

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 230

**CORRELATION ENTRE LE TAUX DU PSA,
LE SCORE DE GLEASON BIOPSIQUE, L'AGRESSIVITE
DU CANCER DE PROSTATE ET LE POTENTIEL METASTATIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Nihal ZIAN

Née le 10 Octobre 1991 à Martil

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer de prostate – Score de Gleason – PSA – Score d'Amico – Métastase.

JURY

Mr. Y. NOUINI

Professeur d'Urologie

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

Mr. K. HADADI

Professeur de Radiothérapie

Mr. T. KEBDANI

Professeur de Radiothérapie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَمَا تَوْفِيقِي إِلَّا بِاللَّهِ عَلَيْهِ
تَوَكَّلْتُ وَإِلَيْهِ أُنِيبُ﴾

سورة هود: الآية: 88



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

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

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



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

ORL

Anesthésie-Réanimation

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

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



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

Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

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

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



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie

(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

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

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

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



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

Chirurgie Pédiatrique

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind

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



Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**



Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

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

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



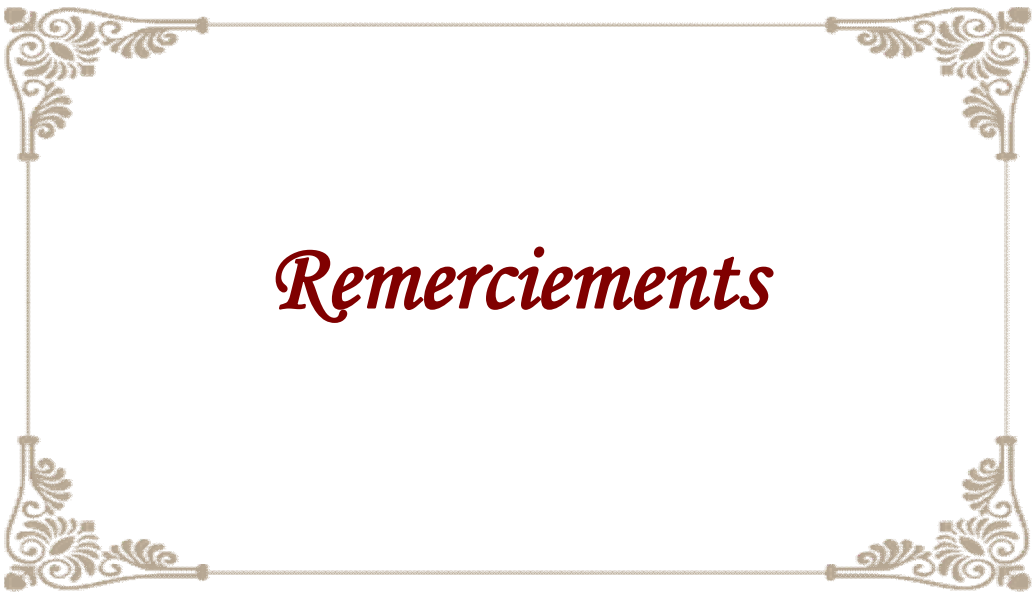
***A ma famille d'avoir** été mon pilier fondamental de tout ce que je suis, dans toute mon éducation, à la fois académique et de vie, pour leur soutien morale et économique inconditionnel parfaitement maintenu dans le temps.*

Particulièrement à mes parents Yassin Zian et Amina El boujnani, ma tante Doha Zian et ma tante Ihssan Zian.

Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien être.

***A tous mes amis,** M.Zaidoni, I.Zine-dine, H.Zine-dine, Y.Zaoui, F.Z. Zandar, S.Zarouf, S.Zbiakh, S.Zouini, M.Zaimi et B.Cherkaoui pour partager les bons et les mauvais moments.*

C'est grâce à vous que ce travail a pu être réalisé.



Remerciements



A notre maître et président de jury

Monsieur le Professeur

Nouini Yassine

Professeur d'urologie

*Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur
d'être président de ma thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours
suscité mon admiration.*

*Veillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements
et toute la reconnaissance que je vous témoigne.*



A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur

Janane Abdellatif

Professeur d'urologie

*Vous m'avez toujours accueilli avec bienveillance et sympathie
tout au long de ce travail. Votre disponibilité et votre modestie
font de vous un encadrant sérieux et à grandes qualités
humaines.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon
admiration.*



*À notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur
Hadadi Khalid, Professeur de radiothérapie.*

*Vous me faites le grand honneur de bien vouloir accepter
de juger mon travail avec une grande amabilité.
Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.*



*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Kébdani Tayeb,
Professeur de radiothérapie.*

*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de siéger
parmi les membres du Jury.*

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.



A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur

Oukabli Mohamed,

Professeur d'anatomie pathologique.

*Je vous remercie pour avoir accepté avec
gentillesse de juger cette thèse.*

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

LISTE DESABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ADK	: Adénocarcinome
AEG	: Altération de l'état général
AFU	: Association française d'urologie
AUA	: American urologic association
BP	: Biopsie prostatique
CaP	: Cancer de la prostate
CAT	: Conduite à tenir
CSS	: Survie spécifique de cancer
DMLA	: Dégénérescence maculaire liée à l'âge
EAU	: European association of urology
EEP	: Extensionextra-prostatique
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
EMC	:Encyclopédie médico-chirurgicale
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ETR	: Echographie trans rectal
HMIMV	: Hopital Militaire d'instruction Mohammed V
GS	: Score de Gleason
HR	: Hazard Ratio
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: Intervalle de confiance
IMC	:Indice de masse corporelle

INCa:	Institut nationale du cancer
InVS	: Institut de veillesanitaire
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
ISUP	: International Society of Urological Pathology
LRH+	: Rapport de vraisemblance positif
mm	: Millimètres
MO	: Métastase osseuse
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCI	: National Cancer Institute
PET	: Tomographie par émission de positons
PNV	: Préservation neuro-vasculaire
PR	: Prostatectomie radicale
PSA	: Prostate Specific Antigen
PSAi	: PSA initial ou pré-opératoire
pT	: Stade anatomopathologique de la pièce opératoire
RA	: Radiothérapie adjuvant
RAU	: Rétention aigue d'urines
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RTUP	: Résection Trans-urétérale de la prostate
RTE	: Radiothérapie externe
RTI	: Radiothérapie interne
Sd	: Syndrome
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SG	: Survie globale
SO	: Scintigraphie osseuse

SSP	: Survie sans progression
TDA	: Thérapie de privation androgénique immédiate
TDM	: Tomodensitométrie
TR	: Toucher Rectal
UV	: Ultra-violet
VS	: Vésicules Séminales



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure1: situation et morphologie de la prostate.....	6
Figure2: Schéma de l'anatomie zonale de la prostate.....	7
Figure3: Rapports anatomiques de la prostate.....	8
Figure4: Disposition zonale de la glande prostatique	9
Figure5: Anatomie zonale de la prostate en coupe transversal.....	9
Figure6: vascularisation artérielle de la prostate	12
Figure7: Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme	13
Figure8A et B: Drainage lymphatique de la prostate (d'après Cunéo et Marcile)	14
Figure9: Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRESGILVERNET).....	16
Figure10: embryologie de la prostate.....	18
Figure11: Coupe transversal de la glande prostatique	21
Figure12: Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate... ..	21
Figure13: Valeur prédictive positive du PSA pour le cancer de la prostate	26
Figure14: Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés	27
Figure15: Grading histologique	29
Figure 16 : Foyer carcinomateux grade2	32
Figure17: Foyer carcinomateux grade 5	32
Figure18: Représentation histologique du GS	37
Figure 19 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason	38
Figure20 :(a), (b), (c)marges chirurgicales positives	42
Figure21: Worldage-standardized prostate cancer incidence by country (rate per100,000 men).....	47
Figure 22: proportion du cancer de la prostate parmi les autres localisations chez l'homme, registre des cancers du grand casablanca 2008 - 2012.	50
Figure 23 : Distribution et incidence du cancer de la prostate par tranches d'âge. Registre des cancers de Rabat 2005.....	52
Figure 24 : Répartition Du Nombre De Cas De Cancer De La Prostate Par Tranches D'âge, Registre Des Cancers Du Grand Casablanca 2008 - 2012.	53

Figure25: Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (statistiques année2000)	55
Figure26: Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009.....	55
Figure27: Biopsies échoguidées par voie transrectale	64
Figure 28 : image hypoechogène prostatique hypervascularisée au doppler	66
Technique de l'intervention :.....	66
Figure 29 : orientation des biopsies prostatique	68
Figure 30 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite	72
Figure31 : l'étendue de la lymphadénectomie pelvienne.	76
Figure 32 : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale	83
Figure33 : Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal	83
Figure 34: Incision pubienne sous ombilicale.....	84
Figure 35: Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale	84
Figure 36 : chez 136 patients atteints de cancer de la prostate d'après Distribution des métastases osseuses Imbriacoetal	98
Fig. 37 : illustre schématiquement les interactions des cellules cancéreuses avec le microenvironnement osseux dans la formation des métastases osseux et le remodelage osseux. [24]	102
Figure 38: la répartition des patients selon le stade TNM.....	107
Figure 39: La répartition des patients selon le taux de PSA.....	108
Figure40 : Les résultats de la scintigraphie osseuse	110
Figure 41: Les résultats de l'IRM pelvienne	111
Figure 43: L'atteinte ganglionnaire.....	113
Figure 44 : Reliquat tumoral postopératoire.....	113
Figure 45 : Le score de Gleason définitif de la pièce de PR	114
Figure 46: Les stades pathologiques	115
Figure 47 : L'atteinte ganglionnaire	115
Figure 48 : Reliquat tumoral postopératoire(R).....	116
Figure 50 : Les stades pathologiques.	117
Figure 51: L'atteinte ganglionnaire.	117
Figure 52 : Reliquat tumoral postopératoire (R).....	118

Figure 54 : Les stades pathologiques	119
Figure 55 : L'atteinte ganglionnaire.....	119
Figure 56 : Reliquat tumoral postopératoire (R).....	120
Figure 57 : Le score de Gleason définitif de la pièce de PR.....	120
Figure 58 : Les stades pathologiques	121
Figure 59 : L'atteinte ganglionnaire.....	121
Figure 60 : Reliquat tumoral postopératoire (R).....	122
Figure 61 : Le score de Gleason définitif de la pièce de PR.....	122
Figure 62 . Limites anatomiques du curage ganglionnaire.	172

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Cancer de la prostate et critères de l’OMS.....	44
Tableau 2 - Incidence du cancer de la prostate. Registre des cancers de Rabat 2005.....	49
Tableau 3 : Incidence Brute, Standardisée Et Cumulée Du Cancer De La Prostate, Registre Des Cancers Du Grand Casablanca 2008 - 2012.....	51
Tableau 4 : Cancer de la prostate : Types histologiques. Registre des cancers de Rabat 2005. [23] .	54
Tableau 5: Definition of high-risk prostate cancer	157
Tableau 6 Principaux essais validant le concept d’hormonothérapie des cancers prostatiques localement avancés.	163
Tableau 7 Résultats des principaux essais comparant hormonothérapie contre radiothérapie exclusive dans les cancers de prostate localement avancés.....	164
Tableau 8 Résultats à dix ans radiothérapie-hormonothérapie. del’essai scandinave comparant une hormonothérapie seule à une association	165
Tableau 9 Résultats des essais RTOG 92-02 et EORTC 22961 comparant une hormonothérapie courte (quatre mois ou six mois) à une hormonothérapie longue (deux ou trois ans) en association avec l’irradiation.	167
Tableau 10: Arguments anatomopathologiques et biologiques respectifs en faveur d’une récurrence locale ou à distance du cancer de la prostate lors d’une élévation de la valeur du PSA après prostatectomie totale.....	170



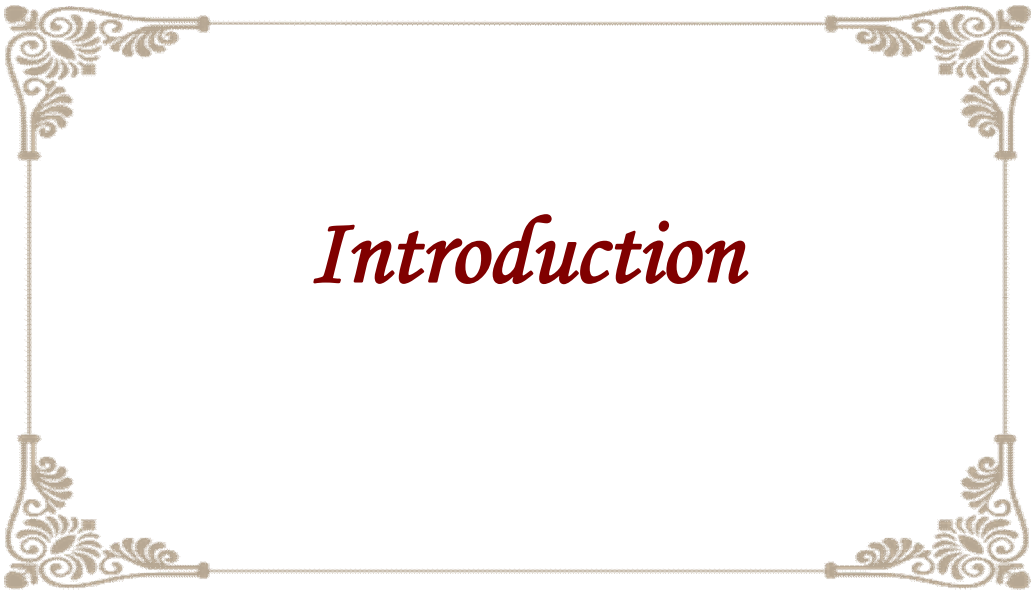
Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPELS.....	4
I. RAPPEL ANATOMIQUE	5
1. Situation et Morphologie externe:.....	5
2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique	7
3. Anatomie zonale de la glande prostatique	8
4. Vascularisation et innervation	10
II. RAPPEL MBRYOLOGIQUE.....	17
1. Au niveau de l'urètre distal:	17
3. Au niveau de l'urètre proximal:.....	18
III. RAPPEL HISTOLOGIQUE	20
1. La capsule prostatique:.....	20
2. Les glandes prostatiques:	20
3. Le stroma myo-élastique:	20
4. La zone centrale:.....	20
5. La zone périphérique:.....	21
6. La zone de transition:	21
IV. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	22
1/Antigène spécifique de la prostate PSA.....	22
2. Phosphatase acide prostatique : PAP	22
V.MARQUEURS BIOLOGIQUES	24
1. Antigène prostatique spécifique(PSA).....	24
2. Différentes formes:	25
3. Utilisation:	25
4. Les autres marqueurs biologiques :	26

VI. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	29
1. Etats précancéreux:	29
2. L'adénocarcinome:	30
3. La marge chirurgicale positive:	41
VIII. DEPISTAGE INDIVIDUEL OU DIAGNOSTIC ULTRAPRECOCE ..	43
1. Introduction:	43
2. Situation actuelle du sujet:	44
3. Recommandations Association française d'urologie (2014):	46
IX. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	47
1. Incidence	48
2. Variations avec l'âge:	52
3. Type histologique	54
4. La mortalité	54
5. Facteurs de risque	56
X. DIAGNOSTIC POSITIF	62
1. Circonstances de découverte:	62
2. Le toucher rectal	63
3. Les examens paracliniques:	63
XI. TRAITEMENT	81
1. Surveillance active :	81
2. Prostatectomie radicale (PR) :	82
3. Radiothérapie externe :	85
4. Curiethérapie :	89
5. Hormonothérapie :	91
6. Suivi thérapeutique :	91
7. Pronostic	92

XII. PATHOGENESE DES METASTASES OSSEUSES	97
1. Définition et physiopathologie.....	97
A. Effet des cellules cancéreuses prostatiques sur l'activité ostéoclastique ...	99
B. Effet des cellules cancéreuses prostatiques sur l'activité ostéoblastique .	101
2. Sites et symptômes :	103
MATERIEL ET METHODES	104
RESULTATS	106
I. LES STADES CLINIQUES TNM DE DECOUVERTE AU TR :.....	107
II. LA RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DE PSA	108
III. LES RÉSULTATS DE LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE	109
IV. LES RESULTATS DE L'IRM PELVIENNE	111
V. LES RESULTATS ANATOMO-PATHOLOGIQUES	112
VI. LE DETERMINISME DU STADE PATHOLOGIQUE ET DU SCORE DE GLEASON EN FONCTION DE LA FOURCHETTE DU PSA :	115
1. PSA entre 4,0-10,0 ng/ml	115
2. PSA entre 10,1-20,0 ng/ml	117
3. PSA entre 20,1-50,0 ng/ml	119
4. PSA entre 50,1-100,0 ng/ml	121
VII. LA RECIDIVE BIOCHIMIQUE APRES PR.....	123
DISCUSSION	124
I. CANCER DE LA PROSTATE À BAS RISQUE DE D'AMICO :.....	132
1. Definition.....	132
2. Anatomopathologie des tumeurs a faible risque	133
3. Biologie des tumeurs à faible risque	134
4. Imagerie des tumeurs a faible risque	135
5. Strategie thérapeutique	136

II. CANCER DE LA PROSTATE A RISQUE INTERMEDIAIRE DE D'AMICO	145
1. Définition.....	145
2. Stratégie thérapeutique	149
III. CANCER DE LA PROSTATE A HAUT RISQUE DE D'AMICO :	157
1. Définition du cancer de la prostate « à haut risque ».....	157
2. Strategie therapuetique du cancer de la prostate « à haut risque ».....	159
CONCLUSION	179
RESUMES	181
BIBLIOGRAPHIE	185



Introduction

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

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

Le Cancer de la prostate est la deuxième cause de décès liée au cancer aux États-Unis chez les hommes .Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes américains.

La plupart des décès liés au cancer de la prostate sont dues à l'évolution métastatique de la maladie

On estime que 2 à 3 hommes sur 10 développeront un cancer de la prostate au cours de leur vie, cette probabilité augmente avec l'âge. [1, 18]

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

Les métastases osseuses sont présentes chez la majorité des hommes (18%à43%) ayant un cancer localement avancé de la prostate.

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

Considérant que le squelette est le site le plus électif des métastases du

Cap, l'évaluation rigoureuse du squelette est cruciale dans la planification de la gestion ainsi que l'estimation du pronostic à un stade précoce ou localement avancé de la maladie.

La scintigraphie du squelette est l'examen de choix pour le diagnostic de métastases osseuses ; elle est plus sensible que la radiographie du squelette et le taux de phosphatase alcaline sérique .Avec une satisfaisante accessibilité, elle constitue une exploration non invasive avec de faibles doses de rayonnement, et surtout une capacité à évaluer de manière instantanée l'ensemble du système squelettique. [4,5]. Sa pertinence est augmentée pour le taux de PSA>20 ng/ml et /ou score de Gleason> 7.

Sa capacité à détecter les micro- métastases est moins pertinente que celle de l'IRM de squelette axiale ou la PET scan au Fluor de Na.

C'est deux dernières alternatives permettent de pallier aux faux négatives de la scintigraphie quant le taux de PSA est <20 ng/ml et /ou score de Gleason=7.

Bien entendu, l'objectif de notre travail est de vérifier l'ampleur et les limites de la concordance entre le taux de PSA initial ; le score de Gleason et la présence ou non de métastase : le déterminisme de l'agressivité du cancer et son potentiel métastatique en fonction des divers fourchettes de PSA : [4-10 ng/ml], [10,1-20 ng/ml], [20,1-50 ng/ml], [50,1-100 ng/ml] et PSA>100 ng/ ml.



Rappels

I. RAPPEL ANATOMIQUE

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

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

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

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

1. Situation et Morphologie externe:

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

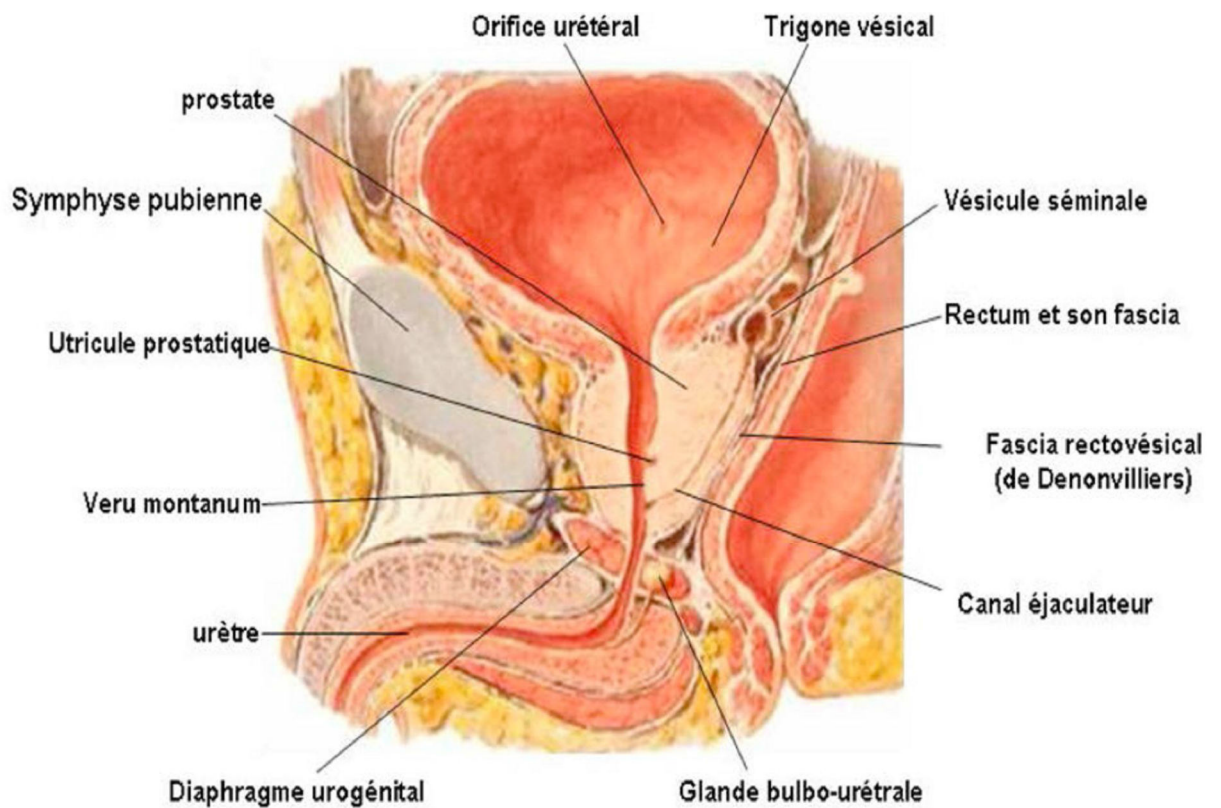


Figure1:situation et morphologie de la prostate [7]

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

Elle mesure en moyenne 4 centimètres de largeur, 2à3 centimètres d'épaisseur et de 3à4 centimètres de hauteur. Son poids est de 20à25 grammes chez un adulte de 45ans. [8]

2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique

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

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun. [9]

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

La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins. (figure2,3)

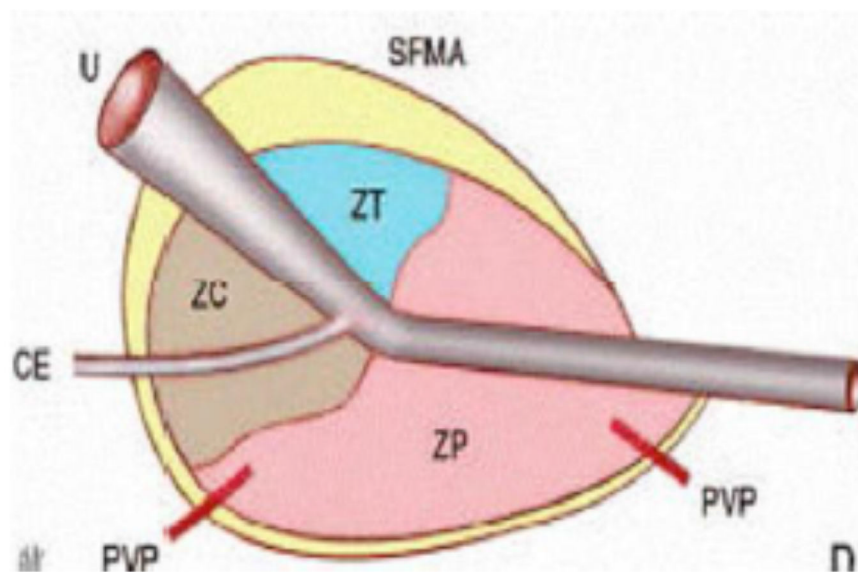


Figure2:Schéma de l'anatomie zonale de la prostate [10]

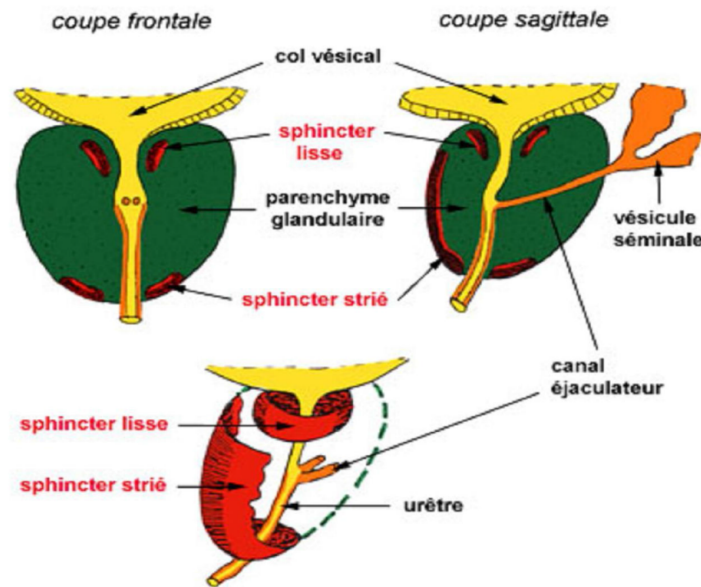


Figure3: Rapports anatomiques de la prostate

3. Anatomie zonale de la glande prostatique

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. En 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968. [11,12]

L'anatomie zonale d'une prostate de 20g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin. [13]

La prostate est répartie en quatre zones: (figure 4,5)

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

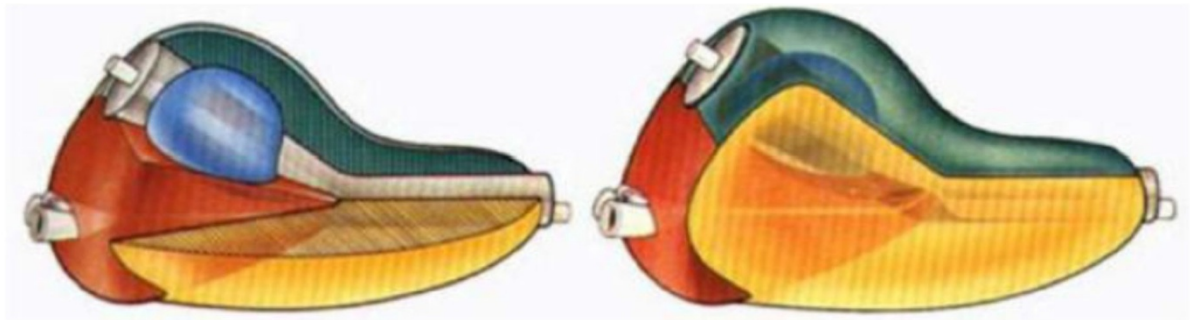


Figure4:Disposition zonale de la glande prostatique [10]

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

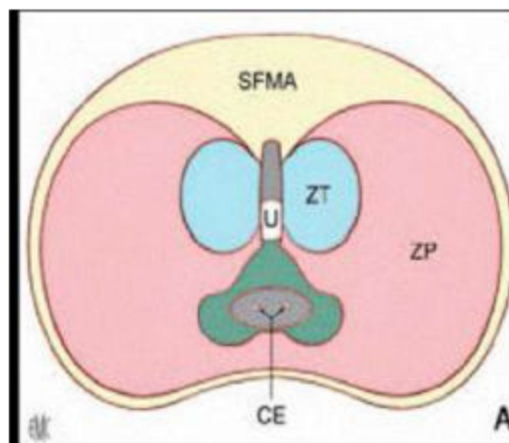


Figure5:Anatomie zonale de la prostate en coupe transversal [10]

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

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

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

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

L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70% des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital, et que les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure. [14]

4. Vascularisation et innervation

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

Le fascia endopelvien recouvre la prostate et les structures vasculaires et nerveuses péri prostatiques.

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

A. Vascularisation artérielle:

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis. [12] (figure6)

B. Vascularisation veineuse et drainage lymphatique:

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

Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les angles postéro latéraux de la prostate principalement.

Le drainage de la base prostatique se fait vers les lymphonoeuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonoeuds artério-veineux de la même chaîne.

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

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

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lymphonoeuds pudental situé sous le ligament sacroépineux.(figure7,8)

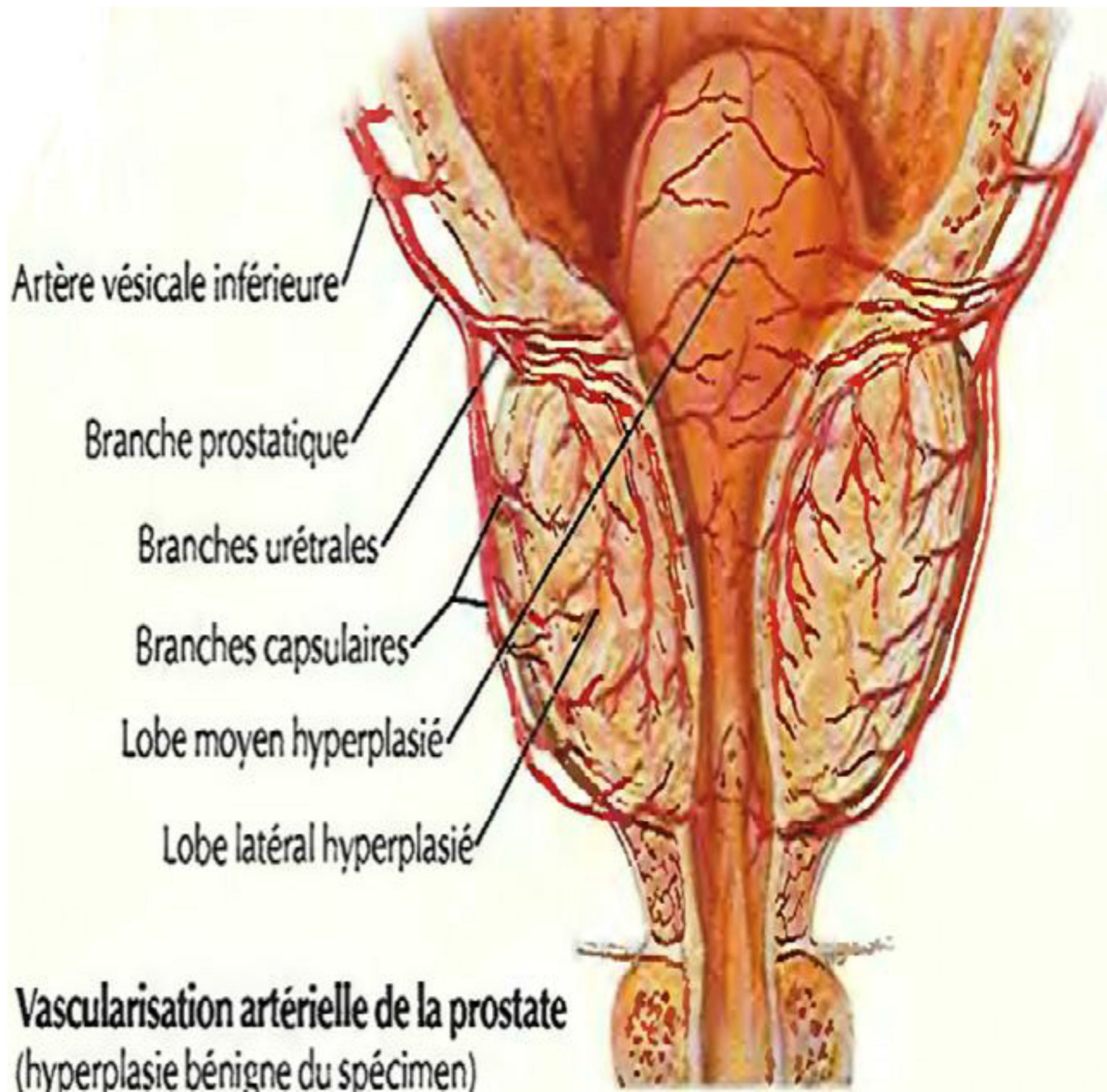


Figure6:vascularisation artérielle de la prostate [7]

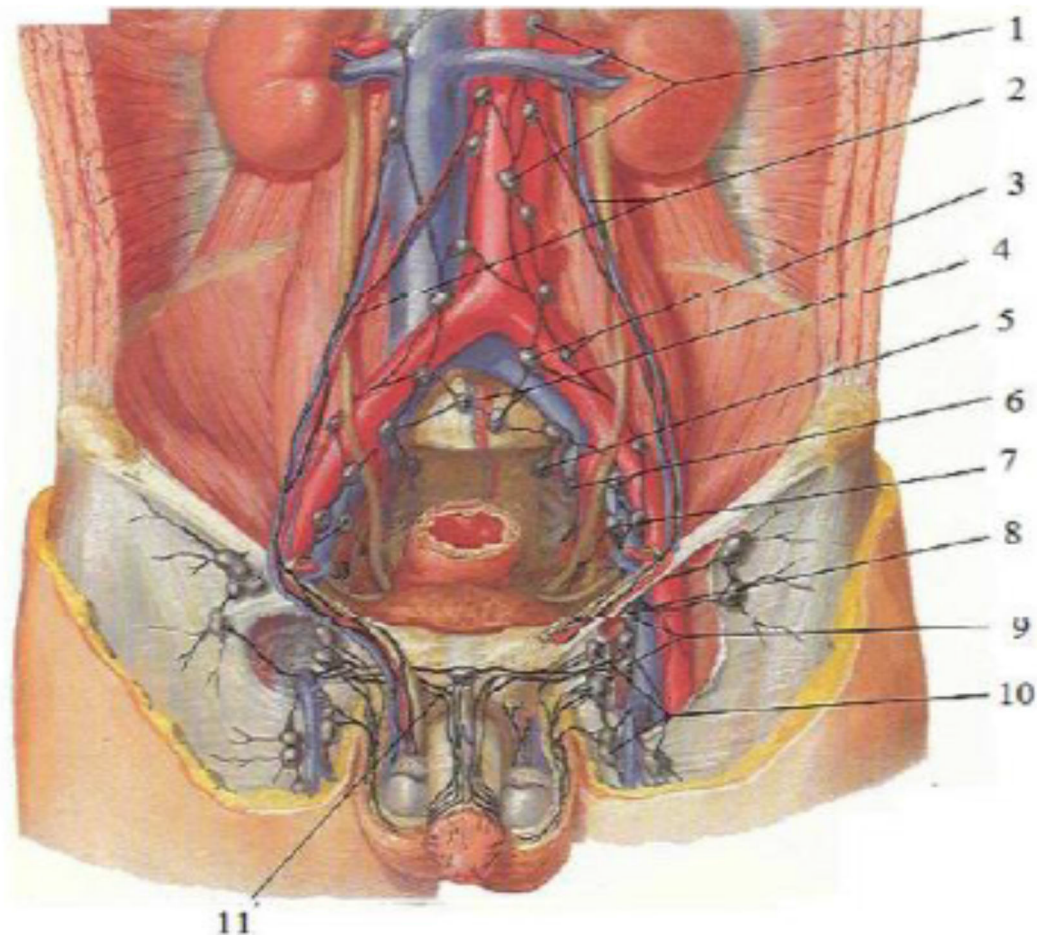


Figure7: Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens
et des organes génitaux chez l'homme [7]

Legend:

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

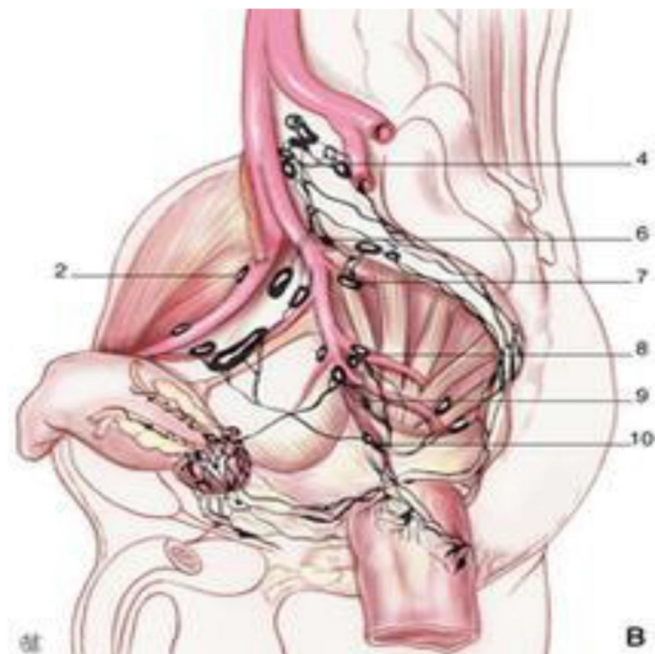
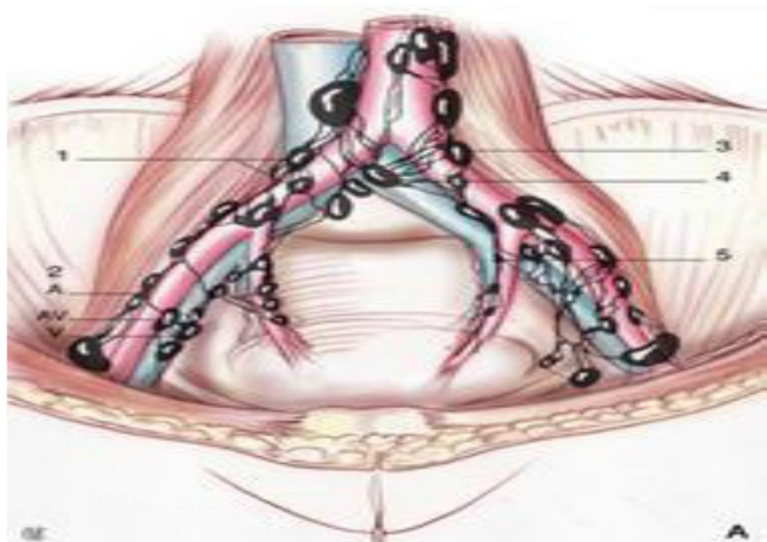


Figure 8A et B: Drainage lymphatique de la prostate (d'après Cunéo et Marcile)

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

C. Innervation:

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

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

Les nerfs de l'érection rejoignent alors les corps caverneux en passant de part et d'autre du sphincter strié et de l'urètre membraneux. Aux confins des voies urinaires et séminales, en contact étroit avec les voies nerveuses de la réponse sexuelle masculine, la prostate, au cours de ses modifications pathologiques, est fortement impliquée dans la survenue de troubles de la miction, de la continence et de la sexualité.

Au-delà de sa situation anatomique, la prostate partage avec les corps érectiles du pénis une vascularisation proche soumise aux mêmes modifications pathologiques et une innervation de même origine.

