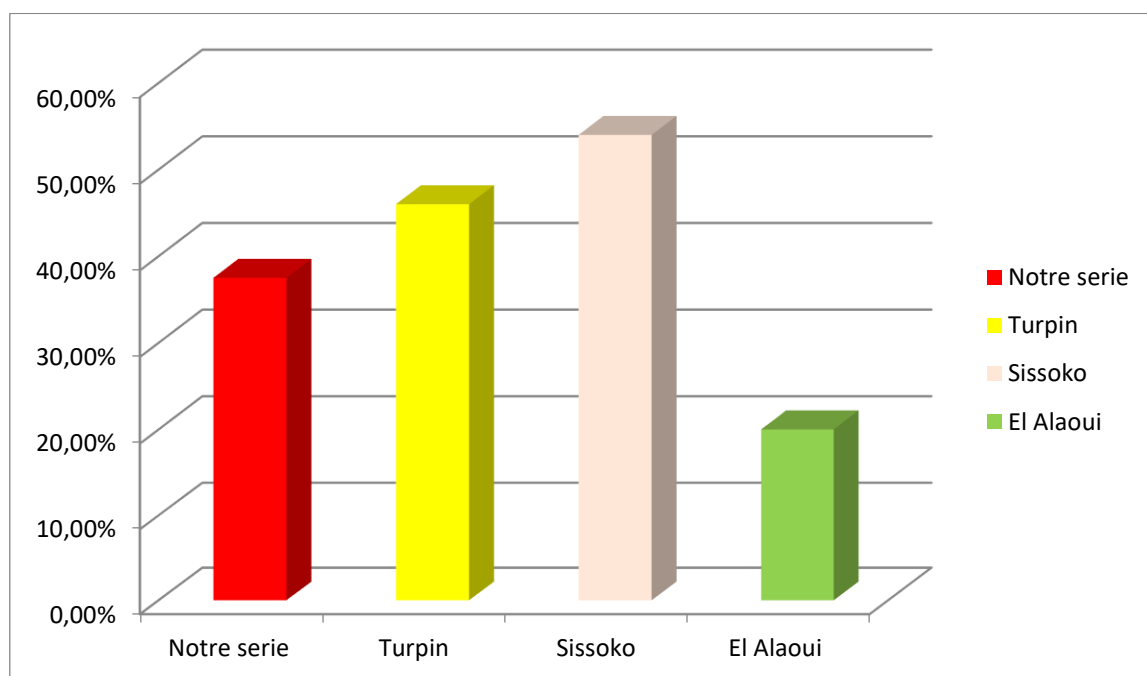
Un taux de PSA > 10ng/ml, implique un cancer de prostate dans 83% des cas et une HBP dans uniquement 17% des cas.

Dans notre étude le taux de PSA total a varié entre 2,55 ng/ml et 34,4 ng/ml, avec une moyenne de 15,65 ng/ml. Elle est comparable à celle de la série de **Sissoko** [77] (13.47ng/ml), la série de **Dellavedova** [76] (7,6 ng/ml), et la série de **Turpin** [97] (15.1ng/ml). Mais elle reste plus faible que celle d'El Alaoui [185](94ng/ml) la série de **NDOYE** [100]. (1447,57 ng/mL) avec des extrêmes de 5,88 ng/mL et de 21 660 ng/mL et 72% des patients avaient un taux de PSA > 50 ng/mL.

37.5 % des patients avaient un taux de PSA entre 10ng/ml et 20ng/ml, cette catégorie représenterait 20 % dans l'étude de **El Alaoui** [87], 64 % dans l'étude de **Sissoko** [77] et 46% dans l'étude de **Turpin et all** [97]

Tableau 19 2: Taux de PSA_t selon les différentes études.

Taux de PSA _t	Dellavedo va	Sissoko	Turpin	El Alaoui	NDOYE	Notre étude
PSA moy	7,6 ng/ml	13.47ng /ml	15.1 ng/ml	94 ng/mL	1447,57 ng/mL	15,65 ng/ml
Extrêmes	[2,82– 34,6]	[10–150]	[3,5– 50,34]	[4–252]	[5.88– 21660]	[2,55– 34,4]



GRAPHIQUE N° 24 : Pourcentage des patients qui ont un $10 \leq \text{PSA} \leq 20 \text{ ng/ml}$ par rapport autres études

➤ **Autres examens biologiques:**

• **L'ECBU :**

L'examen cytbactériologique des urines doit être fait en premier lieu, avant toute investigation afin d'éliminer une infection urinaire. Dans une étude (**BELKHAIMA**) [109] menée à Marrakech à propos de 159 cas de Cancer de la prostate dont 12 avaient déjà présenté une hypertrophie bénigne de la prostate, l'ECBU était positif dans 40.25% des cas.

Ce pourcentage est plus important que celui de notre étude, car uniquement 03 de nos patients qui présentaient une infection urinaire à E. coli sensible au Tienam.

L'E-coli aurait un tropisme pour l'appareil urinaire.

- **Le bilan rénal :**

Il est normal dans 81,25 % des cas (13 patients)

Il a objectivé une insuffisance rénale aiguë obstructive chez un patient pour laquelle il a bénéficié d'une néphrostomie dans un premier temps.

Un de nos patients présentait une IRO sur HBP et a bénéficié d'un traitement radical. Un de nos patients est en insuffisance rénale chronique (Néphropathie diabétique) pour laquelle il est hémodialysé depuis 2010.

BELKHAIMA [109], rapporte une insuffisance rénale chez ces 19 patients soit 12.5% des cas. Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapportée chez 03 patients soit 18,75 %.

Une numération formule sanguine, et un ionogramme sanguin ont été réalisés chez presque tous nos patients et avaient trouvé une anémie normochrome normocytaire, une anémie hypochrome microcytaire chez un patient chacune 6,25 %, hypercalcémie chez 1 patients (6,25 %), Hypercholestérolémie chez 2 patients (12,5%),

Dans l'étude menée par **NDOYE [100]**, le taux d'hémoglobine moyen était de 8,785g/dl.

4. Imagerie médicale :

a. Echographie prostatique et Vésico-rénale:

L'échographie prostatique est une technique, plus performante dans l'étude de la structure prostatique, elle permet une analyse fine des différentes zones composant la prostate (zone périphérique, zone de transition et la zone centrale).

C'est donc le seul examen, à l'heure actuelle, capable d'attirer l'attention Sur une Pathologie débutante asymptomatique. Un cancer de petit volume peut apparaître comme une image hypoéchogène dans ce cas il faut avoir recours à une biopsie prostatique echo-

guidée.

Elle avait mis en évidence une prostate suspecte de malignité, hétérogène chez 5 de nos patients (31,25%), un nodule hypoéchogène vascularisé au doppler chez 4 patients (25 %) ; la prostate était régulière et homogène, hypertrophiée avec un gros lobe médian chez 3 patients 18,75% chacun, et d'aspect normal dans un cas 6,25 %.

Dans l'étude de **BELKHAIMA [109]**. l'échographie prostatique avait mis en évidence une prostate homogène chez 45/128 patients (35.2%), elle était hétérogène chez 83/128 patients (64.8%), contre 81.7% (49/60) de prostate hétérogène dans celle de **Ndoye [100]**.

L'échographie vésico-rénale a mis en évidence une urétéro-hydronéphrose bilatérale dans 12,5 % des cas (2/16), unilatérale chez 1 patient (6,25 %), une vessie de lutte chez 4 patients (25 %), un matériel intravésical hyperéchogène hétérogène et irrégulière ne prenant pas le doppler, se révélant être un caillot à la cystoscopie chez 1 patient (6,25 %).

Dans l'étude de **Ndoye[100]** un retentissement sur le haut appareil urinaire à type d'urétéro-hydronéphrose (UHN) a été objectivé dans 20/60 (33,3 %) des cas, contre 24.1% (32/133) dans celle de **BELKHAIMA [109]**, qui avait trouvée aussi une vessie de lutte chez 69 patients (soit 53,1%).

Tableau 20 : Résultats de l'échographie prostatique et vésico-rénale selon les différentes études.

Résultats	Prostate Homogène	Prostate Hétérogène	UHN	vessie de lutte
BELKHAIMA	35.2%	64.8%	24.1%	53.1%
Ndoye	–	81.7%	33.3%	–
Notre étude	18,75%	31,25%	18,75%	25%

b. L'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM):

La Séquences pondérées T2 améliorent la détection des foyers de cancers, toutefois leur seule utilisation est limitée par leur mauvaise spécificité : les foyers de prostatites ou l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) s'étendant à la ZP peuvent ressembler aux foyers de cancer. La détection du cancer dans la zone périphérique est plus facile que dans la zone de transition, en raison de la coexistence à ce niveau de l'HBP. En utilisant ces seules Séquences pondérées T2, le cancer de la prostate peut ainsi être détecté avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 87% [110].

La combinaison des Séquences pondérées T2 et des séquences dynamiques est considérée comme l'outil IRM le plus sensible pour l'identification et la stadification des cancers de la ZP et de la ZT confiné à l'organe (que cela soit en utilisant une antenne pelvienne ou antenne endorectale [3, 5, 40]. Toutefois les cancers de la ZT ayant un rehaussement similaire à l'HBP, leur identification est possible en raison de leur « washout » spécifique [111].

