

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 168

LA SIGNIFICATION PROMNOSTIQUE DU GRADE PRIMAIRE
DU SCORE 7 DE GLEASON DU CANCER DE LA PROSTATE
TRAITE PAR PROSTATECTOMIE RADICALE
(A PROPOS DE 187 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Amal BENCHINE
Née le 09 Avril 1990 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer localisé de la prostate – Score de Gleason 7 – Grade primaire –
Prostatectomie radicale – Radio hormonothérapie.

JURY

Mr. K. EL KHADER

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. M. OUKABLI

Professeur D'Anatomie Pathologique

Mr. K. HADADI

Professeur d'Oncologie et de Radiothérapie

Mr. T.KEBDANI

Professeur d'Oncologie et de Radiothérapie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ
رَحْمَةً وَعِلْمًا

سورة خافر

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





**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 CH
KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

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

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA 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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

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

Mars 1994

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

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

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

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

Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

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. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

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

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

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

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

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

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

Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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 Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

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

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

Avril 2013

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

***Enseignants Militaires**

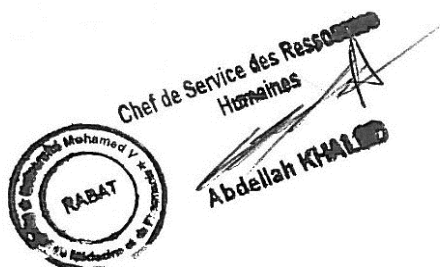
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A celle à qui je dois ma vie A toi MERZOUK ZOHRÀ, ma chère et tendre maman.

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

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

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

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

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

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

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





A mon très cher père Mr Mohamed BENCHINE

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

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

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

*Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de toute mon
affection.*

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

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





A mon très cher mari : Mohammed El hamdani

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t exprimer mon amour et mon affection.

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût

Tu es raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté.

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

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

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

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

T avoir à mes cotés est le baume de mon existence.

Je te dédie ce travail en témoignage de l amour et de la gratitude que je porte pour toi.

Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent,

Je T aime...

A la mémoire de mes grands-parents paternels,

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





A mon grand père MERZOUK Abdellah ,

*Tu ne cessais de me prodiguer prière et bon souhait de réussite,
Retrouve ici l'expression de ma reconnaissance infinie Je te dédie ce
travail en témoignage de mon profond amour.
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue
vie et bonheur.*

A la mémoire de ma grand-mère fatna Grich

*Que Dieu t'accueille en sa sainte miséricorde
J aurais tant aimé que vous soyez à mes cotés en ce jour,
Vous etes dans mon cœur.*

A la mémoire de mon beau père Mr Elhamdani Ali

*j aurais aimé que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable
que ton ame repose en paix*





A mes très chers oncles et tantes :

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une
grande source de motivation pour moi
votre aide m'a toujours été précieuse
je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.
Je vous dédie ce travail en guise de remerciement
Pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours
Pousser à donner le meilleur de moi-même.*

A tous mes cousines et cousins spécialement ma chère wassifa

*En gage de témoignage de mes sentiments
d'amour et nos souvenirs partagés,
je vous dédie ce travail et vous souhaite
une vie meilleure, pleine de bonheur
de prospérité et de réussite.
Avec tout mon amour,*

Je vous souhaite un avenir souriant

A ma belle mère Mme Habiba Inani

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.





*A mes belles sœurs Hanane Yousra , et mon beau frère ahmed el hamdani
je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite
dans votre vie privée et professionnelle.*

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'affection.

A tous mes amis (es)

*je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées
en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*

A tous mes amis (es) et camarades de la promotion 2008

A tous mes maîtres de l'enseignement primaire, secondaire, et supérieur

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

A tous ceux qui me sont très chers

Que j ai omis de citer





Remerciements



À Mon Maître et Président de thèse Monsieur

pr ELKHADIR KHALID

Professeur d'urologie

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

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

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





A mon Maître et rapporteur de thèse

Monsieur le medecin LT-Colonel

ABDELLATIF JANANE

Professeur d'Urologie

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

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

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

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

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





*A MON Maître et Juge de Thèse
Monsieur le medecin LT-COLONEL
MOHAMMED OUKABLI.
Professeur d'Anatomie pathologique*

NOUS sommes profondément touchés

Par votre gentillesse

Et la spontanéité de votre accueil.

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

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

*Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de
notre jury.*





*A mon Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Médecin LT Colonel
KHALID HADADI
Professeur de Radiothérapie*

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse malgré vos engagements professionnels. Ce geste non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants. Veuillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury





A mon Maître et Juge de Thèse

Mr Kēbdani Tayeb

Professeur de radiothérapie

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir
si gentiment accepté de faire parti de nos juges
malgré vos engagements professionnels.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises,
vos qualités humaines et professionnelles méritent toute
admiration et tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux
de notre reconnaissance et admiration et soyez
assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter
parmi les membres de notre jury.*





*Liste
des illustrations*

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome
AFU	: Association française d'urologie
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ASAP	: atypical small acinar proliferation
BP	: Biopsie prostatique :
CaP	: Cancer de la prostate
CCAFU	: Comité de cancerologie de l'association française d'urologie
EAU	: European association of urology
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EEP	: Extension extra-prostatique
EMC	: Encyclopédie médico-chirurgicale
ERSPC	: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
HAS	: Haute autorité de santé
HMIMV	: Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V
GS	: Score de Gleason
GSQ	: score de Gleason quantitatif
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ISUP	: International Society of Urological Pathology
IVS	: invasion des vésicules séminales
JL Faure	: Jean-Louis Faure
MCP	: marge chirurgicale positive

NCI	: National Cancer Institute
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PET scan	: Tomographie par Émission de Positrons
PIN	: prostatic intra epithelial neoplasia
PHI	: Prostate Health Index
PLCO cancer screening Trial	: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PR	: Prostatectomie radicale
PSA	: Prostate Specific Antigen
PSAV	: Vitesse de prostate specific antigen
PSADT	: PSA Doubling Time
pT	: Stade anatomopathologique de la pièce opératoire
RCPO	: Réunion de concertation pluridisciplinaire d' oncologie
RTUP	: Résection Trans-urétérale de la prostate
RTE	: Radiothérapie externe
RTOG	: Radiation therapy oncology groupe
SIGS	: Size index Gleason score
SSRB	: Survie sans récurrence biologique
SWGS	: Size weighted Gleason score
TR	: Toucher rectal
UICC	: Union internationale contre le cancer
USPSTF	: US preventive Services Task Force

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Embryologie de la prostate.

Figure 2 : Situation et morphologie de la prostate.

Figure 3 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate.

Figure 4 : Rapports anatomiques de la prostate.

Figure 5 : Disposition zonale de la glande prostatique.

Figure 6 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale.

Figure 7 : Anatomie zonale, selon Mac Neal. (EMC).

Figure 8 : Coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques.

Figure 9 : Coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques.

Figure 10 : Vascularisation artérielle de la prostate.

Figure 11 : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme.

Figure 12 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET).

Figure 13 : Coupe transversale de la glande prostatique.

Figure 14 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate.

Figure 15 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge données SEER et NCI.

Figure 16 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standarisée pour l'âge).

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

Figure 18 : Courbes de survie des hommes inclus dans un programme de dépistage européen (homme dépisté « screening group » randomisé contre nondépisté « control group ») montrant un avantage au-delà de 10 ans de suivi.

Figure 19 : Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate.

Figure 20 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille.

Figure 21 : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses.

Figure 22 : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

Figure 23 : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale.

Figure 24 : Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal.

Figure 25 : Mise en place d'une sonde vésicale dans le champ opératoire en préopératoire.

Figure 26 : Incision pubienne sous ombilicale.

Figure 27 : Exposition des vaisseaux iliaques externes et de l'aponévrose pelvienne profonde.

Figure 28 : Tissu cellulo-ganglionnaire ilio-obturateur.

Figure 29 : Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale.

Figure 30 : limites anatomiques du curage ganglionnaire.

Figure 31 : les critères prédictifs de type de récurrence selon Jhaveri et Al .

Figure 32 : Donald Gleason.

Figure 33 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason ainsi que les sous classifications à l'intérieur des grades.

Figure 34 : Gleason grade 2 : nodule avec aspect infiltrant en périphérie

Figure 35 : Gleason Grade 1 ou 2 : glandes proches les unes des autres.

Figure 36 : Gleason grade 3 : tubes tortueux, bifurqués séparés les uns des autres.

Figure 37 : Grade 4 : glandes tendant à fusionner.

Figure 38 : Grade 4 : glandes fusionnées et massif compact.

Figure 39 : Grade 5 : aspect de comédocarcinome.

Figure 40 : Passage du grade 2 au grade 3 : glandes claires de grade 2 et des glandes plus espacées de grade 3.

Figure 41 : Passage du grade 2 au grade 4 : glandes bien séparées de grade 2 et des glandes coalescentes de grade 4.

Figure 42 : Passage du grade 3 au grade 4 : les glandes en tendance à fusionnées.

Figure 43 : Association de grade 3 et 4 : petits tubes épars autour de larges canaux avec prolifération intracanalair.

Figure 44 : Glandes bien individualisées les unes des autres mais restant proches : 2+2.

Figure 45 : Glandes espacées : score 3+3.

Figure 46 : Glandes espacées et fusionnées : 3+4.

Figure 47 : Glandes fusionnées et des massifs cribriformes : 4+4.

Figure 48 : Schéma du grade de Gleason modifié.

Figure 49 : Bien différencié : score 2+2.

Figure 50 : Moyennement différencié score 3+3.

Figure 51 : Peu différencié score 4+4.

Figure 52 : Très peu différencié score 5+5.

Figure 53 : Deux contingents score 2+3.

Figure 54 : Deux contingents score 3+4.

Figure 55 : Courbe des SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction du grade primaire du score 7 du Gleason.

Figure 56 : SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction du EEC des malades avec un score Gleason.

Figure 57 : SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction de l' EVS des malades avec un score de Gleason 7.

Figure 58 : SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction des marges chirurgicales des malades avec un score de Gleason 7.

Figure 59 : SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction de l atteinte ganglionnaires des malades avec un score de Gleason 7.

Figure 60 : survie sans récurrence biologique des patients ayant un Gleason 7 stratifiés selon (A) le pourcentage du grade 4 présent dans la tumeur (<11%, 11–50%, >50%), (B) 'size index Gleason score' (<0.1, 0.1–0.5, >0.5), et (C) size-weighted Gleason score.

Figure 61 : Répartition des scores de Gleason traditionnel et quantitatif dans la cohorte de patients Gleason 7.

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques cliniques et biologiques de la cohorte.

Tableau II: Caractéristiques anatomopathologiques de la cohorte.

Tableau III : Analyse univariée et multivariée du risque de la récurrence biologique après PR selon le modèle de COX.

Tableau IV : Tableau comparatif des résultats antérieurs sur la signification pronostique du grade primaire du score de Gleason 7 du cancer de la prostate.

Tableau V : Résumé des définitions du groupe de risque intermédiaire du cancer de la prostate.

Tableau VI : Résultats des essais de radiothérapie externe avec augmentation de dose chez des patients à risque intermédiaire

Tableau VII : Principaux essais randomisés ayant évalué l'intérêt d'une hormonothérapie en association à la radiothérapie dans la prise en charge des cancers localisés de la prostate.



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I : RAPPELS SUR LA GLANDE PROSTATIQUE	4
I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	5
1. Au niveau de l'urètre distal	5
2. Au niveau de l'urètre proximal	5
II. RAPPEL ANATOMIQUE	7
A. DESCRIPTION	7
1. Situation et morphologie externe	7
B. LA LOGE PROSTATIQUE	15
1. Le fascia prostatique antérieur	15
2. Le fascia prostatique latéral	15
3. Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules séminales ..	15
C. VASCULARISATION-INNervation	19
1. Vascularisation artérielle	19
2. Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique	20
3. Innervation	22
III. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	24
IV. RAPPEL HISTOLOGIQUE	25
PARTIE II : CANCER DE LA PROSTATE	28
I. EPIDEMIOLOGIE	29
A. Incidence	29
1. Variations géographiques et ethniques	29

2. Variation avec l'Age.....	30
B.Mortalité.....	31
C.Facteurs de risque	33
1. Hérité.....	33
2. Origine éthno-géographique	34
3. Age.....	35
4. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance	35
5. Facteurs alimentaires	36
5.a Aliments à risque	36
5.b Aliments protecteurs	37
II. DIAGNOSTIC	39
A.Dépistage.....	39
B.Diagnostic positif.....	41
1. Toucher rectal.....	41
2. Antigène spécifique de la prostate (PSA).....	42
3. Biopsie prostatique	47
3.1. Indications	48
3.2. Technique	48
3.3. Complication	55
3.4. Résultats anatomopathologiques	55
C.Bilan d'extension	56
1. IRM pelvienne.....	56
2. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)	56

3. Scintigraphie osseuse.....	57
D. Stadification tumorale	57
1. Classification TNM 2010	58
2. Classification de D'Amico	60
III. TRAITEMENT DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE	61
A.Surveillance active.....	61
B.Prostatectomie radicale	62
C.Traitement adjuvant et néo adjuvant	69
1. La radiothérapie externe	69
2. La curiethérapie.....	70
D.Le suivi thérapeutique	71
PARTIE III SCORE DE GLEASON.....	72
I. DEFINITION	73
II.DESCRPTION DE LA CLASSIFICATION DE GLEASON.....	75
III. GLEASON : POURQUOI UNE REACTUALISATION EN 2005	81
IV.LES PRINCIPALES MODIFICATIONS EN 2005	82
V.COMMENT ETABLIR LE SCORE DE GLEASON APRES 2005	84
PARTIE IV : MATERIELS ET METHODES.....	89
PARTIE V : RESULTATS	93
PARTIE VI : DISCUSSION.....	104
CONCLUSION.....	132
RESUME	134
BIBLIOGRAPHIE	138



Introduction

Le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans, il représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 65ans, et se classe au deuxième rang de mortalité globale après le cancer broncho pulmonaire.

Les cancers localisés de la prostate ont des profils évolutifs différents selon leurs caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques.

Les groupes dits à risque intermédiaire de progression ont été définis à partir des données classiques de l'examen clinique, du PSA, et de l'histologie biopsique. Ces cancers représentent jusqu' à 40% des cancers de prostate localisés, leurs évolution est souvent péjorative et variable, soulignant le fait que les performances des méthodes classiques de classification pronostiques sont limitées.

Le cancer de la prostate est un cancer dont la prise en charge pluridisciplinaire repose sur l'analyse de certains facteurs pronostiques, tels que le score de Gleason et ses grades histologiques, celui-ci demeure un élément primordial dans la décision thérapeutique et dans l'évaluation de l'agressivité et l'évolutivité de la tumeur.

Décrite pour la première fois en 1966, la classification de Gleason, basée uniquement sur les aspects architecturaux observés à faible grandissement (objectif fois 10) a été définie initialement comme un score correspondant à la somme des 2 grades les plus représentés [1].

Ses définitions ont ensuite évolué parallèlement aux évolutions diagnostiques, et thérapeutiques successives. Une conférence de consensus de l'ISUP 2005 a permis de définir un score de Gleason modifié constituant actuellement le système de référence [2]. Cette révision du score de Gleason a notamment porté sur les définitions respectives de grade 3 et 4, dont la distinction sur les biopsies prostatiques constitue un des enjeux majeurs.

De nombreuses thérapies qui prennent en compte le score de Gleason ne différencient pas un score $3+4=7$ qui représente le plus souvent un cancer bien différencié, d'un score $4+3=7$ ou la composante majeur moins différenciée est majoritaire, avec un pronostique plus péjoratif.

Ainsi, nous pouvons nous demander si le grade 4 n'est pas en soi une entité pathologique particulière avec ses propres implications pronostiques.

A travers cette étude, et à la lumière des données de la littérature, nous allons essayer d'évaluer la signification pronostique du grade 4, et les controverses qui dénotent la prise en charge d'un Gleason biopsique scoré à 7.



*Partie I :
Rappels sur
la glande
prostatique*

I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Au 2ème 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 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 tissu fibromusculaire, 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 [3].

1. Au niveau de l'urètre distal

Les bourgeons situés au niveau des canaux éjaculateurs prolifèrent et se différencient sous l'influence à la fois du mésenchyme Wolffien et du mésenchyme urogénital. Cette partie supérieure et postérieure de la prostate, correspond à la zone centrale de McNeal. Les bourgeons des faces postérieures et latérales de l'urètre distal, sous l'influence du seul mésenchyme urogénital, s'arborescent de façon considérable en arrière en bas et latéralement : cette zone postéro-inférieure est la zone périphérique de McNeal. Les glandes de la face antérieure se développent peu et forment un petit lobe antérieur, le plus souvent atrophié.

2. Au niveau de l'urètre proximal

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

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

Au total, les deux tiers de la prostate sont constitués de tissu glandulaire (zone centrale 25 %, zone périphérique 70 %, zone de transition 5 %), et l'autre tiers par des éléments fibromusculaires [4]

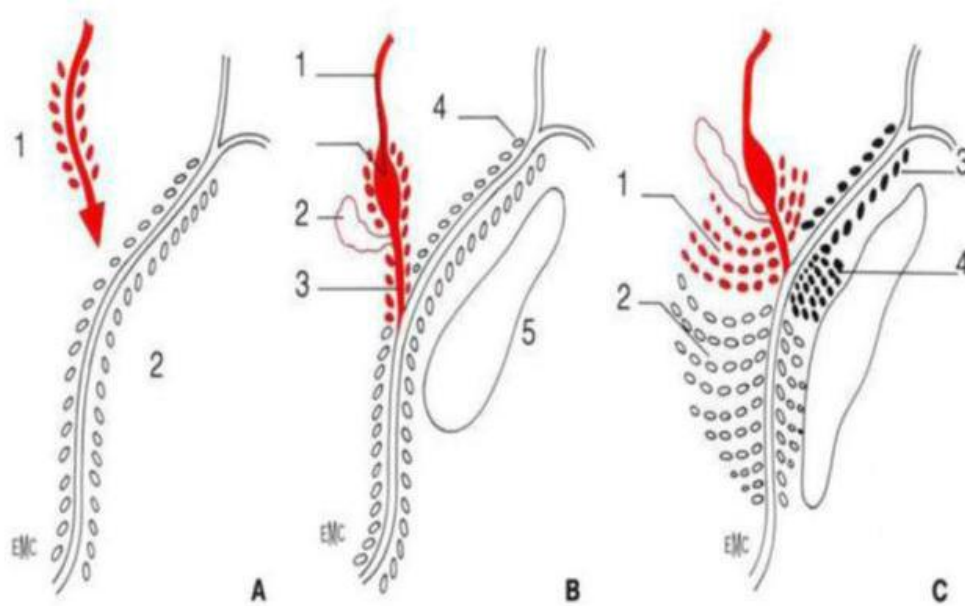


Figure 1 : Embryologie de la prostate. **A :** le carrefour urogénital ; 1 : Canal de Wolf 2 : Sinus urogénital. **B :** voies génitales, le stroma et le tissu fibromusculaire antérieur 1 : déférent et ampoule déférentielle 2 : Vésicule séminale 3 : Canal éjaculateur 4 : Bourgeon glandulaire. **C :** prolifération des zones centrales, périphériques et de transition 1 : Zone centrale 2 : Zone périphérique 3 : Glandes périurétrales D'albarran : Zone de transition

II. RAPPEL ANATOMIQUE

A. DESCRIPTION

La prostate est un organe musculo-glandulaire situé au carrefour des voies urinaires et spermatiques. Elle est d'une grande importance physiologique et pathologique. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction.

Elle a la forme d'une châtaigne, de consistance ferme et élastique.

A la naissance la prostate est peu développée. Ce n'est qu'à la puberté qu'elle commence à s'accroître sous dépendance androgénique.

Chez l'adulte, elle mesure 25 à 30 mm de hauteur, 25 mm de diamètre antéro-postérieur, et environ 40 mm d'épaisseur. Elle pèse alors 20 à 25 grammes.

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

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

1. Situation et morphologie externe

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum arrière. De forme conique, elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur le plancher pelvien en contact étroit avec le muscle *levator ani* ou le muscle releveur de l'anus. Elle présente, une face antérieure et une face

postérieure et deux faces latérales. La face postérieure, aplatie, comparable à un « cœur de carte à jouer » est divisée par un sillon médian vertical.

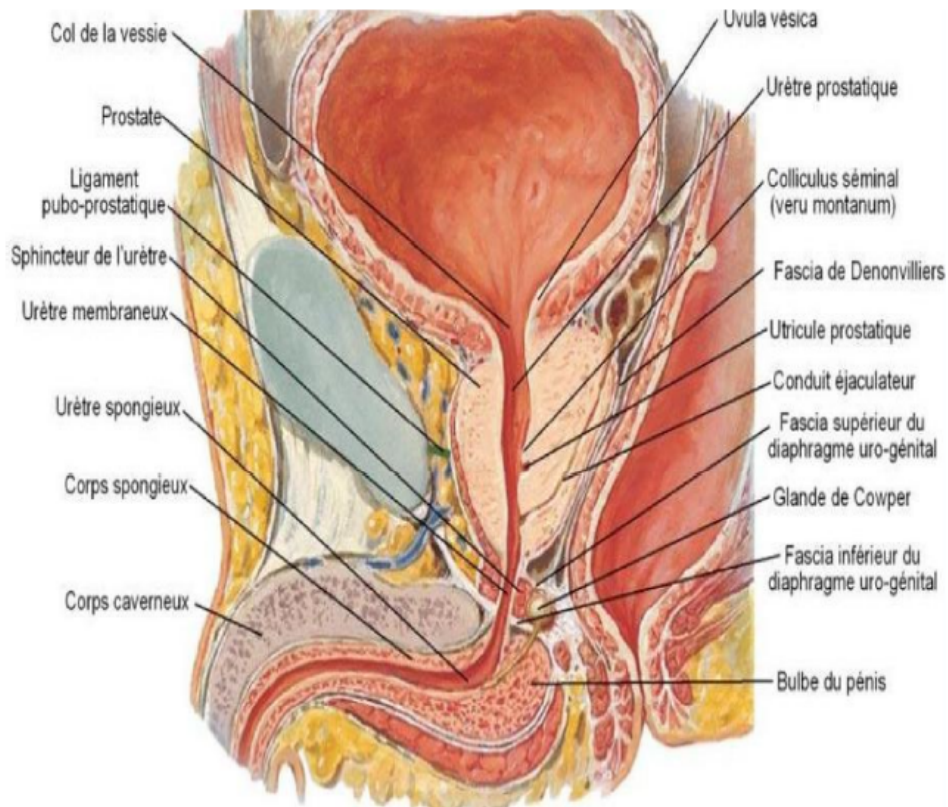


Figure 2 : situation et morphologie de la prostate [5]

Rapports anatomiques intime 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. [6]

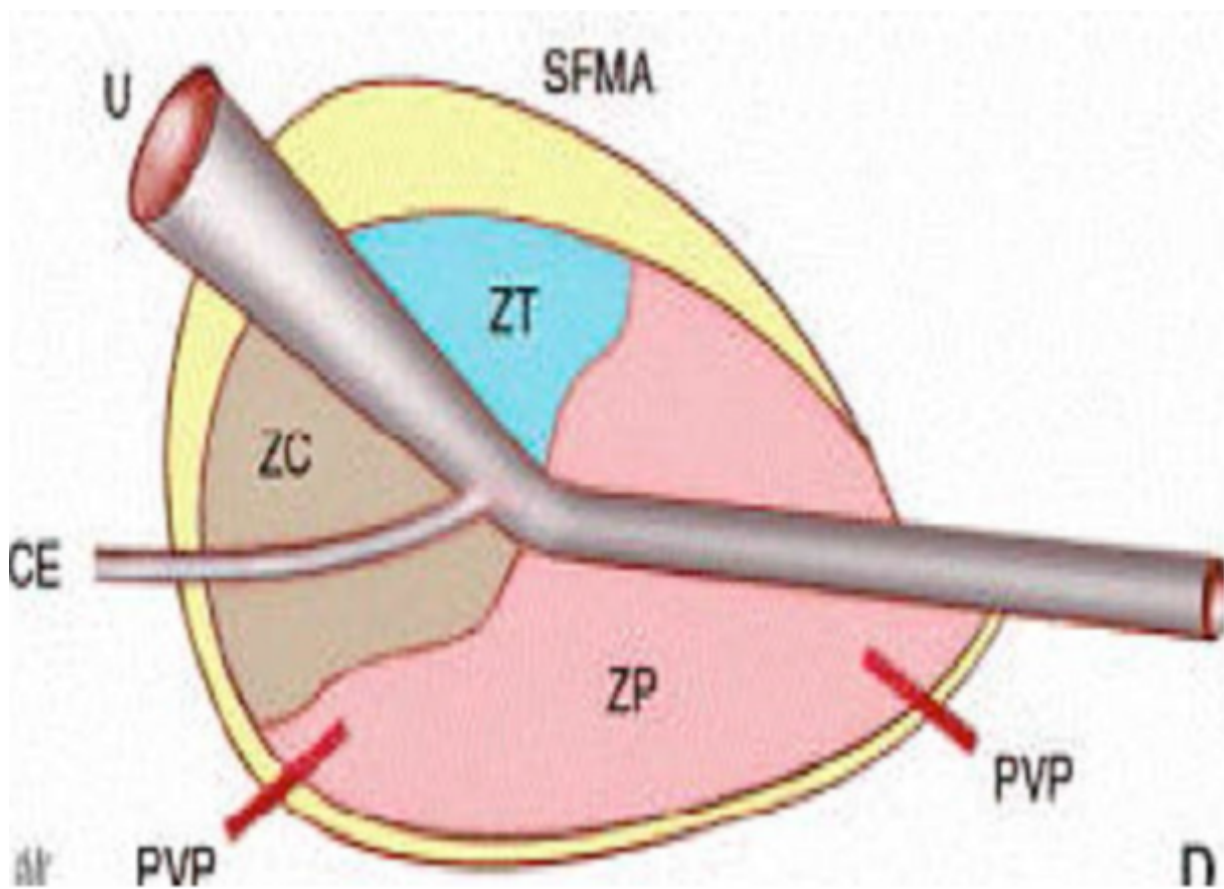


Figure 3 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate [7]

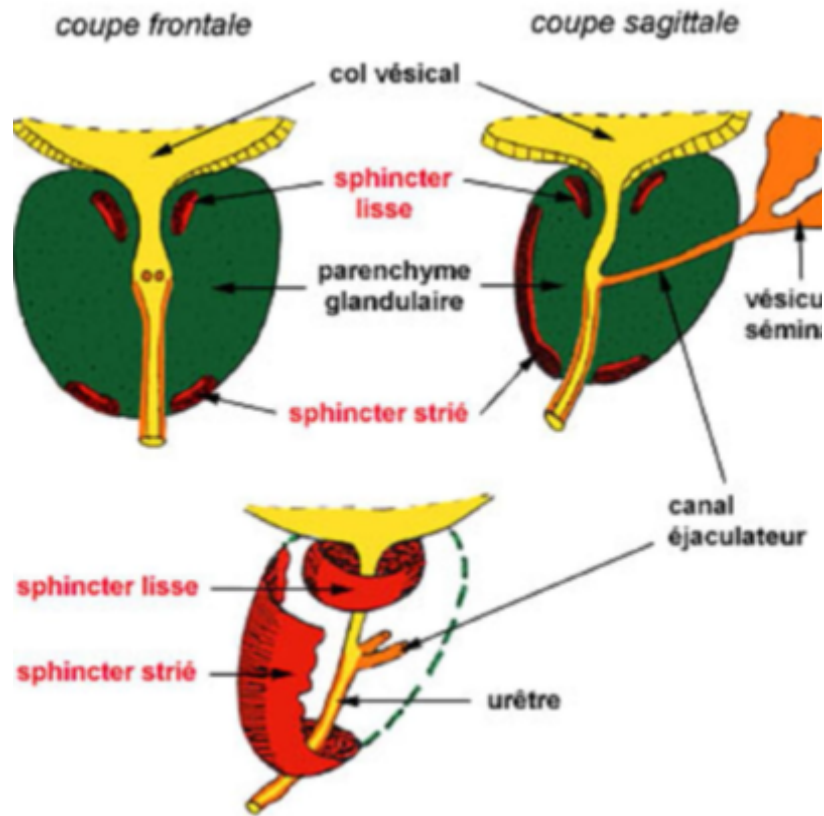


Figure 4 : Rapports anatomiques de la prostate [7]

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.

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 [8,9].

L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [10].

La prostate est répartie en quatre zones :

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

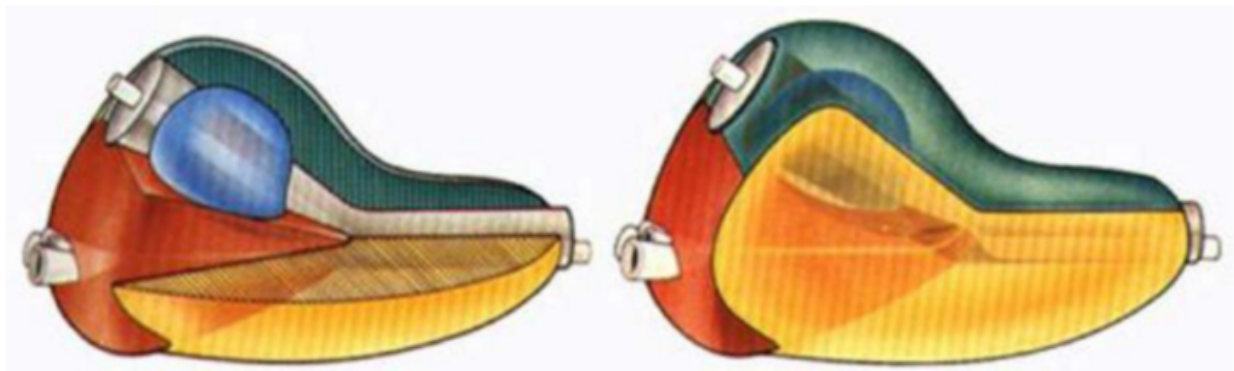


Figure 5 : Disposition zonale de la glande prostatique [7]

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

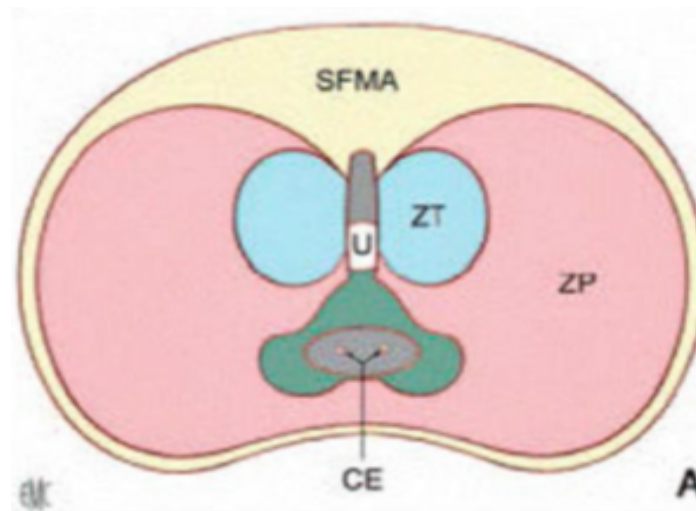


Figure 6 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale [7]

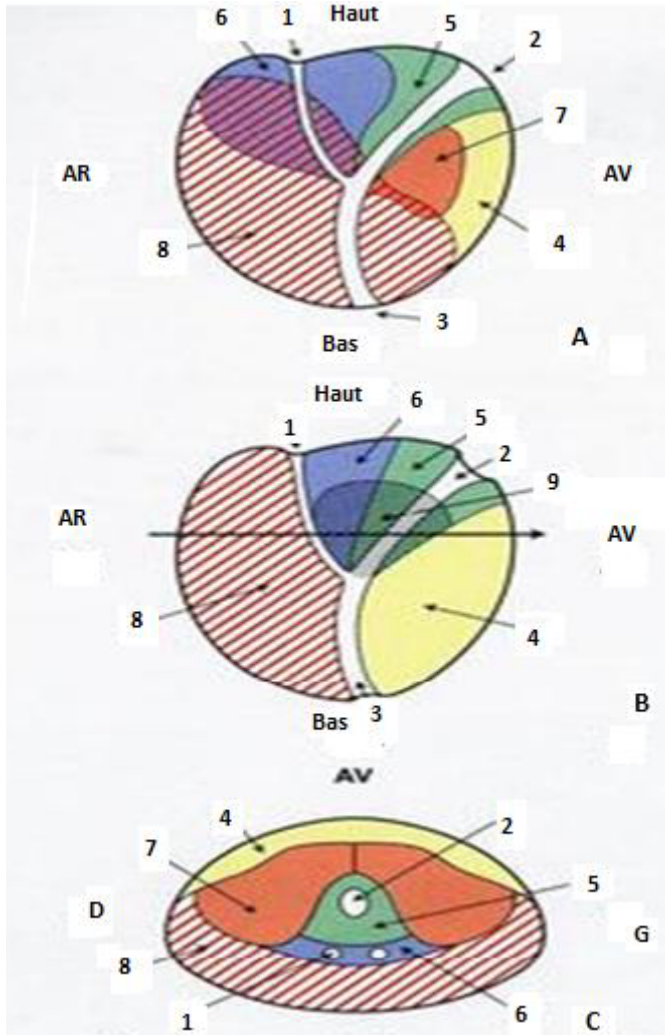
- **La zone périphérique** : entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent 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 Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies :

L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des **cancers de la prostate** sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital, et que les **rhabdomyosarcomes de l'enfant** se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure [11].