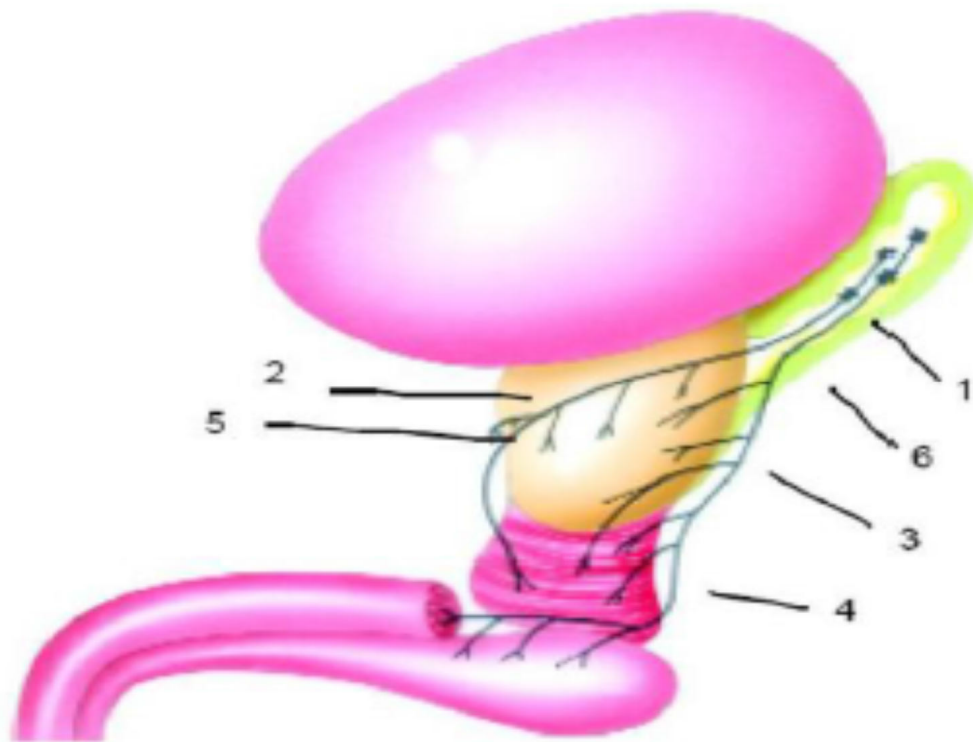


Figure9: Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRESGILVERNET)

II. RAPPELE MBRYOLOGIQUE

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

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

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

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

1. Au niveau de l'urètre distal:

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

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

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

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

3. Au niveau de l'urètre proximal:

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

Mc Neil.

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

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

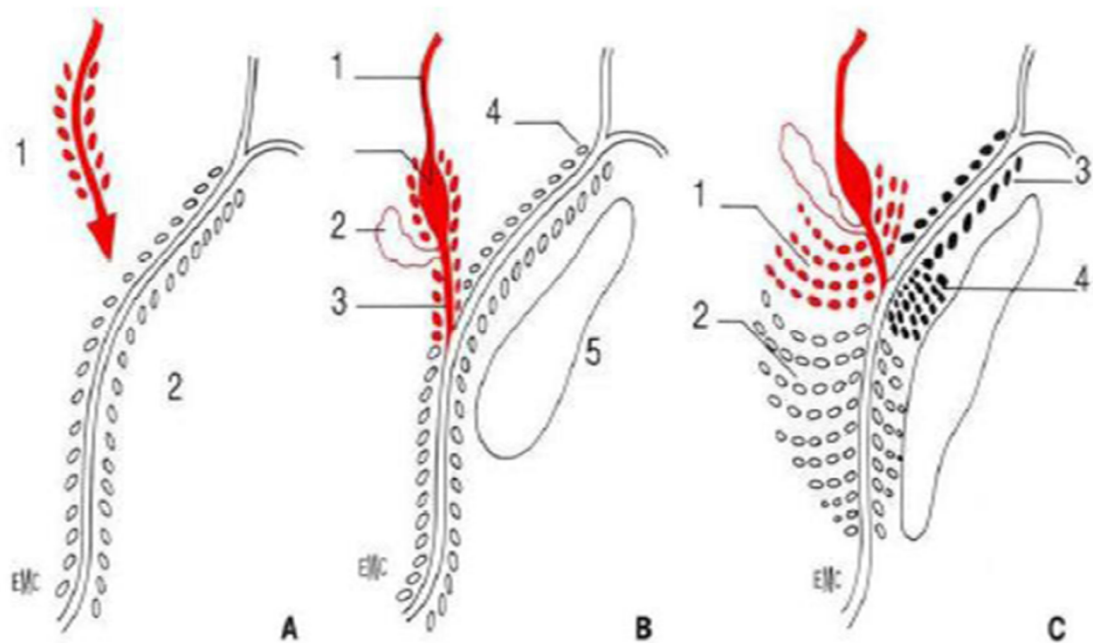


Figure 10: embryologie de la prostate.

A: le carrefour urogénital; 1.canal de wolf; 2.sinus urogénital;

B:voies génitale, le stroma et le tissu fibro-musculaire antérieur. 1. déférent et ampoule déférentielle; 2.vésicule séminale; 3.canal éjaculateur; 4.bourgeon glandulaire;

C:prolifération des zones centrales, périphériques et de transition; 1.zone centrale; 2.zone périphérique; 3.glande péri-urétrale d'Albarran; 4.zone de transition.

III. RAPPEL HISTOLOGIQUE

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

1. La capsule prostatique:

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

2. Les glandes prostatiques:

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

3. Le stroma myo-élastique:

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

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

4. La zone centrale:

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

5. La zone périphérique:

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

6. La zone de transition:

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

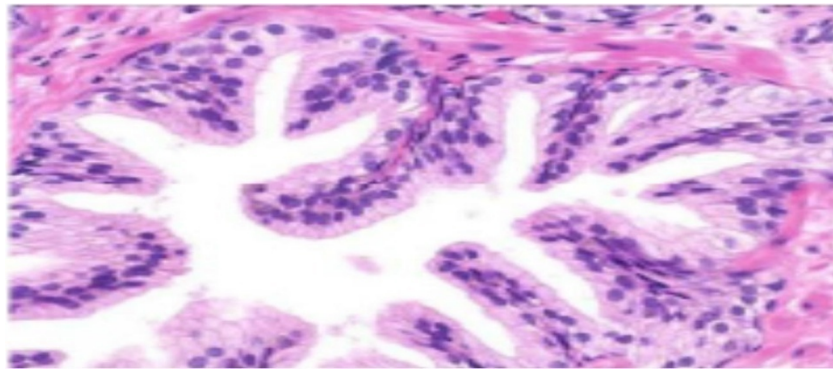


Figure11: Coupe transversal de la glande prostatique [17]

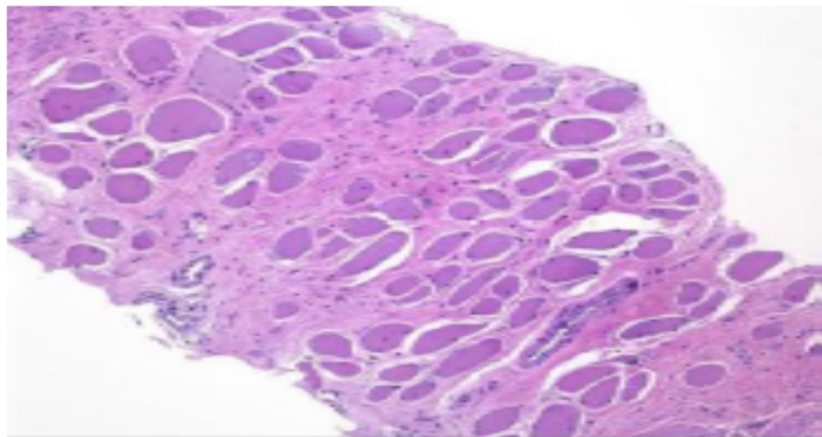


Figure12: Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate [17]

IV. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La prostate est un organe sexuel secondaire, c'est une glande exocrine qui secrète 60% du liquide séminal [18]. Les principaux composants sécrétés par la prostate sont:

1/Antigène spécifique de la prostate PSA

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

A. Origine du PSA

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

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

B. Rôle physiologique du PSA

Produite par les glandes prostatiques, Le PSA est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal où il intervient dans la liquéfaction du sperme et facilite le déplacement des spermatozoïdes. [20]

2. Phosphatase acide prostatique : PAP

1. Protéine de sécrétion prostatique (PSP94)
2. L'acide citrique, le zinc, la spermine, les prostaglandines, Albumine, alpha 1 acide glycoprotéine, alpha 2 glycoprotéine; composés azotés

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

La croissance du tissu prostatique est hautement hormono-dépendante, sous contrôle des androgènes, et des œstrogènes à un moindre degré. Cette théorie de l'hormono-dépendance est ancienne, initialement suggérée par le fait qu'une castration entraînant une diminution des taux de testostérone permettait la régression des cancers. [21]

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

V.MARQUEURS BIOLOGIQUES

1. Antigène prostatique spécifique(PSA)

A.Introduction:

Le PSA n'est sécrété théoriquement que par la prostate, il existe en principe dans le sperme où il joue son rôle de liquéfaction du coagulum séminal. Sa fraction circulante dans le sang est un million de fois plus faible.

C'est un marqueur d'organe mais il est largement utilisé dans la prise en charge du CaP en matière de dépistage, de diagnostic, de surveillance et de pronostic.

B.La découverte du PSA :

La protéine a été décrite pour la première fois par Flocks en 1960 et a été utilisée pour la recherche de marqueur de sperme chez les femmes violées.

Ce n'est qu'en 1970, que Ablin a isolé la protéine telle que connue jusqu'à nos jours.

En 1980, Papsidero a détecté le PSA à des taux très élevés au cours des CaP métastatiques. Mais ce n'est qu'en 1987 que l'utilisation du PSA a été standardisée en tant que marqueur tumoral. [58]

C.Origine:

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

Une élévation du taux de PSA peut être observée parfois au cours des cancers du sein ou encore dans les hépatites.

Ils agissent d'une glycoprotéine de la famille des kallikreines, son poids moléculaire est de l'ordre de 33 KD, et sa demi-vie de 2 à 3 jours.

Le gène de PSA est sous dépendance androgénique.

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

2. Différentes formes:

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

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

En effet, il existe une corrélation inverse entre le rapport PSA libre/PSA totale et le risque du cancer.

Plus ce rapport est augmenté, plus il est lié à une HBP alors que le risque du cancer est élevé si le rapport est diminué. [59]

Cette corrélation est d'autant plus forte que l'âge est inférieur à 64 ans et le taux de PSA est compris entre 4 et 10 ng/dl.

3. Utilisation:

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

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

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

Figure13: Valeur prédictive positive du PSA pour le cancer de la prostate [60]

4. Les autres marqueurs biologiques : [58]

A. Les formes dérivées du PSA:

❖ Pro PSA:

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

❖ BPSA:

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

❖ PSA libre intact:

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

❖ PCA3:

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

Le test diagnostique consiste soit à une détection directe des cellules cancéreuses porteuses du gène PCA3, soit le signal tumoral est rapporté au

Signal épithélial (ARNm urinaire du PCA3/ARNm urinaire du PSA). Ce qui détermine le scorePCA3.

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.

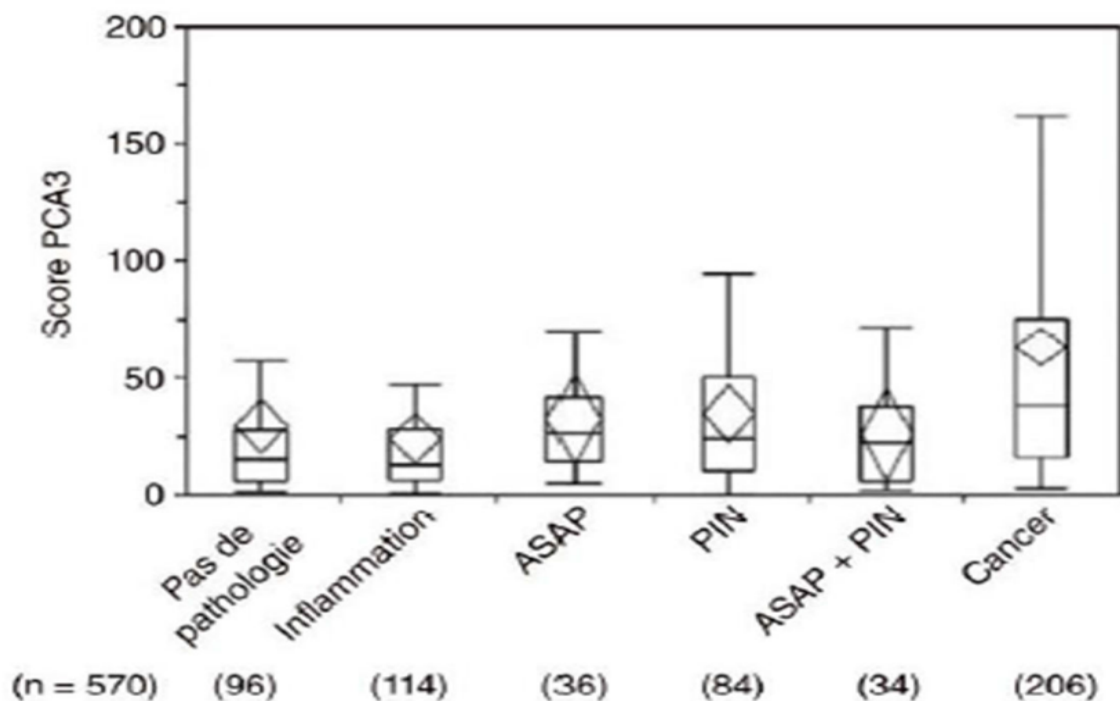


Figure14:Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés

❖ Humain Kallikrein 2:

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

B.Densité du PSA:

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

Un résultat supérieur à 0.15ng/ml/cm³ est évocateur du cancer.

VI. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1. Etats précancéreux:

Il s'agit des lésions de néoplasie intra-épithéliales de haut grade présentant un risque potentiel de transformation en adénocarcinome.

Ces lésions sont caractérisées par une prolifération des cellules épithéliales bordant les canaux et les acini, ces cellules ayant des anomalies cyto-nucléaires.

A noter que la prolifération, quoi qu'anormale, respecte la lame basale et l'architecture canalaire.

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

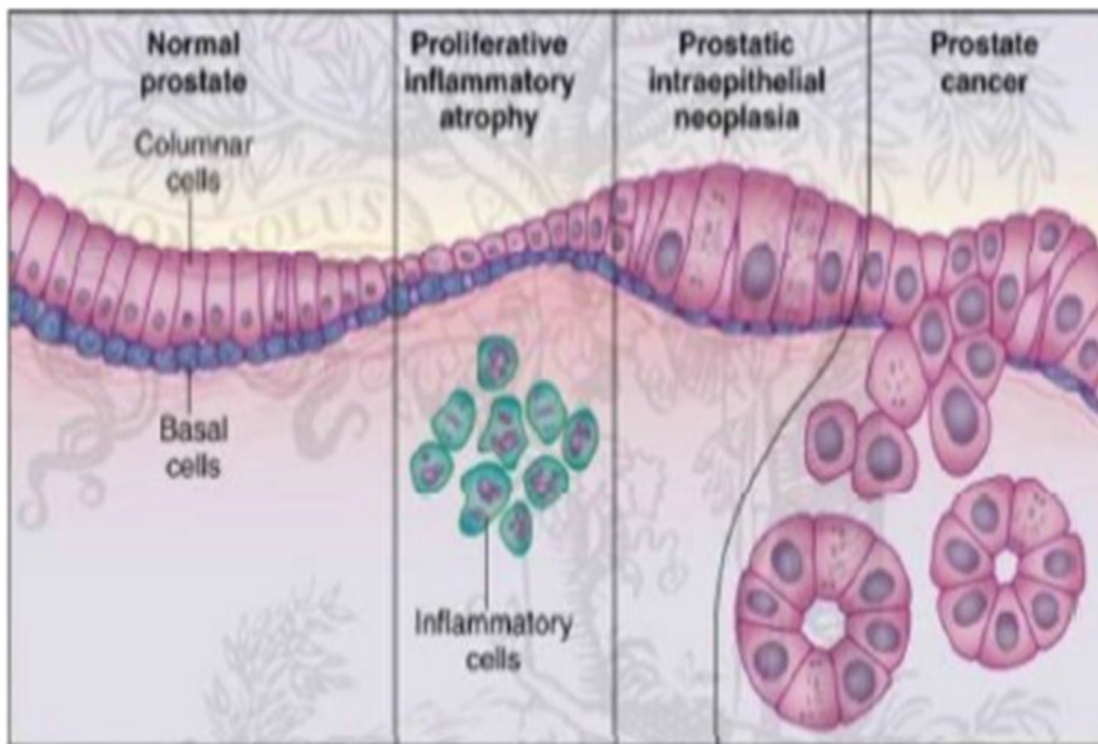


Figure15: Grading histologique [61]

2. L'adénocarcinome:

A. Les aspects moléculaires:

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

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

B. Les aspects anatomopathologiques:

a. Introduction:

C'est le type histologique le plus fréquent, ils'agit d'une tumeur épithéliale qui se développe à partir des acini. Il se localise préférentiellement au niveau de la zone périphérique dans 70% des cas, 10% dans la zone centrale et 20% dans la zone de transition. Mais il est admis que le cancer est multifocal dans 85% des cas.

Le diagnostic du cancer est porté devant des anomalies architecturales et cytonucléaires établies [62], dont le critère le plus important est l'absence des cellules basales.

b. Le grading histologique:

Les tumeurs sont classées en 5 grades histologiques à malignité croissante selon le stade de la dédifférenciation tissulaire.

Le grade 1 est défini par une prolifération monotone de glandes simples arrondies et étroitement regroupées.

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

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

Dans le grade 4, les glandes sont désorganisées, fusionnantes et infiltrantes.

Elles sont réparties en massif, en cordons. Alors que dans le grade 5, on note la perte de toute forme de glandes ou de lumières glandulaires, il s'agit d'une plaque de cellules tumorales avec nécrose centrale.

Les grades 4 et 5 sont considérés comme peu différenciés. (figure 16, 17)

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

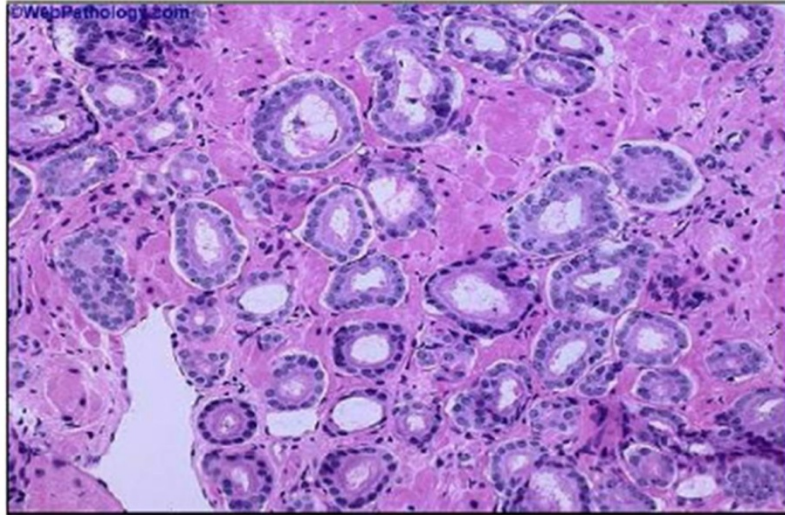


Figure 16 : Foyer carcinomateux grade2 [61]

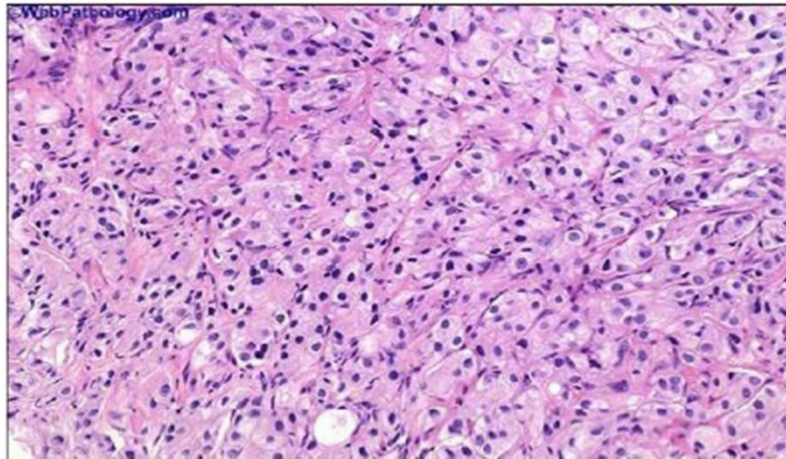


Figure17:Foyer carcinomateux grade 5 [61]

c. Le score de Gleason (GS):

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

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

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

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

Ce score est fondé sur trois règles:

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

Ce système repose sur l'interprétation de la disposition architecturale de la prolifération tumorale observée à faible grossissement (objet×4et/ou10), sans tenir compte des aspects cytologiques de la tumeur. Seuls les deux grades architecturaux les plus représentés, allant du grade1 le plus différencié au grade5 le moins différencié, étaient pris en compte pour définir le score de Gleason. [64]

Le grade1 est ainsi pratiquement identique à la glande normale et ne se distingue que par des modifications cellulaires, le 3 voit apparaître des petites glandes presque jointives, le 5 une destruction complète des glandes et la présence uniquement d'amas cellulaire tumoral.

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

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

- Les tumeurs de score de Gleason 6 (3–3): tumeurs peu différenciées et peu agressives;
- Les tumeurs de score de Gleason 7 (3–4 ou 4–3) moyennement différenciées: dans cette catégorie, les tumeurs de score de Gleason 4–3 sont plus agressives que les tumeurs de score 3–4;
- Les tumeurs regroupant les tumeurs de score de Gleason 8–9–10, tumeurs très indifférenciées et très agressives.
- Ce score de Gleason s'applique à tout tissu tumoral prostatique mais le mode de recueil de ce tissu donne lieu à une constitution différente de ce score:
- Sur les biopsies de prostate qui ne reflètent qu'une partie de la glande prostatique, le score de Gleason est constitué sur chaque biopsie présentant de la tumeur par la somme du grade le plus représenté et du grade le plus élevé. Quand le grade 4/5 est prédominant, les grades 2/3 sur moins de 5% de la biopsie doivent être ignorés.
- Sur la pièce de prostatectomie totale où l'ensemble du tissu prostatique est analysé, le score de Gleason est calculé comme la somme des grades des deux foyers les plus représentés. S'il existe une population de grade 2/3 représentant moins de 5% de la tumeur, son

grade n'est pas inclus au score de Gleason. S'il existe au sein de la tumeur, un troisième foyer tumoral de grade 4/5 différent des deux premiers, son grade de Gleason doit être indiqué ainsi que le pourcentage de tumeur qu'il représente (même s'il représente moins de 5% de la tumeur) en plus du score de Gleason des deux foyers principaux.

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

➤ **Grade1:**

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

➤ **Grade2:**

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

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

➤ **Grade3:**

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

➤ **Grade4:**

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

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

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

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

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

➤ **Grade5:**

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

L'aspect de comédo carcinome caractérisé par des massifs tumoraux pleins ou cribriformes renfermant des foyers de nécrose tumorale éosinophile avec la présence de cellules tumorales nécrosées est également gradéen 5. [64] (figure18, 19)

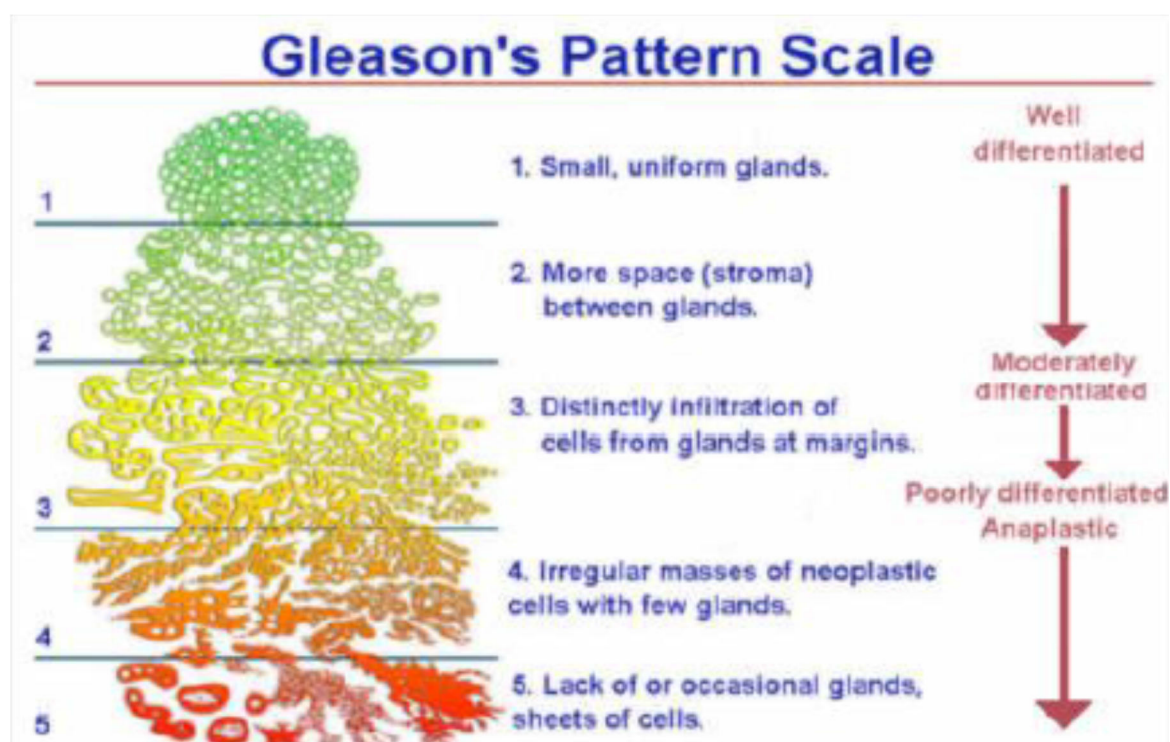


Figure18: Représentation histologique du GS

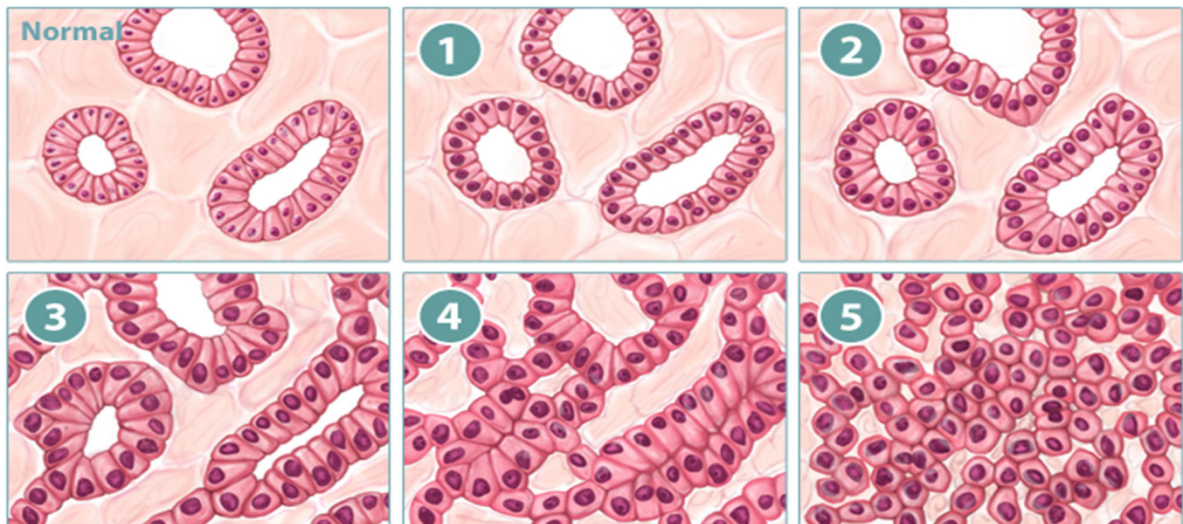


Figure 19 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason [65]

Le système de notation Gleason a acquis une reconnaissance mondiale permettant une approche plus individualisée des patients atteints d'un cancer de la prostate.

En 2005, la Société internationale de pathologie urologique (ISUP) a effectué les premières révisions du système de notation. Par la suite, sur la base des nouvelles découvertes dans les aspects pathologiques et cliniques du cancer de la prostate, ainsi que de la nature changeante du cancer de la prostate en partie grâce à un dépistage robuste, il était nécessaire que les experts reconsidèrent l'approche du cancer de la prostate.

En novembre 2014, les experts de l'ISUP et les responsables cliniques du cancer de la prostate de 17 pays ont organisé une conférence de consensus à Chicago, Illinois, États-Unis. La conférence de consensus a défini différents modèles de grade et proposé l'adoption d'un nouveau système de classification du cancer de la prostate. (26,27)

Nouveaux modèles morphologiques de système de notation et composition de modèle de groupe de notation (2014):

➤ **Groupe de notation 1** (score de Gleason 6) - Seulement des glandes discrètes bien formées individuelles.

➤ **Groupe de notation 2** (score de Gleason $3 + 4 = 7$) - Glandes relativement bien formées avec un moindre composant de glandes mal formées / fusionnées / cribriformes.

➤ **Groupe de notation 3** (score de Gleason $4 + 3 = 7$) - Glandes mal formées / fusionnées / cribriformes avec un moindre composant de glandes bien formées.

➤ **Groupe de notation 4** (score de Gleason 8) Seules les glandes mal formées / fusionnées / cribriformes ou les glandes principalement bien formées avec un composant inférieur manquant de glandes ou manquant de glandes avec un composant moindre de glandes bien formées.

➤ **Groupe de notation 5** (scores de Gleason 9-10) - Absence de formation de glandes (ou de nécrose) avec ou sans glandes mal formées / fusionnées / cribriformes.

d. L'extension:

La tumeur franchit la capsule puis la graisse périprostatique, dans la majorité des cas par la partie postéro-latérale à travers les espaces péri nerveux.
[66]

Puis vers les vésicules séminales par contiguïté ou rarement par métastase.

L'atteinte du col vésical, du trigone et des uretères n'est observée que dans les tumeurs localement avancées.

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

Les métastases se font en général au niveau du squelette axial suivant les plexus veineux pré-vertébraux. Les autres métastases sont beaucoup plus rares. [67]

e. Les aspects cliniques:

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

La progression locale de la tumeur peut faire apparaître une hémospémie ou une diminution du volume de l'éjaculat par extension aux canaux éjaculateurs.

La dysérection peut s'annoncer plus tard au cours de l'évolution après envahissement extra-capsulaire et mise en jeu des bandelettes neuro-vasculaires.

Aux stades avancés, l'envahissement loco-régional peut se traduire par des douleurs lombaires uni ou bilatérales voire l'insuffisance rénale obstructive.

Les métastases à distance se traduisent cliniquement par des douleurs osseuses, une anémie par envahissement médullaire, œdème génitale par compression du courant lymphatique ou de la veine iliaque, douleur rachidienne par compression radiculaire, ces métastases peuvent être le mode de découverte du cancer. [68]

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

3. La marge chirurgicale positive:

A. Définition:

La MCP est définie par la présence de cellules tumorales au contact de la limite d'encre de la pièce de prostatectomie. [69]

B. Implications cliniques et thérapeutiques:

La recherche de marges négatives est l'objectif du chirurgien, mais ce la ne garantit par le succès de la prostatectomie. Cependant, de nombreuses études suggèrent que la présence de marges positives augmente le risque de récurrence.

Des études avec de très larges cohortes ont identifié les marges positives comme un facteur pronostique indépendant de récurrence biologique.

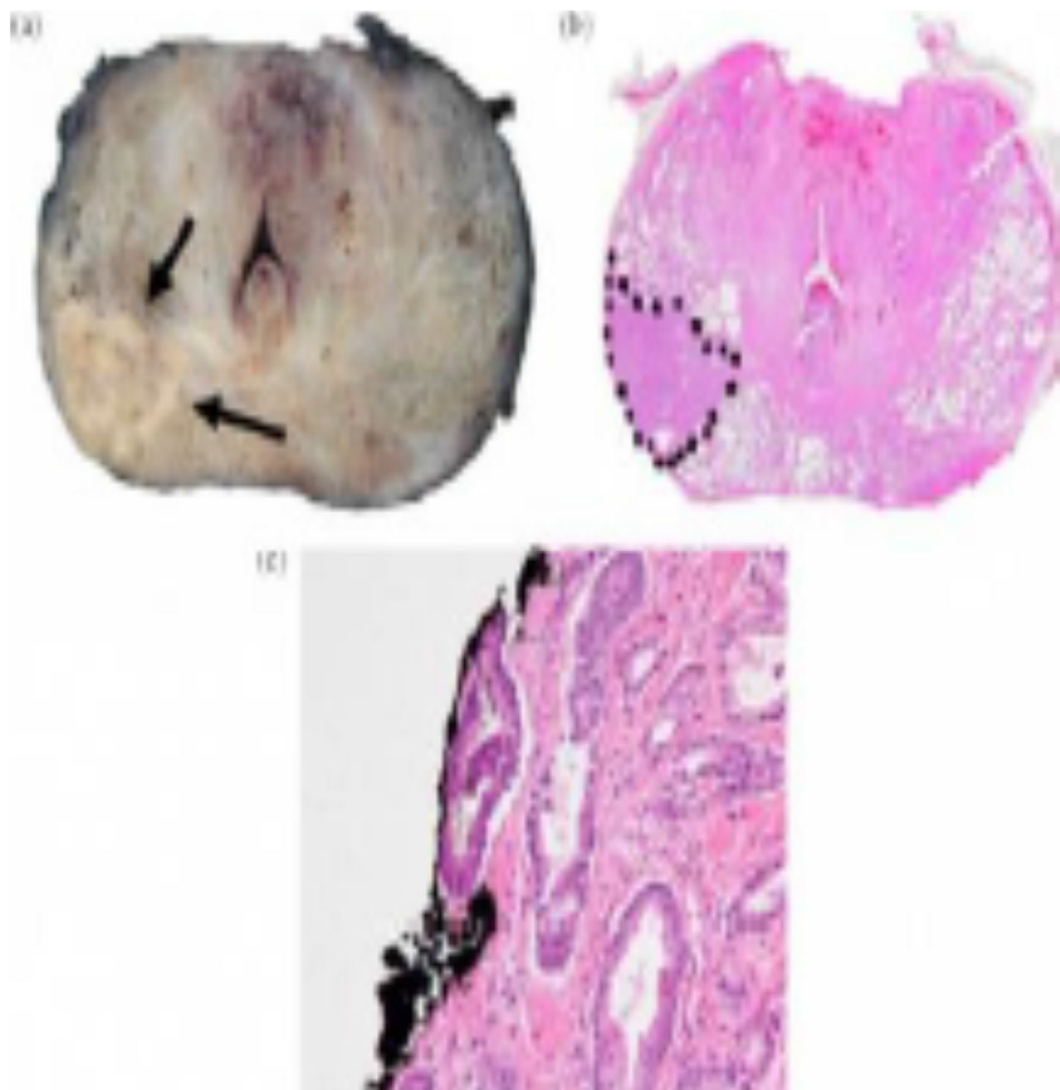


Figure20 :(a), (b), (c)marges chirurgicales positives

VIII. DEPISTAGE INDIVIDUEL OU DIAGNOSTIC ULTRAPRECOCE

1. Introduction:

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

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

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

Mais on doit prendre en considération la population saine qui pourrait pâtir de la stratégie de dépistage et enfin les autres maladies qui pourraient être prioritaire selon leur impact social [70].

T

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

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

2. Situation actuelle du sujet:

Ce cancer représente la cinquième cause de tumeur masculine tous âges confondus dans le monde, et la 2^{ème} dans les pays industrialisés.

L'incidence est passée en France de 8/100000 en 1950 à 480/100000 en 2000.

Mais il est important de garder dans l'esprit que la prévalence du cancer clinique est largement inférieure à celle des cancers autoptiques. En effet, les séries autoptiques parlent de la présence du cancer chez 55% des hommes dans leur 5^{ème} décennie et chez 64% dans leur 7^{ème} décennie [72].

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

Albertson [67] a montré dans une étude de 223 patients porteurs du cancer, simplement surveillés et suivis pendant 21 ans, que 91% étaient décédés mais seulement 16% d'entre eux l'étaient par cancer prostatique. En plus, la faible valeur prédictive positive du PSA conduit à biopsier 8 fois sur 10 des patients

qui ne sont pas porteurs du cancer.

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

En effet, les études prospectives réalisées spécifiquement à ce sujet ont montré des résultats contradictoires : une baisse de la mortalité de 62%et21% pour les études canadienne [73] et européenne [74] respectivement, contre une baisse non significative dans l'étude américaine [75].

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

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

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

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

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

- Pas de dépistage systématique du cancer de la prostate.
- Dépistage individuel après information objective pour ne pas laisser méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate.
- Le dépistage repose sur le toucher rectal et sur le dosage du PSA.
- Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans).
- Le dépistage peut si non être recommandé chez les hommes âgés de 50 ans à 74 ans, si l'espérance de vie est > 10 ans.
- Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères.
- Si le PSA est > 4 ng/mL, une consultation urologique est recommandée pour avis, en vue de l'indication d'une biopsie prostatique échoguidée (12 prélèvements).

IX. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

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

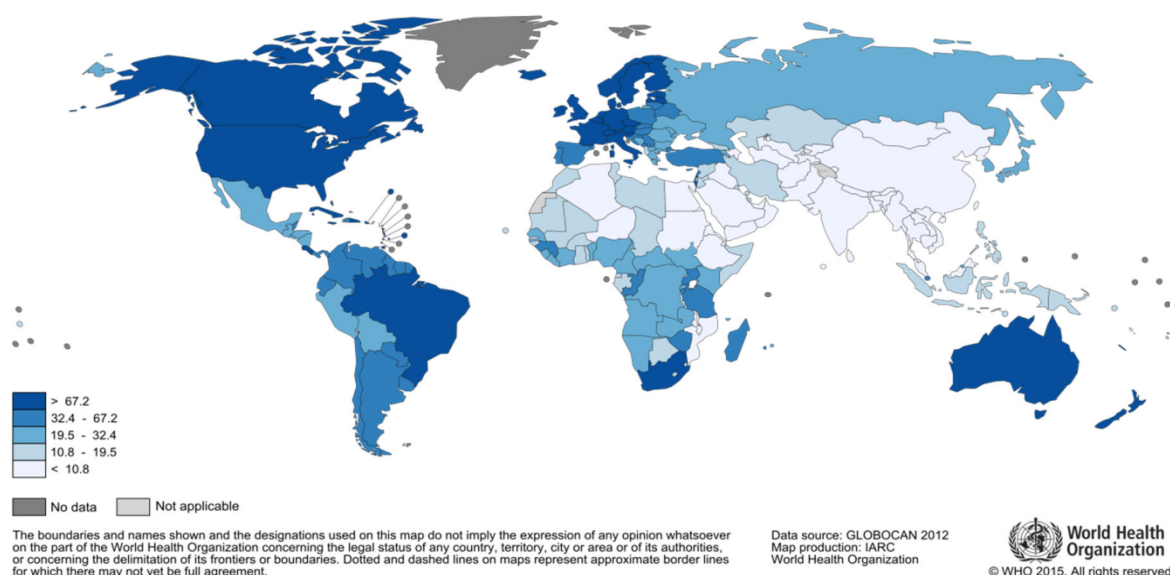


Figure21: Worldage-standardized prostate cancer incidence by country (rate per100,000 men).[Source:GLOBOCAN2012]

1. Incidence

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important par sa fréquence. En 2012, selon les données statistiques Globocan 2012, le nombre de cas de cancer de prostate diagnostiqué dans le monde était d'environ 1,1 million avec un nombre de décès estimé à 307 000. [22]

Ce qui le place au deuxième rang de cancer le plus fréquent chez l'homme.