Dans la littérature, la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour l'extension extracapsulaire varie entre 13–95% et 49–97% respectivement, et de 20–83% et 49– 97% respectivement pour l'extension aux vésicules séminales [112]. Alors pour l'étude de **BELKHAIMA** [109], la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour l'extension extra-capsulaire

entre 0 – 85%, et pour l'extension aux vésicules séminales entre 0% – 91%. On a eu recours à l'IRM chez 37,5 % des cas dans notre étude pour montrer un processus tumoral prostatique localement avancé sans métastase à distance dans 50 % des cas (3/6) avec métastase pulmonaire et hépatique dans un cas (16,6%) un processus tumoral prostatique localisé sans effraction capsulaire chez 1 patient (16.6 %). Le bilan ganglionnaire était négatif dans tous les cas.

TENGUE [99] rapporte que seulement 9,1% (21/232) ont fait l'imagerie par résonnance magnétique pelvienne.

Dans l'étude de **NDOYE [100]** 2.94 % (3/102) ont bénéficié d'une IRM pelvienne qui était revenue anormale, et dans l'étude de **Sissoko [77]** aucun patient n'a fait cet examen radiologique.

c. La Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM-TAP):

Dans notre série 13 patients ont bénéficié d'une TDM TAP soit 81.25 % des cas.

Elle avait objectivé une Tm prostatique localisée dans 61,5 % (8 /13), localement avancée sans métastases chez 3 patients (23%), avec métastases chez 2 patients (15,3%).

Les différents sites métastatiques au scanner ont été les suivants: Métastase osseuse et Métastases hépatiques, chez 1 patients (7,69%) chacune.

Dans l'étude de **BELKHAIMA [109]** la TDM-TAP a été réalisée chez 25 patients (16%) et avait trouvé un envahissement local dans 72% (18/25) des cas, des métastases ganglionnaires dans 52% (13/25).

Dans celle de **Tengue193** la TDM a été réalisée dans 95.3% (221/232) des cas et avait objectivé des métastases osseuses seules dans 79% des cas (183/232), osseuses et hépatiques dans 13,6%, hépatiques seules dans 6,8%.

Dans l'étude de **Ndoye [100]**. la TDM a été réalisée chez 22/102 patients (21.56%), et a mis en évidence des métastases pelviennes chez 8/22 patients (36.36%), rachidiennes 6/22 (27.27%), cérébrales chez 1/22 patients (4.55%), la TDM thoracique était

pathologique chez 5/22 patients (22.73%).

Dans l'étude de **M.SOULIÉ [113]** la TDM a été faite chez 44,7% des patients (357/798), et elle était pathologique dans 28% cas.

d. La scintigraphie Osseuse:

Dans notre étude cette examen a été réalisé chez 8/ 16 patients (50 %), et il a mis en évidence une anomalie de fixation du traceur faisant évoquer une localisation secondaire dans un seul cas 12,5% (1/8), il a été normal chez 7/8 patients (87,5%).

Dans l'étude de **Tengue [99]**, 18/232 patients (7.8%) ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse, contre 5/102 (4.90%) dans celle de **Ndoye [100]** qui était pathologique dans 80% des cas (4/5 patients).

Dans l'étude de **BELKHAIMA [109]**, elle a été réalisée chez 12 patients (7.6%) dont 8 patients (66.67%) présentaient des métastases osseuses diffuses essentiellement au niveau du rachis, bassin, fémur, cotes, crâne, clavicule, et membres supérieurs.

Tableau 21 3: Sites métastatiques selon les différentes études

Sites métastatiques	Osseuses	Hépatiques	Pulmonaires	Cérébrales	Ganglionnaires
BELKHAIMA202	–	–	–	–	52%
Tengue193	92.6%	20.4%	–	–	–
Ndoye	63.64%		22.72%	4.55%	–
Notre étude	6,25%	12,5%	6,25%	0%	0 %

C. Classification TNM:

Dans notre étude 62.5 % des patients étaient classés T1–T2, et 25 % T3–T4, 81,25% étaient classés N0M0 et 18.75% N1M1.

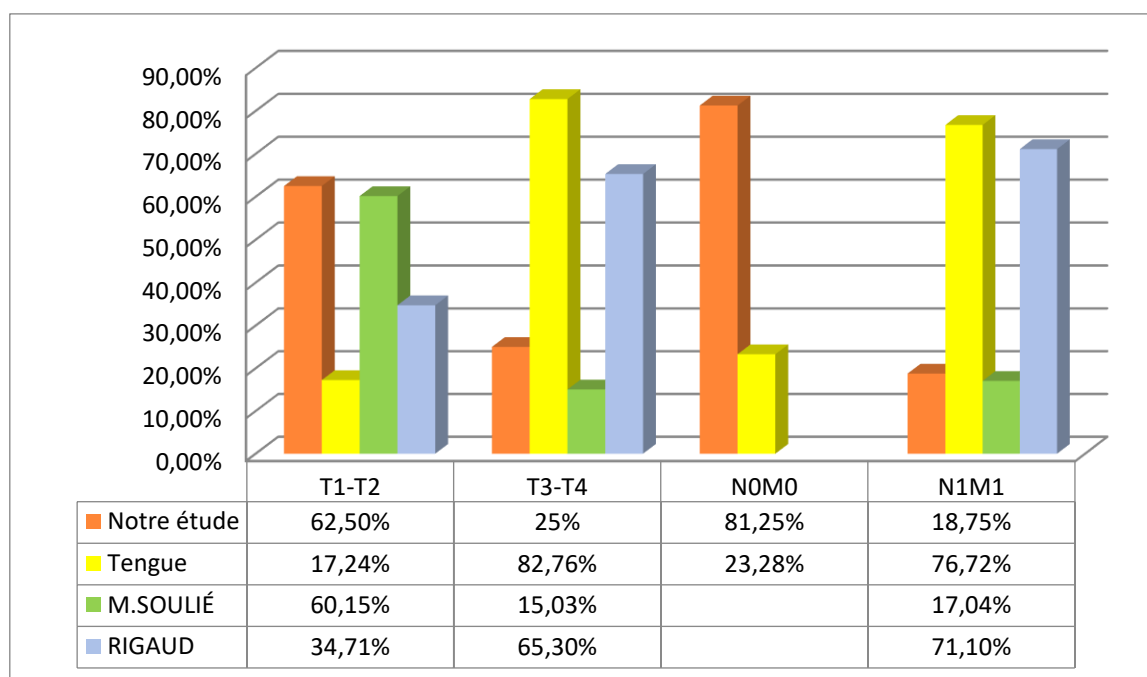
Dans l'étude **Tengue [99]** 40/232 patients (17.24%) étaient classés T1 – T2, et 192/232 (82.76%) T3–T4 ; 54 patients (23.28%) classés N0M0, et 178 (76.72%) N1M1.

Dans celle de **M.SOULIÉ [113]** 480/798 patients (60.15%) étaient classés T1 – T2, 120/798 (15.03%) T3–T4 ; et 136/798 (17.04%) N1M1.

Dans l'étude **RIGAUD [95]** 59/170 patients (34.71%) étaient classés T1 – T2, 111/170 (65.30%) T3–T4 ; 32 (18,8%) classés Mx, et 155 (91,2%) Nx, 86 (62,3%) patients ont été classés M1 et 15 (8,8%) N1.

Tableau 22 4: Classification TNM selon les différentes études.

TNM	Tengue[99]	M.SOULIÉ[113]	RIGAUD[95]	Notre étude
T1–T2	17.24%	60.15%	34.71%	62.5 %
T3–T4	82.76%	15.03%	65.30%	25 %
N0M0	23.28%	–	–	81,25 %
N1M1	76.72%	17.04%	71.1%	18.75%



GRAPHIQUE N° 25 : La Répartition des Patients Selon La Classification TNM.

D. Classification de D'Amico :

La classification de D'Amico dans notre étude n'est pas corrélée au risque de récurrence biologique, corrélation statistiquement prouvée dans la littérature. Ceci est dû probablement à l'effectif réduit des patients et au faible recul.

Par contre, le groupe à moyen et à haut risque avait plus de chances d'avoir des tumeurs localement avancées, facteur prédictif de récurrence biologique.