A. Vue de profil.

B. Coupe sagittale médiane.

C. Coupe transversale (selon la flèche).

1. Canaux éjaculateurs.

2. Urètre proximal.

3. Urètre distal.

4. Zone fibromusculaire antérieure.

5. Zone des glandes péri-urétrale.

6. Zone centrale.

7. Zone de transition

8. Zone périphérique

9. Projection de la zone de transition

Figure 7 : Anatomie zonale, selon Mac Neal. (EMC)

B. LA LOGE PROSTATIQUE

La loge prostatique est formée par les fascias pelviens pariétal et viscéral, qui vont fusionner sous forme d'une structure linéaire blanchâtre dénommée arc tendineux du fascia endopelvien. Cet arc est préservé par certains auteurs au cours de la prostatectomie afin d'améliorer la continence.

On appelle fascia viscéral prostatique toute structure aponévrotique adjacente à la prostate, ce fascia est constitué de plusieurs feuillets fibreux, séparés par des éléments adipeux et vasculo-nerveux, recouvrant l'ensemble de la prostate [8]

1. Le fascia prostatique antérieur

Il répond à la partie antérieure de la base prostatique et le complexe veineux dorsal par l'intermédiaire du tablier détrusorien.

2. Le fascia prostatique latéral

Il s'étend de la surface antérieure de la prostate jusqu'au fascia pararectal en arrière. Il délimite avec le fascia du releveur de l'anus un espace contenant des éléments vasculo-nerveux moulés sur du tissu adipeux.

3. Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules séminales

Dénoté fascia du denonvilliers, il s'agit de 2 feuillets constitués du tissu élastique, collagénique et quelques fibres musculaires d'épaisseur variable.

Il s'interpose entre le rectum et la prostate, constituant ainsi une barrière contre toute extension tumorale. Le fascia du denonvilliers est fortement dense sur sa portion supérieure, qui couvre la base prostatique et les vésicules séminales, puis s'amincit progressivement en allant vers l'apex pour se terminer au niveau du muscle recto-urétral.

À noter aussi que ce fascia fusionne médialement à la surface glandulaire, à la différence des extensions postéro-latérales qui sont lâches et peu adhérentes.

En bas : la loge prostatique répond à l'aponévrose périnéale moyenne, et le releveur de l'anus plus en dehors.

En haut : répond à la loge vésicale par l'intermédiaire du feuillet intervésicoprostatique.

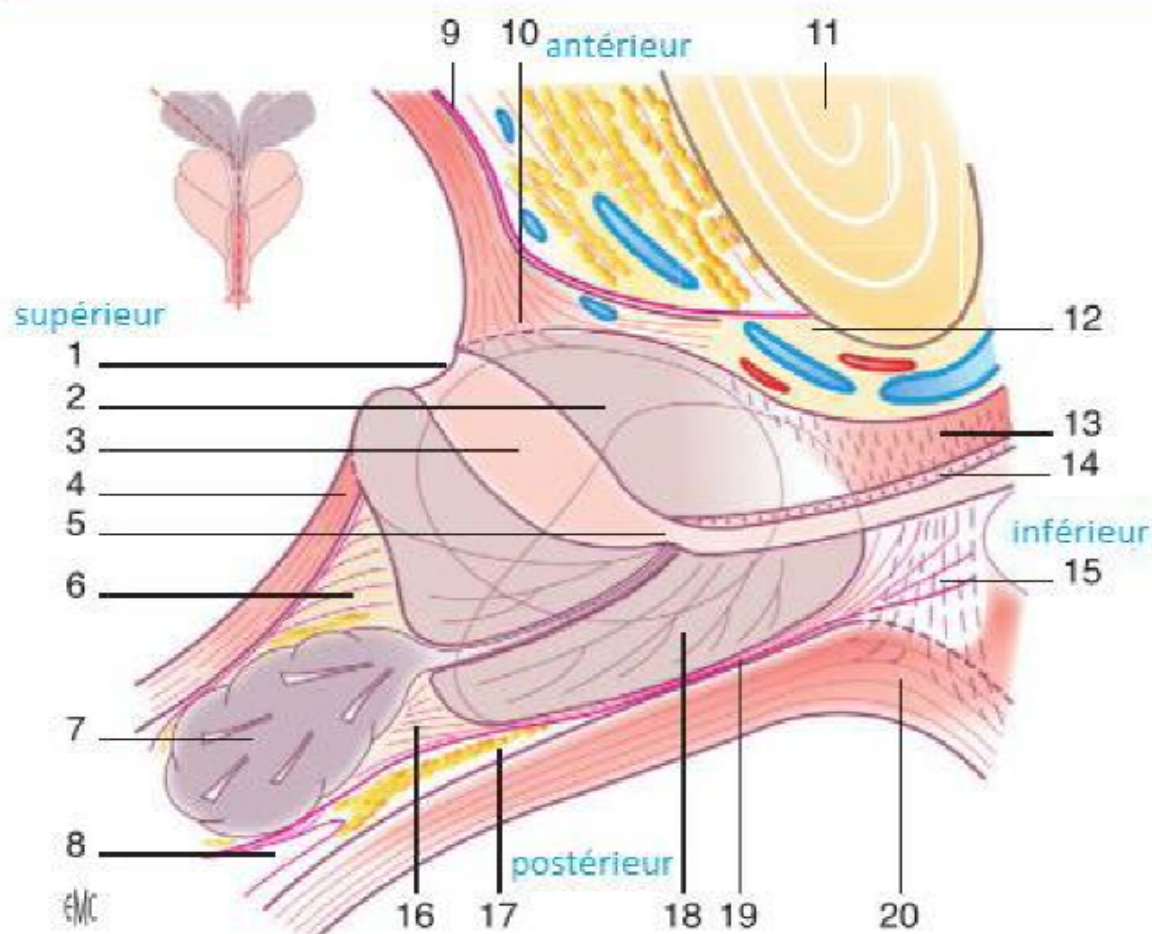


Figure Coupe sagittale de la prostate et des fascias périprostatiques. 1. Col vésical; 2. stroma fibromusculaire antérieur; 3. urètre; 4. paroi vésicale; 5. colliculus seminalis; 6. muscle vésicoprostatique; 7. vésicules séminales; 8. poche péritonéale inter-recto-vésicale; 9. fascia endopelvien viscéral; 10. tablier détrusorien; 11. symphyse pubienne; 12. complexe veineux dorsal; 13. sphincter strié; 14. sphincter musculaire lisse; 15. muscle recto-urétral (raphé médian); 16. fascia prostatique postérieur et des vésicules séminales (fascia de Denonvilliers); 17. espace prérectal; 18. zone périphérique; 19. fascia prostatique postérieur et des vésicules séminales (fascia de Denonvilliers); 20. paroi rectale.

Figure 8 : coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques (EMC)

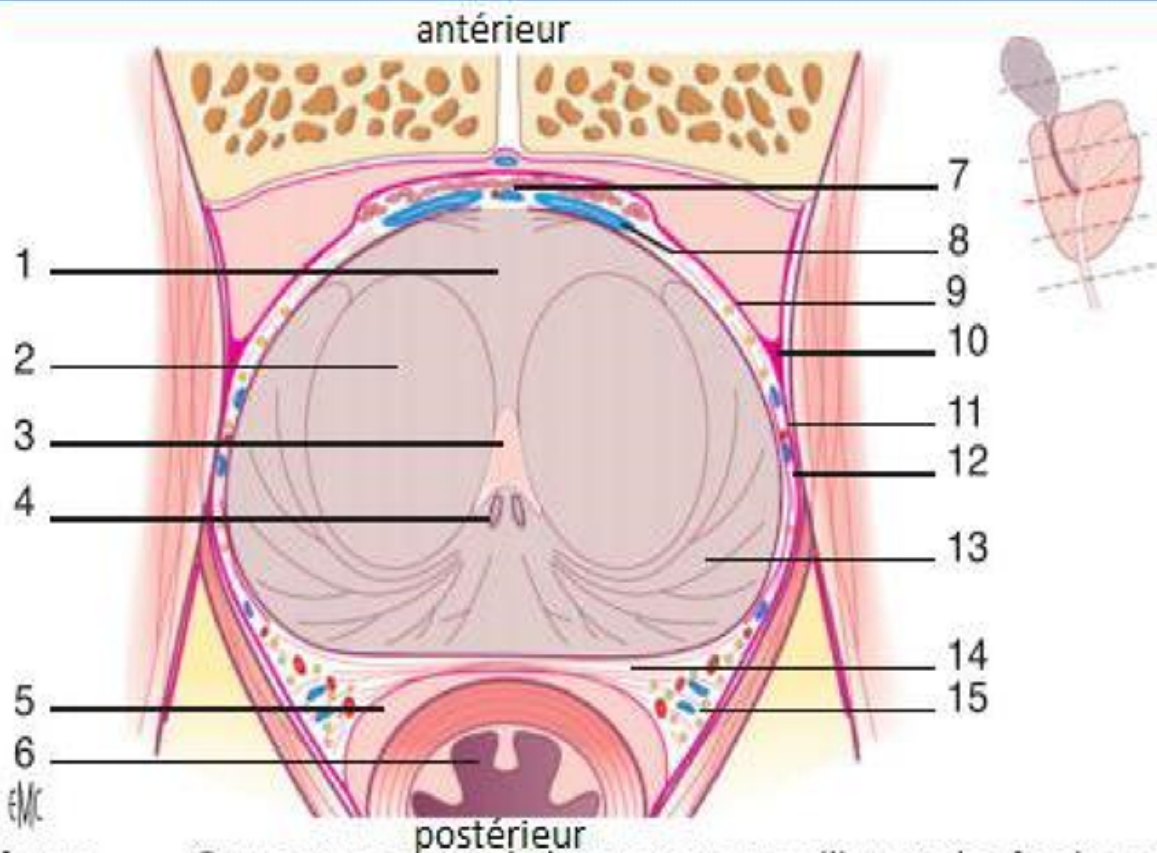


Figure Coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques. 1. Stroma fibromusculaire antérieur; 2. zone de transition; 3. urètre; 4. canaux éjaculateurs; 5. espace prérectal; 6. rectum; 7. tablier détrusorien; 8. complexe veineux dorsal; 9. fascia endopelvien viscéral; 10. arc tendineux du fascia endopelvien; 11. fascia du muscle élévateur de l'anus; 12. fascia prostatique latéral; 13. zone périphérique; 14. fascia prostatique postérieur ou fascia de Denonvilliers; 15. bandelettes neurovasculaires.

Figure 9 : coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques [13]

C. VASCULARISATION-INNÉRVATION

1. Vascularisation artérielle

La vascularisation de la prostate est principalement issue de **l'artère iliaque interne** par l'intermédiaire de **l'artère vésicale inférieure**. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis [9].

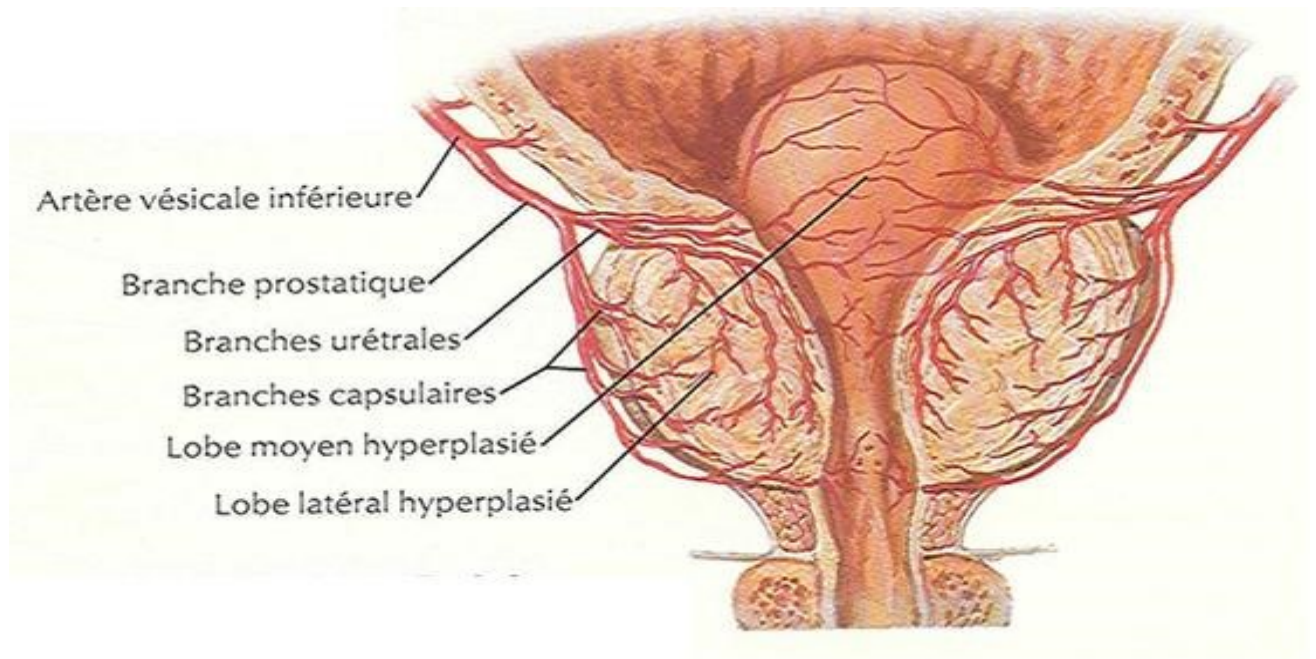


Figure 10 : Vascularisation artérielle de la prostate [14]

2. 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 artérioveineux de la même chaîne.

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

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

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

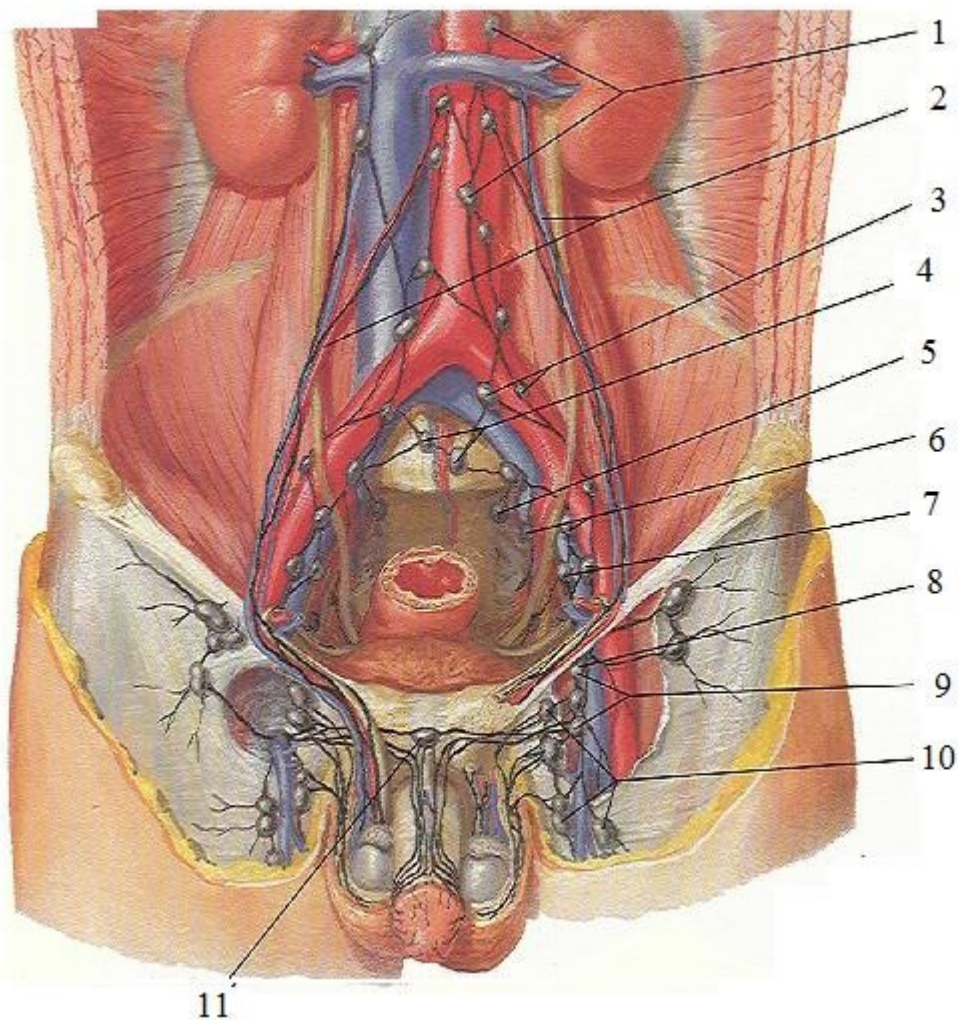


Figure 11 : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme (atlas anatomie) [15]

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

3. Innervation

L'innervation de la prostate et de l'ensemble des organes génitaux provient du **plexus hypogastrique inférieur ou plexus pelvien**, il est responsable des mécanismes de l'érection, de l'éjaculation et de continence urinaire.

Étalé sur la lame fibro-graisseuse intervésico-rectale, ce plexus reçoit des fibres sympathiques provenant des nerfs hypogastriques et des fibres parasympathiques dérivant des nerfs splanchniques. À noter qu'il a des rapports intimes avec la moitié supérieure des vésicules séminales qu'il faut prendre en considération au cours de l'intervention.

Le plexus pelvien va donner par la suite des rameaux nerveux pour la vessie, la prostate, les vésicules séminales et pour les canaux déférents, avant de se terminer en nerfs caverneux. Ces derniers vont cheminer sur le bord antérolatéral du rectum, dans le même plan frontal que la face postérieure de la prostate, jusqu'au diaphragme urogénital qu'ils traversent accompagnés des artères et nerfs dorsaux de la verge pour pénétrer directement dans les corps caverneux.

Durant leurs trajets, les nerfs caverneux donnent des rameaux nerveux microscopiques vers la prostate. En peropératoire, ces fibres sont identifiées grâce aux éléments vasculaires qui les accompagnent. D'où leur appellation bandelettes vasculo-nerveuses.

La préservation de ces bandelettes peut être bénéfique en matière de résultat fonctionnel, mais ne doit en aucun cas engager le pronostic carcinologique par des marges chirurgicales positives.

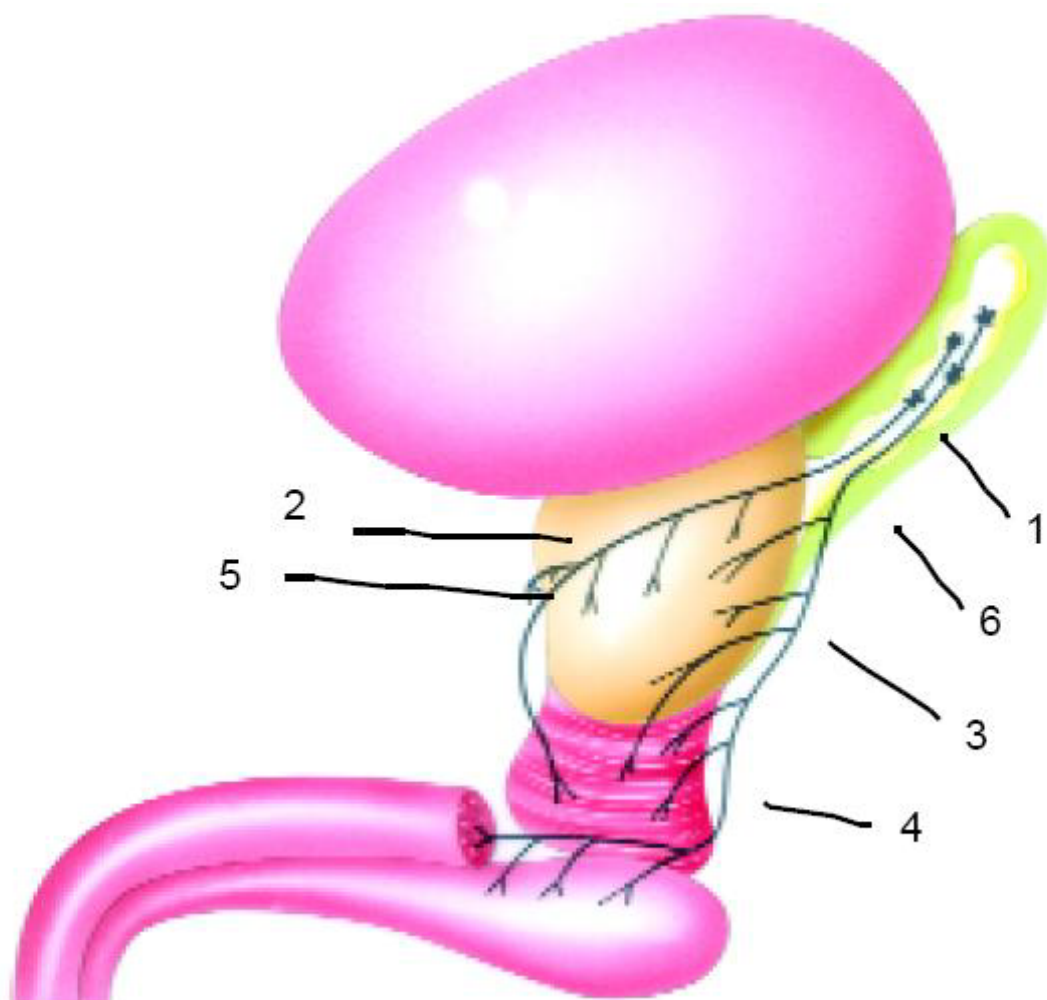


Figure 12 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET) [16]

III. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Organe sexuel secondaire, la prostate est une glande exocrine qui secrète 60% du liquide séminal [17]. Les principaux composants sécrétés par la prostate sont :

- **Antigène spécifique de la prostate PSA : [18]**

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

- 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.

Le gène du PSA est sous la dépendance des androgènes.

- 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.

- **Phosphatase acide prostatique : PAP**
- **Protéine de sécrétion prostatique (PSP 94).**
- **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 oestrogènes.

La croissance du tissu prostatique est hautement hormono-dépendante, sous contrôle des androgènes, et des oestrogènes 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.

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

IV. RAPPEL HISTOLOGIQUE

La prostate est constituée d'une capsule de glande ou acini et de tissu fibro-élastique.

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.

Glandes prostatiques : Environ 50 glandes tubulo-alvéolaires bordées par un épithélium bi-stratifié et qui possèdent chacune un canal excréteur qui s'ouvre dans l'urètre prostatique (figure 13).

Stroma myo-élastique : Caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif. Le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est très élevé dans la zone périphérique et de transition et faible dans la zone centrale [19] (figure 14)

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

*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.

*La zone périphérique : ses glandes sont de petites tailles, sphériques, à épithélium lisse. Le stroma est plus dense et la capsule est d'une épaisseur de 0.5mm en moyenne.

*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.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc **hormono-dépendantes [20]**.

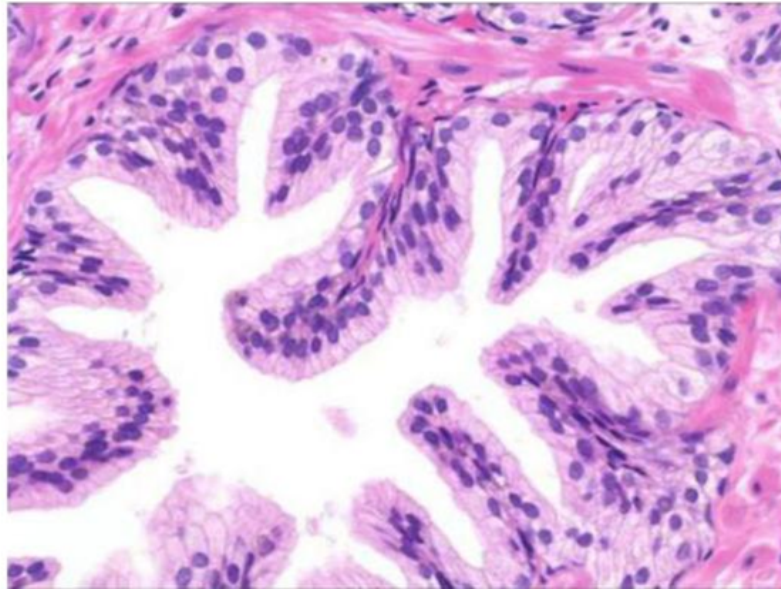


Figure 13 : Coupe transverse de glande prostatique

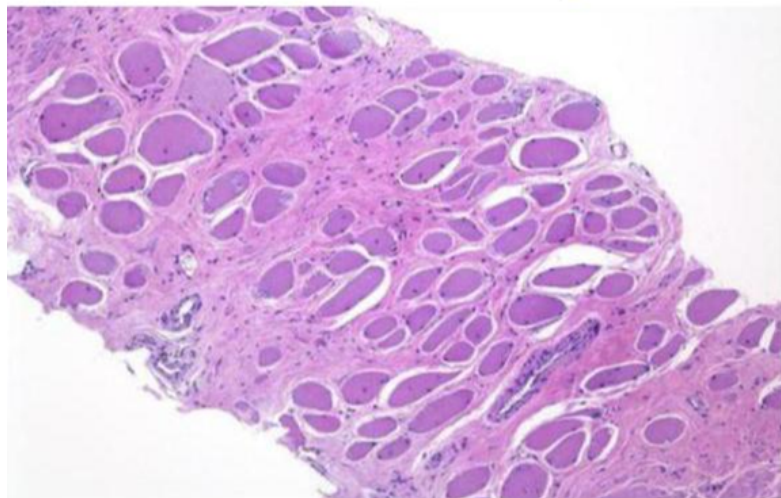


Figure 14 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et la zone apicale de la prostate



*Partie II :
Cancer
de la prostate*

I. EPIDEMIOLOGIE

A. Incidence

1. Variations géographiques et ethniques

Le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans dans les pays industrialisés. Une très grande variation d'incidence selon les pays, et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique. En effet l'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis, Australie et la nouvelle Zélande. Aux États-Unis, le cancer de prostate touche 16,15% des hommes, et le nombre de nouveaux cas par an est de 241 740 dont 28 000 décèdent de leur cancer [21]. Aux Caraïbes, l'incidence s'élève à 28 pour 100.000 habitants. En nouvelle Zélande, elle atteint 104 pour 100.000 habitants [22]. En France, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2010 était de 71.577 [23]. L'incidence croissante de ce cancer (+ 8,5% entre 2000 et 2006 en France) est rapportée au vieillissement de la population et à la diffusion du dépistage individuel (dosage du PSA et toucher rectal). Depuis l'introduction du dosage de PSA, le cancer de la prostate a connu une migration du stade au diagnostic avec actuellement une majorité de tumeurs cliniquement localisées de faible volume et de bas grade [24].

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde (<5 par 100.000/an).

Au Maroc, l'incidence a été en nette augmentation sur les trois années enregistrées (2005-2007) pour atteindre 15.6/100.000 habitants en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007. (Registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC)).

Le registre des cancers de Rabat [25] édition 2012, a enregistré une incidence arrivant à 22 .9/100.000 habitants, avec 192 nouveau cas entre 2008 et 2010.

2. Variation avec l'Age

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas). Son incidence croît fortement ensuite, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Figure 15) [21,26].

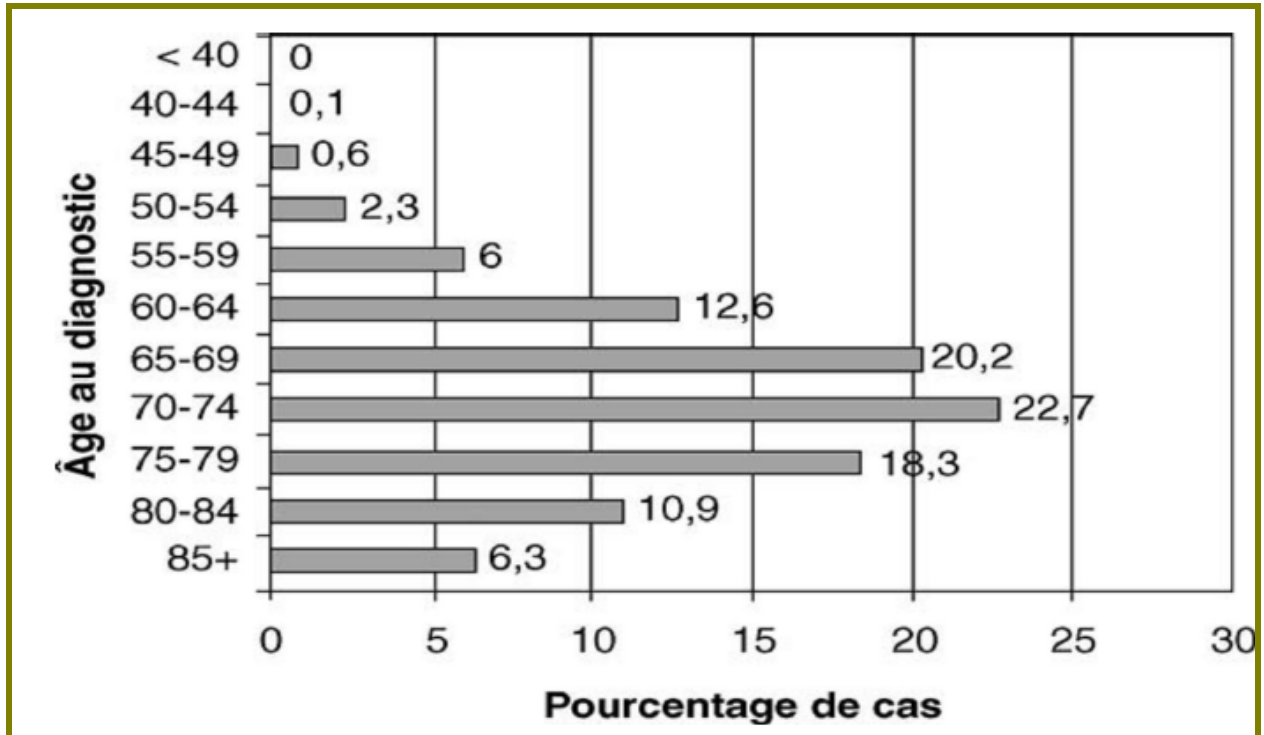


Figure 15 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge données SEER et NCI.

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

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue. Il représente 15% des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4% dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre [22]

Au Maroc la moyenne d'âge des malades atteints du cancer de la prostate a été de **70.4** ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle de **75ans et plus**.

B. Mortalité

Le cancer de la prostate constitue la 6ème cause de mortalité par cancer dans le monde. La mortalité induite par ce cancer est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Cela pourrait être expliqué par le développement et l'amélioration des outils diagnostiques et des moyens thérapeutiques.

Cette mortalité varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Figure 16) [27, 28].