L'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis et au Canada

Les données sur le cancer de la prostate dans les pays du Maghreb sont rares.

Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique. [28,29]

Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'HMIMV de Rabat. Elle avait comme objectif d'établir le profil épidémiologique des cancers de la prostate diagnostiqués dans le service. Cette série était la première à rapporter des caractéristiques locales de cette affection, sur un échantillon de 258 cas. [30]

Sur une période de 6ans, 258 patients sur 1 070 avaient un ADK prostatique ce qui correspond à un taux d'incidence de 24,11%.

En 2005, selon les données statistiques du registre des cancers de Rabat, l'incidence du cancer de la prostate à Rabat est nettement supérieure à celle retrouvée dans d'autres registres du Maghreb mais elle reste très inférieure aux incidences observées dans les pays occidentaux où l'incidence du cancer de la prostate dépasse même celle du cancer pulmonaire. Ceci est dû essentiellement à la pratique de plus en plus répandue du dépistage par la PSA dans ces pays.

C'est le deuxième cancer chez l'homme en termes de fréquence (16,7%) après le cancer pulmonaire.

Durant la période de l'étude, un nombre total de 64 cas de cancer de la prostate a été enregistré, soit une incidence brute de 20,9 pour 100 000 hommes et une incidence standardisée sur la population Marocaine de 17,9 pour 100 000 hommes. Le taux standardisé sur la population Mondiale était de 23,3 pour 100 000[23]. Tableau 2

Tableau 2 - Incidence du cancer de la prostate. Registre des cancers de Rabat 2005.

	Hommes
Nombre de cas	64
Incidence brute (pour 100 000)	20,9
Incidence standardisée sur la population mondiale (IC à 95%)	23,3 (17,6-29,1)
Incidence standardisée sur la population marocaine (IC à 95%)	17,9 (13,4-22,3)
Risque cumulé 0-74 ans (%)	3,0

Selon les données statistiques du registre des cancers de la région du grand Casablanca pour la période 2008-2012, 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 [22].

Figure 22

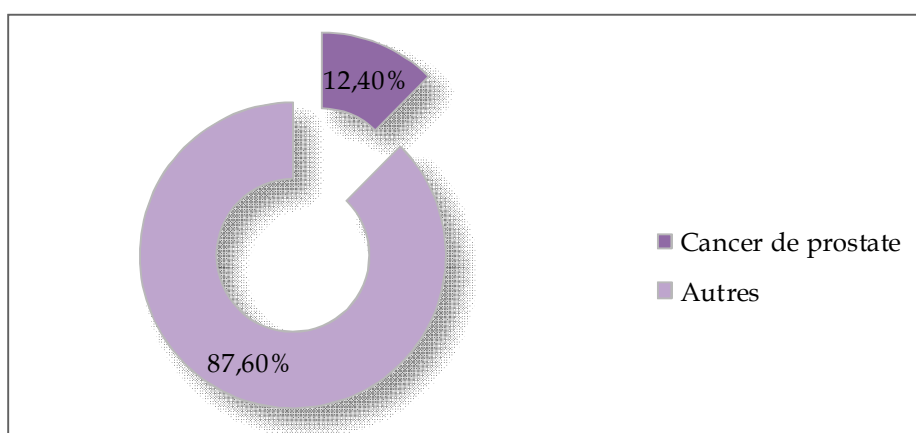


Figure 22: proportion du cancer de la prostate parmi les autres localisations chez l'homme, registre des cancers du grand casablanca 2008 - 2012.

Durant la période de l'étude (2008-2012), un nombre total de 1 343 cas de cancer de la prostate a été enregistré, 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[22]. Tableau 3

Tableau 3 : Incidence Brute, Standardisée Et Cumulée Du Cancer
De La Prostate, Registre Des Cancers Du Grand Casablanca 2008 - 2012.

Paramètre	Résultat
Nouveaux cas	1343,0
Incidence brute	13,6
Incidence standardisée sur la population Maroc	11,3
Incidence standardisée sur la population Monde	18,8
Incidence cumulée 0-64 ans	0,6
Incidence cumulée 0-74 ans	2,3

2. Variations avec l'âge:

L'incidence du cancer de la prostate croît fortement avec l'âge.

Selon les données statistiques du registre des cancers de Rabat 2005, près de la moitié des cas est diagnostiquée entre 65 et 74 ans. L'âge moyen des patients est de 69,3 ans (âge médian : 70 ans).

Le cancer de la prostate est peu fréquent avant 55 ans (8% des cas), mais son incidence augmente rapidement avec l'âge par la suite pour atteindre près de 300 cas pour 100 000 après 75 ans[23]. (figure23)

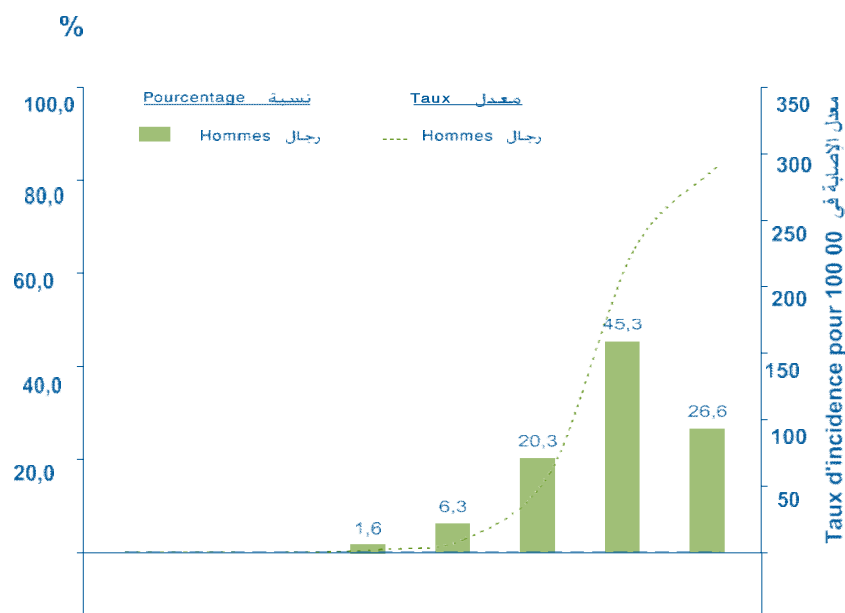


Figure 23 : Distribution et incidence du cancer de la prostate par tranches d'âge. Registre des cancers de Rabat 2005.

Selon les données statistiques du registre des cancers de la région du grand 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. [22].Figure 24

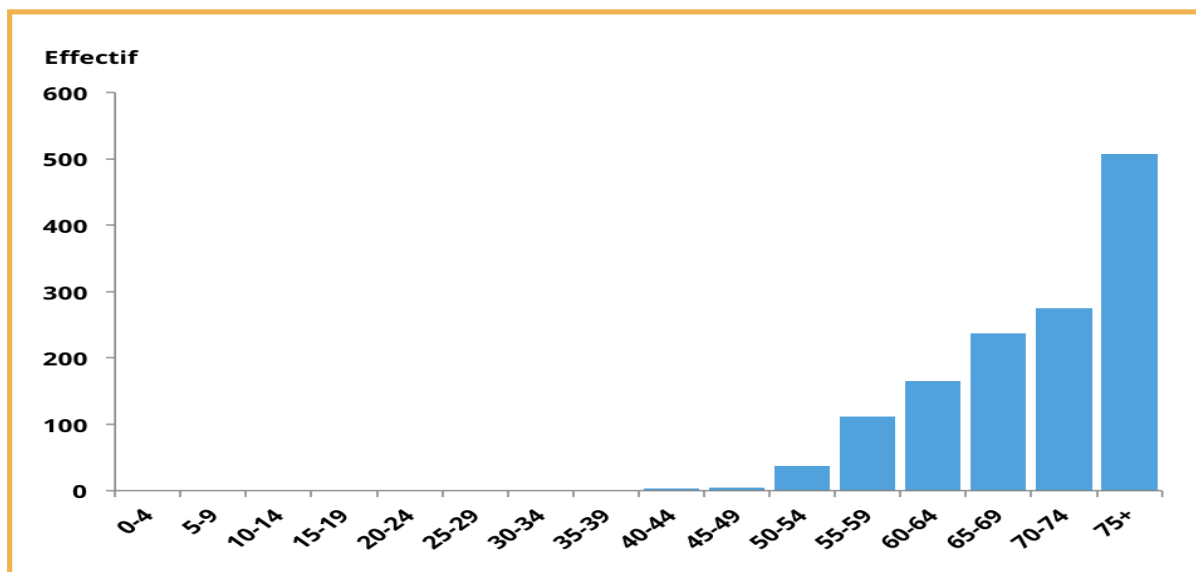


Figure 24 : Répartition Du Nombre De Cas De Cancer De La Prostate
Par Tranches D'âge, Registre Des Cancers Du Grand Casablanca 2008 - 2012.

3. Type histologique

Tableau 4 : Cancer de la prostate : Types histologiques.

Registre des cancers de Rabat 2005. [23]

Type	Nombre de cas	%
Adénocarcinome SAI*	60	93,7
Carcinome épidermoïde	1	1,6
Carcinome indifférencié	1	1,6
Carcinome SAI*	2	3,1

* sans autres information

4. La mortalité

La mortalité induite par le cancer de la prostate est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Figure25). [34,35]

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

En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000.

Avec 8 950 décès en 2009, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon.

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans. (Figure26)

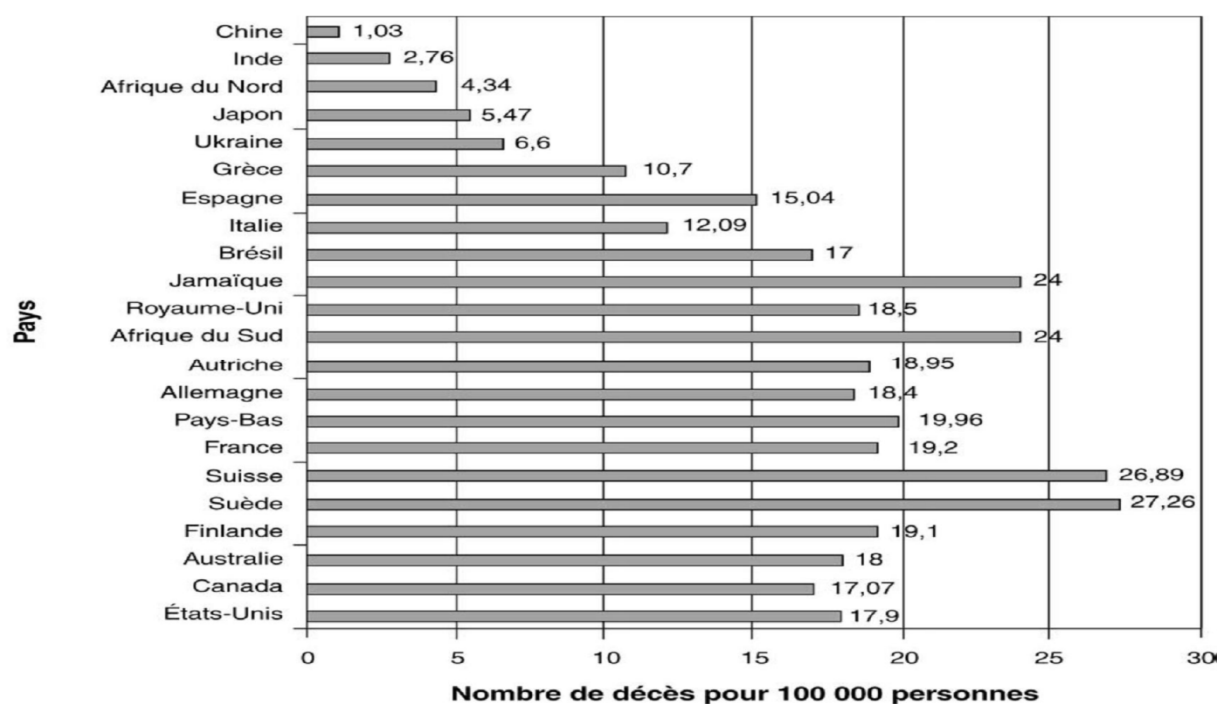


Figure25: Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge)
(statistiques année 2000)

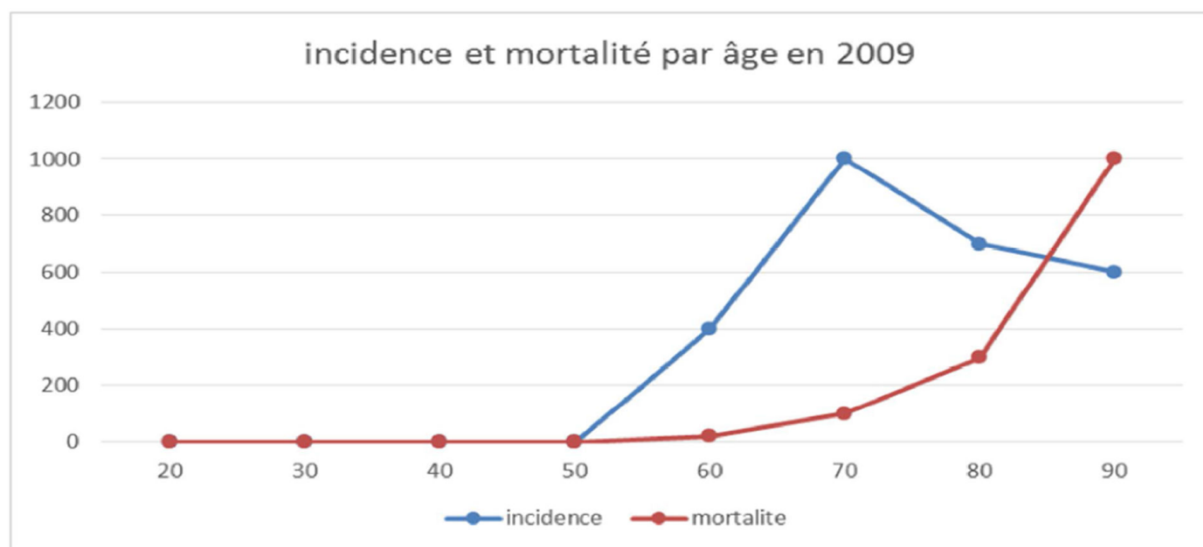


Figure26: Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

5. Facteurs de risque

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

La biologie moléculaire a permis une nouvelle approche de ces facteurs de risques, en montrant que les individus avaient un risque différent selon leur profil génétique. Ainsi la constitution génétique particulière d'un individu (selon les polymorphismes dont il est porteur) l'expose ou au contraire le protège de l'effet des carcinogènes. [36]

A. Facteurs familiaux et hérédité

a. Formes familiales et risqué pour les apparentés

Dès les années 1950, les travaux de Morganti avaient relevé l'existence d'agrégation familiale pour le cancer de la prostate. Ultérieurement, des études cas-témoins [37] et des analyses de ségrégation [38,39], ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie. [35, 40]

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1^{er} degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer. [41]

b. Gènes de prédisposition

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate(HPC1). [40]

En Europe, ils ont identifié en 1998 un locus de prédisposition nommé PCaP(pour gène prédisposant au cancer de la prostate/predisposing for cancer of the prostate)dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43). [25,38]

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

c. Cancer de la prostate et cancer du sein

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au 1er et au 2e degré à une femme présentant un cancer du sein. La comparaison, dans différents pays, des taux de mortalité par cancer de la prostate et cancer du sein a montré une corrélation: il existe un rapport de 0,6 entre le taux de mortalité du cancer de la prostate et celui du cancer du sein, ce chiffre étant assez constant d'un pays à l'autre. [44,45]

d. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance

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

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

➤ **Androgènes**

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

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

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

➤ **Vitamine D**

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

Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement. [47,48]

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

e. Facteurs environnementaux

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

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

➤ Aliments à risque

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

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

➤ Aliments protecteurs

Certains aliments ont été promus au rang de facteurs protecteurs, voire de véritables alicaments pour la prévention du cancer de la prostate, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de cancer de la prostate. [52]

- Polyphénols du thé vert

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols(epigallocatechin-3-gallate–EGCG) et leur action anti proliférative est double : propriétés pro apoptotiques démontrées expérimentalement[52] et inhibition de l'ornithine décarboxylase , enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate. [53]

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

- Phyto-estrogènes

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

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

Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes. [54]

- Lycopène

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

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

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

- Sélénium

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

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

Une prévention aux doses étudiées (200lg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive.

Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer. [56]

- Vitamine E

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires.

Son rôle protecteur par un mécanisme pro-apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études. [57]

X. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic du CaP est anatomo-pathologique.

1. Circonstances de découverte:

Selon les tade évolutif du CaP, le patient peut être:

A. Asymptomatique:

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

B. Symptomatique : (les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques)

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

a. Stade localement avancé:

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

b. Stade métastatique:

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

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

2. Le toucher rectal

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

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

3. Les examens paracliniques:

A. Bilan à visée diagnostique:

a. Bilan biologique:

• Dosage du PSA

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

À un seuil de 4ng/ml, elle est sensible dans 72,1%, spécifique dans 93,2% et sa valeur prédictive positive est de 25.1%.

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

Combinée au TR, la valeur prédictive positive est améliorée .Ainsi, quand le toucher rectal est normal, la VPP pour des concentrations de PSA inférieur à 4ng/ml, entre 4-10ng/ml et supérieur à 10ng/ml est respectivement de 9%, 37% et 48%. Ces valeurs sont de l'ordre 27%, 67% et 85% si le toucher rectal est anormal. [76]

b. Etude anatomo-pathologique des biopsies prostatiques:

Le CaP est un diagnostic anatomo-pathologique : les biopsies de prostate sont donc indispensables au diagnostic.

- **Indications:**

Les biopsies sont le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate (figure27).

Les biopsies prostatiques sont indiquées en cas d'anomalie du toucher rectal, un taux de PSA > 4 ng/ml ou la présence de néoplasie intra-épithéliale de haut grade ou d'atypie lors de biopsie précédente [70]

- **Préparation du malade:**

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

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

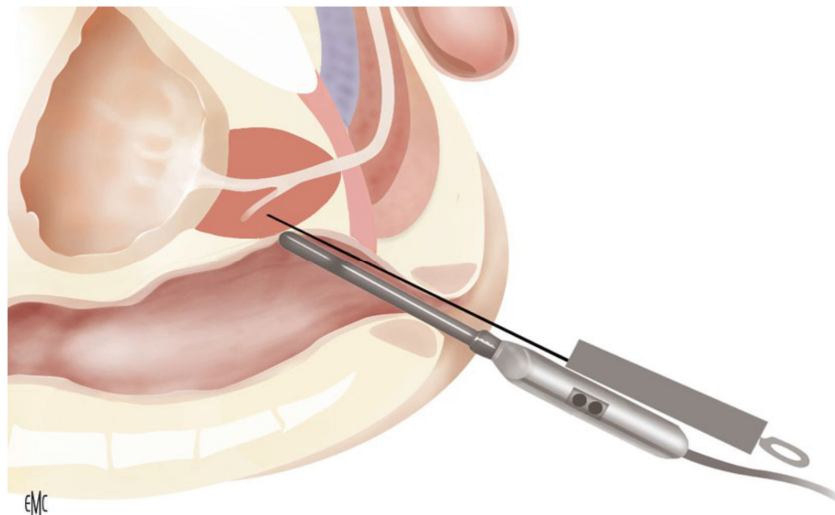


Figure27: Biopsies échoguidées par voie transrectale [10]

- **Equipement:**

- Echographie:**

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

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

Les formes isoéchogènes existent aussi et sont généralement en rapport avec des grades histologiques plus élevés, alors que les formes hyperéchogènes sont exceptionnelles [77].(Figure28)

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

L'échographie n'est plus un moyen de diagnostic, son rôle essentiel étant l'orientation d

- Pistolet à biopsie :**

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

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

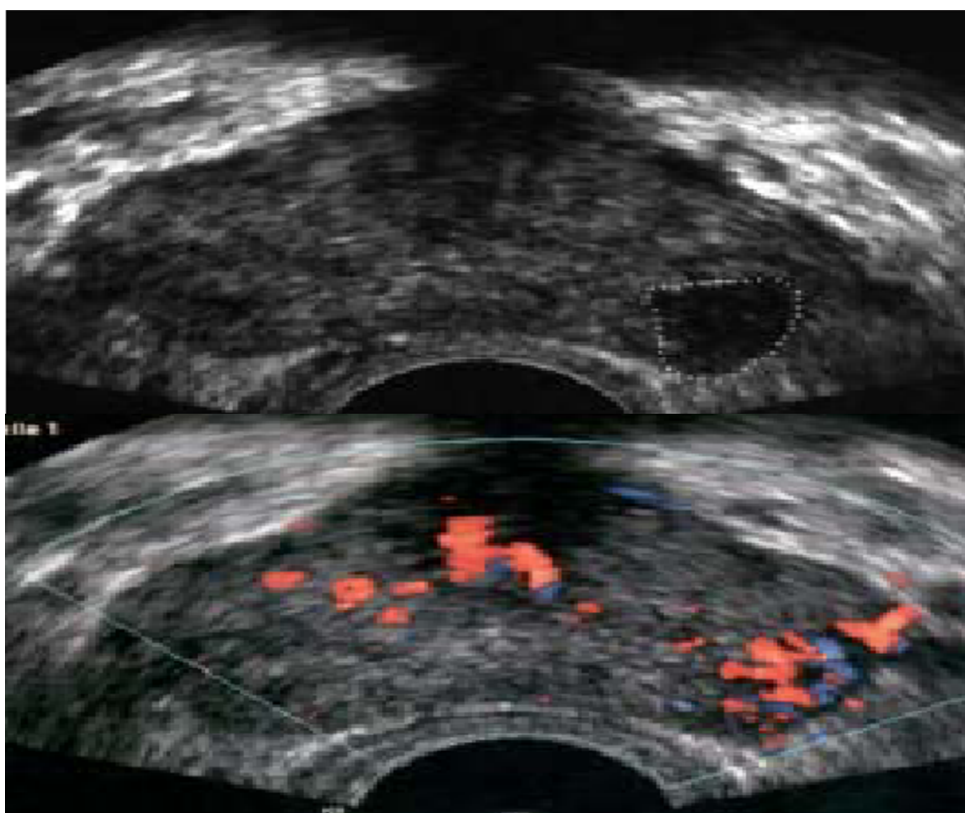


Figure 28 : image hypoechogène prostatique hypervascularisée au doppler
Technique de l'intervention :

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

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

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

En l'absence d'anomalie au toucher rectal, une cartographie prostatique en sextant avec 12 biopsies est suffisante, les biopsies de saturation (20 prélèvements en moyenne) n'ont prouvées aucun bénéfice en matière de dépistage [79].

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

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

- **Complications :**

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

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

L'incidence de l'infection varie de 1 à 4%, mais peut être évitée par lavement rectal [80] et antibioprophylaxie [81].

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

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

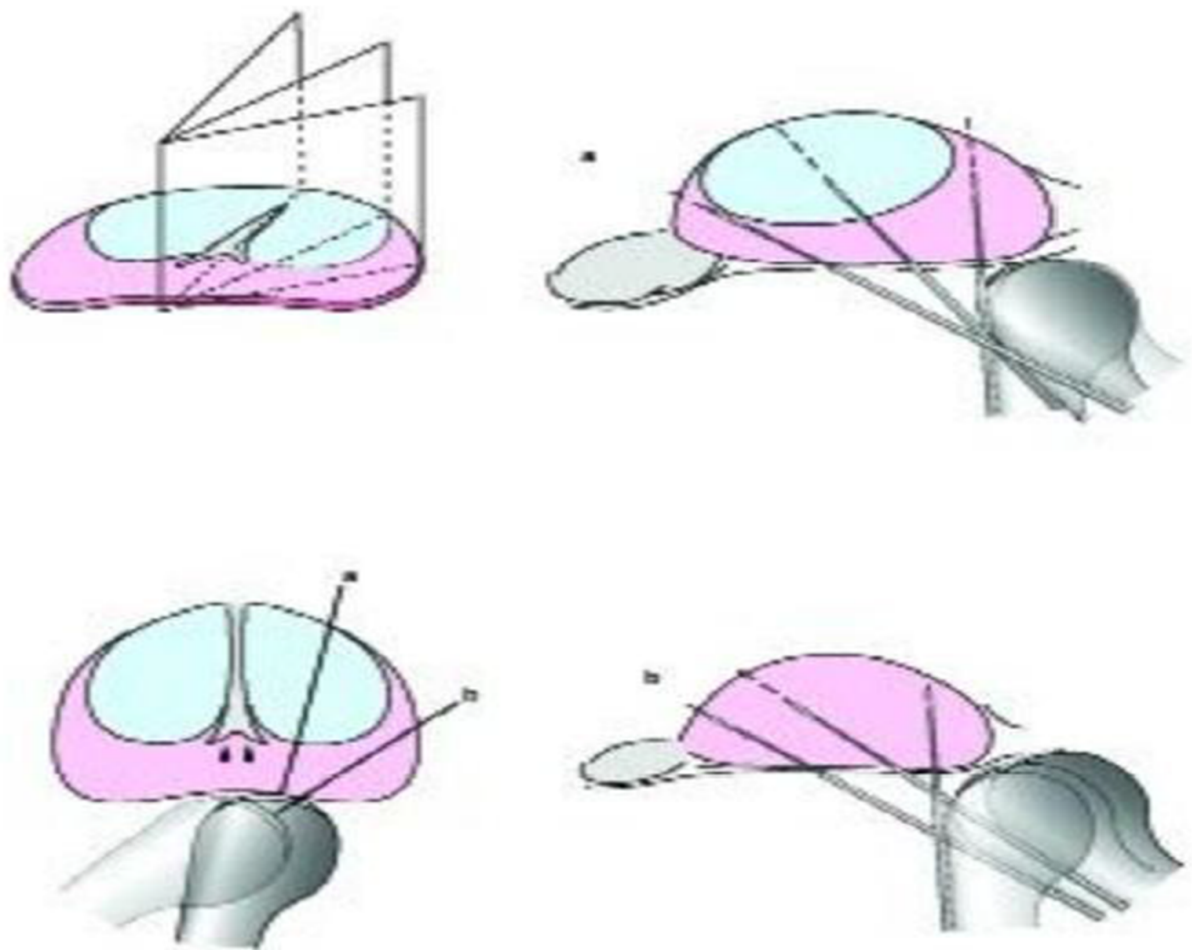


Figure 29 : orientation des biopsies prostatique [78]

- **Résultats anatomopathologiques:**

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

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

Aussi, l'existence d'une extension extracapsulaire ou engainement périnerveux sont des facteurs prédictifs de cancer localement avancé et doivent être mentionnés [79].

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

Selon les recommandations de l'AFU 2010, la présence d'atypie cellulaire sans foyer carcinomateux décelable doit faire pratiquer une deuxième série de biopsie, comportant 4 à 6 prélèvements additionnels au niveau de l'apex antérieur et de la zone transitionnelle en plus du schéma standard à 12 biopsies [77].

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

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

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

B. Bilan d'extension :

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

La tumeur est ensuite classée selon la classification TNM.

a. Bilan clinique :

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

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

b. PSA :

Le PSA est corrélé au stade du cancer et au volume tumoral. En effet, 70 à 80% des patients auront un cancer localisé à un taux de $\text{PSA} < 4 \text{ ng/ml}$, et seulement 50% lorsque ce taux est compris entre 4 et 10 ng/ml.

En parallèle, 50% des patients auront une extension extraprostatique à des valeurs de $\text{PSA} > 10 \text{ ng/ml}$, et 20% auront des métastases ganglionnaires au-delà de 20 ng/ml [67].

c. Biopsies prostatiques :

L'envahissement périnerveux et l'extension extra capsulaire biopsique sont présents dans 18-36% des biopsies et sont prédictifs de l'extension extra prostatique dans 50% des cas.

Le nombre de biopsies positives et la longueur du tissu tumoral sont faiblement corrélés au volume de cancer [83].

d. Imagerie :

- **Echographie endo-rectale :**

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

- **IRM :**

- **IRM pelvienne :**

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

L'inflammation, l'hémorragie post biopsie et l'expérience de l'opérateur affectent négativement cette fiabilité.

Alors que la spectroscopie en améliore le rendement en combinant l'imagerie à l'étude du métabolisme tissulaire.

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

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

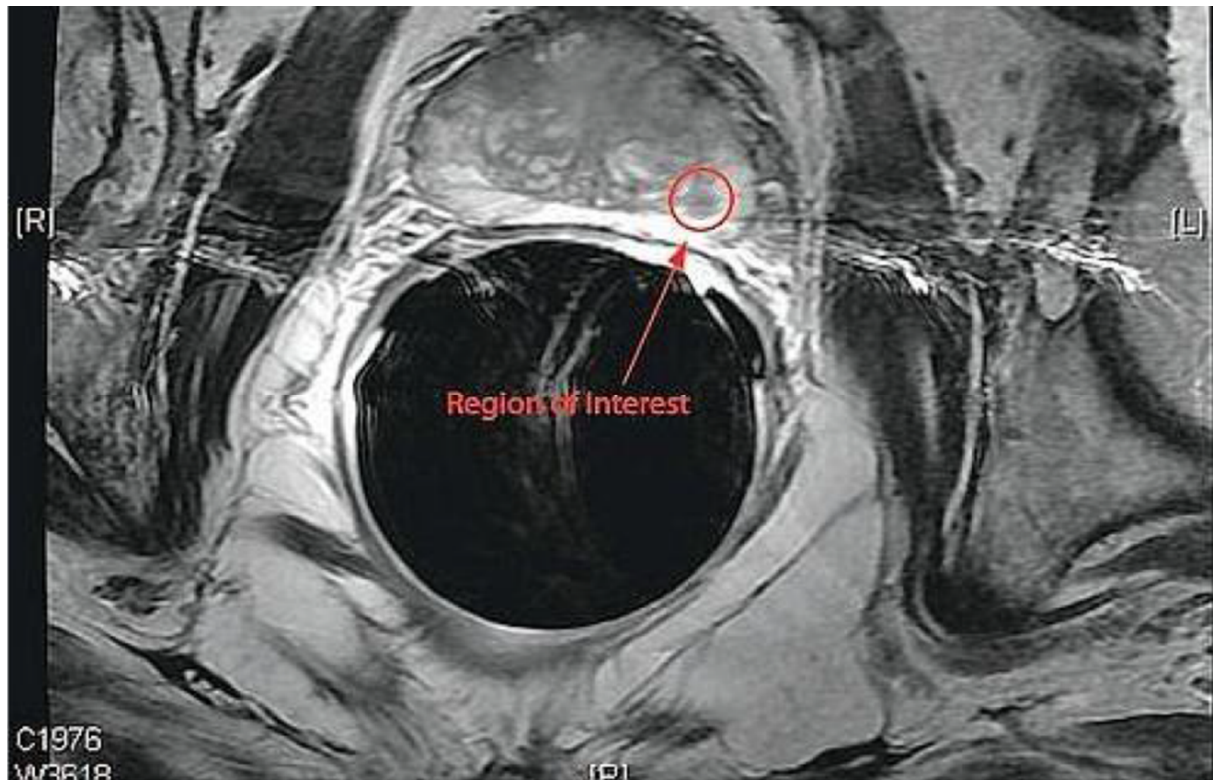


Figure 30 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite [84]

- **IRM du squelette:**

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

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

Actuellement, il est admis qu'une IRM du rachis, du bassin et mi-fémur permet de faire le diagnostic de métastases osseuses dans 80% des cas. [85]

- **Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :**

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

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

Le scanner est aussi utilisé pour le repérage des lésions osseuses retrouvées sur scintigraphie.

- **Scintigraphie osseuse :**

C'est l'examen de référence pour rechercher des métastases osseuses, elle est indiquée chez les patients symptomatiques ou avec un taux de PSA > 10ng/ml. [85]

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

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

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

- **TEP au 18F-choline ou au fluorure de sodium**

La TEP-choline détecte précocement les lésions osseuses infra- radiologiques (intra-médullaires) avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses [91]. 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.

La TEP au fluorure de sodium (FNa) est un examen réalisé avec un traceur osseux exclusif de sensibilité et spécificité équivalentes à la scintigraphie osseuse couplée à la tomoscintigraphie. Cet examen, beaucoup plus onéreux, est moins spécifique que la TEP-choline et ne détecte pas les métastases extra-osseuses.116

- **Curage ganglionnaire :**

C'est une étape très importante pour apprécier l'extension du cancer et prédire un stade tumorale: C'est l'expertise la plus exacte pour apprécier l'extension locorégionale du cancer ; comparé aux divers PET scan et à l'IRM corps entier.

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

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

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

Des localisations diverses ont été décrites dans la littérature: le long de la veine iliaque externe, dans la fosse obturatrice et le long des vaisseaux iliaques internes et leurs branches. [86]

De ce fait, l'optimisation des résultats nécessite un curage étendu aux trois régions, les limites de l'exérèse seront comme suit :

Le canal fémoral en bas, la bifurcation de l'artère iliaque commune en haut, la veine iliaque externe latéralement, et médialement ; la paroi vésicale inférieure, le fond de la fosse obturatrice et les vaisseaux iliaques internes.

Cependant, les patients avec un score de Gleason < 7 et un taux de PSA < 10ng/ml ont un très faible risque de développer des métastases ganglionnaire : un ganglion positif est considéré comme facteur de mauvais pronostic, et signe la présence de maladie tumorale concomitante à distance.

Ceci montre que le curage étendu aurait un bénéfice thérapeutique ou pronostique supplémentaire qu'un curage standard ;(figure 31).

- **Autres examens :**

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

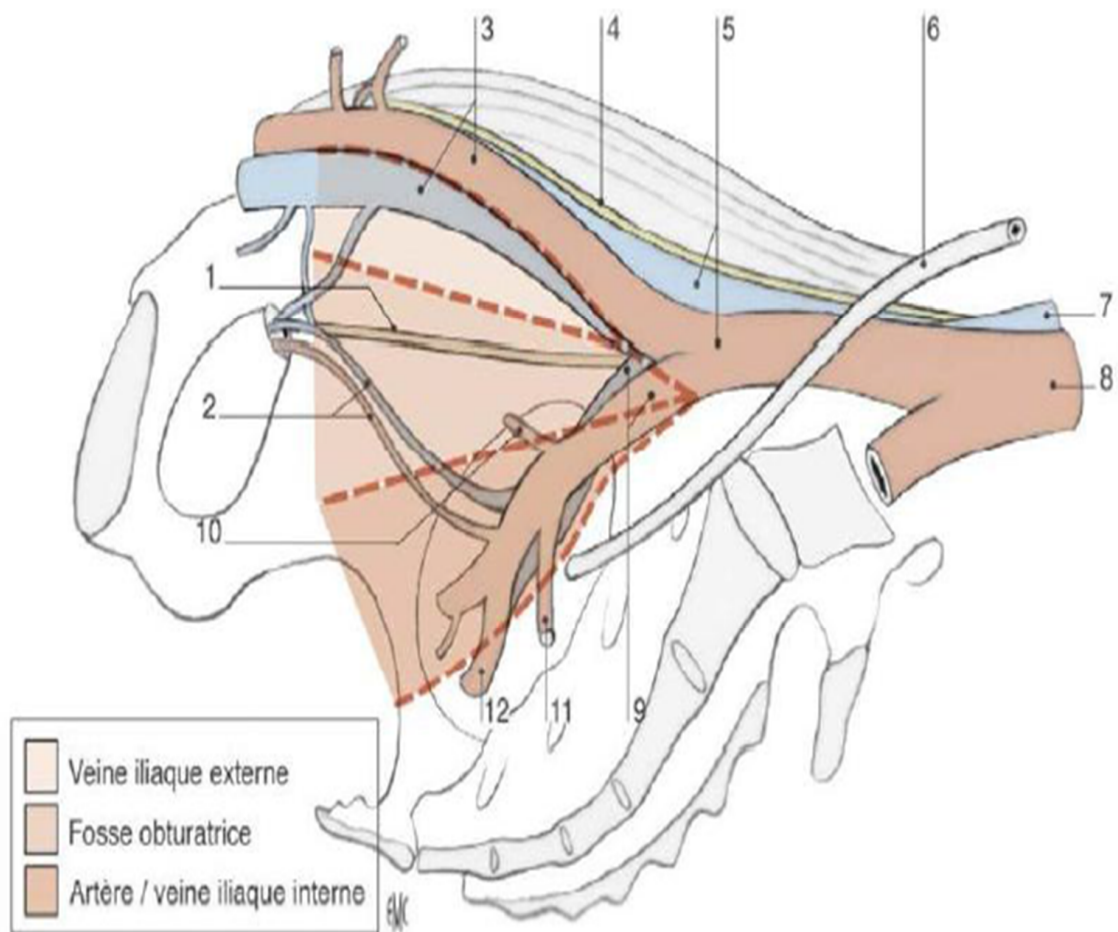


Figure31 :l'étendue de la lymphadénectomie pelvienne comprend les régions suivantes : le long de la veine iliaque externe, de la fosse obturatrice et des deux côtés de l'artère iliaque interne. 1. Nerf obturateur ; 2. Artère/veine obturatrice ; 3. Artère/veine iliaque externe ; 4. Nerf génito-fémoral ; 5. Artère/veine iliaque commune ; 6. uretère ; 7. Veine cave ; 8. Aorte ; 9. Artère/veine iliaque interne ; 10. Artère lutéale supérieure ; 11. Artère vésicale supérieure ; 12. Artère vésicale inférieure [87].

Stadification tumorale:

Le cancer de la prostate peut être:

- Localisé ou intracapsulaire : au stade initial, les lésions intraglandulaires cancéreuses ou néoplasies intraépithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique ;
- Non localisé ou extracapsulaire : les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares) » [3].
- On distingue 4 stades différents de cancer de la prostate selon la classification internationale TNM avec :
 - ✓ le cancer de la prostate localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique (T1/T2, N0, M0) ;
 - ✓ Le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents ; sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance (T3/T4, N0-x, M0) ;
 - ✓ Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne (tous T, cN1/pN1, M0) ;
 - ✓ Le cancer de la prostate métastatique, avec une (ou plusieurs) métastase(s) à distance (tous T, tous N, M1) [62].

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

Classification clinique :

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

Classification anatomopathologique (pTNM):

- **pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie**
- **pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)**

pT2a: Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins

pT2b: Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe

pT2c: Atteinte des deux lobes

- **pT3 : Extension au-delà de la capsule**

T3a: Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le vésical

T3b: Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)

- **T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne).**

Reliquat tumoral post-opératoire (R) :

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

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

- R2 : reliquat macroscopique.