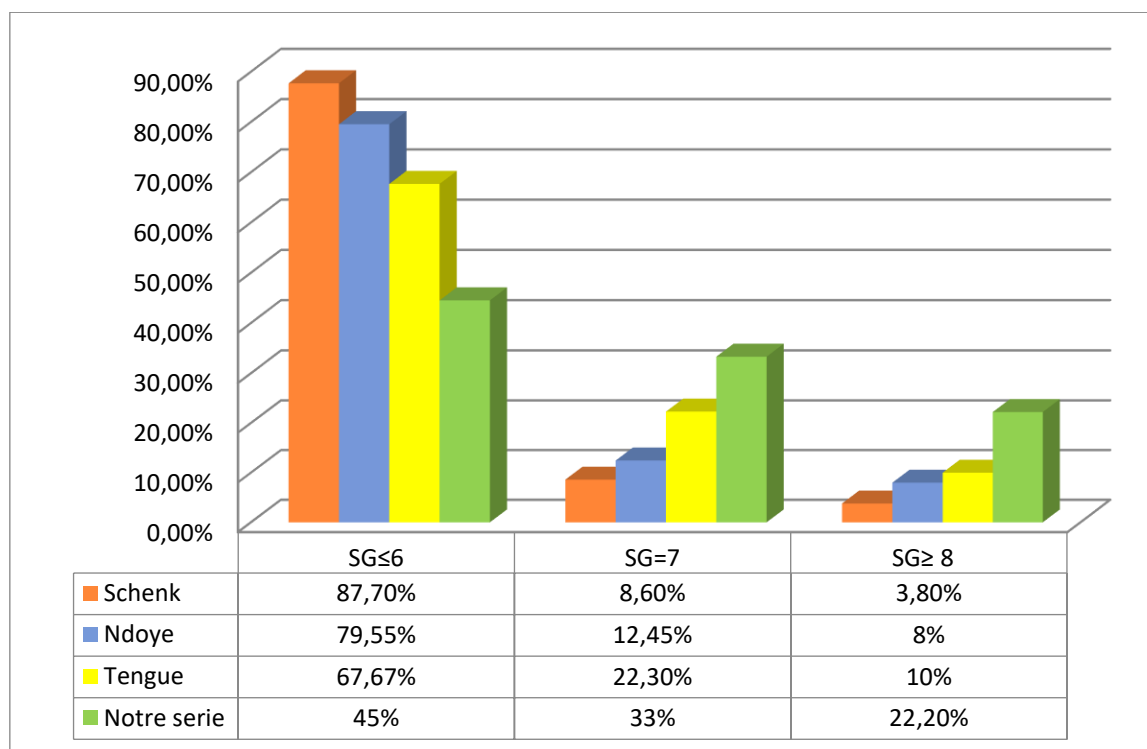
E. Les données anatomopathologiques:

La preuve histologique de l'association hypertrophie bénigne de la prostate et Adénocarcinome prostatique a été retenue pour tous nos patients via les comptes rendu anatomo pathologique .

1. Score de Gleason biopsique :

Dans notre série, Les patients présentant un score de Gleason ≤ 6 font 45% de l'ensemble de l'échantillon bénéficiée d'une biopsie prostatique, 33 % ont un score à 7 et 22,2 % ont un score ≥ 8 .

Schenk [75] ; Tengue [99] et Ndoye [100].onttrouvé respectivement 87.7%; 67.67%; 79.55% ; de patients avec un score de Gleason ≤ 6 , et 8,6 %,22.33% ; 12.45% ; de patients ayant un score de Gleason = 7, et 3,8%, 10% et 8% de patients avec un score de Gleason ≥ 8 .



GRAPHIQUE N° 26: La Répartition des Patients selon leurs Score de Gleason.

2. Résection trans-urethrale de la prostate (RTUP):

Parfois le diagnostic de cancer est posé fortuitement sur des copeaux de résection à l'occasion d'une résection endoscopique trans-urétrale d'un adénome prostatique ou encore sur pièce d'adénomectomie, le risque atteint 11% [114]. Dans ce cas, l'anatomopathologiste doit préciser le score de Gleason et le pourcentage de tissu tumoral.

Dans notre étude le diagnostic de l'adénocarcinome a été posé après le traitement chirurgicale de l'HBP dans 43,75% des cas. Tous ces patients ont un score de gleason ≤ 6 ; Le pourcentage du tissu tumoral varie entre 4 et 30% avec une moyenne de 17% ; Ces résultats concordent avec ceux de **Dellavedova** ou' le score de Gleason était 6 dans 85,7% des cas, et il était a à 7 chez un seul cas ; Le pourcentage du tissu tumoral

varie entre 4 et 90% avec une moyenne de 17% , Sissoko a trouvé un score de Gleason ≤ 6 dans 33,3% des cas , un score de gleason à 7 dans 50% des cas et ≥ 8 dans seulement 16% des cas.

3. Différenciation nucléaire :

Dans notre étude 1 patient (6,25%)avaient un adénocarcinome (ADK) bien différencié, 13 patients (81,25%)un ADK moyennement différencié, et 2 patients (12 .5 %) peu différencié

Tengue [99], Ndoye [100], BELKHAIMA [109] et RIGAUD [95] ont trouvé respectivement 33.20% ; 25% ; 8.4% ; 25.30% de cas d'ADK bien différencié, 34.5% ; 54.55% ; 59.7% ; 35.30% de cas d'ADK moyennement différencié, et 32.33% ; 20.45% ; 31.8% ; 34.71% de cas d'ADK peu différencié.

Tableau 23 : Degré de différenciation tumorale selon chaque étude.

	Ndoye [100]	Tengue [99]	BELKHAIMA [109]	RIGAUD [95]	Notre étude
ADK bien différencié	25%	33.20%	8.4%	25.30%	6,25%
ADK moy différencié	54.55%	34.5%	20.55%	35.30%	81,25%
ADK peu différencié	20.45%	32.33%	31.8%	34.71%	12 .5 %

F. La prise en charge thérapeutique:

La prise en charge thérapeutique de l'association hypertrophie bénigne de la prostate et adécarcinome prostatique est dictée par le pronostic de la tumeur maligne. Elle dépend du stade évolutif du cancer, de l'espérance de vie et du gêne ressentie par le patient. L'association d'un cancer de prostate et d'une hypertrophie bénigne de la prostate ne semble pas modifier le risque de progression de cancer.

1. La prostatectomie radicale :

La prostatectomie totale est l'un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimé par l'âge et les comorbidités, est supérieur ou égale à 10 ans. La limite d'âge habituellement retenue pour une prostatectomie est de 75 ans. Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaire de risque faible ou intermédiaire, la prostatectomie totale peut également s'envisager dans certaines conditions pour des tumeurs à risque élevé notamment avec une extériorisation extra capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes et demandeurs et/ou en cas de symptômes obstructifs urinaires associés.

Dans notre série, nous pensons que c'était justifié de recourir à une prostatectomie radicale chez 9 patients présentant un cancer localisé et 1 patient présentant un cancer localement avancé, ces chiffres restent importants par rapport à ceux des autres séries de la littérature. Dans l'étude de **Tengue [99]** la prostatectomie radicale a été réalisée chez 15/232 patients (6.5%), contre respectivement 1.9% (3/159), 21.92% (175/798) dans celles de **BELKHAÏMA [109]** et **M.SOULIÉ [113]**.

2. L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie chimique a été prescrite chez 18.75 % de nos patients (3/16), admis au CHU Hassan II de Fès à un stade avancé de la maladie,

- ✓ Une seule étude historique a mis en évidence une amélioration statistiquement significative des survies globale et spécifique par hormonothérapie adjuvante chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire. Une analyse rétrospective récente n'a pas confirmé le bénéfice en survie globale d'une hormonothérapie adjuvante [115,116].
- ✓ Le bénéfice d'une hormonothérapie adjuvante par agoniste de la LHRH après prostatectomie totale pour cancer de la prostate à haut risque est en cours d'évaluation [117].

La castration chirurgicale :

En 1941, Huggins et Hodges établirent le bénéfice de la castration chirurgicale et du traitement ostrogénique sur la progression des métastases du cancer de la prostate [118]. L'hormono-suppression dans les formes métastatiques ou évoluées réduit le risque de complications symptomatiques sans action sur la survie.

L'efficacité thérapeutique de la castration dépend du stade, du grade de la tumeur et de la valeur du PSA au diagnostic. La pulpectomie bilatérale a été réalisée chez 2 de nos patients (12.5%), ayant un ADKP métastatiques.

3. L'association hormonothérapie radiothérapie

Le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. dans les études de phase III avec radiothérapie conformationnelle, le rôle d'une hormonothérapie adjuvante est maintenu avec une augmentation de survie spécifique, de la survie sans métastase, de la survie sans progression, du contrôle local et de la survie globale.

L'association hormonothérapie radiothérapie dans notre série a été faite chez un patient présentant un cancer métastatique, avec des métastases osseuses .

Dans l'étude de **Tengue [99]** la prostatectomie radicale a été réalisée chez 15/232 patients (6.5%), contre respectivement 1.9% (3/159), 21.92% (175/798) dans celles de **BELKHAIMA [109]** et **M.SOULIÉ [113]**.

L'hormonothérapie a été indiquée chez 264/798 patients (33.1%) dans l'étude de **M.SOULIÉ [113]**, chez 216/232 patients (93.10%) dans celle **Tengue [99]**, et dans 77.4% des cas (123/159) dans l'étude de **BELKHAIMA [109]**.

La radiothérapie a été réalisée respectivement chez 3.77% (6/159), 0.43% (1/232), 19.4% (155/798) des patients dans l'étude de **BELKHAIMA [109]**, **Tengue [99]** et celle de **M.SOULIÉ [113]**.

La chimiothérapie a été instaurée chez 15/232 patients (6.5%) dans l'étude de **Tengue [99]** , dans celle de **BELKHAIMA [109]**, un seul patient soit 0.63 % (1 / 159) en avait bénéficié.

Tableau 24 : Prise en charge thérapeutique selon chaque étude.