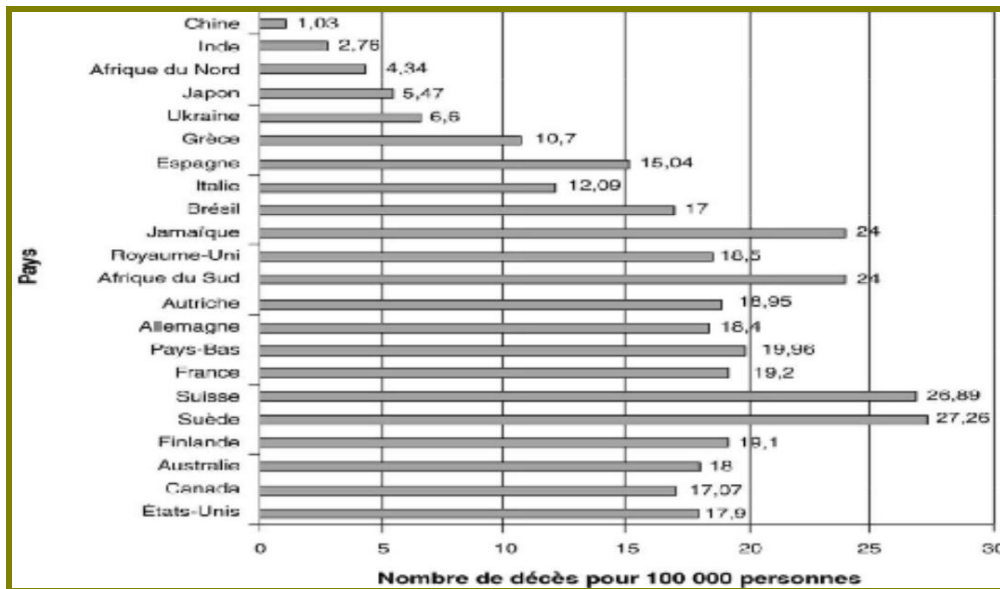


Figure 16 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge)

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

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

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

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans. (Figure 17).



Figure17 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

C. Facteurs de risque

La forte incidence du cancer de la prostate, en élevant celui-ci au rang de problème majeur de santé publique, a orienté des recherches vers l'identification de facteurs de risque afin d'en améliorer si possible la prévention et le dépistage. Parmi les nombreux facteurs de risque étudiés, certains semblent bien admis par la communauté scientifique comme l'hérédité, l'origine ethnogéographique et certains facteurs alimentaires. D'autres restent controversés devant la multitude d'études contradictoires.

1. Hérité

L'hérédité est un facteur de risque de cancer de la prostate bien établi. Deux formes sont décrites. La première, la plus fréquente, est multifactorielle. La seconde, ne concernant qu'une minorité de cancers de la prostate. Elle serait monogénique suspectée par un âge inhabituellement précoce de début de la maladie (avant 55 ans), ou de nombreux cas (plus de 3) de CaP ou d'autres cancers chez des parents proches [29].

La forme prédisposant multifactorielle concernerait plus de 95% des cancers de la prostate. Elle résulterait de la combinaison défavorable de variantes génétiques, fréquentes dans la population générale. Une dizaine de loci ou de gènes polymorphes a été identifiée. Ceux-ci sont associés à une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate et à un phénotype plus sévère de la maladie, notamment concernant l'évolutivité et la réponse au traitement. L'augmentation du risque relatif par rapport à la population générale varierait de 1,5 à 3,5. Elle dépendrait également du nombre de parents de premier degré atteints. Ainsi pour deux parents atteints, le risque relatif serait de 2, mais varierait de 5 à 11 pour plus de deux parents atteints [30].

La forme prédisposant monogénique concernerait, quant à elle, moins de 5% des cancers de la prostate. Ces formes constituent des entités particulières pour lesquelles il faut rechercher spécifiquement des mutations du gène BRCA2 (5 %), du gène HOXB13 (variant G84E) ou, à un moindre degré, du gène BRCA1, HPC1 (1q23-25) gène impliqué dans l'apoptose en codant l'enzyme préoprototique RNaseL, PCaP, CAPB (1p36) et HPCX. La fréquence de ces gènes prédisposants dépendrait de la population étudiée. Ainsi en France, le gène le plus fréquemment impliqué serait PCaP [31]. Il se situerait sur le chromosome 1 avec une transmission autosomique dominante. Il serait associé à un risque de développer un cancer de la prostate très important (plus de 80%). De plus, le phénotype de la maladie associé à ces gènes serait très particulier avec l'existence de plus de trois cas familiaux et un âge au diagnostic précoce, avant 65 ans voire 55 ans [25]. D'autres gènes prédisposant pour des tumeurs, pourraient être impliqués, comme de façon isolée, des familles ont été décrites avec une ségrégation de mutation délétère des gènes BRCA2, ELAC2 [29, 30].

2. Origine éthno-géographique

L'origine ethnique tout d'abord semble jouer un rôle important dans le cancer de la prostate. Ainsi, il a été montré aux USA que la population noire présentait un risque relatif de 1,6 par rapport à la population générale [32, 33].

En France, sont considérés à risque les hommes d'origine africaine ou antillaise [29].

D'autre part, la prévalence de la maladie serait plus importante aux USA et en Europe du Nord, en comparaison au sud de l'Asie. Cependant, une migration d'une région de faible endémie vers une région de forte endémie rétablirait le risque de la population d'accueil en termes de cancers cliniques [30]. De même, le risque de cancer de la prostate serait moindre chez les hommes d'origine hispanique. [33] Ceci suggère l'existence de facteurs exogènes notamment d'habitudes de vie. Ainsi l'augmentation

récente de l'incidence des cancers de la prostate en Asie pourrait être le fait de changement d'habitudes alimentaires, notamment avec l'adoption du « Western Lifestyle » (mode de vie européen ou américain) [34,35].

3. Age

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge à partir de 50ans voire 45ans, ainsi que sa prévalence histologique. Ainsi certains considèrent que l'âge est un facteur de risque de cancer de la prostate [36].

4. 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. Il en est ainsi des associations entre cancer de la prostate, **taille** et **poids** des individus, **poids de naissance**, **calvitie du vertex**, ou **activité sexuelle**.

Le rôle des **androgènes** dans le développement de la prostate normale et dans la progression (promotion) 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.

L'aromatisation périphérique de la testostérone en œstrogènes et l'augmentation du rapport œstrogènes/ testostérone au cours du climatère masculin suggèrent la possible implication des œstrogènes dans la carcinogenèse même si les données restent encore incomplètes et parfois contradictoires. En effet, le métabolisme des œstrogènes et, hydroxy- œstrogènes, composés génotoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), sous l'action des CYP1A1, CYP1B1 et CYP3A4 est en faveur d'un effet carcinogène de l'élévation des taux d'œstrogènes avec l'âge. A l'opposé, l'activation

du récepteur beta des œstrogènes par ses ligands régulerait négativement le récepteur des androgènes et est à l'origine d'essai de prévention des cancers de la prostate par des Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) comme le tamoxifène.

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. Ceci concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

Le récepteur aux androgènes et le récepteur à la vitamine D exercent leurs effets en partie par le biais **d'insuline growth factor 1** (IGF-1). L'activité d'IGF-1 au niveau de la prostate est régulée par des protéines de liaison telles qu'IGF-binding protein 3 (BP-3) qui déterminent sa biodisponibilité. Cette dernière étant régulée négativement par les androgènes et positivement par les analogues de la vitamine D. le taux sanguin circulant d'IGF-1 est corrélé au risque de cancer de la prostate et certains polymorphismes du gène régulant la transcription d'IGF-1 sont corrélés au taux circulant [37, 38].

5. Facteurs alimentaires

Pour ces facteurs, les études épidémiologiques ont parfois des difficultés à affirmer leur rôle compte tenu de la multiplicité des biais possibles. Ceci explique les résultats parfois contradictoires rapportés pour un même facteur de risque [39].

5.a Aliments à risque

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température. L'alimentation riche en **graisses** augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras poly-insaturés (acide alpha linoléique) selon des

mécanismes divers : augmentation du taux d'hormones sexuelles, réponse immunitaire, composition des membranes cellulaires en phospholipides, formation de radicaux libres, diminution de la vitamine D, augmentation de l'IGF-1, ou action sur la 5-alpha-réductase-de type 2. De même, la consommation de **calcium** et de **produits laitiers** est associée à un risque plus élevé de cancer [39, 40].

5.b Aliments protecteurs

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

L'expérimentation sur des modèles animaux vient apporter des arguments complémentaires importants en tenant compte toutefois de la difficulté d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine [41]

- **Les polyphénols du thé verts**

Le thé vert a des propriétés : **anti-oxydante** par le biais de polyphénols, **antiproliférative**, **proapoptotique** et **inhibition de l'ornithine décarboxylase** : enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO) : inhibiteur de l'ornithine décarboxylase, sont des candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention [42].

- **Les Phyto-estrogènes**

Les aliments à base de **soja** contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominante et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (épiderme growth factor receptor [EGFR], her2/neu) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été démontrée 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 [43].

- **Lycopène :**

Présent en grande quantité dans les **tomates**, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur. La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à 36 % selon les études [44, 45].

- **Sélénium**

Présent dans le **thon** et la **dinde**, ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200µg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive [46].

- **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 apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études. [47,48].

II. DIAGNOSTIC

A. Dépistage

Le dépistage du cancer de la prostate a fait l'objet d'une nouvelle discussion en 2012 ; à la suite des résultats réactualisés et contradictoires des 2 grandes études randomisées PLCO cancer screening et ERSPC [49,50] et à la recommandation de l'USPSTF qui préconisait de ne plus recourir au dosage du PSA, en raison du risque de **surdiagnostic** et surtout de **surtraitement** [51].

En France, l'HAS a confirmé en 2010 qu'il n'y avait pas de justification à la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA qui reste actuellement non recommandé. En 2012, l'HAS a souligné l'absence d'intérêt démontré de la mise en oeuvre d'un dépistage systématique organisé par dosage du PSA dans une population d'hommes considérés à haut risque, comme elle l'avait déjà signifiée pour la population générale [52].

L'AFU recommande une **détection précoce individualisée** du cancer de la prostate avec une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liés aux différentes stratégies de prise en charge avec pour objectif essentiel de ne pas méconnaître un cancer agressif. Cette position permet de limiter la détection du cancer de la prostate et la pratique des biopsies prostatiques aux hommes à risque de développer une maladie agressive au cours de leur vie [53]. La détection est fondée sur **le toucher rectal et le dosage du PSA total** chez les hommes sans poly pathologie à partir de **50 ans**.

L'étude ERSPC sur le dépistage systématique du cancer par toucher rectal et PSA versus non-dépistage conclut en faveur du dépistage pour la réduction de la mortalité par cancer de la prostate et pour la réduction des formes métastatiques diagnostiquées. Comme le démontre la figure suivante, le bénéfice d'un dépistage s'exprime clairement au-delà de 10 ans de suivi.

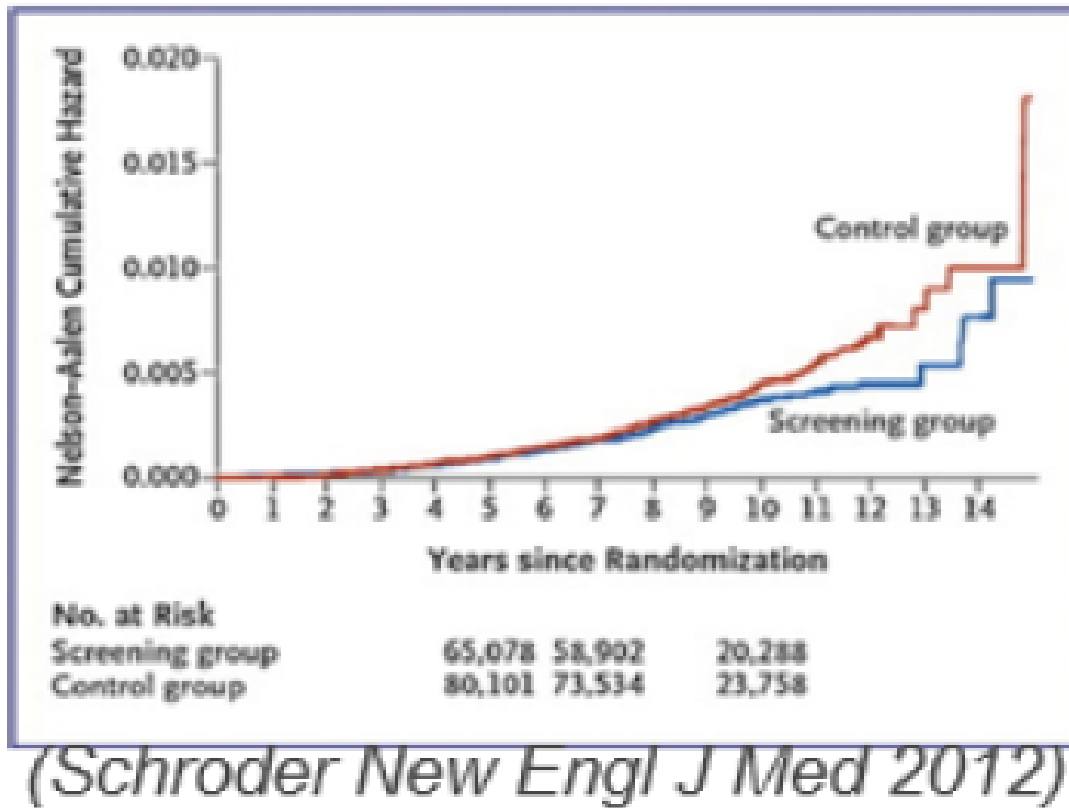


Figure 18 : Courbes de survie des hommes inclus dans un programme de dépistage européen (homme dépisté « screening group » randomisé contre non-dépisté « controlgroup») montrant un avantage au-delà de 10 ans de suivi.

L'EAU propose dans ses dernières recommandations [54] :

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

- d'adapter la fréquence de ce dosage en fonction de cette valeur initiale, avec un intervalle de **2 à 4 ans** pour les hommes avec un PSA ≥ 1 ng/ml à 45-59 ans et de **8 ans** pour ceux avec un PSA < 1 ng/l.

En utilisant cette approche, il serait possible de réduire les inconvénients du dépistage en ciblant une population plus restreinte d'hommes à haut risque d'avoir un cancer de la prostate. Si des intervalles de dosage plus courts sont préférables pour éviter de passer à côté d'un cancer agressif, des intervalles plus longs pourraient être préférables pour réduire le risque de surdiagnostic et les coûts du dépistage.

B. Diagnostic positif

Le diagnostic du CaP est anatomopathologique.

1. Toucher rectal

Le diagnostic est évoqué généralement à partir des données du toucher rectal. Ce dernier est fait systématiquement dans le cadre du dépistage, le plus souvent devant une **élévation du PSA** ou plus rarement à l'occasion des signes locaux urinaires (**pollakiurie, dysurie**) ou sexuels (**dysfonction érectile**) ou devant une **hémospermie** ou une **hématurie**. Il peut aussi être réalisé lors d'un bilan d'une **affection de voisinage** (affection digestive, hernie inguinale) ou lors d'un **bilan d'extension de métastases osseuses**. Le cancer peut être découvert par une anomalie au toucher rectal.

En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de toucher rectal suspect. Néanmoins, le PSA peut être normal ce qui n'élimine pas le diagnostic.

Un toucher rectal suspect conduit par conséquent à des biopsies prostatiques systématiquement quelle que soit la valeur du PSA.

2. Antigène spécifique de la prostate (PSA)

Le PSA est une protéase produite par les cellules épithéliales prostatiques normales. Le PSA est spécifique du tissu prostatique et non du cancer de la prostate. Son élévation est un indice important pouvant orienter vers un cancer prostatique. Deux préparations pour le dosage du PSA total sont les plus utilisées : le dosage radio-immunologique (test Tandem R) avec une valeur normale $\leq 4\text{ng/ml}$ et le dosage immunoenzymatique (test Pros-CheckK) avec une valeur normale $\leq 2,5\text{ng/ml}$. Le même test est à utiliser chez le même patient pour les contrôles successifs. Il a été admis de façon consensuelle que le taux normal de PSA est \leq à **4 ng/ml**, le dosage radio-immunologique étant le test le plus répandu [55].

a- Facteurs influençant le taux sérique de PSA total :

Différents travaux ont mis en évidence la production de PSA par les cellules épithéliales du tissu normal, du tissu hyperplasique, des cancers prostatiques primitifs et des métastases du cancer prostatique. Le PSA total augmente de 0,35 ng/ml par gramme de tissu d'hyperplasie bénigne et de 3,5 ng/ml par gramme de cancer [55].

- **Poids de la prostate**

Le volume de l'hypertrophie prostatique bénigne retient sur le taux de PSA. Il existe également des variations de seuil de normalité du PSA en fonction de l'âge, mais les plus grandes variations individuelles sont dues au volume de l'hypertrophie.

- **Autres Facteurs :**

L'élévation du PSA suite à un toucher rectal est actuellement remise en question et le délai classique d'une semaine pour le dosage du PSA n'est plus à respecter. En revanche, la règle des **8 jours** reste impérative après une **échographie endorectale** et elle est de **21 jours** après **une biopsie**. Les autres causes d'élévation du PSA sont la **prostatite aigue, la rétention vésicale complète et l'éjaculation récente**. Il n'y a pas

de variation physiologique du taux de PSA. Les **inhibiteurs de la 5-alpha-réductase** utilisés dans le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne entraînent une diminution d'environ 50% du taux sérique du PSA total après un délai de 6mois [55].

- **Cancer prostatique :**

Le cancer prostatique a un pouvoir sécrétoire **12 fois** supérieur à celui de la prostate normale. Les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés (grades 1 à 3 de Gleason) présentent un phénotype sécrétoire. Il existe une relation étroite entre le poids du tissu cancéreux et la quantité de PSA sécrétée par la tumeur et dans ce type de différenciation, le taux de PSA reflète la masse tumorale. Généralement, les tumeurs de haut grade produisent moins de PSA que les tumeurs de bas grade. D'autres types histologiques rares ne produisent pas de PSA (ex : les sarcomes).

Environ 15% à 30% des cancers de la prostate ont un taux de PSA normal. Il s'agit soit de **petits cancers de moins de 1 cm**, soit de **lésions néoplasiques faiblement différenciées** (beaucoup plus agressives) ne produisant pas ou peu de PSA. En l'état actuel des connaissances, les néoplasies intraépithéliales (PIN) n'entraîneraient pas de modification de taux PSA car il n'y a pas de franchissement de la membrane basale. Pris isolément, le taux de PSA sérique total n'est pas un test suffisant pour distinguer un cancer de la prostate localisé d'une élévation due à une hypertrophie prostatique bénigne. Une valeur normale de PSA n'élimine pas la présence d'un cancer [55].

Toutes les éventualités d'extension du cancer de la prostate sont possibles. Selon la valeur du PSA total, plusieurs attitudes se dégagent :

- Un taux isolé de PSA **inférieur à 4 ng/ml** ne justifie pas de biopsie (sauf en cas d'anomalies du rapport de PSA du toucher rectal ou d'une imagerie éventuellement réalisée). Il est recommandé d'effectuer un nouveau bilan biologique et clinique à 1 an.

- Lorsque le taux est compris entre **2 et 3 ng/ml**, ces risques sont respectivement de **2 et 0,5 %**.
- Entre **3 et 4 ng/ml**, le risque d'avoir un cancer localisé à un an est de l'ordre de **5 %** et un cancer non localisé de **0,5 %**.
- Un taux compris entre **4 à 10 ng/ml** peut traduire la présence d'un cancer localisé intraprostatique ne dépassant pas la capsule et sans métastase ganglionnaire ou à distance.

Il s'agit d'un cancer à risque intermédiaire qui relève d'un traitement curateur. Au seuil de 4 ng/ml, la sensibilité du taux de PSA total pour le diagnostic précoce de cancer varie de 43 à 81 %, la spécificité de 59 à 93 %, la valeur prédictive positive de 28 à 49 % et la valeur prédictive négative de 81 à 96 %. La valeur prédictive positive passe à 75 % pour un seuil à 10 ng/ml. Entre 4 à 10 ng/ml l'indication des biopsies est justifiée pour certains uniquement en cas de toucher rectal et/ou échographie endorectale suspects et pour d'autres quel que soit le résultat des examens précédents, en s'aidant ou non du rapport de PSA de la vélocité du PSA et en tenant compte de l'âge du patient.

➤ Un PSA entre **10 et 20 ng/ml** la probabilité d'extension extra-capsulaire est moins élevée (50% des patients), mais un bilan d'extension est nécessaire. La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée, pour certains en présence d'un adénocarcinome prostatique avec un taux de PSA inférieur à 15 ng/ml [55].

➤ Un taux compris entre **20 et 50 ng/ml** indique une probabilité élevée d'extension extraprostatique [55]

➤ Un taux **supérieur à 50 ng/ml** est un excellent indicateur d'une extension extra-capsulaire avec une probabilité élevée de métastases osseuses. A ce taux, 90 %

des patients ont un envahissement des vésicules séminales, 78 % un franchissement capsulaire et 66 % un envahissement ganglionnaire.

➤ Si le taux de PSA est supérieur à **100 ng/ml**, la valeur prédictive positive de trouver des métastases est de 100 % [55].

b- Autres types de dosage du PSA :

Pour augmenter la spécificité du PSA total, d'autres paramètres biologiques ont été développés.

- **Densité du PSA :**

C'est un rapport entre le **PSA total** et le **volume de la prostate** pour scinder la part revenant à l'**hyperplasie**. Des études ont suggéré qu'une densité supérieure à **0,15 ng/ml** indiquait un risque accru de présence d'un cancer [55].

- **Vélocité du PSA :**

Elle évalue l'**accroissement annuel du taux sérique du PSA total**. Une augmentation de plus de **0,75 ng/ml/an** serait associée à un risque accru de cancer. Son utilisation nécessite au moins trois dosages à intervalle d'un an. Ceci même si la valeur du PSA total reste dans les limites de la normale ≤ 4 **ng/ml** [55].

- **Rapport PSA libre/PSA total :**

A l'état normal, 90% du PSA produit par les cellules non tumorales est lié à une protéine plasmatique (alpha-1-antichymotripsine). Le rapport du PSA libre sur le PSA total permet de mieux scinder la part de PSA produite par l'hyperplasie. Il y a un risque élevé de cancer quand sa valeur est **inférieure à 15%**. Il est aujourd'hui considéré comme le paramètre le plus sensible. Il est utile, en particulier pour les PSA totaux allant de **4 à 10 ng/ml** pour lesquels il y a un risque intermédiaire de cancer [55].

c- PSA complexé, BPSA et pro PSA :

Certaines études montrent que le PSA complexé, le BPSA («benign PSA») et le pro-PSA (précurseur du PSA) sont également corrélés au risque de cancer de la prostate. La combinaison d'un ou de plusieurs de ces marqueurs au PSA total et au rapport PSA libre / PSA total permettait d'optimiser la détection du cancer de la prostate et donc de réduire le taux de biopsies négatives [55]. Cependant, les dosages de ces isoformes du PSA **ne sont pas recommandés actuellement** car leur intérêt n'est pas encore établi [56].

d- Score PCA3 :

Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. L'ARNm du PCA3 est dosé dans les urines après massage prostatique. Un score est établi en faisant le rapport de l'ARNm du **PCA3** et du **PSA urinaire**.

Un score supérieur à **35** serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies. Des résultats prometteurs ont été rapportés pour la détection du cancer avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une **première série de biopsies négatives** : le score PCA3 serait supérieur aux autres marqueurs (PSA TPSAL/Test PSAV) pour réduire le risque, une seconde série de biopsie inutile. Ce bénéfice disparaissait à partir de deux séries de biopsies négatives. Le dosage du PCA3n **n'est pas recommandé en pratique courante**, car il est **coûteux**, peu diffusé et son bénéfice clinique reste à définir [57].

3. Biopsie prostatique

La biopsie est le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate.

La technique recommandée est la biopsie par voie endorectale sous contrôle échographique après préparation par lavement et prescription d'une antibioprofylaxie [58].



Figure.19: Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate. Sonde d'échographie avec guide de ponction (A). Aiguille de ponction avec pistolet automatique (B).

3.1. Indications

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont **l'espérance de vie** est estimée **supérieure ou égale à 10 ans** et qui ont une **suspicion clinique** et/ou **biologique** de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal, élévation du PSA [59]. Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique et de la valeur du PSA.

3.2. Technique

a- Phase de préparation

Cette étape a un double objectif : celui d'informer le patient et celui de diminuer les risques de la biopsie prostatique.

- **Information du patient**

Une information préalable à l'acte de biopsie doit être délivrée en consultation. Elle doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des biopsies.

- **Recherche de facteurs de risque**

Un interrogatoire ciblé permet de rechercher des facteurs de risque et ainsi vérifier l'absence de contre-indications.

Il doit rechercher notamment des **troubles innés** ou **acquis** (prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires) de **la coagulation**, des **antécédents de prostatites aiguës**, une **infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital**.

- **Préparation rectale**

Le lavement rectal avant les biopsies diminue le risque de bactériémie et de bactériurie. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol® ou d'un suppositoire type Éductyl® est optionnelle [60].

- **Antibioprophylaxie**

Une antibioprophylaxie est recommandée avant les biopsies pour limiter le risque infectieux. Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacine 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandées en **une prise unique par voie orale**, une à deux heures avant la réalisation de l'acte [61].

b- Phase opératoire

Cette étape a également un double objectif : celui d'optimiser la sensibilité diagnostique de la biopsie prostatique et celui de diminuer ses risques.

- **Voie d'abord**

La **voie transrectale** et le **guidage échographique** sont recommandés pour la réalisation des biopsies prostatiques (Fig. 20). La voie transpérinéale avec guidage échographique est utilisée en cas d'un accès rectal impossible [62].

- **Matériel**

La sonde d'échographie endorectale décontaminée et enduite de gel d'échographie stérile est ensuite protégée par une gaine adaptée. Le guide de ponction doit être mis à l'extérieur de la gaine de protection.

L'aiguille de ponction de 18 Gauge est manipulée par un mécanisme à déclenchement automatique. L'avancement de l'aiguille est de 23mm, prélevant une carotte de 17mm [63].

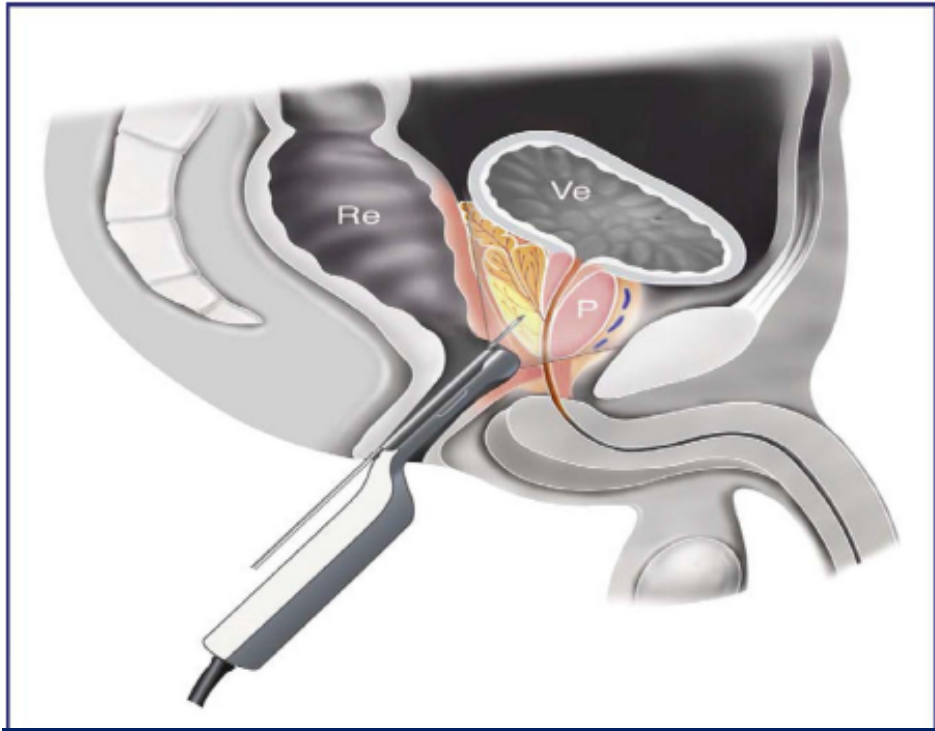


Figure 20 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Ve : vessie.

- **Analgésie**

Une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1 % est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers représentant moins de 10 % des actes : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie an rectale, voie d'abord périnéale.

- **Modalités de réalisation**

Pendant l'examen, le patient peut être placé indifféremment en décubitus latéral ou en position de la taille.

L'examen commence par un toucher rectal puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection lubrifiée est introduite par voie transrectale.

L'échographie prostatique endorectale permet une analyse complète de la glande (dimensions, écho structure et anomalies des contours).

Cette analyse préalable aux biopsies conditionne en partie le protocole de prélèvement. Les biopsies peuvent être réalisées sous contrôle échographique en coupes **axiales** ou **sagittales**.

Les carottes biopsiques doivent être conditionnées de façon à pouvoir être clairement identifiées et envoyées au pathologiste avec des renseignements cliniques (**données du toucher rectal, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase**).

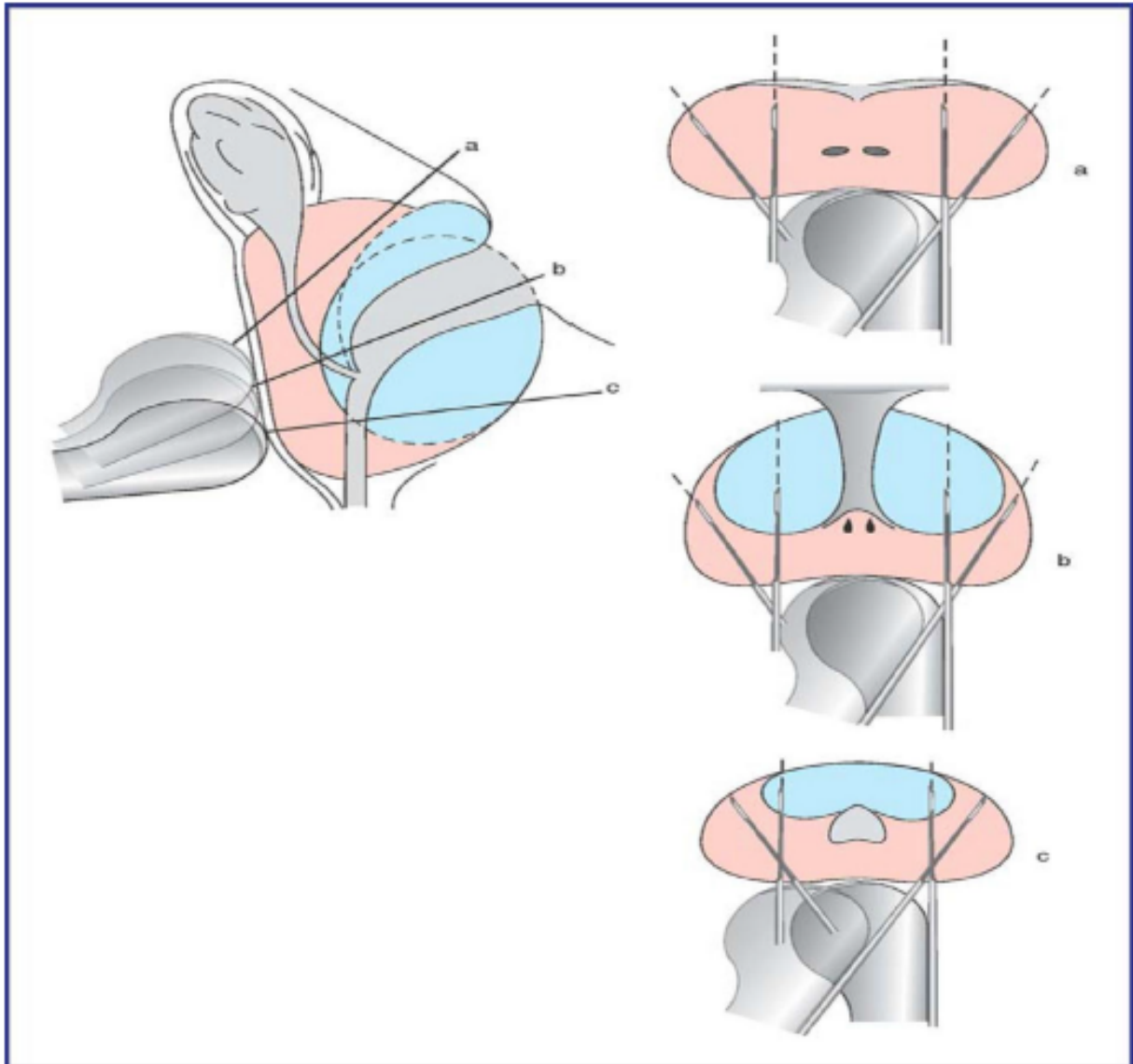


Figure 21 : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les prélèvements se font au niveau de chaque secteur postérieur, à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate, (site médiolobaire) et latéralement (site latéral), suivant l'axe postéro antérieur de la sonde, oblique vers le haut. La sonde est tournée de 180° sur son axe pour biopsier le lobe controlatéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en rose). Les biopsies médiolobaires prélèvent la zone périphérique et la zone de transition antérieure (en bleu).