Classification de D'Amico :

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

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

XI. TRAITEMENT

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

1. Surveillance active :

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

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

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

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

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

Le critère d'arrêt de la surveillance est un temps rapide de doublement du PSA ou l'apparition de cancer de grade de Gleason 4 ou 5 sur les biopsies répétées.

Il peut être souhaité par le patient à tout moment, ce qui représente 20 % d'arrêt, dans la première année, de la surveillance active.

2. Prostatectomie radicale (PR) :

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

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

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

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

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

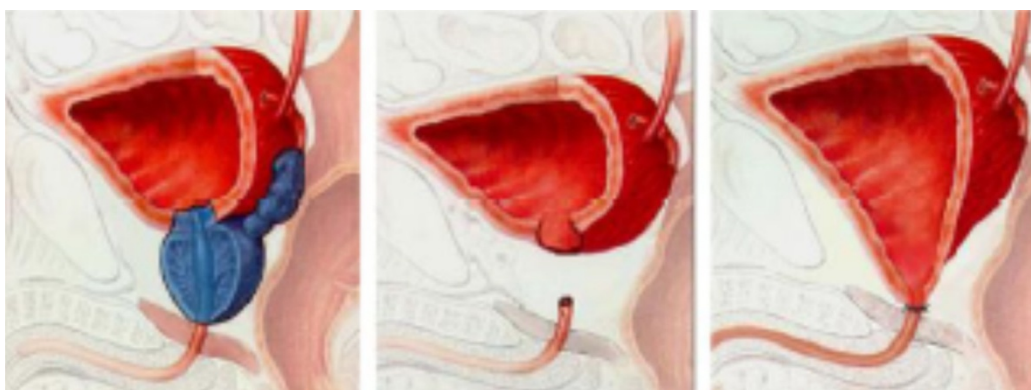


Figure 32 : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale



Figure33 : Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal



Figure 34: Incision pubienne sous ombilicale

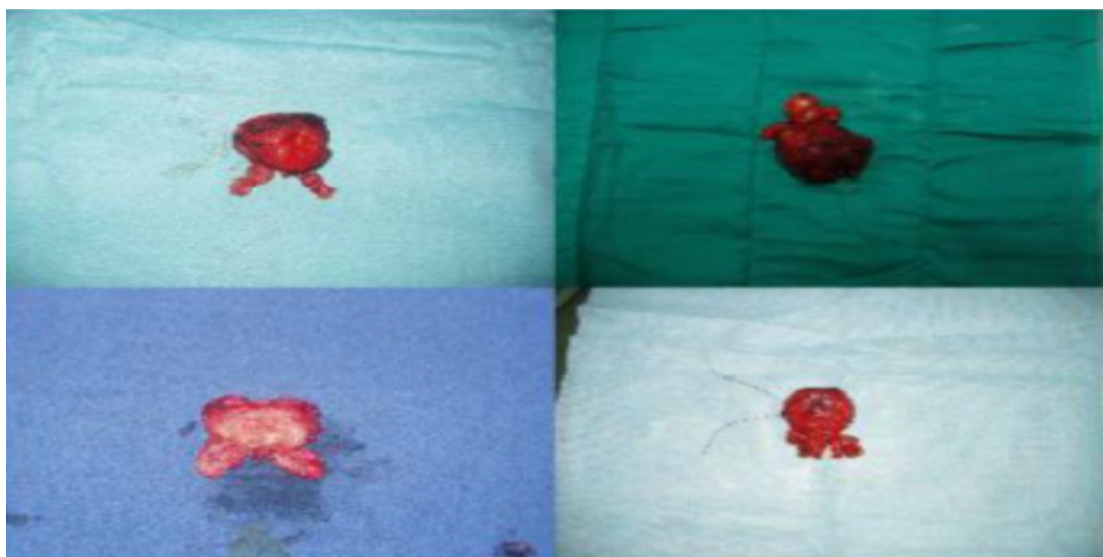


Figure 35: Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale

3. Radiothérapie externe :

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

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

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

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 74 Gy. 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) (www.sfro.org/). L'assurance qualité joue un rôle majeur et doit impliquer l'investissement de tous les professionnels. [110].

A. Technique

a. Escalade de dose

L'augmentation de dose (74 à 80 Gy) réalisée par photons, protons ou curiethérapie a été comparée à une dose conventionnelle (65-70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction) dans le cadre d'une irradiation exclusive. Une amélioration significative du contrôle biochimique et de la survie sans récurrence clinique est rapportée ainsi que pour la SS, mais sans amélioration de la SG (niveau de preuve 2). L'intérêt de l'augmentation de la dose n'est pas démontré en cas d'association à une HT courte ou longue, certains arguments indirects plaidant cependant pour associer à la fois HT et RT hautes doses [110].

b. Hypofractionnement

L'hypofractionnement consiste à délivrer des doses par fraction plus élevées que 2 Gy, et permet de diminuer le nombre de séances. Il pourrait avoir un avantage biologique, car les caractéristiques radiobiologiques du CaP (ratio alpha/beta faible) seraient en faveur de l'utilisation de fortes doses par fraction. On distingue l'hypofractionnement modéré (entre 2,5 et 6 Gy/fraction) et l'hypofractionnement extrême (dose/fraction ≥ 6 Gy).

L'hypofractionnement modéré a fait l'objet de plusieurs essais randomisés de phase III recherchant une supériorité de cette approche : ces essais, dans l'ensemble, étaient négatifs. Par contre, au moins trois essais d'équivalence (*Conventional or Hypofractionated High Dose Intensity Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer* [CHHiP], *Prostate fractionated Irridiation*

Trial [PROFIT], *Radiation Therapy Oncology Group* [RTOG]/NRG 0415) ont été présentés ou publiés et démontrent que les traitements hypofractionnés, avec des doses par fraction de l'ordre de 2,5 à 3,5 Gy, permettent un contrôle biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité. Il faut signaler une toxicité rectale et urinaire plus fréquente, en particulier dans l'essai du RTOG 0415 où la RT en modulation d'intensité n'était pas obligatoire. L'hypofractionnement est une option thérapeutique avec un risque de toxicité légèrement accrue et nécessitant donc une technique rigoureuse associant la modulation d'intensité avec un contrôle quotidien du positionnement de la prostate (RT guidée par l'image). [110]

B. Volume d'irradiation

Le volume initial comprend la prostate dans son ensemble. Il est habituel d'y inclure également les VS (en tout cas le premier centimètre) pour les groupes intermédiaires et à haut risque. L'irradiation des aires ganglionnaires a montré des résultats discordants avec un bénéfice non démontré dans les deux essais de phase III évaluant spécifiquement leur intérêt (GETUG P01 ; RTOG 94-13) (niveau de preuve 2). Les essais randomisés démontrant l'intérêt de l'irradiation dans les tumeurs à haut risque ou localement avancées ont tous inclus une irradiation ganglionnaire. La RCMi permet d'irradier de plus grands volumes pelviens avec une toxicité digestive moindre. [110].

C. Contre-indications

Un antécédent d'irradiation pelvienne, une maladie inflammatoire rectale active et la sclérodermie constituent des contre-indications à la RT externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la RT et de complications ultérieures. Un traitement

chirurgical de l'adénome de la prostate avant de débiter la RT est possible. (Accord d'experts). Après ce traitement chirurgical, la RT doit être différée de 6 à 8 semaines pour réduire le risque de complication urinaire et notamment de sténose urétrale.

La présence de prothèse de hanche (en particulier bilatérale) ne constitue pas une contre-indication à la RT mais nécessite des techniques et une dosimétrie adaptées. [110]

D.Irradiation 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. [110]

E.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. [110]

4. Curiethérapie :

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

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

On distingue la curiethérapie exclusive et des associations RT externe-curiethérapie. [110]

A. .Curiethérapie interstitielle exclusive

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'iode 125. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par iridium 192 en monothérapie est une technique en cours d'évaluation qui ne peut être proposée en routine. La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou à certaines du groupe intermédiaire. Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique à 10 ans avoisine alors 90 % . Un seul facteur divergeant peut être accepté : soit un $10 < \text{PSA} < 15$ ng/ml, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de bon pronostic. Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives ($< 50\%$ et pour certains

< 33 %) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique). Les contre-indications relatives à la technique sont : un volume prostatique > 50-60 ml, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants. La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique déterminant. Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés. L'HT néo-adjuvante n'est pas recommandée.

B. 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'iode 125, 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.

5. Hormonothérapie :

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

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

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

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

6. Suivi thérapeutique :

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

Le TR sera bi-annuel à la recherche d'une anomalie pelvienne, péri-cicatricielle ou d'une modification de volume et de consistance de la prostate après irradiation.

dosage du PSA sera systématique selon le calendrier suivant.

Après une prostatectomie le PSA doit être indétectable ($<0,1\text{ng/ml}$). Le premier dosage sera effectué 6 à 8 semaines après la prostatectomie, il sera trimestriel pendant les 2 premières années, ensuite semestriel pendant les 5 années suivantes puis annuel si le taux reste indétectable.

7. Pronostic

Face à un patient désirant connaître le pronostic de son cancer de la prostate, le clinicien peut soit se refuser à toute prédiction au motif de l'unicité de chaque individu, soit lui prédire un pronostic en fonction de sa propre expérience ou indiquer une moyenne d'ensemble pour tous les patients. Cette dernière attitude peut être affinée en classant le patient dans un groupe de pronostic homogène ou en utilisant un nomogramme. [124]

La survie spécifique du cancer de la prostate est en effet fonction de divers facteurs [123]:

A. Année du diagnostic

La survie spécifique varie en fonction de l'année de diagnostic du cancer de la prostate: le pronostic des cancers récemment diagnostiqués est meilleur.

B. Stade clinique

L'importance pronostique du stade clinique a été clairement démontrée dans le cancer de la prostate. La conclusion de Scher HI et al, à ce sujet : plus le cancer de la prostate progresse, plus la probabilité d'en mourir augmente.

C. Volume tumoral

Le volume tumoral a été corrélé par Mc Neal et al à la probabilité de métastases au décès : le taux de patients métastatiques au moment du décès est de 10%, 50% et 87% pour des volumes tumoraux respectivement de 5 ml, 13 ml et 20 ml. En fonction du temps de doublement du volume tumoral, les mêmes auteurs classaient le risque de progression métastatique en bas (temps de doublement de 6 ans), intermédiaire (temps de doublement de 4 ans) ou haut (temps de doublement de 2 ans).

D. Taux de PSA

Dans l'analyse univariée menée par KOPPIE TM et al, dans leur étude des 329 patients du registre CaP SURE initialement traités par abstention-surveillance, le taux de PSA au diagnostic a été le plus important facteur prédictif de la survenue d'une progression tumorale. La valeur du PSA au moment du diagnostic est également corrélée à la probabilité de progression biologique après traitement à visée curative. Pour D'Amico AV et al, un cancer de la prostate diagnostiqué avec une valeur de PSA total supérieure à 20 ng/ml est un cancer à haut risque. Le risque de progression à 10 ans en cas de valeur du PSA total supérieure à 20 ng/ml est de 72%.

La vélocité du PSA durant l'année avant le diagnostic est également un facteur pronostic significatif : une vélocité supérieure à 2 ng/ml/an a été corrélée à une mortalité spécifique accrue.

Le temps de doublement du PSA (PSA-DT) est calculé selon la formule $PSA-DT = [\ln(2) \times IT] / [\ln(PSA \text{ final}) - \ln(PSA \text{ initial})]$ où IT est l'intervalle de temps (en mois) entre les deux dosages du PSA []. Le PSA-DT a été corrélé à la mortalité spécifique du cancer de la prostate par D'Amico AV et al, la mortalité statistiquement est plus élevée en cas de PSA-DT inférieur à 3 mois.

En résumé, la valeur du PSA, sa vélocité et son temps de doublement permettent de discriminer les cancers de la prostate à haut risque.

E. Anatomopathologie

Les travaux d'ALBERTSEN PC et al, ont démontré que le grade histologique est un facteur fortement déterminant de la progression du cancer de la prostate. Les travaux de CHODAK GW et al, ont confirmé ces résultats. La méta-analyse a montré que le pourcentage de patients ayant des métastases 10 ans après le diagnostic de cancer de la prostate est de 19%, 42% et 74% en cas de cancer de score de Gleason 2 à 4, 5 à 7 et 8 à 10 respectivement. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont montré qu'un score de Gleason biopsique de 7 sous-estime le score de Gleason réel du cancer de la prostate dans 25% des cas d'où l'importance de considérer la prédominance éventuelle de grade 4 comme définition du cancer à haut risque.

Le stade pT3a biopsique peut être défini comme la mise en évidence sur les biopsies prostatiques de l'infiltration de la capsule prostatique, de la graisse péri-prostatique ou des filets nerveux extra-prostatiques par un cancer de la prostate cliniquement classé T1 ou T2. La capsule prostatique est une entité histologique correspondant à la zone délimitant l'espace péri-prostatique de la prostate, elle est visualisée sur la plupart des biopsies. Lorsque la capsule est atteinte à la biopsie, la valeur prédictive d'une atteinte capsulaire à l'analyse définitive de la pièce est de 92% (vs 38% si capsule intacte à la biopsie) pour une valeur prédictive négative de 71%. L'invasion des filets nerveux a été retrouvée par Varma M et al, dans 22% des cas lors de l'examen de 150 biopsies consécutives de cancers de la prostate. La valeur pronostique du stade pT3 biopsique est mal connue. Ceci tient du fait que ses critères diagnostique ne sont

pas suffisamment recherchés. Egevad L et al, ont montré que l'invasion des filets nerveux n'a été étudiée que dans 86% des cas par les 93 uropathologistes de leur étude. Par ailleurs, Descazeaud A et al, ont montré que lors de la lecture du résultat de l'anatomopathologie des biopsies prostatiques, ces mêmes critères diagnostiques ne sont pris en compte que par 51% des urologues pour leur décision thérapeutique. Plusieurs auteurs ont cependant pu corréler l'invasion des filets nerveux sur la biopsie de prostate au stade pT3 sur la pièce de prostatectomie. La sensibilité et la spécificité pour la prédiction d'un stade pT3 sont de 97% et 99% respectivement si le diamètre des nerfs concernés est supérieur ou égal à 0,1 mm. Cependant, ils ne les ont pas identifiés comme un facteur indépendant de pronostic. Hull GW et al, ont montré que le stade pathologique, le statut vis-à-vis des marges chirurgicales et du confinement du cancer à la prostate défini d'après les résultats de l'analyse de la pièce opératoire est également un facteur pronostic indépendant.

La biopsie des vésicules séminales est recommandée si les biopsies des deux bases sont positives. Elle apporte une information pronostic en cas de positivité avec un risque de rechute biologique et une survie spécifique à 15 ans de respectivement 75% et 74%.

L'envahissement ganglionnaire est le facteur anatomopathologique de plus mauvais pronostic. La survie spécifique des cancers de la prostate N+ est de 55% à 10 ans. La survie spécifique est corrélée au nombre de ganglions envahis: 49% si plus de 5 ganglions sont envahis contre 70% à 73% si 1 ou 2 ganglions sont envahis.

F. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

La visualisation des lésions prostatiques par IRM endorectale est corrélée au résultat de l'étude de la pièce opératoire dans 85% des cas. D'Amico AV et al, ont montré que l'IRM endorectale ne permet de prédire l'évolution biologique après prostatectomie totale que dans 20% des cas. Pour prédire le franchissement de la capsule prostatique, l'IRM a une sensibilité de 42% et une spécificité de 95%. Des résultats similaires ont été rapportés pour la détection de l'envahissement des vésicules séminales avec une sensibilité de 42% à 58% et une spécificité de 89% à 96%.

L'IRM ne semble donc pas assez performante à ce jour pour discriminer les cancers de la prostate à haut risque.

L'utilisation de nomogrammes tels que ceux édités par Kattan apporte une aide dans le conseil au patient et le partage de la prise de décision. Ils sont également utiles dans le cadre d'essais cliniques. Cependant, il existe virtuellement autant de nomogrammes que de situations cliniques et un nomogramme n'a de valeur qu'au sein de l'équipe qui l'a réalisé. Ross PL et al, ont comparé la prédiction faite par 25 urologues à celle faite par les nomogrammes de Kattan quant à la probabilité de survie sans récurrence à 5 ans de 63 cas de cancer de la prostate. Ces auteurs ont montré que la corrélation n'est bonne que pour les cancers à faible risque. L'étude de Mitchell JA et al, a montré que la corrélation entre les groupes pronostiques selon D'Amico et les nomogrammes selon Kattan n'est correcte que pour les cancers de faible risque de D'AMICO. [123]

XII. PATHOGENESE DES METASTASES OSSEUSES

1. Définition et physiopathologie

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

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

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

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

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

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

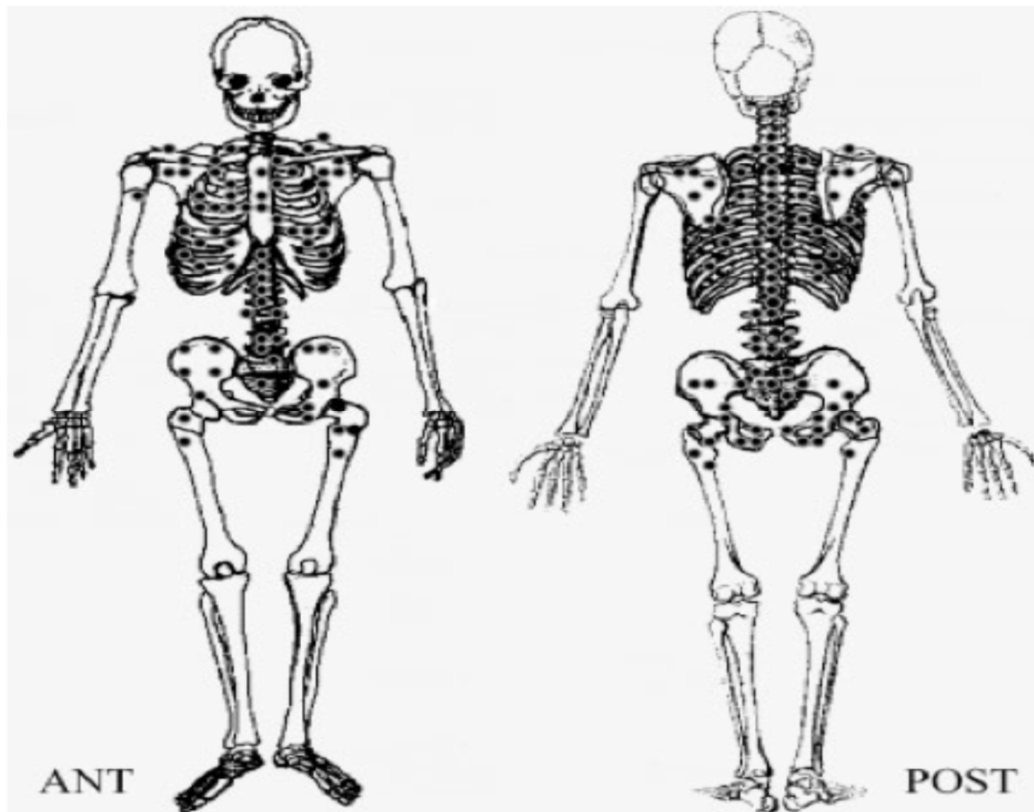


Figure 36 : chez 136 patients atteints de cancer de la prostate d'après Distribution des métastases osseuses Imbriaco et al[97].

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

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

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

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

A. Effet des cellules cancéreuses prostatiques sur l'activité ostéoclastique

Les cellules cancéreuses sécrètent plusieurs facteurs biologiques stimulant la résorption osseuse dont le principal est le peptide Parathyroid Hormone Related Peptide (PTHrP) .Il semble également que les androgènes régulent la production de PTHrP . Une des actions principales de la PTHrP est de stimuler la production de RANK Ligand (RANKL). Le RANKL est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des ligands TNF exprimée par les cellules stromales et les ostéoblastes. RANKL se fixe sur le récepteur RANK qui appartient à la famille des récepteurs du TNF, présent sur la membrane des

précurseurs ostéoclastiques et des ostéoclastes matures. La fixation de RANKL à son récepteur induit une cascade de signalisation aboutissant à l'activation, la différenciation, la survie et l'acquisition par l'ostéoclaste de ses propriétés fonctionnelles. Cette activation est modulée par une protéine clé, sécrétée par les ostéoblastes et les cellules stromales de l'os ; l'ostéoprotégérine (OPG), dont la structure est proche du récepteur RANK. Ainsi, en se liant au récepteur RANK, l'OPG bloquerait l'activation des ostéoclastes et préviendrait ainsi en partie la destruction de l'os. Or il a été montré que les cellules prostatiques tumorales sont capables de sécréter en quantité importante de RANKL et l'OPG . Cette production est plus importante au niveau des sites métastatiques . Les raisons d'élévation de la sécrétion d'OPG ne sont pas clairement connues, mais il semblerait que l'OPG sécrétée en excès se comporterait comme un facteur de survie pour les cellules tumorales, comme cela a été montré sur les lignées PC-3 et DU-145 . Par ailleurs, il existe une corrélation positive entre un niveau d'expression élevé de RANK/RANKL/OPG dans les cellules cancéreuses prostatiques et la plus grande agressivité de ces cellules . In vitro, il a été montré que RANKL stimule la prolifération et l'invasion des cellules de la lignée humaine de carcinome prostatique PC-3. Dans une étude menée par Perez-matinez et al., chez 59 patients ayant subi une prostatectomie radicale, sans traitement néoadjuvant hormonal préalable, il a été montré qu'indépendamment des facteurs pronostiques de récurrence déjà connus (score de Gleason élevé, marges positives et envahissement des vésicules séminales), l'augmentation de l'expression de RANKL en immunohistochimie au niveau de la tumeur primitive était associée à un risque accru de rechute biochimique après prostatectomie [24,31].

B. Effet des cellules cancéreuses prostatiques sur l'activité ostéoblastique

Les cellules tumorales prostatiques produisent de nombreux facteurs biologiques qui stimulent la différenciation et la prolifération des ostéoblastes. Parmi ces facteurs, on connaît le rôle des endothélines-1, de certains facteurs de croissance tels que le VEGF, TGF- β et de la protéine urokinase type Plasminogen Activator (uPA) également impliquée dans le processus d'invasion tumorale. La stimulation des ostéoblastes conduit à une production excessive et désorganisée d'os indépendamment des zones et de la quantité de matière minérale et organique osseuse détruite préalablement par les ostéoclastes. Ainsi, à la surface de l'os, se forment des zones de densité osseuse élevée correspondant à des lésions ostéocondensantes et des lacunes juxtaposées aux lésions ostéocondensantes et qui, elles correspondent à des lésions ostéolytiques.

Enfin, les ostéoblastes et ostéoclastes de l'os vont sécréter à leur tour des facteurs qui vont stimuler la croissance des cellules cancéreuses prostatiques.
[24,32]

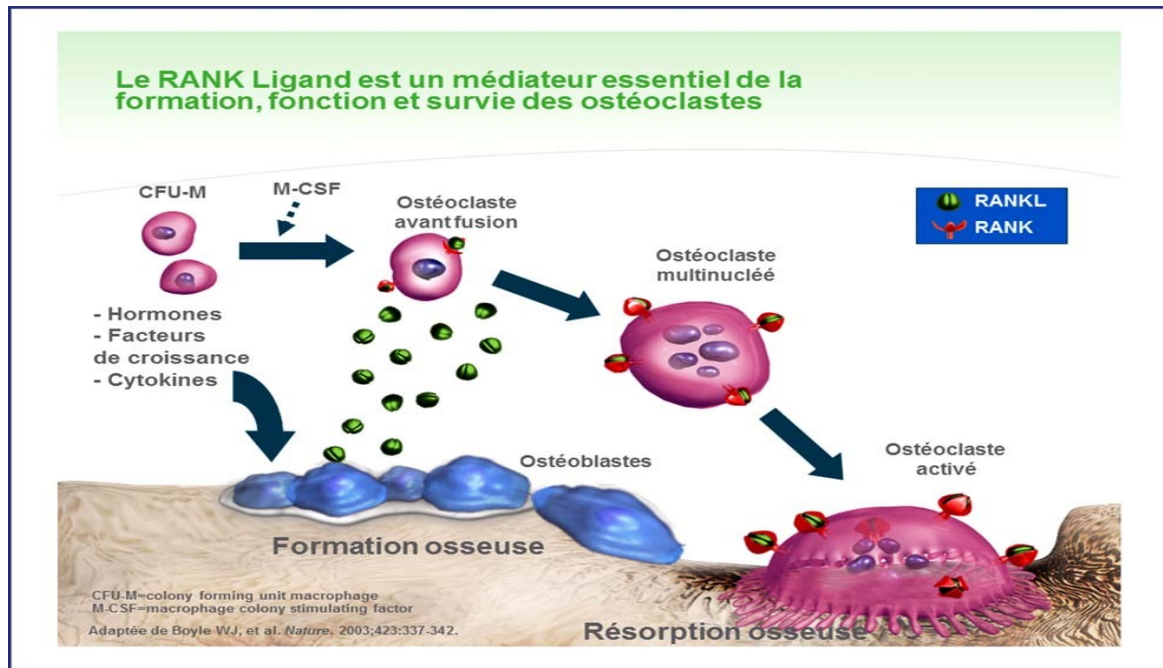


Fig. 37 : illustre schématiquement les interactions des cellules cancéreuses avec le microenvironnement osseux dans la formation des métastases osseux et le remodelage osseux. [24]

Le ligand de RANK (RANKL), au travers de sa fixation sur le récepteur RANK, est un facteur essentiel de la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes ainsi que de l'activation et de la survie des ostéoclastes. Il est sécrété par les ostéoblastes et certaines cellules stromales, contribuant ainsi au renouvellement de l'os. Dans les pathologies métastatiques, le RANKL est impliqué dans le « cercle vicieux » de la destruction osseuse et de la croissance tumorale : les tumeurs métastasées à l'os sécrètent un grand nombre de facteurs qui stimulent la production de RANKL, induisant par là même une augmentation de l'activité des ostéoclastes qui, à leur tour, sécrètent des facteurs stimulant la croissance tumorale. Le RANK est exprimé dans les tumeurs primitives du sein ainsi que dans les métastases osseuses du cancer de la prostate[24].

2. Sites et symptômes :

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

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

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

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

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



Matériel et méthodes

Nous sommes penchés sur les archives des dossiers des cancers de la prostate, diagnostiqués, traités et suivi dans notre service (service d'urologie de l'hôpital MIMV) entre 2003 et 2016, après avoir éliminé les malades préférant la radiothérapie et adressé pour nos collègues onco-radiothérapeute .

Nous avons recueilli les données clinique, morphologiques (IRM pelviennes, scintigraphie osseuse) et histologiques, permettant de stratifiée l'agressivité de cancer en fonction des fourchettes des taux de PSA suivants : [4-10 ng/ml], [10,1-20 ng/ml], [20,1-50 ng/ml], [50,1-100 ng/ml] et PSA>100 ng/ml.



Entre 2003 et 2016, nous avons diagnostiqué 869 cas de cancer de la prostate, tout stade confondu (localisé, localement avancé et métastatique).

L'âge des malades de notre cohorte était entre 49 et 78 ans avec une moyenne de 66 ans.

I.LES STADES CLINIQUES TNM DE DECOUVERTE AU TR :

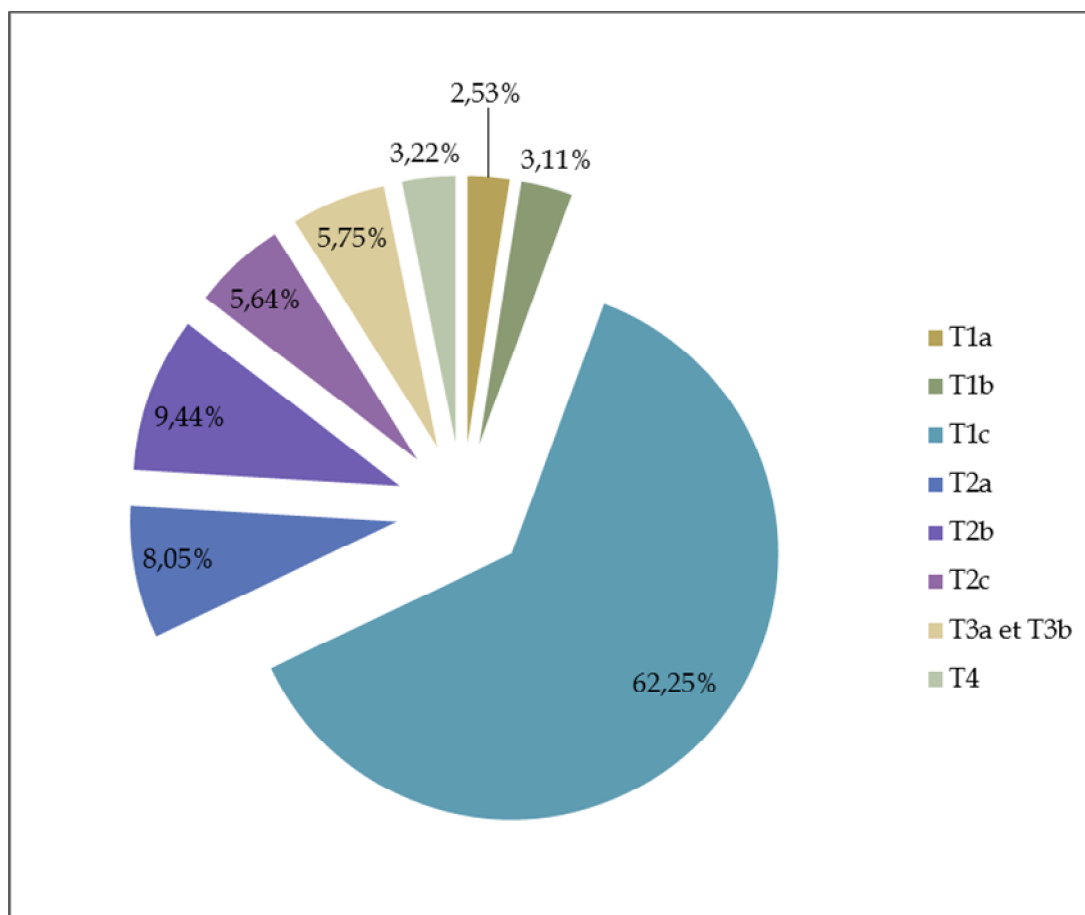


Figure 38: la répartition des patients selon le stade TNM

II.LA RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DE PSA

Les 869 hommes de notre cohorte, dont la biopsie avait confirmé le diagnostique d'adénocarcinome de la prostate, avaient les taux de PSA suivants:

- PSA entre 4,0-10,0 ng/ml (n= 590 cas)
- PSA entre 10,1-20,0 ng/ml (n=181cas)
- PSA entre 20,1-50,0 ng/ml (n= 67cas)
- PSA entre 50,1-100,0 ng/ml (n= 17cas)
- PSA>100 ng/ml (n= 14cas)

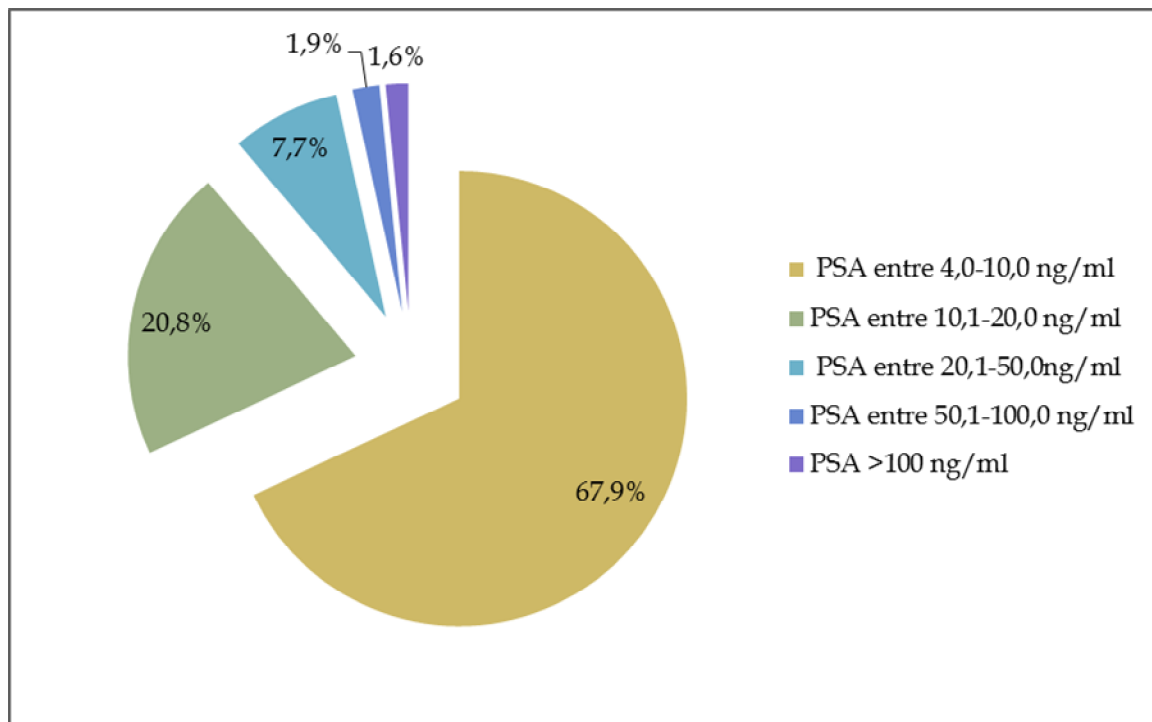


Figure 39: La répartition des patients selon le taux de PSA

III.LES RÉSULTATS DE LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

Les résultats de la scintigraphie osseuse du bilan pré thérapeutique de notre cohorte sont représentés sur la figure 3.

- Pour le taux de PSA entre 4,0-10,0 ng/ml (n= 05 malades avec métastases)
- Pour le taux de PSA entre 10,1-20,0 ng/ml (n=08 malades avec métastases)
- Pour le taux de PSA entre 20,1-50,0 ng/ml (n= 19 malades avec métastases)
- Pour le taux de PSA entre 50,1-100,0 ng/ml (n= 10 malades avec métastases)
- Pour le taux de PSA>100 ng/ml (n= 14 malades avec des métastases)

Le nombre de malade métastatique était de 56 cas soit 6,44% des cas.

Les 813 cas restant étaient soit des cancers localisés ou localement avancés.

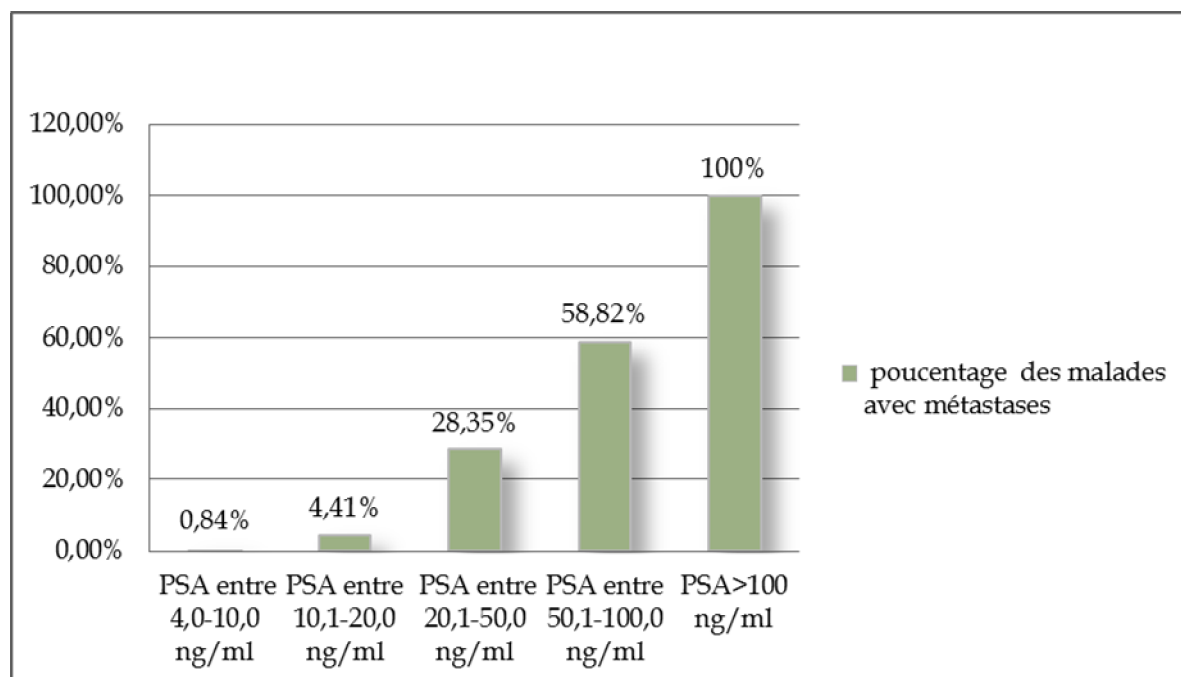


Figure40 : Les résultats de la scintigraphie osseuse

IV.LES RESULTATS DE L'IRM PELVIENNE

L'IRM pelvienne a été réalisée à 100%des patients non métastatiques:

- T2 Radiologique (n=539 cas)
- T3a Radiologique (n=182 cas)
- T3b Radiologique (n=77cas)
- T4 Radiologique (n=15 cas)

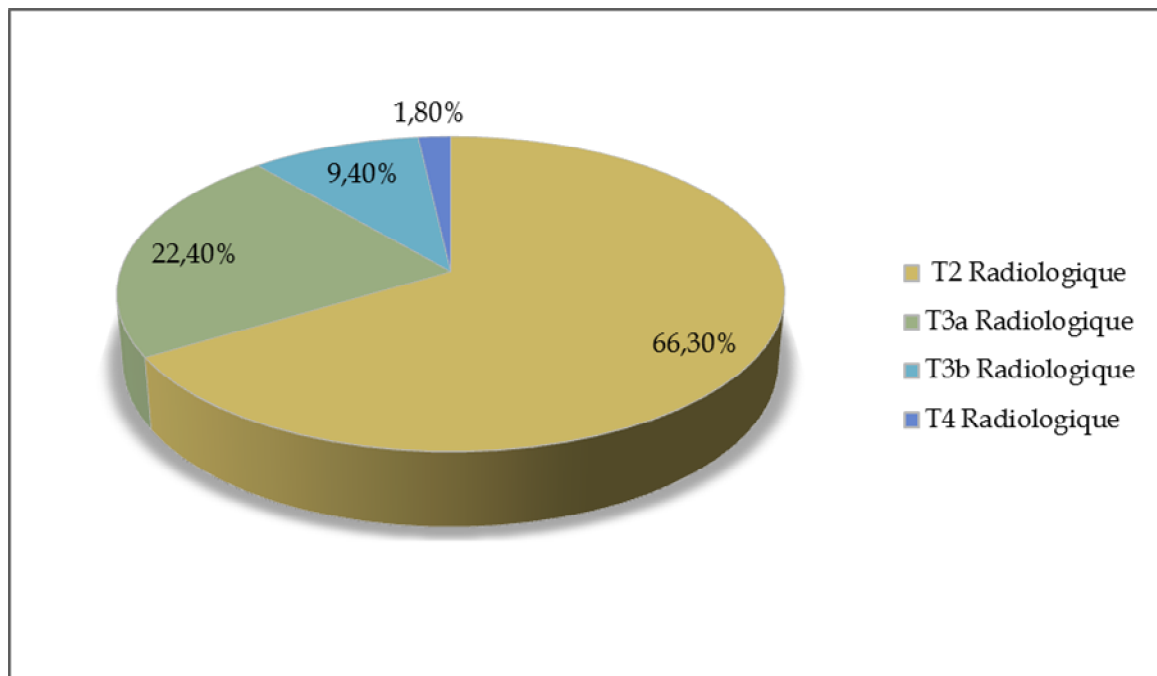


Figure 41: Les résultats de l'IRM pelvienne

V. LES RESULTATS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Après le bilan préopératoire, nous avons éliminé les 56 cas métastatiques ainsi que les tumeurs massives infiltrant les organes de voisinage ; jugés inopérables (les 15 cas T4 Radiologique).