	PRR	Hormono thérapie	Radiothérapie	Chimiothérapie	Lieu
Notre étude	62,5 %	18.75 %	18.75 %	–	Fès
BELKHAIMA	1.9%	77.4%	3.77%	0.63%	Marrakech
M.SOULIÉ	21.92%	33.1%	19.4%	–	France
TENGUE	6.5%	93.10%	0.43%	6.5%	Togo

G. Pronostique :

Peu de données ont été publiées concernant le cancer de la prostate associé à l'hypertrophie bénigne de la prostate ; de plus, les quelques études ayant analysé le pronostic de cette association ont abouti à des résultats contradictoires .

Le cancer de prostate associé à l'hypertrophie bénigne de la prostate ne présente pas des caractéristiques différentes de cancer de prostate isolé : l'HBP ne semble pas influencer les résultats carcinologiques des différents traitements

En revanche les hommes avec HBP semblent avoir plus de chance de détection de cancer à un stade localisé, Dans notre étude, 62,50% des cancers qui se sont développés dans la prostate étaient localisés et, par conséquent, l'association de l'hypertrophie bénigne de la prostate n'était pas un mauvais facteur pronostic chez nos patients. Nos résultats peuvent être utiles chez les patients atteints d'HBP qui nécessitent un suivi plus rigoureux par TR, échographie et PSA pour dépister le cancer de la prostate.

H. Pronostic d'un cancer de la prostate localisé :

1. Rechute biologique et stade pathologique : [119]

La récurrence d'un CaP est corrélée au risque d'extension extra-capsulaire ou lymphonodale. Pour **Ohuri et al**, le risque de rechute à cinq ans est de 5 % 4 en cas de pathologie localisée à la glande. Il est compris entre 22 et 32 % en cas d'atteinte capsulaire et atteint 57 % en cas d'infiltration des vésicules séminales (stade pT3b).

2. Rechute biologique et différenciation tumorale :

Pour **Hull et al**, le risque de rechute d'une tumeur de score Gleason 7 est 2,5 fois supérieur à celui d'une tumeur plus différenciée. Le risque de rechute est majoré d'un facteur 4,5 si le score de Gleason est > 8 [120]. Le terme « CaP localisé » regroupe donc sous une même dénomination des tumeurs de pronostic très différent.

3. Cinétique de PSA et autres facteurs pronostiques :

L'impact pronostique d'une tumeur prostatique peut être estimé par la cinétique évolutive du PSA avant traitement. Pour **Patel et al**, le risque de rechute est d'autant plus important que la vélocité de PSA avant traitement est importante [121]. Une élévation de PSA > 2 mg/l dans l'année qui précède le diagnostic est par ailleurs corrélée à la survie spécifique. Le taux de T a été rapporté au pronostic du CaP. Certains travaux mettent en évidence un impact péjoratif d'une testostéronémie basse lors du diagnostic. Une validation à plus grande échelle reste cependant nécessaire. Il en est de même pour la valeur pronostique péjorative de l'obésité.

II. Hypothèse de l'étiopathogénie des deux tumeurs prostatiques :

L'hypothèse selon laquelle l'hypertrophie bénigne de la prostate et le cancer de prostate partagent une voie physiopathologique commune est basée sur plusieurs observations :

- Ces 2 tumeurs apparaissent souvent ensemble et deviennent plus fréquents après l'âge de 50 ans.
- Elles peuvent coexister dans la même zone prostatique dans 20% des cas : zone de transition. Une étude histologique a révélé que la majorité des cancers de la zone de transition se produisent dans des foyers adjacents à l'hypertrophie bénigne de la prostate, un tiers d'entre eux étant effectivement originaires des nodules d'HBP [73].
- Une corrélation entre l'inflammation chronique et le risque de développer les tumeurs de la prostate (HBP et Adénocarcinome) a été rapportée par la littérature. Il est connu que l'infection et l'inflammation chronique jouent un rôle important dans l'apparition de plusieurs cancers comme par exemple: cancer de l'estomac, le foie ou le côlon. Des données des études épidémiologiques, histopathologiques et génétiques montrent que l'inflammation chronique pourrait être importante dans la carcinogénèse prostatique. La source d'inflammation intraprostatique est souvent inconnue, mais peut être causée par une infection (par des agents sexuellement transmissibles par exemple), une lésion de la cellule (en raison de l'exposition à un traumatisme physique et chimique du reflux urinaire), les variations hormonales ou des facteurs alimentaires tels que les viandes carbonisées. La lésion cellulaire épithéliale résultante pourrait entraîner une perte de la tolérance à des antigènes prostatiques normaux, en provoquant une réaction auto-immune [122]. Ils existent des agents infectieux et carcinogènes alimentaires qui attaquent

directement l'épithélium de la prostate, et entraînent des lésions histologiques connues sous le nom d'atrophie inflammatoire proliférative (PIA). Plusieurs études histopathologiques ont montré des transitions entre l'épithélium de cette atrophie et l'adénocarcinome [122].

En 2005, l'étude MTOPS (Medical Therapy Of ProstaticSymptoms) a été la première étude prospective à mettre en évidence un lien statistique entre l'inflammation prostatique et l'Hypertrophie bénigne de la prostate [123]. Cette étude était basée sur des biopsies de prostate réalisées chez 1 197 patients suivis pour une HBP symptomatique et mettait en évidence une inflammation prostatique chronique dans 45 % des cas et aiguë dans 3 % des cas. Par rapport aux hommes sans inflammation, les hommes avec inflammation étaient significativement plus âgés (64 versus 62,8 ans, $p = 0,001$), avaient une prostate plus volumineuse (41,1 versus 36,8 ml, $p = 0,0002$) et avaient un niveau de PSA sérique plus élevé (3,3 versus 2,5 ng/ml, $p < 0,0001$).

En outre, le risque de rétention aiguë d'urine était significativement plus élevé en présence d'inflammation (2,4 % versus 0,6 %, $p = 0,011$) et l'évolution symptomatique plus fréquente (21 % versus 13,2 % ; $p = 0,083$). En revanche, le score International Prostate Symptom Score (IPSS) moyen, le score de qualité de vie et le débit urinaire maximal étaient similaires dans les deux groupes de patients.

Une autre étude prospective plus récente vient de confirmer cette association : l'étude REDUCE [124]. Cette étude, avait pour objectif principal l'étude de la chimio-prévention du cancer de la prostate par inhibiteur de la 5 alpha réductase. Mais les auteurs ont également choisi d'étudier spécifiquement l'inflammation prostatique qui faisait partie des objectifs secondaires. Les auteurs ont ainsi rapporté 77,6 % d'inflammation chronique. Cette inflammation était associée à un volume prostatique plus important (46,5 versus 43,4 ; $p < 0,0001$) et à un score IPSS plus élevé (8,8 versus 8,2 ; $p < 0,0001$) notamment dans sa composante irritative (4,3 versus 4,1 ; $p < 0,0001$). De plus, l'intensité de l'infiltrat

inflammatoire était corrélée à l'IPSS (coefficient de corrélation 0,057, $p < 0,001$).

Di Silverio et al. ont également mis en évidence ce lien lors d'une étude rétrospective qui est intéressante en raison du grand nombre de patients qui y ont été inclus. L'étude portait sur 3942 patients traités chirurgicalement pour une HBP symptomatique [125]. L'inflammation prostatique était étudiée de manière systématique sur les pièces opératoires et gradée selon sa sévérité. Dans 43 % des cas, une inflammation chronique était mise en évidence. La présence d'un infiltrat inflammatoire était liée à l'âge et au volume de la prostate : 61 % des prostates de 80 à 89ml avaient des signes d'inflammation chronique, contre seulement 8,5 % des prostates de 30 à 39ml ($p < 0,001$).

- Les androgènes sont essentiels à la croissance et au développement normal de la prostate, ainsi qu'au développement de l'Hypertrophie bénigne de la prostate et de l'adénocarcinome prostatique. On observe une androgénodépendance de la plupart des cancers de la prostate surtout ceux bien différenciés. 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 [118].
- Des études récentes ont renforcé le lien entre l'Hypertrophie bénigne de la prostate et L'adénocarcinome prostatique avec des preuves génétiques :
 - Il a été établi que les mutations du gène **HBOX13** sont associées au développement du cancer de la prostate. **Saaristo et al.** ont évalué 100 polymorphismes mononucléotidiques (SNP) chez plus de 500 hommes atteints d'HBP qui ont plus tard développé un cancer de la prostate. Comme prévu, une mutation d' **HBOX13** était fortement associée aux biopsies de cancer de la prostate. Toutefois, les patients porteurs de cette mutation présentaient un risque de cancer de la prostate 4,6 fois plus élevé que les autres patients (RC 4,56, IC 95%, $P = 0,0098$). Il s'agit de la première étude à rapporter la

prédisposition génétique à développer un cancer de la prostate chez les patients atteints d' HBP et donne un potentiel futur de prédire les hommes avec HBP qui va plus tard développer un adénocarcinome.