- **Protocoles de biopsies**

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies [64].

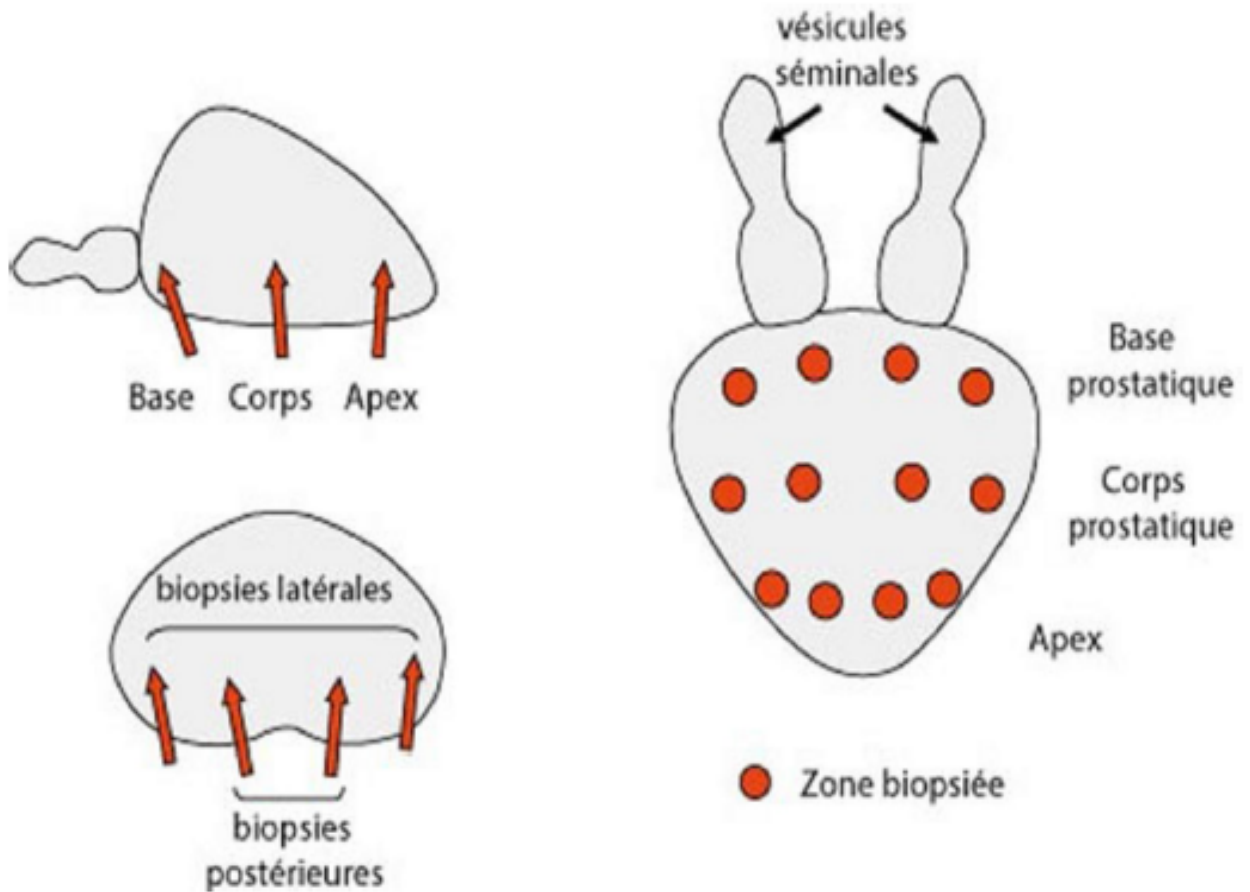


Figure 22 : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma étendu de 12 prélèvements est recommandé comme schéma standard [65]. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie(s) clinique(s) ou à l'imagerie, intra- ou péri-prostatiques, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées [65].

Après la séance de biopsie, on prévient le patient des risques possibles de saignement par l'anus ou la verge pendant les quelques heures suivant l'examen.

On lui recommande également de signaler tout accès fébrile ou saignement persistant.

Les informations fournies par l'examen anatomopathologique sont :

- Le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent)
- Le nombre de biopsies envahies et leur siège
- La longueur du cancer
- Le score histopronostique de Gleason
- L'extension du cancer en dehors de la prostate (si tissu périprostatique observé) : oui/non
- L'infiltration péri nerveuse : oui/non

Un adénocarcinome plus ou moins différencié est constaté dans 95 % des cas. Il se développe à partir de la zone périphérique (75%) ou de la zone de transition (25%). Les adénocarcinomes font preuve d'un grand polymorphisme architectural et cytologique. La différenciation, définie selon le score de Gleason, a une valeur pronostique importante [65,66].

3.3. Complication

Le patient doit être informé des risques liés à la réalisation de biopsies :

- Rétention d'urine ;
- Douleurs périnéales ;
- Malaise vagal, hypotension ;
- Prostatite aiguë (2 % des biopsies), septicémie, décès par choc septique
- Complications hémorragiques (urétrorragie, rectorragie, hémospémie, hématurie) en particulier chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.

3.4. 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 extra capsulaire ou engainement périnerveux sont des facteurs prédictifs de cancer localement avancé et doivent être mentionnés [67].

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 [67].

C. Bilan d'extension

1. IRM pelvienne

Son rôle essentiel est de **diagnostiquer une extension extra capsulaire** avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries [68]. 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 extracapsulaire, et de 20 à 83% pour l'extension aux vésicules séminales. Elle a aussi une meilleure spécificité, de 49 à 97% pour l'envahissement extraprostatique et de 92 à 98% pour les vésicules séminales [69].

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

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** [70].

Un ganglion est suspect sur TDM dès qu'il dépasse **8 mm** pour les ganglions pelviens et **10 mm** pour les ganglions rétro péritonéaux, mais nécessite une confirmation histologique car il existe beaucoup de faux positifs. Le scanner est aussi utilisé pour repérage des lésions retrouvées sur scintigraphie [70].

3. Scintigraphie osseuse

Du fait de la fréquence de la dissémination osseuse, la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au Technetium-99 est l'examen de choix pour la détection des **métastases osseuses** d'origine prostatique : son taux de faux-négatifs est de l'ordre de 1 %. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition des métastases visibles à la radiographie. Dans l'évaluation initiale de la maladie, elle est indiquée dans tous les cas de douleurs osseuses, mais également très largement pour les patients dont le taux de PSA est **supérieur à 10ng/ml**. En dessous de ce taux, les fréquences observées de métastases osseuses sont inférieures à 3% [71].

D. 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 extra capsulaire** : les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares) » [72].

On distingue 4 stades différents de cancer de la prostate selon la classification internationale TNM avec :

- **le cancer de la prostate localisé** sans extension au-delà de la capsule prostatique (T1/T2, N0, M0) ;
- **Le cancer de la prostate localement avancé**, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents ; sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance (T3/T4, N0-x, M0) ;

- **Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne** (tous T, cN1/pN1, M0) ;
- **Le cancer de la prostate métastatique**, avec une (ou plusieurs) métastase(s) à distance (tous T, tous N, M1) [73].

1. Classification TNM 2010

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

a. Classification clinique : Classification TNM 2010(non modifiée en 2015) [74]

T : Tumeur primitive

- **TX** : tumeur primitive non évaluée
- **T0** : Absence de tumeur
- **T1** : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5

- T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5

- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA

- **T2** : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins

- T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2lobes.

- T2c : tumeur atteignant les 2 lobes.
- **T3** : extension au- delà de la capsule
- T3a : extension extra- capsulaire uni-ou bilatérale.
- T3b : extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale.
- **T4** : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)

N : ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
- N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

M : Métastases à distance

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : Absence de métastases à distance
- M1 : Métastases à distance
- M1a : atteinte des ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

b. Classification anatomopathologique (pTNM) :

- **pT0** : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- **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 extraprostatique
 - pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- **pT4** : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

c. R : reliquat tumoral postopératoire

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

- **Rx** : présence de résidu tumoral non évaluée
- **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

2. Classification de D'Amico

D'Amico a ainsi proposé une classification des formes localisées de cancer de la prostate en fonction de leur risque évolutif. Cette classification fait référence aujourd'hui. Elle établit 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement

local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé.

Les 3 groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont :

- **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.

III. TRAITEMENT DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE

La décision d'un traitement ou d'une prise en charge du cancer de la prostate passe obligatoirement par une discussion au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire réunissant urologues, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes et onco-gériatres.

A. 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.

Contrairement à l'abstention- surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie [75]. La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un long suivi.

Les modalités de la surveillance active sont variables mais comportent un **contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois** pour calculer le temps de doublement 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. La nécessité de renouveler les biopsies de contrôle est discutée, surtout en cas d'IRM estimée normale. L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif.

B. Prostatectomie radicale

La première PR pour cancer a été réalisé 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 [76].

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

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 lymphadenectomie ilio-obturatrice est réalisée systématiquement chez tous les patients avant PR. Les limites et l'étendue du curage ganglionnaire pelvien varient en fonction du chirurgien et du stade clinique du cancer de la prostate. Dans la majorité des cas nous nous limitons à un curage ilio-obturateur standard qui se termine au niveau de la bifurcation iliaque primitive.

Jusqu'à aujourd'hui la prostatectomie totale par laparotomie, reste la référence.

Ce geste opératoire efficace en terme carcinologique mais non indemne des effets secondaires multiples, surtout il supprime dans un grand nombre de cas la fonction de l'appareil génitale de l'homme avec une fréquence non négligeable de dysfonction érectile qui oscille entre 29% et 100% [77].

Les effets secondaires de la chirurgie sont :

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

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

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate peut être limité ou étendu en fonction du groupe à risque du cancer. Le curage ganglionnaire limité concerne le groupe ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral. Le curage ganglionnaire étendu associe au curage ilio-obturateur, un curage iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation iliaque. Le curage étendu est réservé aux patients ayant un cancer de risque intermédiaire et élevé, et permet le doublement du nombre de ganglions prélevés (et identifiés). Il n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs de risque faible où ce taux est estimé à moins de 7 % [78,79]. En cas de curage étendu, le risque de complications est évalué entre 2 % et 51 % [80]. Si l'existence de plus de deux adénopathies semble être un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'effraction capsulaire ganglionnaire, le rôle thérapeutique du curage sur la survie sans progression biologique et sur la survie spécifique est controversé [80, 81,82].

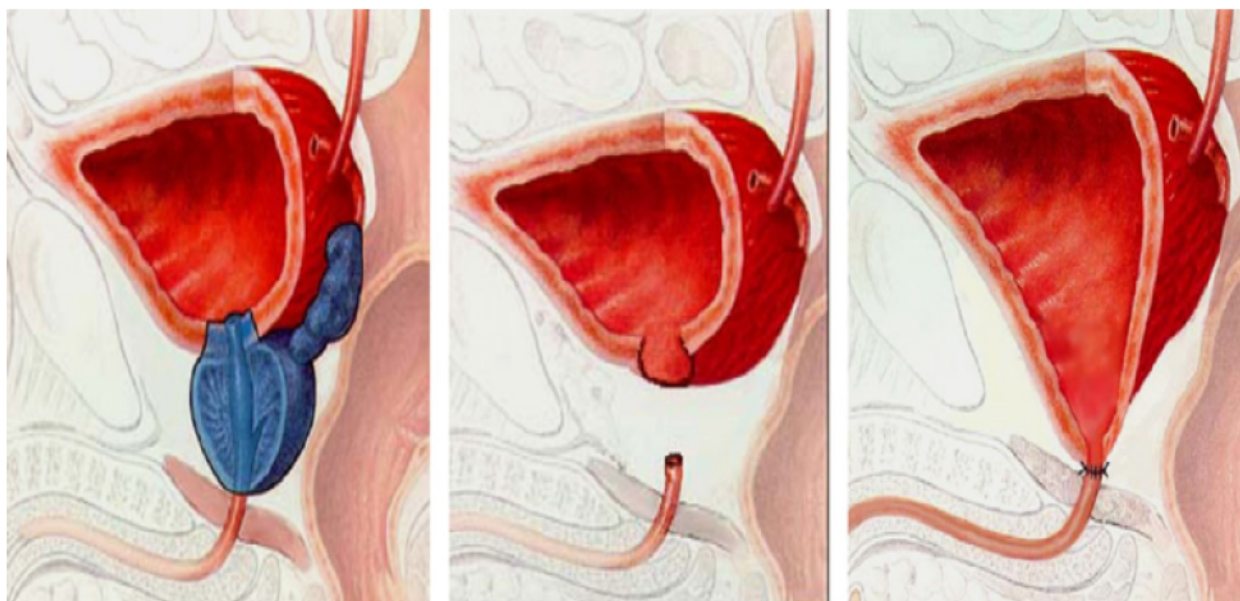


Figure 23 : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétral



Figure 24: Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal

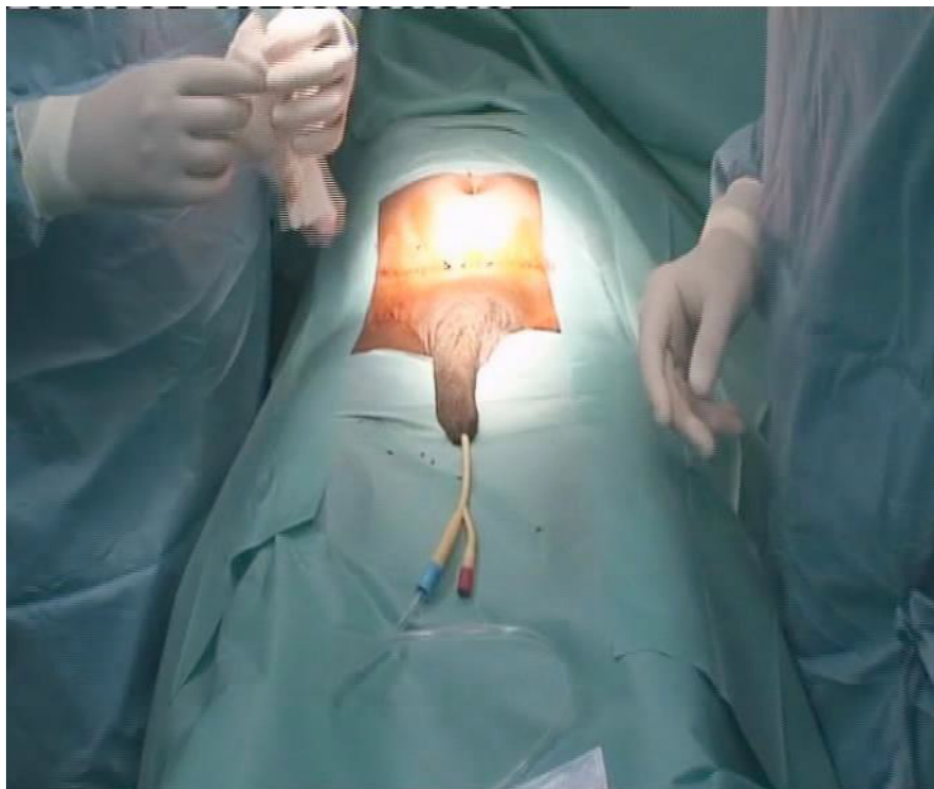


Figure 25 : Mise en place d'une sonde vésicale dans le champ opératoire en préopératoire



Figure 26 : incision pubienne sous ombilicale

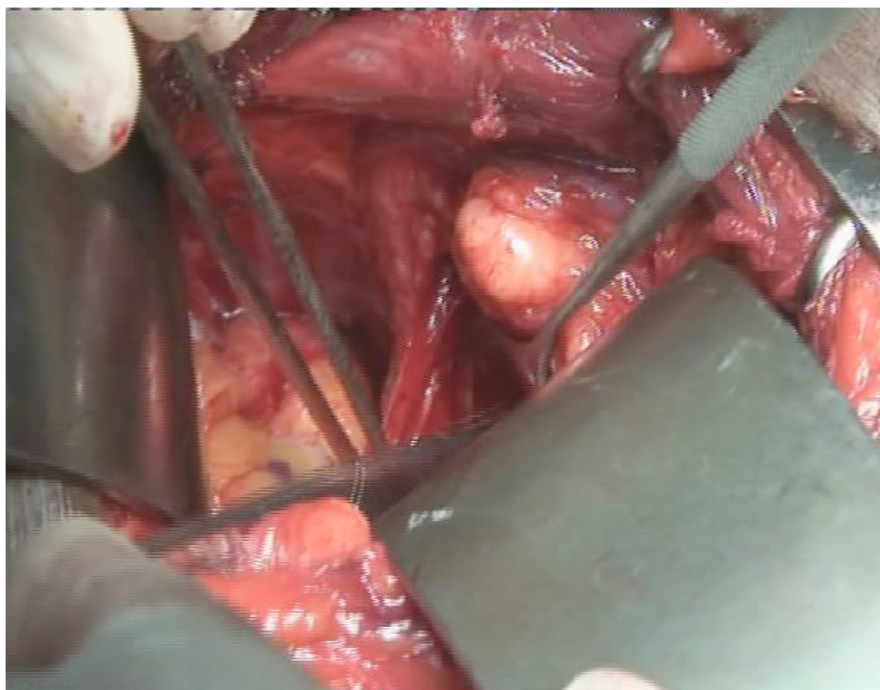


Figure 27 : Exposition des vaisseaux iliaques externes et de l'aponévrose pelvienne profonde.



Figure 28 : Tissu celluloganglionnaire ilio-obturateur.

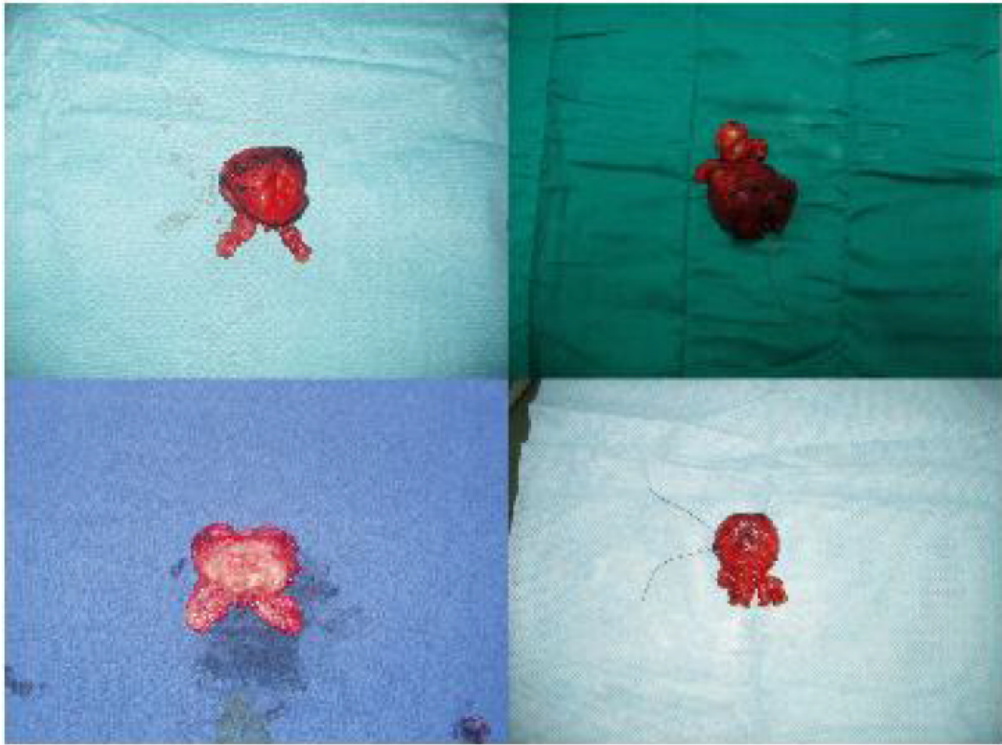


Figure 29 : Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale

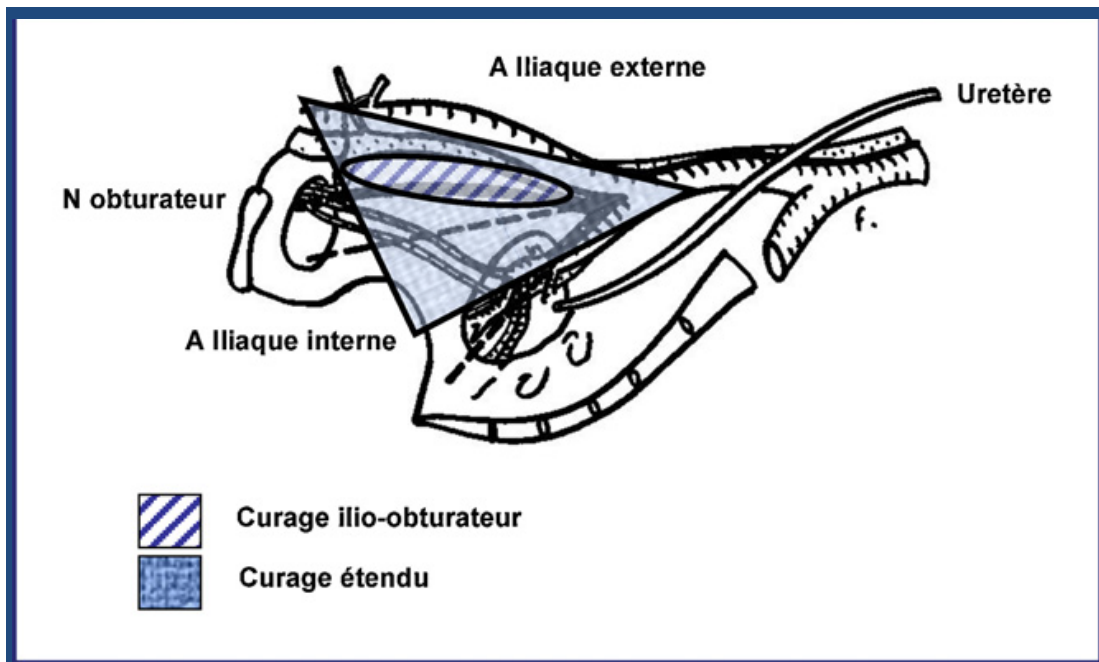


Figure 30 : limites anatomiques du curage ganglionnaire

C. Traitement adjuvant et néo adjuvant

Le risque de récurrence biochimique après prostatectomie locale est de 15 à 40% [83]. Ce qui justifie le recours au traitement adjuvant. Ce risque est parfaitement évalué par la classification d'Amico, qui permet de sélectionner au mieux les patients à risque.

Le choix du traitement dépend du type de récurrence suspectée, locale nécessitant la **radiothérapie** ou à distance faisant appel à l'**hormonothérapie** (figure31).

Ainsi, en cas de risque local, la radiothérapie a démontré son intérêt en termes de **diminution du risque de la récurrence biologique** [84].

	Récurrence locale	Récurrence générale
Score de Gleason	≤ 7	> 7
Marges chirurgicales	positives	négatives
Atteinte des vésicules séminales	non	oui
Envahissement ganglionnaire	non	oui
Durée entre prostatectomie et récurrence	> 12 mois	< 12 mois
Vitesse du PSA	< 0,75 ng/ml/an	> 0,75 ng/ml/an
Temps de doublement du PSA	> 10 mois	< 6 mois

Figure31 : les critères prédictifs de type de récurrence selon Jhaveri et Al [85]

1. La radiothérapie externe

Trois essais prospectifs randomisés, l'étude du SWOG 8794 [86], l'étude de l'EORTC 22 911 [87] et l'étude de l'AROW 9602 [88], concluent à l'efficacité de la radiothérapie adjuvante après prostatectomie.

La radiothérapie consiste en l'irradiation guidée par l'image de la loge prostatique par une dose de **76–78 Gy**. Il s'agit aussi d'un traitement curateur.

Elle est aujourd'hui utilisée selon une technique **conformationnelle tridimensionnelle**, et a pour but de diminuer les effets secondaires liés à l'irradiation des organes adjacents.

Les patients peuvent cependant se plaindre de :

- cystite radique ;
- rectite radique ;
- sténose urétrale ;
- dysfonction érectile ;
- tumeur radio-induite avec un risque relatif de 1,5 pour le cancer du rectum ou de la vessie.

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

2. La curiethérapie

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

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

D. Le suivi thérapeutique

Le suivi a pour objectif de détecter une éventuelle **récidive** ainsi que d'évaluer et de traiter des éventuels effets secondaires du traitement. Il est uniquement clinique et biologique, sans imagerie en l'absence de récurrence biochimique. Il consiste en l'évaluation du statut mictionnel, du statut sexuel et de l'état général. L'intérêt du toucher rectal après prostatectomie totale n'est pas démontré, car une anomalie palpable au toucher rectal s'accompagne toujours d'un PSA élevé [89]. Le dosage du PSA permet de suivre le statut carcinologique du patient (un premier dosage **avant 3 mois**, puis **tous les 6 mois** pendant **3 à 5 ans**, puis **tous les ans** pendant **10 à 15 ans**) [90]. Le PSA devient indétectable en **4 à 6 semaines** après la prostatectomie [91]. La récurrence biochimique est classiquement définie par une élévation du PSA supérieur à **0,2 ng/ml** (confirmé par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable [91].



Partie III
Score de Gleason

I. DEFINITION



Figure 32 : Donald Gleason

Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour le cancer de la prostate est la classification de Gleason. Elle a été mise au point initialement par Donald Gleason en 1960 [92] et modifiée à de multiples reprises depuis. Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur cancéreuse de la prostate et à évaluer la probabilité qu'elle se propage. La classification de Gleason est utilisée seulement pour les adénocarcinomes, le type de tumeur de la prostate le plus courant.

La classification de Gleason a été modifiée en 2005 au cours de la conférence de l'ISUP [93]. Elle reflète jusqu'à quel point la structure du tissu tumoral diffère de la structure du tissu prostatique normal. Elle repose sur une échelle de notations de 1 à 5 (mais les notations 1 et 2 ne sont plus utilisées). On a recours à cette échelle pour décrire la structure du tissu prostatique cancéreux et le modèle de croissance des cellules cancéreuses lorsqu'on les observe au microscope.

Dans une même tumeur, on peut observer des territoires correspondant à un, deux ou plusieurs grades. Il est conseillé d'exprimer le score de Gleason en indiquant clairement qu'il s'agit de la somme de deux grades. Un score de

Gleason $4 + 3 = 7$ indique la coexistence de territoires de grade 3 et de territoires de grade 4.

Si le cancer ne comporte que des aspects d'un seul grade, il faut doubler le chiffre : par exemple Gleason $2 + 2 = 4$

II. DESCRIPTION DE LA CLASSIFICATION DE GLEASON

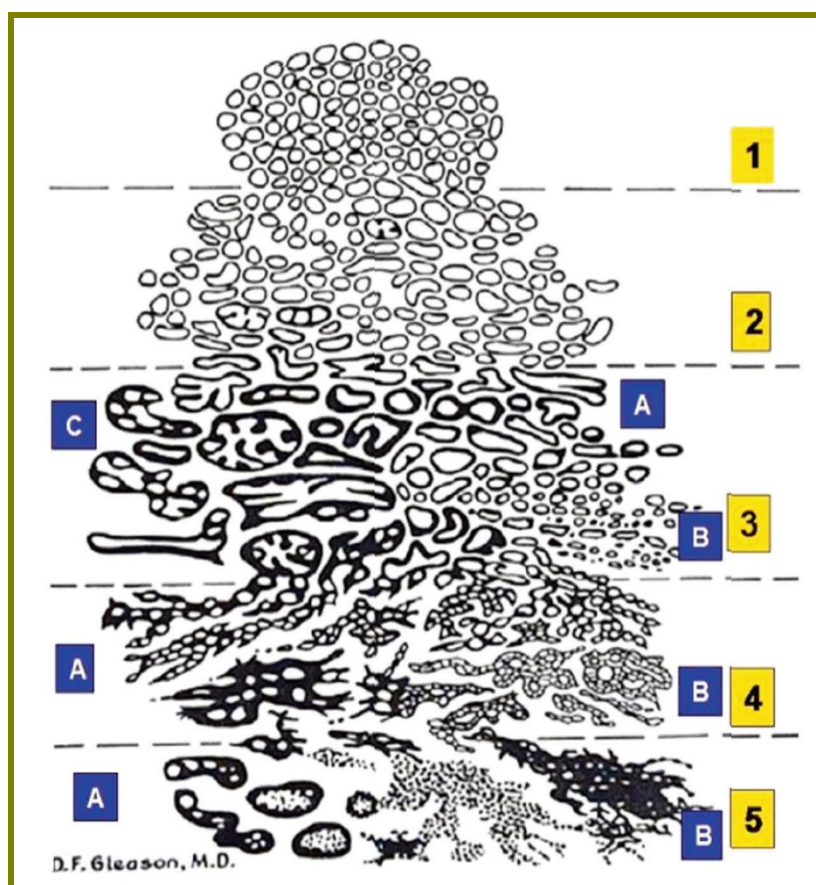


Figure 33 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason ainsi que les sous classifications à l'intérieur des grades. [94]

La classification de Gleason s'établit en observant le tableau de référence dessiné par Gleason.

Un seul aspect caractérise les grades 1 et 2 et plusieurs aspects caractérisent les grades 3, 4 et 5.

- **GRADE 1**

Il s'agit d'une prolifération de glandes néoplasiques régulières, simples, bien dessinés, arrondies, étroitement regroupées. Au faible grossissement, le cancer forme un nodule bien arrondi.

- **GRADE 2**

Les glandes ont le même aspect que dans le grade 1. Glandes simples, arrondies, plus dispersées.

En règle, on peut dire qu'entre deux glandes, il y aurait à peine d'espace pour une autre glande

En pratique, le grade 1 n'est jamais observé, en revanche le grade 2 est fréquent et s'observe essentiellement sur les copeaux de résection Trans-urétrale de prostate.

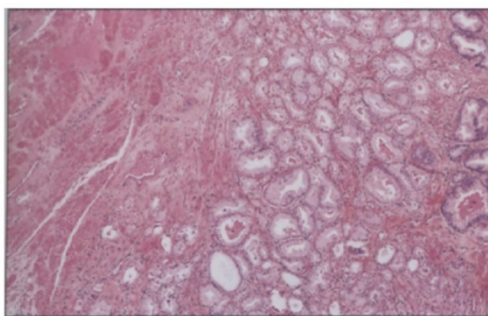


Fig. 34 : Gleason grade 2 : nodule avec aspect infiltrant en périphérie

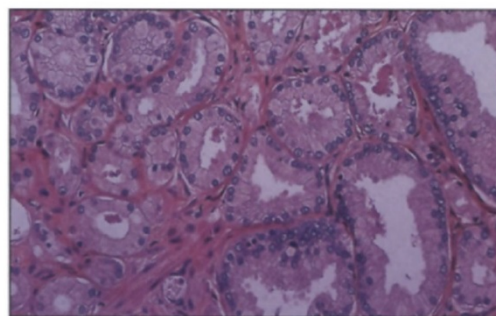


Fig. 35 : Grade 1 ou 2 : glandes proches les unes des autres

- **GRADE 3 :**

▪ **3A**

Glandes simples, généralement de moyenne taille, de forme et d'espacement irréguliers.

▪ **3B**

Glandes simples, généralement de petite taille, de forme et d'espacement irréguliers.

▪ **3C**

Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers

Le grade 3 est très fréquemment rencontré, tant sur les biopsies que sur les copeaux de résection.

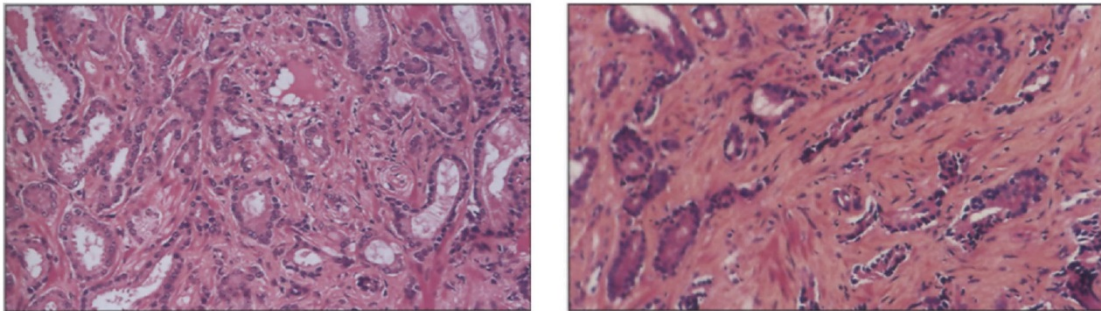


Fig 36 : Gleason grade 3 : tubes tortueux, bifurqués séparés les uns des autres

- **GRADE 4**

▪ **4A**

Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.