Mis à part ces 71 cas ; la chirurgie de type PR était réalisés chez 798 malades.

Les résultats anatomo-pathologiques de 798 prostatectomies et les détails de la pièce opératoire et du curage ganglionnaire ilio-obturateur dans le bas risque et étendue dans le haut risque et le risque intermédiaire de notre cohorte sont représenté dans les figures 5,6 ,7 et 8.

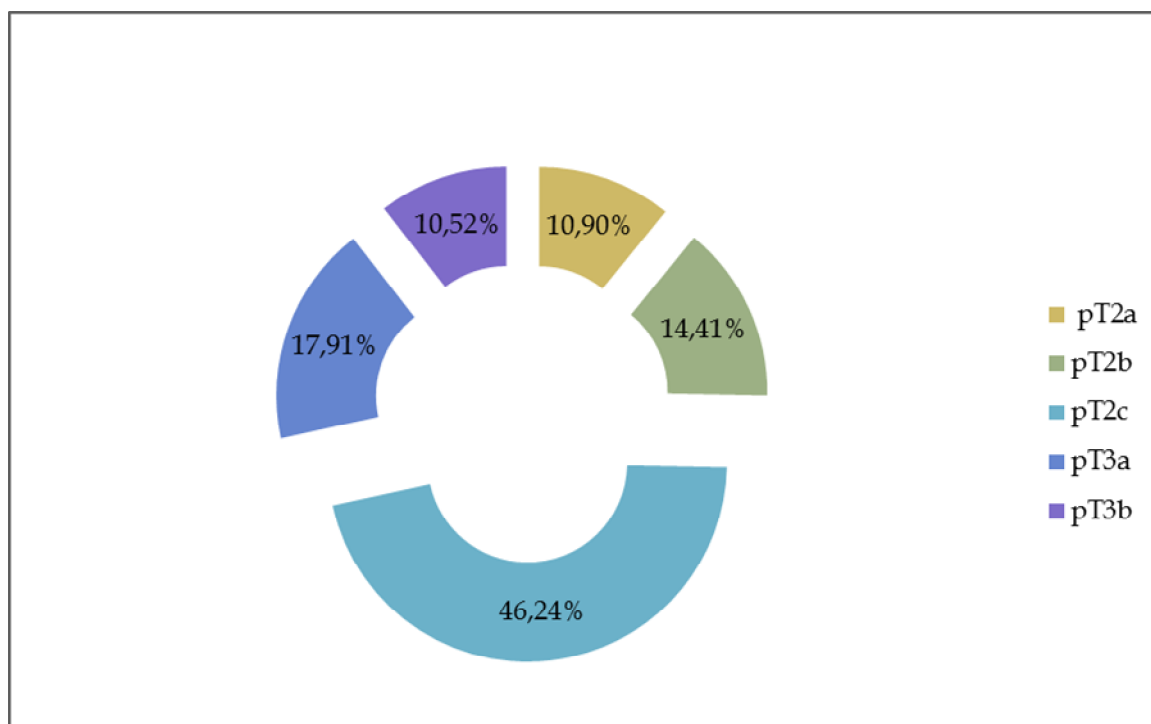


Figure 42 : Les stades pathologiques

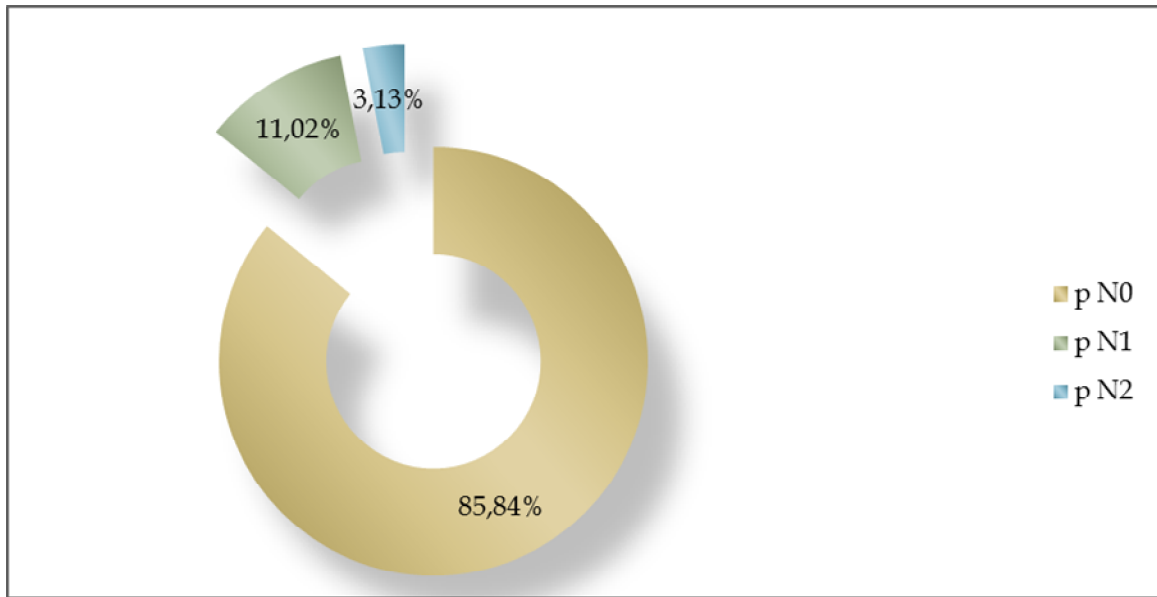


Figure 43: L'atteinte ganglionnaire

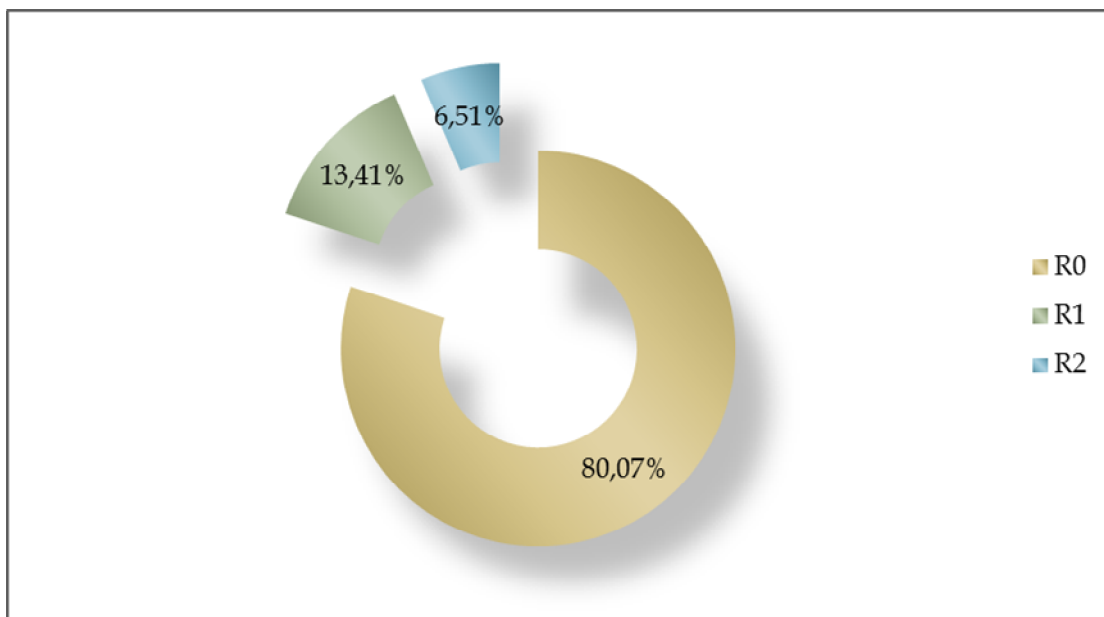


Figure 44 : Reliquat tumoral postopératoire

(R)

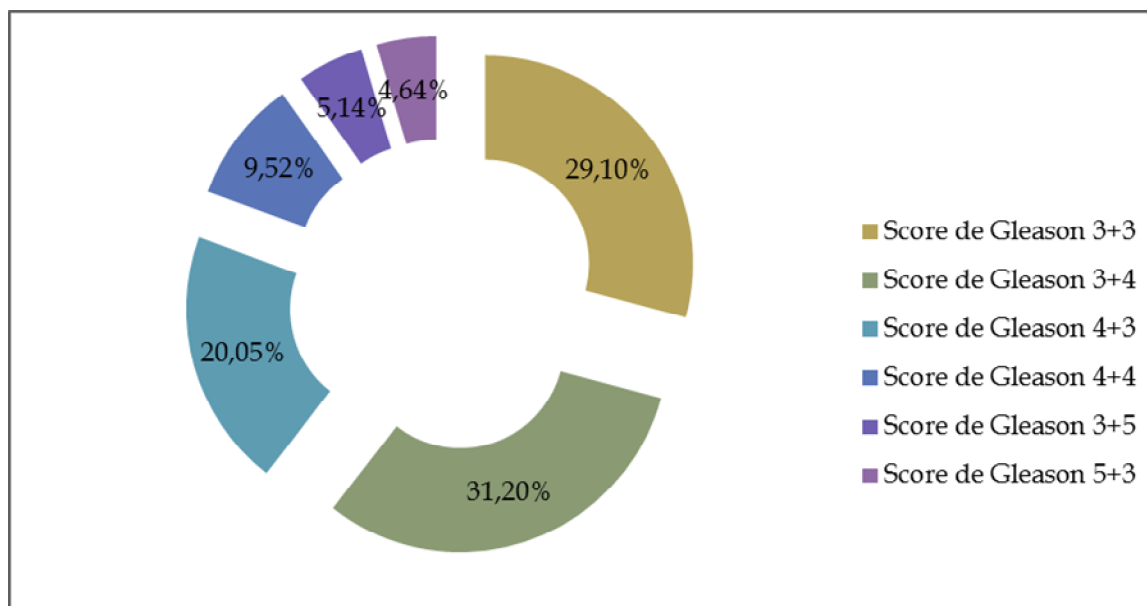


Figure 45 : Le score de Gleason définitif de la pièce de PR

VI. LE DETERMINISME DU STADE PATHOLOGIQUE ET DU SCORE DE GLEASON EN FONCTION DE LA FOURCHETTE DU PSA :

1. PSA entre 4,0-10,0 ng/ml

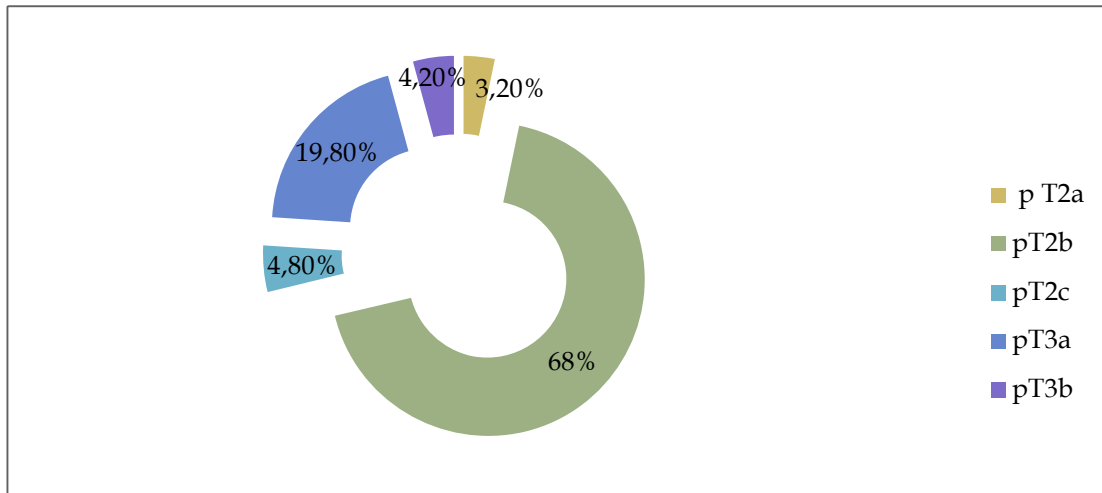


Figure 46: Les stades pathologiques

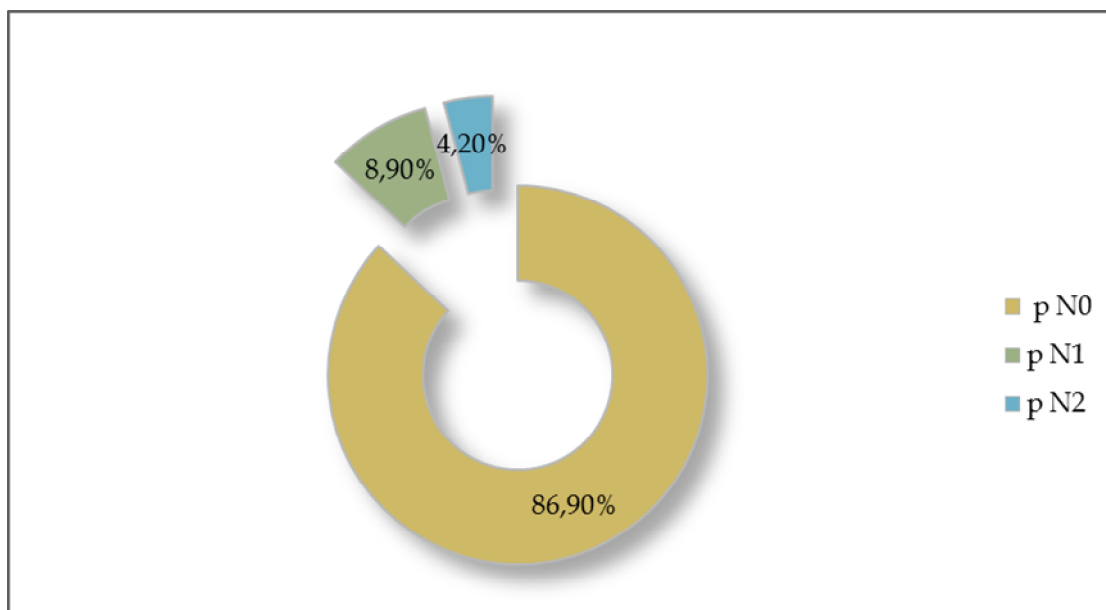


Figure 47 : L'atteinte ganglionnaire

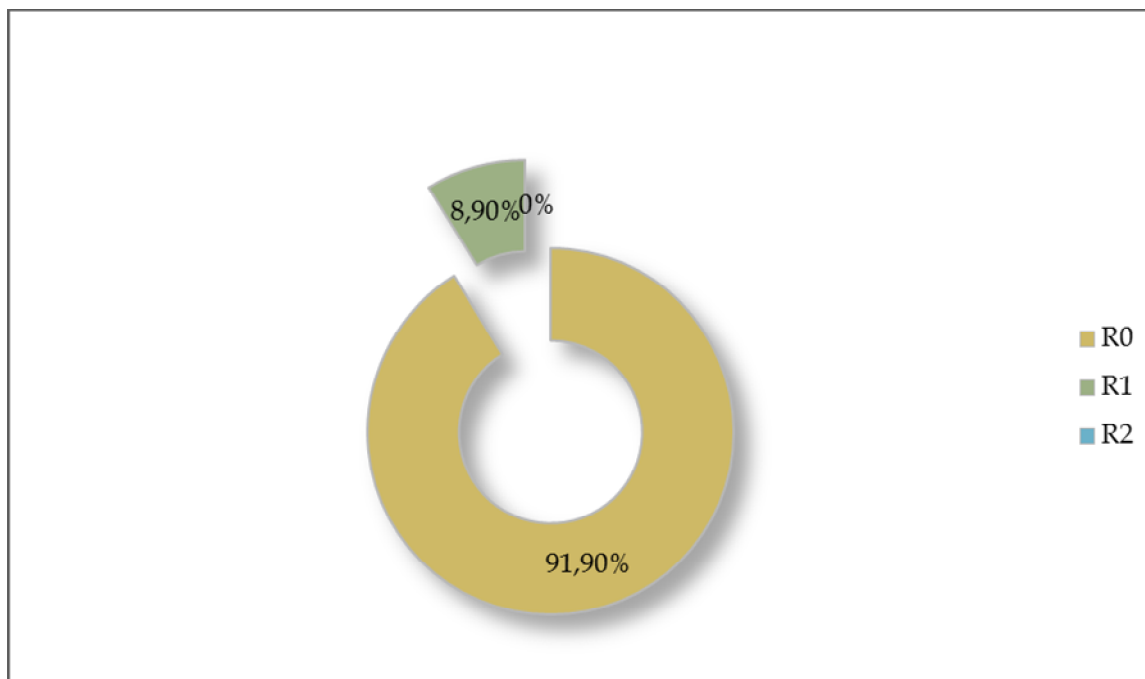


Figure 48 : Reliquat tumoral postopératoire(R)

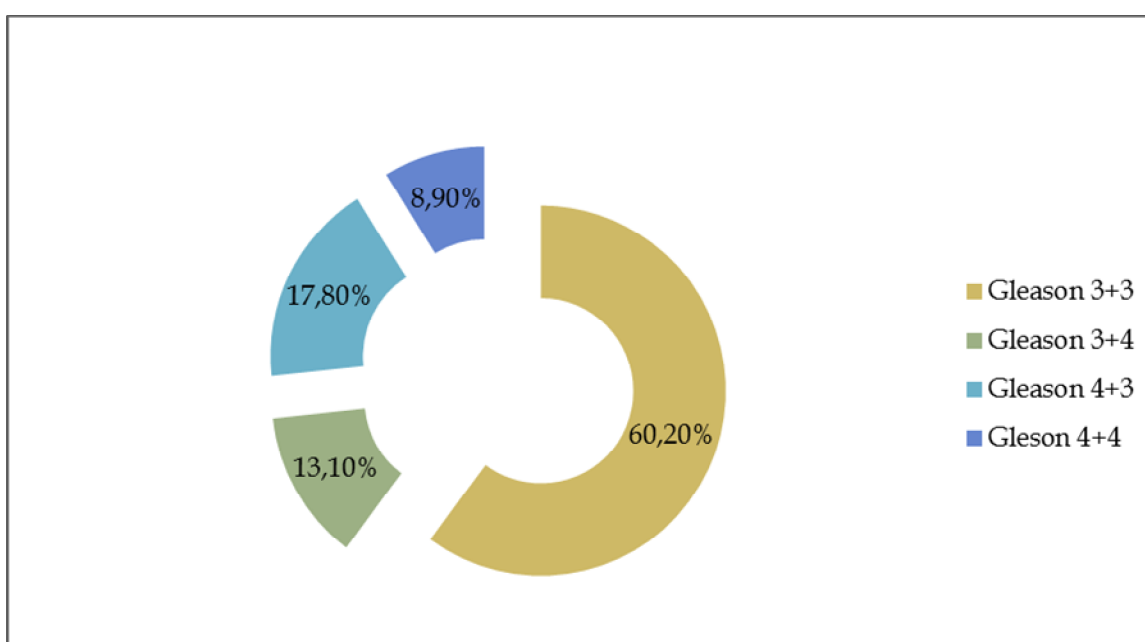


Figure 49 : Le score de Gleason définitif de la pièce de PR.

2. PSA entre 10,1-20,0 ng/ml

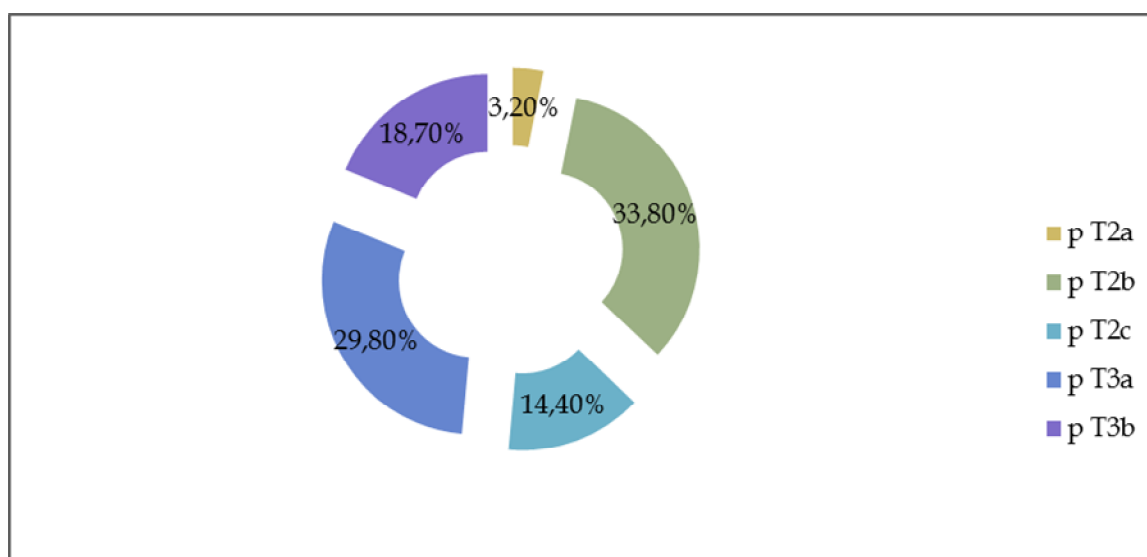


Figure 50 : Les stades pathologiques.

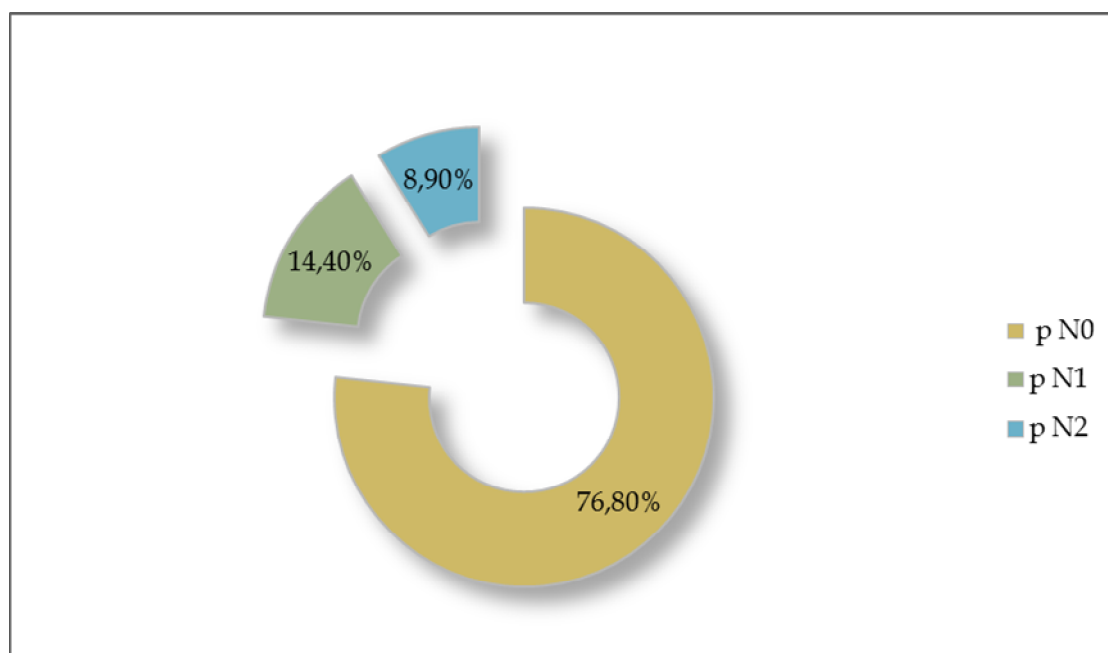


Figure 51: L'atteinte ganglionnaire.

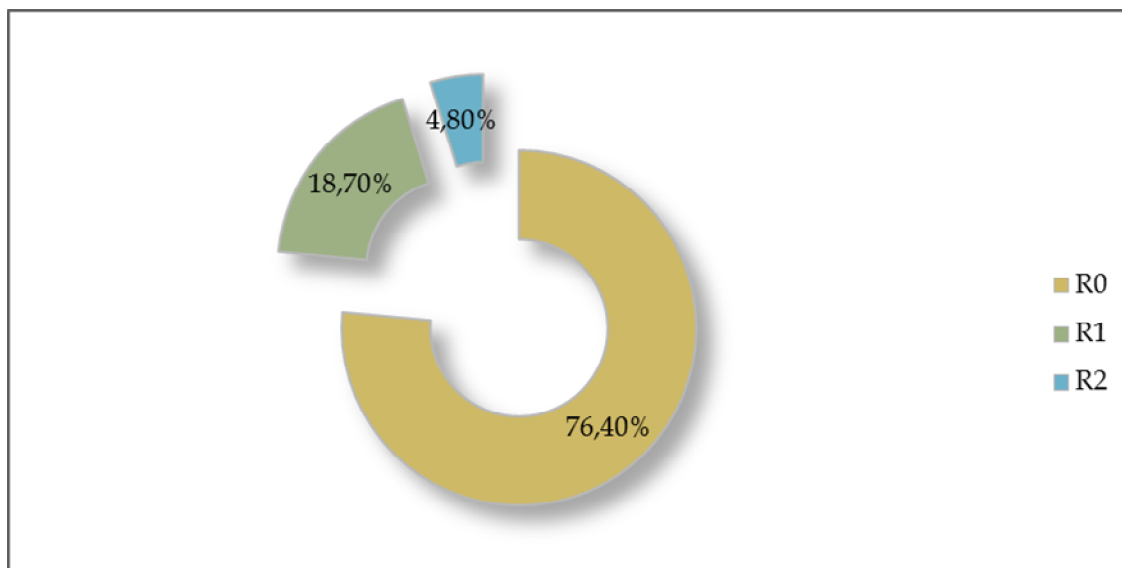


Figure 52 : Reliquat tumoral postopératoire (R)

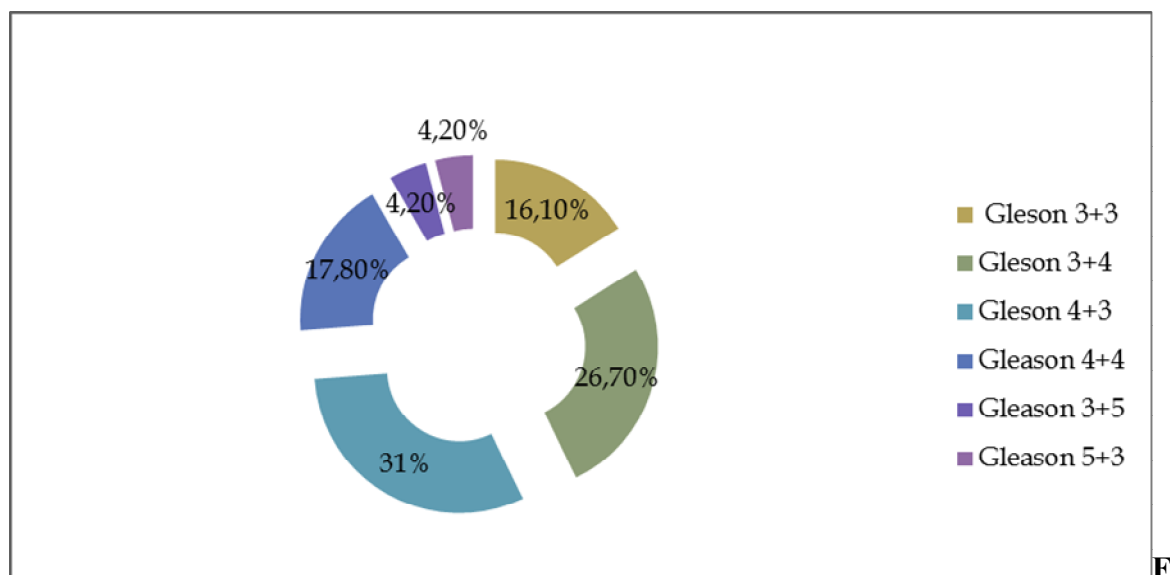


figure 53 : Le score de Gleason définitif de la pièce de PR

3. PSA entre 20,1-50,0 ng/ml

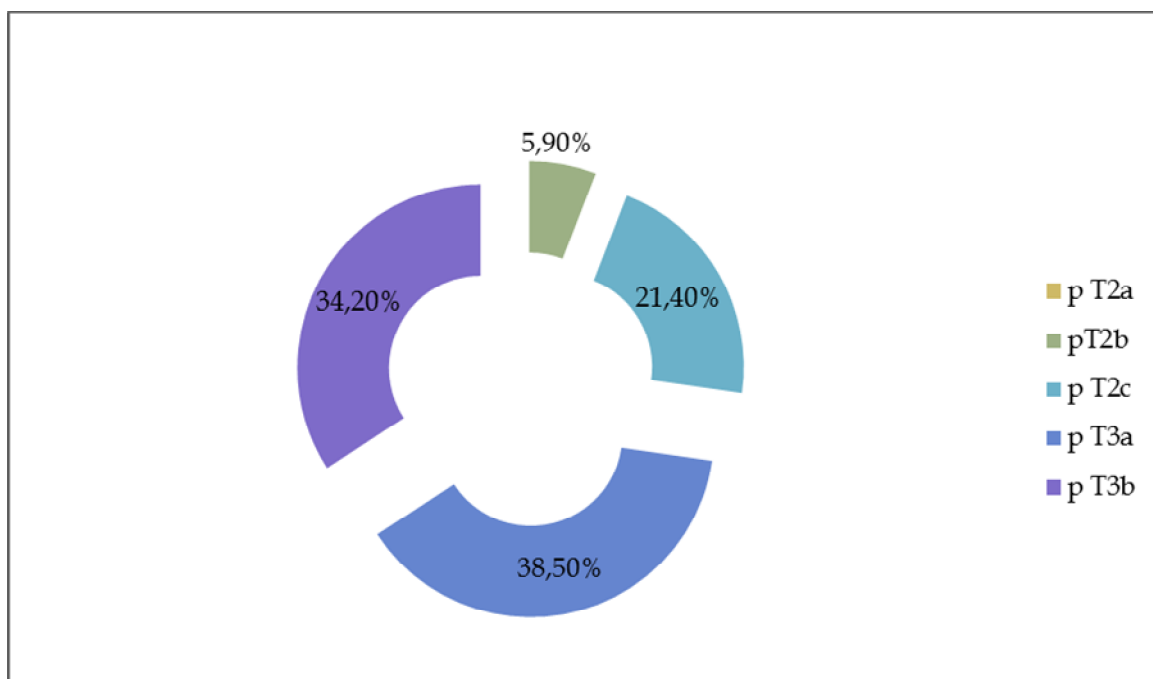


Figure 54 : Les stades pathologiques

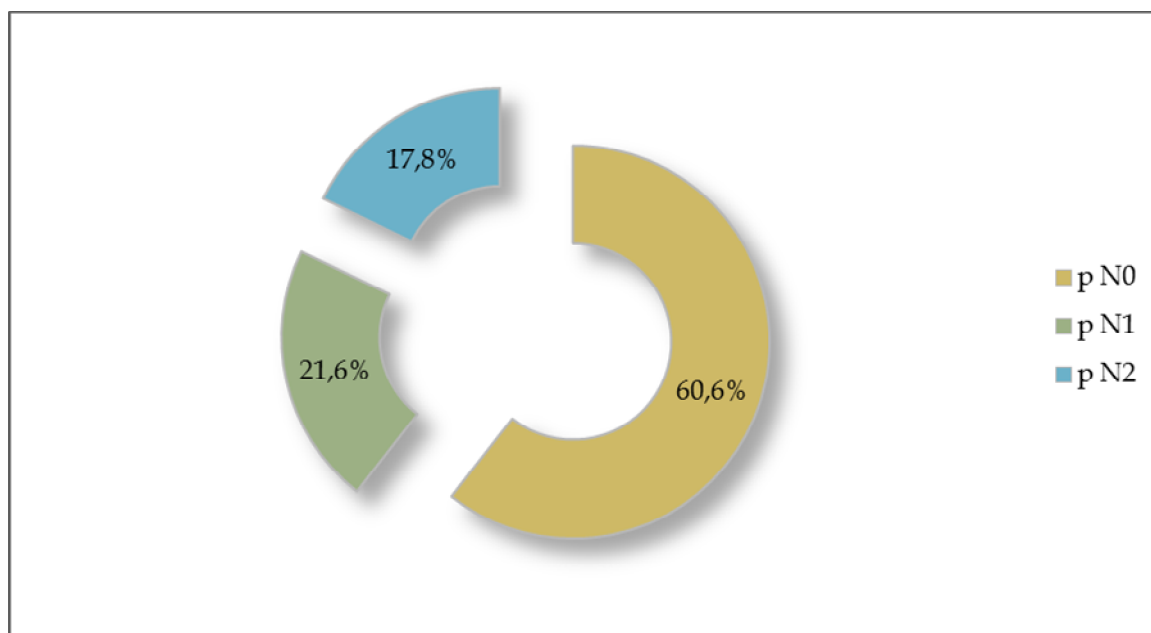


Figure 55: L'atteinte ganglionnaire

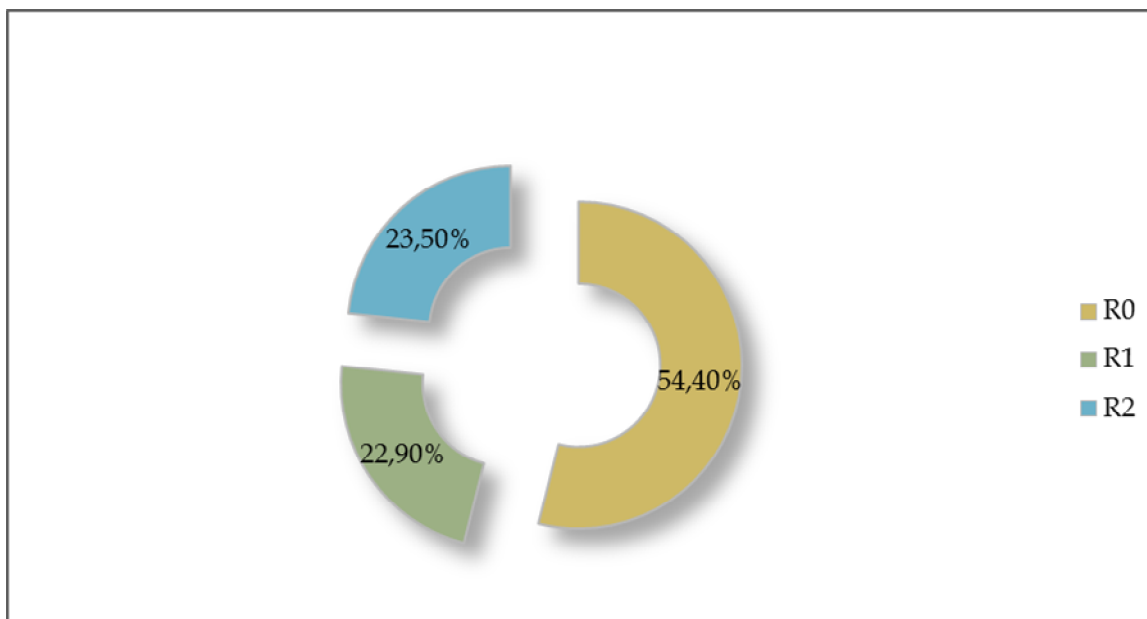


Figure 56: Reliquat tumoral postopératoire (R)