- Les associations entre les polymorphes **SRDAR2** (V89L, A49T) (gènes impliqués dans la conversion des androgènes dans la prostate) et HBP ou ADK P ont été examinées dans une population multiethnique de 606 hommes (n = 100 avec CaP , n = 393 avec HBP , n = 113 avec des prostates normales) [126] .La présence du génotype L89L présentait un rapport de cotes global pour le carcinome prostatique de 4,47 (IC à 95 % : 1,24 à 16,18) comparativement au génotype VV [126] . Cette association était plus forte chez les Hispaniques (RC = 7,26; IC à 95 % : 1,49–35,47). Bien que le V89L n'ait pas été associé de façon significative à l'HBP dans l'ensemble de la population, le risque d'HBP a augmenté de façon significative avec le nombre d'allèles L dans les Hispaniques (p = 0,03). Le cancer de la prostate et l' HBP n'étaient pas associés au polymorphisme A49T.
- De même, des variantes de nombreux autres gènes se sont révélées conférer un risque accru de développement de l'HBP et du CaP. Des variantes des gènes impliqués dans la conversion des androgènes dans la prostate (SRDAR2), ceux impliquant la synthèse des androgènes (CYP17) et la dégradation (CYP19) ont tous été généralement montrés pour augmenter le risque de développement de l'HBP et de l'ADKP. [127]
- Une autre étude récente impliquant l'analyse multi variée de structures d'ADN dans le tissu normal de la prostate, tissu Hypertrophie, et dans le tissu cancéreux des échantillons humains suggère que la progression du tissu normal vers l'HBP et vers l'ADKP implique des altérations structurelles de l'ADN qui sont nettement différentes. **Malins et al. [128]** ont conclu que leurs

résultats n'appuient pas le concept de l'hyperplasie bénigne de la prostate comme précurseur du cancer de la prostate.

- 14-3-3 σ est un gène suppresseur de tumeur putatif impliqué dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose suite à des dommages à l'ADN. Sa perte d'expression a été établie dans de nombreux cancers, y compris le CaP. Avec l'utilisation de 189 biopsies de patients, **Henrique et al. [127]** ont montré que, grâce aux mécanismes épigénétiques, le 14-3-3 σ est fortement hyperméthylé dans les échantillons de Cap et d'HBP. De même, il a été démontré que le phénomène épigénétique est partagé entre les tissus HBP et les tissus cancéreux, y compris les gènes suppresseurs de tumeurs (RASSF1A), gènes de liaison des métaux lourds (MT1G) ou gènes codant pour des protéines telles que les transporteurs ABC (MDR1). Tous ces gènes se sont également montrés hyperméthylés chez des spécimens d'HBP et d'ADKP, ce qui suggère l'existence d'un lien épigénétique entre l'HBP et le Cancer de la prostate. [127]
- Malgré les progrès réalisés dans la compréhension génétique et épigénétique de la maladie prostatique, à ce jour, il n'y a aucun marqueur génétique qui sont actuellement utilisés dans la pratique clinique générale de routine pour l'HBP ou le Cap. [127]

Tableau 25 : Anomalies génétiques communes partagées entre BHP et Cap [193]

GROUPE	GENE	FONCTION
Klotsman et al	SRDAR2	impliqués dans la conversion des androgènes
Tang et al	CYP17	impliqués dans la synthèse des androgènes
Habuchi et al	CYP19	impliqués dans la dégradation des androgènes
Henrique et al	14-3-alpha	suppresseur de tumeur impliqué dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose
Bastin et al	RASSF1A	Gene suppresseur de tumeur
Henrique et al	MT1G	impliqué dans la liaison de métaux lourds
Enokida et al	MDR1	Transporteur ABC qui transporte différentes molécules à travers la cellule

III. Stratégies préventives pour l'avenir :

Des hypothèses pour de futures stratégies de prévention peuvent être suggérées. Les patients présentant des aspects inflammatoires chroniques dans la prostate pourraient être stratifiés en tant que cas présentant un risque plus élevé de progression d'HBP ou, en particulier, s'ils sont associés à une atrophie focale ou à une prédisposition génétique (p. ex., méthylation du gène GST), à un risque plus élevé d'évolution cancérogène de la glande. Dans les deux cas, la découverte d'une inflammation chronique de la prostate peut indiquer la nécessité d'une stratégie préventive. En ce qui concerne la prévention secondaire de la progression d'HBP, Di Silverio et al [104] ont spéculé sur l'effet d'une thérapie combinée avec un inhibiteur de la 5α-réductase et un inhibiteur de la COX-2. En particulier, au niveau des tissus prostatiques Hypertrophies, la combinaison de finastéride et de rofecoxib a entraîné une augmentation significative de l'indice apoptotique par rapport aux cas traités uniquement avec du finastéride [130].

En termes de prévention primaire d'ADKP, les données sur l'inflammation et AIP comme une lésion précancéreuse précoce peuvent garantir la justification des essais préventifs avec des agents antioxydants ou, plus précisément, avec inhibiteurs NOS ou inhibiteurs COX-2. **Basler JW et al** ont tenté de vérifier si la régulation de la COX-2 peut induire une résistance à l'apoptose dans le tissu cancéreux et si l'inhibition de la COX-2 peut réduire le risque de développement du cancer [66]. Malheureusement, cet essai préventif a été interrompu pour des relations possibles entre l'administration chronique de rofecoxib et les effets secondaires cardiovasculaires.

Le rôle clé du DHT dans le développement de l'adénocarcinome prostatique (ADKP) et de l'hypertrophie bénigne de la prostate a incité le développement du 5- α réductase comme traitement pour l'HBP, et potentiellement, pour la prévention de l'ADKP. Des essais randomisés et contrôlés à grande échelle ont confirmé la valeur du dutasteride et du finastéride pour améliorer les TUBA et réduire le risque de progression de la maladie chez les hommes atteints d'HBP. L'essai de PCPT a établi un lien étroit entre le traitement finastérique et l'amélioration des symptômes d'HBP, et a également permis de constater une réduction de 25 % du risque relatif de détection du cancer de la prostate après 7 ans ($p < 0,001$ vs placebo) [101]

Les futures recherches devraient également se concentrer sur la prévention et le traitement des affections pathologiques courantes, comme le syndrome métabolique et l'inflammation de la prostate, dans le but de prévenir le HBP et l'ADKP.

CONCLUSION

Du fait de l'extrême fréquence de l'HBP et de la fréquence plus relative mais importante du cancer de la prostate, ces deux pathologies vont coexister dans un bon nombre de cas.

Ceci est confirmé dans notre étude par le fait qu'on a trouvé un foyer cancéreux associé à une hypertrophie bénigne de la prostate, à l'examen histopathologique des prélèvements prostatiques dans presque 7 % des cas de tumeurs prostatiques.

La coexistence fréquente de l'HBP et du CaP pourrait être expliquée par une voie étiopathogénique commune entre les deux pathologies. Il a été rapporté que certaines altérations génétiques et l'inflammation chronique jouaient un rôle crucial dans le développement des deux tumeurs.

Des études se sont attachées à définir des facteurs de risque détectables permettant de prédire la probabilité de mettre en évidence un CaP associé sur pièces d'adénomectomie ou de RTUP. Certains auteurs ont rapporté que l'âge était un facteur de risque prédictif de CaP, autres ont mis en évidence une différence de PSA, entre les patients avec HBP et ceux avec CaP. Nos résultats ont montré que la détection des anomalies de prostate au toucher rectal et à l'échographie prostatique est apparue comme des facteurs prédictifs statistiquement significatifs de la probabilité d'avoir un cancer de prostate concomitant.

Les données publiées ne permettent pas de faire des recommandations reposant sur des preuves scientifiques. La stratégie thérapeutique reste une question de bon sens. Les choix restent basés sur les facteurs pronostiques connus du cancer de la prostate et l'espérance de vie du patient et le gènere sentie par le patient. La décision sera pluridisciplinaire et partagée avec le patient. La plupart des études ont montré que le CaP associé à l'hypertrophie bénigne de la prostate n'a pas d'impact sur la survie des patients.

RESUMES

Résumé

Introduction :

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et le cancer de la prostate sont des affections urologiques courantes chez les hommes âgés. Dans des études plus récentes, ces maladies prostatiques coexistent fréquemment.

Objectifs :

- Etudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, et anatomopathologique des patients ayant un adénocarcinome prostatique associé à une hypertrophie bénigne de la prostate durant cette période d'étude.
- Indiquer la prise en charge thérapeutique adaptée pour ces patients.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée au sein du service d'urologie du CHU Hassan II de Fès à propos de 16 cas, durant une période de 6 ans allant de 1 janvier 2014 au 31 décembre 2019.

Résultats :

Nous avons colligé 16 dossiers exploitables de patients ayant une association HBP et ADKP :

L'âge moyen de nos patients était de 70 ans avec 43,75% entre 60 et 69 ans. La découverte du diagnostic était histologique dans 43,75 % des . Suite à des troubles du bas appareil urinaire dans 25% .Le toucher rectal a révélé une prostate hypertrophie homogène d'allure bénigne dans 50 % des cas (8/16), une prostate suspecte dans 43,75% , et il a trouvé un nodule dans 6.25 % . Le taux de PSA moyen était de 15,45ng/ml, avec des extrêmes de 2,55 ng/ml et 34,4 ng/ml . L'analyse anatomopathologique des biopsies prostatique (56,25 %), des coupeaux de RTUP(31,25 %) et de la pièce d'adénomectomie avait trouvée des adénomyofibromes associés a des foyers d'adénocarcinome dans 100% de cas ; le score de Gleason moyen était de 6 ; 68,75 % des patients avaient un grade group

à 1 ; 12.5% à 2 ; 6.25% à 3 ; et 12.5% un grade group à 4. Au terme du bilan d'extension clinique et paraclinique 62.5 % des patients étaient classés T1-T2, et 25 % T3-T4, 81,25 % étaient classés N0M0 et 18.75% N1M1. Les sites métastatiques à l'imagerie étaient osseux, pulmonaires, et hépatiques et pulmonaires.