▪ **4B**

Glandes fusionnées faites de cellules claires, Massifs et cordons irréguliers.
Aspect « d'hypernéphrome ».

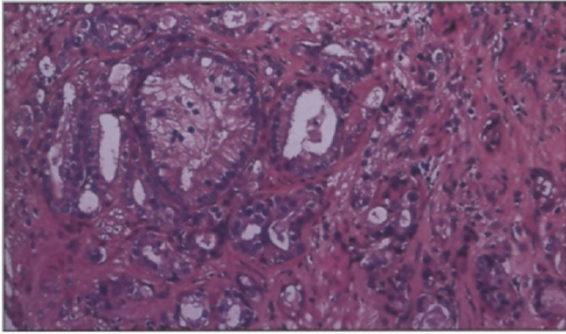


Fig.37 : Grade 4 : glandes tendant à fusionner

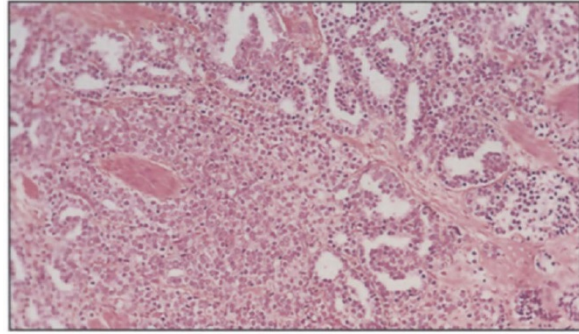


Fig. 38 : grade 4 : glandes fusionnées et massif compact

- **GRADE 5**

▪ **5A**

Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable avec nécrose centrale « comédocarcinome».

▪ **5B**

Prolifération cellulaire anaplasique.

Dans la pratique, les aspects de grade 5 sont observés Lorsque les tumeurs sont en phase d'échappement au traitement hormonal.

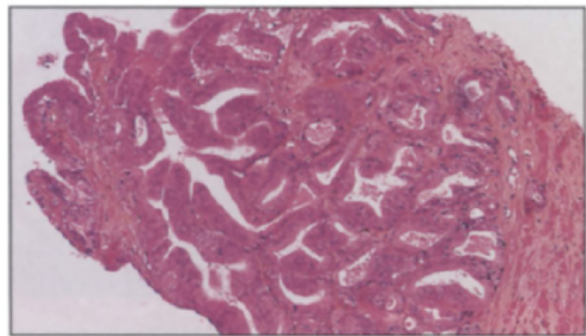
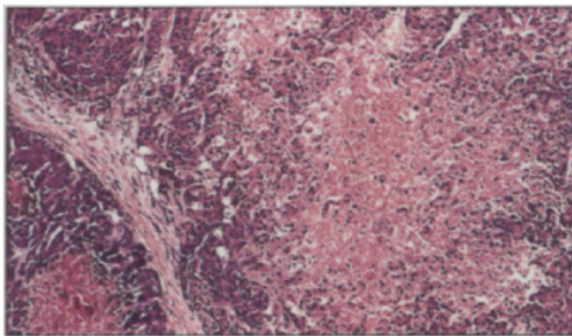


Fig. 39 : Grade 5 : aspect de comédocarcinome

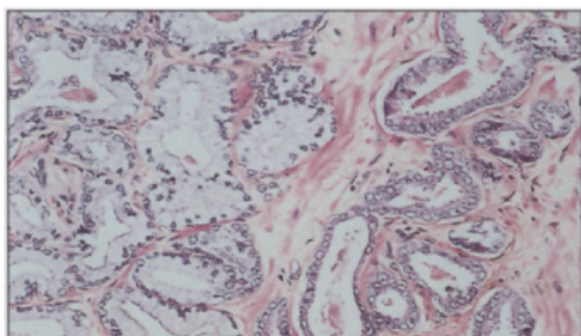


Fig. 40 : Passage du grade 2 au grade 3 : glandes claires de grade 2 et des glandes plus espacées de grade 3

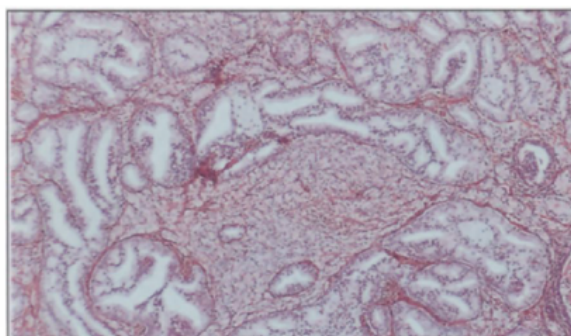


Fig. 41 : passage du grade 2 au grade 4 : glandes bien séparées de grade 2 et des glandes coalescentes de grade 4

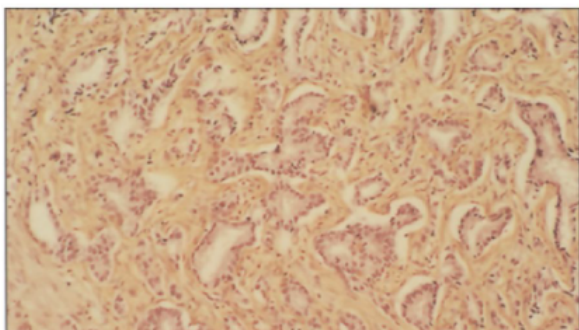


Fig. 42 : Passage du grade 3 au grade 4 : les glandes en tendance à fusionnées

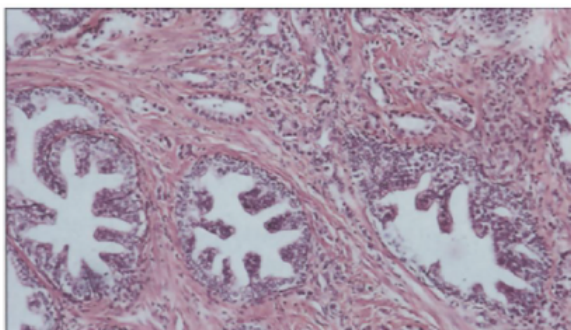


Fig. 43 : Association de grade 3 et 4 : petits tubes épars autour de larges canaux avec prolifération intracanalair

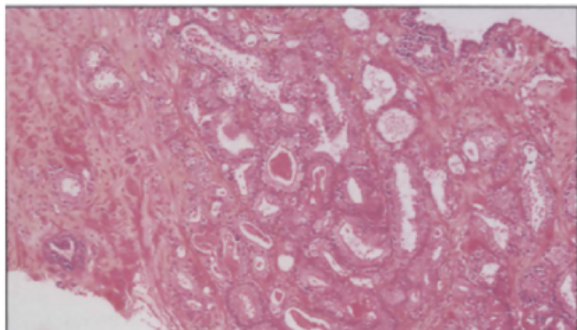


Fig. 44 : glandes bien individualisées les unes des autres mais restant proches : 2+2

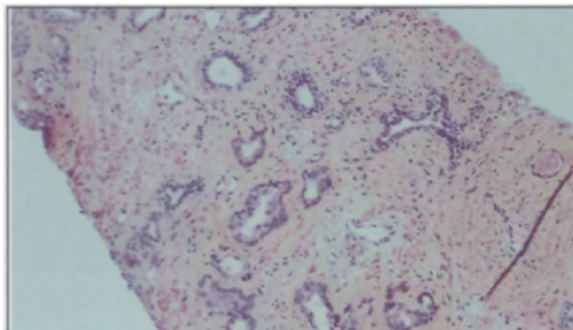


Fig. 45 : Glandes espacées : score 3+3

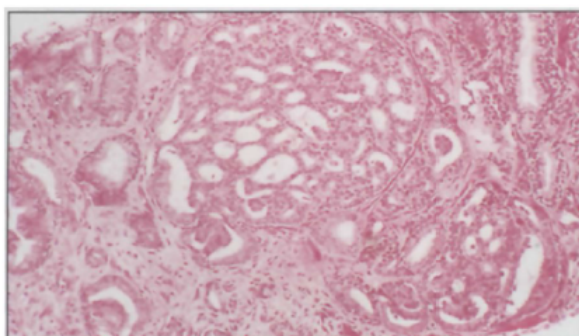


Fig. 46 : Glandes espacées et fusionnées : 3+4

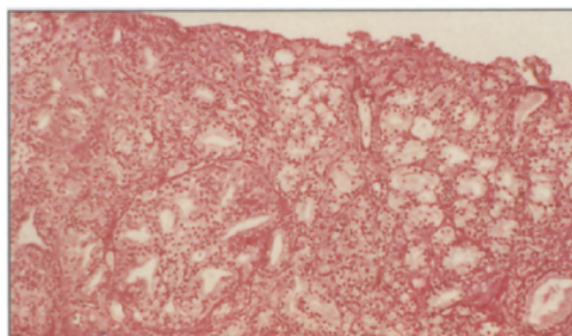


Fig. 47 : Glandes fusionnées et des massifs cribriformes : 4+4

III. GLEASON : POURQUOI UNE REACTUALISATION EN 2005

Le système de grading proposé par Gleason en 1966 demeure, plus de 40 ans après son utilisation princeps, un outil de communication indispensable entre les urologues et les pathologistes. Cet outil qui nécessite un apprentissage de la part du pathologiste a subi des évolutions et des modifications, la dernière en date étant celle de 2005 par l'ISUP [95].

Actuellement, les carcinomes prostatiques n'ont plus rien à voir avec ceux découverts en 1966 :

À cette époque, le dépistage basé sur le dosage des PSA n'existait pas et la réalisation des biopsies n'était pas celle d'aujourd'hui.

En 1966, la chirurgie de la prostatectomie radicale réservée à certaines équipes était considérée comme une intervention chirurgicale à haut risque.

L'analyse histologique des pièces de prostatectomie était différente, les prostates n'étaient pas incluses en totalité et les différents foyers tumoraux n'étaient pas individualisés. L'immunohistochimie n'existait pas et les marqueurs des cellules basales n'étaient pas connus. Les variantes des carcinomes prostatiques (cellules spumeuses, mucineux, cellules indépendantes, gloméruloïde..) n'étaient pas encore individualisés.

C'est pour ces raisons que certains aspects du schéma original du système de Gleason ont été modifiés.

IV. LES PRINCIPALES MODIFICATIONS EN 2005

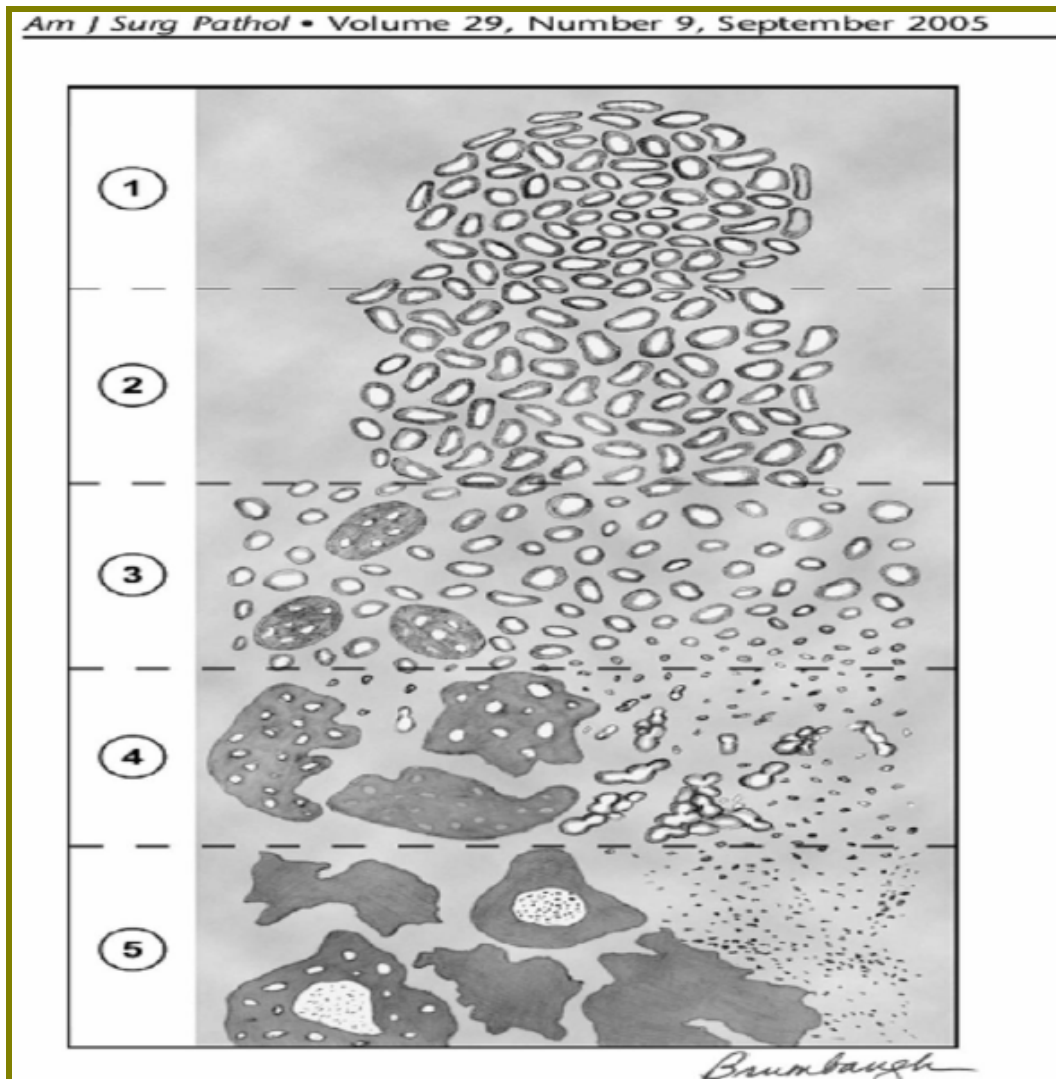


Figure 48 : schéma du grade de Gleason modifié.

En 2004, sous l'impulsion de l'OMS, un groupe de 91 pathologistes ont participé à une enquête sur les critères du score de Gleason et en 2005 à l'USCAP de San Antonio, l'ISUP a rassemblé 70 pathologistes afin d'obtenir un consensus sur l'interprétation du score de Gleason [95]. Au cours de cette réunion de consensus, certains points ont été précisés :

Le **grade 1** correspond actuellement à des foyers d'adénose ou d'hyperplasie adénomateuse atypique, le **grade 3** est caractérisé par des carcinomes prostatiques d'architecture cribriforme sont actuellement reconnus comme des carcinomes de **grade 4**. La présence de cellules tumorales isolées ou de travées glandulaires initialement proposées comme de grade 3 sont actuellement considérées comme étant de plus haut grade.

Le **grade 4** 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.

Cela donc 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.

V. COMMENT ETABLIR LE SCORE DE GLEASON APRES 2005

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 représente la somme des deux grades les plus largement représentés. Le premier chiffre correspond au contingent majoritaire.

En présence d'un seul grade, on double le chiffre du grade. En présence de deux grades, le grade le plus faible est ignoré.

Ainsi, le score pour une biopsie comportant 98 % de grade 4 et 2 % de grade 3 sera de score 8 (4 + 4). Seule la présence d'un contingent tertiaire agressif, même inférieur à 5 % du volume tumoral doit être prise en compte. Une biopsie avec 98 % de grade 3 et 2 % de grade 4 aura un score de Gleason de 7 (3 + 4).

- **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, en cas de plus de trois grades, les recommandations sont de ne pas remplacer le contingent secondaire, par le contingent tertiaire, mais de le mentionner. Par exemple : Gleason 4+3=7 avec contingent de grade 5 éventuellement en précisant son pourcentage relatif.

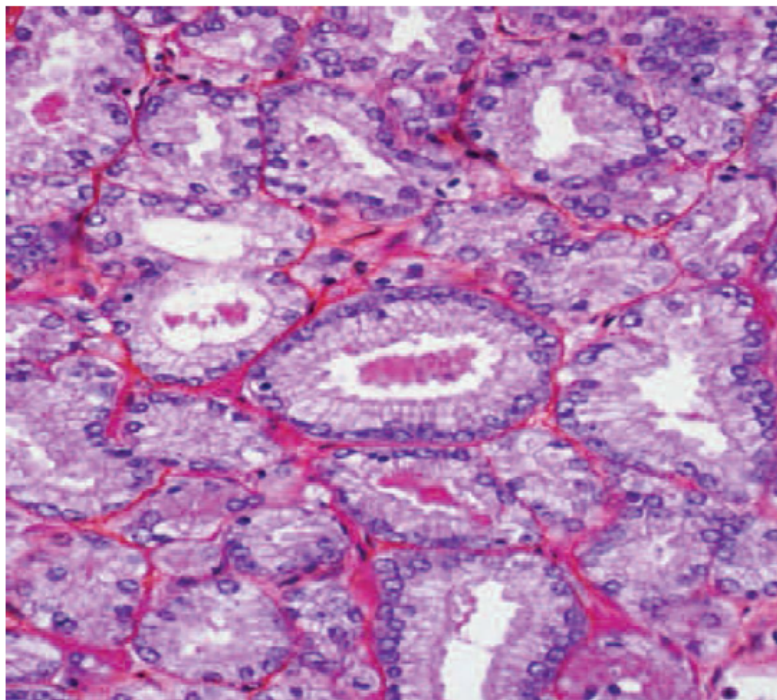


Fig. 49 : bien différencié : score 2+2

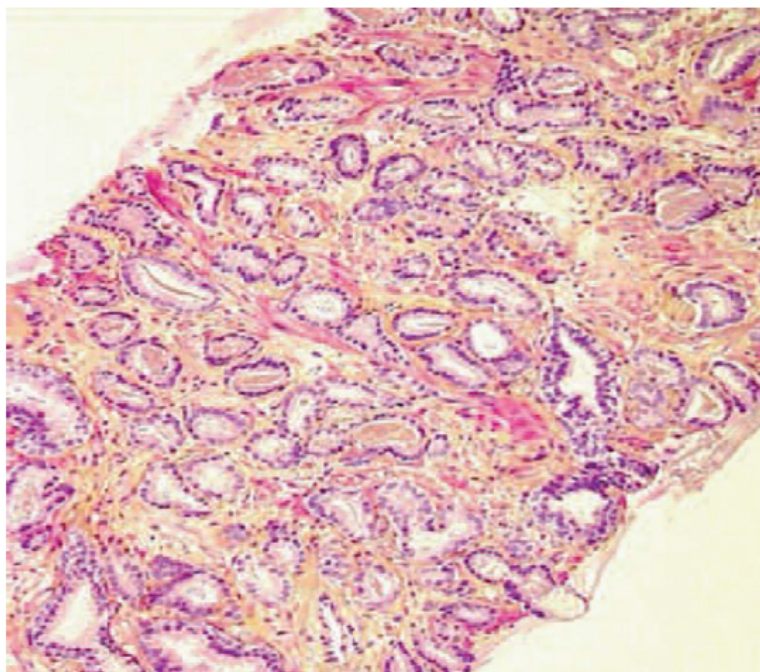


Fig. 50 : Moyennement différencié score 3+3

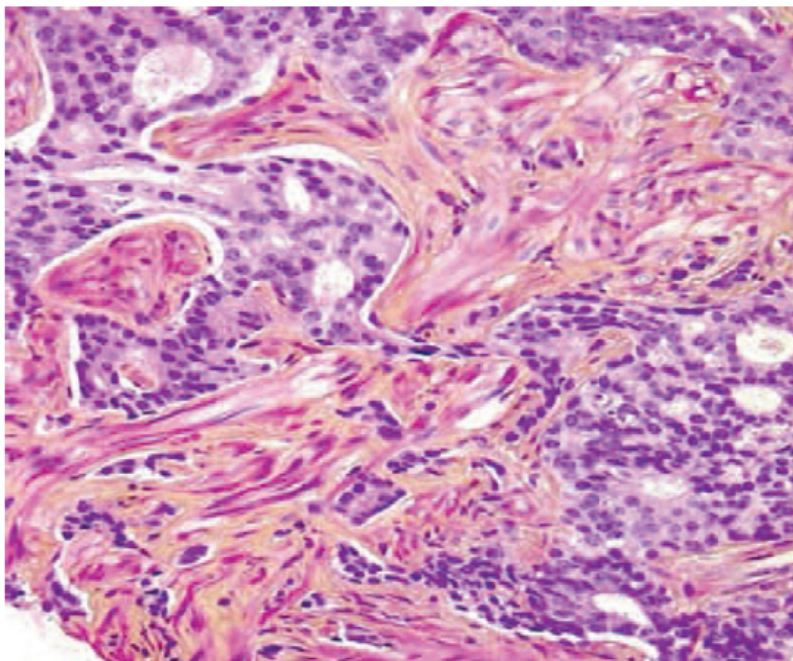


Fig. 51 : Peu différencié score 4+4

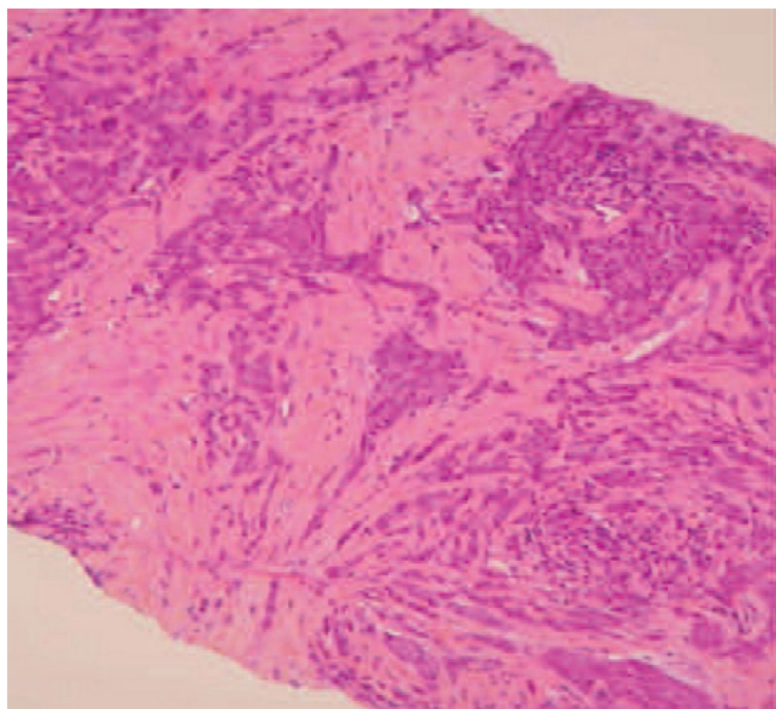


Fig.52 : Très peu différencié score 5+5

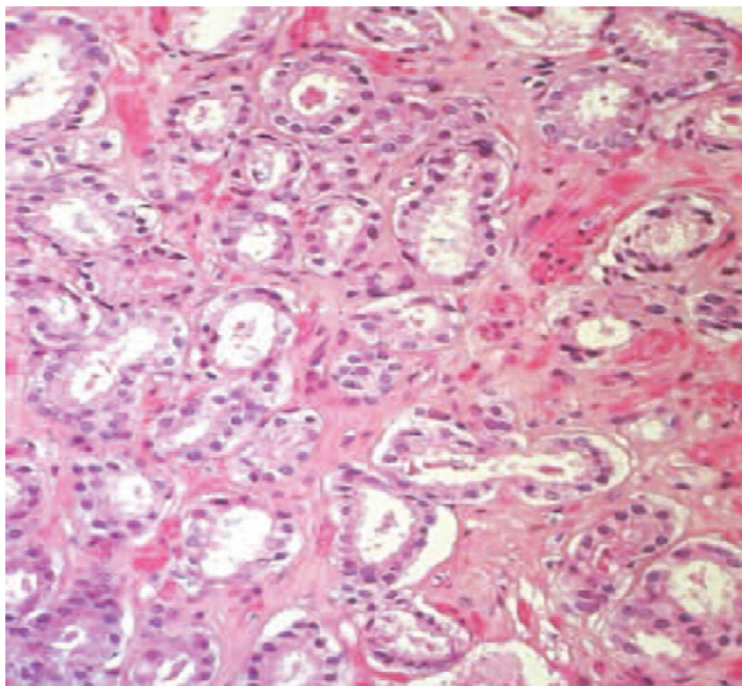


Fig.53 : Deux contingents score 2+3

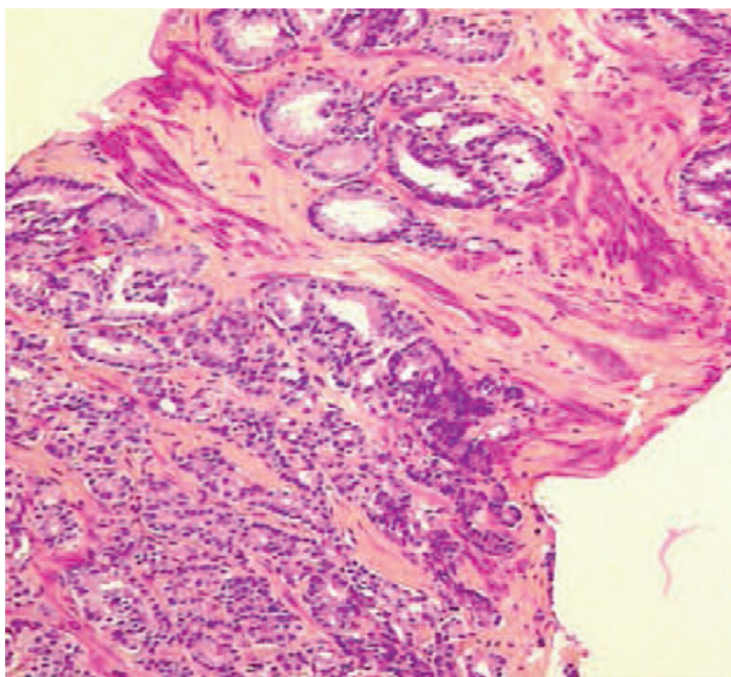


Fig. 54: Deux contingents score 3+4

Les points essentiels à retenir : comment « scorer » ?

- Sur biopsies : grade le plus représenté + grade le plus élevé, scorer chaque biopsie
- Sur pièce de prostatectomie totale : les deux grades les plus représentés (le premier est le grade majoritaire)

Les points essentiels à retenir : comment « scorer » ?

- Sur biopsies : grade le plus représenté + grade le plus élevé, scorer chaque biopsie
- Sur pièce de prostatectomie totale : les deux grades les plus représentés (le premier est le grade majoritaire)

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

Avant traitement, le score de Gleason associé au stade clinique et au dosage du taux de PSA, permet de définir une classification dite d'Amico.

Dans tous les cas, le score de Gleason restera comme il a été défini (score histopronostique), le principal sinon **le plus puissant facteur pronostique du cancer** de la prostate.



*Partie IV :
Matériels
et méthodes*

Il s'agit d'une étude rétrospective portée sur 187 patients, traités pour cancer localisé de prostate, par prostatectomie radicale, au service d'urologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) entre Janvier 2001 et Janvier 2011 soit une période de 10ans.

L'objectif de notre travail était de mettre la lumière sur les raisons de l'évolution hétérogène du score 7 de Gleason biopsique, élucider les différences évolutives entre le score de Gleason 3+4 et 4+3, et mettre en valeur l'impact de la quantification de l'étendue et la proportion du grade 4 pour prédire l'évolution après prostatectomie radicale.

Seuls les cancers de prostate localisés (**cT1 à cT2**) ayant eu un score de **Gleason biopsique égale à 7** ont été inclus.

Les critères d'exclusion étaient les suivant : l'existence d'un traitement néo adjuvant, l'absence d'un suivi supérieur à 4 ans en post opératoire, la présence d'autres types histologiques de tumeurs prostatiques et un score de Gleason biopsique inférieur à 7.

Inspiré des recommandations de l'AFU, les biopsies ont été indiquée chez des malades dont le taux de PSA était supérieur à 4ng /ml et dont l'âge était entre 50 et 77 ans.

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques. Une fiche d'exploitation a été conçue dans ce sens.

Les données cliniques et paracliniques pré opératoires recueillies étaient les suivants : l'âge, le stade clinique TNM, le PSA sérique, le nombre de biopsies prostatiques, nombre de biopsies positives, le score de Gleason biopsique.

Le bilan paraclinique réalisé pour chaque malade a été le suivant : biopsie prostatique écho guidés, une IRM pelvienne et une scintigraphie osseuse.

Un bilan d opérabilité standard a été réalisé chez tous les malades.

L'intervention réalisée était une prostatectomie radicale, par voie ouverte retro pubienne avec anastomose urètre vésical en queue de raquette.

Le curage ganglionnaire a été de type ilio obturateur et hypogastrique.

Les données post opératoires évaluées étaient les suivants : score de Gleason pathologique ; grade histologique prédominant, extension extra prostatique ; invasion des vésicules séminales ; statut de marges chirurgicales, statut du curage ganglionnaire, et infiltration péri nerveuse.

Le suivi post opératoire consistait en un examen clinique, avec un toucher rectal, et un dosage de PSA sérique à 1 mois post opératoire, tous les 3 mois pendant 2 ans, tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement.

Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence biologique, la récurrence biologique était définie par un taux de PSA supérieur à 0,2 ng/ml sur 2 prélèvements consécutifs.

Une analyse a été réalisée pour évaluer la corrélation entre la récurrence biologique et le PSA préopératoire, le grade prédominant de Gleason sur la pièce opératoire, la présence d'un envahissement des vésicules séminales, la présence d'une extension extraprostatique, la présence des marges chirurgicales positives et la présence d'une atteinte ganglionnaire.

Pour l'étude statistique de la corrélation entre le grade prédominant de Gleason pathologique et les autres paramètres cliniques et anatomopathologiques, nous avons utilisé l'analyse de variance ANOVA pour les variables quantitatives et le test de X²

pour les variables qualitatives. Les tableaux et les graphiques ont été obtenus à l'aide d'Excel.

Nous avons utilisé l'analyse de Kaplan Meier pour estimer la survie sans récurrence biologique, puis nous avons effectué la régression de COX pour les analyses univariée et multivariée afin de vérifier les effets potentiels des autres variables sur la survie sans récurrence biologique.



*Partie V :
Résultats*

Les malades avaient tous un Gleason biopsique scoré à 7, ce qui permettait de les inclure dans le groupe à risque intermédiaire de D'Amico.

Ils ont été classés respectivement selon leur grade primaire en 2 groupes : 3+4 et 4+3.

130 pièces de prostatectomie (**69,4%**) contenaient un grade 4 majoritaire versus 57 pièces (**30,6%**) avaient un grade 3 majoritaire.

Le tableau I résume les caractéristiques cliniques et paracliniques statistiquement exploitables des 187 malades ayant eu une prostatectomie radicale, en fonction du grade prédominant 3 ou 4 du Gleason pathologique 7.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative pour l'âge, le taux PSA initial, et le pourcentage d'obèses entre ces 2 groupes. En revanche, le pourcentage des patients ayant des antécédents familiaux du cancer de la prostate était plus important dans le groupe 4+3.

Le pourcentage de biopsies positives défini par le nombre de biopsies positives sur le nombre de biopsies réalisées était statistiquement différent entre les 2 groupes avec une moyenne de 38,1 % pour le groupe 4+3 et de 24,7% dans le groupe 3+4 ($P < 0,00001$).

Concernant les critères histologiques, le poids de la prostate était identique entre les 2 groupes.

Quant au stade pathologique, il était plus avancé au sein du groupe 3+4 et se répartissait majoritairement en stade PT2 (78,9%) versus 65,4% ($P < 0,0001$).

A l'inverse, 22% et 11,9 % des pièces du groupe 4+3 étaient classées respectivement PT3a et PT3b contre seulement 15,4% et 4,7% pour le groupe 3+4.

Les pourcentages des facteurs anatomopathologiques péjoratifs comme le franchissement capsulaire, l'envahissement des vésicules séminales, l'existence d'embolies lymphatiques, les marges chirurgicales positives, l'envahissement péri-nerveux étaient plus élevés dans le groupe 4+3. Ceci est illustré sur le tableau II.

Pendant le suivi, **41** patients ont eu une récurrence biologique soit **22%** : 24 cas (17,9%) avec un grade primaire 3, et 17 (31,4%) avec un grade primaire 4.

L'incidence de récurrence biologique était significativement plus élevée dans le groupe 4+3.

Le groupe ayant un grade 4 majoritaire présentait une SSRB inférieure à celle du groupe 3+4 (78,5 versus 69) $p < 0,001$ (figure 55).