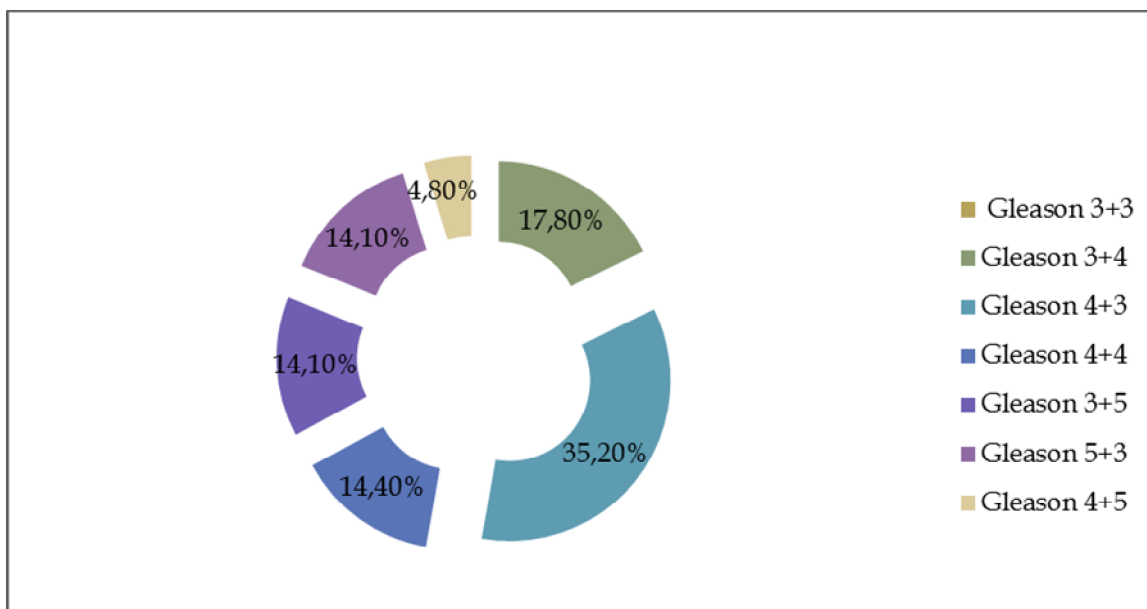


Figure 57 : Le score de Gleason définitif de la pièce de PR

4. PSA entre 50,1-100,0 ng/ml

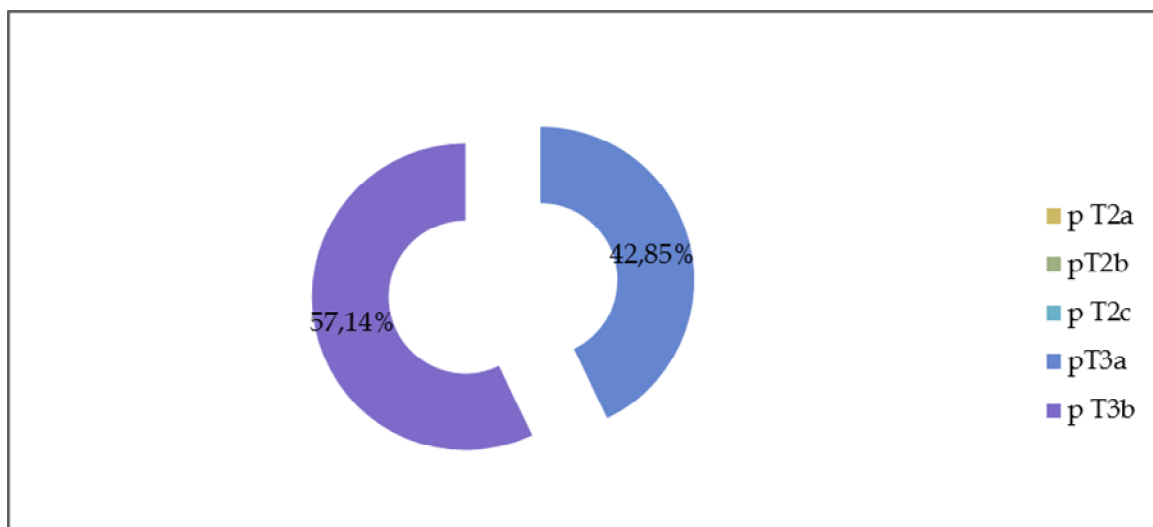


Figure 58: Les stades pathologiques

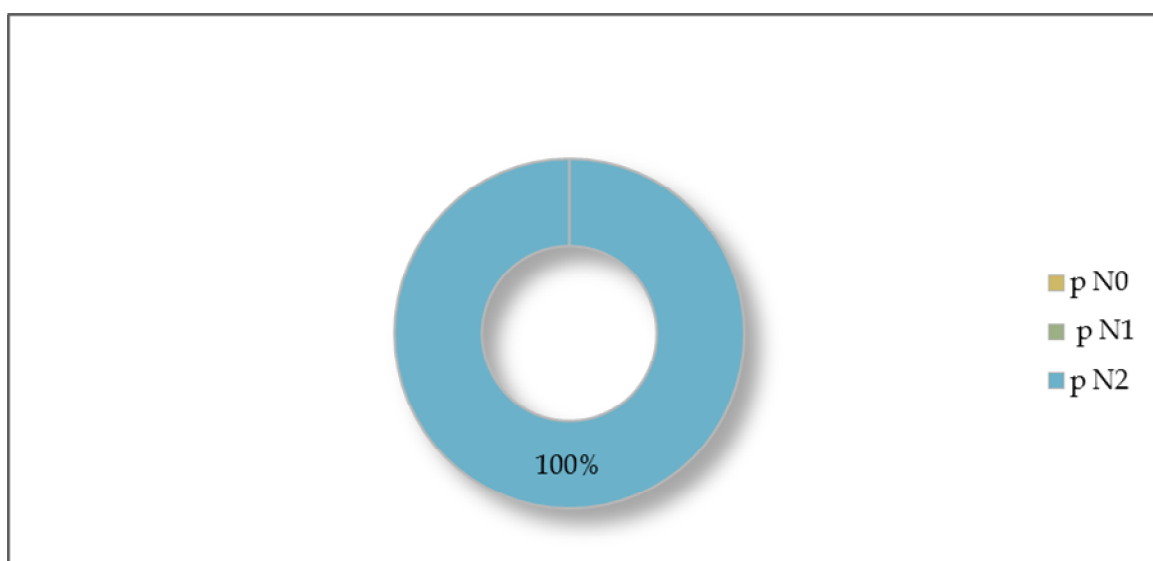


Figure 59 : L'atteinte ganglionnaire

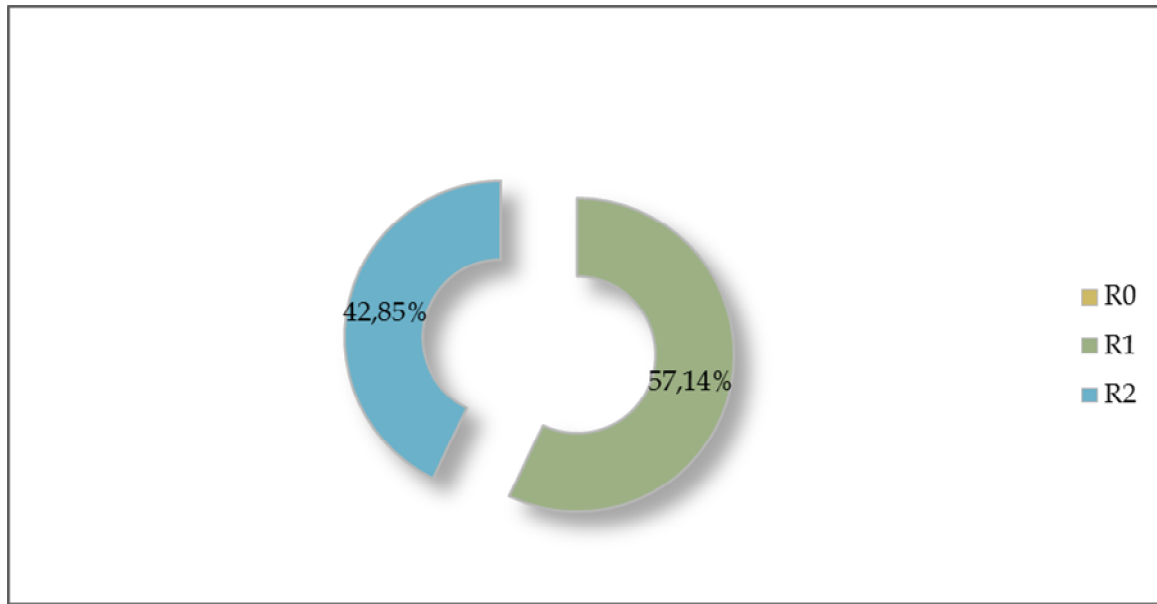


Figure 60 : Reliquat tumoral postopératoire (R)

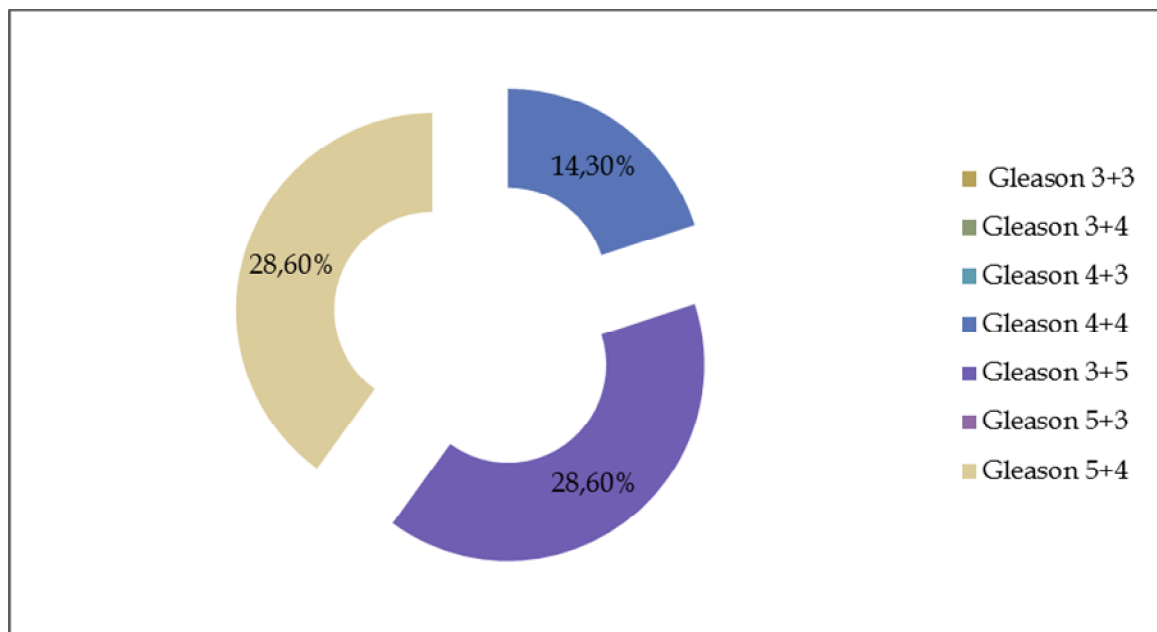
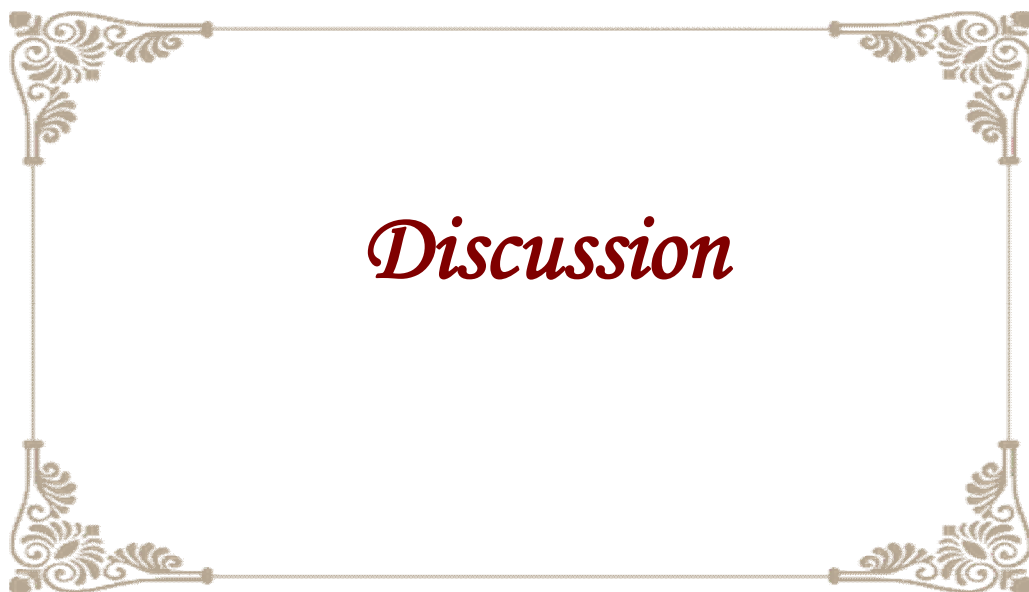


Figure 61 : Le score de Gleason définitif de la pièce de PR

VII.LA RECIDIVE BIOCHIMIQUE APRES PR

Le pourcentage de récidence biochimique et la nécessité du traitement adjuvant après PR selon le taux de PSA initial (3 à 15 ans d'évolution; une moyenne de 10 ans de suivi):

- Pour PSA entre 4,0-10,0 ng/ml, le taux de rechute biologique après 10 ans de suivi est de 9,6%.
- Pour PSA entre 10,1-20,0 ng/ml, le taux de rechute biologique après 10 ans de suivi est de 17,8%.
- Pour PSA entre 20,1-50,0 ng/ml, le taux de rechute biologique après 10 ans de suivi est de 38,4%.
- Pour PSA entre 50,1-100,0 ng/ml, le taux de rechute biologique après 10 ans de suivi est de 44,8%.



De nos jours, les outils acceptés pour le diagnostic du cancer de la prostate sont le TR et le PSA sérique. Les tests de PSA ont été utilisés dans la pratique clinique depuis 1986 et ont conduit à des changements dans le dépistage et le diagnostic précoce du cancer de la prostate, qui est suivi par un traitement plus précoce. L'utilisation généralisée du dépistage du PSA a conduit à une augmentation de la survie globale. Plus de cancer de la prostate à un stade précoce est diagnostiqué. Le nombre de patients atteints de cancer présentant des stades métastatiques et des comorbidités a diminué de plus de 25% en raison d'une détection plus précoce des tumeurs confinées. L'utilité du test PSA a été démontrée pour le diagnostic précoce, l'évaluation de la réponse au traitement et la détermination de la progression tumorale.

Les forces et les faiblesses du test PSA ont également été rapportées. Une limitation des tests PSA est le risque de sur diagnostic et de biopsies négatives résultantes en raison d'une faible spécificité. Plusieurs conditions peuvent affecter le niveau de PSA (Le PSA est spécifique à la prostate mais n'est pas spécifique du cancer de la prostate). Des élévations du taux de PSA peuvent être provoquées par d'autres affections telles qu'une hypertrophie bénigne de la prostate, une prostatite, des manipulations de la prostate et une éjaculation récente dans les 24 heures. En pratique clinique, le seuil général de PSA est de 4,0 ng / ml. Un seuil inférieur entraîne une sensibilité accrue mais une spécificité réduite, ce qui augmente la détection du cancer de la prostate cliniquement insignifiant. Pour les patients avec PSA entre 4,0 et 10,0 ng / ml, la valeur prédictive positive moyenne du diagnostic du cancer de la prostate est de 21% (fourchette, 18% -25%). Dans une étude de méta-analyse groupée, la valeur prédictive positive de PSA > 4,0 ng / ml n'était que de 25%.

Chez les patients avec un PSA <4 ng / ml et un TR normal ou un résultat TR anormal, l'incidence du cancer de la prostate varie de 4% à 9% et de 10% à 20%, respectivement. Beaucoup de cancers de la prostate sont manqués avec cette coupure.

Avec un taux de PSA > 4 ng / ml, chez les patients avec un TR normal ou un TR anormal, l'incidence du cancer de la prostate est de 12% à 32% et de 42% à 72%, respectivement.

Parmi un total de 10 523 patients, Schroder et al, ont diagnostiqué un plus grand nombre de cancers de la prostate (430 cas de cancer) chez des patients avec un résultat TR normal et un PSA entre 3,0 et 4,0 ng / ml.

Morgan et al, ont étudié des plages de référence spécifiques à l'âge pour le PSA chez 411 hommes noirs avec un seuil de PSA de 4 ng / ml. Ils ont découvert que 40% des cancers seraient manqués chez les hommes noirs avec l'utilisation de valeurs seuils traditionnelles. Chez les hommes âgés de plus de 50 ans, la possibilité d'un cancer de la prostate chez les patients avec un PSA sérique de 2,5-4 ng / ml, > 4 ng / ml et > 10 ng / ml était de 27,0%, 20% à 30% et 42% à 64%, respectivement.

Dans un rapport utilisant le taux de PSA pour identifier une maladie non liée à un organe, le pourcentage de tumeurs avec extension extra prostatique a augmenté lorsque les patients avaient un taux élevé de PSA. L'incidence de l'extension extra prostatique était de 50% et 80% à un niveau de PSA de 4 à 10 ng / mL et > 20 ng / mL, respectivement.

Le PSA ajusté selon l'âge, le PSA libre et les isoformes du PSA sont utilisés pour augmenter la spécificité de la détection du cancer cliniquement significatif. Oesterling et al, ont recommandé le concept de plages de référence liées à l'âge. Ils ont montré que de telles plages améliorent la détection spécifique au cancer chez les hommes âgés et augmentent la détection du cancer chez les hommes plus jeunes. La détection du cancer de la prostate a augmenté de 18% chez les hommes plus jeunes et de 22% chez les hommes plus âgés. L'augmentation de 8% du cancer de la prostate confiné aux organes a diminué chez les hommes âgés de moins de 59 ans. Chez les hommes âgés de plus de 60 ans, 21% de moins de biopsies ont été réalisées, ce qui a entraîné l'absence de 4% des tumeurs confinées aux organes.

PSA libre est généralement plus faible dans le cancer de la prostate que dans l'hyperplasie bénigne de la prostate. Un rapport entre le PSA libre et le PSA total (% f PSA) supérieur à 25% réduit le risque de cancer de la prostate par rapport à un% de PSA <10%. Les isoformes de PSA sont également utiles dans la pratique clinique chez les hommes qui ont un niveau de PSA de 4 à 10 ng / mL. Avec un seuil de $\leq 25\%$, la détection du cancer est de 95% et le taux d'épargne des biopsies est de 20%. Ce test est le plus utile chez les hommes ayant des taux de PSA persistants et élevés et ayant un résultat de biopsie négatif. L'isoforme [-2] proPSA dans le cancer de la prostate représente 25% à 95% de la fonction PSA libre, lorsqu'il est associé à 6% et 19% chez les hommes ayant un résultat de biopsie négatif. À une sensibilité de 95% chez les hommes ayant un PSA compris entre 4 et 10 ng / ml, la spécificité de proPSA, de PSA total et de PSA libre seul est respectivement de 37%, 15% et 27%.

Une étude rétrospective de 1 116 patients qui ont subi une échographie transrectale initiale et une biopsie de la prostate à la Faculté de médecine de l'Université Chiang Mai a montré que la prévalence du cancer de la prostate était de 35,39% et la valeur prédictive positive dans le diagnostic du cancer de la prostate lorsque le taux de PSA était supérieur à 4 ng / mL à 37,2%, soit un peu plus étude d'analyse (25%). L'incidence du cancer de la prostate chez les patients présentant un taux sérique de PSA <4 ng / mL, > 4-10 ng / mL, > 10-20 ng / mL, > 20-50 ng / mL, > 50-100 ng / mL, et > 100 ng / mL était de 10,67%, 16,12%, %, 47,97%, 82,81% et 98,55%, respectivement. La probabilité de détection du cancer de la prostate était d'environ 50% lorsque la biopsie a été effectuée à un niveau de PSA de plus de 20 ng / mL. Il y avait une forte corrélation entre le niveau de PSA et le diagnostic de tumeur, l'agressivité tumorale (score de Gleason > 7) et les métastases osseuses positives. Le taux moyen de PSA pour la biopsie était extraordinairement élevé ($102,45 \pm 411,27$ ng / mL) dans cette étude, ce qui peut s'expliquer par le niveau très élevé de PSA (5 000 ng / mL) chez un patient atteint de métastase osseuse. Lorsque ils ont exclu ce patient, le niveau moyen de PSA était le même que dans les rapports précédents. Ils ont suivi la directive du National Comprehensive Cancer Network pour la définition du cancer de la prostate de haut grade, qui est un cancer avec un score de Gleason supérieur à 7.

Les performances diagnostiques des différents seuils du taux de PSA (4, 10, 20, 50 et 100 ng / mL) ont été déterminées pour toutes les variables. Pour le diagnostic du cancer de la prostate, plus le seuil de PSA est élevée, plus la sensibilité et la valeur prédictive négative sont faibles. Pendant ce temps, une

sensibilité plus élevée a été trouvée avec un niveau de PSA plus élevé. Dans cette étude, le seuil de 20 ng /ml peut être le plus approprié pour le diagnostic du cancer de la prostate en raison d'une sensibilité, spécificité. Dans la pratique, le seuil d'PSA utilisé comme outil de dépistage devrait être de 4 ng / ml. L'utilisation de ce niveau peut fournir un traitement définitif par une thérapie radicale.

Une corrélation élevée ait été trouvée pour le score de Gleason et le taux de PSA, elle ne s'est pas bien comportée avec les seuils assignés en pratique clinique. La tendance des indices diagnostiques vers le score de Gleason était similaire au diagnostic du cancer de la prostate. Même au seuil de PSA le plus élevé (100 ng / mL), la spécificité, la valeur prédictive positive n'étaient respectivement que de 80,1%, 68,4%.

Un patient avec un taux de PSA inférieur à 4 ng / ml, un score de Gleason de 8 et un résultat positif à l'TR ont présenté une métastase osseuse (1 patient sur 8, soit 12,5%). Cette constatation peut s'expliquer par l'étude de Wymenga, qui a montré que 15,7% des cas de cancer de la prostate présentaient une métastase osseuse lorsque le taux de PSA était inférieur à 10 ng / ml. Parce que les métastases osseuses sont très importantes pour la stratification et le traitement du cancer de la prostate, ils ont recommandé également d'effectuer une scintigraphie osseuse chez des patients dont le taux de PSA est supérieur à 10 ng / mL ou un score de Gleason supérieur à 7. Stade supérieur à T2 (risque intermédiaire / élevé) en tant que ligne directrice standard.

La limite de cette étude était que seul le PSA sérique était utilisé pour le diagnostic du cancer de la prostate, de l'agressivité du cancer et des métastases osseuses. La combinaison du test PSA avec le TR de la prostate et l'imagerie par ultrasons devrait améliorer la sensibilité, la spécificité pour le diagnostic du cancer de la prostate. [101]

Le cancer de la prostate, d'évolution lente, est de bon pronostic s'il est pris en charge à un stade précoce. Les données des séries de suivi des cancers de la prostate démontrent que les cancers bien différenciés (Gleason 6) ne sont pas dangereux avant de nombreuses années d'évolution. À l'inverse, les tumeurs les plus agressives (Gleason 8, 9 et 10) peuvent entraîner des symptômes secondaires à leur diffusion métastatique même chez des patients de plus de 75 ans [100].

Selon le schéma de stratification des risques par D'Amico, les patients avec des niveaux de PSA > 20 ng / ml sont classés comme à haut risque. Les patients avec des niveaux de PSA élevés au-dessus de 20 ng / ml ont une probabilité plus élevée de mise en évidence d'une maladie localement avancée ou métastatique au moment de diagnostic. Ce risque augmente avec l'âge; de 3% chez les hommes âgés de > 75 à 17% chez les hommes âgés de plus de quatre-vingt-dix ans(109). Dans une cohorte de 5706 patients ont été divisés en groupes selon le niveau de PSA diagnostic: <20, 20-≤100, 100-≤200 ng / ml, 200-≤500 ng / ml, et > 500 ng / ml. Les résultats mesurés comprennent la survie globale et la mortalité spécifique au cancer de la prostate. Le stade clinique, score Gleason et la présence de métastases osseuses a été évaluée pour déterminer si elles étaient des facteurs pronostiques chez les patients avec PSA plus de 100 au diagnostic. Les patients avec PSA > 100 ng / ml ont une réduction significative de

la survie globale à cinq ans (29,1% vs 62,5% vs 87%) et survie globale à dix ans (18,2% vs 36,7% vs 70,7%) par rapport aux hommes ayant un PSA diagnostic de 20 à 100 et <20 ng /ml respectivement. Dans ce groupe, la mortalité spécifique au cancer de la prostate était associée au score de Gleason et aux métastases, mais pas le niveau de PSA au diagnostic. La survie globale était associée avec le niveau de PSA, le score de Gleason et l'âge. (107).

Une étude rétrospective menée au service d'Urologie-Andrologie de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar du 1er Juin 2010 - au 31 Octobre 2014. Elle avait colligé 29 patients ayant un cancer de la prostate avec un score de Gleason ≥ 8 . Les traitements utilisés étaient l'hormonothérapie et la prostatectomie radicale. La médiane du taux de PSA initial était de 97,7 ng/ml (2- 32047 ng/ml). Les cancers prostatiques étaient découverts au stade métastatique dans plus de la moitié des cas (83,3%). Le traitement était hormonal dans 82,8% des cas. La médiane de survie était de 14 mois et la durée moyenne de survie globale était à 13,18 mois. La survie globale de la série à 6, 12, et 24 mois était respectivement de 72,7; 54,5 et 0,9%. La survie sans progression de la série à 3, 14 et 21 mois était respectivement de 50; 16,7 et 8,3%. L'étude a affirmée que les cancers de la prostate de score de Gleason ≥ 8 sont de mauvais pronostic quelque soit le taux de PSA diagnostic(103).

I. CANCER DE LA PROSTATE À BAS RISQUE DE D'AMICO :

1. Definition

La classification de d'Amico a permis d'évaluer le risque de progression biologique et de mortalité après traitement :

- •risque faible : stade T1c/T2a et PSA < 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6 ;
- •risque intermédiaire : stade T2b ou $10 \leq \text{PSA} \leq 20$ ng/ml ou score de Gleason 7 ;
- •risque élevé : stade T2c/T3a ou PSA > 20 ou score de Gleason > 7.

Le groupe des patients à faible risque évolutif défini par la classification de d'Amico est hétérogène. Il faut identifier au sein de ce groupe, les patients pour lesquels un traitement correspond à un sur traitement. Le terme de cancer non significatif (volume tumoral < 0,5 cc) est utilisé pour la première fois par Stamey en 1993. Ce volume a été calculé à partir d'une série rétrospective de 139 pièces de cysto-prostatectomies, dans laquelle 40 % des patients avec un cancer de prostate associé. Une extrapolation a été ensuite réalisée à partir des données du SEER qui indiquaient que le risque d'avoir un cancer cliniquement découvert (palpable) était de 8 % au cours de la vie et correspondait alors aux 8 % de nodules tumoraux les plus volumineux, ces 8 % ayant un volume tumoral > 0,5cc. C'est Epstein qui, en 1994, a vraiment défini le terme de tumeur non significative sur des facteurs prédictifs pré thérapeutiques avec une précision de 73 %. Dans une revue de la littérature, Ploussard rapporte les résultats de la validation externe de critères d'Epstein. Le risque de sous-*grading* et de sous-stadification, c'est-à-dire, le risque de méconnaître une maladie agressive était proche de 30 %. Aujourd'hui, l'apport de l'anatomopathologie, de la biologie moléculaire et de l'imagerie permet de faire apparaître au sein du groupe à faible risque, la notion de tumeurs à très faible risque évolutif. Les patients porteurs de ce type de tumeurs sont les meilleurs candidats à la surveillance active.

2. Anatomopathologie des tumeurs a faible risque

Deux critères anatomopathologiques biopsiques permettent d'évaluer la différenciation et le stade tumoral. Le critère d'évaluation de la différenciation tumorale est le score de Gleason. Un cancer de faible risque est un cancer bien différencié de score de Gleason 6 ou moins. Les images d'infiltration tumorale péri-nerveuse (IPN) sont observées dans 10 à 20 % des biopsies prostatiques, et le caractère indépendant de leur valeur pronostique reste controversé. La présence d'IPN ne fait pas partie des critères d'exclusion des patients candidats à la surveillance active. Néanmoins, la présence d'IPN sur les biopsies est très fortement corrélée à un stade d'extension extra-capsulaire sur les pièces de prostatectomies. À ce titre, toute tumeur avec des images d'IPN doit être considérée comme potentiellement plus agressive qu'une tumeur de « faible risque ». Les images d'invasion vasculaire sont exceptionnelles sur les biopsies prostatiques, mais sont associées à un pronostic défavorable. Le stade est reflété par le pourcentage de biopsies positives, et par la longueur de cancer sur les biopsies. Au total, la définition anatomopathologique actuelle du faible risque correspond à des cancers prostatiques de score de Gleason 6, sans IPN et sans invasion vasculaire, avec des critères biopsies de faible volume. Malgré l'augmentation des critères par rapport à la définition initiale de d'Amico, il existe un risque de sous-estimation de l'agressivité tumorale. Pour améliorer l'évaluation histopathologique du « faible risque », l'analyse de marqueurs tissulaires a fait l'objet de nombreuses publications, mais reste sans application pratique à ce jour.

3. Biologie des tumeurs à faible risque

Les deux principales anomalies génomiques retrouvées au niveau des cancers primaires sont les gènes de fusion avec les réarrangements d'ETS et les pertes de fonction de PTEN. Les deux membres de la famille ETS les plus impliqués dans les gènes de fusion sont ERG et ETV1 (50 % à 70 %). Les gènes de fusion apparaissent comme des événements précoces dans la tumorigenèse du cancer de la prostate. Leur contribution dans la progression et l'évolutivité des cancers avancés n'est pas claire, expliquant les résultats contradictoires concernant leur valeur prédictive. La complexité des altérations génomiques est aussi importante qu'il existe ou non des gènes de fusion. Il a été impossible jusqu'à présent d'établir clairement des sous-classes moléculaires à pronostic différent comme cela existe pour les lymphomes ou les cancers du sein. Le PCA3 (Prostate Cancer Antigen ou DD3) est un biomarqueur urinaire (Progenisa) dont les résultats se sont surtout avérés intéressants chez les patients ayant une première série de biopsies négatives. Si certaines études ont montré une corrélation du score PCA3 avec le volume tumoral et la présence d'un cancer de la prostate « significatif », d'autres n'ont pas confirmé cette relation. Aussi l'intérêt de PCA3 paraît-il limité dans la prédiction d'un cancer agressif. Jusqu'à présent, aucune démonstration de l'utilité de PCA3 dans les programmes de surveillance active n'a été démontrée. La combinaison des tests urinaires TMPRSS2-ERG et PCA3 pourrait augmenter la performance du « Multivariate Prostate Cancer Prevention Trialrisk calculator » pour prédire le risque de cancer et un cancer cliniquement significatif sur les biopsies. La CANARY Prostate Active Surveillance Study est en cours pour rechercher et évaluer des biomarqueurs d'agressivité. Plusieurs plates-formes génomiques ont

été développées afin de différencier les tumeurs à faible risque, des tumeurs à très faible risque. L'Oncotype DX ProstateCancer Assay (Genomic Health Inc) mesure l'expression de 12 gènes impliqués dans la tumorigenèse (voie de signalisation du récepteur aux androgènes, organisation cellulaire, prolifération, réponse stromale), afin de calculer un score (Genomic Prostate Score). Ce score, combiné aux critères de risque du NCCN, permet de mieux sélectionner les candidats à la surveillance active. Le score PROLARIS (MyriadGenetics, Inc) est basé sur l'étude de l'expression de 46 gènes impliqués dans la prolifération du cancer de la prostate. La faible expression de ces gènes est corrélée au faible risque de progression.

4. Imagerie des tumeurs a faible risque

L'imagerie fonctionnelle multiparamétrique IRM permet l'obtention d'une cartographie du cancer de la prostate. Une méta-analyse rapporte une sensibilité de 75 % (39—93 %), et une spécificité de 91 % (77—97 %) pour la détection des tumeurs à faible risque. Les résultats rapportés avec l'IRM 3T concernent la détection tumorale (sensibilité : 81—89 %), la localisation, le volume et l'agressivité tumorale (AUC pour différencier les grades de Gleason 2—3 des grades 3—4 : 0,90). L'IRM permet la réalisation de biopsies ciblées sur les zones pathologiques. Ces biopsies ciblées peuvent être réalisées à l'aide d'un système de fusion d'image ou simplement avec une reconstruction mentale. L'absence de lésion identifiable en IRM est en faveur d'une tumeur de faible risque, à l'inverse la présence d'une lésion visible est corrélée à un score de Gleason plus élevé. La performance de l'IRM dans cette population est corrélée au volume et à l'agressivité tumorale. Pour des lésions de volume inférieur à 1 cm³, la détection est plus faible pour les tumeurs de grade 6 ou moins, que pour

celles de grade ≥ 7 . Pour les tumeurs de volume $> 1 \text{ cm}^3$, le grade a peu d'impact sur la détection tumorale. L'IRM permet d'éliminer une lésion agressive de haut grade ($> 5 \text{ cm}^3$ et de Gleason ≥ 7) avec une VPN de 98 % et une sensibilité de 93 %. L'IRM a un rôle fondamental pour l'évaluation des patients porteurs de cancer à faible risque évolutif, afin d'éliminer une lésion agressive significative.

5. Strategie thérapeutique

Différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées en cas de cancer de la prostate à faible risque évolutif. Ce choix stratégique doit être discuté avec le patient, et validé en réunion de concertation pluridisciplinaire.

A. La surveillance active

A cause de la haute prévalence des cancers de prostate de très faible risque, beaucoup de publications ont proposé d'autres attitudes thérapeutiques moins invasives pour la prise en charge des tumeurs de très bas grade : la surveillance active, et les thérapies ablatives (cryothérapie, Ablatherm) [106].

La surveillance active consiste à sélectionner les patients avec un cancer de la prostate cliniquement localisé à faible risque de progression chez des patients ayant une probabilité de vie (estimée par l'âge et les polypathologies associées) > 10 ans. Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace le moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. Il importe donc de trouver un équilibre entre le sur-traitement et la perte de chance. La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives. Les critères de sélection varient d'une étude à l'autre. Globalement, sont inclus les patients du

groupe de risque faible de d'Amico associés à des critères biopsiques portant sur le nombre de biopsies positives et la longueur tumorale. Le suivi évolutif est déterminant pour confirmer le caractère latent du cancer. Les modalités de la surveillance sont variables d'une série à l'autre mais comportent généralement un contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois et un TR tous les 6 à 12 mois ; le contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 18 mois après la biopsie initiale est fondamental pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale. Les critères d'arrêt de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre. La présence de grade 4 sur les biopsies de contrôle est le critère d'arrêt le plus important, retenu dans l'ensemble des études. À 5 ans, une sortie de la surveillance active est rapportée dans 20 à 40 % des cas. Avec des critères variables d'inclusion, de surveillance et de sortie de surveillance entre les différents protocoles, ce chiffre est globalement identique d'une série à l'autre. Les survies spécifiques sont excellentes mais le recul des études est encore trop court pour pouvoir correctement les évaluer. Des études prospectives sont en cours pour préciser au mieux les critères d'inclusion et de sortie de surveillance active. [105]

La fameuse étude scandinave réalisée entre 1995-2006 qui a porté sur 6950 patients avec une tumeur localisée de la prostate et qui avaient randomisé deux groupes de malades (prostatectomie radicale versus surveillance active) a montré que la prostatectomie radicale permettait de diminuer le risque de mortalité spécifique par cancer de prostate ainsi que le risque de métastase de 18% à 31% , en comparaison avec la surveillance active .Ce bénéfice a été limité aux jeunes patients âgés moins de 68 ans, remettant en question l'utilité de l'intervention chirurgicale pour les patients plus âgés. Chez ces derniers, la surveillance active pourrait être une option envisageable.

Néanmoins, l'AUA rapproche à la surveillance active le manque de pertinence du Gleason biopsique, du taux de PSA et du TR pour prédire un réel cancer indolent. Les critères de surveillance active devraient être améliorés par la biologie moléculaire et la spectroscopie, qui sont en cours de validation au Japon, en Norvège et aux USA. [106].

B. Le traitement focal

Le traitement focal du cancer de la prostate de faible risque est une option expérimentale plus récente. Le rationnel du traitement focal repose sur :

- la notion que 20 % des patients porteurs d'un cancer de la prostate ont un cancer unilatéral ;
- le concept de tumeur index, qui serait la seule responsable des métastases, à l'opposé des tumeurs secondaires ;
- le traitement exclusif du cancer, respectant la partie bénigne de la prostate, de façon à diminuer la morbidité du traitement. Ce concept thérapeutique est en cours d'évaluation. La sélection des patients est un problème crucial. La littérature permet de retrouver trois exemples de consensus qui se recoupent partiellement et soulignent l'intérêt de l'IRM multiparamétrique. Toutes les sources d'énergie disponibles pour le traitement total du cancer de la prostate peuvent être utilisées pour le traitement focal. Deux concepts de radiothérapie existent : le traitement exclusif de la tumeur, ou bien l'irradiation de l'ensemble de la glande à dose intermédiaire (60—70 Gy) associée à un boost (> 80 Gy) sur le volume tumoral défini par les données de l'imagerie. La curiethérapie focale est à ses débuts d'expérience et peu de travaux ont été publiés .La

destruction d'une partie de la prostate est possible avec un laser, soit interstitiel pur, soit interstitiel avec photosensibilisation de type TookadR (Laser VTP, Vascular-Targeted Photodynamic). Ce dernier est le plus développé actuellement. L'HIFU est avec la cryothérapie, le traitement focal le plus développé. Il est possible de traiter chaque lésion. Dans une étude prospective portant sur 42 patients, seulement 23 % de biopsies étaient positives à 6 mois. La cryothérapie est la technique la plus utilisée outre atlantique. La survie sans récurrence biologique est comparable entre cryothérapie focale et totale (76 % vs 75 % à 36 mois). Le pourcentage de biopsies de contrôle positives est de 26 % vs 15 %. En traitement focal, les taux de complications sont de 1,6 % d'incontinence et 42 % de troubles de l'érection sur une série de 1160 cas. La sélection des patients candidats au traitement focal reste la question clé. Plusieurs inconnues persistent: l'efficacité carcinologique à long terme, l'impact fonctionnel réel, la place des traitements de rattrapage (morbidité, efficacité). [105]

C. Traitement médical

Le traitement médical du cancer de la prostate à faible risque a été peu étudié. Deux stratégies dominent : la prévention de la progression (prévention secondaire), et l'optimisation de la sélection des patients candidats à la surveillance active. Il n'y a actuellement aucun traitement médical validé pour le cancer de la prostate de bas risque, ni en monothérapie, ni en association. La prévention secondaire par l'administration d'inhibiteurs de la 5-alpha-reductase (5ARI) s'appuie sur les résultats des deux études évaluant la place de cette classe thérapeutique en prévention primaire. Les études PCPT et REDUCE n'ont pas montré de bénéfice clinique. En revanche, toutes deux ont mis en

évidence une diminution de 20 % du diagnostic de CaP sur les biopsies systématiques pour les patients recevant un 5ARI par rapport à ceux recevant un placebo. L'étude REDEEM a évalué le rôle du dutastéride dans la prévention secondaire. L'objectif primaire était de comparer la progression clinique ou pathologique du CaP. Une progression a concerné 38 % des patients sous dutastéride vs 48 % des patients sous placebo (HR de 0,62 ; 95 %CI 0,43—0,89 ; $p = 0,009$). Cette étude présente plusieurs biais, notamment l'absence de correction du PSA sous 5ARI. Par ailleurs, elle n'évalue pas les conséquences de l'utilisation à long terme de cette manipulation hormonale, en particulier, de son influence éventuelle sur la réponse à la castration.