Dans notre série la prostatectomie radicale a été indiquée chez 62,5% patients, l'hormonothérapie chez 25 %, la radiothérapie chez 6.25% des patients.

Conclusion :

L'association hypertrophie bénigne de la prostate et cancer de prostate est très fréquente. Les preuves accumulées suggèrent que ces deux pathologies partagent des liens anatomiques, pathologiques et génétiques importants en plus de leur relation commune avec l'âge, l'inflammation et l'état hormonal individuel. Cependant, sur le plan cellulaire et moléculaire, aucune étude n'a montré que l'HBP est une lésion précancéreuse.

Le plus souvent il s'agit d'un cancer de découverte fortuite à un stade précoce, donc les chances de guérison sont élevées et les traitements proposés sont moins lourds et plus curatifs. Un dépistage systématique du cancer prostatique chez tous les patients ayant une HBP pourrait être proposé.

Abstract

Introduction :

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer are common urologic conditions in older men. In more recent studies, these prostatic diseases frequently coexist.

Objectives:

- Studying the epidemiological, clinical, biological, radiological and anatomical pathology of patients admitted to Hassan II University Hospital for management of the combination benign prostatic hypertrophy and adenocarcinoma during this period of study.
- Indicate the appropriate therapeutic management for these patients.

Patients and methods:

This retrospective study was carried out within the service of Urology of Hassan II University Hospital in Fez concerning 16 patients, over a period of 7 years from January 2013 to December 31st, 2019.

Results:

We collected 16 exploitable files of patients with the combination benign prostatic hypertrophy and adenocarcinoma.

The average age is 70 years, with 43, 75% of patients aged between 60 and 69 years. The discovery of the diagnosis was histological in 43.75%. Following the lower urinary tract disorders in 25%. The rectal examination revealed a benign, homogeneous enlarged prostate in 50% of cases (8/16), a suspect prostate in 43.75% and a nodule was found in 6.25%. The average PSA level was 15.45 ng / ml, with extremes of 2.55 and 34.4 ng/ml. Anatomopathological analysis of prostatic biopsies (56.75%), TURP (31, 25%) and adenectomy piece found adenofibroma associated with adenocarcinoma foci in 100% of cases. The average Gleason score was 6,1; 68, 75 % of patients were graded group 1; 12.5 % group 2; 6.25 % group 3; and 12.5% were graded group 4.

At the end of the clinical and paraclinical extension assessment, 62.5 % of the patients were T1–T2, and 25 % T3–T4, 81, 25 % were classified N0M0 and 18.75% N1M1. Metastatic sites with imaging were bone, pulmonary and hepatic and pulmonary.

In our series radical prostatectomy was indicated in 62, 5% patients, hormone therapy in 25 %, and radiotherapy in 6.25 % of patients.

Conclusion:

The association of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer is very common. The collected findings suggest that these conditions share crucial anatomical, pathological and genetic links in addition to their common relationship to age, inflammation and individual hormonal status. However, at the cellular and molecular level, there is no study has shown that BPH is a precancerous lesion so far.

most often, it is a chance-discovered cancer at an early stage, so the chances of cure are high and the proposed treatments are curative and more localized. Routine screening for prostate cancer could be proposed for all patients With Benign prostatic hyperplasia.

ملخص :

المقدمة:

أثبتت دراسات حديثة أن سرطان البروستاتا يمكن أن يصاحب تضخم البروستاتا الحميد في عدد مهم من الحالات.

الأهداف:

- الدراسة الوبائية و السريرية و البيولوجية و الإشعاعية و التشريحية لمرضى سرطان البروستاتا المرتبط بتضخم البروستاتا الحميد الذين تم إدخالهم إلى المستشفى الجامعي الحسن الثاني ،قسم جراحة المسالك البولية خلال هذه الفترة من الدراسة.
- عرض الإدارة العلاجية المناسبة لهؤلاء المرضى.

المرضى وطرق :

هذه دراسة استيعادية أجريت في قسم المسالك البولية بمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس على 16 مريضا على مدى 6 سنوات، من يناير 2014 إلى نهاية دجنبر 2019.

النتائج:

لقد قمنا بجمع 16 ملقًا متاحا لمرضى يعانون من تضخم البروستاتا الحميد وسرطان البروستاتا. متوسط العمر هو 70 سنة، مع 75, 43 % من المرضى تتراوح أعمارهم بين 60 و 69 سنة. تم اكتشاف التشخيص نسيجيًا في 75, 43 % من الحالات ، بعد اضطرابات المسالك البولية السفلية الحاد في 25 % من الحالات.

كشف فحص المستقيم عن تضخم البروستاتا الحميد والمتجانس في 50 % من الحالات (16/8) ، البروستاتا المشتبه به في 75, 43 % في المائة. كان متوسط مستوى مضاد مولد البروستاتا النوعي (PSA) 15.45 نانوغرام / مل ، مع أقصى حدود 2.55 و 34.4 نانوغرام/مل. وجد التحليل التشريحي المرضي لخزعة البروستاتا (56.25%) لقطع استئصال الاحليل عبر البروستاتا (RTU P) (31,25%) وقطعة استئصال الورم الحميد للبروستاتا ، ورم غدي مرتبط ببؤر تضخم البروستاتا الحميد في 100 في المائة من الحالات . كان متوسط درجة 6,1 Gleason؛ تم تصنيف 75, 68 % من المرضى في المجموعة الأولى ؛ 12.5 % في المجموعة 2 ؛ 6.25 %

في المجموعة 3 ؛ و 12.5 % في المجموعة 4. في نهاية التقييم الإرشادي السريري ولا السريري ، كان 62.5 % من المرضى T1-T2 ، و 25% T3-T4، تم تصنيف 81.25 % NOM0 و 18.75 % N1M1. مواقع النقائل في التصوير كانت عظمية، رئوية ، وكبدية ورئوية.

كما تمت الإشارة إلى استئصال البروستاتا الجذري لدى 62.5 % من المرضى ، والعلاج بالهرمونات بنسبة 25 % ، والعلاج الإشعاعي بنسبة 6.25 % من المرضى

الخاتمة:

إن احتمال وجود سرطان البروستاتا مصاحب لتضخم البروستاتا الحميد جد وارد. تشير البيانات التي تم جمعها إلى أن هذين الورمين يتشاركان في الصفات التشريحية والمرضية والجينية بالإضافة إلى علاقتهما المشتركة بالعمر والالتهاب والحالة الهرمونية الفردية. ومع ذلك ، على المستوى الخلوي والجزيئي ، لا توجد أي دراسة أظهرت أن تضخم البروستاتا الحميد علامة تشير إلى مرحلة ما قبل الإصابة بالسرطان حتى الآن.

غالبًا ما يكون اكتشاف السرطان عرضي في مرحلة مبكرة ، وبالتالي فإن فرص الشفاء عالية و تكون العلاجات المقدمة أقل حدة وأكثر محلية. ومنه يمكن اقتراح كشف روتيني لسرطان البروستاتا لدى كافة المرضى الذين يعانون من تضخم البروستاتا الحميد .

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1]. **De Nunzio, C. et al.** The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur. Urol.* 60, 106–117 (2011).
- [2]. **Alcaraz, A., Hammerer, P., Tubaro, A., Schroder, F. H. & Castro,** Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur. Urol.* 55, 864–873 (2009)
- [3]. **Seisen, T., Rouprêt, M., Faix, A., and Droupy, S.** (2012).[The prostate gland: a crossroad between the urinary and the seminal tracts]. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* 22 Suppl
- [4]. **Villers, A., Steg, A., and Boccon-Gibod, L.** (1991).Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur. Urol.* 20, 261–268.
- [5]. **Hermabessiere, E.** physiologie de la prostate.
- [6]. **McNeal, J.E.** (1972). The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J. Urol.* 107, 1008–1016.
- [7]. **Ayala, A.G., Ro, J.Y., Babaian, R., Troncoso, P., and Grignon, D.J.** (1989). The prostatic capsule: does it
- [8]. **Anne CHOUCOU-MELOT, Coraline CHALARD,** Etude anatomique comparative de la prostate de l'homme, du chien et du rat.
- [9]. **Gil-Vernet, S.** Pathologia Urogenital : Biologia y pathologia de la prostata. Madrid: Editorial Paz-Montalvo; 2013
- [10]. **McNeal, J.E.** (1980). The anatomic heterogeneity of the prostate. *Prog. Clin. Biol. Res.* 37, 149–160.
- [11]. **McNeal, J.E.** (1981). The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 2, 35–49.
- [12]. **McNeal, J.E.** (1988). Normal histology of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* 12, 619–633.