L'impact du grade majoritaire 3/4 du Gleason pathologique scoré à 7 dans la prédiction de la SSRB chez les 187 malades après une PR est illustré dans le tableau 3.

En analyse univariée, tous les paramètres cliniques et anatomopathologiques défavorables étaient significativement des facteurs prédictifs de la survie sans récurrence biologique, y compris le grade prédominant de Gleason. Par contre l'analyse multivariée par régression logistique a montré que seul le taux **de PSA pré opératoire**, **l'extension extra capsulaire**, **l'invasion des vésicules séminales**, les marges **chirurgicales positives** et **l'atteinte ganglionnaire** sont associés à la SSRB (tableau III) qui reste significativement différente d'un facteur à l'autre.

Tableau I : caractéristiques cliniques et biologiques de la cohorte

Caractéristiques	Score de Gleason pathologique		
	3+4 (n=130)	4+3 (n=57)	P
Age (ans)	67.5±5.6	67.1±5.9	0.34
Indice de masse corporel (IMC) Kg/m ²	27.16	27.12	0.1105
ATCD familiaux du cancer de la prostate	5.90%	7.40%	0.032
Stade clinique %			0.112
Stade T1c %	88%	84%	
Stade T2a %	8%	10%	
Stade T2b%	4%	6%	
PSA moyen préopératoire ng/ml	10±14.4	11±8.2	0.057
Biopsies prostatiques			
Nombre de carottes réalisées	12.7±5.4	12.1±5.2	0.045
Pourcentage de biopsies prostatiques positives	24.7	38.1	<0.0001

Tableau II : caractéristiques anatomopathologiques de la cohorte

Caractéristiques	Total (n=187)	Score de Gleason pathologique		
		3+4 (n=130)	4+3 (n=57)	P
Poids de la prostate (gramme)	47.1	49.1±20	45.1±13	0.124
stade pathologique TNM (%)				<0 .001
PT2	70.6	78.9	62.4	
PT3a	20.2	16.4	24	
PT3b	9.1	4.7	13.6	
Envahissement ganglionnaire (%)	23 .6	18	29.2	0.004
Marges chirurgicales positives (%)	25.15	20.3	30	0.094
Envahissement périnerveux	40.8	30.2	51.4	0.015

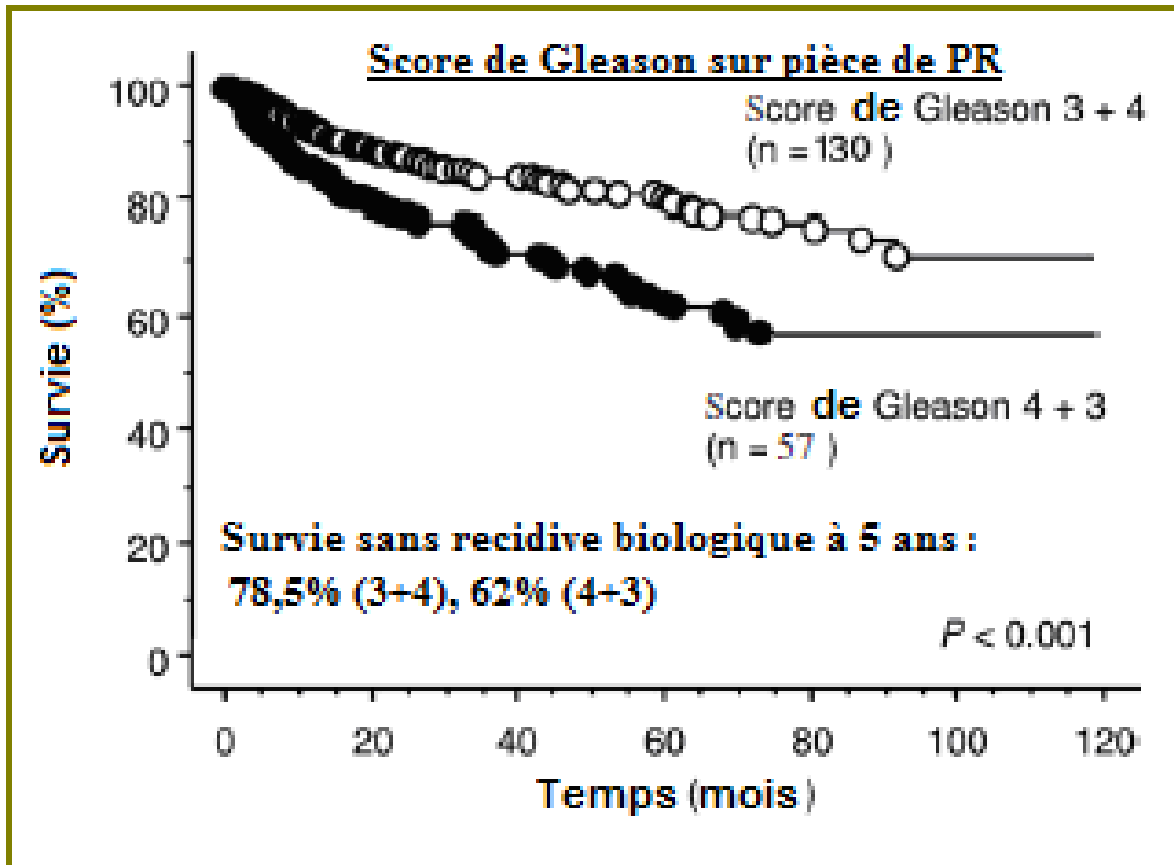


Figure 55 : Courbe des SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction du grade primaire du score 7 du Gleason

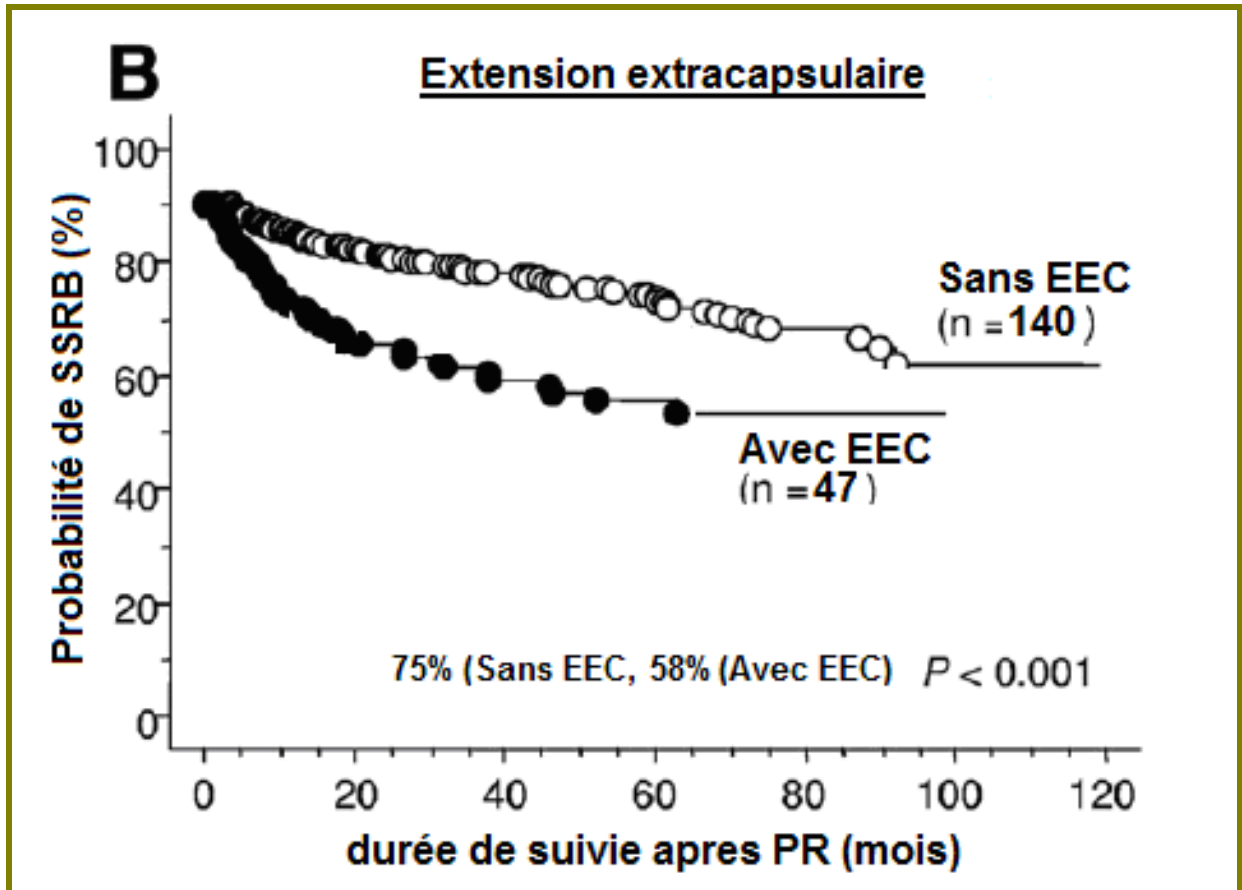


Figure 56 : SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction de l' EEC des malades avec un score Gleason7

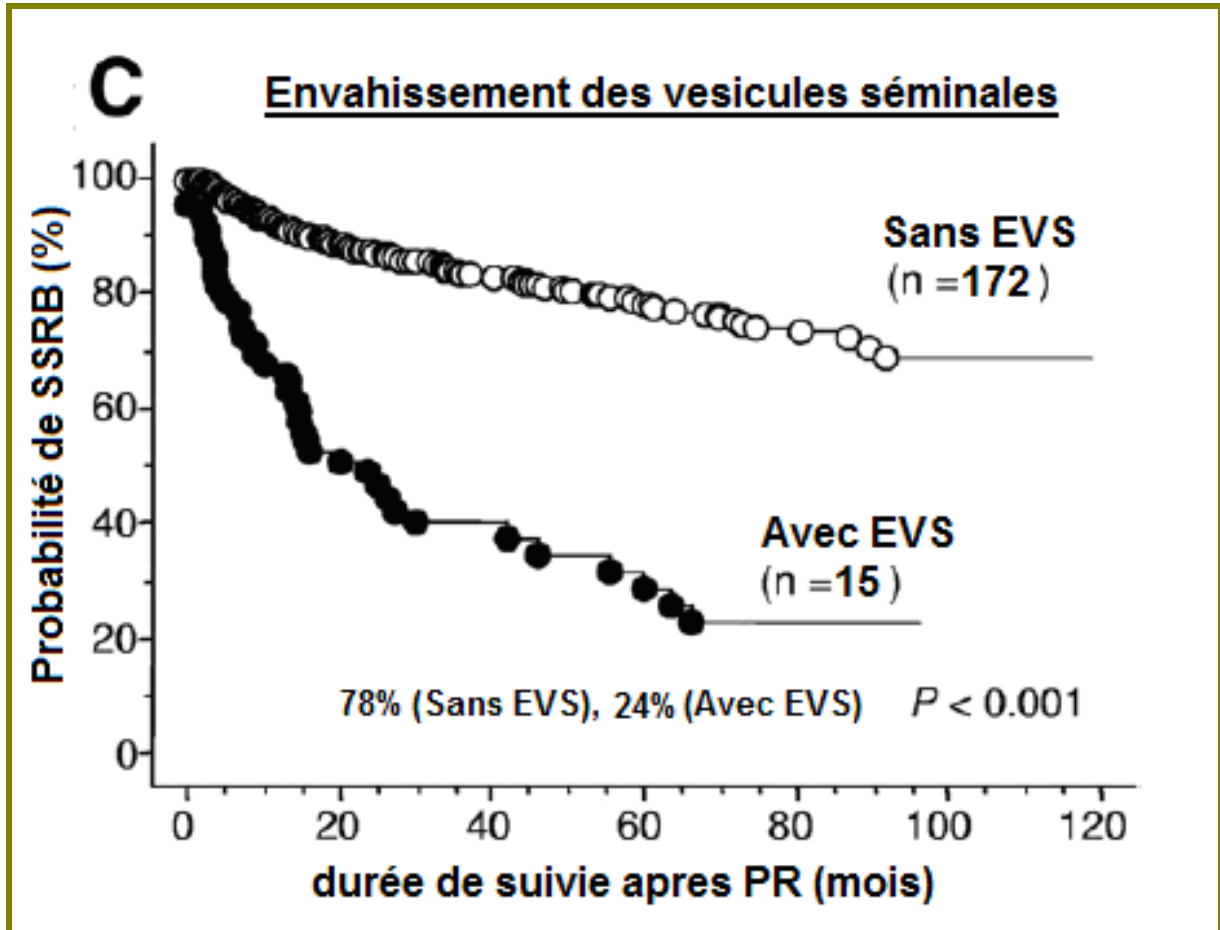


Figure 57 : SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction de l' EVS des malades avec un score de Gleason 7

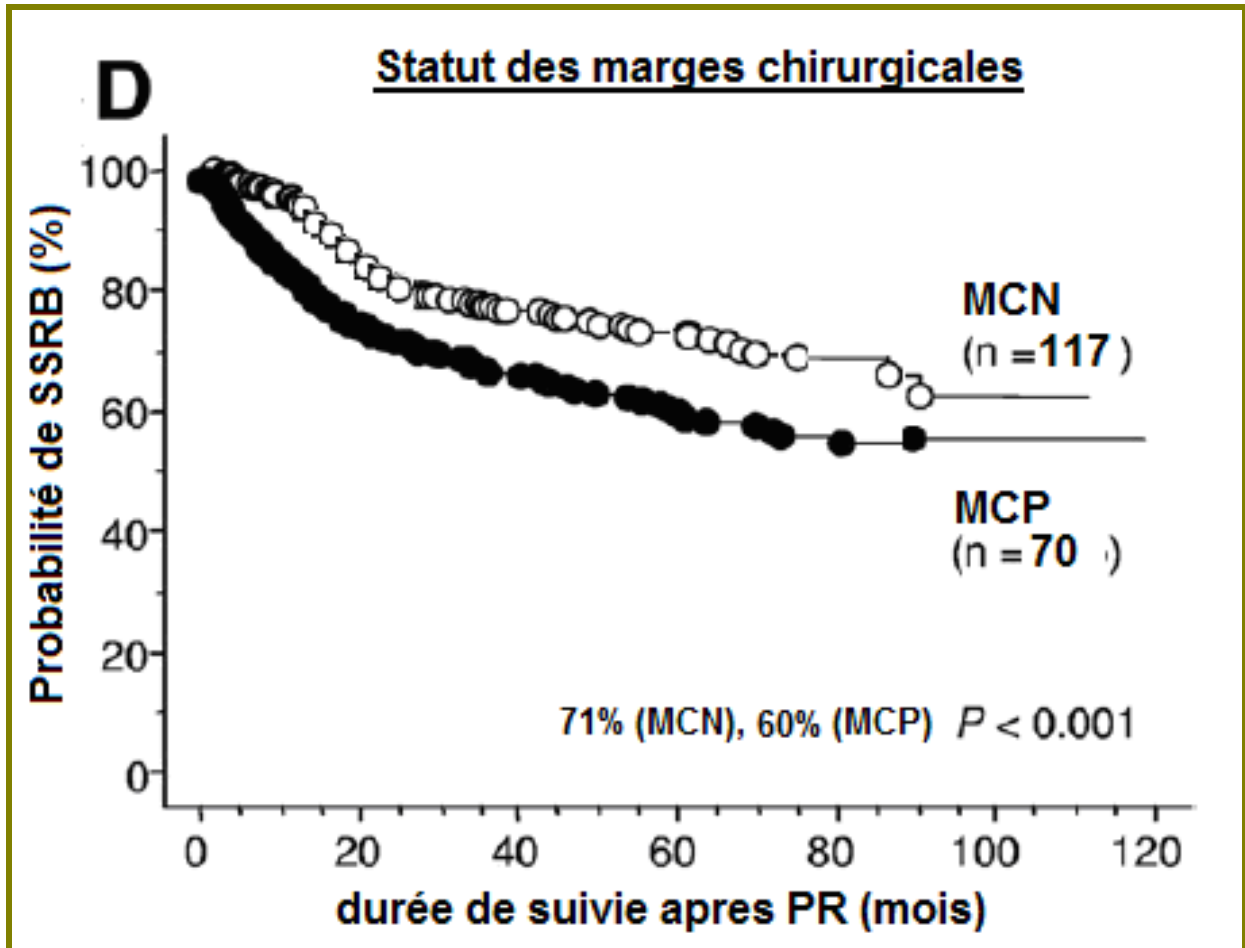


Figure 58 : SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction des marges chirurgicales des malades avec un score de Gleason 7

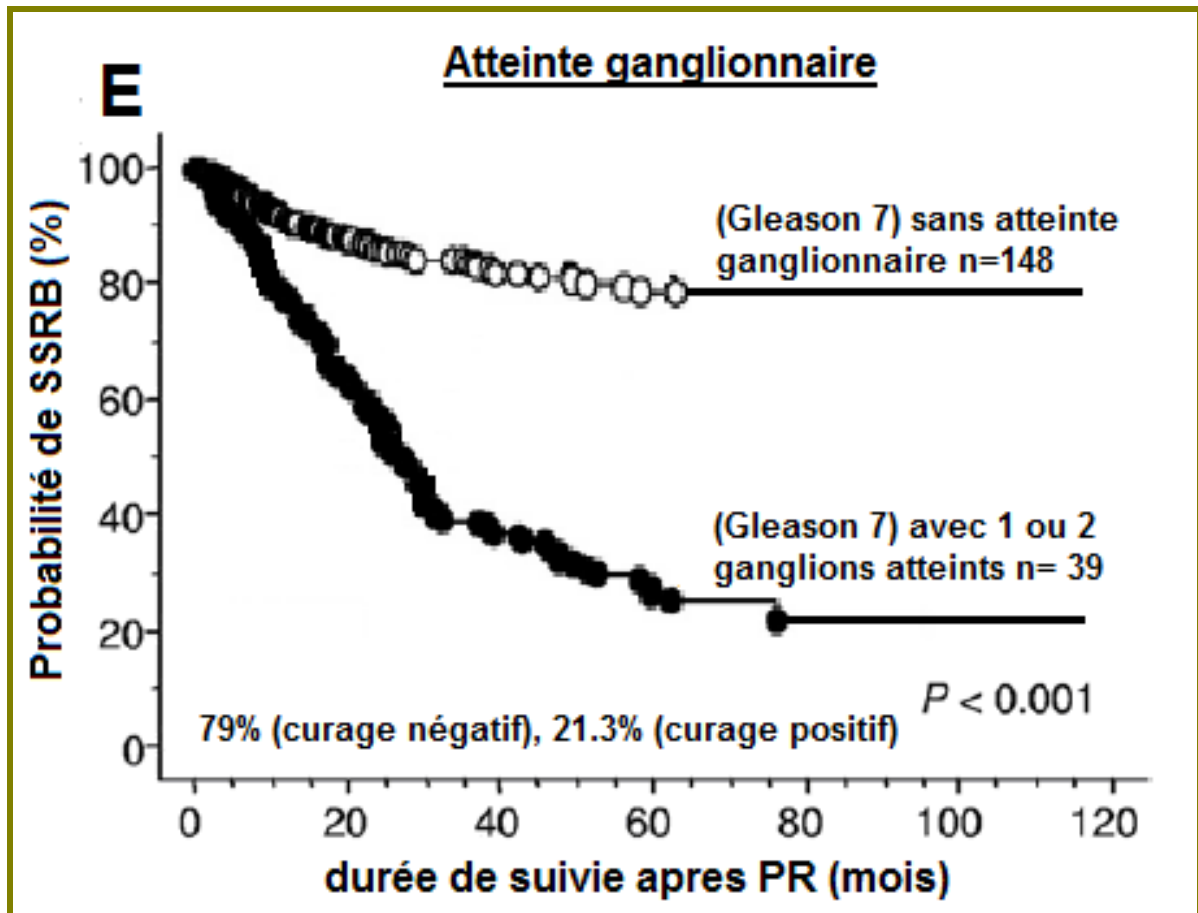


Figure 59 : SSRB à 5 ans et à 10 ans en fonction de l'atteinte ganglionnaire des malades avec un score de Gleason 7

Tableau III : analyse univariée et multivariée du risque de la récurrence biologique après PR selon le modèle de COX

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR	P	HR	P
Age (ans)	1.01	0.94		
PSA (ng/ml)	2.54	<0.001	1.7	<0,001
Score de Gleason biopsique (3+4 ≤ vs. 4+3 ≤)	1.73	<0.001	1.02	0,13
envahissement capsulaire	3.08	<0.001	1.8	<0,001
envahissement des vésicules séminales	4.2	<0.001	2.11	<0,001
atteinte ganglionnaire	4.34	0.041	2.92	<0,001
marges chirurgicales positives	3	<0.001	1.54	0,001
envahissement périnerveux	1.97	<0.001	1.2	0,34
score de Gleason pathologique	2.55	<0.001	1.3	<0,001



*Partie VI :
Discussion*

La définition du cancer de la prostate à risque intermédiaire, telle qu'elle est actuellement, concerne un regroupement hétérogène de patients en termes de résultats et de gestion de traitement (récidive biochimique à 5 ans contenue entre 2 et 30 %) [96].

Une division du groupe à risque intermédiaire en un groupe à risque intermédiaire faible et un groupe à risque intermédiaire élevé, permettra de mieux orienter le traitement.

Ce groupe est de composition très hétérogène sur le plan pronostique [97]. La survie sans récurrence biologique estimée à 10 ans (selon D'Amico) est d'environ 60 % à 84% après traitement local. En intégrant le pourcentage de carottes biopsiques positives aux autres marqueurs pronostiques (PSA, stade clinique, score de Gleason biopsique), le risque estimé de récurrence de la maladie est très différent [98] (Niveau de preuve 3) et permet de distinguer :

- Un groupe proche du groupe à faible risque pour lequel un traitement en monothérapie sera considéré : patients avec moins de 33 % de carottes biopsiques positives. Pour ce sous-groupe, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans est estimée à 85 % [99]
- Un groupe dont le risque s'apparente à celui du groupe de risque élevé, pour lequel un traitement combiné sera privilégié : patients avec plus de 50 % de carottes biopsiques positives. Pour ce sous-groupe, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans est estimée inférieure à 60 % [99].

Cette hétérogénéité pronostique est retrouvée en confrontant les prédictions de survie fournies par l'application des nomogrammes de Kattan et celles des groupes pronostiques de D'Amico [100].

Il est à noter également que le risque de mortalité spécifique est accru lorsque les trois facteurs de risque (PSA, stade clinique, score de Gleason biopsique) sont associés à la fois [101].

En dehors de l'espérance de vie, quatre paramètres complémentaires doivent être considérés dans la prise en charge thérapeutique des patients du groupe intermédiaire :

- Le pourcentage de biopsies positives est un facteur prédictif de récurrence biochimique [98,99] (Niveau de preuve 2).
- La longueur de tumeur et le pourcentage de tissu tumoral total sur les biopsies sont des facteurs prédictifs de récurrence biochimique [102-103] (Niveau de preuve 3).
- Une vélocité du PSA préopératoire > 2 ng/ml conduit à un accroissement significatif du risque de progression [104] (Niveau de preuve 2).
- Le grade de Gleason majoritaire des biopsies :

La présence et le pourcentage de grade 4 sont des facteurs pronostiques de lésion extra capsulaire ou métastatique puis de progression (Niveau III-1). [105, 106] Le risque de récurrence biologique est deux fois plus élevé pour les scores $7 = 4+3$ que pour les scores $7 = 3+4$. La présence de grade 4 majoritaire (score de Gleason $4+3$) pourrait faire classer ces tumeurs dans le groupe à haut risque ; les tumeurs de score de Gleason $3+4$ restant dans le groupe intermédiaire. [107] Ceci a été démontré par Carter depuis 2006.

Cette étude a été conçue par conséquent pour :

Etudier la signification pronostique du grade majoritaire chez un groupe de patients ayant un score de Gleason biopsique à 7, traités par prostatectomie radicale, et évaluer son influence sur la récurrence biologique, dans une race Maghrébine.

Mettre la lumière sur les raisons de l'évolution hétérogène de ce groupe de malades.

Mettre en valeur l'impact de la quantification de l'étendue et la proportion du grade 4 pour décider l'évolution après prostatectomie radicale.

Le pronostic en termes de progression biologique est d'autant plus sévère que le score de Gleason est élevé. Pour les tumeurs de score 7, plusieurs études rapportent la valeur pronostique du grade prédominant. En effet, les tumeurs avec une prédominance de grade 4 présentent un risque de récurrence plus élevé que les tumeurs majoritairement de grade 3 [108]. Ceci est confirmé dans les travaux cancérologiques, américains, asiatiques, hispaniques et européens.

Dans notre étude, en subdivisant le score de Gleason 7, la survie sans récurrence biologique des tumeurs classées $3 + 4 = 7$ était significativement supérieure à celle des tumeurs classées $4 + 3 = 7$ sur la pièce de Prostatectomie et sur les biopsies prostatiques ($p < 0,001$).

En analyse univariée, le grade primaire a été identifié comme **un facteur prédictif de la SSRB** ; alors que l'analyse multivariée a indiqué l'absence d'une association indépendante entre le grade histologique prédominant et la récurrence biologique.

Ces résultats étaient comparables à ceux publiés dans une série de 2559 de prostatectomies radicales ou la survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 87.5% pour les Gleason 3+4=7 versus 66.5% pour les Gleason 4+3=7 ($p < 0.001$) [109].

Chan et al ont étudié 2700 patients ayant eu une prostatectomie radicale avec un GS 7 sans envahissement ganglionnaire, ni invasion des VS, ni territoire tertiaire. Le risque de récurrence biologique à 5 ans était de 15% pour le groupe GS 3+4 et 40% pour le groupe 4+3. Le groupe GS 4+3 était significativement lié à un risque de progression biologique. Dans l'ethnie asiatique, Un GS de 4+3 contre un GS de 3+4 était un facteur de risque de récurrence à distance ($p = 0,002$) mais pas de récurrence locale [110].

Une étude plus récente de l'équipe de l'hôpital de Johns Hopkins, a étudié 7869 patients ayant eu une prostatectomie totale. Le GS a été établi ou relu selon les modifications de 2005. Elle concluait à un pronostic plus favorable pour le groupe GS 3+4. En effet, le taux de survie sans récurrence biologique à 2 ans était de 93.6% pour GS 3+4 versus 68.1% pour GS 4+3 [111].

Au final, on peut séparer les patients avec un GS 7 en 2 groupes pronostiques différents. Le groupe 3+4 ayant **un meilleur pronostic en termes de récurrence biologique** que le groupe 4+3 ainsi qu'en **termes de récurrence à distance**.

Concernant la signification pronostique du grade primaire du score 7 de Gleason et son impact sur la SSRB, nos résultats étaient similaires à ceux rapportées dans des études précédentes. Ceci est illustré sur ce tableau comparatif :

Tableau IV : tableau comparatif des résultats antérieurs sur la signification pronostique du grade primaire du score de Gleason 7 du cancer de la prostate

Auteur	Année de publication	Nombre de patients			Différence en SSRB (GS 3 + 4 vs. GS 4 + 3)	Impact du grade primaire du score de Gleason7 sur la SSRB dans l'analyse multivariée
		Total	GS 3 + 4 (%)	GS 4 + 3 (%)		
Sakr et al.18	2008	534	356 (66.7)	178 (33.3)	Significative (P=0.0021)	Non significative (P = 0.42)
Chan et al.17	2008	570	458 (80.4)	112 (19.6)	Significative (P <0.001)	Indisponible
Herman et al.16	2008	823	643 (78.1)	180 (21.9)	Significative (P<0.001)	Non significative (P=0.056)
Rasiah et al.15	2003	412	307 (74.5)	105 (25.5)	Significative (P< 0.001)	Significative (P = 0.012)
Khoddami et al.14	2004	309	215 (69.6)	94 (30.4)	Significative (P=0.0016)	Non significative (P = 0.11)
Alenda et al.13	2011	1248	721 (57.8)	527 (42.2)	Significative (P < 0.001)	Significative (P = 0.018)
Notre étude	2016	130	130 (69.4)	57(30.6)	Significative (P < 0.001)	Non significative (P = 0.10)

VALEUR PRONOSTIQUE DU GRADE 4 DANS LE GROUPE À RISQUE INTERMEDIAIRE

Depuis la révision du score de Gleason en 2005, imposant de mentionner le grade histopronostique dans le compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire, de nombreux auteurs se sont interrogés sur l'impact réel du grade 4 dans le groupe de cancer de prostate à risque intermédiaire.

Dans ce sens, nous avons décidé **d'évaluer la relation entre le grade 4 et les paramètres histopronostiques défavorables retrouvés sur la pièce opératoire.**

Dans notre travail, le grade 4 apparaissait associé à d'autres facteurs pronostiques.

La différence entre les groupes 4+3 et 3+4 était plus susceptible d'avoir un impact sur les facteurs reflétant l'agressivité biologique de la tumeur comme la pénétration capsulaire, l'envahissement des vésicules séminales, l'atteinte ganglionnaire, l'invasion veineuse et périneurale, que ceux reflétant l'extension de la maladie y compris le taux de PSA pré et post opératoire et le statut de la marge chirurgicale.

Ces résultats, qui s'avèrent théoriquement raisonnables selon la classification de Gleason modifiée, ont été supportés par plusieurs recherches.

Alenda et al ont rapporté qu'il n'y a aucune différence significative entre les 2 groupes 4+3 et 3+4 en cas de marges chirurgicales positives et d'atteinte ganglionnaire. [112].

Makarov et al ont identifié 537 patients avec un Gleason biopsique 7, et ont analysé leurs scores de Gleason de la pièce opératoire dans une analyse multivariée qui comprenait 5 variables : le grade histologique 4+3 versus 3+4, le nombre de biopsies positives, le taux de PSA, l'âge et le toucher rectal. Ils ont conclu que les tumeurs prostatiques avec des biopsies classées 4+3 et 3+4 ont différents comportements biologiques quel que soit le nombre de carottes atteintes [113].

En effet l'impact du grade 4 a souvent été étudié sur des séries plus importantes de prostatectomie de score 7 de Gleason avec des résultats comparables. Ainsi, une étude récente a examiné 4791 cas de biopsies prostatiques scorées à 7 afin de déterminer l'intérêt de sa répartition en 2 groupes selon le grade majoritaire. Les auteurs ont constaté que le taux de PSA préopératoire, le maximum du tissu tumoral par carotte et le GP 4+3, sont corrélés au risque de récurrence biologique. Cependant, cette étude a confirmé que les malades avec un score de Gleason 7, ne doivent pas être considérés comme un groupe homogène en termes de prise en charge de la maladie.

A ce jour, il y a eu plusieurs controverses concernant la signification pronostique indépendante du grade primaire du score de Gleason 7 [112,114], cette contradiction pourrait être expliquée par plusieurs différences entre les études, tels que les critères d'inclusion, l'indication de traitement adjuvant, la durée de suivi, la taille de la cohorte, les paramètres évalués dans l'analyse univariée.

Malgré l'unanimité de la signification pronostique indépendante du grade majoritaire 4 prouvée par toutes ces études, son impact n'est pas le plus fiable par rapport à d'autres facteurs prédictifs des résultats biochimiques post opératoires.

L'originalité de notre étude a été de considérer le grade majoritaire sans tenir compte du pourcentage tumorale qu'il représente. Toutefois, d'autres études ont trouvé intéressant d'étudier la signification clinique du pourcentage du grade 4 comme une variable continue, plutôt qu'une simple bifurcation des Gleasons scorés à 7 en 3+4 et 4+3 :

Hang et al ont été les premiers à prouver qu'il y a une corrélation significative entre la quantité du grade 4 présente dans les tissus observés dans les biopsies prostatiques, et les paramètres défavorables identifiés au cours d'une prostatectomie radicale (score de Gleason pathologique, stade pathologique, et volume tumorale) [115].

Stamey et ses collègues étaient les premiers à démontrer la capacité pronostique des grades élevés (4) présents dans les tissus tumoraux, et ont montré que leur pourcentage dans les spécimens de prostatectomie était un facteur prédictif indépendant de la progression du cancer de la prostate [116].

Donc le score de Gleason 7 ayant été hétérogène en terme de résultats carcinologiques et de survie sans récurrence biologique, la quantification du grade 4 biopsique pourrait ajouter des renseignements supplémentaires pouvant être capables d'améliorer la prédiction.

L'importance pronostique du grade primaire de Gleason a été bien définie au sein de groupe à risque intermédiaire, le % du grade 4 peut ajouter une stadification supplémentaire dans le Gleason 7.