L'optimisation de la sélection des patients : le critère de sélection pour une surveillance active s'appuie essentiellement sur l'analyse pathologique des biopsies. L'identification de critères de sélection génomiques ou moléculaires est en cours. La déprivation androgénique pourrait avoir un rôle de filtre dans le choix des patients candidats à une surveillance active. Si l'on postule qu'un CaP de faible risque (très bien différencié) est très sensible à la castration, alors le traitement devrait faire disparaître les signes histologiques de la maladie. En revanche, s'il coexiste un contingent de CaP agressif, celui-ci persistera malgré la castration. En conséquence, si l'on castré un patient qui présente les critères de surveillance active et qu'il persiste des foyers de CaP sur les premières biopsies de contrôle, on sera en droit de suspecter que ce patient n'est pas un bon candidat à la poursuite de la surveillance active. Cette théorie est actuellement testée par un essai de phase III. [105]

D. Doit-on continuer à traiter les cancers de faible risque ?

Une partie des cancers prostatiques de faible risque est associée à un risque de progression métastatique modéré, voire nul. Il est donc licite de se demander si ces tumeurs doivent être systématiquement traitées. Deux types d'études permettent de répondre à cette question: des études longitudinales de patients mis sous surveillance (peu informatives à cause de leur suivi trop court), et des études comparant la surveillance à un traitement total classique. Ces deux types d'études incluent des populations différentes. Trois études comparatives apportent des éléments de réponse. L'étude scandinave rapportée par Bill-Axelsson a inclus 695 patients ayant un cancer « localisé » entre 1989 et 1999. Les patients étaient randomisés puis traités soit par prostatectomie totale, soit par abstention-surveillance (*watchful waiting*). Après un suivi de 18 ans, la survie sans progression et la survie spécifique étaient meilleures dans le groupe des patients opérés. Ces résultats sont difficilement applicables aujourd'hui. En effet, il y avait peu de tumeurs de faible risque (12 % de tumeurs non palpables, moyenne de PSA 12 ng/ml), et les modalités de prise en charge dans le groupe des patients surveillés (traitement hormonal en cas de progression clinique) ne sont pas celles de la surveillance active. Une analyse de sous-groupes a été réalisée, montrant que la prostatectomie n'apportait pas de bénéfice significatif après l'âge de 70 ans. Pour les patients plus jeunes, le bénéfice carcinologique était certain pour les tumeurs de stade T2 et de score de Gleason ≥ 7 , et possible pour deux types de tumeurs : stade T2 et score de Gleason 6, ou stade T1 et score de Gleason 7. En revanche, il semblait nul pour les tumeurs de stade T1 et de score de Gleason 6. La réduction de la mortalité à 10 ans dépendait des

caractéristiques du cancer : très nette (17,2 %) pour les tumeurs à haut risque, mais limitée (4,5 %) pour les tumeurs de faible risque. Une étude rétrospective comparant l'abstention-surveillance au traitement d'emblée (prostatectomie totale ou radiothérapie) a été publiée à partir des bases de données américaines Medicare. Elle a inclus 44 630 patients, âgés de 65 à 80 ans, ayant un cancer prostatique cliniquement localisé. Cette étude montre, avec un suivi de 12 ans, une amélioration significative de la survie globale dans le groupe des patients traités d'emblée. Cette étude est très hétérogène, avec une forte proportion de tumeurs T2 et/ou de score de Gleason 7, et a inclus beaucoup d'hommes âgés. Elle ne permet pas de conclure à la faisabilité de la surveillance active pour les tumeurs de faible risque, en particulier chez les patients jeunes. L'essai PIVOT, publié récemment, a également tenté de répondre à cette question. Dans cette étude, 731 patients ayant un cancer cliniquement localisé ont été randomisés (1994 à 2002) en deux groupes : prostatectomie totale ou abstention-surveillance. Avec un suivi médian de 10 ans, la survie globale et la survie spécifique étaient similaires dans les deux groupes. Les taux respectifs de mortalité globale et spécifique étaient de 49,9 % et 8,4 % dans le groupe surveillance, versus 47 % et 5,8 % dans le groupe prostatectomie (non significatif). Si l'on prenait en compte uniquement les patients ayant un PSA > 10 ng/ml, la mortalité spécifique était significativement augmentée de 7,2 % dans le groupe surveillance, et la mortalité globale de 13,2 %. Cette étude suggère donc que pour les tumeurs de faible risque, la prostatectomie ne réduit pas significativement la mortalité. Elle ne réduirait la mortalité que pour les tumeurs de risque intermédiaire ou élevé. Cependant, cette étude pose au moins 3 problèmes. D'une part, son effectif est réduit. Sur 5023 patients éligibles, seulement 731 (14,5 %) ont accepté la randomisation. D'autre part, la

contamination du bras surveillance était importante : environ 20 % des patients ont en réalité été traités. Il est logique de penser que ces patients avaient les tumeurs les plus agressives, ce qui a pu impacter les résultats. Enfin et surtout, la survenue de métastases était significativement plus fréquente dans le groupe surveillance (10,6 % versus 4,7 %), faisant craindre un risque de mortalité accru à plus long terme. L'étude PIVOT n'a donc pas suffisamment de puissance pour permettre une conclusion définitive. [105]

Malgré ces incertitudes émanant de différentes études, certains centres de recherche disposant de biologie moléculaire et d'IRM spectroscopique, par exemple en Grand Bretagne, le choix de la surveillance active comme une option essentielle du traitement des cancers de prostate de risque très faible a augmenté de 0% à 39% entre la période comprise entre 2004 et 2009. Les résultats définitifs de ces essais seront publiés dans 02 ans.

Aux Etats Unis bien que la chirurgie est l'option de gestion la moins utilisée chez les hommes âgés, de plus de 70 ans, avec cancer de la prostate de faible risque. Les données récentes montrent une résurgence de la PR dont l'indication a augmenté de > 50 % chez les hommes de plus de 70 ans dans les années entre 2007 et 2014. Cette augmentation est probablement substantielle avec la diffusion de la chirurgie robotique et de l'annonce des résultats décevants de la surveillance active et des thérapies mini invasives et les revendications par les assurances et les épidémiologistes de résultats bien supérieurs, à ceux offerts par la SA et l'ablatherm.

L'AUA précise que le traitement de ces cancers localisés à bas risque n'est plus un sujet de controverse. Elle reproche aux scandinaves des attitudes, personnels beaucoup plus que des évidences, concernant la surveillance active.

L'AUA souligne l'importance de demander les préférences, des patients avant d'envisager l'une ou l'autre des différentes options thérapeutiques, après une prédiction rationnelle usant le nomogramme.

Vue notre conjoncture sanitaire, il est difficile de disposer de toute la haute technologie biologique et radiologique pour cibler les vrais malades de la surveillance active.

Dans notre pratique quotidienne, nous préférons opérer nos malades, après un consentement chez un malade bien informé et éclairé via des nomogrammes de l'AFU, l'EAU ou l'AUA.

Tous les malades qui avaient compris le principe de la surveillance active avaient montré une inquiétude et une angoisse patente ; ce qui nous a incité à évincer cette alternative. [106]

En attendant, les résultats des essais cliniques de haut niveau de preuves scientifiques et que nous disposons d'un plateau technique histologique et morphologique, permettant de cibler les réels cancers insignifiants ; nous sommes obtempérer aux recommandations et aux lignes directives de l'EAU et l'AUA concernant le traitement et le suivi du cancer de bas risque de D'amico[106].

E. Traitement différé

Si la faisabilité d'une surveillance à long terme pour les tumeurs de faible risque n'a pas encore été établie, il est admis que le traitement peut être différé. Plusieurs études ont montré qu'une prostatectomie réalisée 6 ou 12mois, voire plus, après le diagnostic de cancer prostatique, offrait les mêmes résultats qu'une prostatectomie réalisée d'emblée. [105]

II. CANCER DE LA PROSTATE A RISQUE INTERMEDIAIRE DE D'AMICO

1. Définition

Le cancer de prostate à risque intermédiaire D'AMICO est défini : stade T2b ou $10 \leq \text{PSA} \leq 20$ ng/ml ou score de Gleason 7.

Le cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire de D'amico est une myriade de néoplasme, avec des degrés variables de prolifération et d'agressivité.

Il peut comprendre des foyers de divers volumes de carcinomes moyennement différenciés, à croissance semi rapide ou rapide et à haut potentiel d'invasion locorégionale.

Historiquement, les premiers auteurs à avoir signalé et alerté les praticiens sur le caractère hétérogène de ce groupe particulier de D'Amico furent les asiatiques.

En effet, Jin Woo Jung et ali ont prouvé qu'il existe une hétérogénéité significative dans les résultats carcinologiques chez 576 patients traités par PR pour cancer de la prostate à risque intermédiaire de d'Amico après un suivi médian de 87 mois [109].

La survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 79,2%. Les cancers présentant deux facteurs ont été désignés comme cancer à risque intermédiaire défavorable (n = 222, 39,9%): score de Gleason biopsique 4 + 3 et / ou PSA 10-20 ng/ml. Les autres patients à risque intermédiaire (Gleason 3 + 4 et PSA < 10 ng/ml) ont été désignés comme ayant une maladie à risque intermédiaire favorable (n = 334, 60,1 %).

Lorsque les patients à risque intermédiaire étaient stratifiés selon le score de Gleason de la pièce opératoire, les patients avec un Gleason 3 + 4, 4 + 3 et 4 + 4 avaient des taux de survie sans RCB de 80,4%, 70,7% et 53,7%, respectivement (log rank, $p < 0,001$).

En comparaison au groupe à risque intermédiaire favorable, le groupe défavorable avait des taux significativement plus élevés de caractéristiques pathologiques défavorables : l'extension extracapsulaire de la tumeur (24,6% vs 38,7%, $p < 0,001$), l'invasion des vésicules séminales (2,4% vs 8,6%, $p = 0,001$) et l'atteinte ganglionnaire (2% vs 16,8%, $p = 0,018$).

En ce qui concerne les résultats biochimiques postopératoires, le groupe à risque intermédiaire favorable avait une survie sans RCB significativement supérieure à 5 ans par rapport au groupe défavorable (87,5% vs 66,5%) (log rank, $p < 0,001$).

Dans la fameuse étude de Zumsteg dont 1024 patientes ayant reçu des doses escaladées de radiothérapie externe entre 1999 et 2007, il a été aussi démontré que les patients avec un CaP à RI forment un groupe hétérogène qui peut être stratifié en sous groupes favorables et défavorables en fonction du risque de récurrence selon les normes carcinologiques reconnues [122]. Ils ont défini les hommes ayant un CaP à risque intermédiaire favorable comme ceux ayant un score de Gleason de 3 + 4 ou moins, et un pourcentage de biopsie positive (PPB) inférieur à 50%. Tous les autres patients ont été classés comme intermédiaire défavorable.

Ces derniers avaient une augmentation de 2,4 fois dans la récurrence de PSA, une augmentation de 4,3 fois des métastases à distance et une augmentation de 7,4 fois dans mortalité spécifique.

Après le signalement de cette réalité statistique en 2009 sur les guidelines NCCN – AUE – EAU, d'autres équipes nord-européennes – la Mayo clinique – la Baltimore et le Memorial Sloan, se sont penchés de manière rétrospective sur leurs archives de prostatectomie radicale (ouverte, coelioscopique et robot assistée) pour évaluer l'ampleur et l'envergure de cette hétérogénéité histopathologique et évolutive particulière de ce groupe inédit de D'Amico.

Zelefsky, Karakwicz, Stamley et Stham étaient unanimes sur les patients suivants : le groupe intermédiaire de D'Amico comprenait 3 sous-groupes pronostiques (favorable, intermédiaire et mauvais pronostic) :

- le sous-groupe favorable : les malades appartiennent à l'intermédiaire par leur PSA entre 10 et 20 ng/ml ou par leur T2b au toucher rectal, en revanche leur Gleason bopsique était un 3 + 3 ou un 3 + 4 avec moins de 20% de grade primaire 4.

Dans cette entité, le TR et le PSA seraient biaisés par des phénomènes non néoplasiques, le bon pronostic est déterminé par l'absence du grade primaire 4 ou son caractère minoritaire.

- le sous-groupe intermédiaire : les patients appartenaient au groupe intermédiaire de D'Amico par leur PSA ou volume tumoral avec un score de Gleason de 3 + 4, dont le grade primaire représentait 21 à 49% de l'architecture tumorale.

Dans cette entité le pronostic devient intermédiaire en raison d'un volume tumoral entre 2 et 5 cc, une corrélation entre PSA de 10 et 20 ng/ml et le volume tumoral, ainsi qu'un grade primaire 4 représentant 21 à 49% du score 3 + 4.

-le sous-groupe de mauvais pronostic : les malades avaient les 03 indices ou prérequis du groupe intermédiaire de D'Amico.

Une corrélation forte entre PSA 10-20 ng/ml et un volume tumoral > 5 cc. L'agressivité de cette entité est majorée par un grade 4 > 50%, transformant un éventuel 3 + 4 en un 4 + 3 réel.

Reese et ses collaborateurs ont observé que la survie post-opératoire sans BCR était significativement plus élevée chez les hommes classés à risque intermédiaire par stade clinique que ceux jugés à risque intermédiaire par Score de Gleason ou taux de PSA. De plus, aucune différence n'a été trouvée entre les hommes à faible risque et ceux classés comme présentant un risque intermédiaire par stade clinique dans leur série [110].

Selon l'AUA et la EAU (2014-2017), les meilleures survies étaient obtenues chez les patients avec biopsie Gleason 3 + 4 : les taux de survie sans BCR de 82,7, 65,1%, pour les hommes qui ont subi une PR pour Cancer de la prostate avec Gleason 3 + 4, 4 + 3, respectivement.

Stark et al ont publié leur recherche, qui était basée sur des études de 3 anatomopathologistes évaluant 693 spécimens de prostatectomie et de 119 échantillons de biopsie afin d'assigner des modèles de Gleason primaires et secondaires [110]. Les chercheurs ont recueilli 20 ans de données de suivi sur ces patients. Ils ont trouvé que les patients avec un GS de 4 + 3 étaient 3,1 fois plus susceptibles de développer un cancer de la prostate létal que les patients avec un GS de 3 + 4 (IC à 95%, 1,1-8,6).

Au sein des cancers de la prostate à risqué intermédiaire du NCCN, les taux de survie sans récurrence biochimique différaient significativement, en fonction du nombre de facteurs de risque présents. Pour les patients ayant un facteur de risque intermédiaire, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans était de 87,0%, contre 64,3% pour les hommes avec deux facteurs de risque et 45,9% pour ceux avec trois facteurs de risque ($P < 0,01$). Il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans récurrence biochimique entre les hommes à faible risque et ceux classés comme présentant un risque intermédiaire en raison du stade clinique. De même, la survie sans récurrence biochimique était similaire entre les hommes à risque intermédiaire et ceux classés comme à haut risque en raison de leur stade clinique.

2. Stratégie thérapeutique

A. Place de la chirurgie

La prostatectomie radicale est parmi les moyens thérapeutiques qui sont communément indiqués pour le traitement du cancer de la prostate localisé, chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les facteurs de morbidité associés, est supérieure ou égale à 10 ans.

La prostatectomie radicale 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, si nécessité à d'autres modalités thérapeutiques physiques ou moléculaires [108].

L'objectif essentiel de la prostatectomie radicale est de réséquer en totalité le cancer tant qu'il est limité à la glande prostatique, ce qui permet de bien contrôler la maladie.

Le curage ganglionnaire permet de statuer sur l'extension régionale et d'améliorer la survie liée au cancer.

La chirurgie reste le seul moyen d'évaluer, de manière rationnelle, la vraie agressivité de la maladie et son extension pelvienne.

La Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4 (SPCGS- 4) à randomisé 695 hommes entre la PT et une simple surveillance pour des cancers « localisés » qui seraient majoritairement du groupe intermédiaire (80 % cT2, PSA médian: 12 ng/mL) [121]. La mortalité spécifique observée pour la série était de 19 % et la mortalité globale à 10 ans de 45 %. Avec un recul de 23,2 ans, l'étude a montré un bénéfice en survies globale, spécifique et sans métastase en faveur de la PT pour l'ensemble de la série, résultat surtout observé pour les hommes de moins de 65 ans ($p < 0,001$) et les tumeurs de risque intermédiaire qui constituaient plus de 70% de la série. La réduction du risque relatif (RR) de mortalité globale (29 %), de mortalité spécifique (62 %), d'apparition de métastases (51 %) et de traitement hormonal ultérieur (55%) était significative avec la PT.

B. Radiothérapie à dose élevée dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire

Plusieurs études ont suggéré qu'il pourrait exister une relation dose/réponse pour le cancer de la prostate. En 1988, G.E. Hanks et al. ont analysé rétrospectivement, sur 1 516 patients traités par radiothérapie externe, l'effet de la dose sur le contrôle local [114].

Ils ont observé qu'une dose d'irradiation supérieure à 70 Gy semblait donner un meilleur contrôle local pour les cancers de stade C. Sur une série de 1 127 patients traités au MD Anderson Cancer Center par radiothérapie externe entre 1987 et 1997, A. Pollack et al. ont observé qu'une augmentation de la dose totale d'irradiation au-delà de 77 Gy améliorait la survie sans récurrence biologique des patients souffrant de cancers de la prostate de stade intermédiaire (T1-T2 avec PSA entre 10 et 20 ng/ml) [115]. Enfin, l'analyse à long terme (8 à 12 ans de suivi) des résultats d'une étude d'escalade de dose du Fox Chase Cancer Center portant sur 229 patients était aussi en faveur d'un effet de la dose totale de radiothérapie [116]. Dans le groupe de patients ayant un PSA entre 10 et 20 ng/ml avant traitement, les taux de survie sans récurrence biologique étaient de 19 %, 31 % et 84 % pour des doses totales d'irradiation respectivement inférieures à 71,5 Gy, entre 71,5 Gy et 75,6 Gy, et supérieures à 75,6 Gy. Ces résultats ont justifié la réalisation d'études randomisées afin de confirmer l'effet dose pressenti.

Différentes études de phase III ont ainsi été menées comparant des doses de l'ordre de 66 à 70 Gy à des doses de 74 à 80 Gy. Les populations étudiées étaient souvent peu homogènes, ayant des cancers de risque faible, intermédiaire et fort selon la classification de D'Amico. Toutes ont cependant confirmé qu'une augmentation de la dose d'irradiation de l'ordre de 10 Gy était associée à une amélioration des taux de survie sans récurrence biologique à 5 ans, passant en moyenne de 50 %-60 % à 70 %-85 %, tous stades de la maladie confondus. Ce bénéfice semblait toutefois plus marqué pour les cancers de la prostate de risque intermédiaire. Parmi ces études, 3 proposaient une dose d'irradiation de 78 Gy à 80 Gy dans le bras expérimental.

Dans l'étude du MD Anderson Cancer Center, une dose de 78 Gy était comparée à une dose de 70 Gy [117]. Trois cent un patients ont été inclus, atteints de cancers de risque intermédiaire à défavorable. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de cette augmentation de dose sur la survie sans récurrence clinique et/ou biologique en utilisant la définition de Phoenix (nadir + 2 ng/ml). À 5, 8 et 10 ans respectivement, celle-ci était augmentée de 78% à 85%, de 59% à 78%, et de 50% à 73% dans le bras 78 Gy par rapport au bras 70 Gy. L'augmentation de la dose d'irradiation était cependant associée à une augmentation des toxicités tardives de grade ≥ 2 rectales (26 % versus 13 %) et urinaires (13 % versus 8 %).

Dans l'étude hollandaise, 669 patients porteurs de cancers de risque intermédiaire à défavorable ont été randomisés entre 2 doses d'irradiation : 68 Gy et 78 Gy [118]. À 7 ans, la survie sans récurrence biologique augmentait avec la dose de 45% à 56%. L'incidence cumulée des toxicités digestives était de même augmentée de 25 % à 35 %.

Enfin, dans l'étude du Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales (GETUG) 06, une dose de 80 Gy était comparée à une dose de 70 Gy chez des patients principalement porteurs de cancers de la prostate de risque intermédiaire [119]. À 5 ans, les taux de survie sans récurrence biologique étaient respectivement de 68 % et 76,5% dans les bras 70 Gy et 80 Gy, en utilisant la définition de Phoenix. Dans cette étude, l'augmentation de la dose d'irradiation était également associée à une augmentation des toxicités rectales et urinaires aiguës et tardives.

Si l'augmentation de la dose d'irradiation à 78-80 Gy permet d'améliorer le contrôle biologique, l'ensemble de ces études montre une augmentation des toxicités qui ne permet pas d'envisager raisonnablement des doses plus élevées en radiothérapie externe seule. Une radiothérapie externe à la dose de 78-80 Gy, utilisant des techniques adaptées d'irradiation, si possible avec modulation d'intensité et localisation de la prostate avant chaque séance, est un traitement de référence dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire. À ce jour, l'ensemble des études randomisées ayant été conduites sans hormonothérapie, la place de celle-ci en association avec l'augmentation de dose reste à définir d'intensité et localisation de la prostate avant chaque séance, est un traitement de référence dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire. À ce jour, l'ensemble des études randomisées ayant été conduites sans hormonothérapie, la place de celle-ci en association avec l'augmentation de dose reste à définir.

C.Association radiothérapie externe et hormonothérapie.

Afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie externe, l'association d'une hormonothérapie a été proposée. L'objectif de cette combinaison était de potentialiser l'effet de la radiothérapie dans les volumes irradiés et de proposer un traitement actif sur la maladie métastatique parallèlement au traitement local par radiothérapie.

Dans une étude de phase III, conduite par A.V. D'Amico et al, 206 patients ont été randomisés entre une radiothérapie seule à la dose de 70 Gy (technique conformationnelle en 3D) et la même irradiation associée à un blocage androgénique complet (acétate de leuproréline ou goséréline + flutamide) pour une durée de 6 mois [112]. Les patients étaient atteints d'un cancer de la prostate localisé (T1b à T2b), avec un score de Gleason supérieur

ou égal à 7 et/ou un taux de PSA situé entre 10 ng/ml et 40 ng/ml. La majorité des patients présentait un cancer de la prostate de risque intermédiaire (85 % de score de Gleason < 8 et 87% de taux de PSA ≤ 20 ng/ml). À 5 ans, la survie globale est augmentée de 78 % à 88 % par l'association radiothérapie/hormonothérapie ($p = 0,04$). La survie sans hormonothérapie de rattrapage était de 82 % dans le bras radio-hormonothérapie contre 57 % dans le bras radiothérapie seule ($p = 0,002$).

Dans une deuxième analyse, avec un recul médian de 7,6 ans, le bénéfice en survie globale est confirmé : 74 % avec hormonothérapie versus 61 % sans hormonothérapie ($p = 0,05$). Une analyse plus spécifique a montré que ce bénéfice existerait uniquement pour les patients ayant peu ou pas de comorbidités (HR = 4,2 [2,1-8,5] ; $p < 0,001$). Pour les patients présentant des comorbidités modérées à importantes (infarctus du myocarde, etc.), l'association d'un blocage androgénique complet avec la radiothérapie aurait un effet délétère, conduisant à une majoration de la mortalité cardiovasculaire. L'association d'une hormonothérapie pendant 6 mois à la radiothérapie externe n'améliorerait alors plus la survie globale (HR = 0,5 [0,27-1,10] ; $p = 0,08$).

Dans l'essai RTOG 94-08, 1 979 patients ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie à la dose de 66,6 Gy à 68,4 Gy seule ou combinée à un blocage androgénique complet (flutamide + goséréline ou acétate de leuproréline), débuté 2 mois avant la radiothérapie et poursuivi pendant 4 mois [113]. Tous les patients avaient un PSA inférieur ou égal à 20 ng/ml et une lésion T1 ou T2. Le score de Gleason était inférieur à 7 pour 61 % des patients. Avec un suivi médian de 9,1 ans, la survie globale estimée à 10 ans était augmentée, allant de 57 % à 62 % ($p = 0,03$), par l'association avec

l'hormonothérapie. Les survies spécifiques, sans évolution métastatique et sans progression biologique, étaient de même significativement améliorées par l'hormonothérapie. Des biopsies de contrôle ont été réalisées chez 439 patients dans le bras radio-hormonothérapie et chez 404 dans le bras radiothérapie seule. Les taux de biopsies positives étaient respectivement de 20 % et 39 % ($p < 0,001$), confirmant un bénéfice en termes de contrôle local de la maladie. Une analyse par sous-groupes a montré que les risques intermédiaires tiraient le plus grand bénéfice de l'association hormonothérapie-radiothérapie, une augmentation de la survie globale à 10 ans de 54 % à 61 % ($p = 0,03$) étant constatée, alors que ce bénéfice n'est pas retrouvé pour les cancers de la prostate de bas risque.

L'association d'une radiothérapie à la dose de 70 Gy et d'une hormonothérapie d'une durée de 6 mois est considérée comme un traitement de référence dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire.

D.Association radiothérapie externe et curiethérapie à l'iode 125.

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

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

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

Seule, une méta-analyse a tenté une comparaison des 2 traitements sans pouvoir mettre en évidence de différence [120]. Toutefois, l'analyse était rendue difficile par des définitions de récurrences biologiques variables d'une étude à l'autre. Les auteurs encourageaient la réalisation d'une étude randomisée de phase III.

III. CANCER DE LA PROSTATE A HAUT RISQUE DE D'AMICO :

1. Définition du cancer de la prostate « à haut risque »

La définition du cancer de la prostate à haut risque varie selon les systèmes de stratification clinique (tableau 5).

Tableau 5: Definition of high-risk prostate cancer [124]

Investigator	Investigator
D'Amico et al.	PSA $\geq$ 20 ng/ml or GS 8–10 or clinical stage $\geq$ T2c
American Urologic Association	PSA $\geq$ 20 ng/ml or GS 8–10 or clinical stage $\geq$ T2c
European Association of Urology	PSA $\geq$ 20 ng/ml or GS 8–10 or clinical stage $\geq$ T3a
National Comprehensive Cancer Network	PSA $\geq$ 20 ng/ml or GS 8–10 or clinical stage $\geq$ T3 or any two of following criteria: T2b/c, GS 7, PSA 10–20 ng/ml
Radiation Therapy Oncology Group [14]	PSA 20–100 ng/ml, GS 8–10, and any clinical stage or clinical stage $\geq$ T2c or PSA $<$ 100 ng/ml and GS 8–10

En utilisant ces systèmes de classification, les urologues peuvent prédire la récurrence biochimique (RBC) après un traitement définitif. Le modèle le plus couramment utilisé a été développé par d'Amico et al. Ce modèle est basé sur le PSA préopératoire, le score préopératoire de Gleason et le stade clinique de la maladie. Le cancer de la prostate à haut risque a été défini comme un PSA préopératoire > 20 ng / mL et / ou un score de Gleason préopératoire de 8-10 et /

ou un stade clinique $\geq$ T2c, dans le National Comprehensive Cancer Network et European Association of Urology, En outre, d'autres chercheurs ont développé des définitions du cancer de la prostate à haut risque, qui diffèrent légèrement. La définition exacte du cancer de la prostate à haut risque n'est pas claire et un consensus n'a pas encore été atteint.

Cette situation a entraîné des difficultés dans la comparaison des résultats oncologiques du cancer de la prostate à haut risque, l'évaluation clinique de la classification des risques, etc. De plus, il existe une certaine limite dans la classification du risque de cancer de la prostate (PSA, le score de Gleason préopératoire et le stade clinique de la maladie). Dans le cas du taux de PSA, il existe des fluctuations en fonction de l'état individuel, qui comprennent l'hyperplasie bénigne de la prostate, la prostatite et d'autres conditions non malignes. La détermination de la stadification clinique basée sur TR est imprécise pour l'évaluation de la maladie extra-prostatique. Cependant, l'imagerie par résonance magnétique évite les classifications inexactes du cancer de la prostate. Néanmoins, la détermination précise du stade clinique de la maladie n'a pas encore résolu les problèmes. En outre, le Gleason préopératoire ne représente pas le score de Gleason postopératoire dans les échantillons PR.

En raison de ces limitations, plusieurs outils d'évaluation des risques multivariés ont été développés. Un outil d'évaluation des risques bien connu est le nomogramme de Kattan, Cet outil utilise le PSA, le score de Gleason, le stade clinique de la maladie et d'autres informations sur la biopsie de la prostate. Récemment, Cooperberg et al ont développé une autre définition du cancer de la prostate à haut risque: le score CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment), ils ont ajouté des paramètres secondaires, y compris les profils de

biopsie de la prostate et l'âge du patient aux paramètres de base existants. Le score CAPRA va de 0 à 10 et un score CAPRA de 6 à 10 représente un cancer de la prostate à haut risque. Cet outil a été récemment mis à jour car le score post-chirurgical CAPRA (CAPSA-S) et les résultats pathologiques postopératoires peuvent être utilisés pour prédire la RBC après PR.

Un consensus sur la définition du cancer de la prostate à haut risque en tant que norme mondiale est une priorité urgente même si divers outils basés sur des informations cliniques pathologiques ont été validés comme utiles dans la stratification du risque de cancer de la prostate. [123]

2. Strategie therapeutique du cancer de la prostate « à haut risque »

A.Bilan d'extension

Le cancer de la prostate à haut risque nécessite un bilan d'extension local et métastatique complet. Le risque d'atteinte ganglionnaire est estimé à 34% selon les tables de PARTIN et les résultats de curages ganglionnaires étendus ont retrouvé jusqu'à 55% de patient pN1. Le risque de métastases osseuses est significativement plus élevé lorsque le taux de PSA est supérieur à 20 ng/ml. Un bilan d'extension ganglionnaire et métastatique est donc recommandé si un traitement curatif doit être proposé [123].

a. Extension ganglionnaire

L'objectivité de l'analyse d'un examen tomodensitométrique devant une image évocatrice d'adénopathie doit nous inciter à la prudence lorsque le ganglion est déformé. Un ganglion normal est ovale et plat, sa taille est inférieure à 1 cm et son aspect est homogène avec un centre de densité

graisseuse. S'il s'hypertrophie, s'arrondit et/ou devient hétérogène, il s'agit d'une adénopathie. Cependant, comme le soulignent FRIJA et al, un ganglion rond de 5 mm peut être malin et un ganglion plat de 15 mm peut être bénin. La fiabilité globale de la TDM est de 67% à 97%.

Dans le cadre de l'évaluation ganglionnaire, l'IRM est utilisée avec une antenne pelvienne en réseau phasé. Il est plus facile de distinguer les ganglions pelviens des vaisseaux en IRM. La fiabilité globale de l'IRM est de 77% à 93% en séquence IRM 3D. La lympho-IRM, IRM en séquence T2 avec injection de produit de contraste ferrique (Ferumoxtran), permettrait d'accroître la détection des ganglions pathologiques.

Au total, la demande de TDM abdomino-pelvienne et l'IRM prostatique endorectale en cas de suspicion biologique ou biopsique d'extension extracapsulaire doit être réalisée. De nouveaux examens d'explorations radiologiques et radio-scintigraphiques (TEP, lymphoscintigraphie) permettent d'évaluer la nature des tissus et a donc principalement un intérêt dans le cancer de la prostate localisé à risque ganglionnaire. Les indications doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (rapport bénéfices/coûts).

Le Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU) recommande la réalisation d'un curage ganglionnaire en cas de cancer de la prostate à risque intermédiaire ou haut. Il est conseillé de pratiquer un curage étendu en cas de tumeur à haut risque. La pratique du curage ganglionnaire étendu permet d'augmenter le nombre de ganglions prélevés. Dans l'expérience de STONE NN et al, le nombre moyen de ganglions prélevés est de 9,3 vs 17,8 en cas de curage standard ou étendu. HEIDENREICH A et al, ont rapporté au congrès 2004 de l'ASCO, un nombre médian de 11 (de 6 à 19) vs 28 (de 21 à 42) ganglions

prélevés en cas de curage standard ou étendu respectivement. De façon parallèle, le nombre de ganglions positifs augmente en cas de curage étendu par rapport à un curage standard. STONE NN et al, ont ainsi rapporté un taux de 7% vs 23% de ganglions positifs en cas de curage standard ou étendu. Pour HEIDENREICH A et al, ces taux ont été respectivement de 14% vs 25,5%. Un élément important des résultats présentés par ces auteurs est la localisation des ganglions positifs puisque 36% des patients avaient des ganglions atteints par le cancer de la prostate en dehors de la zone du curage standard et 19% patients avaient des ganglions positifs situés exclusivement en dehors de la zone de curage standard. Les travaux d'HEIDENREICH A et al, ont montré que 51% des ganglions positifs mis en évidence par curage étendu étaient situés en dehors de la zone du curage standard.

b. Extension métastatique

En cas de cancer de la prostate à haut risque, une scintigraphie osseuse est recommandée dans le bilan initial même en absence de douleurs osseuses.

La recherche d'autres sites métastatiques viscéraux fait l'objet de bilans spécifiques en cas de doute clinique.

B. Thérapeutique

a. Radiothérapie + hormonothérapie [126]

Ce traitement est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs à haut risque. Les résultats de ce traitement combiné sont supérieurs à ceux de la radiothérapie isolée. L'intérêt de l'escalade de dose au-delà de 75 Gy a été démontré dans le cas des cancers à haut risque. Cependant, la morbidité de la radiothérapie est accrue en cas d'escalade de dose. Les études RTOG 94-13 et

GETUG 01, n'ont pas montré d'avantage significatif en terme de survie sans récurrence biochimique en cas d'irradiation pelvienne par rapport à l'irradiation de l'aire prostatique seule.

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

▪ **Associations radiothérapie-hormonothérapie vs radiothérapie exclusive**

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'intérêt d'associer une hormonothérapie à l'irradiation. Quatre études présentaient le nombre de patients, une rigueur méthodologique et un recul suffisant pour permettre d'établir le concept d'hormono-radiothérapie comme un standard thérapeutique dans cette indication (Tableaux 6 et 7). Elles comportaient toutes un bras contrôle radiothérapie exclusive (schématiquement, 45 à 50 Gy sur les aires ganglionnaires pelviennes, et 65 à 70 Gy sur le volume prostatique), et un bras expérimental associant la même irradiation à une hormonothérapie. L'objectif des essais RTOG 85-31 et de l'EORTC étaient celui d'un traitement adjuvant visant à lutter contre la maladie générale, alors que celui de RTOG 86-10 était celui d'une réduction tumorale avant radiothérapie, avec pour but un meilleur contrôle local. Ces études ont toutes mis en évidence un bénéfice sur le contrôle local, le contrôle biochimique ou même l'apparition de métastases. L'étude de l'EORTC a mis en évidence un bénéfice clair sur la survie : à cinq ans, elle était de 62 % après radiothérapie seule contre 78 % pour le bras combiné ($p = 0,0002$). Ces résultats ont été confirmés dans la mise à jour à dix ans présentée

récemment. Dans l'essai RTOG 85-31, il est intéressant de noter qu'une différence significative en termes de survie globale n'a été observée qu'au bout de dix ans de suivi ; à cinq ans, les survies globales des patients traités par radiothérapie exclusive ou par traitement combiné étaient de 71 % et de 76 %, et à dix ans de 38 % et de 47 % ($p = 0,0043$). En revanche, pour les patients avec un score de Gleason 8 à 10, la différence en survie était déjà significative à cinq ans (53 % vs 67 % ; $p = 0,0061$) et confirmée à dix ans.

Tableau 6 Principaux essais validant le concept d'hormonothérapie des cancers prostatiques localement avancés. [126]

	RTOG 85-31	RTOG 86-10	EORTC	TTROG 96-01
Population	T3 et/ou cN+/pN+ Patients pT3a/pT3b après prosta- tectomy	Prostate T2- T4 volumineuse ($> 25 \text{ cm}^2$ au TR)	T1-T2 grade 3 ou T3-T4	Groupe défavorable (#80 %)
Hormonoth	(#15 % des patients) LH-RH débuté en fin de RT jusqu'à progression	LH- RH+ flutamide 2 mois avant et pendant la RT	LH-RH débuté au j1 de la RT et poursuivis 3 ans	LH-RH débuté 3 mois ou t a 6 mois
N° pts	977	456	415	818
RT : radiothérapie ; TR : toucher rectal.				

Tableau 7 Résultats des principaux essais comparant hormonothérapie contre radiothérapie exclusive dans les cancers de prostate localement avancés. [126]

	RTOG 85-31	RTOG 86-10	EORTC	TT RO G ^a
Contrôle local	Oui	Oui	Oui	Oui
Survie sans métas.	Oui	Oui	Oui	Oui
Survie sans récidive	Oui	Oui	Oui	Oui
Survie spécifique	Non	Oui	Oui	Oui
Survie globale	Oui ^b	Non ^b	Oui	Non

^a Comparaison hormonothérapie six mois vs pas d'hormonothérapie

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

▪ Hormonothérapie + radiothérapie vs hormonothérapie exclusive

Un premier large essai (Tableau 8) a comparé l'association combinée radiothérapie-hormonothérapie à une hormonothérapie seule. Les patients étaient tous traités par un blocage androgénique complet de trois mois, suivi par un traitement par antiandrogènes (AA : flutamide 250 mg trois fois par jour) jusqu'à progression ou décès. Ils étaient randomisés entre une radiothérapie conformationnelle à 70 Gy ou pas de radiothérapie, et donc un traitement hormonal seul. Les résultats sont résumés dans le Tableau 3. Cette étude est la première à démontrer clairement que l'association d'une radiothérapie à l'hormonothérapie améliore de façon importante la survie spécifique et globale avec des effets secondaires acceptables. Très récemment, deux autres études randomisées, l'une nord-américaine, l'autre française, ont confirmé la supériorité d'un traitement combiné par rapport à une hormonothérapie exclusive par a-LHRH prolongé tant en survie sans progression qu'en survie spécifique et globale. L'amélioration du contrôle local semble réduire le risque de métastase à distance tardives.

Tableau 8 Résultats à dix ans radiothérapie-hormonothérapie. [126]
de l'essai scandinave comparant une hormonothérapie seule à une association

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

▪ Quelle durée pour l'hormonothérapie ?

Deux essais (Tableau 9) ont pour l'instant comparé directement une hormonothérapie longue (deux ou trois ans) et une hormonothérapie courte (quatre ou six mois). L'essai du RTOG incluait les patients présentant un adénocarcinome prostatique T2c à T4, sans atteinte ganglionnaire clinique, avec un taux de PSA initial inférieur ou égal à 150 ng/ml. Tous les patients recevaient une irradiation conventionnelle (pelvis : 45 Gy ; prostate : 65 à 70 Gy). Si aucun bénéfice en termes de survie globale n'est observé, une amélioration de la survie spécifique est, en revanche, notée dans le bras hormonothérapie longue. Par ailleurs, pour les patients avec un score de Gleason 8 à 10, le bénéfice de l'hormonothérapie prolongée est majeur, avec pour ce sous-groupe, une survie statistiquement améliorée (à cinq ans : 81 % vs 70,7 % ; $p = 0,044$). L'EORTC 22 961 comparait une irradiation associée à une hormonothérapie de six ou de 36 mois ($n = 487$) par agonistes de la LHRH. Il incluait les patients avec une lésion localement avancée : T1c-2bN1-2, ou pN1-2, ou T2c- 4, N0-2, M0). Le suivi médian est de 5,2 années. Quel que soit le critère de jugement, l'hormonothérapie longue apporte un bénéfice. C'est en particulier vrai pour la survie globale.

Tableau 9 Résultats des essais RTOG 92-02 et EORTC 22961 comparant une hormonothérapie courte (quatre mois ou six mois) à une hormonothérapie longue (deux ou trois ans) en association avec l'irradiation. [126]

	RTOG 92-02 HT courte	HT longue	<i>p</i>	EORTC 22961		
				HT courte	HT longue	<i>p</i>
N° pts	761	753		48	487	
Survie sans	13,2	22,5	< 0,0001	3	81,	<,0,000
récidive (%)	51,6	53,9	NS	69	8	1
Survie globale (%)	83,9	88,7	0,004	80,	85,	0,0191
spécifique (%)	22,8	14,8	2	6	3	
Métastases (%)	22,2	12,3	<0,0001	-	-	
Progression locale (%)			<0,0001	16,	6,4	
				1	1,6	
				6		

NS : non significatif.

▪Quelle hormonothérapie ?

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

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

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

b. Place de la chirurgie

■ Prostatectomie totale

Lorsque l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, la prostatectomie totale peut être proposée devant une tumeur T3a clinique si les autres critères de cancer à haut risque sont absents c'est-à-dire en cas de tumeur de bas grade et avec un PSA < 20 ng/ml (Niveau de preuve III-2). La chirurgie permet :

- Un contrôle local et une morbidité au moins comparables à la RT dans les études parallèles (pas d'étude randomisée).
- De stratifier de manière parfaite la maladie.
- De réaliser dans le même temps un curage élargi.
- Un contrôle des troubles mictionnels obstructifs.
- Elle peut être le premier temps d'un traitement combiné « multimodal » chez l'homme jeune. Elle n'est pas raisonnable après RT dans le cadre d'un traitement combiné. (123)

La PR est considéré comme le traitement de choix chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible et intermédiaire. Cependant, le rôle de la PR dans le cancer de la prostate à haut risque reste controversé. Il n'y a pas très longtemps, de nombreux urologues étaient d'avis que la RP ne convenait pas aux patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque parce qu'ils acceptaient que le taux de RBC et le taux de progression systémique après PR

étaient significativement plus élevés. Cependant, plusieurs études récentes sur le cancer de la prostate à haut risque ont présenté un autre point de vue. Loeb et al ont rapporté que le taux de RBC à 10 ans était de 32% avec un taux de métastase de 16% et un taux de survie spécifique au cancer de 92% chez les patients atteints de cancer de la prostate à haut risque. Spahn et al a rapporté que Les CSS à 5 et 10 ans étaient respectivement de 89,8% et de 84,5% chez 712 hommes présentant une maladie à haut risque avec un PSA préopératoire supérieur à 20 ng / mL. Zwergel et al ont également rapporté que les CSS de 5, 10 et 15 ans étaient de 93%, 83% et 71%, respectivement, en utilisant 275 patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque à un suivi médian de 42 mois. Dans les cas de patients atteints d'un cancer de la prostate au stade clinique T3a, Hsu et al ont rapporté les résultats oncologiques de 200 hommes atteints d'une maladie de stade clinique T3a initiale et traités par PR. À 10 ans, la survie sans progression (SSP), CSS, et la survie globale (SG) étaient de 85,4%, 91,6% et 77%, respectivement. Des données de suivi à long terme ont été rapportées par Eggener et al pour les patients ayant un score de Gleason préopératoire élevé entre 8 et 10, ils ont signalé que les CSS de 10 et 15 ans étaient de 72% et 89%, respectivement. Boorjian et al ont rapporté que le taux CSS à 7 ans était de 91% dans une série de 584 hommes traités par PR avec un score de Gleason entre 8 et 10. [124]

Les résultats de l'étude EORTC 22911 montrent que seul 29% des patients ayant eu une prostatectomie totale isolée pour un cancer à haut risque n'ont pas de récurrence biologique à 5 ans. De ce fait, plusieurs auteurs ont proposé d'adapter la technique chirurgicale de la prostatectomie totale en cas de cancer de la prostate à haut risque en étudiant la prostatectomie totale élargie. Un

traitement adjuvant doit être discuté en fonction de l'anatomopathologie définitive. Il n'a pas été démontré de bénéfice à réaliser une hormonothérapie néo-adjuvante à la chirurgie chez ces patients.