- [13]. **Hutch, J.A., and Rambo, O.S.** (1970). A study of the anatomy of the prostate, prostaticurethra and the urinary sphincter system. *J. Urol.* 104, 443–452.
- [14]. **Heinzer, H., Hammerer, P.G., and Huland, H.** (1999). Anatomy and physiology of the male urethral
- [15]. **McNeal, J.E.** (1972). The prostate and prostaticurethra: a morphological synthesis. *J. Urol.* 107, 1008–1016.
- [16]. Dainage lymphatique urofrance
- [17]. **Ellem SJ . Ribordger GP** .2009 .The dual , opposing roles of estrogen in the prostate .*Ann NY Acad sci* 1155 : 174–186 .
- [18]. **Khoury S** : Physiologie exocrine de la prostate. *L' HBP en questions. SCI éd* 1991, 33 – 36.
- [19]. **William Houston** : The bantou prostate a study of prostate disease in central Africa. *J Urol* 1999, 316 – 320, March
- [20]. **Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., and Ward, E.** (2010). Cancer statistics, 2010. *CA. Cancer J. Clin.* 60, 277–300.
- [21]. **Wong, K.–K., Engelman, J.A., and Cantley, L.C.** (2010). Targeting the PI3K signaling pathway in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 20, 87–90.
- [22]. **Benider A, Harif M, Karkouri M, Quessar A, Sahraoui S, Sqalli S**, Registre des cancers de la region Grand Casablanca. 2005, 2006, 2007. Edition 2012.
- [23]. Registre de rabat
- [24]. **Grosclaude, P., Belot, A., Daubisse Marliac, L., Remontet, L., Leone, N., Bossard, N., Velten, M., andréseau Francim** (2015). [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* 25, 536–542

- [25]. **CHATELAIN.C** Orientations thérapeutiques nouvelles dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. s.l. : Chirurgie (PARIS), 1999. 124 : 223–231.
- [26]. **Kupelian P, Willoughby T, Reddy C, Klein E, MahadevanA.** Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland clinic experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;68(5):1424–30.
- [27]. **Fourcade R.-O., Tamn M.** Hypertrophie bénigne de la prostate. s.l: Encyclopédie médico-chirurgicale, néphrologie Urologie , 2000. 18–550–A–10.
- [28]. **Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C.** Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:181
- [29]. **Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL.** Prostate biopsy : indications and technique. *J Urol* 2003;169:12–9.
- [30]. **Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter** WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs
- [31]. **Barentsz, J.O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Villeirs, G., Rouviere, O., et al.** ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur. Radiol.* 2012 avril; 22: 746–757.
- [32]. **THEODON. PH, RYMER, CHOPIN. D.** Intérêt du dosage de l'antigène spécifique prostatique dans la pathologie prostatique. *Ann. Urol*, 1998, 22, 3 : 199–205.
- [33]. **F.RozetabC.HennequinacJ.–B.Beauvalad et all** Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Prostate cancer Progrès en Urologie, Volume 28, Supplement 1, November 2018, Pages R1
- [34]. **Cancel–Tassin G, Latil A, Valeri A, Mangin P, Fournier G, Berthon P and Cussenot O.** (2001). PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 9: 135–42.

- [35]. **Van Gils MPMQ, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SLJ, et al.** The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2007;13(3):939-43.
- [36]. **Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al.** PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol.* avr 2008;179(4):1587-92.
- [37]. **Ploussard G, de la Taille A.** Test urinaire PCA3 en pratique clinique. *Prog Urol.* 2009;19(3):86-90.
- [38]. **Onik, G., Barzell, W.** Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol. Oncol.* 2008 septembre; 26: 506-510.
- [39]. **Moran, B.J., Braccioforte, M.H., Conterato, D.J.** Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J. Urol.* 2006 octobre; 176: 1376-1381.
- [40]. **Nam, R.K., Saskin, R., Lee, Y., Liu, Y., Law, C., Klotz, L.H., et al.** Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J. Urol.* 2013 janvier; 189: 12-17.
- [41]. **Martin, C., Rischmann, P., Bruyère, F.** Rapport de la SFAR. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (patients adultes) Actualisation 2010. Antibioprophylaxie en chirurgie urologique.
- [42]. **Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al.** The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-52.

- [43]. **G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot** Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension Annales d'urologie 38 (2004) 207–224
- [44]. **Rozet F. Hennequin C. Beauval J-B, Beuzeboc P. Cormier L, Fromont G. et al** Recommandations en onco-urologie 2016–2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S95–S144
- [45]. **V. Molinié en collaboration avec A. Descazeaud** Apport de l'anatomie pathologique avant et après prostatectomie totale Annales d'urologie 41 (2007) \$51 –\$58
- [46]. **Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al.** The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349:215–24
- [47]. **Seltzer SE, Getty DJ, Tempany CM, Pickett RM, Schnall MD, McNeil BJ, et al.** Staging prostate cancer with MR imaging: a combined radiologist-computer system. Radiology 1997;202:219—26.
- [48]. **Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al.** The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008;63:387—95.
- [49]. **Wilkinson BA, Hamdy FC.** State-of-the-art staging in prostate cancer. BJU Int 2001;87:423–30
- [50]. **Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE.** Predicting radionuclide bone scan findings in patient with newlydiagnosed, untreated prostate cancer:prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. J Urol 1991;145:313–8.
- [51]. **Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC.** The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA 1993;269:57–60.

- [52]. **Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W.** Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol* 2011;77:340—5.
- [53]. **Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P.** Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol* 2010;20:2973–82.
- [54]. **Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al.** Comparison of diffusion-weighted whole bodyMRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma.
- [55]. **Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al.** Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU international* 2014;114:818–23.
- [56]. **Feneley MR, Partin AW.** Indicators of pathologic stage of prostate cancer and their use in clinical practice. *Urol ClinNorth Am* 2001;28:443–58.
- [57]. **Hennequin, C., Beauval, J.-B., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., al. (2016).** [CCAFU french nationalguidelines 2016–2018 on prostate cancer]. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol.* **Mr. AMINE EL GHAZOU** L'impact des marges chirurgicales positives sur la récidence et le traitement du cancer localisé de la prostate après prostatectomie radicale (A propos de 276cas) Année 2016 Thèse N° 019/16 FES

- [58]. **THOMAS, OPSMER. R. J.** Uroradiologie. Ann. Urol, 1993, 27, 5 : 271–275.
- [59]. **Thèse 2016/El Alaoui M.** CANCER DE PROSTATE: STADES DE DÉCOUVERTE ET PRISE EN CHARGE DANS LE SERVICE D'UROLOGIE CHU DE FÉS.
- [60]. **Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, PartinAW, et al.** Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. J Clin Oncol 2011;29:2185—90.
- [61]. **L. Salomona,*, F. Rozetb, M. Soulié** La chirurgie du cancer de la prostate : principes techniques et complications péri-opératoires Progrès en urologie (2015) 25, 966—998
- [62]. **Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N.** Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. Urol Oncol 2013;31:155–67.
- [63]. **Soulie M, Salomon L.** [Oncological outcomes of prostate cancer surgery]. Prog Urol 2015 ;25:1010–27.
- [64]. **Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P.** Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer : a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. Eur Urol 2012 ;62:1–15.
- [65]. **Basler JW, Piazza GA.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective inhibitors for prostate cancer chemoprevention. J Urol 2004;171: S59–63.
- [66]. **Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Rider, J.R., Taari, K., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S.-O., Spångberg, A., et al. (2014).** Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N. Engl. J. Med. 370, 932–942.
- [67]. **Wilt, T.J., Jones, K.M., Barry, M.J., Andriole, G.L., Culkin, D., Wheeler, T., Aronson, W.J., and Brawer, M.K. (2017).** Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N. Engl. J. Med. 377, 132–142.

- [68]. **G.FOURNIER, A.VALERI, P.MANGIN, O.CUSSENOT** Cancer de la prostate. Traitement. Annales d'urologie 38 (2004) 225–258.
- [69]. **Salomon L, Azria D**: Membres de la société française de Radiothérapie Oncologie, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. 2010 ; 20 :217–252.
- [70]. **Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP**. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. Cancer 1992;70(Suppl 1): 291–301.
- [71]. **L. POISSONNIER, F.-J. MURAT, J.-Y. CHAPELON, A. GELET** Indications, techniques et résultats du traitement par ultrasons focalisés (HIFU) du Cancer localisé de la Prostate. Annales d'Urologie 41 (2007) 237–253.
- [72]. **Mansi L, Thiery-Vuillemin A, Kalbacher E, Nguyen T, Maurina T, Nallet J, et al.** L'immunothérapie: une nouvelle approche dans La prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration. Bulletin du cancer. 99:57–65.
- [73]. **Selman S.H** : “latent” carcinoma of the prostate : a medical misnomer ! Urologie, 2000 55: 708 –711
- [74]. **Schenk, J. M. et al.** Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. Am. J. Epidemiol. 173, 1419–1428 (2011).
- [75]. **Tristan Dellavedova, Rolando Ponzano, Laura Racca, Federico Minuzzi and Mariana Dominguez.** PROSTATECANCER AS INCIDENTAL FINDING IN TRANSURETHRAL RESECTION Arch. Esp. Urol. 2010; 63 (10):855861
- [76]. **Sissoko.M** Etude des pièce d adenomectomie de prostate CHU Sikasso. Thèse médecine Bamaco 2018

- [77]. **Coulibaly.D** Cancer de la prostate de decouverte fortuite a propos de 723 cas au CHU Gabriel Touré ?. Thèse médecine Bamaco 2013
- [78]. **JANIN. P, HALLOT. O, BOUTIN, JM, LESOURD.** Fréquence de la chirurgie de l'HPB Progrès en urologie, 1995,5 : 515–521.
- [79]. **Chokkalingam, A. P. et al.** Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population–based cohort study in Sweden. Cancer 98, 1727–1734 (2003).
- [80]. **Orsted, D. D., Bojesen, S. E., Nielsen, S. F. & Nordestgaard, B. G.** Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate
- [81]. **S–C Hung, S–W Lai, P–Y Tsai, P–C Chen, H–C Wu, W–H Lin and F–C Sung** Synergistic interaction of benign prostatic hyperplasia and prostatitis on prostate cancer risk Cancer (2013) 108, itish
- [82]. **Armenian, H. K., Lilienfeld, A. M., Diamond, E. L. & Bross, I. D.** Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. A prospective and retrospective study. Lancet 2, 115–117 (1974).
- [83]. **Greenwald, P., Kirmss, V., Polan, A. K. & Dick, V. S.** Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia. J. Natl Cancer Inst. 53, 335–340 (1974).
- [84]. **Simons, B. D., Morrison, A. S., Young, R. H. & Verhoek–Oftedahl, W.** The relation of surgery for prostatic hypertrophy to carcinoma of the prostate. Am. J. Epidemiol. 138, 294–300 (1993).
- [85]. **Chokkalingam, A. P. et al.** Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population–based cohort study in Sweden. Cancer 98, 1727–1734 (2003).
- [86]. **El Alaoui.M** , cancer de la prostate stade de découverte et prise en charge apropos de 60 cas dans le service d urologie CHU de Fes , Thèse médecine Fes 2016

- [87]. **Heinzer, H., Hammerer, P.G., and Huland, H.** (1999). Anatomy and physiology of the male urethral
- [88]. **Hammarsten J, Högstedt B, Holthuis N, Mellström D.** Components of the metabolic syndrome–risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998;1:157–162
- [89]. **Martin RM, Vatten L, Gunnell D, et al.** Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control.* 2009;20:1181–1192.
- [90]. **Houterman S, Janssen–Heijnen ML, Verheij CD, et al.** Greater influence of age than co–morbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: an in–depth population–based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:179–84.
- [91]. **Botto H, Roupert M, Mathieu F, Richard F.** Etude randomisée multicentrique comparant la castration médicale par triptoréline à la castration chirurgicale dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. *Prog Urol* 2007;17:235–9.
- [92]. **Habibi H.** LA CORRÉLATION ENTRE LE SCORE DE GLEASON DE LA BIOPSIE ET CELUI DE LA PIÈCE DE PROSTATECTOMIE RADICALE, *scolarité.fmp*
usmba.ac.ma/cdim/médiathèque/thèses/72–15.pdf
- [93]. **Ahva Shahabi, Román Corral, Chelsea Catsburg, Amit D. Joshi, Andre Kim, Juan Pablo Lewinger, Jocelyn Koo, Esther M. John, Sue A. Ingles & Mariana C. Stern.** Tobacco smoking, polymorphisms in carcinogen metabolism enzyme genes, and risk of localized and advanced prostate cancer: results from the California Collaborative Prostate Cancer Study.
- [94]. **Jérôme RIGAUD, Loïc LE NORMAND, Georges KARAM, Pascal GLEMAIN, Jean–Marie BUZELIN, Olivier BOUCHOT** Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention 2002.

- [95]. **Nadler RB, McNaughton Collins M, Propert KJ, Et Al:** Prostate-specific Antigen Test in Diagnostic Evaluation of Chronic prostatitis/chronic Pelvic Pain Syndrome (Urology 67: 337–342, 2006) Urology 2008 Feb;71(2):353
- [96]. **Turpin-Wendling F, Sahnoun A, Pariente A, Pariente JL, Ferriere JM, Le Guillou M.** Résultats carcinologiques de prostatectomies radicales consécutives. Prog Urol. 2005; 15:30–35.
- [97]. **Selman S.H :** “latent” carcinoma of the prostate : a medical misnomer ! Urologie, 2000 55: 708 –711
- [98]. **K. Tengue, T.M. Kpatcha, G. Botcho, E. Leloua, A.K. Amavi,K. Sikpa, E. Sewa, T. Anoukoum, K. Amegbor, E. Dosseh.** Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo
- [99]. **M. Ndoeye, L. Niang, K.I. Gandaho, M. Jalloh, I. Labou, S. Gueye.** Cancer avancé de la prostate au Sénégal. Aspects diagnostiques à l’hôpital de Grand Yoff.
- [100]. **Thompson, I. M. et al.** The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N. Engl. J. Med. 349, 215 ,224 (2003).
- [101]. **Botto H, Roupret M, Mathieu F, Richard F.** Etude randomisée multicentrique comparant la castration médicale par triptoréline à la castration chirurgicale dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Prog Urol 2007;17:235–9.
- [102]. **Tuohimaa P, Tenkanen L, Syväla H, et al.** Interaction of factors related to the metabolic syndrome and vitamin D on risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:302–307.
- [103]. **Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, et al.** Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). Eur Urol 2005;47: 72–9.

[104]. COCKET.A.T, ASO.Y, DENIS. L, MURPHY. G, KHOURY. S, JARDI.A ET AUTRE AUTEUR.

Recommandation du comité international de consensus sur l'HBP. Sous l'égide de l'OMS, 1994.

[105]. Onik, G., Barzell, W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol. Oncol.* 2008 septembre; 26: 506–510.

[106]. THEODON. PH, RYMER, CHOPIN. D. Intérêt du dosage de l'antigène spécifique prostatique dans la pathologie prostatique. *Ann. Urol*, 1998, 22, 3 : 199–205.

[107]. H

[108]. M.BELKHAÏMA. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE AU CHU MOHAMED VI (Étude rétrospective à propos de 159 cas).

[109]. Davidsson, S. et al. Inflammation, focal atrophic lesions, and prostatic intraepithelial neoplasia with respect to risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 20, 2280–2287 (2011).

[110]. Ousset, M., Van Keymeulen, A., Bouvencourt, G., Sharma, N., Achouri, Y., Simons, B.D., and Blanpain, C. (2012). Multipotent and unipotent progenitors contribute to prostate postnatal development. *Nat. Cell Biol.* 14, 1131–1138.

[111]. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. *Encycl méd-chirurgicale.* 18–560–A–12 (2004).

[112]. Platz E, De Marzo A. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004; 171, S1: S36–S39.

[113]. laboratoire Ketterthill. Les marqueurs biologiques dans le dépistage du cancer de la prostate. 2008;1–2.

- [114]. **Karakiewicz P I.** Agonisme vs antagonisme de la LHRH : différence sur le plan cardiovasculaire maintenant prouvée par une vaste analyse groupée. Perspective professionnelle–Point de vue sur des communications présentées au Congrès multidisciplinaire ECCO–17 & ESMO 38, 2013.
- [115]. **M. Ohori, T.–M. Wheeler, M.–W. Kattan, Y. Goto, P.–T. Scardino.**
Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995 Nov;154(5):1818–24.
- [116]. **G.–W. Hull, F. Rabbani, F. Abbas, T.–M. Wheeler, M.–W. Kattan, P.–T. Scardino.**
Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002;167(2 Pt 1):528–34.
- [117]. **Bruyère, F., Sotto, A., Escaravage, L., Cariou, G., Mignard, J.–P., Coloby, P., et al.**
Recommandations de bonnes pratiques cliniques : l'antibioprophylaxie en chirurgie urologique, par le Comité d'infectiologie de l'association française d'urologie (CIAFU). Prog. En Urol. 2010 février; 20: 101–108.
- [118]. **M. Ohori, T.–M. Wheeler, M.–W. Kattan, Y. Goto, P.–T. Scardino.**
Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995 Nov;154(5):1818–24.
- [119]. **G.–W. Hull, F. Rabbani, F. Abbas, T.–M. Wheeler, M.–W. Kattan, P.–T. Scardino.**
Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002;167(2 Pt 1):528–34.
- [120]. **D.–A. Patel, J.–C. Presti Jr, J.–E. McNeal, H. Gill, J.–D. Brooks, C.–R. King.**
Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005;23(25):6157–62.
- [121]. **Platz E, De Marzo A.** Epidemiology of inflammation and prostate cancer. J Urol 2004; 171, S1: S36–S39.

- [122].Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Lucia MS, Slawin KM, McVary KT. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPE: Results from the MTOPS study. AUA Meeting 2005.
- [123].Nickel JC, Roehrborn CG, O’Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: Examination of Baseline Data from the REDUCE Trial. Eur Urol 2008;54:1379—84.
- [124]. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al.Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. Eur Urol 2003;43:164—75.
- [125].Salam MT, Ursin G, Skinner EC, Dessissa T, Reichardt JK. Associations between polymorphisms in the steroid 5-areductase type II (SRD5A2) gene and benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Urol Oncol 2005; 23:246-53.
- [126].Saiful Miah and James Catto BPH and prostate cancer risk Indian J Urol. 2014 Apr-Jun; 30(2): 214-218.
- [127].Harry A. Guess Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer Epidemiologic ReviewsCopyright © 2001