Dans notre étude, l'impression qui se dégage est que le grade 4 représentant plus de 60% , avec un grade 3 représentant moins de 40% , était corrélé à une absence de récurrence biologique après PR.

En revanche, la présence de grade 4 sur plus de 60% du volume tumoral était corrélée à une récurrence biologique après PR.

NOUVELLE CLASSIFICATION DU GROUPE 7

De nombreuses études ont démontré l'hétérogénéité du groupe intermédiaire de D'amico. Par conséquent, un nouveau système de grading a été proposé en 2013, et récemment approuvé par l'ISUP. Parmi les nouveaux cinq grades, les scores de Gleason 3+4 et 4+3 ont été affectés respectivement aux groupes 2 et groupe 3 selon leur différence pronostique [117].

L'objectif principal de la modification du score de Gleason était d'optimiser la stratification du risque au moment du diagnostic, pour ensuite affiner la prise en charge thérapeutique.

Plusieurs outils ont été incriminés dans la prédiction et la stratification de ce risque, mais ne sont pas encore utilisés en pratique courante. Bien qu'ils semblent ajouter des données potentiellement pertinentes, ils ne sont pas encore pris en considération dans la prise en charge.

Une nouvelle conférence de consensus de l'ISUP a eu lieu en 2016 permettant d'affiner et de clarifier certains points de la classification de Gleason (données non encore publiées).

Cette révision du score de Gleason a notamment porté sur une redéfinition du grade 4, initialement limité aux glandes fusionnées, puis élargi aux glandes mal définies à la lumière, malformées et ensuite aux lésions cribiformes et glomérulaires [118]. Ces modifications ont conduit à augmenter la part relative des scores 7 par rapport au score 6 [118,119].

Les études ayant évalué la performance pronostique du score de Gleason modifié, ont montré une valeur pronostique plus discriminante comparée au score de Gleason classique [119,120] :

Une étude rétrospective portée sur 2630 pièces de prostatectomie réalisées entre 2000 et 2014, a cherché à explorer la valeur pronostique ajoutée des nouveaux paramètres quantitatifs du grade 4, dans une cohorte de patients ayant tous un Gleason pathologique scoré a 7, pour une prédiction plus précise de la SSRB.[121].

Trois méthodes ont été utilisées pour quantifier le grade 4 :

1 "Un score de Gleason quantitatif" : basé sur la proportion de tumeurs comportant le grade 4 et calculé comme suivant :

$$2 \times \{3 \times \% \text{ SG (3+4)} + 4 \times \% \text{ SG (4+3)}\}$$

Cette formule privilège le grade 4 par rapport au grade 3 et augmente les résultats d'une somme comprise entre 6 et 8. Par exemple un SGQ d'un cas ayant 100% de grade 4 donnera 8, tandis qu'un cas ayant 50% de grade 4 et 50% de grade 3 donnera 7. Un score de Gleason 3+3 avec un grade tertiaire à 4 se traduira par un GQ égal à $2 \times \{3 \times 0,95 + 4 \times 0,05\} = 6,1$.

2 "Un size weighted Gleason score" : intégrant la quantité globale du grade 4.

Le SWGS a été calculé comme suivant :

Le poids global de la prostate \times % tissus tumoral \times % G4.

Cette formule fournit ainsi un poids en gramme de la quantité absolue du grade 4 dans la glande prostatique. Par exemple, une prostate de 50g avec 10% de tissus tumoral composé de 30% de grade 4, donnera un SWGS= 1,5 g.

3 "Un Size index Gleason score" :

Le SIGS a été calculé comme suivant :

Le plus grand diamètre de la lésion tumorale en (mm) \times % G4 au sein de cette lésion. Par exemple, une lésion de 10mm composée de 60% du grade 4 donnera un

SIGS de 6mm. Ainsi le SIGS a été basé sur la lésion qui contient la plus grande quantité de G4 indépendamment de sa taille.

Ce fut la première étude à avoir évalué respectivement la proportion et l'étendue du grade 4 dans la totalité de la pièce opératoire et la lésion tumorale.

Les 4 modèles de **quantification** y compris le **score de Gleason traditionnel**, ont été évalués dans une **analyse multivariée par régression de COX**, qui a montré que la **taille (cm) du grade 4 dans la lésion tumoral**, et le **%du volume tumoral dans la totalité de la glande**, étaient des **facteurs indépendants de la SSRB**.

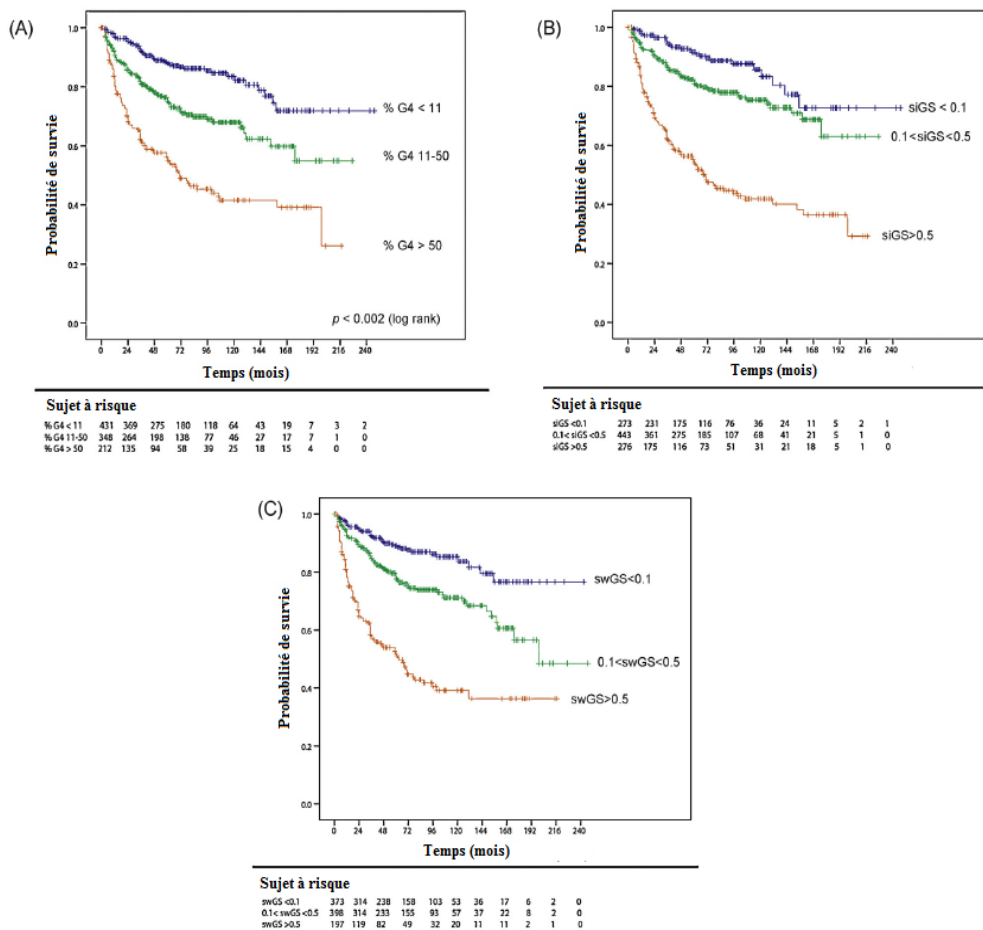


Figure 60 : –survie sans récidence biologique des patients ayant un Gleason 7 stratifiés selon (A) le pourcentage du grade 4 présent dans la tumeur (<11%, 11–50%, >50%), (B) ‘size index Gleason score’ (<0.1, 0.1–0.5, >0.5), et (C) size-weighted Gleason score (<0.1, 0.1–0.5, >0.5).

En effet, un score de Gleason plus discriminatif peut améliorer la possibilité de prédire exactement lesquels des malades ayant un score 7 auront une récurrence biologique après PR.

Cependant, Reese et al ont également suggéré un score de Gleason quantitatif.

Le nouveau score prend en compte chaque score de Gleason présent dans le spécimen biopsique, pondéré en fonction de son poids global. Il permet de sous stratifier le Gleason 7 de manière plus fine que le score traditionnel, avec un impact pronostique. Pour les 618 malades présentant une tumeur scorée à 7, le score de Gleason quantitatif était associé à la SSRB ($p < 0,01$), alors que le Gleason traditionnel 3+4 versus 4+3 ne l'était pas ($p = 0,91$) [121, 122].

Hensen et al ont utilisé une approche qualitative similaire, mais dans un groupe de malade à risque élevé, avec une durée de suivi post opératoire moins de 2 ans, ils ont constaté que le pourcentage du volume tumoral des hauts grades 4/5 est un facteur prédictif indépendant de la RB, mais ils ont conclu que son incorporation dans la prédiction de la SSRB est inutile [123].

Cette contradiction peut être probablement liée à la différence entre les cohortes en terme de risque (intermédiaire versus élevé) et de durée de suivi post opératoire.

La quantification de la tumeur au sein des spécimens de la prostatectomie est en cours de validation. Le volume, le pourcentage ou le diamètre tumoral, ont tous été proposés comme des mesures possibles de la quantité tumorale. [124 126]

L'ISUP, dans une nouvelle réunion de consensus a privilégié l'estimation de la taille de la tumeur, que de mesurer son volume et son diamètre. [127]

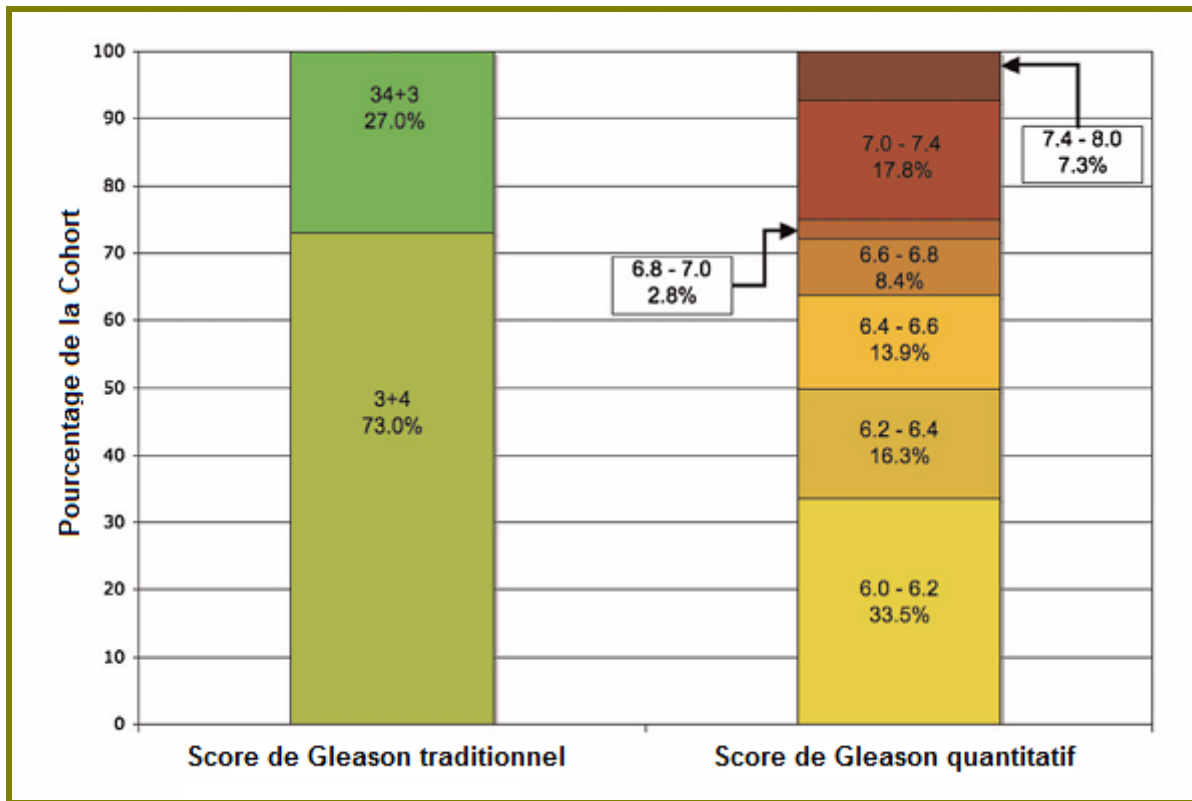


Figure 61 : Répartition des scores de Gleason traditionnel et quantitatif dans la cohorte de patients Gleason 7

L'utilisation d'un système de sous stadification du risque intermédiaire peut servir à des fins multiples, y compris à guider la prise de décision au sein de ce groupe ; Ce qui permet de repérer les situations cliniques où la multimodalité de traitement doit être utilisée (situations à haut risque) ou, au contraire, de savoir quand une modalité unique ou une stratégie d'observation doit être privilégiée (patients réellement à risque intermédiaire).

Plusieurs systèmes de stadification du risque intermédiaire du cancer de la prostate ont été élaborés, basés sur la valeur pronostique du PSA initial, le score de Gleason sur la biopsie initiale et le stade T clinique. Le tableau suivant présente le résumé des caractéristiques du groupe de risque intermédiaire, fréquemment utilisés.

Tableau V : Résumé des définitions du groupe de risque intermédiaire du cancer de la prostate

Source	Risque intermédiaire	
NCCN [1], 2014	APS 10 – 20 ng/ml, ou SG 7, ou cT2b-2c et N'entre pas dans la catégorie à faible risque	
NICE [182], 2014	APS 10 – 20 ng/ml, ou SG 7, ou cT2b et N'entre pas dans la catégorie à faible risque	
Association Européenne d'urologie [50], 2014	APS 10-20 ng/ml, ou SG 7, ou cT2b-2c N'entre pas dans la catégorie à très faible risque	
ESMO [183], 2013	Pas un faible ni un haut risque	
D'Amico et coll. [184], 2008	APS 10-20 ng/ml, ou SG < 7, ou cT2b	
Consensus GEOQ	faible	élevé
	APS < 15 ng/ml, et SG 3 + 4 et cT2b et N'entre pas dans la catégorie à faible risque ou à risque intermédiaire élevé	APS ≥ 15 ng/ml, ou SG 4 + 3, ou cT2b N'entre pas dans la catégorie à risque intermédiaire faible ou à haut risque

TRAITEMENT DU CANCER DE PROSTATE D UN GLEASON SCORE A 7

Le traitement curatif du cancer de la prostate n'est possible qu'au stade localisé par une éradication complète de la maladie : prostatectomie totale, radiothérapie, curiethérapie, HIFU, cryothérapie (en cours d'évaluation et validation).

La prostatectomie radicale fait partie des traitements de référence du cancer de la prostate localisé de l'homme de moins de 70 ans, ayant une espérance de vie supérieure à dix ans.

Ainsi, nous allons évaluer ses résultats chez un groupe de malades ayant un score de gleason à 7 .autrement dit les malades à risque intermédiaire et élevé

A / Resultats oncologiques de la chirurgie des tumeurs de risque intermédiaire :

La prostatectomie totale est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire chez des patients ayant une espérance de vie supérieure à dix ans. Elle a démontré une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance dans un essai prospectif, randomisé (niveau de preuve II) [128].

Il existe différentes voies d'abord : voie ouverte rétropubienne, périnéale, laparoscopique transpéritonéale ou extra-péritonéale, robot-assistée ou pas. Aucune des voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel.

Peu de publications concernent spécifiquement la PR dans ce groupe. Les résultats de la PR pour les tumeurs de risque intermédiaire montrent des taux de mortalité spécifique à 10 et 15 ans, respectivement de 4 et 10 % [129]. La survie spécifique rapportée par la Mayo Clinic était de 97 % à 10 ans après PR [130].

La survie sans récurrence biologique à 8 ans après prostatectomie totale est de 79 % pour les tumeurs de risque intermédiaire de petit volume biopsique (33 % des biopsies atteintes). Chez les patients avec un volume biopsique > 33 %, la survie sans récurrence biologique à 8 ans est estimée à 38 % [131,132].

La majorité des patients (70 %) d'une étude scandinave SPCGS- 4 qui a randomisé 695 hommes entre prostatectomie radicale et surveillance pour des cancers localisés, présentait une tumeur de risque intermédiaire. Avec la PR, la réduction du risque relatif (RR) de mortalité globale, de mortalité spécifique, d'apparition de métastases et de traitement hormonal ultérieur était significative de 29 %, 62 %, 51 % et 55 %, respectivement.

Dans l'étude PIVOT, les hommes opérés d'une tumeur de risque intermédiaire avaient une réduction relative de la mortalité globale de 31 % par rapport à ceux surveillés (HR 0,69 ; IC 95 % : 0,49—0,98) [133].

La distinction entre les tumeurs de risque intermédiaire, proposée par Zumsteg et al. pour des patients traités par radiothérapie, pourrait être un outil supplémentaire pour mieux classer ces patients : risque intermédiaire « favorable » (un seul facteur de risque de D'Amico et < 50 % des biopsies positives, pas de grade 4 prédominant) et risque intermédiaire « défavorable » (tous les autres cas) [134].

Il était nécessaire de vérifier si cette nouvelle distribution est applicable et adaptée aux patients chirurgicaux.

Jung et coll. ont évalué les résultats postopératoires chez des patients à risque intermédiaire qui avaient eu une prostatectomie radicale, en fonction du score de Gleason (3 + 4 ou 4 + 3). Une analyse rétrospective comprenant 1 559 patients dont 556 à risque intermédiaire (stade clinique T2b - T2c, score de Gleason de 7 ou taux de PSA de 10 - 20 ng / ml) a été faite. Le groupe de patients à risque intermédiaire défavorable (n = 222) était caractérisé par un score de Gleason 4 + 3 avec ≥ 2 critères

de risque intermédiaire. Les autres patients (n = 334) faisaient partie du groupe à risque intermédiaire favorable. Le groupe à risque intermédiaire favorable a présenté un taux significativement plus bas de caractéristiques pathologiques indésirables par rapport au groupe à risque intermédiaire défavorable, y compris la présence d'extensions extracapsulaires, d'envahissement des vésicules séminales et d'atteinte des ganglions lymphatiques (extensions extracapsulaires : 24,6 % contre 38,7 %, $p < 0,001$). [135]

Pour le groupe intermédiaire, le risque métastatique ganglionnaire est estimé entre 10 et 25 %. Un curage ganglionnaire étendu est recommandé. Il doit concerner au minimum la fosse obturatrice, les territoires iliaques internes et externe [136].

La présence de grade 4 majoritaire accentue le risque de métastases ganglionnaires (19% dans le groupe à risque intermédiaire). De même, lorsque plus de 4 sites de biopsies sur 6 contiennent du grade 4, le risque est alors de 45% [136].

Lorsqu'un traitement curatif chirurgical est envisagé pour un cancer de risque intermédiaire, la lymphadénectomie est souhaitable. Elle est surtout recommandée lorsqu'une des biopsies contient du grade 4 majoritaire, ou que du grade 4 est présent sur plusieurs biopsies (Niveau de preuve III-1).

Une préservation des bandelettes vasculo nerveuses n'est habituellement pas indiquée du côté de la tumeur [136]. Le patient doit être prévenu des risques carcinologiques liés à la préservation bilatérale dans ce type de tumeur.

B/ Résultats oncologiques de la chirurgie des tumeurs à haut risque :

Jusqu'à l'orée du 3ème millénaire, la chirurgie n'était pas l'approche thérapeutique préférentielle pour les tumeurs à haut risque, du fait du risque de maladie métastatique infra clinique, du taux élevé de MCP, de l'absence d'études randomisées et d'un contrôle carcinologique suboptimal. Néanmoins, d'excellents taux

de survie spécifique ont été rapportés avec la PR. pour des CaP à haut risque conduisant à une réévaluation du rôle de la PR pour ces tumeurs. , avec l'argument que le contrôle local de la PR représenterait la première étape du traitement multimodal. De plus, le taux de PT2 est élevé dans les séries récentes, avec 44 % pour Briganti et al. dans une série de 2065 tumeurs à haut risque opérées [137].

Il n'existe pas d'étude randomisée suffisamment dimensionnée comparant la PR avec la radiothérapie dans ce cadre, mais plusieurs séries comparatives et une méta-analyse récente ont suggéré que la PR offrait un avantage en survie spécifique par rapport à la radiothérapie [138,142].

La PR avec une technique adaptée (curage ganglionnaire étendu et exérèse élargie) mérite de faire partie de l'approche multimodale. Elle ne doit pas être envisagée en monothérapie unique, en particulier pour les tumeurs à très haut risque localement avancées (cT3).

L'approche multimodale validée en RCPO combinant la PR avec un curage ganglionnaire étendu puis une éventuelle radiothérapie et/ou une hormonothérapie adjuvante (en fonction du résultat de l'analyse de la pièce et du PSA post-opératoire) peut permettre un excellent contrôle local et une survie globale favorable [143,144].

Une étude multicentrique du CCAFU a mesuré l'impact prédictif du nombre des critères de D'Amico sur les résultats de la PR à partir de 813 patients opérés d'une tumeur à haut risque. Les survies sans récurrence, sans métastase et globale étaient respectivement de 74 %, 96 % et 98,6 % avec un suivi médian de 64 mois. La présence de 2 ou 3 critères prédictifs péjoratifs a multiplié le risque de récurrence biochimique, respectivement par 1,5 ou 2,8 [145].

Le risque de récurrence biochimique en cas de MCP pour une tumeur à haut risque est multiplié par 4,4 même après ajustement des autres facteurs pronostiques (grade de Gleason, extension extracapsulaire, envahissement des vésicules séminales ou des

ganglions) [146]. Cependant, tous les patients à haut risque n'ont pas le même pronostic défavorable après chirurgie ; le risque de récurrence biochimique et la survie sont corrélés à la définition utilisée pour le haut risque [147].

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 ilio-pelvienne étendue a démontré son impact sur la survie, dans la méta analyse des

La lymphadénectomie étendue recommandée doit au moins emporter les ganglions ilio-obturbateurs au-dessus et au-dessous du nerf et les ganglions recouvrant l'artère iliaque interne jusqu'à la bifurcation iliaque comprise (figure 62) [148].

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 radiotracteur par les micrométastases, blocage lymphatique par certaines macrométastases, manipulation de la sonde pendant l'opération, repérage de certaines aires ganglionnaires...) [149].

D'après les recommandations de l'EAU 2015, la chirurgie est raisonnablement envisageable pour les petits T3a, N0, sans atteinte des vésicules séminales et avec un PSA inférieur à 20 ng/ml chez les patients jeunes après un bilan détaillé et une concertation pluridisciplinaire [150].

Les critères chirurgicaux actuels sont bien codifiés: **cT3a, PSA inférieur à 20 ng/ml et/ou Gleason inférieur ou égal à 7 et/ou nombre de biopsies positives inférieur à 50 % et/ou longueur totale des biopsies envahies inférieure à 50 %**

et/ou **effraction capsulaire minime à l'IRM et pas d'atteinte des vésicules séminales [151,152].**

Certains auteurs tendent à étendre les indications de la chirurgie dans les **cT3b** de la prostate [153,154,155]. D'une part, parce qu'aucune étude prospective, randomisée n'a démontré la supériorité de la radio-hormonothérapie à long terme sur la chirurgie à ce jour. D'autre part, parce que chez des patients sélectionnés ayant un stade cT3, la prostatectomie totale seule permet un contrôle tumoral à long terme chez près de la moitié des patients et un taux de survie spécifique à 15 ans de **81 %** chez les patients ayant un **temps de doublement du PSA (PSADT) supérieur ou égal à neuf mois [155].**

En revanche, la place de la radio hormonothérapie était définie par l'EAU (2004-2016) :

Dans le traitement des tumeurs de risque intermédiaire, la radiothérapie est soit exclusive avec escalade de dose, soit associée à une hormonothérapie courte.

1/Radiothérapie avec escalade de doses :

Cinq essais prospectifs randomisés ont été publiés, incluant des patients ayant un cancer de la prostate de risque intermédiaire [156-160] (tableau VI). L'augmentation de dose était réalisée par photons, protons ou curiethérapie. Les résultats concordent en une amélioration significative (entre 10 et 20 %) du contrôle biochimique en faveur des doses élevées. **Le bénéfice sur la survie sans récurrence biochimique semble se maintenir dans le temps** tout particulièrement pour le groupe intermédiaire.

Aucun essai n'a démontré de bénéfice en survie globale [159, 161, 162]. Zelefsky a rapporté une étude rétrospective portant sur 2253 patients avec 1074 tumeurs de risque intermédiaire avec un suivi médian de 8 ans. En analyse multivariée, une dose d

irradiations > 81 Gy était un facteur pronostique de **survie sans métastase**, mais elle n'influait ni la **survie spécifique** ni la **survie globale (Niveau de preuve 4)** [163].

Tabelau 6 : Résultats des essais de radiothérapie externe avec augmentation de dose chez des patients à risque intermédiaire.

	Dose d'irradiation	% groupe intermédiaire	Survie sans récurrence biochimique à 5 ans	p
Peeters [156]	78 Gy vs. 68 Gy	92 vs 90	80% vs 65%	p< 0,05
Pollack [157]	78 Gy vs 70 Gy	71 vs 68	62% vs 43%	p=0,01
Sathya [158]	75 Gy vs 66 Gy	21 vs 21	81,9% vs 46,7%	p=0,027
Zietman [159]	79,2 Gy vs 70,2 Gy	69 vs 75	83,3% vs 67,7% (10 ans)	p=0,0001
Beckendorf [160]	80 Gy vs 70 Gy	102 vs 105	72% vs 61%	p=0,036

2/ Association radiothérapie et hormonothérapie courte :

Plusieurs essais randomisés ont comparé une radiothérapie seule à une association radio hormonothérapie (Tableau VII). Cependant, il s'agit d'essais incluant des populations hétérogènes pour la plupart avec un nombre variable de patients ayant un cancer de stade intermédiaire.

Deux essais ont inclus une proportion importante de patients ayant un cancer de stade intermédiaire. Il s'agit de l'essai 94-08 du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) dont 54 % des 1979 patients appartenaient à ce sous-groupe, la randomisation étant faite entre une radiothérapie exclusive de 66.6 Gy et une hormonothérapie néoadjuvante et concomitante de quatre mois associée à la même radiothérapie. À dix ans, l'hormonothérapie permettait une **amélioration des probabilités de survie sans rechute biochimique, spécifique et globale**. L'analyse post-hoc, non planifiée, trouvait que ce bénéfice était **maintenu pour le groupe de risque intermédiaire**, que ce soit pour la probabilité de survie globale (54 % contre 61 % ; p = 0,03) ou celle de mortalité spécifique (10 % contre 3 % ; p = 0,004) [164].

L'essai de D'Amico et al. qui a inclus 206 patients, dont 74 % étaient atteints d'un cancer de risque intermédiaire, a retrouvé aussi un bénéfice en faveur de l'association **d'une hormonothérapie de six mois à une radiothérapie de 70 Gy**. Avec un suivi de 7,6 ans, un gain de probabilité de survie globale (74 % contre 61 %, $p = 0,01$) et de mortalité spécifique (4 contre 14 décès ; $p = 0,007$) [165].

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution : Outre le fait que les populations incluses dans ces essais étaient hétérogènes, les doses de radiothérapie utilisées alors sont actuellement considérées comme **suboptimales**.

En effet, plusieurs essais randomisés ont montré la supériorité d'une radiothérapie exclusive de 78 à 80 Gy par rapport à une radiothérapie à des doses plus classiques (66–70 Gy) utilisée dans les essais sus-cités.

L'intérêt de l'association d'une **hormonothérapie à une radiothérapie en cas d'escalade de dose** n'est quant à lui, à ce jour, pas clairement établi.

3/Hormonothérapie et escalade de dose :

L'analyse de grandes séries rétrospectives de 1074 et 710 patients, a trouvé des résultats en faveur de l'association d'une radiothérapie externe à dose escaladée et d'une hormonothérapie de courte durée, avec notamment une amélioration de la probabilité de la survie sans rechute biochimique, de la survie sans métastases et de la survie spécifique pour la deuxième série [163,166].

Cependant, d'autres séries rétrospectives ne trouvent aucun avantage à cette association [167–169].

La disparité de ces résultats peut être expliquée par l'hétérogénéité du groupe dit « intermédiaire » dont la probabilité de survie sans progression varie de 30 % à 98 % [170]. De ce fait, plusieurs équipes ont tenté de subdiviser le groupe intermédiaire en fonction de facteurs de rechute.

Ainsi dans la série rétrospective de Casle et al., seuls les patients atteints de cancer du groupe intermédiaire défavorable, soit de score de Gleason de 4 + 3 et de stade T2c, tiraient un avantage de l'addition d'une hormonothérapie à une radiothérapie avec escalade de dose [171].

L'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center a également proposé une classification permettant de subdiviser le groupe intermédiaire en stade favorable en cas de score de Gleason inférieur ou égal à 3 + 4 avec un pourcentage de biopsies positives inférieur à 50 % et un seul facteur de risque du groupe intermédiaire (selon la classification du National Comprehensive Cancer Network) ou en stade défavorable dans le cas contraire [172].

Appliquée à une série rétrospective de 1024 patients atteints d'un cancer prostatique de groupe intermédiaire traités par **irradiation de haute dose (dose supérieure ou égale à 81 Gy) avec ou sans hormonothérapie**, il est apparu que les patients du groupe défavorable avaient un risque de récurrence biochimique 2,4 fois plus élevé que ceux appartenant au groupe favorable, un risque de rechute métastatique 4,3 fois plus important et une mortalité spécifique 7,4 fois plus élevée.

Un 3^{ème} bras devrait être ajouté à ces études comparant radiothérapie seule versus radio hormonothérapie versus hormonothérapie seule.

Les résultats sont en cours, réalisés au niveau du Bradk Uro Oncological Institute de Partin aux USA et au niveau du Royal Oncological Hospital of Melbourne.

Tableau VII : Principaux essais randomisés ayant évalué l'intérêt d'une hormonothérapie en association à la radiothérapie dans la prise en charge des cancers localisés de la prostate

Essai	Population	Schéma de l'essai	Résultats à 10 ans		
EORTC 22863	n = 415	Radiothérapie : 70 Gy Hormonothérapie : blocage androgénique complet de 1 mois puis agoniste LHRH 3 ans	Survie globale	39,8 % contre 58,1 %	p = 0,0004
	cT1-2 G3 ou cT3-4N0M0		Mortalité spécifique	30,4 % contre 10,3 %	p < 0,0001
RTOG 85-31	N = 977	Radiothérapie : 65-70 Gy Hormonothérapie : agoniste LHRH à vie	Survie globale	49 % contre 39 %	p = 0,002
	cT3 ou N+		Mortalité spécifique	16 % contre 22 %	p = 0,0052
			Dissémination métastatique	24 % contre 39 %	p < 0,0011
RTOG 86-10	n = 471	Radiothérapie : 66-70 Gy Hormonothérapie : blocage androgénique complet de 4 mois	Survie globale	43 % contre 34 %	p = 0,12
	T2 (tumeur d'au moins 5×5 cm), T3-4 N0-1 M0		Survie spécifique	23 % contre 36 %	p = 0,01
			Dissémination métastatique	11 % contre 3 %	p < 0,006
RTOG 94-08	n = 1979	Radiothérapie : 66 Gy Hormonothérapie : blocage androgénique complet de 4 mois	Survie globale	62 % contre 57 %	p = 0,03
	T1b-T2b et [PSA] < 20 ng/mL		Mortalité spécifique	8 % contre 4 %	p = 0,001
			Dissémination métastatique	8 % contre 6 %	p = 0,04
D'Amico et al.	n = 206	Radiothérapie : 70 Gy Hormonothérapie : blocage androgénique complet de 6 mois	Survie globale à 8 ans	74 % contre 61 %	p = 0,01
	T1b-T2b avec [PSA] de 10 à 40 ng/mL, score de Gleason 7 à 10 Ou T3				
TROG 96.01	n = 818	Radiothérapie : 66 Gy Hormonothérapie : blocage androgénique complet de 3 ou 6 mois	Survie globale	70,8 % contre 57,5 %	p = 0,0005
	T2b-T4		Survie spécifique	88,6 % contre 78 %	p = 0,0002
			Dissémination métastatique	10,9 % contre 20,6 %	p = 0,001

Autre point intéressant, la comparaison des patients appartenant au groupe favorable et d'un groupe témoin atteint de cancer de faible risque n'a pas montré de différence de survie sans rechute biochimique, survie sans métastases à distance ou survie spécifique. La même constatation a été faite lorsque les patients du groupe défavorable étaient comparés à ceux atteints d'un cancer de la prostate de risque élevé [173].

Enfin, si on veut se résumer concernant la conotation pronostique du score de Gleason 7, le **risque de récurrence carcinologique au sein de ce groupe reste difficile à préciser**. Cette population de patients est hétérogène à la fois sur le plan **biologique** (PSA) et **histologique** (score de Gleason, extension extraprostatique, envahissement ou non des VS). De plus, la qualité de la chirurgie elle-même contribue au pronostic, puisqu'il a été montré que la présence de marges chirurgicales envahies était associée à la SSRB

Les séries publiées sont elles-mêmes difficiles à étudier car elles ne regroupent pas exclusivement des patients de stade PT2, mais à la fois des patients PT3, des patients ayant un T2 clinique mais une tumeur PT3 sur la pièce de PR, ou encore des patients ayant un envahissement ganglionnaire. Les résultats carcinologiques de la PR chez ces patients sont, par conséquent, d'une grande variabilité et difficilement interprétables.

En cas de tumeur PT3, la question d'un traitement complémentaire par radiothérapie adjuvante reste controversée. La radiothérapie de rattrapage, proposée uniquement en cas de progression biologique et en l'absence d'argument pour une atteinte métastatique, offre l'avantage d'éviter une morbidité additionnelle à la chirurgie chez un nombre important de patients, mais ses résultats sont moins bons que ceux de la radiothérapie adjuvante.

La décision d'administrer un traitement adjuvant chez les patients ayant subi une PR pour un cancer de la prostate localisé repose généralement sur la présence de certaines caractéristiques pathologiques défavorables telles qu'une extension extracapsulaire, une invasion des vésicules séminales ou des marges chirurgicales positives, dépend aussi du statut ganglionnaire et de la cinétique du PSA post opératoire.

Trois essais thérapeutiques publiés ont comparé une radiothérapie adjuvante à une abstention de traitement après PR [174—176] : les critères d'inclusion étaient variables selon les études, mais toutes incluaient des patients avec effraction extra capsulaire ou MCP ou atteinte des vésicules séminales ou atteinte ganglionnaire.

Ces 3 études retrouvent une amélioration statistiquement significative de la survie sans rechute biologique et de la survie sans progression à 10 ans, mais sans bénéfice sur la survie sans métastase ou globale à 10 ans (**EORTC 22911, ARO 9602**), sauf dans l'étude du **SWOG 8794** .

Les critères d'inclusion prévus dans ces études font qu'il est difficile de définir précisément les patients qui peuvent le plus bénéficier du traitement adjuvant : en effet, non seulement les pT3a R1 étaient incluables, mais également les pT2 R1, les pT3b, les pN1.

Ces trois essais thérapeutiques ont donc laissé un champ d'incertitude pour la prise en charge postopératoire de ces patients.

Notre étude apporte quelques éléments de réponse. Le PSA préopératoire, et le score de Gleason et l'envahissement des vésicules séminales, l'atteinte ganglionnaire étaient associés de manière indépendante à la récurrence biologique, aussi le grade 4 demeure l'un des facteurs maîtres, et reste un critère important pour sélectionner les patients à risque de récurrence.

Les résultats suggérés par notre étude ont un faible niveau de preuve, du fait de son caractère rétrospectif. De plus, nous n'avons étudié qu'un nombre limité de variables. D'autres facteurs ont été associés au risque de récurrence carcinologique : Le temps de doublement du PSA a été rapporté comme un des facteurs pronostiques les plus puissants chez les patients ayant un PSA détectable après PR .

Finalement, Il est nécessaire d'améliorer la sélection des patients qui peuvent bénéficier d'une radiothérapie adjuvante, car 40 à 50 % des patients dans le bras chirurgie seule restent en rémission biochimique et donc la reçoivent pour rien alors que 30 % des patients verront leur cancer progresser ou décéderont malgré la radiothérapie réalisée.

La discussion reste ouverte quant au moment optimal pour réaliser cette radiothérapie postopératoire : faut-il la proposer systématiquement à tous les patients atteints de cancer de stade pT3 R1, au risque de traiter inutilement des cancers qui ne récidiveront jamais ou faut-il la proposer en rattrapage au moment de la récurrence [177].

Le national comprehensive cancer network 2014 a répondu à cette question controversée :

Le traitement adjuvant doit être proposé 3 à 4 mois après la PR, le temps de stabiliser les résultats oncologiques et fonctionnels (érection, continence), le temps de calculer le PSA DT, pour déduire le risque de récurrence locale ou systémique, en incorporant tous les indices histo biologiques de la pièce opératoire et du suivi.

L'essentiel est de ne pas dépasser 0.5 ou 0.8 ng/ml. Autrement, entre 1 et 3 de PSA post opératoire, le traitement complémentaire devient un traitement de rattrapage.

Le faisceau d'arguments histo biologiques supporte les insuffisances de l'IRM corps entier et du PET scan, pour étudier la nature locale ou générale de la récurrence.



Conclusion

Depuis 1966 le score de Gleason a subi diverses révisions, ayant puisé leur rationnel des constatations cliniques, d'évolutions hétérogènes de malades appartenant à priori au même groupe.

Notre étude avait mis l'accord sur la connotation pronostique du groupe le plus controversé (score de Gleason 7).

Les profils évolutifs disparates de ce sous groupe de malades, sont en lien de type connexe avec la quantification de l'entendu et l'importance de grade 4 et 3, via 3 formes mathématiques, expliquant les différences de survie et de récurrence biochimique de ces malades.

Le pronostic de ces malades est lié à la quantification précise de ces 2 grades, qui est en concordance avec la probabilité d'atteinte capsulaire, séminale, ganglionnaire, et de récurrence après PR.

Nos résultats corroborent les données de la littérature qui a essayé d'élucider cette question depuis la modification du score de Gleason en 2005.

Nos chiffres sont aussi éloquentes que la littérature de 2005 à 2016.



Résumé

RESUME

Titre : la signification pronostique du grade primaire du score 7 de Gleason dans le cancer de la prostate traité par prostatectomie radicale.

Auteur : Benchine amal

Mots clés : cancer localisé de prostate, score 7 de Gleason, grade primaire, prostatectomie radicale, radio-hormonothérapie.

Objectif : Evaluer l'intérêt du grade primaire du score 7 de Gleason dans la prédiction de la récurrence biologique, après prostatectomie radicale.

Matériel et méthodes : étude rétrospective portée sur 187 cas traités pour cancer de la prostate localisé scoré à 7 de Gleason, par prostatectomie radicale, sans traitement néoadjuvant, entre Janvier 2001 et Janvier 2011.

Résultats : l'âge moyen au moment du diagnostic était de 67 ans. PSA sérique moyen était de 10,5 ng/ml. Tous les patients ont été traités par prostatectomie radicale, et avaient un Gleason pathologique à 7. Ils ont été classés selon leur grade primaire en 2 groupes : 3+4 (69.4%) et 4+3(30.6%). Il y avait une différence significative dans la survie sans récurrence biologique à 10 ans en fonction du grade primaire. 78.9% des tumeurs ont été classées PT2 dans le groupe 3+4 contre 62.4% dans le groupe 4+3, à l'inverse 24% et 13.6% des pièces du groupe 4+3 ont été classées respectivement PT3a et PT3b contre seulement 16.4% et 4.7%. Dans l'analyse univariée, le grade majoritaire était un facteur prédictif de SSRB. L'extension extra capsulaire a été retrouvée dans 20.2% des cas, l'envahissement des vésicules séminales a été signalé chez 9.1% des cas. L'atteinte ganglionnaire chez 23.6%. Une marge chirurgicale positive chez 25.15%.

Conclusion : Le score 7 de Gleason est une entité hétérogène. La quantification du grade 4 peut être une valeur ajoutée dans la prédiction de la récurrence biologique. De nouvelles options de classification sont en cours d'évaluations.

ABSTRACT

Title: Prognostic significance of primary Gleason pattern in men with Gleason score 7 prostate cancer treated with radical prostatectomy.

Author: Benchine amal

Key words: localized prostate cancer, Gleason score 7, primary Gleason pattern, radical prostatectomy, radio-hormone therapy.

Purpose: To evaluate the significance of the primary Gleason pattern in patients with Gleason score (GS) 7 prostate cancer treated with radical prostatectomy.

Material and methods: This is a retrospective study focused on 187 patients treated for localized prostate cancer diagnosed as having Gleason score 7, by radical prostatectomy, without neoadjuvant therapies between January 2001 and January 2011.

Results: Median age of the 187 men in the study cohort was 67 years. Mean serum PSA at diagnosis was 10.5 ng/ml. All men were treated with open radical retropubic prostatectomy, and were pathologically diagnosed as having disease corresponding to GS 7. Of these 187 patients, 130 (69.4%) and 57(30.6%) had GS 3+4 and GS 4+3 tumors, respectively. There was a significant difference in the biochemical recurrence-free survival between patients with GS 3+4 tumors and those with GS 4+3 tumors. 78, 9% of patients were classified PT2 in GS 3+4 tumors, versus 62.4% in GS 4+3 tumors, to reverse 24% and 13.6% were classified respectively pT3a and pT3b against only 16.4% and 4.7%. Univariate analysis identified the primary Gleason pattern, as significant predictors for biochemical recurrence-free survival in these 187 patients. Final pathological review revealed extracapsular extension in 20.2% of men, seminal vesicle invasion in 9.1%, lymphatic invasion in 23.6% and positive margin surgical in 25.15%.

Conclusion: GS 7 tumors exhibit a heterogeneous clinical course. It would be of interest to further investigate the significance of percent of Gleason 4 as a continuous variable rather than simply bifurcating Gleason 7 tumors.

ملخص

العنوان: أهمية الرتبة الأولية للدرجة السابعة لجليسون عند سرطان البروستات المعالج بالاستئصال الجراحي.

من طرف: أمل بنشين

الكلمات الرئيسية: سرطان البروستات الموضعي، استئصال البروستات، درجة غليسون السابعة، الرتبة الأولية، العلاج الإشعاعي، العلاج الهرموني.

الهدف الرئيسي: تقييم دور الرتبة الأولية لدرجة غليسون السابعة في تنبؤ الانتكاس البيولوجي بعد الاستئصال الجراحي

مواد وطرق: دراسة استعادة شملت 187 من المرضى الذين خضعوا لاستئصال سرطان البروستات الموضعي من الدرجة السابعة لجليسون في الفترة الممتدة بين يناير 2001 ويناير 2011، أي لمدة عشر سنوات. بدون علاج أولي المعطيات السريرية الإيحائية، الجراحية والباتولوجية التشريحية تم جمعها انطلاقا من السجلات الطبية، التقارير الراديولوجية الجراحية والباتولوجية التشريحية.

نتائج: متوسط عمر المرضى كان 67 سنة. القيمة المتوسطة للمستضد الخاص بالبروستات كان 10.5. جميع المرضى عولجوا باستئصال جراحي للبروستات وكان لهم درجة غليسون 7، تم تصنيفهم إلى مجموعتين 3+4 و 3+4، وفقا للرتبة الأولية لدرجة غليسون 7 الأولى تمثل نسبة 69.4% والثانية تمثل نسبة 30.6%. كان هناك فرق هام في البقاء على قيد الحياة بدون انتكاس بيولوجي على مدى 10 سنوات حسب الرتبة الأولية لدرجة غليسون 7. بينت النتائج الباتولوجية التشريحية أن 78.9% من المجموعة 3+4، عكس المرضى شخص لهم سرطان موضعي في المجموعة 3+4، مقابل 62.4% نسبة انتشار المرض خارج حدود البروستات وإلى حدود الحويصلة المنوية، اللتان تمثلتا على التوالي في 24% و 13.6% في المجموعة 4+3 مقابل 16.4% و 4.7% في المجموعة 3+4 بين تحليل وحيد المتغير أن الرتبة الأولية لدرجة غليسون 7 عامل مهم في تقييم نسبة البقاء على قيد الحياة دون انتكاس بيولوجي

خلاصة: تبقى الدرجة السابعة لجليسون مجموعة غير متجانسة، كما أن تحديد كمية الرتبة الأولية تعتبر قيمة مضافة في تقييم نسبة البقاء على قيد الحياة دون انتكاس بيولوجي



Bibliographie

- [1] **Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, et al.** Original Gleason system versus 2005 ISUP modified Gleason system: the importance of indicating which system is used in the patient's pathology and clinical reports. *Eur Urol* 2013; 58: 369—73.
- [2] **Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL.** ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP), Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 29:1228—42.
- [3] **Richard F, Botto H.** Cancer de la prostate. **EMC - Urologie** 1993:1-0 [Article 18-560-A-10] .
- [4] **Seisan T, Rouprêt M, Droupy S.** La prostate : une glande au carrefour urogénital. *Progrès en urologie.* 2014 ; 22 : S2-S6.
- [5] **Atlas d'anatomie humaine** de Franck Netter (2ème édition).
- [6] **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* 2011 Suppl; 38:20- 6.
- [7] **EMC d'urologie** 2014.
- [8] **McNeal JE.** The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *Urol* 2002; 107:1008- 16.
- [9] **McNeal JE.** Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2008; 12:619- 33.

- [10] **Lowsley OS.** The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915; 62:716- 37.
- [11] **McNeal JE,** Bostwick DG. Anatomy of the prostatic urethra. *JAMA* 2004 ; 251:890- 1.
- [12] **Boucher A ; cuilleret J :** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Villeurbanne : Simep, 2003.
- [13] **Butet Y, Villers A, Delmas V,** Piechaud : Bases anatomiques Chirurgicales de la prostatectomie radicale avec ou sans conservation nerveuse. *EMC Techniques chirurgicales – Urologie* 2012 ; 5 (1) : 1-9 [Article 41-304-A].
- [14] **DESGRIPPES A., MERIA P., CUSSENOT O :** Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la prostate *EMC, Techniques chirurgicales – Urologie* 41-260, 2014.
- [15] **FRANK H. NETTER, M.D :** Pelvis et Périnée *.Atlas d'anatomie Humaine, deuxième édition, éditions maloine, novartis, 2007.*
- [16] **GIL VERNET S :** innervation de la vessie urinaire et de l'urètre postérieur. *Arch. Anat. Pathol.*, 2004, 12, 119-125.
- [17] **Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al.** Avalidated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2001 Mar ; 165(3) :857–63.
- [18] **Alfa M.A, Janane.A.** Concordance entre le score de Gleason biopsique et le score de Gleason de la pièce de prostatectomie *.Année* 2014.

- [19] **Killer A, Devonec M.** Anatomie de la prostate. EMC - Urologie 2013 :1- 0 [Article 18-500-A-10] .
- [20] **McNeal JE.** Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res 2004; 145:27- 53.
- [21] **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.** Cancer Statistics Review SEER, 2015 2009 (Vintage 2009 Populations). SEER Fact Sheets: Prostate.
- [22] **Campbell-Walsh Urology.** 10th edition 2014.
- [23] **Rebillard X, Grosclaude P, Leuret T, Patard JJ, Pfister C, Richaud P, et al.** Incidence et mortalité projetées des cancers urologiques en 2010. Prog Urol. 2015 ; 20 Suppl 4 : S211-4.
- [24] **Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J** Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. J Natl Cancer Inst. 2016 ; 102:950-8.
- [25] **Incidence des cancers à Rabat.** 2006-2008. Edition 2012.
- [26] **Quinn M, Babb P.** Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, Prevalence and mortality. BJU Int 2012; 90:162 73.
- [27] **Evans HS, Moller H. Recent trends in prostate cancer:** incidence and mortality in Southeast England. Eur Urol 2013; 43: 337-41.
- [28] **Ben Sorba Khouaja K, 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 2015 ; 15: 255-9.

- [29] **Debre B.** Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé. N° 318 Senat, n° 1582 Assemblée Nationale. Prog Urol 2010 ; 10: 857-95.
- [30] **Cussenot O, Tassin G.** Le point sur la prédisposition génétique pour le cancer de la prostate. Cancer 2015; 102: 53-56.
- [31] **Tassin G, Latil A, Valeri A et al.** PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. Eur. J. Hum. Genet. 2014 Feb ; 9(2) : 135-142.
- [32] **Lamy PJ.** Cancer de la prostate : les niveaux de preuve des biomarqueurs de la détection précoce. Médecine nucléaire. P. 14-17 - février **2014**.
- [33] **Crawford ED.** Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. Urology. 2015 Mai; 73(5 Suppl): S4-10.
- [34] **Hsing AW, Sakoda LC, Chua SJ.** Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. Am J Clin Nutr. 2007 Sep 1; 86(3): 843S-857.
- [35] **Chang IH, Ahn SH, Han JH et al.** The clinical significance in healthy men of the association between obesity related plasma hemodilution and tumor marker concentration. J. Urol. 2015 Feb; 181(2): 567-572; discussion 572-573.
- [36] Elements d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuelle du cancer de la prostate ANAES. Document à l'usage des professionnels de santé, recommandations. 2014 septembre.

- [37] **Eisinger F, Tassin G, Azzouzi A, Gravis G, Rossi D, Cussenot O.** Pharmacoprévention et nutri-prévention des cancers de la prostate. Bulletin du cancer. P. 497-507 2013.
- [38] **Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA.** Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. Cancer Res 2016; 56: 4108 10.
- [39] **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 2009; 91: 2038 44.
- [40] **Boyle P, Severi G, Giles GG.** The epidemiology of prostate cancer. UrolClin North Am 2013; 30: 209 17.
- [41] **Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H.** Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells . J Natl Cancer Inst 2014; 89:1881.
- [42] **Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H.** Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosteronemediated induction of ornithine decarboxylase Cancer Res 2009; 59: 2115_20
- [43] **Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE.** Does high soymilk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). Cancer Causes Control 2008; 9: 553 7.

- [44] **Giovanucci 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.
- [45] **Miller EC, Giovanucci E, Erdman Jr JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK.** Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk *Urol Clin North Am* 2012; 29: 83 93.
- [46] **Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR.** Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2012; 29: 67 70.
- [47] **Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F.** Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen years follow-up of the prospective basel study *Prostate* 2013; 38: 189 98.
- [48] **Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttune JK, Hartman AM, et al.** Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and betacarotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 90: 440 6.
- [49] **Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. PLCO Project Team.** Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow- up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:125-32.
- [50] **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.** ERSPC Investigators. Prostate- cancer mortality at 11 years follow- up. *N Engl J Med* 2012; 366:981-90.

- [51] **Moyer VA.** Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012 ; 157:120-34.
- [52] **Haute Autorité de Santé.** Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque. Questions/Réponses 4 avril 2012 ; Available from www.hassante.fr/portail/jcms/c_1238094/depistage-du-cancer-dela-prostatepar-dosage-du-psa-interet-non-demontre-chez-leshommespresentant-des-facteurs-de-risque.
- [53] **Association française d'urologie.** Cancer de la prostate et dépistage. 12/04/12 ; from www.urofrance.org/Àleadmin/medias/afu/communiqués/2015-03-15_cancer-prostate.pdf.
- [54] **Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al.** Early detection of prostate cancer: European Urology Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013 ; 64:347-54.
- [55] **Roy C.** Cancer de la prostate : forme commune *Feuillets de Radiologie*, 2015, 45, n° 5, 323-344 © Masson, Paris 2005.
- [56] **Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, et al.** Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* (2007), 17, 1159- 1230.
- [57] **Salomona L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Peyromaure M, Ploussard G, Renard-Penna.R, Rozet F, Azriac D, Coloby P, Molinié V, Ravery V, Rebillard X, Richaud.P, Villersb.A, Soulié.M** et les membres du CCAFU. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate *Progrès en Urologie* (2013), Suppl. 2 S69-S102.

- [58] **Mc Neal JE, Gleason DF.** Classification de Gleason des cancers de prostate. *Ann Pathol* 2001; 11:163—8.
- [59] **Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, et al.** The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol* 2015; 29:1228—42.
- [60] **Gleason DF, Mellinger GT.** Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 2004; 111:58—64.
- [61] **Mc Neal JE, Gleason DF.** Classification de Gleason des cancers de prostate. *Ann Pathol* 2010; 11:163—8
- [62] **Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, et al.** The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol* 2005; 29:1228—42.
- [63] Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 2016; 50:125—8.
- [64] **Gleason DF, Mellinger GT.** Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 2014. *J Urol* 2002; 167:953—8 (discussion 9).
- [65] **Alfthan O, Koivuniemi A.** Mucinous carcinoma of the prostate. Case report. *Scand J UrolNephrol* 1970; 4:78—80. focallow dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012; 109(Suppl. 1):7—16

- [66] **Singh AK, Guion P, Sears-Crouse N, Ullman K, Smith S, Albert PS, et al.** Simultaneous integrated boost of biopsy proven MRI defined dominant intra prostatic lesions to 95 Gray with IMRT: early results of a phase I NCI study. *Radiat Oncol* 2007; 2:36.
- [67] **Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD:** Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2008 ; 179: 1764-50.
- [68] **youness p, Descazed A.** Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie . *Annales d'urologie* 2007 ; 41 :59-63.
- [69] **Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate.** Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. *Annales d'urologie* 38 (2004) ; 187 206.
- [70] **Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al.** Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. 2010 ; 20 : 217- 252.
- [71] **Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al.** Radiotherapy and short- term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365:107-18.
- [72] **Haute Autorité de Santé.** Détection précoce du cancer de la prostate. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2013.
- [73] **Institut national du cancer.** La classification des cancers de la prostate [En ligne] 2016.

- [74] **American Joint Committee on Cancer:** Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010; 525:34.
- [75] **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:398-403.
- [76] **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 randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373:301-8.
- [77] **Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Actas Urol Esp.* 2016 ; 35:501–14.
- [78] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al.** Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2016; 49:1019–26.
- [79] **Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC.** Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2014; 172:1840–4.
- [80] **Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al.** Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55:1251–65.

- [81] **Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S.** Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 52:29–37.
- [82] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al.** Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007; 69:147–51.
- [83] **Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.** Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009 May; 17(5):1499-507.
- [84] **Thomson IMJr, Tangen CM, Paradeto J, Lucia MS, Miller G, troyer D et I.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006 Nov 15; 296(19): 2329-35.
- [85] **Jhaveri FM, Klein EA.** How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol.* 2009 Aug; 17(3):130-4.
- [86] **Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 ; 296:2329–35.
- [87] **Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al.** European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical pros-tatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22 911). *Lancet.* 2005; 366:572–8.

- [88] **Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al.** Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2924–30.
- [89] **Lattouf JB, Saad F.** Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol.* 2003; 43:333–6.
- [90] **Soulie M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al.** Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. *Cancer de la prostate. Prog Urol.* 2007 ; 17:1157–230.
- [91] **Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA.** Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol.* 2007; 51:1175–84.
- [92] **Gleason DF.** Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar; 50(3):125–8.
- [93] **Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R.** Implications of the International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Apr; 136(4):426–34.
- [94] **McNeal JE.** Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968 ; 49:347- 57.
- [95] **Salomon L, Azria D, Bastide C, et al.** Recommandations en onco urologie 2010 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010 ; 4 :S217–52.

- [96] **Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, Lukka H.** Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada 2012; 6(2):121-12.
- [97] **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al.** Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostatespecific antigen era. J Urol 2001;166:2185-8.
- [98] **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Silver B, Henry L, et al.** Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18:1164-672.
- [99] **D'Amico AV, Schultz D, Silver B, Henry L, Hurwitz M, Kaplan I, et al.** The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external- beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 679- 84.
- [100] **Kattan MW, Scardino PT.** Prediction of progression: nomograms of clinical utility. Clin Prostate Cancer 2012; 1:90-6.
- [101] **D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH.** Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2013;21:2163-72.

- [102] **Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toutblanc M, Boccon- Gibod L.** Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2010;164:393-6.
- [103] **Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Babaian RJ.** Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004;171:1093-7.
- [104] **D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ.** Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-35.
- [105] **Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JL, et al.** Updated nomogram to predict pathologic stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095-101.
- [106] **Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al.** Search data base study group: Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004; 171:2215-20.
- [107] **Molinie V. Le score de Gleason en 2008. Ann Pathol 2008; 28:350-3.**
- [108] **Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al.** A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2012; 62:20—39.

- [109] **Jung J-W, Lee JK, Hong SK, Byun S-S, Lee SE.** Stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014.
- [110] **Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI.** Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology*. 2014 Nov 1; 56(5):823–7.
- [111] **Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI.** Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013 May; 111(5):753–60.
- [112] **Alenda O, Ploussard G, Mouracade P, et al.** Impact of the primary Gleason pattern on biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy: A single-center cohort of 1,248 patients with Gleason 7 tumors. *World J Urol* 2011; 29:671– 6.
- [113] **Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI.** Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 2002;167:2440–2.
- [114] **Khoddami SM, Shariat SF, Lotan Y, et al.** Predictive value of primary Gleason pattern 4 in patients with Gleason score 7 tumours treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2004; 94: 42– 6.
- [115] **Huang CC, Kong MX, Zhou M, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Melamed J, et al.** Gleason score 3+4=7 prostate cancer with minimal quantity of Gleason pattern 4 on needle biopsy is associated with low-risk tumor in radical prostatectomy specimen. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:1096–101.

- [116] **Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al.** Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA*.2006;281(15):1395-1400.
- [117] **Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al.** A Contemporary Prostate Cancer Grading.
- [118] **Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samaratunga H.**Gleason grading: past, present and future. *Histopathology*2012;60:75—86.
- [119] **Kuroiwa K, Uchino H, Yokomizo A, Naito S.** Impact of reporting rules of biopsy Gleason score for prostate cancer. *J Clin Pathol*2011 ;62:260—3.
- [120] **Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U.** The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol*2008;180:548—52.
- [121] **Reese AC, Cowan JE, Brajtbord JS, Harris CR, Carroll PR, Cooperberg MR.** The quantitative Gleason score improves prostate cancer risk assessment. *Cancer* 2012;118:6046–54.
- [122] **Progrès en Urologie – FMC 2014 ;22:F94–F99.**compte rendu de congres. A. Masson-Lecomte Service d'urologie, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de- Tassigny, 94000 Créteil, France.
- [123] **Hansen J, Bianchi M, Sun M, et al.** Percentage of high-grade tumour volume does not meaningfully improve prediction of early biochemical recurrence after radical prostatectomy compared with Gleason score. *BJU Int* 2014;113:399–407.

- [124] **Cheng L, Koch MO, Juliar BE, et al.** The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2010;23:2911–7.
- [125] **Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M.** Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004;172:508–11.
- [126] **Chun FK-H, Briganti A, Jeldres C, et al.** Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 2008;43:536–43.
- [127] **van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al.** International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2010;24:16–25. **E U R O P E A N U R O L O G Y X X X (2 0 1 5) X X X – X X X 6.**
- [128] **HOLMBERG L, BILL-AXELSON A, HELGESEN F, ET AL.** *A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer.* *NB J Med* 2002;347:781–9.
- [129] **Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al.** Prostatecancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300—5.
- [130] **Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al.** Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59:893—9.

- [131] **D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2012;95:281-6.
- [132] **Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC.** Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2013;169:517-23.
- [133] **Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.** Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:203—13.
- [134] **Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al.** 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; 64:895—902.
- [135] **Jung JW, Lee JK, Hong SK, Byun SS, Lee SE.** Stratification of Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer. *BJU international* 2014.
- [136] **Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S.** Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010; 52:29-37.
- [137] **Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, et al.** Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015 ;33:163 [e7—e13] .
- [138] **Wright JL, Izard JP, Lin DW.** Surgical management of prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27:1111—35.

- [139] **Bul M, Zhu X, Rannikko A, et al.** Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol* 2012 ;62:195—200.
- [140] **Rozet F, Bastide C, Beuzeboc P, et al.** Management of low-risk prostate cancer. *Prog Urol* 2015;25:1—10.
- [141] **Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, et al.** Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33:163 [e7—e13] .
- [142] **Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, et al.** Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:215—24.
- [143] **Montie JE.** Initial therapy with radical prostatectomy for high-risk localized prostate cancer. *J Urol* 20012;176:S27—9.
- [144] **Stenzl A, Merseburger AS.** Radical prostatectomy in advanced stage and -grade disease: cure, cytoreduction, or cosmetics? *Eur Urol* 2008;53:234—6.
- [145] **Ploussard G, Masson-Lecomte A, Beauval JB, et al.** Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer defined by pre-operative criteria: oncologic follow-up in national multicenter study in 813 patients and assessment of easy-to-use prognostic substratification. *Urology* 2013;78:607—13.
- [146] **Eastham JA, Evans CP, Zietman A.** What is the optimal management of high-risk, clinically localized prostate cancer? *Urol Oncol* 2013;28:557—67.
- [147] **Walz J, Joniau S, Chun FK, et al.** Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2013;107:765—70.

- [148] **Briganti A., Chun F.K., Salonia A., et al.** Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2012;50:1006-1013.
- [149] **Weckermann D., Dorn R., Trefz M., Wagner T., Wawroschek F., Harzmann R.** Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2014;177:916-920.
- [150] **Klotz L.H., Goldenberg S.L., Jewett M.A., et al.** Long-term follow up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2013;170:791-794.
- [151] **Soulie M., Beuzeboc P., Cornud F., Eschwege P., Gaschignard N., Grosclaude P., et al.** Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2009;17:1159-1230.
- [152] **Aus G., Abbou C.C., Bolla M., Heidenreich A., Schmid H.P., van Poppel H., et al.** EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2010;48:546-551.
- [153] **Carver B.S., Bianco F.J., Scardino P.T., Eastham J.A.** Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2011;176:564-568.
- [154] **Xylinas E, Drouin S, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V, et al.** Oncologic control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-center experience. *BJU Int* 2009 (in press).
- [155] **Freedland S.J., Partin A.W., Humphreys E.B., Mangold L.A., Walsh P.C.** Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2012;109:1273-1278.

- [156] **Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, Van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al.** 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* 2008 24:1990-6.
- [157] **Pollack A, Zagars G, Starkschall G, Antolak J, Lee J, Huang E, et al.** Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson Phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;53:1097-105.
- [158] **Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al.** Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192-9.
- [159] **Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ.** Randomized trial comparing conventional dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from proton radiation oncology group/American college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28:1106-12.
- [160] **Beckendorf V, Guerif S, Le Pris e E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al.** 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-63.
- [161] **Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al.** Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.

- [162] **Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, Lebesque JV.** Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol* 2010;96:13-8.
- [163] **Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al.** Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011;60:1133-9.
- [164] **Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al.** Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107–18.
- [165] **D’Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW.** Androgen suppression and radiation vs. radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289–95.
- [166] **Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei X, Yamada Y, Kalikstein A, Kuk D, et al.** Short-term androgen deprivation therapy improves prostate cancer-specific mortality in intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose escalated external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1012–7.
- [167] **Valicenti RK, Bae K, Michalski J, Sandler H, Shipley W, Lin A, et al.** Does hormone therapy reduce disease recurrence in prostate cancer patients receiving dose-escalated radiation therapy? An analysis of Radiation Therapy Oncology Group 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1323–9.

- [168] Krauss D, Kestin L, Ye H, Brabbins D, Ghilezan M, Gustafson G, et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1064–71.
- [169] **Ciezki JP, Klein EA, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N, Altman A, et al.** A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachy-therapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1347–50.
- [170] **Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Mehta SS, Kane CJ, et al.** Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol* 2015;173:1126–31.
- [171] **Castle KO, Hoffman KE, Levy LB, Lee AK, Choi S, Nguyen QN, et al.** Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;85:693–9.
- [172] **Zumsteg ZS, Zelefsky MJ.** Short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer undergoing dose-escalated radiotherapy: the standard of care? *Lancet Oncol* 2012;13:e259–69.
- [173] **Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al.** 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;64:895–902.

- [174] **Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al.** Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018—27.
- [175] **Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al.** Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243—50.
- [176] **Hu JC, Elkin EP, Krupski TL, Gore J, Litwin MS.** The effect of postprostatectomy external beam radiotherapy on quality of life: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer* 2006;107:281—8.
- [177] **Sydes MR, Vale C, Kneebone A, Pearse M, Richaud P, Tierney JF, et al.** Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;61:443—51 [Re: Andrew J. Stephenson, Michel Bolla, Alberto Briganti, et al. *Eur Urol* 2012;62:e99] .

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 168

سنة : 2016

**أهمية الرتبة الأولية للدرجة السابعة لجليسون
عند سرطان البروستات المعالج بالاستئصال الجراحي
(بصدد 187 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: أمل بنشين

المزداة في: 09 أبريل 1990 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان البروستات الموضعي – استئصال البروستات – درجة غليسون السابعة –
الرتبة الأولية – العلاج الاشعاعي – العلاج الهرموني.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: خالد الخضير أستاذ في جراحة المسالك البولية
مشرف	السيد: عبد اللطيف جنان أستاذ في جراحة المسالك البولية
أعضاء	السيد: محمد وقبلي أستاذ في علم التشريح الدقيق
	السيد: خالد حدادي أستاذ في طب الأورام والمعالجة بالأشعة
	السيد: طيب كبداني أستاذ في طب الأورام والمعالجة بالأشعة