Néanmoins, l'étude GETUG 12, actuellement en cours, comparera un traitement néo-adjuvant par hormonothérapie et chimiothérapie à l'hormonothérapie seule.

D'autre part, l'étude randomisée sur le bicalutamide 150 mg après traitement local a démontré un bénéfice sur la survie sans progression à 5,4 ans dans les cancers localement avancés.

Cependant, la survie globale n'a pas été différente de celle observée dans le bras placebo. L'augmentation de la valeur du PSA (« rising PSA ») en postopératoire définit la récurrence biologique du cancer de la prostate. Le **tableau 10** énumère les arguments en faveur d'une récurrence locale ou à distance. Stephenson AJ et al, ont rapporté 64% de patients sans rechute biologique en réalisant une radiothérapie de sauvetage en cas de récurrence locale contre 19% en cas de récurrence à distance.[123]

Tableau 10: Arguments anatomopathologiques et biologiques respectifs en faveur d'une récurrence locale ou à distance du cancer de la prostate lors d'une élévation de la valeur du PSA après prostatectomie totale [123].

Récurrence LOCALE	Récurrence A DISTANCE
pT3a, Mg+, Score de Gleason < 7	pN1-2, VS+, Grade Gleason ³ 4
Délai RB > 18-24 mois	Délai RB < 12 mois
TD PSA > 10 mois	TD PSA < 6-8 mois
PSAV < 0,75 ng/ml/an	PSAV > 0,75 ng/ml/an

RB : Récurrence Biologique, TD PSA : Temps de Doublement du PSA, PSAV : Vitesse du PSA

De même, plusieurs études ont corroboré la conclusion selon laquelle la PR pourrait aboutir à une SSP à long terme et à un CSS malgré le taux élevé de RBC par rapport aux patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire. La RP avait un rôle potentiel chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate à haut risque.

De nombreux patients qui avaient cliniquement suspecté un cancer de la prostate à haut risque ont été révélés plus tard comme des patients atteints d'un cancer de la prostate pathologiquement favorable. Selon plusieurs études, environ 20 à 30% des patients avaient une stadification pathologique de la pT2 au moment de la chirurgie. La proportion de patients qui ont été guéris par PR seul était assez faible par rapport aux patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire. Nous avons constaté que de nombreux patients qui présentaient une SSP à long terme et un CSS recevaient un traitement adjuvant, y compris la RT et la HT. Ainsi, personne ne peut prétendre que les patients ayant une maladie pathologiquement défavorable ont un risque plus élevé de RBC et de progression de la maladie en comparaison avec d'autres patients. [124]

▪Curage ganglionnaire

Compte tenu du risque élevé d'envahissement ganglionnaire dans les tumeurs prostatiques à haut risque, la lymphadénectomie standard limitée à la fosse ilio-obturatrice n'est pas suffisante pour définir clairement le statut ganglionnaire. La lymphadénectomie iliopelvienne étendue n'a pas démontré d'impact sur la survie, mais elle permet d'optimiser l'évaluation ganglionnaire et donc le stade pathologique par l'augmentation (d'un facteur 2) du nombre de ganglions prélevés et du nombre de ganglions métastatiques. La

lymphadénectomie étendue recommandée doit au moins emporter les ganglions ilio- obturateurs au-dessus et au-dessous du nerf et les ganglions recouvrant l'artère iliaque interne jusqu'à la bifurcation iliaque comprise (Fig. 62). Le taux de complications du curage étendu est supérieur en raison de l'augmentation du nombre de lymphocèles.

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

L'intérêt thérapeutique du curage ganglionnaire extensif a été avancé comme pour d'autres tumeurs (vessie, testicule) mais il n'est pas démontré en l'absence d'étude randomisée sur le sujet. Enfin, la meilleure stadification par le curage étendu peut entraîner un biais d'interprétation de son efficacité thérapeutique (Will Rogers phenomenon) [126].

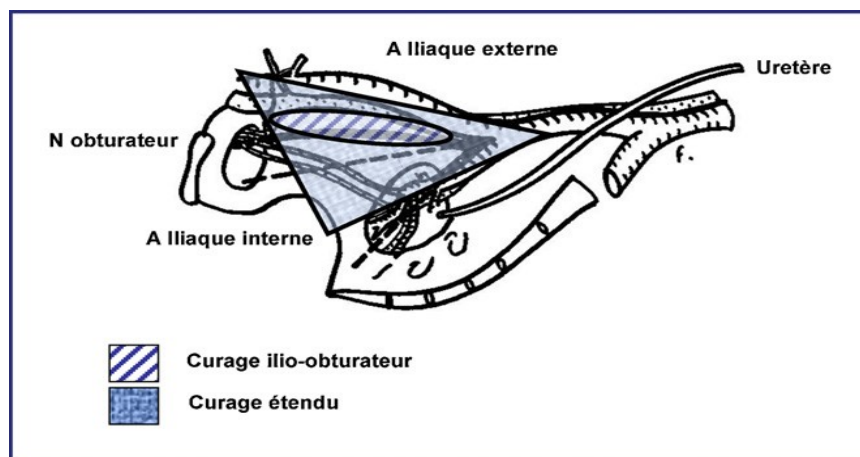


Figure 62. Limites anatomiques du curage ganglionnaire. [126]

▪ **Quelle association thérapeutique à la prostatectomie totale ?**

RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE À RISQUE ÉLEVÉ

Une question importante dans le traitement après RP est de savoir comment contrôler les résultats oncologiques des patients atteints de cancer de la prostate à haut risque pathologique. Un taux élevé de RBC après RP dans le cancer de la prostate à haut risque a été rapporté dans plusieurs études, en particulier chez les patients ayant des marges chirurgicales positives, des extensions extra prostatiques et une invasion des vésicules séminales. Chez ces patients, la question était de savoir si la radiothérapie adjuvante pouvait améliorer les résultats oncologiques ou non. Récemment, trois essais randomisés ont été rapportés : l'essai de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) 22911, l'essai SWOG (Southwest Oncology Group) 87-94 et l'ARO 96-02 / AUO AP 09 / 95. Les trois essais ont démontré une amélioration de la survie sans RBC et un excellent contrôle local. Cependant, un seul essai, l'essai SWOG 87-94, a noté une amélioration significative de la survie globale. L'essai EORTC 22911 a rapporté que le TAR améliorait la survie sans RBC seulement. Cependant, il n'y avait pas d'avantages dans la SSP et la survie globale rapportée dans cet essai. De plus, un biais de sélection des patients a été observé dans ces essais. Tous les patients de l'étude SWOG n'avaient pas un dossier complet de PSA préopératoire. De plus, les effets de l'état de la marge chirurgicale n'étaient pas suffisants pour expliquer les résultats de l'essai SWOG. Dans l'essai EORTC 22911 et l'essai ARO, les

chercheurs ont analysé les effets de l'état de la marge chirurgicale et conclu que le bénéfice de la survie sans RBC peut être limité aux patients ayant des marges chirurgicales positives. Par conséquent, le traitement antirétroviral post-RP chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque pathologique n'est pas un traitement accepté malgré ces résultats d'essais excellents Swindle et al. ont conclu que le traitement antirétroviral pourrait être surtraité chez 50% des patients qui auraient pu être guéris par RP seul. Plus important encore, les patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque avec une maladie pathologiquement localisée et des marges chirurgicales positives peuvent être guéris avec RP seul et ne nécessitent donc pas de RA. Cependant, les patients avec des marges chirurgicales négatives pourraient avoir un résultat médiocre dans le cancer de la prostate à haut risque. En d'autres termes, la prédiction des résultats oncologiques après RP chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque est difficile. Par conséquent, une surveillance étroite est requise pour ces patients si l'urologue choisit PR comme modalité initiale pour le traitement du cancer de la prostate. [124]

THÉRAPIE PAR L'HORMONE ADJUVANTE DANS DES PATIENTS PRÉSENTANT UN CANCER DE LA PROSTATE À RISQUE ÉLEVÉ

L'HT a également été étudiée en tant que traitement adjuvant de la PR chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque, même si peu d'essais randomisés sont disponibles.

Pour les patients avec atteinte ganglionnaire, l'étude de Messing et al. a démontré qu'un traitement hormonal immédiat par analogues de la LH-RH était bénéfique en termes de taux de survie globale (72,5 % contre 49 %) et de survie

spécifique (87,2 % contre 56,9 %) par rapport à un traitement hormonal différé à la progression métastatique. Une étude rétrospective du Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) — Medicare a porté sur une population de patients atteints de cancer de la prostate avec envahissement ganglionnaire après prostatectomie réalisée de 1991 à 1999, ayant reçu un traitement hormonal dans les trois mois postopératoires (209 patients) ou pas de traitement complémentaire (522 patients). Cette étude n'a pas montré de différence en termes de survie globale ni spécifique entre les deux groupes, remettant en cause le principe d'un traitement adjuvant immédiat en cas d'atteinte ganglionnaire histologique à l'ère du PSA.

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

Dans l'étude Early Prostate Cancer (EPC) comparant le bicalutamide à la dose de 150 mg et placebo après traitement local, le taux de risque de progression biochimique et clinique chez des patients atteints de tumeur de stade cT3 opéré par prostatectomie totale était réduit de 25 % avec un suivi moyen de 7,4 ans, mais sans impact sur la survie globale. Dans l'étude allemande randomisant le flutamide dans des tumeurs de stade pT3-4 N0M0 et placebo, le taux de survie sans récurrence biochimique était amélioré de 25 % sans bénéfice sur la survie globale avec un recul de six ans.[126]

Dans une étude randomisée avec flutamide chez 309 patients, Wirth et al, ont également rapporté une amélioration de la SSP avec une thérapie de privation androgénique immédiate (TDA). Le traitement adjuvant au flutamide a significativement retardé la progression biochimique; Cependant, aucune différence n'a été trouvée dans SG ou CSS à une période de suivi de 6,1 ans.

Cependant, dans un essai clinique randomisé McLeod et al, ont conclu que les patients atteints d'une maladie localement avancée à haut risque pourraient bénéficier de l'adjuvant ADT. Malheureusement, à un suivi de 6 ans, aucune amélioration de l'SG n'a été rapportée pour le pT3. Récemment, Siddiqui et al, ont analysé 191 patients avec une invasion de vésicules séminales ayant reçu un HT adjuvant. À un suivi de 10 ans, ils ont constaté une amélioration de la survie sans RBC et des CSS par rapport aux patients qui n'ont pas reçu d'adjuvant HT. Cependant, ils n'ont pas non plus montré d'amélioration significative de la SG. Par conséquent, les avantages de l'hormonothérapie adjuvante après RP sont discutables. Les résultats des études susmentionnées ont indiqué qu'à l'exception des patients avec des ganglions lymphatiques positifs, le rôle de l'adjuvant HT après PR reste incertain et n'est pas recommandé. Les résultats définitifs d'un vaste essai randomisé sont justifiés afin de définir le rôle de l'adjuvant HT dans le cancer de la prostate à haut risque. [124]

Dans l'étude de Moul et al. portant sur l'hormonothérapie précoce en situation de récurrence après prostatectomie totale, les patients atteints d'un cancer de score de Gleason de 8 à 10 ou présentant un temps de doublement du PSA de moins de 12 mois avaient une amélioration du taux de survie sans métastase. Récemment, le SWOG a rapporté la plus large expérience d'hormonothérapie adjuvante à la chirurgie chez des patients à haut risque. Quatre cent quatre-vingt-un patients du bras observationnel de l'étude SWOG 9921 ont été traités par un blocage androgénique complet deux ans après la PT. Avec un suivi médian de 4,4 ans, la survie globale à cinq ans était de 96 %. Il n'existe actuellement pas d'étude randomisée comparant le rôle des analogues de la LHRH en situation adjuvante vs différée après PT. L'étude AFU-GETUG 20, qui randomise le blocage androgénique après PT pour des patients à haut risque de récurrence, devrait permettre de répondre à cette question. [126]

Chimiothérapie.

Il n'y a pas d'essai randomisé concluant sur l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à la prostatectomie. Des essais utilisant notamment les taxanes en situation néoadjuvante ou en adjuvante à la chirurgie ont montré la faisabilité et une tolérance satisfaisante. Cependant, il est trop tôt pour en dégager une proposition thérapeutique validée.[126]

c. Hormonothérapie immédiate isolée

L'hormonothérapie isolée peut être utilisée dans les cancers de la prostate à haut risque. Ce traitement doit être réservé aux patients âgés ou dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans. Dans les études d'Aus G et al, et du Medical Research Council Trial, l'hormonothérapie immédiate a été associée à une meilleure survie qu'un traitement différé. Le traitement par agoniste de la LH-RH peut être associé à un anti-androgène pour réaliser un blocage androgénique complet pour un bénéfice significatif mais minime (3,5% de survie supplémentaire à 5 ans). En revanche, par consensus, le traitement par anti-androgène seul n'est pas validé car ses résultats à long terme sont méconnus. [123]

d. Abstention-surveillance

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

Au total la prise en charge du cancer de la prostate à haut risque nécessite de faire un compromis entre les risques non négligeables de conséquences à court, moyen et long terme d'un traitement et le gain potentiel en espérance de vie et en progression du cancer. Il s'agit donc de faire la balance entre qualité et quantité de vie. Dans ce cadre, la feuille de décision thérapeutique proposée par Kattan peut être utile en consultation et en réunion de concertation pluridisciplinaire (When and how to use informatics tools in caring for urologic patients) [123].

Bref, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers de la prostate à haut risque est un enjeu de taille. Ces cancers, définis biologiquement par l'acquisition d'un potentiel métastatique et d'une résistance au traitement, exposent le patient à une évolution incontrôlée et mortelle. L'association radio-hormonothérapie, plus efficace que la radiothérapie est le traitement de référence.

La chirurgie a sa place dans la prise en charge de ces tumeurs, et doit être envisagée dans le cadre d'un traitement combiné. La place des traitements adjuvants (radiothérapie, hormonothérapie. . .) doit être définie plus précisément. Le risque de récurrence après traitement est classiquement évalué d'après le stade clinique, le taux de PSA, et le score de Gleason biopsique.

La combinaison de ces facteurs reflète de façon grossière l'hétérogénéité pronostique de cette forme de cancer, et doit conduire à la recherche de marqueurs, sanguins ou urinaires, pour mieux caractériser ces tumeurs, et développer des facteurs prédictifs individuels de morbidité de chaque option thérapeutique. [126]



Conclusion

L'appréciation de l'impact du PSA initial et l'intervalle dans lequel se situe cette constante biologique ; inéluctable dans la démarche diagnostique et la réflexion thérapeutique, nous a permis de vérifier sans tergiversations que les paramètres histologiques de la pièce de la PR sont corrélés à la fourchette initial du PSA.

En effet si le PSA, associé au stade clinique et du Gleason biopsique, permet de définir et stratifier des groupes de D'amico. Cet antigène à lui seul détermine le stade pTNM ; le Gleason définitif, le statut ganglionnaire et la probabilité de rechute ou de guérison après PR.

En attendant, l'incorporation dans la pratique quotidienne de PCA3, l'indice PHI, les gènes de fusion ; le PSA permet au thérapeute d'augurer, l'agressivité de la maladie, son potentiel de rechutes et de métastases, ainsi que de parler au malade avec un langage rationnel avant les résultats de l'histologie de la pièce de PR.



RESUME

Titre : Corrélation entre le taux du PSA, le score de Gleason biopsique, l'agressivité du cancer de prostate et le potentiel métastatique.

Auteur : Nihal Zian

Mots clés : PSA, score de Gleason, classification D'amico, agressivité, métastase.

Objectif : Etait de vérifier la corrélation entre PSA-Gleason biopsique et l'agressivité de cancer de la prostate.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective réalisée sur 869 patients diagnostiqués, traités et suivi pour cancer de la prostate tout stade confondu entre 2003 et 2016.

Résultats : L'âge moyen au moment du diagnostic était de 66 ans. Le PSA initial était corrélé au stade pathologique et au score de Gleason :

CaP de bas risque (67,9% des cas) : le stade pTNM était dominé par T2a (68%), N0 dans 86,90% des cas et le SG était dominé par le grade 3+3 (60,2%).

CaP de risque intermédiaire (20,8% des cas) : le stade pTNM était dominé par T2b (33,8%), N0 dans 76,80% des cas et le SG était dominé par le grade 4+3 (31%).

CaP de haut risque (11,2% des cas) :

PSA 20,1-50,0ng/ml : le stade pTNM était dominé par T3a (38,50%), N0 dans 60,60% des cas et le SG était dominé par le grade 4+3 (35,20%).

PSA 50,1-100,0ng/ml : le stade pTNM était dominé par T3b (57,14%), N2 dans 100% des cas et le SG codominance des grades 5+3 et 5+4.

La récurrence biochimique après PR est aussi corrélée au PSA initial.

Conclusion : La fourchette PSA permet effectivement l'identification de l'agressivité du cancer au moment du diagnostic, et de la capacité de prédire le risque individuel de progression, en attendant l'incorporation dans la pratique quotidienne de PCA3, l'indice PHI, les gènes de fusion le PSA pour d'augurer avec plus d'exactitude l'agressivité de la maladie, son potentiel de rechute et de métastase.

ABSTRACT

Title: Correlation with PSA level, biopsy Gleason score, prostate cancer aggressiveness and metastatic potential.

Author: Nihal Zian

Key words: PSA, score Gleason , D' amico classification, aggressiveness, metastasis.

Objective: Study of the correlation between biopsy PSA-Gleason and the aggressiveness of prostate cancer.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective study of 869 patients diagnosed, treated and followed for prostate cancer at all stages between 2003 and 2016.

Results: The mean age at diagnosis was 66 years old. The initial PSA was correlated with pathological stage and Gleason score:

CaP low risk (67.9% of cases): the pTNM stage was dominated by T2a (68%), N0 in 86.90% of cases and SG was dominated by grade 3 + 3 (60.2%).

Intermediate risk CaP (20.8% of cases): the pTNM stage was dominated by T2b (33.8%), N0 in 76.80% of cases and SG was dominated by grade 4 + 3 (31%).

CaP high risk (11.2% of cases):

PSA 20.1-50.0ng / ml: the pTNM stage was dominated by T3a (38.50%), N0 in 60.60% of cases and SG was dominated by grade 4 + 3 (35.20%).

PSA 50.1-100.0ng / ml: the pTNM stage was dominated by T3b (57.14%), N2 in 100% of cases and the SG co dominance of grades 5 + 3 and 5 + 4.

The biochemical recurrence after PR is also correlated with the initial PSA.

Conclusion: The PSA range effectively allows the identification of the aggressiveness of the cancer at the time of diagnosis, and the ability to predict the individual risk of progression, pending the incorporation into daily practice of PCA3, the PHI index, PSA fusion genes to more accurately predict the aggressiveness of the disease, its potential for relapse and metastasis.

ملخص

العنوان: الارتباط بين مستوى PSA ، و النتيجة غليسون وعدوانية سرطان البروستاتا وإمكانات النقيلي.

المؤلف: نهال زيان

الكلمات المفتاحية: PSA، النتيجة غليسون، تصنيف أميكور، العدوانية، ورم خبيث.

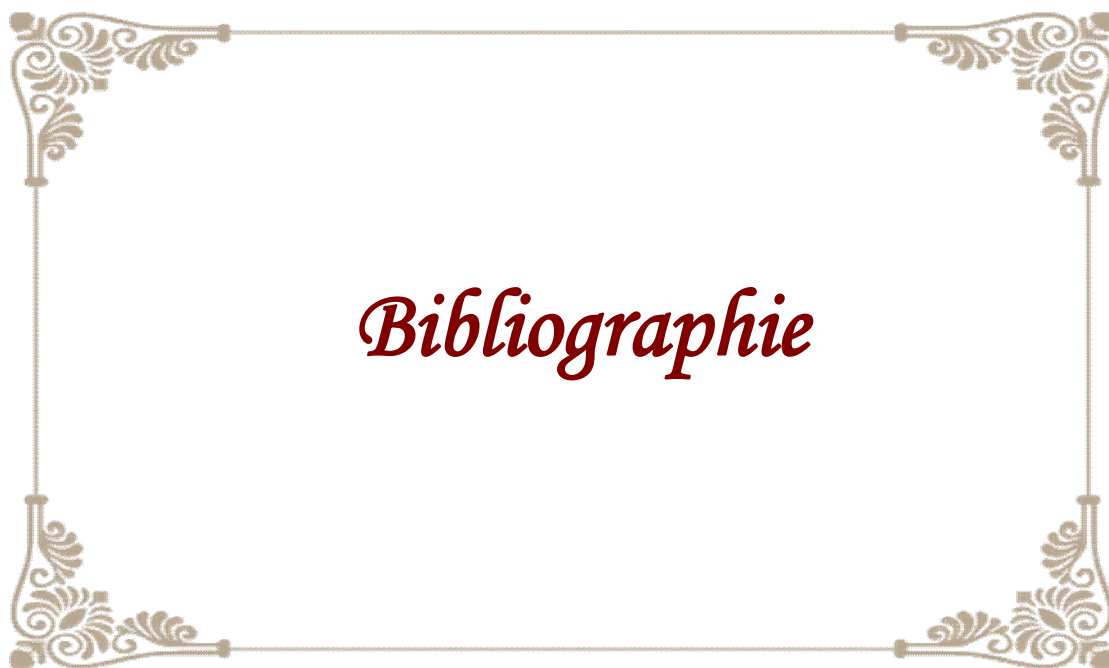
الهدف: التحقق من العلاقة بين معدل PSA- النتيجة غليسون وعدوانية سرطان البروستاتا.

المواد والطرق: دراسة استعادية ل 869 مريضا تم تشخيصهم وعلاجهم وإتباعهم لعلاج سرطان البروستاتا في جميع المراحل بين عام 2003 و عام 2016.

النتائج: كان متوسط العمر عند التشخيص 66 عامًا. وارتبط PSA الأولي مع المرحلة المرضية والنتيجة غليسون:

- سرطان البروستاتا منخفض المخاطر (67.9 % من الحالات): كانت تهيمن على تصنيف pTNM المرحلة T2a (68 %) ، N0 في 86.90 % من الحالات ، وكان غليسون تحت الصف 3 + 3 (60.2 %).
 - سرطان البروستاتا في خطر وسيطر (20.8 % من الحالات): كانت تهيمن على تصنيف pTNM المرحلة T2b (33.8 %) ، N0 في 76.80 % من الحالات، وكان غليسون يهيمن عليه الصف 3 + 4 (31 %).
 - سرطان البروستاتا عالية المخاطر (11.2 % من الحالات):
 - ✓ 20.1 PSA-50.0 ng / ml : كانت تهيمن على تصنيف pTNM المرحلة T3 a (38.50 %) ، N0 في 60.60 % من الحالات ، وسيطر غليسون على الدرجة 3 + 4 (35.20 %).
 - ✓ 50.1 PSA-100.0 ng / ml : كانت تهيمن على تصنيف pTNM المرحلة T3b (57.14 %) و N2 في 100 % من الحالات و سيادة مشتركة للصفوف 3 + 5 و 5 + 4.
- ويرتبط أيضا تكرار البيوكيميائية ب PSA الأولي.

الاستنتاج: يسمح PSA في الواقع بتحديد عدوانية السرطان في وقت التشخيص على نحو فعال ، والقدرة على التنبؤ بالخطر التقدم الفردي لسرطان البروستاتا، بانتظار الدمج في الممارسة اليومية لـ PCA3 ، ومؤشر PHI ، جينات الانصهار PSA للتنبؤ بدقة أكثر من عدوانية المرض ، قدرته على الانتكاس ورم خبيث.



- [1] Jack Cuzick, Mangesh A.thorat, Gerald Andriole, Otis W. Brawley. Prevention and Early Detection of Prostate Cancer ;Lancet Oncol.2014 October; 15(11): e484– e492.doi:10.1016/S1470- 2045(14)70211-6.
- [2] Martha K Terris, Edward David Kim .Metastatic and Advanced Prostate Cancer .mars 2015 MEDSCAPE.
- [3] Daniel L. Suzman, Sosipatros A. Boikos, and Michael A. Carducci Bone-targeting agents in prostate cancer .Cancer Metastasis Rev. 2014 September; 33(0): 619–628. doi:10.1007/s10555-013-9480-2.
- [4] Koizumi M, Maeda H, Yoshimura K, et al.Dissociation of bone formation markers in bone metastasis of prostate cancer.Br J Cancer 1997; 75:1601-1604
- [5] Schulman C.C, Irani J, Morte J, et al.Androgen deprivation therapy in -prostate cancer: an european expert panel review. Euro Urol ---supplements 2010; 9(7): 675-691
- [6] Hermabessière J, Taillandier J.Physiologie de la prostate. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie- Urologie 1993:18500- B-10
- [7] Franck H NetterAtlas d'anatomie humaine (5ème édition) page 306
- [8] Fitzpatrick JM.The natural history of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2006 Suppl;2:3- 6.
- [9] Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Lieber MM, Oesterling JE, Panser L,et al.Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study.Urology 1991 Suppl;38:20- 6.
- [10] EMC d'urologie 2014
- [11] McNeal JE.The prostate and prostatic urethra a morphologic synthesis. Urol 1972;107:1008- 16.

- [12] McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*;1988;12:619-33.
- [13] Lowsley OS. The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915;62:716-37.
- [14] McNeal JE, Bostwick DG. Anatomy of the prostatic urethra. *JAMA* 1984;251:890-1.
- [15] McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2:35- 49.
- [16] Francois richard , henri botto. Cancer de la prostate. *EMC - Urologie* 1993;1-0 [Article 18-560-A-10].
- [17] Arnauld villers , Marian Devonec. Anatomie de la prostate. *EMC – Urologie* 1993;1-0 [Article 18-500-A-10].
- [18] Draham M, Rammann M-D . WebPathology visual surey of visual pathology.
<http://www.webpathology.com/image.asp?case=14&n=1>
- [19] Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confine prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2001 Mar;165(3):857–63.
- [20] Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.
Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. -*J Urol* 2000;164(6):1929–34.
- [21] Barré C. Open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(1): 71–80.
- [22] Registre des cancers de la grand région de Casablanca entre la période 2008-2012. publié en 2016 .
- [23] Registre des cancers de Rabat 2005.

- [24] T. Lebreta, A. Méjean, N. Houédé .Physiopathologie et nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate Progrès en urologie (2011) 21, 301—307. doi:10.1016/j.purol.2010.12.001
- [25] Wingo PA, Tong T, Bolden S.Cancer statistics.CA Cancer J Clin 1995;45:8–30 1995.
- [26] Oleksandr N. Kryvenko and Jonathan I. Epstein . Changes In Prostate Cancer Grading: Including A New Patient-Centric Grading System. The Prostate 76:427–433 (2016).
- [27] International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading of Prostate Cancer: Author’s Reply .*Am J Surg Pathol*. Volume 40, Number 6, June 2016
- [28] Evans HS, Moller H.Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England.*Eur Urol* 2003 ; 43 : 337-41
- [29] Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A.
Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie.*Prog Urol* 2005 ; 15 : 255-9.
- [30] A. Ammani, A. Janane, J. Chafiki, J. Sossa, Y. El Harrech, K. Moufid, M.Ghadouane, A. Ameer, M. Abbar . Service d’Urologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc. *J Maroc Urol* 2007 ; 5 : 11
14

- [31] Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1998—2008.
- [32] T. Lebreton, A. Méjean, N. Houédé . Physiopathologie et nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate. *Progrès en urologie* (2011) 21, 301—307
- [33] Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl8):S4–S66.
- [34] Données de SEER et NCI
- [35] Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000;163:503–10.
- [36] Cussenot O, Fournier G. Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2000;10:857–95.
- [37] Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994;152(5Pt1):1484–9.
- [38] Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:1425–38
- [39] Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, Fournier G, Mangin P, Berthon P, et al. Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Ann Hum Genet* 2003;67(Pt2):125–37.
- [40] Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3367–71.
- [41] Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371–4.

- [42] Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1881–6.
- [43] Xu J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000;66:945–57.
- [44] Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, et al.
-Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998;20:175–9.
- [45] Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72:1–2.
- [46] Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 2000;60:4513–8.
- [47] Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847–53.
- [48] Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, et al.
-Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:166–70.

- [49] Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996;56:4108– 10.
- [50] Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al. Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:Abstract 98.
- [51] Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2038–44.
- [52] Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:209–17.
- [53] Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1881–6.
- [54] Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999;59:2115–20.
- [55] Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:553–7.
- [56] Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391–8.
- [57] Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67– 70.
- [58] Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma

vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen year follow-up of the prospective Basel study. *Prostate* 1999;38:189–98.

- [59] Boissier R .L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *EM consulte. Progrès en urologie*.2011 ;21 :798-800.
- [60] Catalona WJ, Wolfret RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Rattliff TL, et al. Evaluation of pourcentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214–20.
- [61] Schroder FH, Van der Mass P, Beemsberboer P, Kruger AB, Hoedmeaker R, Rietbergen J, Kranse R. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 ;90 : 1817-23.
- [62] Dharam M, Ramnann M-D, WebPathology: visual surey of visual pathology. <http://www.webpathology.com/image.asp?case=14&n=1>
- [63] Institut national du cancer. La classification des cancers de la prostate [En ligne] 2010.
- [64] L. Salomon .Le score de Gleason pour les nuls .*Progrès en Urologie – FMC* 2014;24:F13–F15.
- [65] Vincent Molinié .Le score de Gleason en 2008 .*Annales de pathologie* (2008) 28, 350—353
- [66] <http://www.gleasonscore.com/>
- [67] American Joint Committee on Cancer. Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
- [68] Mo

- [69] linié V et al. Contribution of pathological anatomy before and after total prostatectomy. *Anne Urol(paris)* 2007; 41: 51-58.
- [70] .L Boccon-gibod. Cancer de la prostate : stratégie diagnostique et thérapeutique. *Encycl MédChir(Elsevier, paris); AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0692, 1998, 7p.
- [71] Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, Van der Kwast TH, Et al. International Society Of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference On Handling And Staging Of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 5: Surgical margins. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2011 Jan; 24(1):48–57.
- [72] Perrin P. Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre ». *EMC(Elsevier SAS, Paris), Urologie.* 18-560-A-21, 2006.
- [73] Auperin A, Laplanche A, Hill C . Dépistage du cancer de la prostate dans la population générale : des inconvénients certains, un bénéfice hypothétique. *PresseMed* 2007 ; 36 : 1045-53.
- [74] L Boccon – gibod . Cancer de la prostate : stratégie diagnostique et thérapeutique. -*Encycl MédChir(Elsevier, paris); AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0692, 1998, 7p.
- [75] Albertson PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ . Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 ; 280 : 975-80.
- [76] Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomes JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 1999; 3:83-91.

- [77] Fitz H, Schroder M.D, Jonas Hugosson, M.D., Monique J, Roobol, PhD, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 2011; 366:981-990.
- [78] Fournier, A Valeri, P Mangin, O Cussenot. Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. *Encycl méd-chirurgicale* . 18-560-A-12 (2004).
- [79] Salomon L , Azria D, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. 2010 ; 20 : 217- 252.
- [80] Lemaitre L, Villiers A, Mouton D, Puech P. Echographie et biopsies prostatiques. *J Radiol* 2006 ; 87 : 201-9.
- [81] Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD .
-Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy.
-*J Urol* 2006; 179: 1764-50.
- [82] Jeon SS, Woo SH, Hun JH, Choi HY, Chai SE . Bisacodyl rectal preparation can decrease infectious complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology* 2003; 62:461-6.
- [83] Seiber PR, Rommel FM, Augusta VE . Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *J Urol* 1997; 157: 2199-200.
- [84] Tombal B, De Visccher L, Lorge F . Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int* 1999; 84: 1015-20.

- [85] Fournier G, Valery A, Mangin P, Cussenot O .Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension.Encycl méd-chirurgicale . 18-560-A-12 (2004).
- [86] Younes P, Descazead A,Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie.Annales d'urologie 2007 ; 41 : 59-63.
- [87] Salomon L,Azria D: Membres de la Société Française de Radiothérapie Oncologique, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud, et al.Recommandations en Onco-Urologie 2010 .Cancer de la prostate. 2010 ;20 :217-252.
- [88] Brenot-rossi I.Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate.Medecine nucleaire. 2011; 35: 367-372.
- [89] Shumacher M ;Birkhard F-C ;Studer U-E.curage ganglionnaire dans le cancer de la prostate.Annales d'urologie. 2005; 39:197-202.
- [90] American Joint Committee on Cancer. Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010; 525:34.
- [91] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG- 7/SFUO- 3): an open randomised phase III trial.Lancet 2009; 373:301-8.
- [92] Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P.
-Addition of radiotherapy to long- term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial.EurUrol 2012; 62:213-9.
- [93] Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al.
-Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy.Urology 2008; 71:723-7.

- [94] Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. *J Urol* 2007; 178:1968-73.
- [95] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71—4 [discussion 74—5].
- [96] K. R. Hess et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 106, 1624 (Apr 1, 2006).
- [97] O. V. Batson. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. 1940. *Clinical orthopaedics and related research*, 4 (Mar, 1995).
- [98] J. C. Cheville et al. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival. *Cancer* 95, 1028 (Sep 1, 2002).
- [99] M. Imbriaco et al. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. *Clinical cancer research*. An official journal of the American Association for Cancer Research 4, 1765 (Jul, 1998).
- [100] K. Tantivejkul, L. M. Kalikin, K. J. Pienta. Dynamic process of prostate cancer metastasis to bone. *Journal of cellular biochemistry* 91, 706 (Mar 1, 2004).
- [101] Bruce I. Carlin, Gerald L. Andriole. The Natural History, Skeletal Complications, and management of Bone Metastases in Patients with Prostate Carcinoma. *Cancer* 2000;88:2989–94. 2000 American Cancer Society.
- [102] P. Manca et al. / *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 112 (2017) 59–66. Determinants of bone specific metastasis in prostate cancer. doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.02.013

- [103] Lojanapiwat, et al Prostate Int 2014;2(3):133-139
- Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practi. doi.org/10.12954/PI.1405 .
- [104] Mann Ang, Branimir Rajcic, Darren Foreman, Kim Moretti and Michael E.O’Callaghan.Men presenting with prostate-specific antigen (PSA) values of over 100 ng/ml. 2016 BJU International .doi:10.1111/bju.13411
- [105] Chen YH1, Nie P, Jiang W .Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2016 Feb;36(2):205-9.Predictive factors for bone metastases of prostate cance.
- [106] Sine B, et al. Cancers de la prostate de score de Gleason supérieur ou égal à 8: Evaluation de la survie despatients.
- [107] Rozet F, et al. Prise en charge des tumeurs de la prostate à faible **risque** évolutif. Prog Urol (2014), doi.org/10.1016/j.purol.2014.10.007
- [108] Résultats carcinologiques et fonctionnels de la prostatectomie radicale dans le cancer de la prostate à faible risque de D’Amico : à propos de 166 cas .Safae Sabur 2016. Faculté de medecione et pharmacie de Rabat.
- [109] thèse cancer de risque intermédiaire D’amico. El jirari mahdi (2018) .Faculté de médecine et pharmacie de Rabat.
- [110] Soulié M, Coloby P, Irani J, Lebret T, Patard J-J, Pfister C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Diagnosis, treatment, follow up of urological cancers]. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. 2013 Nov;23 Suppl 2:S51–54.

- [111] Jung JW, Lee JK, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2015 Jun;115(6):907-12. doi: 10.1111/bju.12703. Epub 2015 Mar 27.
- [112] Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology.* 2012 Nov;80(5):1075-9. doi: 10.1016/j.urology.2012.07.040. Epub 2012 Sep 18.
- [113] Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, Ma J, Fiorentino M, Kurth T, Loda M, Giovannucci EL, Rubin MA, Mucci LA. Gleason score and lethal prostate cancer: does $3 + 4 = 4 + 3$? *J Clin Oncol.* 2009 Jul 20;27(21):3459-64. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4669. Epub 2009 May 11.
- [114] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 Sep 16;280(11):969-74.
- [115] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, Leibenhaut MH, Husain SM, Rotman M, Souhami L, Sandler HM, Shipley WU. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1012348.
- [116] Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Dec;15(6):1299-305.

- [117] Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Sep 1;48(2):507-12.
- [118] Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Oct 1;54(2):427-35.
- [119] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan 1;70(1):67-74. Epub 2007 Aug 31.
- [120] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):1990-6.
- [121] Beckendorf V1, Guerif S, Le Pris   E, Cosset JM, Bournoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1056-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049. Epub 2010 Dec 14.

- [122] Pieters BR1, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93 (2):168-73. doi: 10.1016/j.radonc.2009.08.033. Epub 2009 Sep 11.
- [123] Bill-Axelson A1, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May5;364(18):1708-17. doi: 10.1056/NEJMoa1011967.
- [124] Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, Zelefsky MJ. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):895-902. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.033. Epub 2013 Mar23.
- [125] J.L. Davin, V. Delmas, T. Lebreton. Cancer de la prostate à haut risque *Progrès en Urologie* (2006),
- [126] Byung Ha Chung. The role of radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Prostate Int* 2013;1(3):95-101 . doi.org/10.12954/PI.13018

- [127] F. Rozeta, C. Hennequina, J.-B. Beauvala. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate
CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer
Progrès en Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S95-S144
- [128] F. Rozet , C. Hennequin , G. Fromont .Cancer de la prostate à haut risque de progression. Article de revue du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. High-risk prostate cancer. Progrès en urologie 2011

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

الارتباط بين مستوى PSA، النتيجة غليسون وعدوانية سرطان البروستاتا وإمكانات النقيلي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: نهال زيان

المزودة في: 10 أكتوبر 1991 بمرتيل

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: النتيجة غليسون - تصنيف أميكو - PSA - العدوانية - ورم خبيث.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ياسين نويحي

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: طيب كبداني

أستاذ في العلاج بالأشعة

أعضاء

السيد: طيب كبداني

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: محمد أوقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق