



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 059/20

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE (Etude rétrospective à propos de 96 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/03/2020

PAR

Mlle. MELAIM SANAE

Née le 10 Août 1994 à OUJDA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer – Prostate – Radiothérapie – Traitement

JURY

M. HASSOUNI KHALID PRÉSIDENT

Professeur de Radiothérapie

Mme. BOUHAFI TOURIA RAPPORTEUR

Professeur de Radiothérapie

Mme. EL FATEMI HINDE } JUGES

Professeur d'Anatomie et cytologie pathologique

M. MELLAS SOUFIANE }

Professeur d'Anatomie

Mme. ALAMI ZENAB MEMBRE ASSOCIÉ

Professeur assistant de Radiothérapie

PLAN

LISTE DES FIGURES.....	7
LISTES DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION.....	13
GENERALITES	16
I. Rappels.....	17
1. Rappel anatomique.....	17
2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	27
3. RAPPEL HISTOLOGIQUE	28
4. RAPPEL BIOCHIMIQUE.....	29
II. Histoire naturelle du cancer de la prostate	31
1. Comment évoluent les cancers de la prostate.....	31
2. Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate.....	31
III. Facteurs de risque du cancer de la prostate	33
1. L'âge.....	33
2. L'origine ethnique	33
3. Les antécédents familiaux et hérédité	34
4. Facteurs environnementaux : alimentation et autres facteurs	34
5. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance.....	37
IV. Moyens diagnostiques et thérapeutiques du cancer de la prostate	39
1. Diagnostic positif	39
2. Bilan d'extension.....	45
3. Moyens thérapeutiques.....	52

PATIENTS ET METHODES	69
I. PATIENTS	70
1. Les critères d'inclusion :	70
2. Les critères d'exclusion :	70
II. METHODES	70
1. Analyses statistiques :	71
2. Considération éthique :	71
RESULTATS	72
I. Epidémiologie	73
1. Incidence du cancer de la prostate	73
2. Répartition selon l'âge	74
3. Type de couverture sociale	74
II. Données cliniques	75
1. Délai de consultation	75
2. Signes fonctionnels	75
3. Données de l'examen clinique	76
III. Bilan à visée diagnostique.....	77
1. Données biologiques	77
2. Données de l'imagerie	78
3. Diagnostic histologique	80
IV. Bilan d'extension et de retentissement.....	83
1. Bilan d'extension local	83
2. Bilan d'extension à distance.....	83

3. Bilan de retentissement	84
V. Classification du cancer de la prostate	85
1. Classification TNM	85
2. Classification de D'Amico	85
VI. Prise en charge thérapeutique.....	86
1. Stratégie thérapeutique	86
2. Moyens thérapeutiques.....	86
VII. Suivi et évolution	96
1. Rythme de suivi	96
2. Moyens de suivi.....	96
3. Résultats thérapeutiques	96
4. Etude de la survie	97
5. Décès	103
DISCUSSION	104
I. Profil épidémiologique.....	105
1. Incidence du cancer de la prostate	105
2. Prévalence du cancer de la prostate	107
3. La mortalité du cancer de la prostate	107
4. Cancer de la prostate et l'âge	108
II. Diagnostic du cancer de la prostate	109
1. Circonstances de découverte	109
2. Délai de consultation	109
3. Toucher rectal	110

4. Examens complémentaires	110
III. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate.....	122
1. Critères cliniques.....	122
2. Critères biologiques	122
3. Critères anatomopathologiques	123
4. Facteurs per ou post thérapeutiques	124
5. Imagerie par résonnance magnétique prostatique	124
IV. Traitement du cancer de la prostate.....	125
A. La radiothérapie	127
1. Principe.....	127
2. Technique de la radiothérapie.....	128
3. Tolérance à la radiothérapie	135
6. Curiethérapie	148
B. L'hormonothérapie.....	150
1. HT néoadjuvante et concomitante courte.	151
2. Association RT et HT longue.	152
C. Prostatectomie radicale.....	155
a. Groupe à faible risque	155
b. Groupe à risque intermédiaire.....	156
c. Groupe à haut risque	156
D. La chimiothérapie	157
E. Place des autres modalités thérapeutiques dans le traitement du cancer de la prostate	159

1. HIFU	159
2. Cryothérapie	160
V. PERSPECTIVES	162
1. Tomothérapie hélicoïdale.....	162
2. Protontherapie.....	162
3. Hadrontherapie	164
4. Radiothérapie guidée par IRM	164
CONCLUSION	167
RESUMES.....	170
ANNEXES	178
BIBLIOGRAPHIE.....	186

LISTE DES FIGURES

Figure 1. rapports anatomiques de la prostate, selon Netters	21
Figure 2. Anatomie zonale prostate coupe transverse, selon Seisen dans « Progrès en urologie »	23
Figure 3. Anatomie zonale prostate en coupe coronale, selon Seisen dans « Progrès en urologie »	23
Figure 4. Vascularisation et innervation prostate, reconstruction en 3D, selon Debré	25
Figure 5. Drainage lymphatique de la prostate	26
Figure 6. Répartition des patients selon les années.	73
Figure 7. Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.....	74
Figure 8. Répartition selon le type d'assurance maladie.	74
Figure 9. Répartition des patients selon les signes cliniques	75
Figure 10. Répartition des patients en fonction de leur performance status	76
Figure 11. Répartition des patients selon les données du toucher rectal.	76
Figure 12. Répartition des patients selon leurs taux de PSA initia	77
Figure 13. Répartition des malades selon l'étendue tumorale observée à l'IRM pelvienne.....	78
Figure 14. Répartition des types de prélèvement.....	80
Figure 15. Répartition selon la différenciation cellulaire.....	81
Figure 16. Score du Gleason dans notre série	82
Figure 17. répartition des patients selon le type de la radiothérapie reçue	86
Figure 18. Résultat du contourage coupes à coupes des volumes cibles.....	88
Figure 19. Répartition de la population d'étude selon la toxicité aigüe urinaire.....	91

Figure 20. Répartition de la population d'étude selon la toxicité aiguë digestive.....	92
Figure 21. Répartition de la population d'étude selon la toxicité urinaire tardive	93
Figure 22. Répartition de la population d'étude selon la toxicité digestive tardive....	94
Figure 23. Répartition de la population d'étude selon le traitement hormonal.....	94
Figure 24. Résultats thérapeutiques de radiothérapie curative	96
Figure 25. Courbe de survie sans récurrence biochimique de la population d'étude durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.	97
Figure 26. Courbe de survie sans récurrence biochimique de la population d'étude selon l'âge du patient durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.....	98
Figure 27. Courbe de survie sans récurrence biochimique de la population d'étude selon le taux de PSA initial durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.....	99
Figure 28. Courbe de survie sans récurrence biochimique de la population d'étude selon le score de Gleason durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.	100
Figure 29. Courbe de survie sans récurrence biochimique de la population d'étude selon la classification de D'Amico durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.	101
Figure 30. Courbe de survie globale de la population d'étude durant la période de janvier 2012 à décembre 2015	102
Figure 31. variations mondiales de l'incidence du cancer de la prostate pour 100 000 hommes.....	106
Figure 32. L'âge au moment de diagnostic comparé à d'autres séries	109
Figure 33. Pourcentage des patients qui ont un $10 \leq \text{PSA} \leq 20 \text{ ng/ml}$ par rapport autres études.....	111
Figure 34. Adénocarcinome. Les critères diagnostiques histologiques OMS 2016...	113
Figure 35. Aspect de glande prostatique selon sa différenciation	114
Figure 36. Adénocarcinome de la prostate, selon le score de Gleason.....	115
Figure 37. Adénocarcinome de la prostate, selon le score de Gleason.....	116

Figure 38. Coupes axiales d'une prostate en imagerie par résonance magnétique multiparamétrique montrant une lésion suspecte de malignité de la partie antérieure de la glande (stroma fibro-musculaire antérieur). La lésion (flèche) se présente sous forme d'un hypos.....117

Figure 39. Séquences axiale (a et b) et sagittale T2 (c) : lésion étendue à l'ensemble du lobe gauche et au secteur interne de la base droite, avec une extension franche à l'espace péri prostatique gauche (a) et aux vésicules séminales (b et c). 118

Figure 40. Le pourcentage des métastases osseuses du cancer prostatique selon les séries.....120

Figure 41. Représentation tridimensionnelle de champs d'irradiation homogène....143

Figure 42. Représentation tridimensionnelle de champs d'irradiation modulé.....143

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1. Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016. [131].....	51
Tableau 2. classification de D'Amico	52
Tableau 3. Répartition des patients selon l'étendue tumorale montrée au scanner pelvien.....	79
Tableau 4. Résultats de l'IRM pelvienne –présence de métastases ganglionnaires ...	83
Tableau 5. Répartition des patients en fonction de leur classification TNM 2010	85
Tableau 6. Répartition des cas de notre série selon la classification d'AMICO	85
Tableau 7. Répartition de la population d'étude selon la dose totale d'irradiation délivrée.....	89
Tableau 8. Causes de mortalités dans notre étude.....	103
Tableau 9. Comparaison des différentes études selon les groupes pronostiques de D'Amico.....	127
Tableau 10. La fréquence de la toxicité digestive aiguë et tardive selon la littérature et dans notre étude.....	137
Tableau 11. La fréquence de la toxicité urinaire aiguë et tardive selon la littérature et dans notre étude.....	138
Tableau 12. Principaux essais évaluant la combinaison de radiothérapie et d'hormonothérapie longue pour les cancers prostatiques du groupe pronostique défavorable.....	154
Tableau 13. Résultats des essais comparant une hormonothérapie seule à une association de radiothérapie et d'hormonothérapie pour les cancers de prostate du groupe défavorable.....	155

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	: Adénopathies
ADC	: coefficient apparent de diffusion
ART	: Radiothérapie adaptative
CaP	: cancer de la prostate
CBCT	: Imagerie volumétrique par faisceau conique
CTV	: Clinical target volume
EGF	: Epidermal Growth Factor
GY	: Gray
GTV	: Gross tumor volume
HIFU	: High intensity focused ultrasound
IRM	: imagerie par résonance magnétique
ISUP	: International Society of Urological Pathology
IMAT	: Intensity Modulated Arc Therapy
LRA	: laparoscopie robot assistée
LHRH	: hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
MLC	: Collimateur multilame
OAR	: Organes à risques
PCPT	: prostate cancer prevention trial
PIN	: néoplasie intra-épithéliale
PSA	: Antigène prostatique spécifique
PSAV	: vitesse du PSA
PSADT	: le temps de doublement du PSA
PT	: prostatectomie totale
PTR	: prostatectomie totale radicale

PTV	: Planning target volume
RR	: risque relatif
RCMI	: Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RTC	: Radiothérapie conformationnelle
RTOG	: Radiation therapy oncology groupe
SA	: surveillance active
TDM	: tomodensitométrie
TR	: toucher rectal
TGF	: Transforming Growth Factor

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique, il est considéré comme le cancer le plus fréquent chez les hommes âgés de plus de 50ans, et représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme âgé de plus de 70ans, il se classe au deuxième rang de mortalités globales après les cancers broncho-pulmonaires.

En 2012 plus de 1 094 916 nouveaux cas de cancer de prostate ont été diagnostiqués dans le monde, et la mortalité a été estimée à 307 481 [1]. Au Maroc, l'incidence annuelle de cancer de prostate est estimée à 2332 cas en 2012 avec un taux de mortalité estimée à 1653 cas[1].

A un stade précoce, le cancer de la prostate est asymptomatique. Ce Cancer est donc insidieux et c'est pourquoi il est souvent diagnostiqué à un stade tardif, Les seuls symptômes pouvant apparaître sont d'ordre urinaire avec des difficultés à la miction et notamment une pollakiurie.

L'utilisation du dosage de L'antigène spécifique de la prostate (PSA) comme test de dépistage permet de diagnostiquer les cancers de prostate à un stade plus précoce, ce qui contribue à augmenter le nombre de patients traités d'où une pression croissante sur les systèmes de santé.

La stratégie thérapeutique est bien codifiée faisant appel à plusieurs techniques, dont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et la thérapie ciblée. Ces dernières années la radiothérapie s'impose comme une arme thérapeutique incontournable que ce soit au stade localisé ou métastatique.

Le principe de la radiothérapie de la prostate est de délivrer de façon quotidienne et dans une géométrie précise la plus reproductible possible, une dose de rayonnement à la prostate et ce pendant 38 à 40 jours selon la dose prescrite par le radiothérapeute.

L'objectif de notre étude rétrospective analytique est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, para clinique, et de rapporter l'expérience du service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès dans la prise en charge des cancers de la prostate par la radiothérapie sur une période de 4ans allant de 2012 à 2015

GENERALITES

I. Rappels

1. Rappel anatomique

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires. Avec les vésicules séminales, la prostate joue un rôle essentiel dans la synthèse et l'émission du liquide spermatique. Elle contribue plus indirectement au cycle miction-contenance par sa composante musculaire lisse, ses rapports étroits avec l'urètre qui la traverse, le col vésical, le sphincter urétral intrinsèque et les structures de maintien de la vessie (ligaments pubo- vésicaux et aponévrose pelvienne) [1].

Enfin, la prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artères pudendales accessoires et plexus veineux de Santorini). Avec le vieillissement, les modifications anatomiques de la glande prostatique sont parfois à l'origine de troubles urinaires et de dysfonctions sexuelles responsables d'une diminution de la qualité de vie [2,3]. 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.

1.1. Etude descriptive de la glande descriptive

➤ Morphologie externe

La prostate est une glande exocrine pelvienne de forme conique, à axe oblique en bas et en avant, et présente 4 faces, une base et un sommet :

Face postérieure : aplatie, divisée en 2 lobes par un sillon médian vertical

Face antérieure : plane et presque verticale

Faces latérales : convexes

Apex inférieur d'où émerge l'urètre

Base supérieure

➤ Dimensions [4]

- Hauteur : 30 mm
- Largeur : 40 mm
- Epaisseur : 30 mm
- Poids : 20 à 25 g
- Volume 15 à 20 cm³

➤ Situation

La prostate est une glande de couleur blanchâtre, ferme au toucher (toucher rectal), élastique et régulière. Elle est située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne en avant et le rectum en arrière, juste au-dessous de la vessie ; l'aponévrose moyenne en bas.

Elle est située autour d'un carrefour formé par l'urètre et les voies Spermatiques

La face postérieure est accessible au toucher rectale et reste le siège de développement de la plupart des cancers de la prostate.

➤ Moyens de fixité :

La glande prostatique est particulièrement fixe, la prostate est maintenue en place par:

- Son adhérence avec la base de la vessie.
- La traversée de l'urètre et les voies spermatique.
- Ses connexions avec les parois de sa loge par les ailerons prostatiques

1.2. Rapports anatomiques :

Les rapports de la prostate doivent être étudiés :

A l'intérieur de la loge

A l'extérieur de la loge

a. **A l'intérieure de la loge prostatique : [6]**

L'urètre prostatique : il est sous forme d'une fente concave en arrière ; de 25 à 30 mm de longueur et de 12 à 15 mm de calibre, il fait suite au col vésical et pénètre la prostate à l'union $\frac{1}{4}$ antérieur et $\frac{3}{4}$ postérieurs. L'urètre traverse la prostate de la base au sommet en direction vertical.

Les canaux éjaculateurs : 2cm de longueur et 1mm de largeur, nait de la jonction du canal différent et de l'abouchement de la vésicule séminale, il pénètre dans la prostate et s'y termine dans l'urètre au niveau du veru montanum.

L'utricule prostatique : un petit diverticule vestigial localisé à la face postérieure de l'urètre prostatique⁵, qui s'ouvre au milieu du corps du veru montanum.

Le sphincter lisse : se compose d'un plan longitudinal interne et d'un plan circulaire externe prolongeant les fibres vésicales, sa contraction lors de l'éjaculation permet d'éviter l'éjaculation rétrograde.

Le sphincter strié : Encore appelé rhabdo-sphincter, il a la forme en fer à cheval, situé autour de l'urètre membraneux sous l'apex prostatique

Il comprend deux partie d'origine embryologique différente : – le sphincter péri-urétral

– Le sphincter para-urétral

Le rôle principal du sphincter strié est de s'opposer à une contraction vésicale non souhaitée ou d'interrompre rapidement une miction en cours.⁶

b. A l'extérieure de la loge prostatique :

Face antérieure : Elle répond à l'espace pré-prostatique ; limitée en avant par la symphyse pubienne, en arrière par la lame pré-prostatique ; les ligaments pubo-prostatique en haut ; l'aponévrose périnéale moyenne en bas et la lame sacro-recto-génito-pubienne latéralement.

Face postérieure : Par l'intermédiaire du fascia du denonvilliers, elle répond au rectum pelvien auquel elle est fusionnée au sommet de la prostate par le muscle recto-urétral.

Faces latérales : répondent de chaque coté, à la lame sacro-recto-génito-pubienne, qui contient en arrière les nerfs érecteurs et à l'aponévrose pelvienne et au muscle releveur de l'anus

Base : présente une saillie transversale qui la divise en deux parties :

Antérieure : regarde en haut et un peu en avant, répond à la vessie.

Postérieure : regarde en haut et en arrière, répond aux vésicules séminales.

Le sommet : situé au-dessus de l'aponévrose périnéale moyenne, il répond :

En avant à la symphyse pubienne (et le ligament transverse du pelvis) ;

En bas à l'urètre membraneux et au corps spongieux ;

En arrière au coude du rectum et au bulbe du corps spongieux

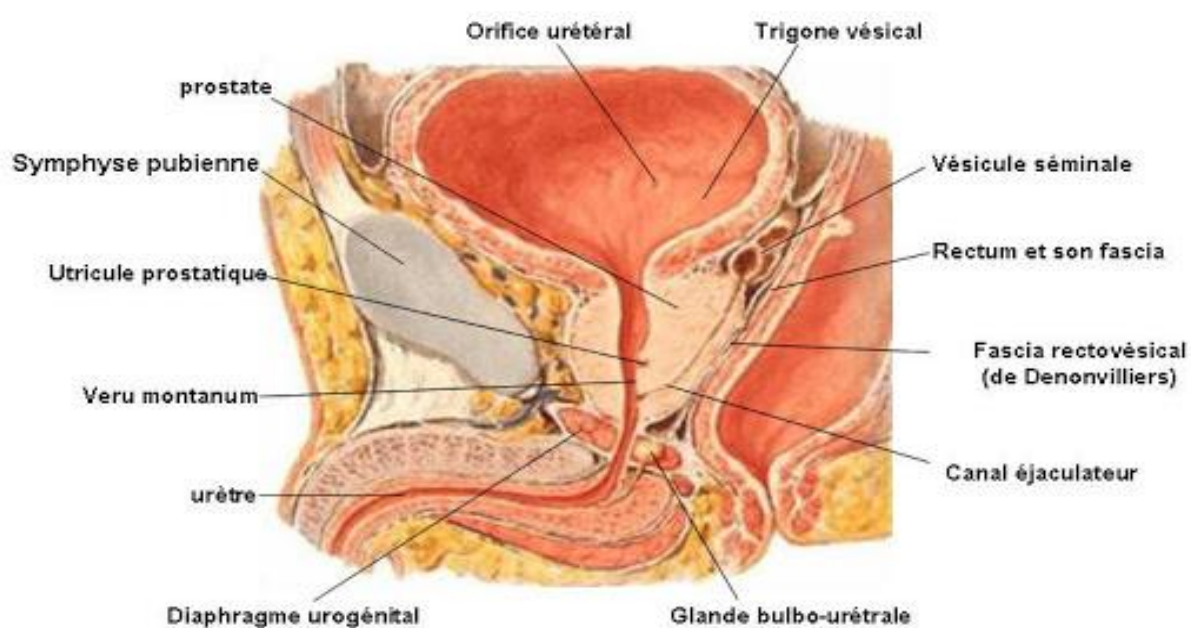


Figure 1. rapports anatomiques de la prostate, selon Netters

1.3. Anatomie zonale de la glande prostatique

Le modèle anatomique accepté actuellement est celui proposé par MC NEAL, il divise la prostate en 4 zones :

- **La zone centrale** : est une portion qui entoure le zone de transition, elle constitue 25% du poids de la glande prostatique et traversée par les canaux éjaculateurs. Rarement à l'origine de développement d'un cancer (environ 5% des cas)
- **La zone de transition** : elle est constituée de 2 petits lobes situés autour de l'urètre juste au-dessus de veru montanum. Elle est le siège de l'hypertrophie bénigne de la prostate (environ 25% des cancers y naissent).
- **La zone périphérique** : elle siège dans les parties postérieures, latérales et apicales de la prostate, c'est la région qui est au contact du rectum. Elle est le siège de 70% des cancers.
- **La zone fibro-musculaire** antérieure, sans structure glandulaire.

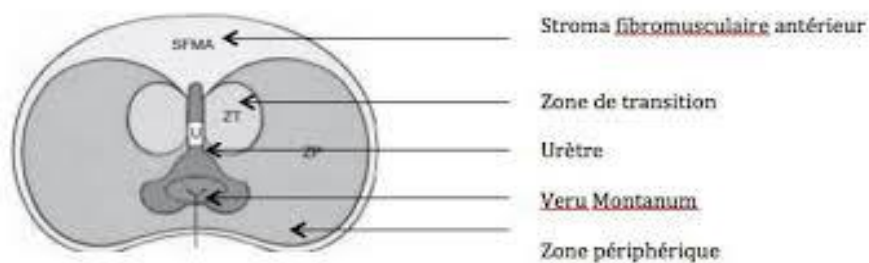


Figure 2. Anatomie zonale prostate coupe transverse, selon Seisen dans « Progrès en urologie »

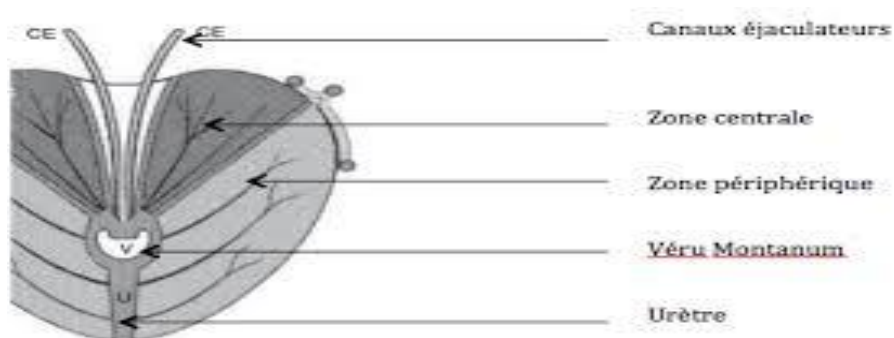


Figure 3. Anatomie zonale prostate en coupe coronale, selon Seisen dans « Progrès en urologie »

1.4. Vascularisation et innervation et drainage lymphatique de la prostate

a. Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle de la prostate est assurée par trois branches de l'artère hypogastrique :

L'artère prostatique qui irrigue les faces latérales et l'apex

L'artère vésicale inférieure qui irrigue la base de la prostate.

L'artère hémorroïdale moyenne qui irrigue la face postérieure.

b. Vascularisation veineuse

Les veines se jettent dans le plexus latéro-prostatique ou aboutissent les veines de l'urètre et le plexus de SANTORINI. Ainsi deux courants seront formés :

Supérieur : pour la base ; se draine dans la veine vésicale

Inférieure : pour les faces latérales ; se draine dans la veine honteuse interne

Ces deux veines se jettent dans la veine iliaque interne.

c. Innervation

L'innervation de la prostate est assurée par le plexus hypogastrique. Les fibres sympathiques adrénérquiques présentes dans toute la glande et l'urètre prostatique sont responsables du tonus du sphincter lisse, de la contraction du col vésical et de la capsule prostatique.

Les alpha bloquant Ce sont des médicaments de la dysurie, provoquant le relâchement du muscle lisse du col vésical et de prostate, abaissant la pression urétrale et facilitant l'évacuation vésicale par inhibition des récepteurs adrénérquique du col vésicale et du stroma de l'urètre prostatique. Le tissu adénomateux présente des récepteurs plus sensibles que ceux du tissu prostatique normal [5]

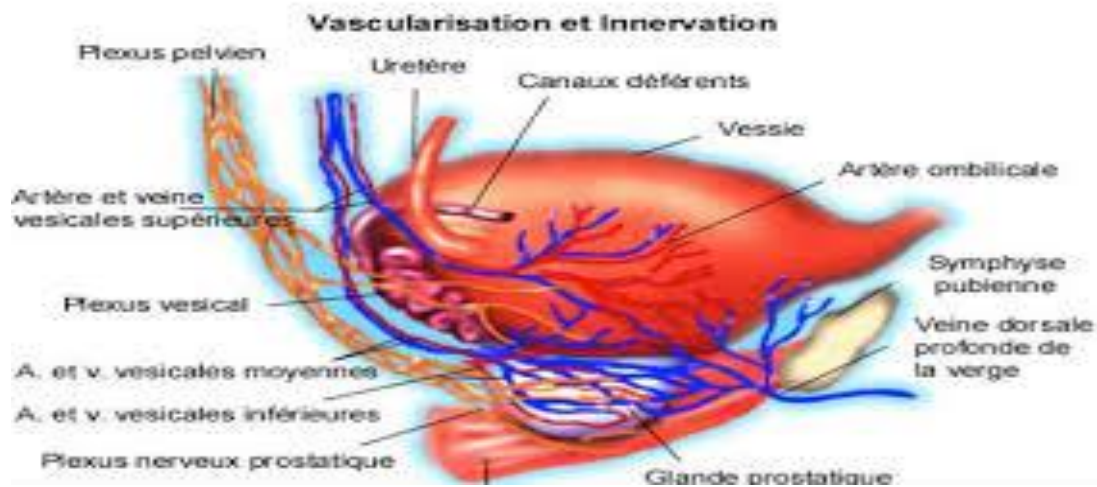


Figure 4. Vascularisation et innervation prostate, reconstruction en 3D, selon Debré

d. Drainage lymphatique

Les capillaires lymphatiques proviennent de fins vaisseaux lymphatiques que cheminent le long du stroma prostatique avant de se regrouper en réseaux pré lobulaires, de taille variable, puis perforent la capsule formant en réseau lymphatique péri prostatique.

Ce réseau donne naissance à plusieurs collecteurs qui forment quatre pédicules :

- Le pédicule iliaque externe, constitué d'un collecteur dépendant d'un nœud lymphatique iliaque externe, il draine la base et la partie haute de la face postérieure.
- Le pédicule iliaque interne (hypogastrique) satellite de l'artère prostatique, il draine les faces antérieure et latérales jusqu'aux ganglions iliaques internes.
- Le pédicule postérieur formé de deux troncs qui se jettent dans les nœuds lymphatiques sacrés latéraux et dans ceux du promontoire, il draine la face postérieure de la prostate.

- Le pédicule inférieure est satellite de l'artère honteuse, draine la face antérieure et se jette dans les ganglions pré-vésicaux.

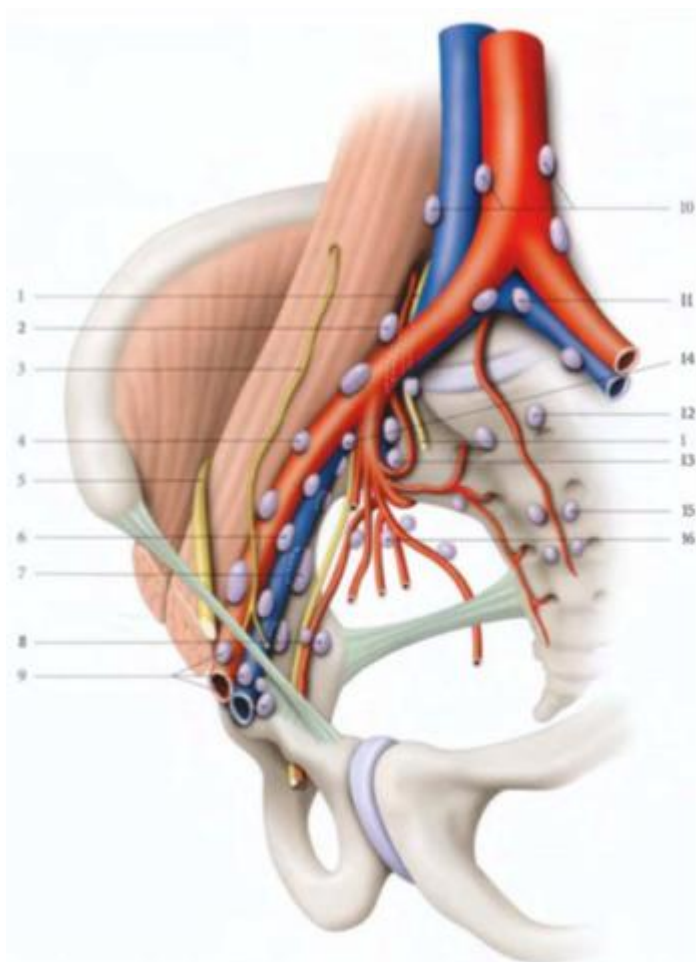


Figure 5. Drainage lymphatique de la prostate

2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La prostate est formée de glandes soutenues par un stroma et traversée par l'urètre, elle comporte des récepteurs hormonaux, alpha adrénergiques déterminant le rôle de la prostate sur le plan sexuel et le plan urologique :

Sur le plan sexuel, la prostate se comporte comme une glande exocrine. Son fluide représente 30% du volume total d'un éjaculat. La sécrétion prostatique est faite d'un fluide laiteux et légèrement acide (PH=6.5) en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations. Le liquide prostatique joue un rôle complémentaire en modifiant le PH trop basique des sécrétions séminales, qui pourrait nuire à la mobilité des spermatozoïdes, en provoquant des modifications de la viscosité et en favorisant la liquéfaction du sperme par son action protéolytique sur le coagulum. Son rôle protéolytique s'exprime également au niveau de la glaire cervicale pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes .

Sur le plan urologique, la prostate joue un rôle actif dans la miction par la levée active de la résistance importante qu'elle constitue, facilitant ainsi la miction. Tout cela se fait dans le cadre d'une synergie vésico-sphinctérienne .

La prostate est considérée comme un organe androgéno-dépendant dont la croissance, le maintien en état et la fonction sont avant tout sous la dépendance des niveaux de testostérone dans le plasma. Toutefois, il est à rappeler que la prostate normale fonctionne dans un environnement multi-hormonal et répond à une variété de facteur de croissance tels que EpidermalGrowth Factor (EGF) et TransformingGrowth Factor (TGF). Ces deux facteurs constituent les facteurs de croissance les plus étudiés en pathologie prostatique. Ils sont de nature non hormonale et agissent aussi bien sur la cellule normale que néoplasique de la prostate .

3. RAPPEL HISTOLOGIQUE

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comportant une cinquantaine de **glandes tubulo-alvéolaires** logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [7].

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

Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des cancers de la prostate prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale

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

stroma est constitué de cellules musculaires lisses.

La *capsule* est constituée d'une bande de collagène nettement individualisable sur le plan histologique, notamment au niveau des faces latérales et postérieure. Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono-dépendantes.

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

4. RAPPEL BIOCHIMIQUE

PSA initialement décrit sous le nom de gamma-sémino-protéine dans le plasma séminal, l'antigène spécifique de prostate (PSA « prostate specific antigen ») a été isolé du tissu prostatique par Wang en 1979. Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire 33-34 kD de 240 acides aminés, exclusivement produite chez l'homme dans les cellules épithéliales prostatiques. Sa concentration dans le fluide prostatique est d'environ 3 g/l (0,7 g/l de plasma séminal). Sa demi-vie est de 2,2 jours. [8]

Son rôle consiste à fluidifier le sperme et, de fait, faciliter la mobilité des spermatozoïdes. Une partie du PSA sécrété passe dans la circulation sanguine, la molécule étant détectée à des concentrations faibles. Une partie du PSA sanguin est libre (environ 70 %), l'autre associée aux protéines du sang (environ 30 %). On parle alors de « PSA libre » ou « PSA complexé ».

4.1. Prostate specific antigen (PSA) total et libre

La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est 4ng/ml. Dans l'étude PCPT, cette valeur seuil permettait d'obtenir une sensibilité de 93 % et une spécificité de 24 %. La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35% pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50-80% pour un PSA au-dessus de 10ng/ml. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA l/t) bas (< 15 %) est corrélé avec la présence d'un cancer. Une méta-analyse retrouvait une sensibilité de 95 % et une spécificité de 18 % pour une valeur seuil PSA l/t de 25 % pour des taux de PSA de 4 à 10ng/ml [8].

4.2. Densité du PSA

La densité du PSA rapportant le PSA total au volume prostatique total ou à celui de l'HBP améliore l'efficacité du PSA en situation de dépistage, dans la tranche 2,5 à 10 ng/ml. L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique exacte et du fait de la variabilité interopérateur de cette mesure évaluée entre 15 à 25 % [8]

4.3. Vélocité du PSA

Il existe 2 méthodes de mesure de la cinétique du PSA : la vélocité du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps. Le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois.

La cinétique du PSA est un facteur pronostique de survie après PT et après radiothérapie. Pour le diagnostic, les valeurs seuil de PSAV $> 0,75$ ou $0,5$ ng/ml/an ont été proposées. L'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic améliore la pertinence diagnostique du PSA total et du rapport PSA libre/PSA total [8]

II. Histoire naturelle du cancer de la prostate

1. Comment évoluent les cancers de la prostate

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est appelée adénocarcinome prostatique. Ces cellules transformées prolifèrent anormalement en envahissant les structures adjacentes et, peuvent acquérir la propriété de migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer des colonies de cellules tumorales prostatiques dans d'autres parties du corps. Ces colonies à distance de la prostate sont appelées métastases. Elles évoluent pour leur propre compte comme des tumeurs secondaires. Elles gardent certaines propriétés des cellules épithéliales prostatiques d'origine, comme la sécrétion de l'antigène prostate spécifique (PSA). Elles sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'organisation et la physiologie des organes ou structures qu'elles colonisent. Elles se développent principalement dans les ganglions lymphatiques et dans les os, mais, au cours de l'évolution de la maladie, d'autres sites anatomiques d'implantation sont possibles. [9]

2. Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate évolue sur plusieurs années que l'on peut diviser en 3 phases : [9]

La phase de cancer occulte

Une première phase, appelée cancer occulte ou latent, où les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal ou en imagerie (échographie ou IRM) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin du PSA. A cette phase, le cancer est microscopique. Il n'est pas détectable

par les outils actuels du dépistage. Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé lors du traitement des troubles mictionnels (difficultés pour uriner) entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate).

La phase de cancer localisé

Une deuxième phase, appelée cancer localisé, est caractérisée par un cancer confiné à la prostate, détectable à un stade précoce par des biopsies prostatiques réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement $> 4\text{ng/ml}$), soit parce que le toucher rectal révèle une induration nodulaire de la prostate. Le cancer, de part sa situation a priori exclusivement intraprostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical.

La phase de cancer avancé

La troisième phase correspond à un cancer avancé localement ou à distance (avec métastases) (Stade IV). Le diagnostic, confirmé par les biopsies prostatiques, est généralement facilement évoqué devant des signes cliniques urinaires (difficultés pour uriner, urines sanglantes...) ou les conséquences des métastases (douleurs osseuses...). La prostate est indurée avec une déformation de ses contours. Le taux sanguin du PSA est plus élevé qu'en cas de tumeur localisée. A partir de cette phase, le cancer ne peut plus être guéri définitivement. Une rémission plus au moins longue de la maladie peut être cependant obtenue, en particulier, par un traitement hormonal.

III. Facteurs de risque du cancer de la prostate

L'identification de facteurs de risque du cancer de la prostate, mais surtout de facteurs protecteurs contre son initiation, sa promotion et sa progression est un enjeu majeur de la recherche et de la lutte contre ce cancer.

Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein et l'origine ethnique (population de souche africaine comme les Afro-Américains ou les populations des Caraïbes). D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement [10]

1. L'âge

L'âge est le facteur de risque le plus important de cancer de la prostate, il reste exceptionnel avant l'âge de 50 ans, puis sa fréquence augmente régulièrement avec l'âge.

2. L'origine ethnique

Le risque de développer un cancer de la prostate pourrait être variable.

Les hommes noirs originaires d'Afrique sub-saharienne ont un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate que les caucasiens alors que les asiatiques ont le risque le plus faible, chez les afro-américains, les CaP se développent à un âge plus jeune et sont plus agressifs. En France, le taux d'incidence le plus fort est observé chez les hommes d'origine africaine ou antillaise.

3. Les antécédents familiaux et hérédité

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif (RR) aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints. Ainsi, le RR de développer un cancer prostatique est estimé à 2 pour les hommes dont un apparenté au 1^{er} degré est porteur d'un cancer de même nature. Il est de 1,7 pour les hommes ayant un apparenté au 2^{ème} degré porteur d'un cancer prostatique et de 8,8 lorsqu'il existe simultanément un apparenté au 1^{er} et au 2^{ème} degré. Par ailleurs, le risque pour un individu est d'autant plus élevé que le cancer est survenu à un jeune âge chez l'apparenté atteint. Ainsi, le frère ou le père d'un sujet atteint d'un cancer prostatique diagnostiqué avant 50 ans, et dont un parent du 1^{er} degré est également atteint, a un risque 7 fois plus élevé que le frère ou le père d'un sujet sans antécédent familial et dont le cancer a été diagnostiqué à 70 ans. Le RR de CaP est estimé à 4, 2,7 ou 0,8 si un parent du 1^{er} degré est atteint d'un cancer de prostate respectivement avant 65 ans, entre 65 et 74 ans ou après 74 ans.

4. Facteurs environnementaux : alimentation et autres facteurs

Depuis les années 1970, de nombreuses études se sont penchées sur le rôle des aliments dans la pathologie du cancer de la prostate. L'alimentation aurait en général un rôle à tenir dans 30 à 40% des cancers.

Le cancer de la prostate est plus fréquent en Occident que dans le Tiers-Monde vivant de façon traditionnelle. L'incidence la plus élevée se trouve chez les noirs américains (100,2 pour 100 000 habitants) et la plus basse chez les chinois de Shanghaï (1,8 pour 100 000 habitants). Il est intéressant de noter que lors des mouvements de populations, comme par exemple celui des chinois ou des japonais ayant quitté leur pays d'origine à destination de Hawaï ou des USA, la fréquence du cancer de la prostate augmente pour avoisiner celle du pays d'accueil sans toutefois

l'atteindre . C'est cette constatation qui a conduit à émettre l'hypothèse de facteurs environnementaux multiples mais notamment alimentaires, à l'origine du développement du cancer de la prostate.

a. Aliments à risque :

- L'analyse d'une quinzaine d'études rétrospectives sérieuses et de 5 études de cohorte portant sur 98 000 sujets a montré un lien entre l'absorption de graisses, en particulier issues de la viande rouge, et l'augmentation de fréquence du cancer de la prostate, multiplié de 1,8 à 3 selon les séries.
- Les viandes « rouges » et les charcuteries sont souvent incriminées comme étant des facteurs agressifs de la prostate à cause des acides gras saturés qu'elles contiennent. WILLET a démontré dans une étude (Willet WC, 2000), qu'une consommation de graisses supérieure à 33 % de l'AET (apport énergétique total ou total des calories de la journée) multiplie par 3 la mortalité par cancer de la prostate.
- Les produits laitiers sont une source d'acides gras saturés (selon le pourcentage de graisses contenus), de calcium et de polyamines (produits issus de la fermentation des bifido-bactéries). D'après SEILER N, 2003, les polyamines augmenteraient le PSA (croissance des cellules) et augmenteraient les douleurs osseuses (métastases).

b. Aliments protecteurs :

- Le thé vert est riche en catéchine (polyphénol) qui joue un rôle anti inflammatoire (frêne les métastases) est intéressant en diminuant de 50 % environ les métastases avec une consommation régulière (6 tasses de thé vert par jour selon une étude de YANG CS, 2000) à prendre en dehors des repas (pour ne pas être en compétition avec le fer qui nourrit les globules rouges).

- La grenade : est riche en anthocyanines et tannins (polyphénol). La grenade a un rôle antioxydant et diminue le taux de PSA. En jus, les polyphénols de la grenade sont mieux assimilés par l'organisme.
- Le curcuma : En Inde, on note que le cancer de la prostate est beaucoup moins fréquent grâce à la curcumine, molécule présente dans le curcuma qui joue un rôle anti-inflammatoire et qui stimule l'apoptose.
- Le soja : est riche en génistéine (polyphénol), famille des isoflavones, qui joue un rôle antioxydant et possède une activité oestrogénique.
- L'oignon rouge : contient du sélénium qui a un effet antioxydant. Selon l'étude de GOMBS G.F., 2004, une consommation de 200 microgrammes par jour de sélénium réduit de 63% l'incidence et la progression du cancer de la prostate.
- La tomate : est riche en lycopène qui est un puissant antioxydant. Selon une étude de A. VENKET RAO, 2006, une consommation de 7 à 8 mg par jour diminue le volume de la tumeur.
- La vitamine E : C'est un antioxydant des graisses poly-insaturées, pour lequel des études sont en cours. L' α -tocophérol est la forme la plus active de la vitamine E avec effets anti-prolifératifs. Si aucune étude épidémiologique n'a permis de trouver de corrélation entre la prise de vitamine E et le risque de cancer de la prostate, certains suggèrent [34] un bénéfice à la supplémentation en vitamine E, surtout chez les fumeurs.

5. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance

a. Les androgènes

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. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale. Le polymorphisme individuel du récepteur aux androgènes peut être à l'origine d'une sensibilité plus grande aux androgènes. Un nombre de répétitions CAG plus bas que la moyenne globale sur l'exon 1 du gène du RA augmente l'activité des RA et a été associé à une forte prévalence du cancer prostatique dans certaines études mais pas dans d'autres.

b. Alpha-réductase de type 2

Un polymorphisme du gène de l'enzyme 5-alpha réductase de type 2 (gène SRD5A2 localisé en 2p23) est fréquemment retrouvé dans les populations afroaméricaines et a été associé au risque de cancer de la prostate.

c. Œstrogène

L'aromatisation périphérique de la testostérone en œstrogènes et l'augmentation du rapport œstrogènes/testostérone au cours du climatère masculin « ANDROPAUSE » suggèrent également que les œstrogènes pourraient être impliqués dans la carcinogenèse.

d. Vitamine D

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate. 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.

IV. Moyens diagnostiques et thérapeutiques du cancer de la prostate

1. Diagnostique positif

2.1. Circonstances de découverte

1.1.1. Formes symptomatiques

La maladie peut être révélée par des symptômes qui témoignent généralement d'un cancer localement avancé ou métastatique. C'était le mode de découverte habituel avant la découverte du PSA

a. Troubles mictionnels

Dysurie, pollakiurie, impériosités mictionnelles avec ou sans fuites d'urine, voire rétention vésicale complète ou incomplète peuvent être révélateurs, isolément ou en association. Il s'agit rarement d'une hématurie typiquement initiale mais parfois totale. L'hémospermie et la dysérection sont rarement révélateurs.

Ces symptômes orientent d'emblée vers le bas appareil urinaire

b. Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale est parfois révélatrice en cas d'obstruction urétérale bilatérale et/ou urétrale, précédée généralement de troubles mictionnels négligés. Un drainage du bas appareil urinaire, voire une dérivation supra-vésicale par néphrostomie percutanée provisoire peuvent être nécessaires en urgence, le diagnostic étant affirmé secondairement à distance de l'épisode aigu.

c. Douleur

Des douleurs lombaires unilatérales ou bilatérales en rapport avec une obstruction urétérale par envahissement du trigone sont rares. Des troubles mictionnels sont généralement associés.

Des douleurs osseuses en rapport avec des métastases révélatrices sont un mode de révélation fréquent des stades avancés. Il s'agit plus volontiers de douleurs au niveau du bassin, du rachis dorsolombaire ou des côtes, localisations préférentielles des métastases du cancer de la prostate.

d. Autres symptômes

Il peut s'agit, selon les cas, d'un tableau de compression radiculaire (sciatique) ou d'une compression médullaire avec paraplégie nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence.

L'atteinte vertébrale siège plus souvent au niveau du thorax (52 % des cas) que dans la région lombosacrée (23 %) ou à plusieurs étages(19 %).

Une compression médullaire ou radiculaire en rapport avec une atteinte vertébrale et/ou une épidurite métastatique est rarement révélatrice du cancer de la prostate.

L'altération de l'état général, l'asthénie, l'amaigrissement, voire un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée sont rarement révélateurs.

Enfin il s'agit parfois du bilan étiologique d'un œdème du membre inférieur ou d'une thrombophlébite en rapport avec une compression veineuse ou lymphatique pelvienne.

1.1.2. Formes asymptomatiques

Les circonstances du diagnostic ont changé depuis la fin des années 1980 où le dosage du PSA est passé dans la pratique. Un dosage de PSA augmenté et/ou une anomalie au toucher rectal chez des hommes asymptomatiques sont devenus les modes de découverte habituels du cancer de la prostate.

a. Toucher rectal anormal

Le toucher rectal permet au clinicien d'examiner la prostate et de palper sa morphologie, sa taille et sa structure à travers la paroi rectale.

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

Une prostate tumorale a une consistance plus dure que la prostate normale et peut être nodulaire, l'absence d'induration au toucher rectal n'exclut pas la présence d'un cancer.

Associé au dosage de PSA la spécificité est meilleure et dépend de la valeur du PSA. Ainsi la valeur prédictive positive du toucher rectal suspect varie de 4 à 11 % quand le PSA est de 0 à 2,9 ng ml⁻¹, contre 33 à 83 % entre 3 et 9,9 ng ml⁻¹ ou au-delà.

b. Antigène spécifique de la prostate anormal

Le mode d'entrée dans la maladie est actuellement le plus souvent une augmentation du PSA, le dosage ayant été réalisé dans le cadre d'un dépistage (homme de 50 à 70-75 ans) ou devant des troubles mictionnels (quel que soit l'âge). Après vérification qu'il n'existe pas de facteurs qui modifient artificiellement le dosage et qui doivent être pris en compte pour l'interprétation de la valeur observée, des biopsies prostatiques seront effectuées, qui conduiront au diagnostic.

c. Imagerie anormale**➤ Anomalies à l'échographie prostatique**

L'échographie prostatique par voie sus-pubienne est trop imprécise pour pouvoir être interprétée et n'a donc aucun intérêt pour l'étude du parenchyme prostatique. C'est donc une consultation motivée par la découverte d'anomalies à l'échographie endo-rectale, réalisée chez un homme dans le cadre du bilan d'une

pathologie de voisinage (digestive) ou encore pour des troubles mictionnels.

Il est bien établi qu'aucune anomalie identifiée à l'échographie de la prostate n'est pas spécifique du cancer de la prostate. Le cancer peut être iso-, hypo- ou hyper-échogène, même si les nodules hypo-échogènes de la prostate périphérique sont plus souvent associés à la présence d'un cancer.

L'échographie endo-rectale de la prostate n'a donc pas lieu d'être prescrite dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate. Des biopsies ne seront effectuées qu'en cas d'anomalies au toucher rectal et/ou d'ascension du PSA, systématiquement réalisées en cas d'anomalie à l'échographie.

➤ **Autres anomalies radiologiques**

Exceptionnellement, le cancer de la prostate est découvert une anomalie évocatrice de métastase osseuse (image ostéo condensante sur des clichés du bassin, du rachis ou des côtes).

En effet ces patients atteints de maladie métastatique ont le plus souvent des douleurs. Dans tous les cas, toucher rectal, PSA et biopsies prostatiques (voire biopsies osseuses parfois en cas de lésion accessible) viendront affirmer le diagnostic.

d. Découverte histologique

➤ **Biopsie prostatique**

Le diagnostic du CaP suspecté devant une élévation du taux de PSA sérique et/ou une anomalie au TR repose sur une confirmation histologique par la réalisation de biopsies prostatiques.

Indications

Des biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes qui ont une suspicion clinique et/ou biologique de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal, élévation du PSA. Chez les hommes dont 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.

Préparation

Un lavement rectal est conseillé, et une antibio-prophylaxie est recommandée avant les biopsies pour limiter le risque de prostatite aigüe. L'antibio-prophylaxie peut se faire en une prise unique, une ciprofloxacine deux heures avant la réalisation des biopsies. Elle doit être prolongée sur plusieurs jours en cas de facteurs de risque infectieux : immunodépression, antécédent de prostatite ou de valvulopathie. L'examen cyto bactériologique des urines n'est pas recommandé, sauf en cas d'antécédent de prostatite ou de signe clinique urinaire irritatif. Les examens de coagulation sanguine ne sont pas recommandés, sauf en cas de troubles de la coagulation ou de traitement anticoagulant .

Nombre de prélèvement

En l'absence d'anomalie au toucher rectal (stade clinique T1), douze prélèvements écho-guidés sont recommandés. Pour chaque lobe, trois prélèvements périphériques (un à l'apex, un dans la zone médiane et un à la base) et trois prélèvements paramédians (un à l'apex, un dans la zone médiane et un à la base) sont réalisés. En cas d'anomalie au toucher rectal (stades cliniques T2 et T3) ou de nodule hypo-échogène de la zone périphérique, un prélèvement supplémentaire est recommandé dans la zone suspecte. Chaque site de prélèvement est inclus séparément avant d'être adressé au pathologiste. Lorsque le toucher rectal et le PSA sont très évocateurs d'un cancer localement très avancé (stade clinique T4), un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant .

Biopsie de saturation

Quelques études suggèrent que les biopsies de saturation (18 prélèvements ou plus) permettent d'optimiser la détection du cancer de la prostate. Les biopsies

de saturation pourraient avoir un intérêt soit en première intention lorsque la prostate est volumineuse, soit en deuxième intention après une première série négative ou lorsque les biopsies standard ont révélé un cancer microfocal (< 1 mm) potentiellement non significatif .

Biopsies sous Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Pour certains auteurs, l'IRM endo-rectale permet de détecter et de localiser les foyers de cancer dans la glande prostatique. Il existe différentes techniques d'IRM, incluant l'IRM dynamique et la spectroscopie. La sensibilité de l'IRM varie entre 60 et 96% et des études sont en cours pour déterminer la faisabilité des biopsies prostatiques guidées par IRM. Cette technique de biopsies prostatiques n'est pas recommandée en routine .

Répétition des biopsies

En cas d'atypie: Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) ou de doute quant à la présence de cellules cancéreuses sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée en suivant le protocole habituel de douze prélèvements. Cette deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois. Dans cette situation, le taux de détection de cancer par la deuxième série de biopsies est élevé, allant jusqu'à 50%. Le taux de cancer détecté est plus élevé lorsque les lésions d'ASAP sont associées à des lésions de PIN. En cas de lésions isolées de Néoplasie intra épithéliale (PIN), une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée à court terme, même s'il s'agit de PIN de haut grade. Cependant, une deuxième série peut être envisagée si la première série n'a pas été réalisée de façon optimale (nombre de prélèvements insuffisants). Le risque de cancer si la première série comprenait 6 prélèvements est de 21%, alors qu'il est de 13% si la première série comprenait 8 prélèvements ou plus. D'une manière générale, une deuxième série de biopsies prostatiques doit être considérée après une première série négative s'il

existe une suspicion persistante de cancer de la prostate (vélocité du PSA supérieure à 0,75ng/l, chute du rapport PSA libre/PSA total) ou si la première série n'a pas été réalisée de façon optimale. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies .

Diagnostic de certitude

Seul l'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic d'adénocarcinome prostatique après analyse des prélèvements de biopsie prostatique.

2. Bilan d'extension

2.1. Bilan clinique

Un examen attentif par le toucher rectal est essentiel. Il permet une estimation de l'extension locale de la tumeur (T). Il manque de précision car il est subjectif et sous estime le plus souvent l'étendue des lésions, comme l'ont montré les études comparant les données du toucher rectal et le stade réel anatomopathologique sur pièce de prostatectomie radicale : environ 50 % des cancers présumés localisés au toucher rectal (stade T2 clinique ou cT2) ont une extension extra-prostatique (stade T3 pathologique ou pT3). La surestimation est plus rare, dans 20 % des cas environ (tumeur de stade clinique T3 qui est en réalité une tumeur de stade pT2). La sensibilité du TR seul pour prédire le stade localisé est de 52 % et la spécificité est de 81 %. La spécificité et la sensibilité de l'échographie endo-rectale et de l'IRM paraissent nettement supérieures à celles du toucher rectal L'examen clinique comprend également la recherche de ganglions palpables, l'examen de l'appareil locomoteur, hépatique et pulmonaire.

2.2. Bilan paraclinique

➤ **IRM PELVIENNE**

Elle a pour rôle de diagnostiquer une extension extra-capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries .

L'inflammation, l'hémorragie post biopsie et l'expérience de l'opérateur affectent négativement cette fiabilité. Alors que la spectroscopie en améliore le rendement en combinant l'imagerie à l'étude du métabolisme tissulaire.

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

Les signes de franchissement capsulaire sont : · l'oblitération de l'angle prostato-rectal, · l'asymétrie des pédicules vasculaires et nerveux latéraux · l'irrégularité de la capsule en regard de la tumeur.

➤ **TDM ABDOMINO-PELVIENNE**

L'examen tomodensitométrique est recommandé pour les patients à risque intermédiaire ou élevé pour la détection d'une extension ganglionnaire. Les critères sémiologiques principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo- aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Le scanner est maintenant supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contreindication à l'IRM .

➤ **SCINTIGRAPHIE OSSEUSE**

La scintigraphie reste l'examen de référence pour la recherche de métastases osseuses par la présence de foyers d'hyperfixation. Sa limite reste sa faible spécificité.

➤ **IRM corps entier**

L'IRM corps entier a beaucoup progressé pour réduire le temps de l'examen et permettre la détection en routine des métastases osseuses . L'imagerie de diffusion est en cours de validation .

La spécificité est de 92 à 94 % . La sensibilité n'a pas encore été établie. L'utilité de cette IRM corps entier fonctionnelle de détection (« scinti-IRM ») est donc en cours de validation. Les indications de l'IRM corps entier sont celles de la scintigraphie osseuse. Il est maintenant établi depuis 15 ans que l'examen n'est pas indiqué en cas de PSA inférieur à 10 ng/ml .

Une indication plus récente a été proposée pour étudier la réponse aux nouveaux traitements des métastases osseuses, la scintigraphie osseuse et les radiographies conventionnelles ayant une fiabilité limitée dans l'étude précise de la réponse tumorale

➤ **PET SCAN**

A demander quand il y a une ré-ascension du PSA après un traitement, à la recherche d'une récurrence locale ou de métastase. Elle reste inférieure à la scintigraphie osseuse pour le diagnostic ou le suivi des métastases osseuses.

La technique est d'autant plus sensible et spécifique que le taux de PSA est supérieur à 2 ng/ml en cas de progression biologique après un traitement local

2.3. Classifications

➤ **Classification TNM 2016**

T

T0 : tumeur non retrouvée

T Tumeur primitive :

T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie

T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de

Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5

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

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

T2 : tumeur limitée à la prostate

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

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

T2c : tumeur atteignant les deux lobes

T3 : extension au-delà de la prostate

T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale ;

T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale

T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)

N Ganglions régionaux

NX : ganglions régionaux non évalués.

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale.

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

N1 mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

M Métastases à distance

MX : métastases à distance non évaluées.

M0 : absence de métastase à distance.

M1 : métastases à distance.

M1a : atteinte des ganglions non régionaux.

M1b : atteinte osseuse.

M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse.

➤ **Classification pathologique (pTNM)***

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.

pT2 : tumeur limitée à la prostate.

pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins.

pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des deux lobes

pT2c : tumeur bilatérale.

pT3 : extension extraprostatique.

pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical.

pT3b : atteinte uni- ou bilatérale des vésicules séminales.

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

➤ **R Reliquat tumoral postopératoire**

Rx : présence de résidu tumoral non évaluée.

R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique.

R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu).

R2 : reliquat tumoral macroscopique.

* pas de classification pT pour le stade T1 .

➤ **Grading tumoral**

Le système de grading défini par Gleason en 1966 comporte 5 grades architecturaux allant de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié). Compte tenu de l'hétérogénéité habituelle au sein d'une même tumeur, la différenciation est exprimée par le score de Gleason qui est calculé par la somme du grade des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur

étudiée, définissant ainsi 9 scores de 2 à 10..

Ce système de grading a été revu lors des conférences de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology), en 2005 puis en 2014. Pour une meilleure reproductibilité et une corrélation optimale avec les données pronostiques actuelles, il a été recommandé en 2005 de ne plus utiliser de score 2 (1 + 1) et d'éviter les scores 3 et 4.

La définition du grade 4, limité dans le système initial aux glandes fusionnées, a été étendue aux petites glandes mal formées à lumière difficilement visible, aux lésions cribriformes (initialement classées grade 3), et aux lésions gloméruloïdes.

Plusieurs défauts persistaient dans cette classification.

Tout d'abord, la presque totalité des cancers de la prostate diagnostiqués actuellement ont un score minimal de 6, correspondant à des cancers très bien différenciés. Il est de ce fait difficile pour les patients de comprendre qu'ils ont un cancer indolent, alors que leur score se situe dans la médiane de l'échelle de Gleason. De plus, le score de Gleason stricto sensu ne fait pas de différence entre les scores 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire).

Enfin, beaucoup d'études définissent comme « haut grade » les scores de Gleason 8 à 10, sans différencier les scores 8 par rapport aux 9—10, dont le pronostic n'est pas le même.

Pour pallier ces insuffisances, une nouvelle classification a été proposée par l'ISUP, avec les groupes pronostiques suivants (anatomopa) : la valeur pronostique de cette classification en 5 groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles. Il est recommandé d'utiliser cette nouvelle classification, en mentionnant dans un premier temps entre parenthèses le score de Gleason correspondant. L'association des grades sur biopsies et pièce opératoire a été récemment précisée .

Tableau 1. Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016. [131]

Groupe 1 : score de Gleason ≤ 6 Seulement des glandes bien formées, individualisées et discrètes
Groupe 2 : score de Gleason $3 + 4 = 7$ Glandes à prédominance bien formées avec moins de composante de glandes mal formées / fusionnées / cribriformes
Groupe 3 : score de Gleason $4 + 3 = 7$ Glandes à prédominance mal formées / fusionnées / cribriformes avec une moindre composante de glandes bien formées
Groupe 4 : : score de Gleason $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; $5 + 3 = 8$ - Seulement des glandes mal formées / fusionnées / cribriformes ou - Glandes à prédominance bien formées et moins de composante manquant de glandes ou - Principalement dépourvu de glandes et moindre composante de glandes bien formées
Groupe 5 : scores de Gleason 9–10 Absence de formations glandulaires (ou associées à de la nécrose) avec ou sans glandes mal formées / fusionnées / cribriformes

➤ **Classification de D'Amico**

Est aussi recommandée en parallèle au stade TNM, il s'agit de trois groupes à risques à pronostic différent : (Tableau 2)

Tableau 2. classification de D'Amico

Faible risque PSA $\leq$ 10 ng/mL, et score de Gleason $\leq$ 6, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b
Risque élevé PSA $>$ 20 ng/mL, ou score de Gleason $>$ 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

3. Moyens thérapeutiques

3.1. La chirurgie du cancer de la prostate

➤ **La prostatectomie totale**

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, qui offre le plus de garantie de contrôle carcinologique à long terme .

L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection.

Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT mais le bénéfice en survie globale n'est présent qu'en cas d'espérance de vie $>$ 10 ans . L'âge est un facteur insuffisant pour la décision thérapeutique et l'évaluation globale des comorbidités par des scores adaptés et validés est indispensable.

La PT est le seul traitement ayant montré une amélioration en survie globale et survie spécifique dans le traitement du CaP localisé en comparaison avec un

traitement conservateur dans un essai randomisé. [11]

Après un suivi de plus de 20 ans, la PT permettait de réduire toutes les causes de mortalité (réduction de la mortalité spécifique de 44 %), l'avantage le plus marqué était noté dans le groupe < 65 ans et pour les risques intermédiaires de D'Amico.

L'essai PIVOT ne retrouvait pas ces résultats après un suivi seulement de 10 ans, ce bénéfice n'était pas significatif dans le groupe à faible risque mais l'était pour les sous-groupes intermédiaires et de hauts risques.

Indications

Ses indications sont celles du traitement curatif d'un CaP localisé ou localement avancé. La prostatectomie totale est envisageable pour les tumeurs de risque faible, elle est indiquée pour les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée pour les tumeurs de haut risque avec la possibilité d'un traitement multimodal associé. [12]

Voies d'abord

La PT peut être réalisée par voie ouverte, rétropubienne ou plus anciennement périnéale.

Les approches mini invasives se sont développées : laparoscopie ou laparoscopie robot assistée (LRA). Malgré une augmentation importante de la PT LRA vs PTR en Europe et en Amérique du Nord, les différentes analyses ne mettent pas en évidence de différence nette en matière de contrôle carcinologique et de récupération de la continence ou érectile, ne montrant qu'un avantage en transfusion sanguine et durée d'hospitalisation en cas de chirurgie mini-invasive(13,14). Parmi tous les facteurs, la courbe d'apprentissage et le volume opératoire sont les déterminants majeurs de l'amélioration des résultats oncologiques et fonctionnels.[15]

Préservation nerveuse

Elle peut être effectuée chez la plupart des patients présentant un désir de conservation de leur fonction érectile en cas de CaP localisé .

La préservation n'est pas recommandée dans les cas de risque élevé de franchissement capsulaire (cT3 ou cT2, toutes les biopsies envahies du même côté, SG> 7). L'IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires permettent d'évaluer le risque de franchissement capsulaire et d'adapter le geste chirurgical . Une échelle (stades 1 à 4) du risque carcinologique de la préservation en fonction des données préopératoires et de l'imagerie permet de mieux définir la technique chirurgicale à utiliser . La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections.

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque.[16]

3.2. Hormonothérapie

Le cancer de la prostate est hormono-dépendant. En effet les Androgènes stimulent les cellules cancéreuses. L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate consiste à supprimer l'action des androgènes. Elle vise le ralentissement de l'évolution du cancer de la prostate. L'hormonothérapie utilise deux modalités :

a. La castration chirurgicale

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

b. La castration chimique

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

- Inhibiteurs de la sécrétion des androgènes

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

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

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

- La méthode compétitive

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

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

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

les anti- androgènes stéroïdiens. Les anti-androgènes non stéroïdiens ou anti-androgènes purs exercent une inhibition compétitive des androgènes sur tous leurs récepteurs (prostate, testicules, hypophyse, hypothalamus).

Cette inhibition au niveau hypophysaire et hypothalamique inhibe le rétrocontrôle négatif des androgènes et donc augmente la sécrétion de testostérone. D'où la nécessité de les associer avec la castration chirurgicale.

3.3. Radiothérapie

3.3.1. Généralités

La radiothérapie est l'un des trois traitements majeurs du cancer, aux côtés de la chirurgie et de la chimiothérapie. La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants (rayons X pour l'essentiel) pour détruire les cellules cancéreuses. Chaque année, 365 000 nouveaux patients sont pris en charge pour un cancer. Environ 175 000 sont traités par irradiation.

On considère que plus de 40 % des cancers guéris le sont grâce à la radiothérapie, seule ou associée aux autres traitements. La radiothérapie a vécu une véritable révolution technologique depuis les années 1990, les progrès observés permettant à la fois d'augmenter le taux de guérison et d'améliorer la tolérance.

Elle bénéficie de trois axes d'optimisation technique dont la résultante est un bénéfice clinique effectif: [17]

- meilleure définition de la cible tumorale grâce aux moyens d'imagerie utilisés dans la préparation des traitements ;
- optimisation de la distribution de la dose délivrée au volume à irradier, par l'utilisation de nouvelles modalités de délivrance (modulation d'intensité, qui devrait être possible au moins pour un tiers des traitements, radiothérapie stéréotaxique, dont les indications se précisent) ou par la diffusion de modalités d'accès encore trop restreint (curiethérapie,

protonthérapie);

- prise en compte des variations anatomiques en cours d'irradiation par les techniques de radiothérapie guidée par l'image, l'adaptation du volume pendant l'irradiation ou la synchronisation respiratoire.

3.3.2. Définitions

- **Les radiations ionisantes** sont des radiations capables de créer des ionisations dans la matière qu'elles traversent par « arrachement » d'électrons aux atomes des molécules du milieu.
- **Les photons** correspondent à des « grains » d'énergie sans masse, se déplaçant à la vitesse de la lumière et transporté par une onde électromagnétique. On distingue les photons gamma, produits lors de la désintégration des atomes radioactifs naturels ou artificiels (Co60 (cobalt) pour les appareils de télécobalt, Ir192 (iridium) et Cs137 (césium) pour la curiethérapie) et les photons X, produits lors des interactions électrons-matière. En radiothérapie, il s'agit de photons produits par les tubes à rayons X ou par les accélérateurs linéaires à usage médical. A énergie égale, photons gamma ou X ont des propriétés biologiques identiques : seules les distinguent leurs modes de production.
- **Les électrons** correspondent à des particules élémentaires de matière chargée négativement. Sa masse est environ deux mille fois plus petite que celle des particules constituant le noyau de l'atome (neutrons et protons); en radiothérapie, on utilise essentiellement des électrons produits par les accélérateurs linéaires (dans une gamme d'énergie allant de 4 à 32 MeV).
- **Le Gray (Gy)** est l'unité de dose en radiothérapie. Il s'agit d'une unité de dose absorbée, correspondant à une absorption d'énergie d'1 joule par Kg ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.Kg}^{-1}$). [18]

3.3.3. MÉCANISMES D'ACTION DES RADIATIONS IONISANTES

On distinguera successivement 4 phases successives (physique, chimique, cellulaire, tissulaire [18])

➤ La phase physique

Elle correspond aux événements physiques initiaux (ionisations, excitations) déclenchés par l'interaction des rayonnements incidents avec les atomes des molécules cellulaires. Ces événements se produisent avec une extrême rapidité (de l'ordre de 10^{-15} à 10^{-16} secondes).

- Interaction photons-matière : dans la gamme d'énergie des photons utilisés en radiothérapie, deux effets prédominent largement : l'effet Compton (énergie d'un photon incident transmise à un électron arraché à une couche périphérique d'un atome et à un photon dit « diffusé ») et l'effet photoélectrique (intégralité de l'énergie du photon incident est transférée à un électron arraché à une couche interne d'un atome, le réarrangement électronique qui s'ensuit entraîne l'émission soit d'un photon dit de « fluorescence », soit d'un électron Auger).

➤ La phase chimique

Elle correspond aux réactions chimiques consécutives aux réarrangements moléculaires produits lors de la phase physique. Cette phase se situe de 10^{-5} à 1 seconde après l'irradiation. Les réactions chimiques en cause vont conduire essentiellement à la rupture des liaisons de covalence et donc à des scissions au sein des molécules. Chaque fragment moléculaire emporte avec lui l'un des électrons de la liaison covalente : cet électron dit « célibataire » sur une couche périphérique confère au fragment (appelé « radical libre », noté par un « ° » : R°) une réactivité chimique élevée. Ces radicaux libres vont réagir entre eux et avec les molécules du milieu. A terme, les lésions moléculaires résiduelles après une cascade

de réactions chimiques correspondent le plus souvent à des ruptures et à des pontages moléculaires.

Dans ce contexte, la radiolyse de l'eau cellulaire joue un rôle majeur. L'ionisation d'une molécule d'eau conduit en effet à deux radicaux libres hautement réactifs ; $\text{HO}^\bullet$ (oxydant) et $\text{H}^\bullet$ (réducteur), et à la libération d'un électron dit « aqueux ». On estime habituellement qu'environ deux tiers des effets des radiations ionisantes sont liés à l'action des radicaux libres libérés par la radiolyse de l'eau.

L'irradiation agit au niveau de la membrane cellulaire sur la perméabilité et en induisant des chaînes de réactions encore incomplètement connues, par l'intermédiaire de la dégradation des phospholipides (peroxydation lipidique).

L'irradiation agit au niveau du cytoplasme sur les ribosomes et les mitochondries : ce site d'action semble peu important.

Par contre, ce sont les lésions de l'ADN (acide désoxyribonucléique) du noyau qui vont être responsables des effets biologiques des radiations ionisantes.

Ces lésions de l'ADN peuvent être :

- directes, liées à l'interaction d'un électron d'ionisation avec la molécule d'ADN,
- ou le plus souvent indirectes, par l'intermédiaire des radicaux libres créés par la radiolyse de l'eau.

Une dose de 1 Gy crée au sein de l'ADN d'une cellule :

- 40 lésions « double brin » (ruptures des deux chaînes de l'ADN) ;
- de 500 à 1 000 lésions « simple brin » (ruptures d'une seule chaîne) ;
- de 1 000 à 2 000 lésions de base ;
- et environ 200 pontages (ADN-ADN ou ADN-protéine).
- Les lésions « double-brin », les plus graves et les plus difficiles à réparer pour la cellule, sont classiquement considérées comme les principales

lésions responsables de l'effet (cellulaire) léthal des radiations ionisantes.

➤ **La phase cellulaire**

Elle se situe dans les heures suivant l'irradiation. Les lésions cellulaires sont la conséquence principale des lésions de l'ADN du noyau. Ces lésions cellulaires vont largement dépendre des capacités et des modalités de la réparation de l'ADN lésé.

- Réparation complète :

Les lésions radio-induites, même les plus sérieuses (lésions double brin) sont susceptibles d'être réparées.

Ces lésions peuvent être réparées complètement, permettant une restitution « ad integrum » du génome de la cellule irradiée, et la poursuite normale de la vie et de la division cellulaire.

- Réparation fautive :

Malgré les performances des enzymes de réparation de l'ADN, celles-ci peuvent laisser persister des erreurs en reconstituant un ADN « fautif ». Certaines de ces altérations (correspondant à des mutations) n'empêchent pas la cellule de vivre et de se multiplier.

Dans leur grande majorité, ces mutations sont récessives et, portant sur un seul chromosome, n'ont aucun impact biologique.

Le danger théorique viendrait des mutations dominantes, qui sont rares. Par ailleurs, des mutations survenant ultérieurement, quelle que soit leur cause, peuvent, en s'ajoutant à la mutation radio-induite initiale, entraîner la cellule vers un processus de cancérisation secondaire.

De même, certaines mutations de cellules germinales peuvent être responsables d'anomalies génétiques dans la descendance de l'individu irradié.

- Mort cellulaire :

En radiothérapie, c'est la mort cellulaire tumorale qui est le but recherché (tout en évitant la mort des cellules normales).

En effet, la différence de comportement entre une cellule normale, qui répare, et une cellule cancéreuse, qui ne répare pas ou répare mal les radiolésions, permet d'utiliser les radiations ionisantes de façon indirectement sélective, en entraînant la mort des cellules et le maintien des cellules normales. Ce phénomène est appelé effet différentiel.

Les lésions sont dites létales si elles sont irréparables et touchent des fonctions vitales pour la cellule.

Elles sont dites sublétales si elles ne sont pas individuellement létales, et sont réparables. Ce n'est que leur accumulation dans une cellule qui aboutit à la mort de celle-ci.

Les lésions potentiellement létales entraînent la mort de la cellule après une division rapide, mais peuvent se réparer si les conditions survenant après l'irradiation sont favorables (pH...). Différents types de mort cellulaire sont décrits après irradiation.

- La mort immédiate est rare et se produit après une irradiation à très haute dose (plusieurs centaines de Gy), ou si les lésions de l'ADN sont létales d'emblée, ou par l'intermédiaire du phénomène d'apoptose.
- la plupart du temps, la cellule irradiée cesse de se diviser après une ou plusieurs mitoses : c'est le phénomène de mort mitotique différée ; la cellule continue à vivre jusqu'à la division suivante (c'est une mort en mitose). Dans certains cas, la cellule peut se diviser un certain nombre de fois, mais finalement le clone est abortif, ce qui correspond à une perte de la capacité d'une cellule à proliférer de façon infinie (cela explique le délai

observé entre l'irradiation et la régression clinique du volume tumoral).

- l'apoptose est une mort cellulaire programmée, active, qui fait partie du processus normal du développement cellulaire. L'apoptose radio-induite nécessite un fonctionnement normal du gène p53. De plus, d'autres gènes radioinductibles entraînent de façon inéluctable la cellule dans le cycle de l'apoptose.

➤ **La phase tissulaire**

Elle correspond aux conséquences des lésions cellulaires au niveau des agencements complexes de cellules que sont les tissus ou organes. Ces conséquences peuvent s'observer de plusieurs jours à plusieurs années après l'irradiation.

On distingue habituellement les effets tissulaires précoces et les effets tardifs

- Les effets tissulaires précoces : ils correspondent en règle générale à des tissus se renouvelant activement. Dans ces conditions, le déficit cellulaire radio-induit se démasque rapidement.

Il faut noter que la majorité des tumeurs malignes se comportent comme des tissus proliférant rapidement.

- Les effets tissulaires tardifs : ils correspondent en règle générale à des tissus proliférant lentement (voire pas du tout).

Dans ces conditions, le déficit cellulaire peut se révéler des mois, voire des années, après l'irradiation.

Il faut noter que la majorité des tumeurs malignes se comportent comme des tissus proliférant rapidement.

- Les effets au niveau des organes sont multiples car ils comportent souvent plusieurs types tissulaires.

3.3.4. FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFET DES RADIATIONS

- La radiosensibilité intrinsèque : c'est la capacité qu'à une cellule de réparer ou non les radiolésions qui la rend radiosensible (si elle ne répare pas les radiolésions), ou radiorésistante (si elle répare les radiolésions).
- Le cycle cellulaire : Il se décompose en 4 phases : la phase G1, qui suit la mitose et dont la durée est variable ; la phase S, pendant laquelle l'ADN est répliqué ; la phase G2 ; la phase de mitose M. les cellules qui ne se divisent pas sont dites hors cycle, ou en G0. La radiosensibilité est maximale durant les phases G2 et M, minimale en S. l'irradiation provoque un ralentissement de la synthèse de l'ADN, donc un allongement de la phase S, et un blocage temporaire des cellules en G2, avec un retard à la mitose et une synchronisation cellulaire.
- L'effet oxygène : la présence d'oxygène est indispensable à l'action biologique des radiations ionisantes
- Le facteur temps : ils comprennent **le fractionnement** et **l'étalement** d'une irradiation.

Le fractionnement est le nombre de fractions (ou de séances) d'une irradiation. Il comprend également l'intervalle de temps entre deux fractions. Le fractionnement conventionnel est une fraction par jour de 2 Gy. Il permet la restauration de l'ADN des cellules normales grâce aux systèmes enzymatiques de réparation. Il est un élément important de la survenue ou non des complications tardives.

Le bifractionnement (2 séances par jour) permet de délivrer à chaque séance une faible dose, moins toxique pour les cellules normales qui réparent, et plus toxique pour les cellules tumorales qui réparent mal. On protège donc les tissus sains tout en délivrant une dose d'irradiation efficace à condition que les deux

séances soient espacées d'au moins 6 heures.

Les différents protocoles de traitement utilisent soit une augmentation du nombre de fractions (hyperfractionnement) pour des traitements curatifs, soit une diminution du nombre de fractions (hypofractionnement) pour des traitements plus palliatifs en recherchant rapidement l'effet désiré (antalgique par exemple) avec peu de séances de traitement.

L'étalement est la durée totale du traitement. La plupart des tumeurs prolifèrent rapidement. En réduisant l'étalement (accélération), on dépasse la prolifération des cellules tumorales, leur destruction est plus importante. Ainsi, il est possible de modifier l'efficacité biologique d'une irradiation en agissant sur les facteurs temps.

Un allongement du temps de traitement (protraction) est utilisé dans le cadre de traitements plus palliatifs dit « splitcourse ».

L'étalement est un élément important de la survenue ou non des complications aiguës.

3.3.5. DIFFÉRENTS TYPES DE RADIOTHÉRAPIE

➤ La radiothérapie externe

C'est de très loin la forme d'irradiation la plus utilisée. Elle fait appel à un équipement lourd, les accélérateurs de particule. Les appareils de cobalthérapie sont remplacés dans la quasi-totalité des centres par les accélérateurs linéaires de particule.

La source d'énergie est à distance du volume à irradier. Les radiations ionisantes traversent l'air, puis les tissus sains et déposent leur énergie en profondeur, détruisant ainsi les cellules tumorales. La multiplication des faisceaux d'irradiation permet de concentrer l'énergie dans la tumeur et de ne pas irradier à haute dose les tissus sains traversés.

La radiothérapie de conformation est de plus en plus utilisée et demande l'acquisition d'un équipement lourd qui associe un accélérateur linéaire (avec un système de collimation permettant d'obtenir un faisceau de forme complexe grâce à l'interposition dans le faisceau primaire de lames ou « collimateur multilames ») et un système informatique sophistiqué permettant l'acquisition des images anatomiques en trois dimensions. Des moyens de contention (masques, matelas...) et de vérification du repositionnement du patient (imagerie portale) permettent d'assurer une reproductibilité parfaite de l'installation d'un jour à l'autre.

Le choix du rayonnement est fonction de la localisation de la tumeur. Les lésions superficielles peuvent être traitées par des électrons qui pénètrent sur quelques centimètres. Les lésions plus profondes sont traitées par des photons, d'énergie variable de 5 à 25 MV [18]

➤ La curiethérapie

Cette méthode d'irradiation utilise des sources radioactives mises en place à l'intérieur de l'organisme. On distingue la curiethérapie interstitielle (les sources sont placées à l'intérieur du tissu à irradier) et la curiethérapie endocavitaire ou intraluminale où les sources sont introduites dans une cavité naturelle au contact ou à faible proximité du tissu à irradier. Durant le temps pendant lequel les sources sont à l'intérieur de l'organisme, l'irradiation est continue. Elle dure de quelques minutes à quelques jours, en fonction du débit utilisé (haut débit = quelques minutes), et de la dose à délivrer .

L'intérêt de la curiethérapie par rapport à l'irradiation externe est de délivrer en un faible laps de temps une dose forte dans un très petit volume, car la dose chute très vite en périphérie du volume irradié. [18]

➤ **La radio-immunothérapie ou radiothérapie interne**

De développement plus récent, elle utilise comme vecteur d'un agent irradiant un anticorps monoclonal dirigé contre une structure spécifiquement portée par une cellule tumorale. Le but est d'irradier de façon sélective la cellule tumorale, grâce à un isotope radioactif lié à l'anticorps monoclonal. Une fois l'anticorps fixé sur la cellule tumorale, l'isotope, choisi pour son rayonnement puissant mais peu pénétrant (quelques microns) va irradier la cellule tumorale sans endommager les tissus sains. [18]

3.4. Surveillance active

L'intérêt de la surveillance active (SA) chez un nombre croissant de patients en alternative au traitement curatif immédiat est aujourd'hui démontré. Le principe consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué, à condition que le patient en soit demandeur et que sa tumeur soit cliniquement localisée et à faible risque de progression. L'objectif principal de la SA est d'éviter ou de retarder un traitement local et ses éventuels effets secondaires à des patients dont le cancer sera peu ou pas évolutif. Cela nécessite donc une sélection et une surveillance rigoureuse des patients

Critères de sélection pour la surveillance active

Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre.

Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte).

Le but de ces critères étant de sélectionner au mieux la population à bas risque sans restreindre de façon drastique le nombre de patients éligibles.

Les recommandations européennes considèrent comme éligibles à une surveillance active les cancers de la prostate à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital :

PSA < 10, Gleason 6, 1—2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des carottes

Modalité de surveillance

Les modalités de la surveillance active sont variables d'une série à l'autre. Cependant, elles incluent

systématiquement un contrôle régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de doublement), un TR tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 24 mois après la biopsie initiale.

Traitement actif

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

Gleason ≥ 7

≥ 3 biopsies positives

> 50 % de cancer sur une carotte biopsique

3.5. Abstention-surveillance (watchful waiting)

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

3.6. Chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement de référence utilisé lors de la résistance à la castration (40). Les molécules efficaces dans le traitement font parties de la famille des taxanes. Ces agents antinéoplasiques se fixent aux microtubules, constituants de base du fuseau mitotique. Ils stabilisent et empêchent sa dépolymérisation, bloquant ainsi le cycle cellulaire en phase M.

a. Chimiothérapie première ligne

Le taxane utilisé en première ligne dans la prise en charge du CRPC est le docetaxel. Il est administré par voie intra veineuse en perfusion courte (une heure), la posologie étant de 75 mg/m² par administration toutes les trois semaines associée à 10 mg de prednisone. Le traitement par docetaxel doit être mis en place chez des patients présentant au moins deux augmentations successives du PSA sérique par rapport à une valeur antérieure et que cette valeur soit supérieure à 5ng/mL. L'initiation d'un tel traitement doit se faire chez les patients métastatiques symptomatiques. Il n'y a pas d'indication chez les patients en échappement hormonal non symptomatiques.

b. Chimiothérapie de seconde ligne

En traitement de seconde ligne, la mitoxantrone possède une indication (en association avec des corticoides) dans les formes avancées du cancer de la prostate. La mitoxantrone est une molécule cytostatique appartenant à la famille des anthracénediones de synthèse. Elle agit comme agent intercalant au niveau de l'ADN et exerce une activité cytotoxique sur les cellules en phase de prolifération. Dans le cancer de la prostate, elle est utilisée en traitement palliatif à une posologie usuelle de 12 mg/m², par perfusion intraveineuse courte, toutes les trois semaines [19].

PATIENTS ET METHODES

I. PATIENTS

Nous avons mené une étude rétrospective sur les dossiers des malades suivis pour cancer de la prostate au sein du service de radiothérapie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période allant de janvier 2012 jusqu'à décembre 2015.

Les patients ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

1. Les critères d'inclusion :

- Cancer de la prostate histologiquement confirmé
- Cancer de la prostate non métastatique
- Les malades ayant un dossier médical complet

2. Les critères d'exclusion :

- Les malades perdus de vue
- Les malades n'ayant pas bénéficié de radiothérapie au cours de leur traitement

II. METHODES

La méthode d'exploitation des dossiers a consisté en l'établissement d'une fiche d'exploitation en se basant sur les données de la littérature pour recueillir le maximum de données épidémio-cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques.

Pour aborder cette étude nous avons utilisé une fiche d'exploitation (annexe I) regroupant les éléments suivants :

- L'identité, l'âge, l'index du patient, la date de sa première consultation
- Le motif de consultation
- Les antécédents, les facteurs de risques

- Les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique
- Les données histologiques
- Stade anatomoclinique
- Le bilan radiologique (échographie, TDM, IRM)
- Le bilan biologique (PSA)
- Les traitements instaurés (médical, chirurgical, radiothérapie, thérapie ciblée et hormonothérapie)
- L'évolution à court et à long terme ainsi que le bilan de contrôle

1. Analyses statistiques :

La saisie des données a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe1), l'analyse statistique des données a été effectuée sur le logiciel SPSS.

2. Considération éthique :

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

RESULTATS

Pendant la période de l'étude (Janvier 2012 – Décembre 2015) on note :

- 196 patients ont été admis durant cette période pour prise en charge du cancer de la prostate
- 96 patients ont été admis dans l'étude

I. Epidémiologie

1. Incidence du cancer de la prostate

Durant notre période d'étude, nous avons colligé 96 patients atteints du cancer de la prostate. soit une moyenne de 24 cas par an et nous avons remarqué une augmentation du nombre de cas au fil des années soit respectivement 11 cas, 22 cas, 30 cas, puis 33 dans la dernière année. (Figure 6)

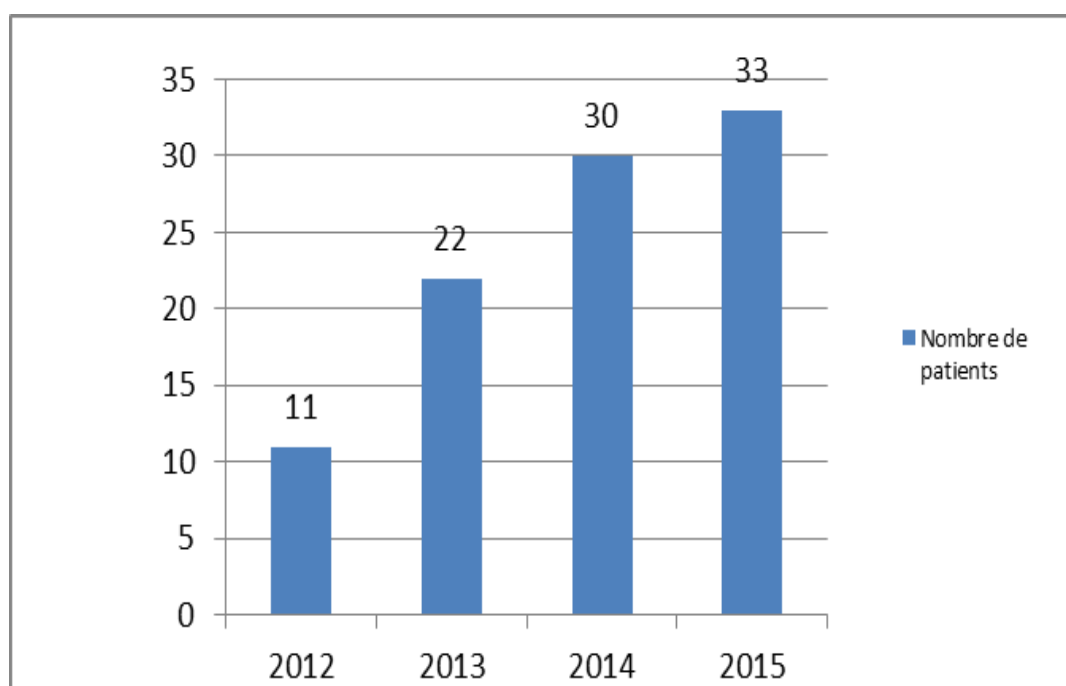


Figure 6. Répartition des patients selon les années.

2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 69 ans avec des extrêmes allant de 48 ans à 84 ans.

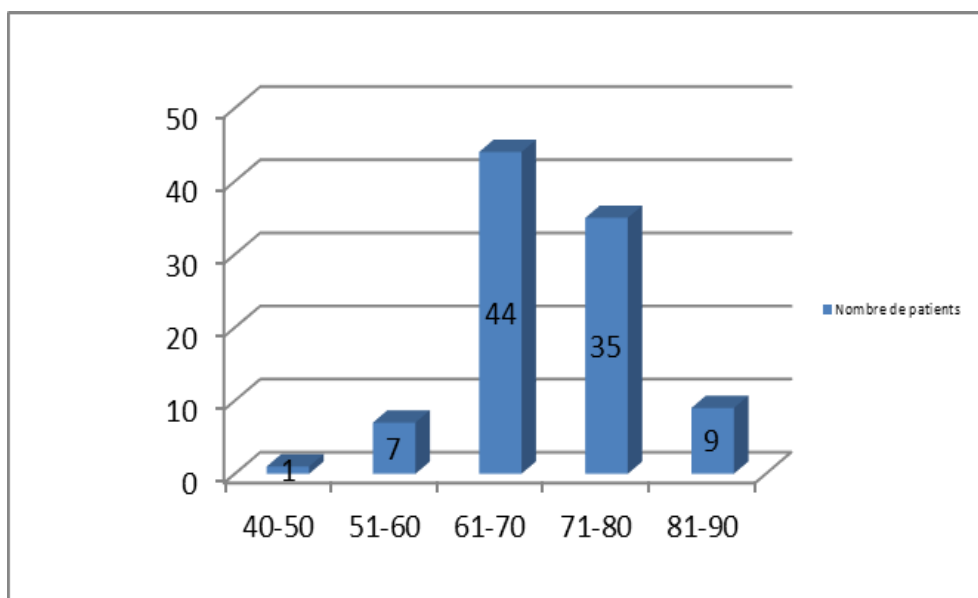


Figure 7. Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.

3. Type de couverture sociale

79 % de nos malades bénéficiaient du Régime d'Assistance Médicale aux Economiquement Démunis (RAMED) alors que 19 % étaient mutualistes, et 2% payants. (Figure8)

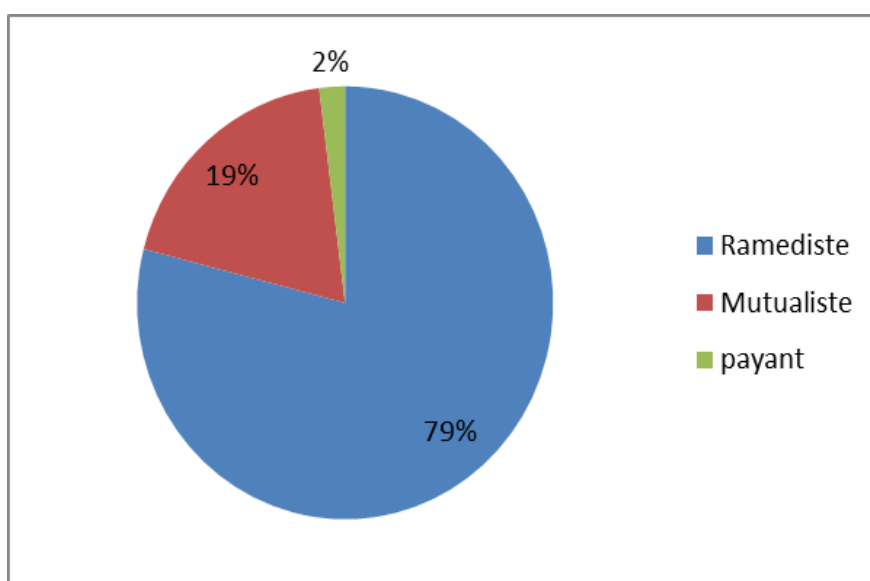


Figure 8. Répartition selon le type d'assurance maladie.

II. Données cliniques

1. Délai de consultation

Le délai de consultation était en moyenne de 9,5 mois, avec un minimum de 1 mois et un maximum de 32 mois.

2. Signes fonctionnels

Les symptômes ayant motivé la consultation étaient majoritairement représentés par la dysurie et la pollakiurie, présents respectivement chez 55,2 % et 44,8% de nos malades. Le reste des symptômes est répartis comme suit :

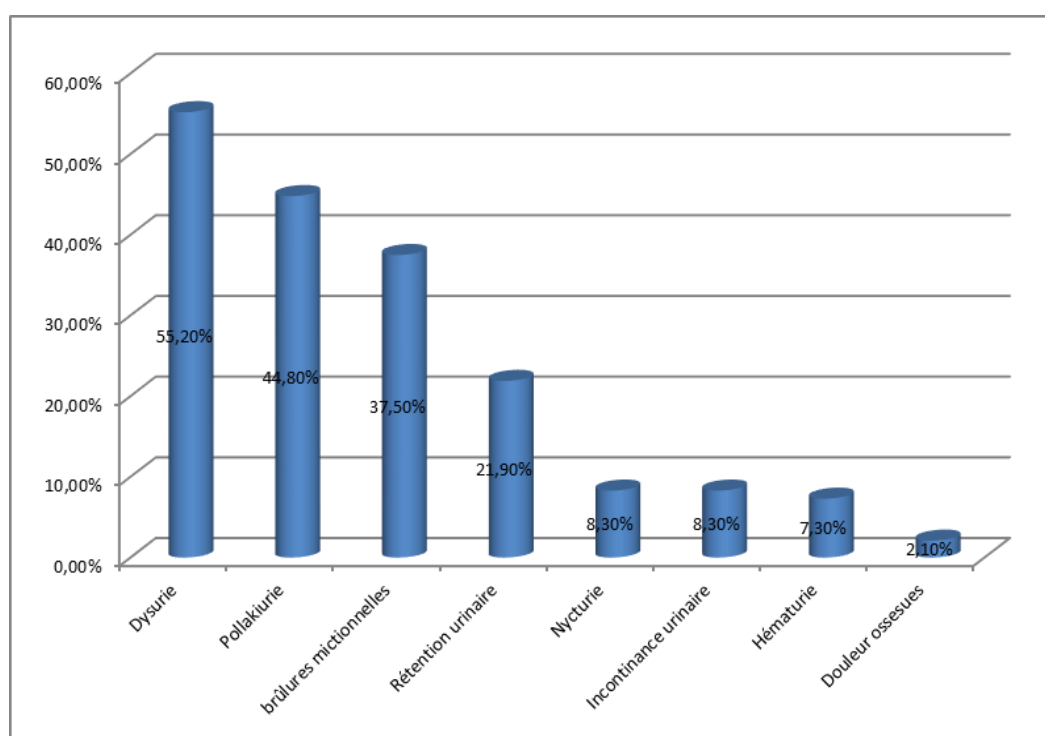


Figure 9. Répartition des patients selon les signes cliniques

3. Données de l'examen clinique

3.1. Performance status

L'échelle de performance status était évaluée chez tous les patients à leur première consultation (Figure10)

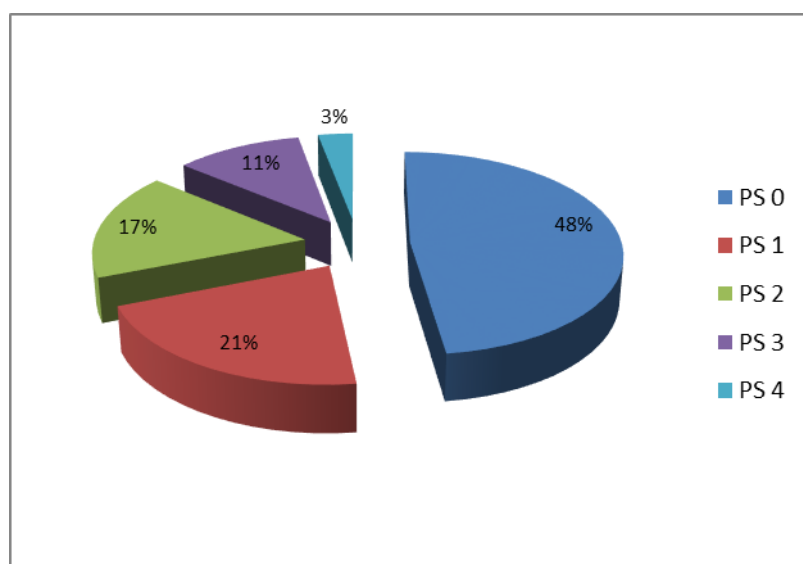


Figure 10. Répartition des patients en fonction de leur performance status

3.2. Toucher rectal

Le toucher rectal était normal chez 40% des patients et anormal chez les 60% restants chez qui on a retrouvé une prostate nodulaire, un blindage vésico-prostatique et une prostate indurée respectivement chez 30,6%, 15,9% et 13,5% des cas. (Figure11)

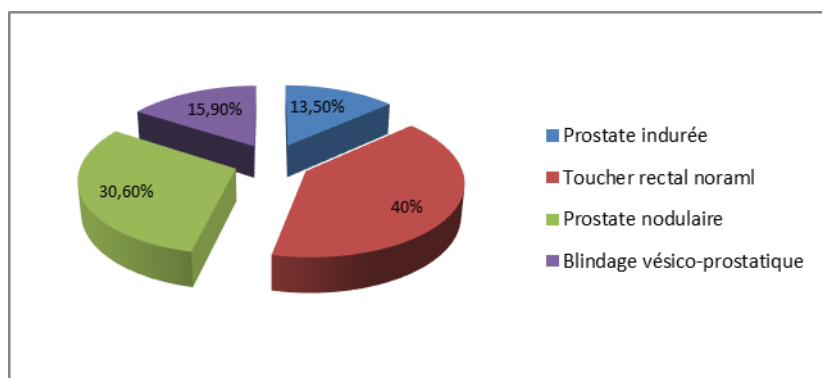


Figure 11. Répartition des patients selon les données du toucher rectal.

III. Bilan à visée diagnostique

1. Données biologiques

Nous avons retrouvé la valeur du taux de PSA initial chez tous nos patients .La valeur minimale de PSA dans notre série est de 6 ng/ml, la maximale étant à 479 ng/ml.

Nous avons regroupé nos résultats en tranches (figure 12):

- Taux de PSA inférieur à 10 ng/ml chez 14,58% des cas soit 15 cas.
- Taux de PSA de 10 à 20 ng/ml ($10 < \text{PSA} \leq 20$) chez 31,25 % des cas soit 30 cas.
- Taux de PSA supérieur à 20 ng/ml ($\text{PSA} > 20$) chez 54,16% des cas soit 51 cas.

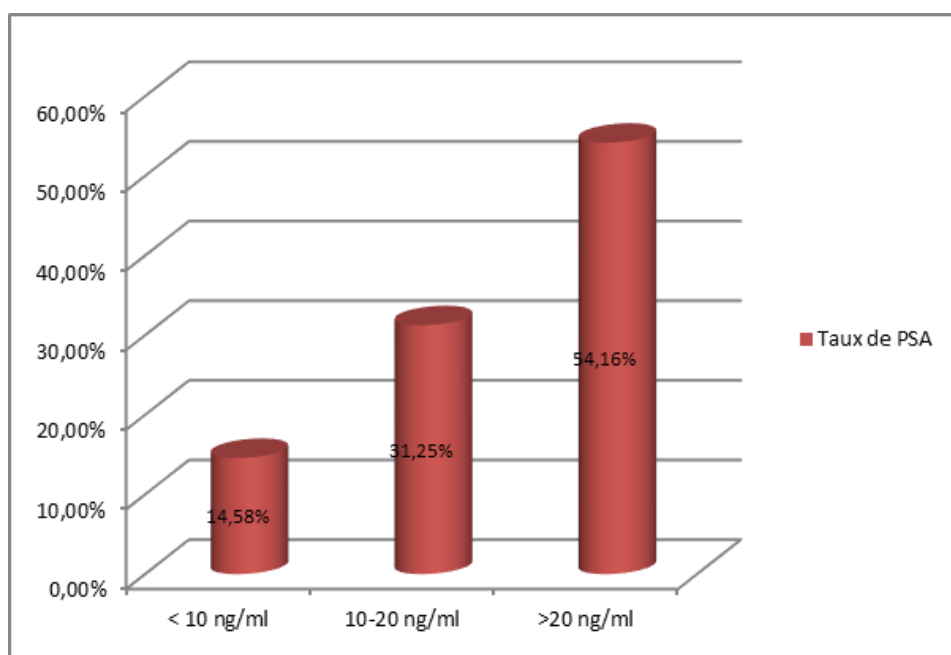


Figure 12. Répartition des patients selon leurs taux de PSA initia

2. Données de l'imagerie

2.1. Données de l'imagerie par résonance magnétique pelvienne :

L'imagerie par résonance magnétique pelvienne a été réalisée chez 54 patients (56,25%). Elle a permis de préciser la localisation tumorale, et son aspect .La tumeur apparait hétérogène, hypo signal en T2.

L'imagerie par résonance magnétique a montré une atteinte d'un lobe chez 39% des cas, un envahissement des 2 lobes chez 47% des cas, une extension à la capsule chez 36,5% des cas, une atteinte des vésicules séminales chez 13,5% des cas ,une atteinte des espaces péri prostatiques chez 15,6% des cas et une atteinte des organes de voisinage chez 11,5% des cas (figure 13).

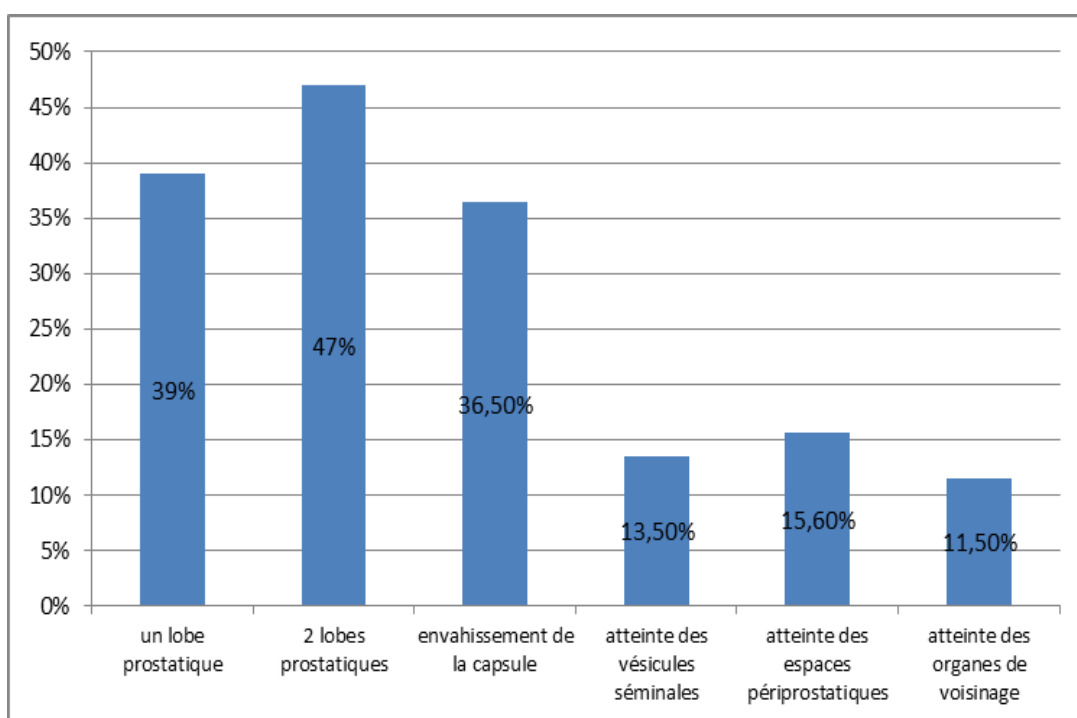


Figure 13. Répartition des malades selon l'étendue tumorale observée à l'IRM pelvienne

2.2. Données de la tomodensitométrie pelvienne

44 patients ont bénéficié d'une TDM pelvienne qui a permis de préciser le volume et l'étendue de la tumeur. Ainsi, elle a mis en évidence des lésions hyperdenses avec une prostate augmentée de volume chez 59% des cas, une atteinte des vésicules séminales a été enregistrée chez 18,18% des patients, l'infiltration de la graisse péri-prostatique et celle des organes de voisinage a été observée respectivement chez 18,18% et 4,54% des cas (Tableau 3).

Tableau 3. Répartition des patients selon l'étendue tumorale montrée au scanner pelvien

	Nombre de cas	Pourcentage
Prostate augmentée de volume	26	59%
Atteinte de la graisse de voisinage	8	18,18%
Atteinte des vésicules séminales	8	18,18%
Atteinte des organes de voisinage	2	4,54%

3. Diagnostic histologique

3.1. Type de prélèvement :

Dans notre série l'étude histologique a été réalisée essentiellement sur les prélèvements de carottes prostatiques chez 82 cas soit 88,8% suivie par la pièce de prostatectomie chez 9 cas soit 9,6 %, autres 5% (Figure 14).

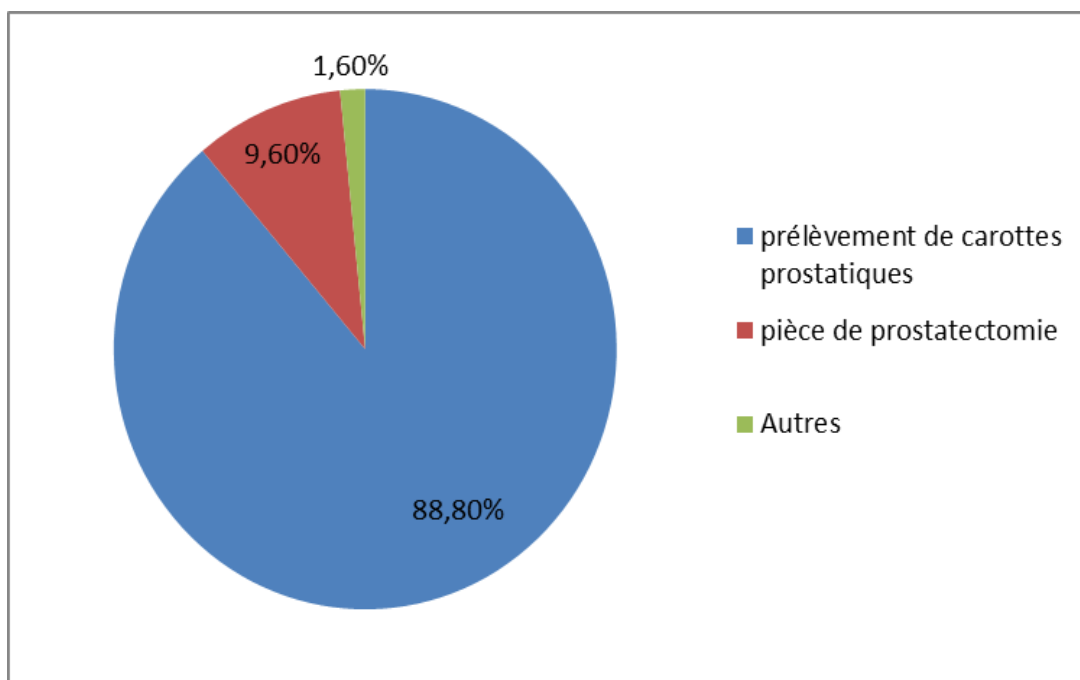


Figure 14. Répartition des types de prélèvement

3.2. Type histologique

L'adénocarcinome a été retrouvé chez 95 patients soit 98,95% et a constitué le type histologique le plus fréquent. Par ailleurs, un seul cas de carcinome indifférencié a été colligé (soit 1.04% des cas)

3.3. Différenciation du cancer de la prostate

La différenciation a été étudiée chez tous les patients (Figure 15)

- 38 cas (39.6%) étaient bien différenciés
- 51 cas (53.1%) étaient moyennement différenciés
- 6 cas (6.1%) étaient peu différenciés
- 1 cas (1.2%) était indifférencié

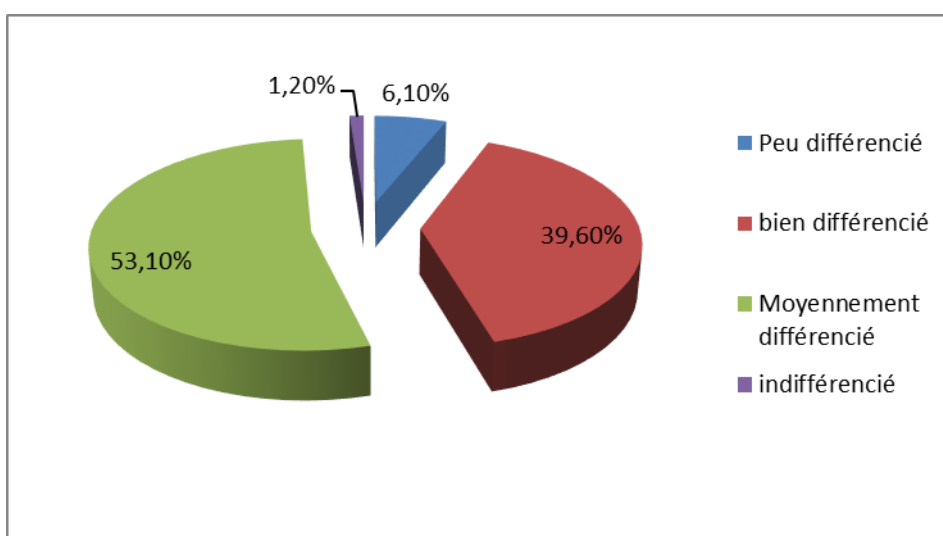


Figure 15. Répartition selon la différenciation cellulaire

3.4. Score de Gleason

Le score de Gleason était précisé dans tous les comptes rendus d'anatomopathologie, il était :

- Inférieur à 7 chez 33 cas soit 34.37 % des cas
- Égal à 7 chez 38 cas (39.58%)
- Supérieur à 7 chez 25 cas soit 26.04% des cas (figure 16).

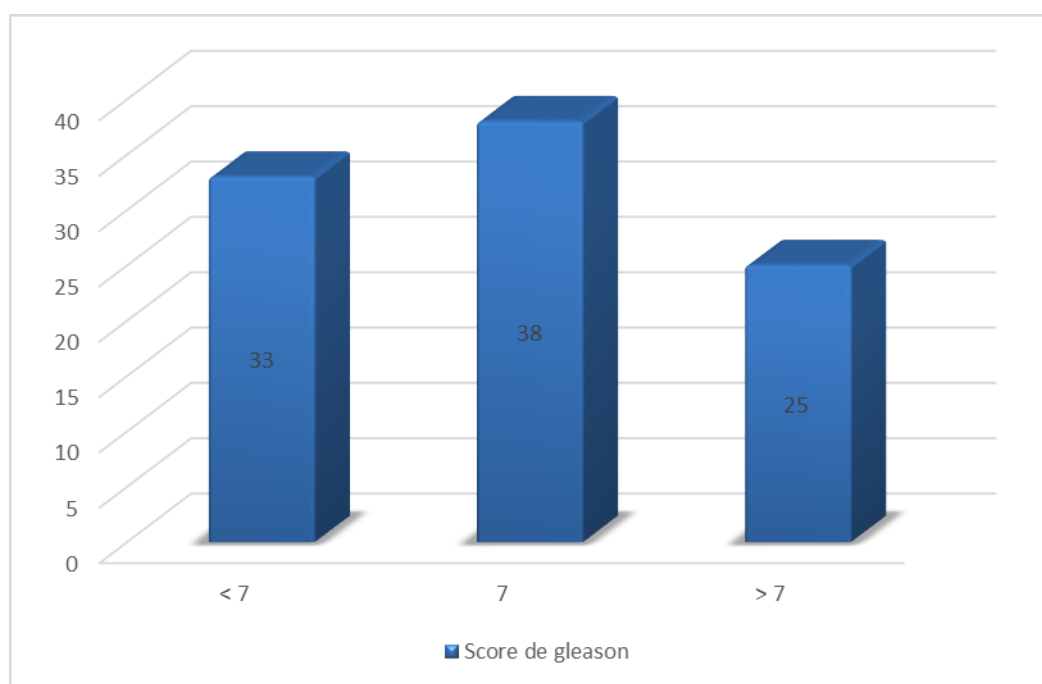


Figure 16. Score du Gleason dans notre série

IV. Bilan d'extension et de retentissement

1. Bilan d'extension local

1.1. Données de l'Imagerie par résonance magnétique pelvienne :

Parmi les 54 patients qui ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique, l'extension en périvésical a été notée chez 05 patients (9.25%), et l'atteinte vésicale a été notée dans 11 cas (20.37%).

L'existence d'adénopathies iliaques internes a été notée dans 11 cas soit 20.37% des cas, et la présence d'adénopathies iliaques communes dans 09 cas soit 16.66%. (Tableau 4).

Tableau 4. Résultats de l'IRM pelvienne –présence de métastases ganglionnaires

Métastases ganglionnaires	Nombre de cas	Pourcentage (%)
ADP iliaques internes	11	20.37%
ADP iliaques communes	09	16.66%

1.2. Données de la tomodensitométrie pelvienne :

Elle est réalisée chez 44 malades, elle a montré un envahissement local chez 21 patients, et un envahissement ganglionnaire iliaque interne chez 11 patients.

2. Bilan d'extension à distance

2.1. Scintigraphie osseuse

Elle a été réalisée chez tous les patients, 6 patients soit (6.25% des cas) présentaient des métastases osseuses diffuses essentiellement au niveau du rachis et du bassin.

2.2. Tomodensitométrie thoraco-abdominale :

Elle est faite chez 35 patients, un seul patient qui a présenté des métastases hépatiques soit 2.85% et 6 malades ont des lésions pulmonaires secondaires soit 6.25%.

2.3. Echographie rénale

13 de nos patients ont présenté ont bénéficié d'une échographie rénale soit 13.54%, elle s'est avérée anormale chez 4 patients.

3. Bilan de retentissement

3.1. Numération formule sanguine

Tous nos patients ont bénéficié d'une NFS qui a montré une anémie hypochrome microcytaire chez 35 cas (36.45%).

3.2. Examen cytobactériologique des urines

ECBU a été réalisé chez 20 patients, stérile chez 11 cas et positif chez 9.

3.3. Fonction rénale

Elle est faite chez 29 malades, on a noté une insuffisance rénale chez 9 cas.

V. Classification du cancer de la prostate

1. Classification TNM

Les stades TNM de nos patients sont répartis comme suite dans ce tableau :

Tableau 5. Répartition des patients en fonction de leur classification TNM 2010

	Effectif	Pourcentage (%)
T1N0M0	30	31.25%
T1N1M0	22	22.96%
T2N0M0	20	20.83%
T2N1M1	12	12.5%
T3N1M0	7	7.29%
T3N1M1	2	2.08%
T4N1M0	2	2.08%
T4N1M1	1	1.04%

2. Classification de D'Amico

Pour estimer le risque de progression après le traitement local chez 96 cas , on les a répartis en groupes à risque comme suivant :

Tableau 6. Répartition des cas de notre série selon la classification d'AMICO

Groupe à faible risque	Groupe à risque intermédiaire	Groupe à haut risque	Total des cas
3	24	69	96
3.12%	25%	71.89%	100%

VI. Prise en charge thérapeutique

1. Stratégie thérapeutique

Tous les patients ont reçus un traitement curatif.

2. Moyens thérapeutiques

Dans notre série tous les patients ont reçus une radiothérapie répartit comme suivant : (Figure 17)

- 86 patients ont eu une radiothérapie exclusive (patients non opérés).
- 10 patients ont eu une radiothérapie de rattrapage.

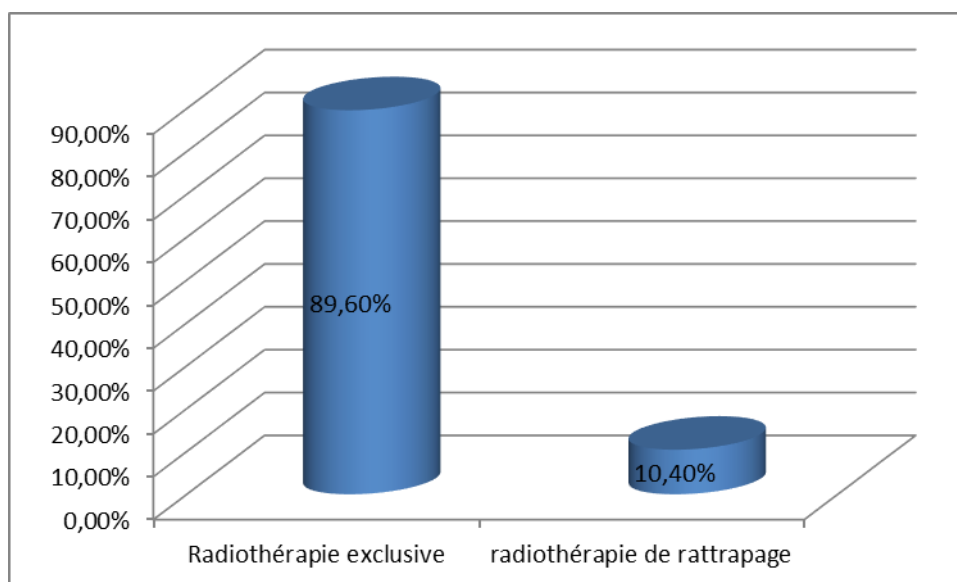


Figure 17. répartition des patients selon le type de la radiothérapie reçue

2.1. Traitement spécifique du cancer de la prostate

2.1.1. Traitement par radiothérapie

A. radiothérapie à visée curative

a. Technique de traitement

Les techniques utilisées chez nos patients étaient la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

➤ Position de traitement

Le patient est positionné en décubitus dorsal, les bras croisés sur la poitrine avec une cale positionnée sous les genoux pour obtenir une meilleure reproductibilité possible entre le scanner de simulation et l'ensemble des séances de traitement.

➤ Définition des volumes cibles

Les images de scanner permettent de segmenter manuellement la tumeur en 3 dimensions et déterminer le volume cible : prostate ou la loge prostatique, les extensions tumorale aux vésicules séminales et les aires ganglionnaires. (Figure 18)

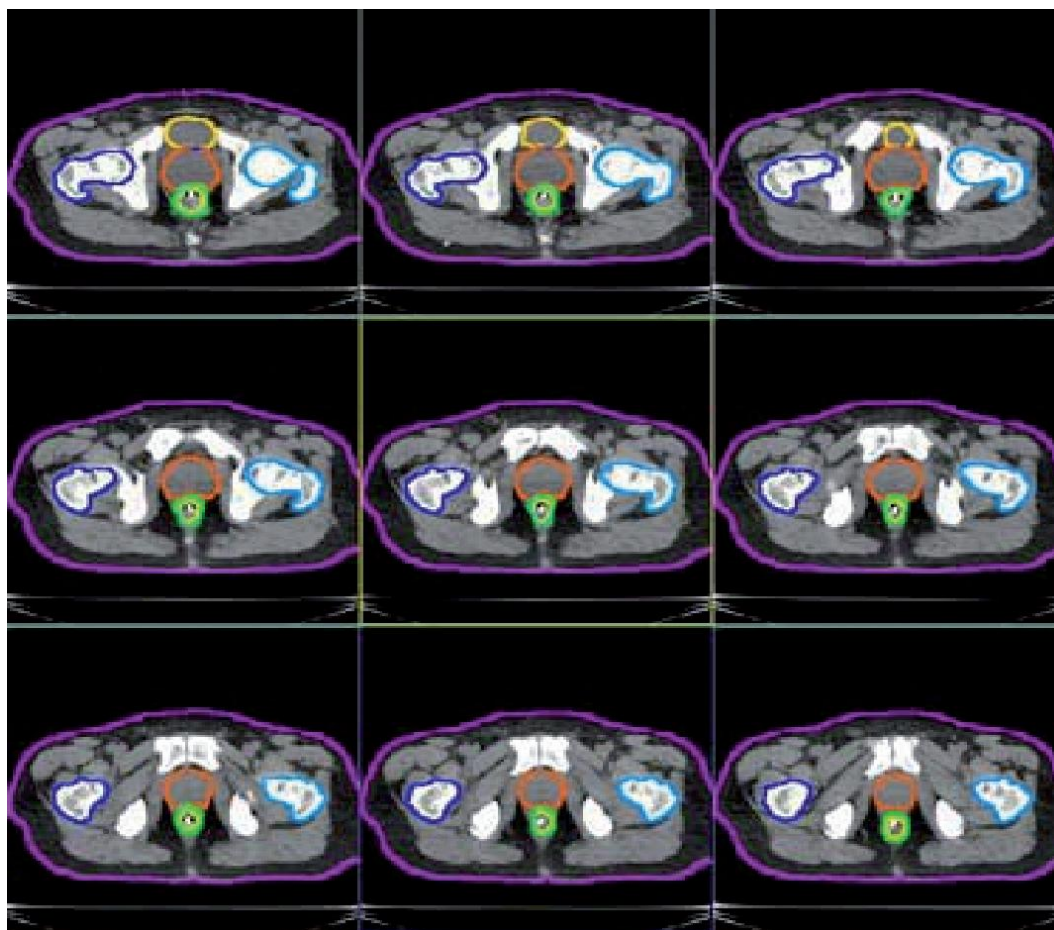


Figure 18. Résultat du contourage coupes à coupes des volumes cibles

➤ les doses délivrées

Les doses d'irradiation étaient délivrées en fractionnement et étalement classique à raison de 2 Gy par séance, cinq séances par semaine.

Elles étaient variables en fonction du stade localisé ou localement avancé du cancer de la prostate, du type de radiothérapie à savoir exclusive ou post-opératoire et des contraintes de doses au niveau des organes à risque en l'occurrence la vessie et le rectum.

✓ En radiothérapie exclusive

La dose curative délivrée au niveau de la glande prostatique était de :

- 70 Gy chez 69 patients (71.85%),
- 72 Gy chez 10 patients (10.41%),

- 74 Gy chez 7 patients (7.29%).

✓ En radiothérapie post-opératoire

La dose délivrée au niveau de la loge prostatique était de 66 Gy chez 10 patients (10.41%).

A noter que la dose délivrée au niveau des aires ganglionnaires pelviennes était de 46 Gy

Tableau 7. Répartition de la population d'étude selon la dose totale d'irradiation délivrée

Dose totale	Effectif	Pourcentage
70 Gy	69	71.85%
72 Gy	10	10.41%
74 Gy	7	7.29%
66 Gy (post-op)	10	10.41%

➤ Fractionnement et étalement

2 Gy par séance, 5 séances par semaine donc la dose totale est délivrée dans 5 à 6 semaines.

➤ Contrôle de la balistique par l'imagerie

Après avoir défini les structures anatomiques on place via un logiciel de dosimétrie plusieurs faisceaux d'irradiations pour obtenir une répartition de dose convenable sur les structures définies

➤ Délivrance du traitement

Une surveillance permanente au cours de la séance assurée par les manipulateurs qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire.

De façon hebdomadaire on vérifie le positionnement du patient à l'aide de radiographies réalisées sous appareil de traitement appelées images portales. Cette

radiographie est comparée à l'image de référence qui est une reconstruction en trois dimensions, établie à partir du scanner dosimétrique. Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.

Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur fiche, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

b. Résultats de la prise en charge par radiothérapie

Le traitement a été délivré par des accélérateurs linéaires avec une énergie de 18 MV.

L'irradiation se déroulait en deux ou trois étapes sans interruption programmée, à raison d'une séance par jour, cinq séances par semaine s'étalant sur sept à huit semaines avec des vérifications techniques hebdomadaires du positionnement par imagerie portale.

c. Durée de la prise en charge par radiothérapie

La durée moyenne de la prise en charge radiothérapique dans notre population d'étude a été estimée à $51,6 \pm 10,2$ jours.

d. Evaluation de la toxicité de la radiothérapie

d 1. Toxicité au cours de la radiothérapie

La toxicité aiguë a été définie comme les effets secondaires survenant au cours de la radiothérapie ou dans les trois mois qui suivent la radiothérapie. Cette toxicité était gradée selon les critères du RTOG pour la toxicité aiguë [130] ; elle concerne spécifiquement la toxicité urinaire et digestive.

La majorité de nos patients ont bien toléré la radiothérapie et aucun traitement n'a été interrompu pour cause de toxicité aiguë.

➤ **Toxicité urinaire aigue**

Les effets secondaires urinaires aigus pendant l'irradiation étaient fréquents et dominés par les phénomènes irritatifs du bas appareil urinaire. Il s'agissait d'une toxicité urinaire aigue de grade 1 (une légère gêne à uriner avec une nycturie de deux à trois fois par nuit) chez 48 patients (52,17%), une toxicité de grade 2 (dysurie modérée avec une nycturie > 4 fois par nuit) chez 11 patients (11,95 %) alors que seulement trois cas (3,26%) avaient une toxicité de grade 3 (pollakiurie nocturne plus d'une fois par heure).

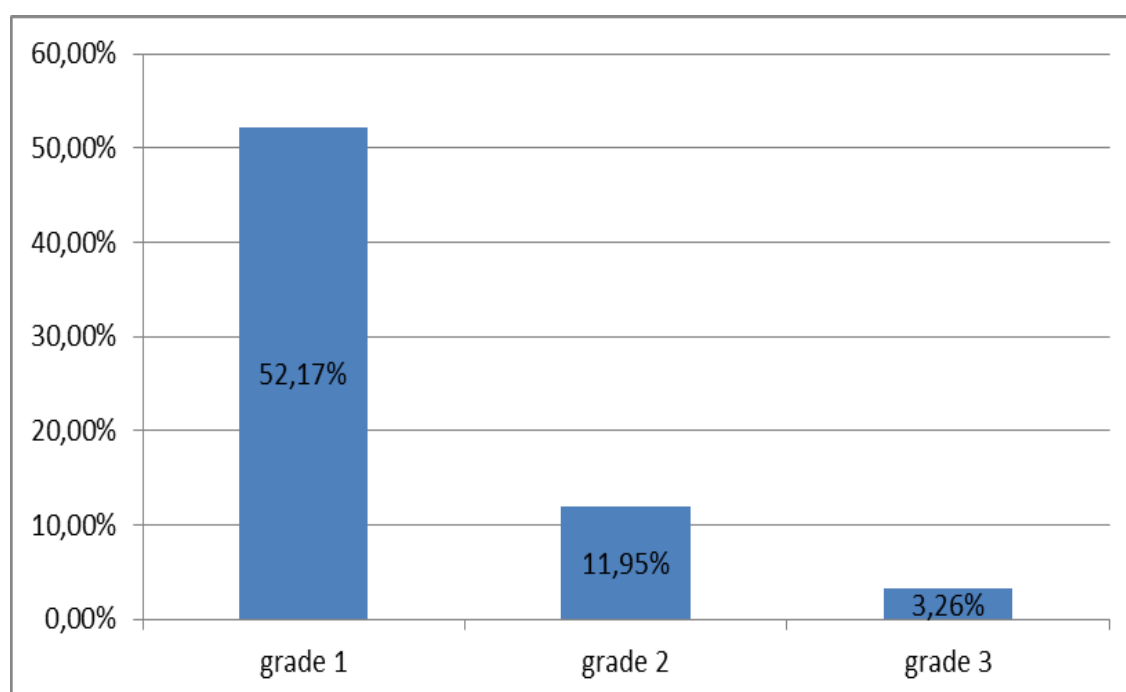


Figure 19. Répartition de la population d'étude selon la toxicité aigüe urinaire

➤ Toxicité digestive aigue

25 patients soit 27,17% de notre population d'étude ont présenté une toxicité digestive aigue de grade 1 (une entérocolite s'accompagnant de douleurs abdominales avec une simple gêne rectale), alors que sept patients (7,6 %) avaient une toxicité de grade 2 (diarrhée nécessitant un traitement médical).

Aucune toxicité digestive aigue de grade 3 ou 4 n'a été enregistrée. (Figure 20)

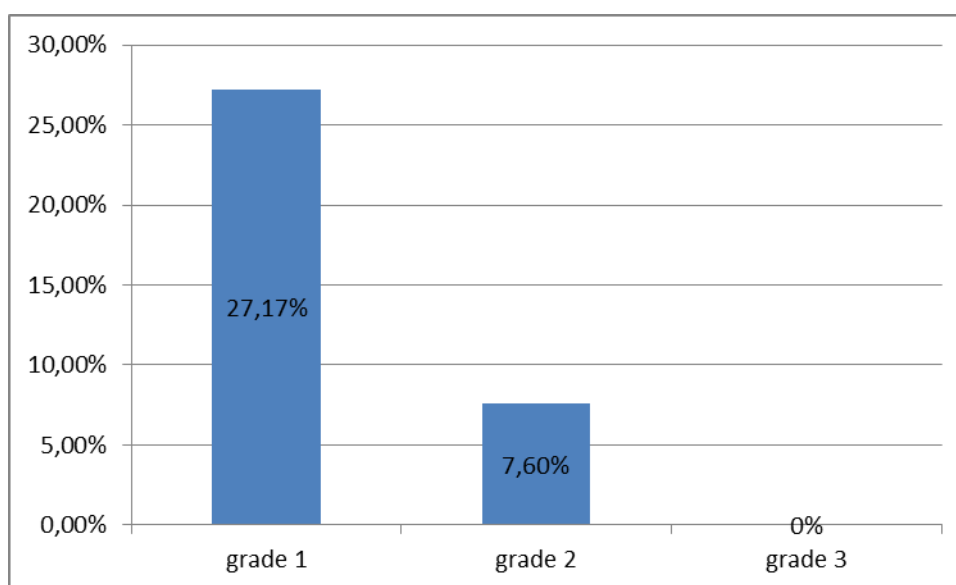


Figure 20. Répartition de la population d'étude selon la toxicité aigüe digestive

d 2. Toxicité tardive de la radiothérapie

La toxicité tardive est définie comme les effets secondaires survenant ou persistant trois mois ou plus après la fin de la radiothérapie. Cette toxicité était gradée selon les critères du RTOG pour la toxicité tardive [130].

L'essentiel des effets secondaires aigus de la radiothérapie ont disparu quelques semaines après la fin de l'irradiation.

➤ Toxicité urinaire tardive

Les principales toxicités urinaires étaient essentiellement irritatives de type pollakiurie et relativement obstructives de type dysurie. Tous les patients ayant développés une complication urinaire tardive ont déjà présenté une toxicité urinaire au cours du traitement radiothérapique.

Le délai moyen d'apparition des complications urinaires (cystite radique) était de $7,3 \pm 3,8$ mois avec des extrêmes allant de 3 à 22 mois.

Selon la classification RTOG des toxicités urinaires tardives, 16 patients (17,39%) ont présenté une toxicité de grade 1, sept cas (7,6%) de grade 2, et un seul cas a présenté une toxicité grade 3 (1,08%)

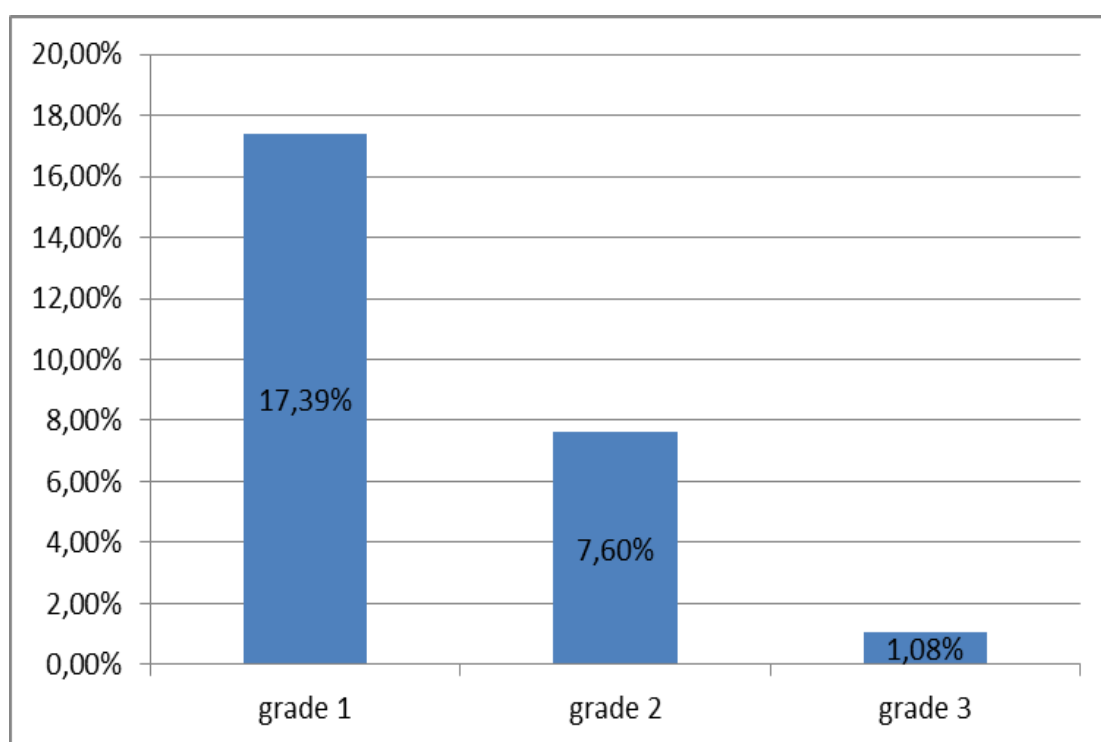


Figure 21. Répartition de la population d'étude selon la toxicité urinaire tardive

➤ Toxicité digestive tardive

Les principales toxicités digestives tardives étaient la diarrhée et des symptômes anorectaux à types de faux besoins, ténésmes et rectorragies occasionnelles.

La toxicité digestive tardive de grade 1 a été retrouvée chez neuf patients (9.78%), de grade 2 chez deux cas (2,17%) et de grade 3 chez deux patients (2.17%) ; ils s'agissaient de patients qui ont présenté une rectite radique.

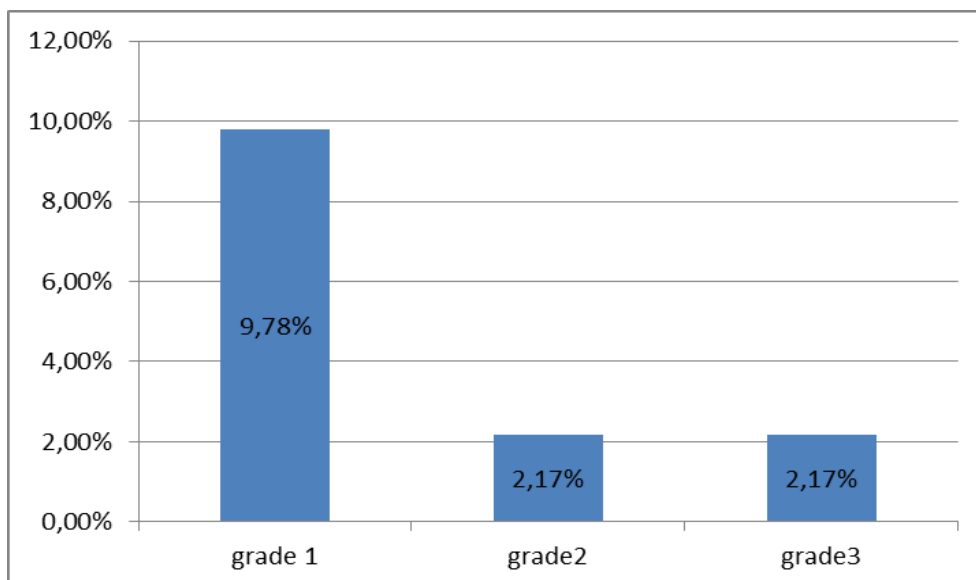


Figure 22. Répartition de la population d'étude selon la toxicité digestive tardive

2.1.2. Traitement par hormonothérapie

A. Résultats de l'hormonothérapie

Dans notre série, 92 patients soit 95,83% des cas ont bénéficié d'une hormonothérapie néoadjuvante et concomitante à la radiothérapie de type analogue LH-RH.

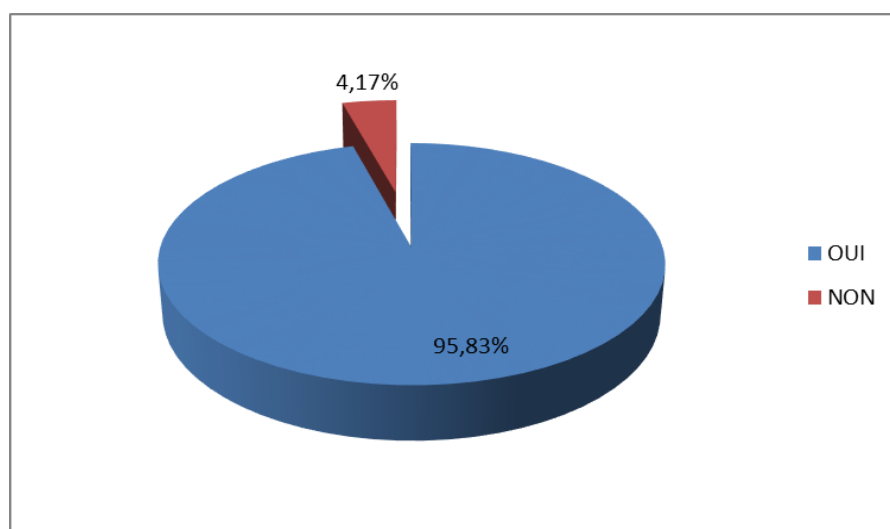


Figure 23. Répartition de la population d'étude selon le traitement hormonal

B. Durée de l'hormonothérapie

La durée globale de l'hormonothérapie était variable en fonction du stade de la maladie. Elle était administrée pour une courte durée (≤ 9 mois dans les formes à risque intermédiaire) chez 17 patients (20,98%) et pour une longue durée (≥ 30 mois dans les formes à haut risque) chez 69 patients (85,18%).

Les effets secondaires de l'hormonothérapie

Les effets secondaires de l'hormonothérapie dans notre série sont :

- Les bouffées de chaleur chez 70 patients soit (79,08%);
- Une asthénie chez 34 patients (40%) ;
- Des troubles sexuels avec une baisse de la libido chez 38 patients (41,30%) ;

2.1.3. Traitement par chirurgie

Sur un total de 96 patients, seulement 10 patients (10,41%) ont été opérés : Il s'agissait d'une prostatectomie radicale (PR) par voie ouverte rétro pubienne à visée thérapeutique avec un curage ganglionnaire ilio-obturateur.

➤ Les effets secondaires de la chirurgie

Parmi les patients opérés par prostatectomie avec ou sans curage ganglionnaire pelvien, 6 ont présenté en post-opératoire, une impuissance due à la non conservation des bandelettes vasculo-nerveuses.

On note un seul cas d'incontinence urinaire post-opératoire.

VII. Suivi et évolution

1. Rythme de suivi

Le rythme de consultation après fin de la radiothérapie c'est une fois chaque 3 mois pendant 2 ans et chaque 6 mois pendant 3 ans, puis un suivi annuel à vie

2. Moyens de suivi

Le suivi des malades dans notre formation était assuré par l'interrogatoire avec recherche de symptômes urinaires, douleurs osseuses...

- Examen clinique avec toucher rectal
- PSA total
- Evaluation des séquelles (urinaires, rectales, sexuelles)

3. Résultats thérapeutiques

Parmi les 96 cas ayant reçu une radiothérapie curative, 78 soit 81.25% ont été en rémission complète avec un taux de PSA de contrôle allant de 0,1 ng/ml jusqu'à 0,7 ng/ml maintenu pendant une durée de 3 ans.

Les 18 cas restants ont présenté soit une récurrence biologique (8,25% des cas), une récurrence locale (6.3%) ou une rechute métastatique (4.2%). (Figure 24)

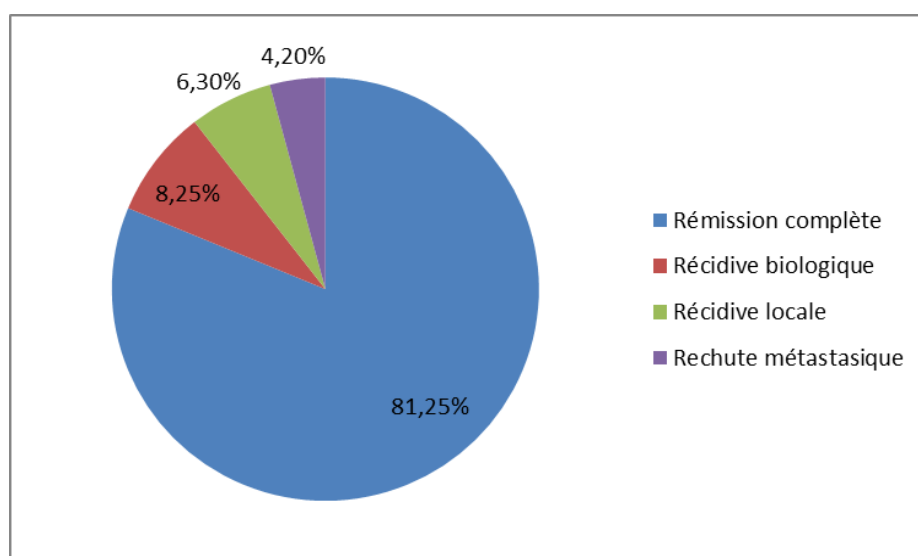


Figure 24. Résultats thérapeutiques de radiothérapie curative

3.1. Récidive

Le suivi de nos patients a marqué 8 cas de récidive biologique

L'attitude thérapeutique conçue pour ces récidives a été par une hormonothérapie.

3.2. Métastases

Parmi les patients recevant une radiothérapie curative, on a noté 9 métastases, réparti comme suit :

- 5 métastases osseuses
- 2 métastases pulmonaires
- Une métastase hépatique

Etude de la survie

3.3. Etude de la survie sans rechute biochimique

La probabilité de survie sans rechute biochimique à cinq ans est de 64% [53,65 – 74,26], alors qu'à trois ans elle est de 94,5% [91,2 – 97,43].

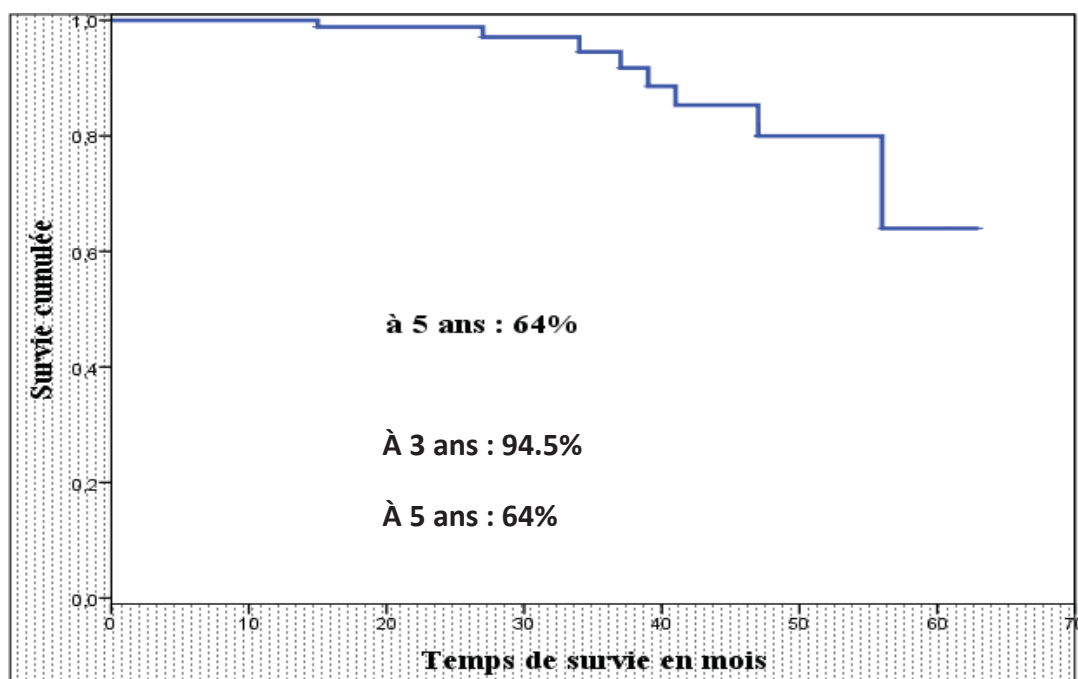


Figure 25. Courbe de survie sans récidive biochimique de la population d'étude durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.

L'étude de la survie sans rechute biochimique, a concerné les paramètres suivants :

A. La survie sans récurrence biochimique selon l'âge (≤ 70 ou >70 ans) :

A trois ans, la probabilité de survie sans rechute biochimique était de 89 % [80,51 – 94,54] chez les patients âgés de plus de 70 ans et de 92,4 % [87,75 – 96,92] chez ceux âgés de 70 ans et moins. Alors qu'à cinq ans, la probabilité de survie a diminué à 57,4% [46,91 – 68,12] chez les sujets âgés de moins de 70 ans, par contre elle est restée stable dans le groupe d'âge supérieur à 70 ans.

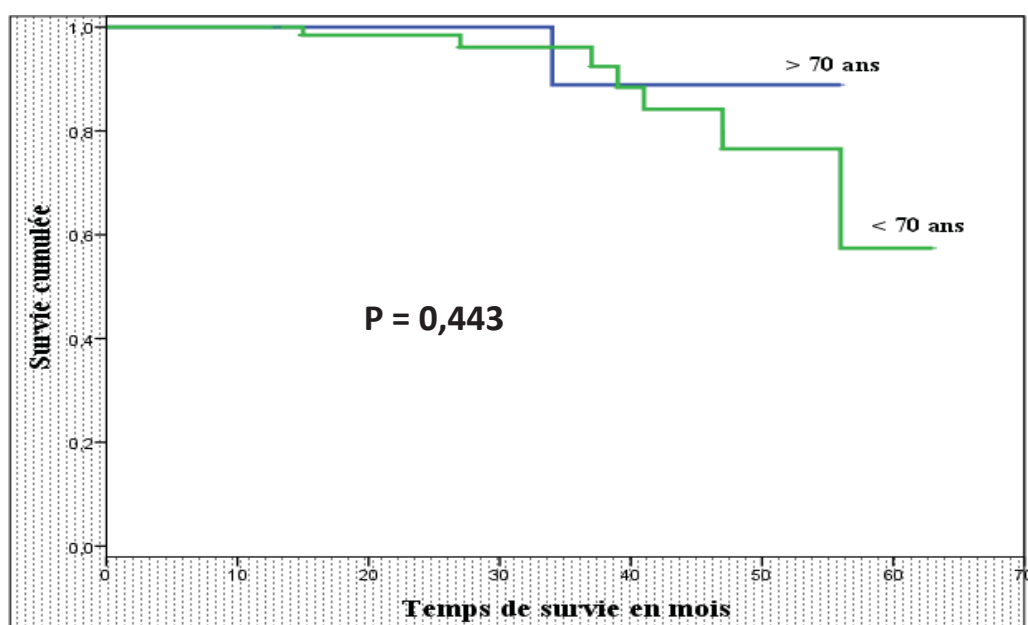


Figure 26. Courbe de survie sans récurrence biochimique de la population d'étude selon l'âge du patient durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.

B. La survie sans récurrence biochimique selon le taux de PSA initial

Aucune rechute biochimique n'a été enregistrée à trois ans chez les patients ayant un taux de PSA initial compris entre 10 et 20 ng/ml. Cependant la probabilité de survie était respectivement de 93,3% [87,68 – 94,12] et 85,6% [77,47– 93,32] chez les malades ayant un taux de PSA sérique initial inférieur à 10 ng/ml et un taux supérieur à 20 ng/ml. A 5 ans, les probabilités de survie ont diminué pour atteindre 75% [65,36 – 84] pour un taux de PSA initial < 10 ng/ml, 86,2% [77,87 – 92,92] chez les patients avec un taux de PSA initial entre 10–20 ng/ml et 77 % [67,79 – 85,87] chez ceux ayant un taux de PSA initial > 20ng/ml.

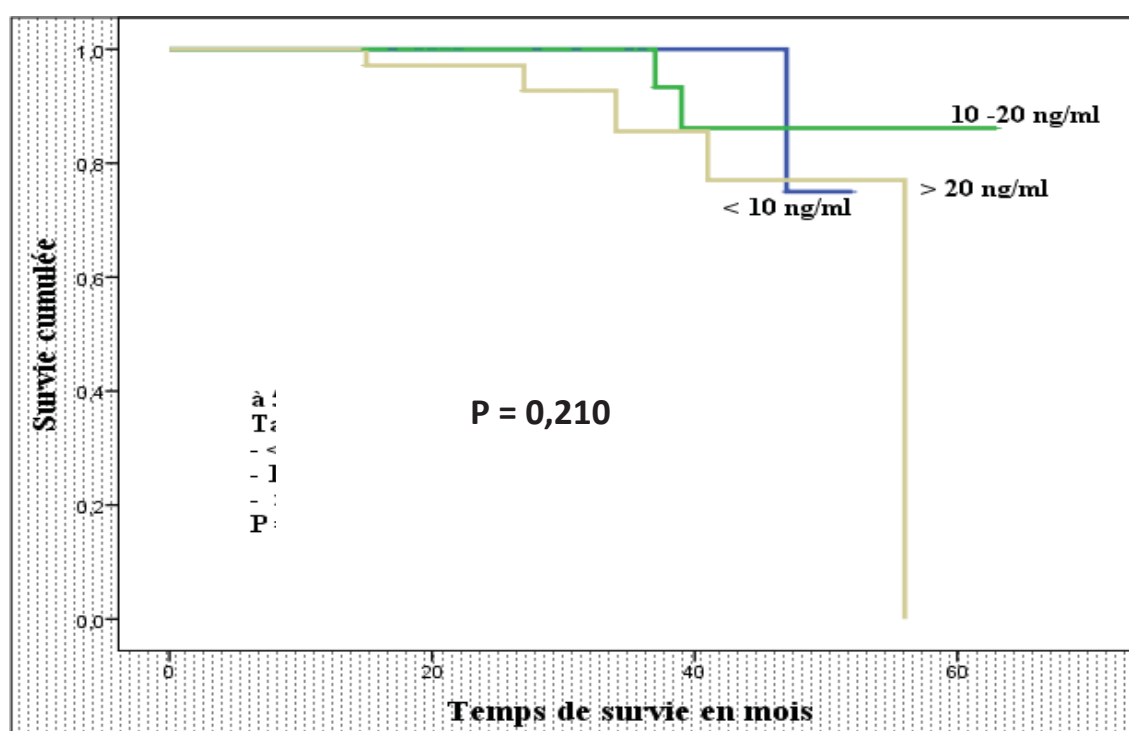


Figure 27. Courbe de survie sans récurrence biochimique de la population d'étude selon le taux de PSA initial durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.

C. La survie dans récurrence biochimique selon le score de Gleason (<7, égale à 7, > 7)

Les probabilités de survie entre trois et cinq ans étaient en régression pour les scores de Gleason inférieur et supérieur à sept, respectivement 89,4% [82,48 – 96,31] versus 82% [72,74 – 89,48] et 100% versus 37,5% [27,77 – 48,62]. En revanche, elles sont restées stables pour le score égale à sept soit 83,6% [74 – 90,36].

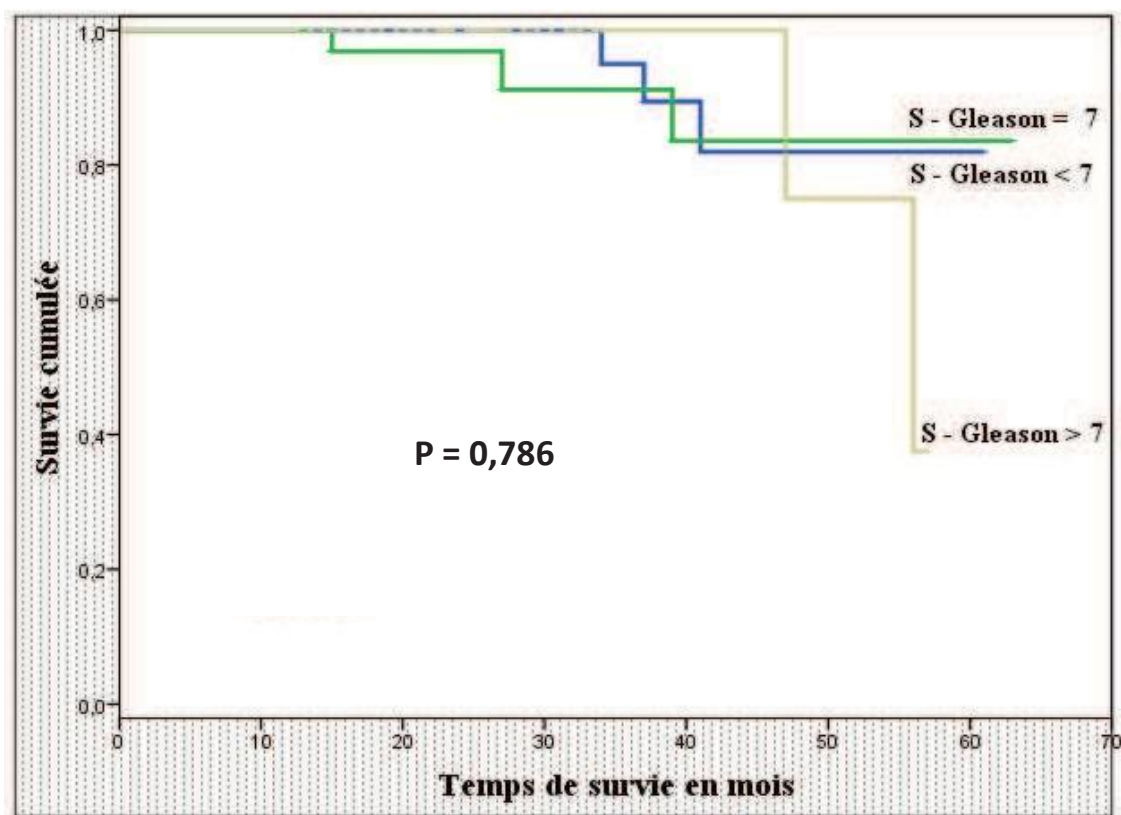


Figure 28. Courbe de survie sans récurrence biochimique de la population d'étude selon le score de Gleason durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.

D. La survie dans récidence biochimique selon la classification de D'Amico

Aucune rechute n'a été enregistrée chez les patients ayant une tumeur de faible risque ou intermédiaire selon la classification pronostique de D'Amico. Par contre, pour les tumeurs classées haut risque, la probabilité de survie à trois ans était de 93% [88,87 – 97,03] et de 49,2% [45,06 – 53,33] à cinq ans.

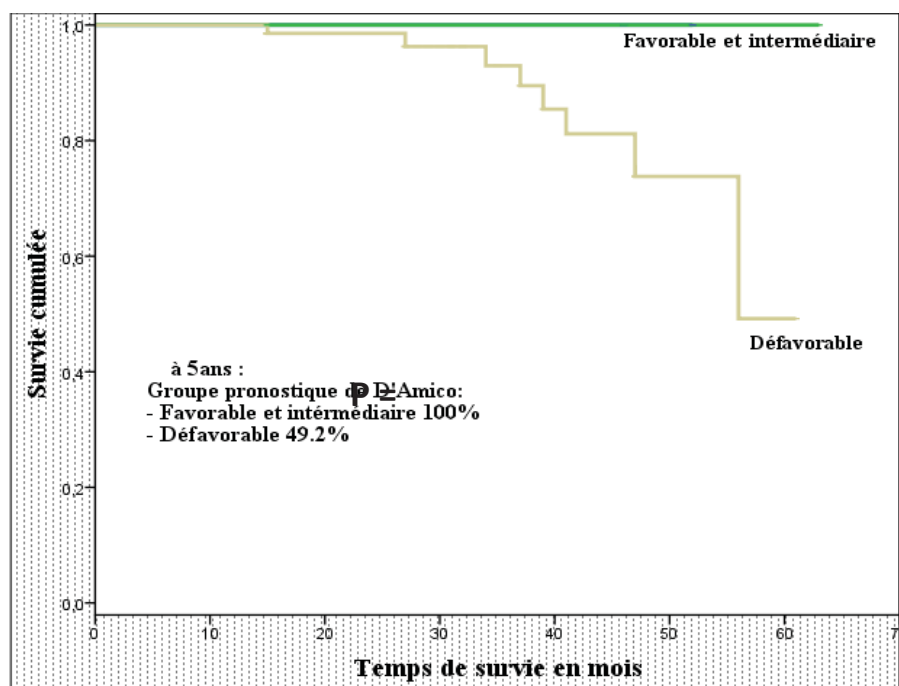


Figure 29. Courbe de survie sans récidence biochimique de la population d'étude selon la classification de D'Amico durant la période de janvier 2012 à décembre 2015.

3.4. Etude de la survie globale

La probabilité de survie globale de notre population à cinq ans était estimée à 93,7% [86,05– 97,51].

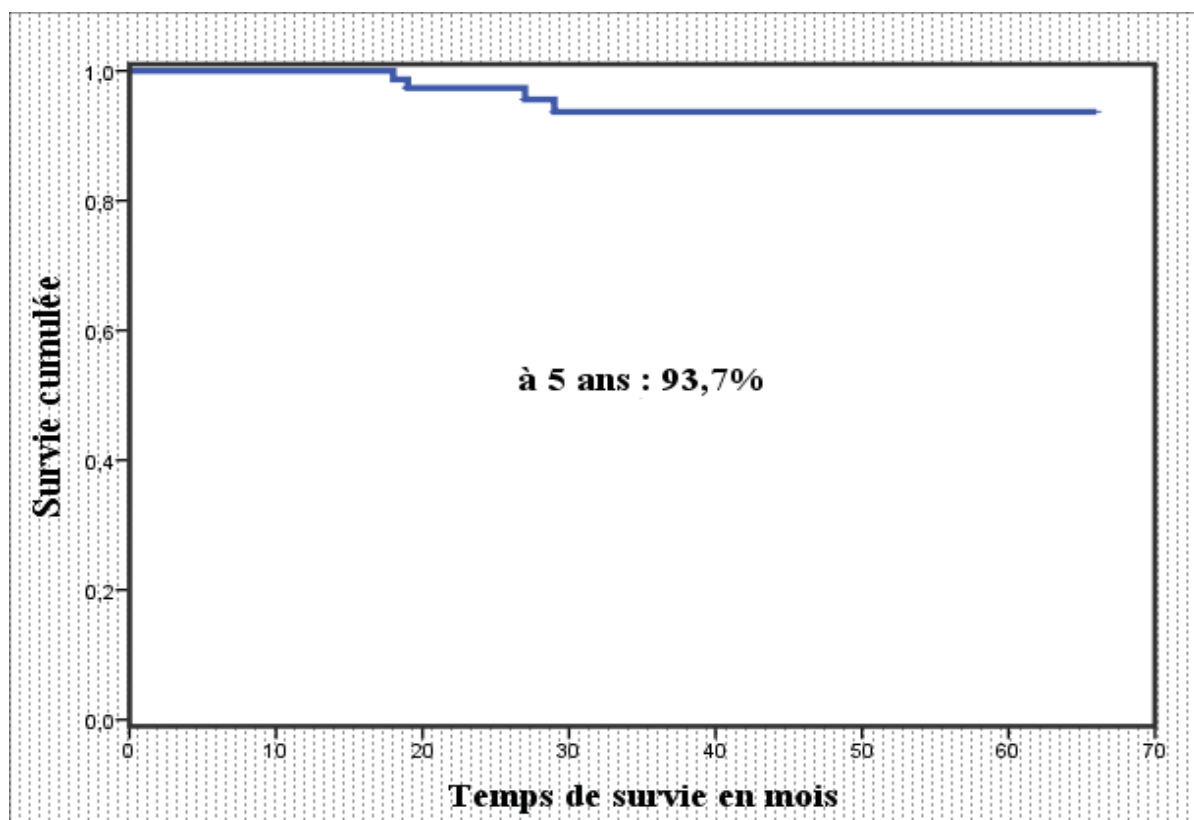


Figure 30. Courbe de survie globale de la population d'étude durant la période de janvier 2012 à décembre 2015

4. Décès

6 patients ont été décédés, Aucun cas de décès lié au cancer de la prostate n'a été enregistré.

Tableau 8. Causes de mortalités dans notre étude

Causes du décès	Population	Pourcentage
Affection cardiovasculaire	4	4,16%
Autres	2	2,08%

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique

1. Incidence du cancer de la prostate

Le Cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes âgés (> 70 ans) dans le monde, sa prévalence globale est estimée à 1 094 916 cas. Cette pathologie constitue un sérieux problème de santé publique notamment dans les pays développés où la proportion que représentent les sujets âgés dans la population est importante. L'incidence la plus élevée est observée en Europe occidentale (> 200 par 100 000)

Aux Etats-Unis, le cancer de prostate touche 16,15% des hommes. Aux Caraïbes, l'incidence s'élève à 28 pour 100.000 habitants. En Nouvelle Zélande, elle atteint 104 pour 100.000 habitants [21] En France, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2010 était de 71.577 [20].

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 [22].

Au Maroc l'incidence est en nette augmentation.

Selon le registre de la région du grand Casablanca RCRC, reconnu comme référence à l'échelle nationale .L' incidence a été en nette augmentation sur les 3 années enregistrées pour atteindre 11.2/100000 habitant en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007. [23]

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

À Fès, on ne dispose pas d'un registre, mais un travail réalisé à l'échelle Du CHU par des anatomo-pathologistes .Ce travail a enregistré l'ensemble des cancers diagnostiqués et traités au sein du CHU et au sein des hôpitaux régionaux entre 2004 et 2010. Durant cette période, 205 cas de cancer de prostate sont enregistrés représentant 3.7% de l'ensemble des cancers et 35.65% de l'ensemble des cancers enregistrés au sein de service de l'urologie (en 2ème position après les tumeurs urothéliales).

Si on compare les données marocaines à celles mondiales, on retrouve que l'incidence du cancer prostatique au Maroc (15.6/100000) est largement inférieure à celle retrouvée dans les pays développées (104/100000 en Australie, 85/100000 en Amérique du nord) et dans les pays du Caraïbes (71/100000), comparable à l'incidence dans les pays de l'Afrique subsaharienne (17.5/100000),et un peu plus élevé que l' incidence dans les autres pays de l'Afrique du nord (11/100000). (Figure31)

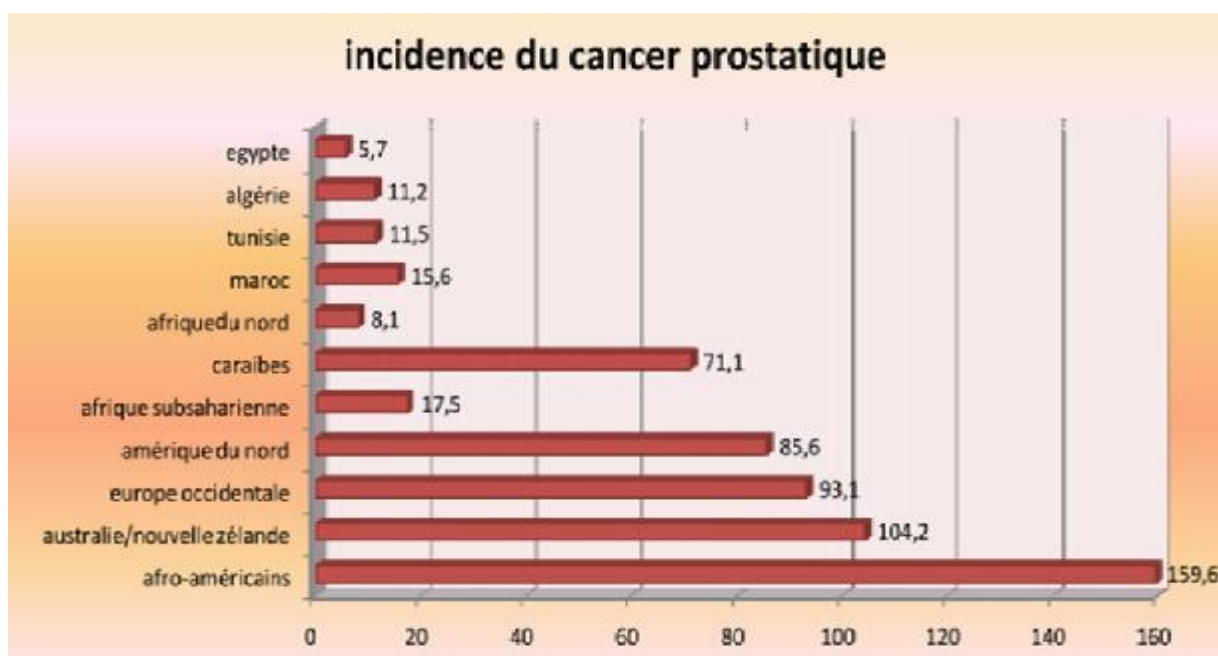


Figure 31. variations mondiales de l'incidence du cancer de la prostate pour 100 000 hommes

2.Prévalence du cancer de la prostate

La prévalence du cancer de prostate est très variable à travers le monde. On remarque des taux plus élevés chez les américains originaires d'Afrique et habitant aux Etats-Unis d'Amérique. La chine présente le plus bas taux de prévalence suivie des autres pays d'Asie, puis d'Europe [24.25].

Les taux de prévalence en Afrique sub-saharienne sont élevés mais beaucoup moins que les africains américains. Pourtant, ces deux peuples ont les mêmes origines et partagent donc un certain patrimoine génétique. Ainsi, si les facteurs de risque génétique sont évidents, les facteurs environnementaux et l'alimentation jouent également un rôle dans la survenue du cancer de prostate [26.27].

Plus spécifiquement, la Tunisie recense 90000 nouveaux cas de cancer par an dont les plus fréquents chez l'homme sont les cancers de poumon (23,6%), de vessie (10, 3%) et de la peau (6,8%). Le cancer de prostate représente 6,5% [27].

3.La mortalité du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate constitue la 2ème 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 le taux de mortalité estimé dans le monde est 307 481 cas.

Cette mortalité varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence.

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 [28].

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. [25]

4. Cancer de la prostate et l'âge

L'âge moyen dans notre étude a été de 69 ans. Avec un seul cas âgé de moins de 50ans, Ce chiffre reste comparable à celui des autres donnés :

Y compris celui des données du RCRC (registre des cancers de la région du grand Casablanca) [29] la moyenne d'âge des malades atteints du cancer de la prostate est de 69.9 ans

Et selon les données de RECRAAB (registre des cancers de rabat) Près de la moitié des cas est diagnostiquée entre 65 et 74 ans. L'âge moyen des patients est de 69,3 ans.

Au Maroc oriental, des études faites par Maamri (2012) [30] montrent que le cancer de prostate vient en quatrième position avec un âge moyen de 70 ans

Dans la série de registre hospitalier des cancers du service d'anatomie pathologique CHU HASSAN 2 Fès [31], l'âge moyen de survenue est de 69 ans et l'âge médian est de 70 ans, avec 75% des patients qui sont âgés entre 64,5 et 75 ans

En France l'âge moyen de survenue est de 70 ans [32]. Presque les mêmes résultats ont été rapportés dans les registres des cancers de différents pays africains, la série de Khiari [33]et al (67 ans) et celle de Reselyne (70 ans). (Figure 32)

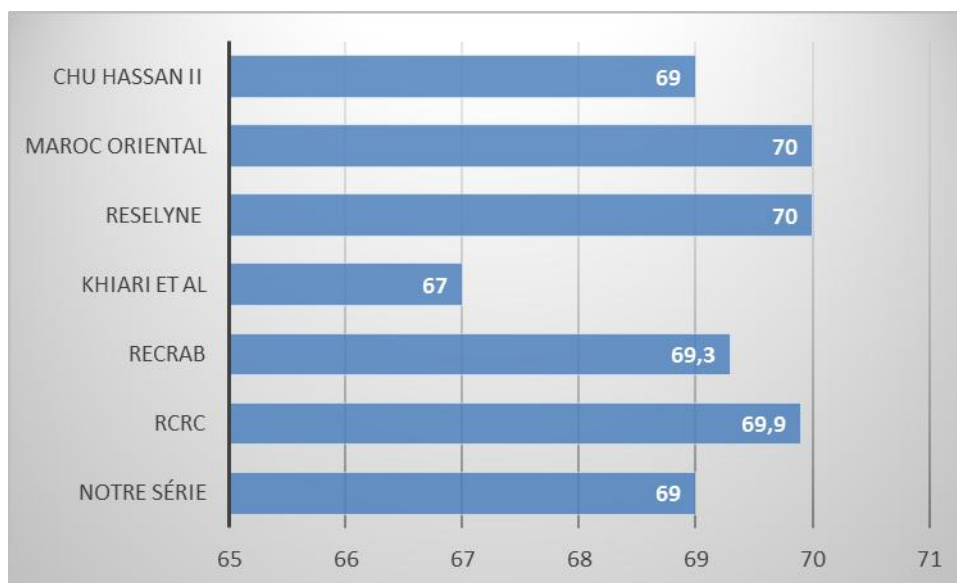


Figure 32. L'âge au moment de diagnostic comparé à d'autres séries

II. Diagnostic du cancer de la prostate

1. Circonstances de découverte

Les signes du bas appareil urinaire ont constitué le motif principal de consultation et de découverte du cancer de la prostate chez nos patients témoignant du stade avancé de la maladie.

Ces résultats rejoignent ceux des séries Magrébines et africaines où le cancer est découvert à un stade tardif [34]

Cependant en occident, le cancer de la prostate est diagnostiqué chez des patients asymptomatiques lors du dépistage individuel dans 80% des cas [35]

Ce dépistage individuel n'a concentré que 16,7% des malades, un résultat qui s'approche à celui retrouvé par l'étude d'El Marjany 12,7% [36]

2. Délai de consultation

Le délai moyen de consultation est proche de celui retrouvé par Achegri à Marrakech et Sawadogo à Ouagadougou qui ont trouvé un délai moyen de consultation respectivement de 10,1 et 8,77 mois [37, 38]. Ce délai est par contre plus long que celui de l'étude d'Ouattara (9,5 vs 4,9). [39]

3. Toucher rectal

Le toucher rectal a été essentiel au cours de l'examen physique de nos patients, il concluait à une prostate suspecte de malignité chez 60% des cas. Ces résultats sont proches de ceux de Jouniou (50% des cas).

Ce taux élevé d'anomalies au toucher rectal, révèle en fait une difficulté d'introduction du TR dans les pratiques des praticiens et des patients.

4. Examens complémentaires

4.1. PSA

Le taux du PSA sérique au moment du diagnostic était élevé chez tous nos patients (>4 ng/ml) dont 85,42% avaient un $\text{PSA} > 10\text{ng/ml}$ ce qui confirme l'intérêt du PSA pour prédire le stade tumoral [40]. Ce dernier était en moyenne de $24,4 \pm 19,6$ ng/ml. Il est largement supérieur à celui retrouvé en France par Ploussar et Verry (11 et 6,7 ng/ml), ce qui explique que le cancer de la prostate est en général découvert à un stade précoce en France [41, 42].

31.25% des patients avaient un taux de PSA entre 10ng/ml et 20ng/ml, cette catégorie représenterait 62% dans l'étude de Seong cheol et al. [43], 51% dans l'étude de Habibi [44] et 46% dans l'étude de Turpin et al. [45]

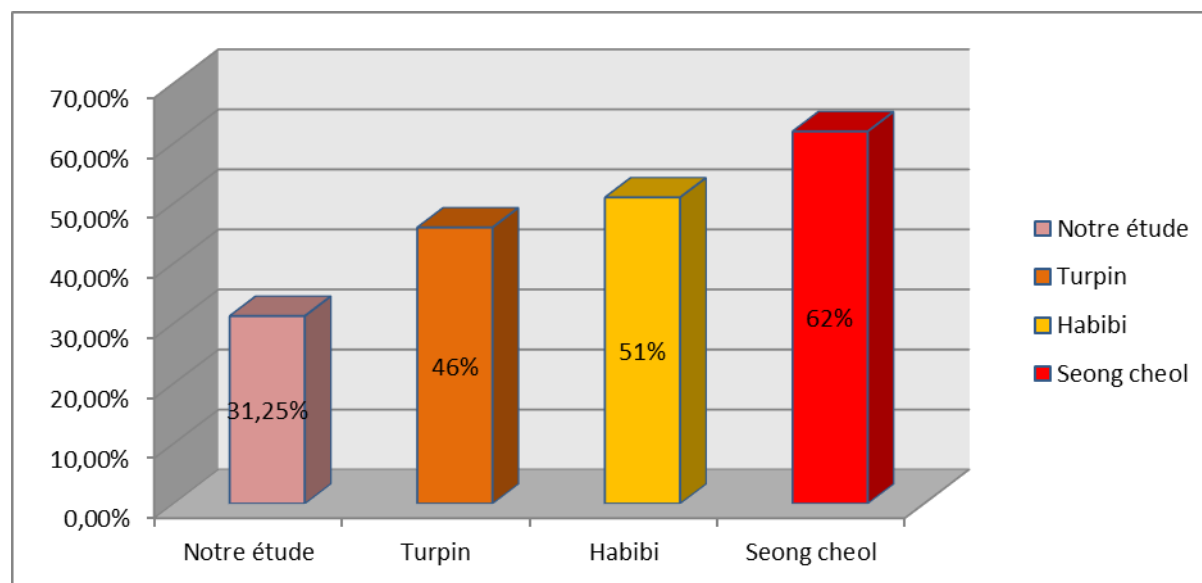


Figure 33. Pourcentage des patients qui ont un $10 \leq \text{PSA} \leq 20 \text{ ng/ml}$ par rapport autres études.

4.2. Les Biopsies

Dans 88,8% des cas, le diagnostic de cancer de la prostate était affirmé sur les résultats anatomopathologiques de la ponction biopsie de prostate transrectale écho-guidée (en nombre de 12 carottes biopsiques)

Le nombre de carottes biopsiques positives par patients était supérieur à six chez 50% des cas, témoignant de l'extension de la maladie ; contre 30% dans une étude réalisée à Rabat [46]. Cependant le score de Gleason était différent à celui retrouvé dans la même étude respectivement inférieur à 7 chez 34.37% vs 76%, égale à 7 chez 39.58% vs 18% et supérieur à 7 chez 26.4% vs 6 % [46].

4.3. Anatomopathologie

a. Macroscopique

La localisation tumorale siège dans 70% au niveau de la zone périphérique prostatique, accessible au toucher rectal, 10% dans la zone centrale, et 20% dans la zone de transition (siège du développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate) souvent diagnostiquée fortuitement sur les copeaux de résection

endoscopique.

Des localisations néoplasiques multiples sont observées dans plus de 85% des cas au sein du même lobe ou de façon bilatérale.

Les cellules néoplasiques vont se développer en périphérie vers la capsule prostatique, le long des gaines des filets nerveux qui pénètrent la prostate. C'est donc une invasion par contiguïté vers les espaces péri-prostatiques mais aussi vers les vésicules séminales situées à la base prostatique. Puis, ce sera le départ d'une dissémination métastatique vers les ganglions ilio-obturbateurs ou vers les organes de voisinage et plus particulièrement l'os par voie hémotogène touchant préférentiellement le squelette axial, le bassin, le rachis. Enfin, l'atteinte pulmonaire est rarement détectée en clinique bien que fréquente en études autopsique; les autres localisations sont rares.

b. Microscopique

Le cancer de la prostate est dans 95% un adénocarcinome à degrés divers de différenciation histologique selon la classification histo-pronostique de GLEASON, dont le point de départ est attribué aux cellules sécrétoires des acinus prostatiques hormonosensibles, productrices de l'antigène spécifique de la prostate

Le grade de Gleason comporte cinq sous groupes de 1 à 5 de différenciation croissante allant du carcinome bien différencié de grade 1 au carcinome indifférencié de grade 5 selon l'architecture glandulaire de la tumeur.

La différenciation est exprimée par le score de Gleason calculé par la somme des grades des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur en les mettant dans l'ordre du plus représenté au moins représenté.

Ce score a une valeur pronostique bien établie et il existe généralement une corrélation entre le volume tumoral et la différenciation.

Le reste (5%) étant des cancers à cellules transitionnelles, des cancers à

cellules squameuses, des sarcomes, des lymphomes, et des cancers neuroendocrines de la prostate.

Dans l'étude de K.TENGUE tous les cancers de prostate sont des adénocarcinomes et dans notre étude 95 patients (98.9%)avaient un adénocarcinome et un seul patient (1.04%) avait un carcinome indifférencié de la prostate.

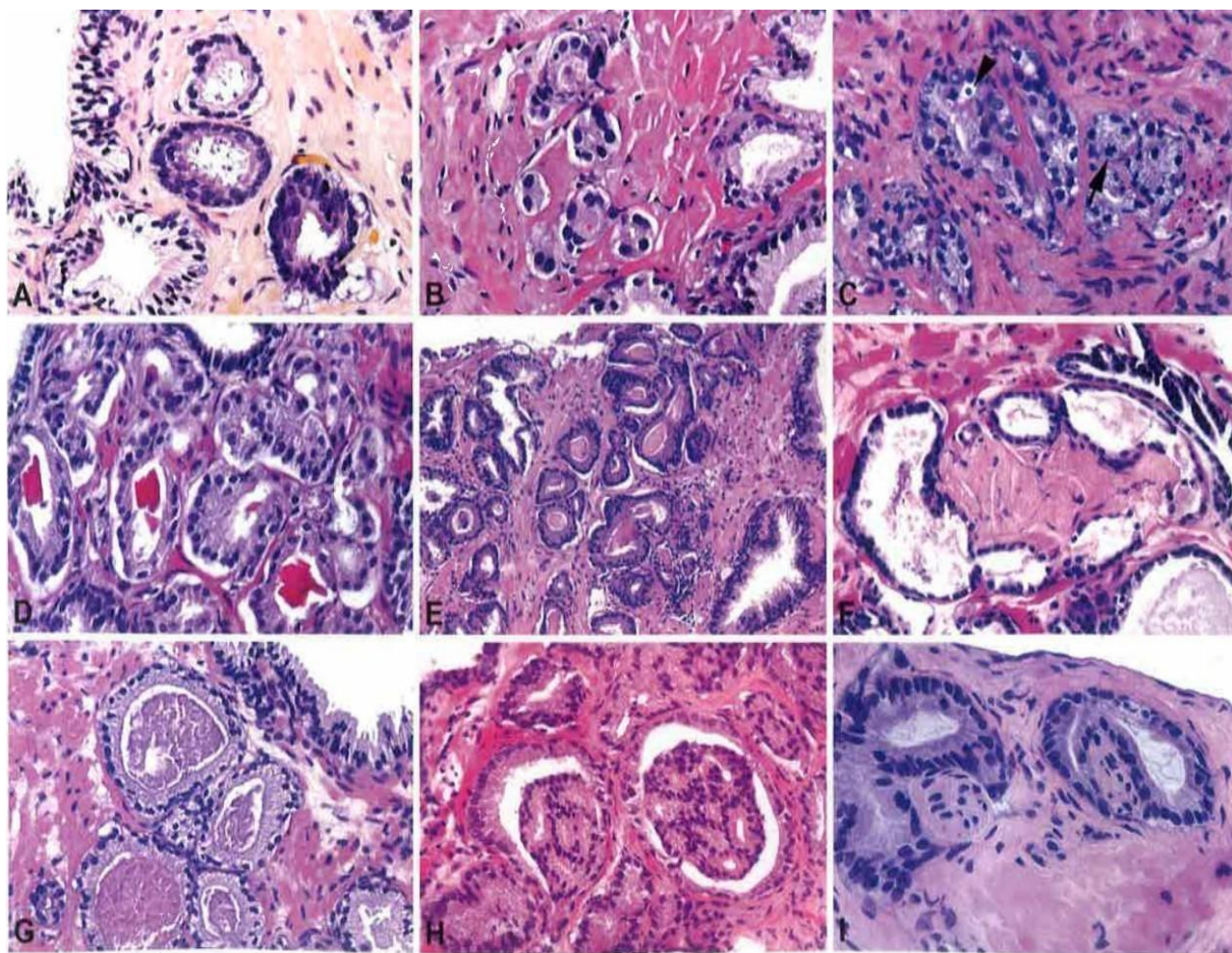


Figure 34. Adénocarcinome. Les critères diagnostiques histologiques OMS 2016

[131]

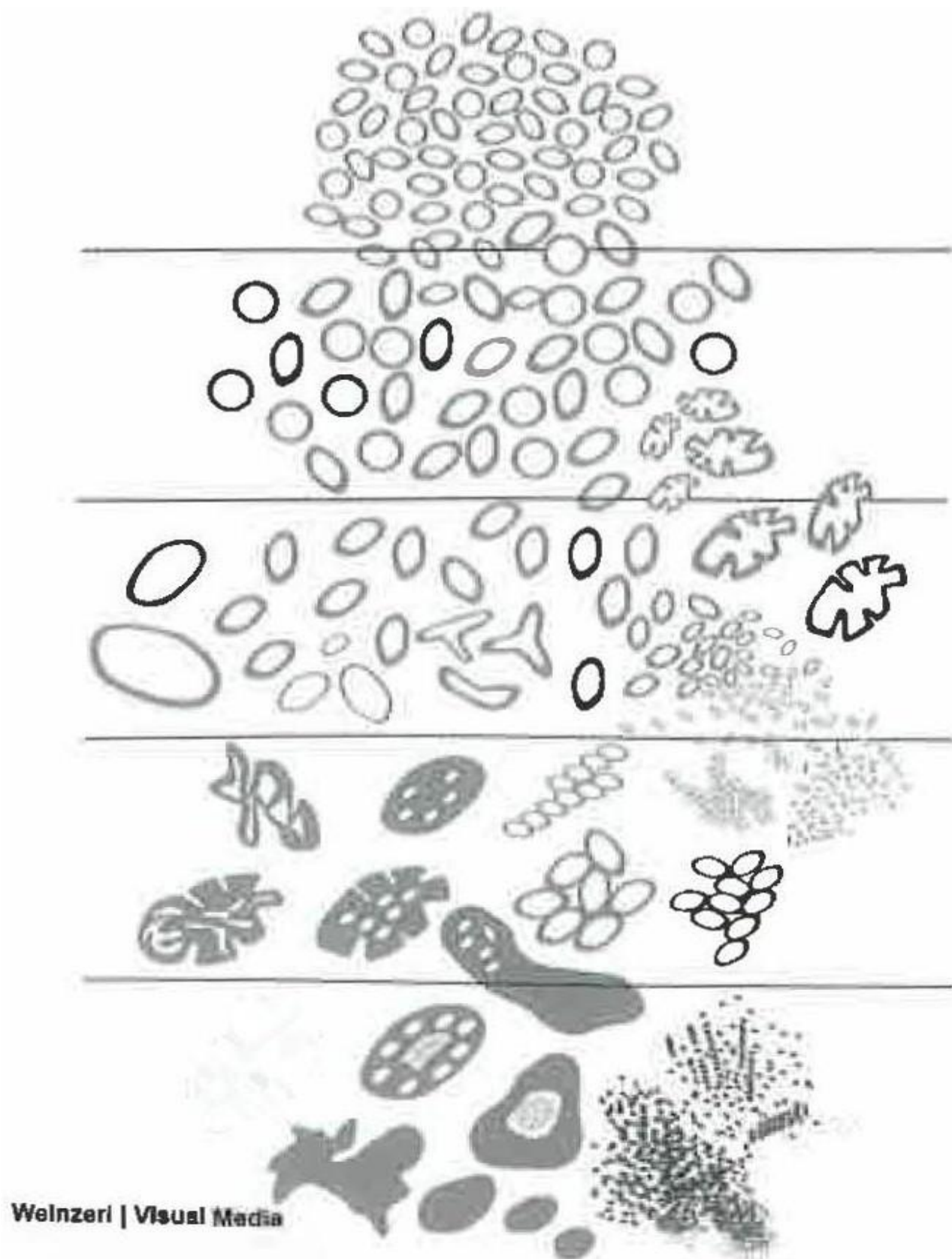


Figure 35. Aspect de glande prostatique selon sa différenciation [131]

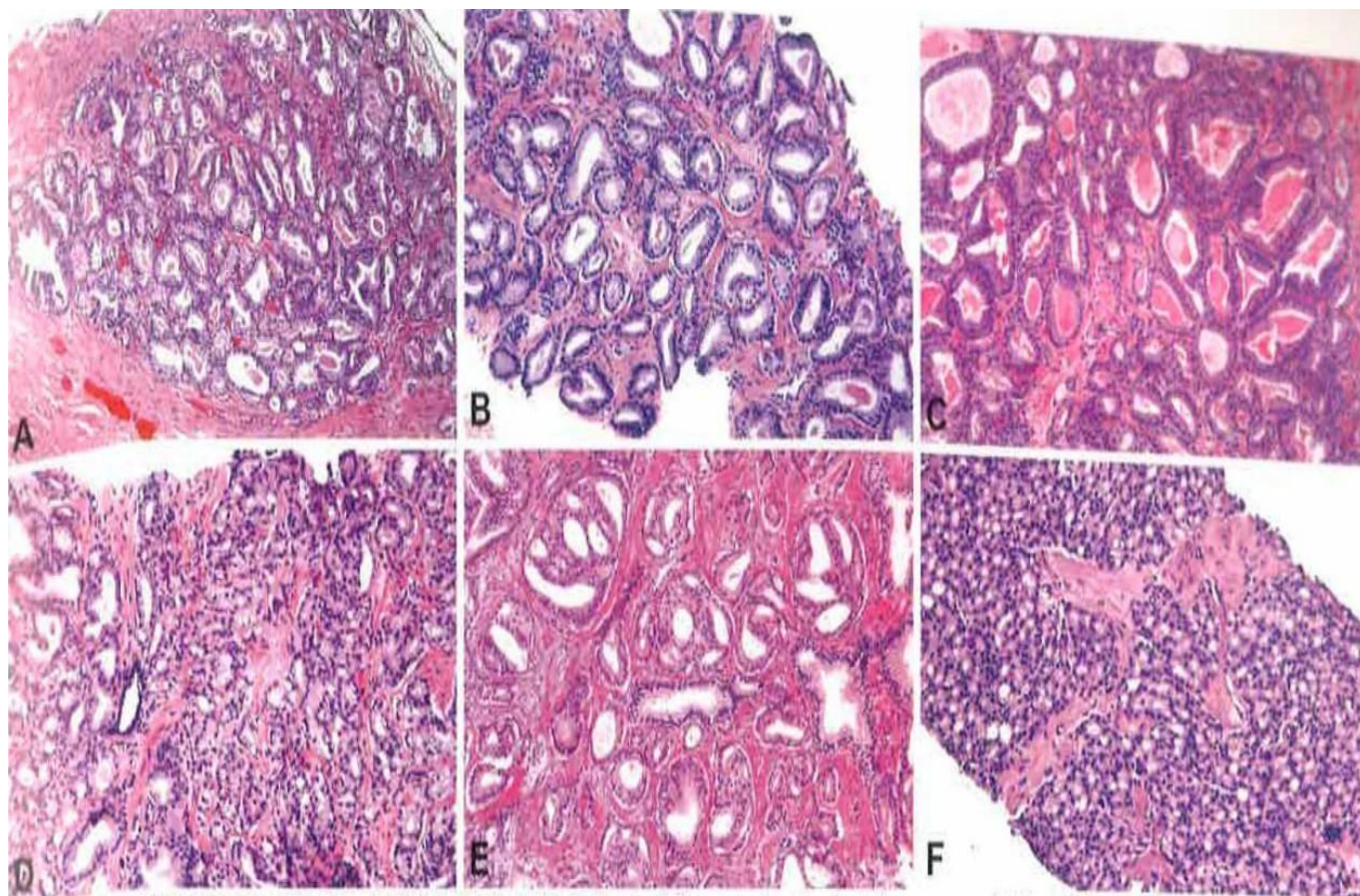


Figure 36. Adénocarcinome de la prostate, selon le score de Gleason □

A. score de Gleason= 4 (2+2) ; **B et C** score de Gleason =6 (3+3) ; **D et E** score de Gleason= 7 (4+3) ; **F.** score de Gleason =8 (4+4)

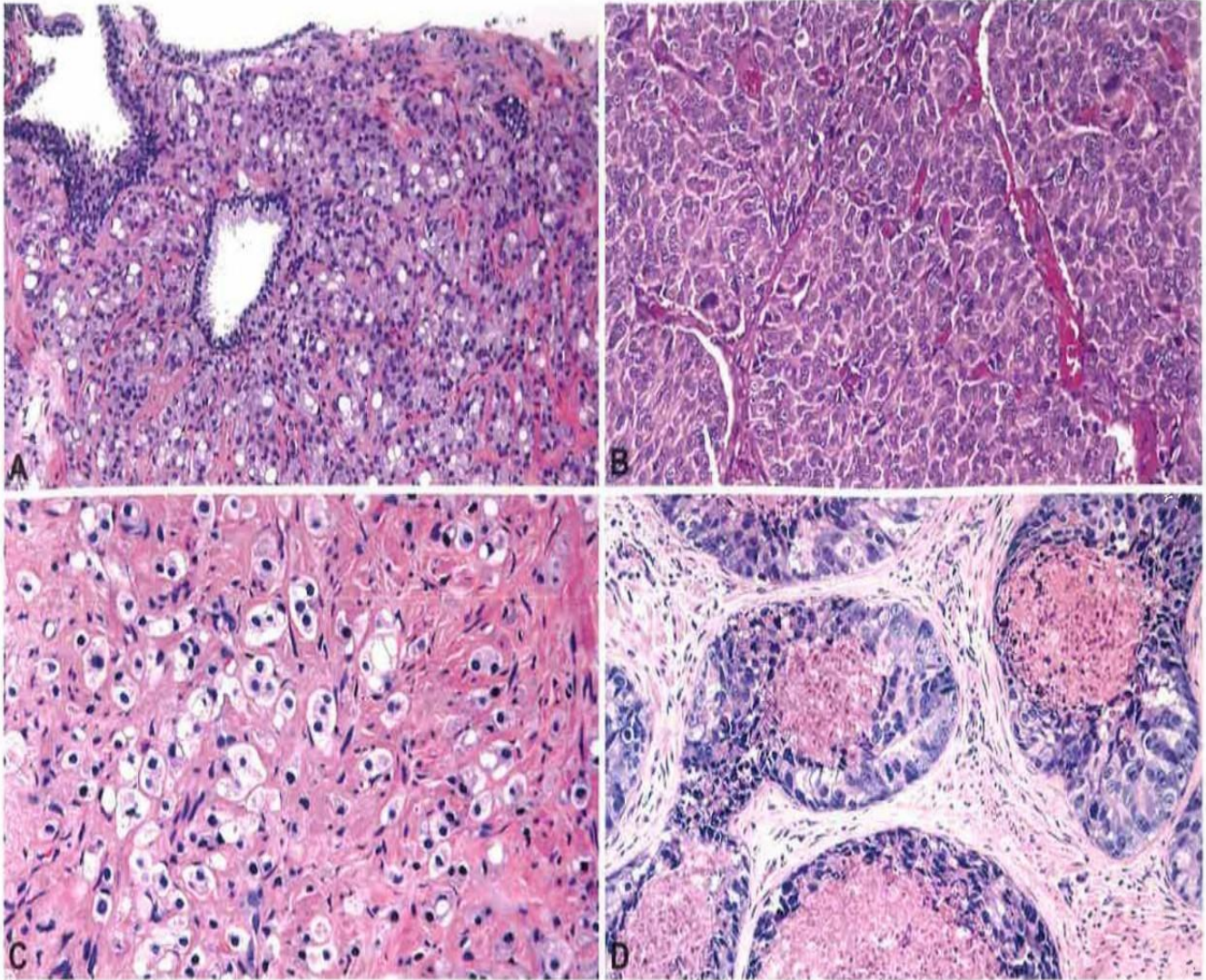


Figure 37. Adénocarcinome de la prostate, selon le score de Gleason [132]

A. score de Gleason=8(4+4) ; B, C, et D score de Gleason=10 (5+5)

4.4. Bilan d'extension et classification

4.4.1. IRM

L'IRM est actuellement l'outil d'imagerie le plus performant permettant de détecter les cancers de la prostate, de les localiser, de guider les biopsies dirigées, et d'apprécier le volume et l'extension intra- et extra-prostatique du cancer.

L'IRM possède une sensibilité de 86 % et une spécificité de 94 % pour le diagnostic des cancers significatifs (supérieurs à 0,5 ml en volume), y compris ceux de localisation antérieure, en corrélation avec les pièces opératoires de

prostatectomie totale [47]. L'IRM multiparamétrique (IRM-mp) avec une antenne pelvienne de surface incluant les séquences T2, les séquences dynamiques en T1 après injection de gadolinium et les séquences de diffusion est devenue le protocole de référence selon un consensus européen [48].(figure 34)

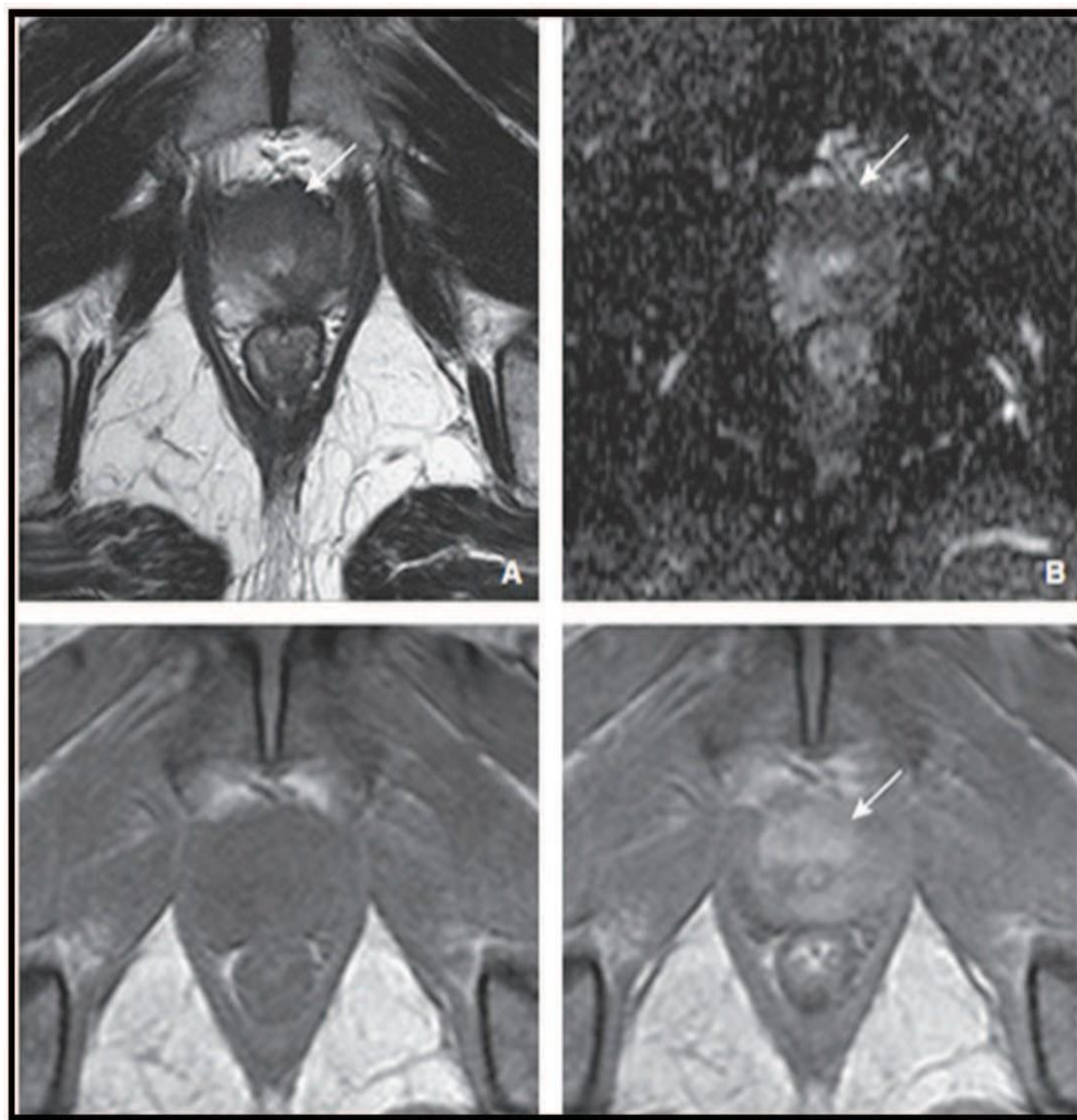


Figure 38. Coupes axiales d'une prostate en imagerie par résonance magnétique multiparamétrique montrant une lésion suspecte de malignité de la partie antérieure de la glande (stroma fibro-musculaire antérieur). La lésion (flèche) se présente sous forme d'un hypos

L'IRM détecte les stades T3a étendus, définis en IRM par la présence de plus de 1 mm de cancer perpendiculairement à la surface de la prostate. Depuis 1999, des signes spécifiques directs ont été décrits: le comblement de l'angle prostatorectal, l'hyposignal d'un pédicule neurovasculaire et la présence d'un hyposignal dans la graisse périprostatique, mettant fin aux variations importantes de sensibilité et de spécificité rapportées dans les études antérieures. En effet, l'IRM posséderait une sensibilité de 70 % et une spécificité de 95% pour la détection d'une extension extraprostatique.

L'invasion des vésicules séminales (stade T3b) est également recherchée avec une sensibilité équivalente et une spécificité de pratiquement 100 % [48].

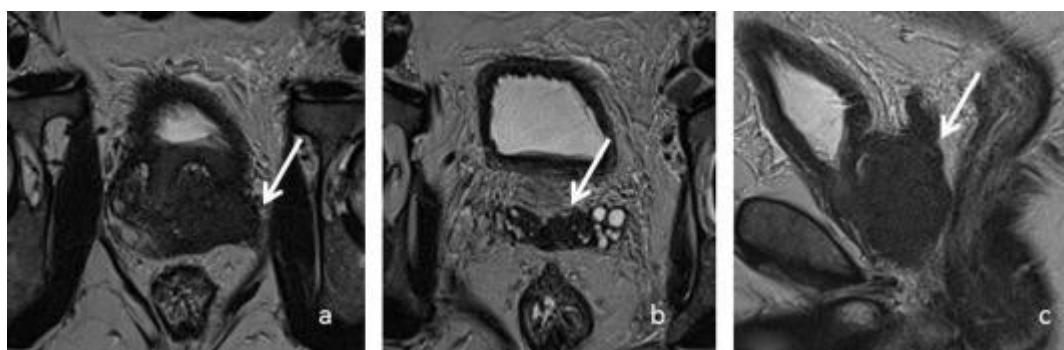


Figure 39. Séquences axiale (a et b) et sagittale T2 (c) : lésion étendue à l'ensemble du lobe gauche et au secteur interne de la base droite, avec une extension franche à l'espace péri prostatique gauche (a) et aux vésicules séminales (b et c).

Dans notre série Le stade clinique apprécié cliniquement par le toucher rectal était précisé par l'IRM pelvienne chez la majorité des patients (93,3%).

L'IRM était systématiquement demandé du fait de sa sensibilité et spécificité pour évaluer l'extension extra-capsulaire et l'invasion des vésicules séminales dans le cancer de la prostate assez souvent sous-estimés par le toucher rectal [49].

4.4.2. TDM

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

- Rechercher un envahissement métastatique ganglionnaire ilio–obturateur (un ganglion est considéré comme anormal s'il est augmenté de volume : $> 1\text{cm}$), en sachant que le caractère négatif de l'examen n'élimine pas l'envahissement microscopique des ganglions(50).
- Analyser l'aspect local de la prostate et aussi l'envahissement des organes de voisinages ou des muscles releveurs de l'anus ainsi que le retentissement sur le haut appareil (images TDM couplées avec les clichés d'UIV en fin de procédure)
- Rechercher des métastases hépatiques.
- Recherche des métastases pulmonaires
- Rechercher des anomalies osseuses (petit bassin, rachis lombaire).
 - Dans notre série 1 seul cas présentait des métastases hépatiques.
 - 8 cas ont présenté des métastases pulmonaires.

4.4.3. Scintigraphie osseuse

Elle constitue l'examen de référence pour la détection de la métastase osseuse. La recherche de métastases osseuses ne devrait être idéalement réalisée qu'avec des valeurs de PSA $> 20\text{ ng/ml}$.

Les localisations les plus fréquentes sont le rachis lombo–sacré, le bassin, les cotes.

La scintigraphie comporte un certain taux de faux positifs et les anomalies douteuses sont à explorer par IRM. Parfois une hyperfixation douteuse orientera vers une localisation secondaire et des clichés centrés (radiographies simples et surtout scanner et IRM) voire une biopsie osseuse seront nécessaire pour affirmer le

diagnostic.

Dans l'étude de CHEN [51] et EISENBERGER [52] la localisation secondaire osseuse était marquée respectivement chez 69 % et 91%, tandis que dans notre série nous avons constaté une hyperfixation osseuse que chez 6 patients soit 6.25% des cas. (Figure 36)

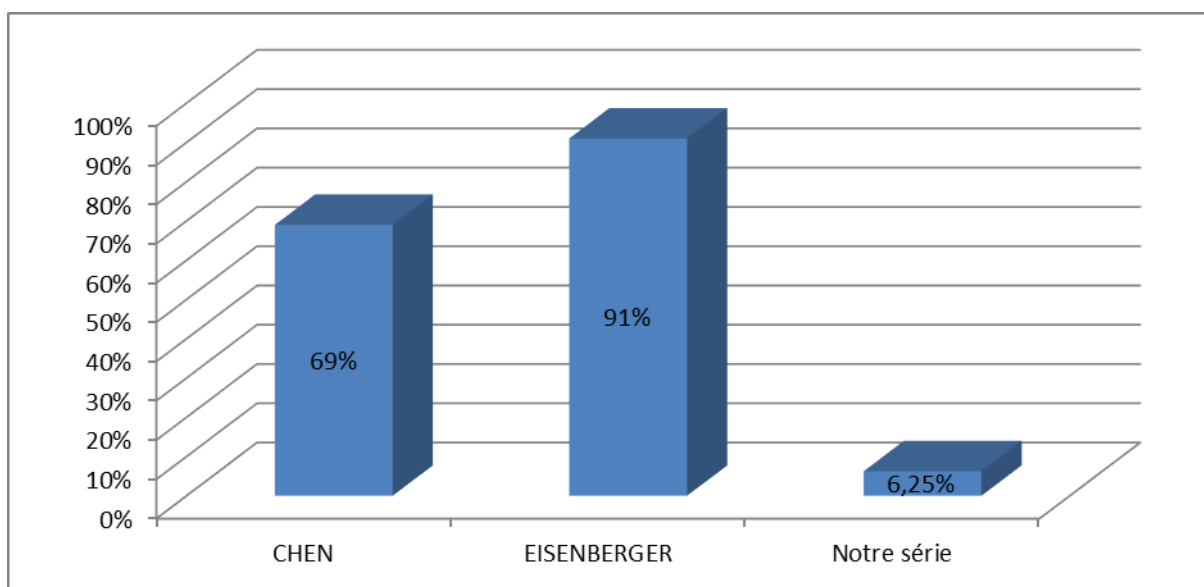


Figure 40. Le pourcentage des métastases osseuses du cancer prostatique selon les séries

4.4.4. Classification de D'Amico

Anthony. D'AMICO a proposé une classification simple de la gravité d'évolution du cancer de la prostate basée sur le toucher rectal, la valeur du dosage de PSA pré-opératoire et le stade de Gleason. Cette classification a été basée sur les résultats après prostatectomie, ainsi plusieurs études l'ont validé.

➤ Validation après prostatectomie :

La classification de D'Amico a été validée de façon externe sur une série de 7591 patients traités par prostatectomie pour cancer de prostate à la Mayo Clinic avec un suivi médian de 7,7 ans. Les auteurs rapportent une survie sans récurrence biologique à cinq ans de 90 %, 78 % et 68 %, respectivement pour les groupes à

risque de progression faible, intermédiaire et élevé. [53].

➤ **Validation après Radiothérapie**

Une bonne séparation du pronostic peut être faite également après un traitement par radiothérapie ou par curiethérapie. Ainsi, deux études ont été publiées récemment par l'équipe de l'institut Curie sur les résultats des traitements non chirurgicaux du cancer de la prostate. Concernant la radiothérapie externe conformationnelle, celle-ci était réalisée chez 321 patients à 76 Gy avec une hormonothérapie néoadjuvante et concomitante à l'irradiation . Les auteurs rapportent une survie sans récurrence biologique, pour le groupe des patients à haut risque, variant de 54 à 58 % selon la définition de la récurrence. La survie sans récurrence biologique à cinq ans après curiethérapie, chez des patients porteurs d'un cancer de prostate à risque de progression faible ou intermédiaire (score de Gleason 3+4 et un PSA entre 10 et 15ng/ml), variait de 97 à 88 % .

III. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate

Certains critères cliniques, biologiques et anatomopathologiques pré-thérapeutiques permettent d'estimer le résultat des traitements proposés à visée curative et/ou éventuellement d'orienter la décision thérapeutique initiale [54].

D'autres critères per- ou post-thérapeutiques vont permettre de décider d'un traitement adjuvant après traitement local chirurgical ou par radiothérapie.

1. Critères cliniques

Les données du TR, surtout pour les tumeurs localement avancées (cT3) (surtout si associées à l'obésité), sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local .

2. Critères biologiques

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement) sont des facteurs indépendants de l'évolution de la maladie.

La vélocité s'est avérée comme facteur pronostique indépendant de la récurrence après prostatectomie totale ou radiothérapie à 2 conditions :

- un historique du PSA remontant à au moins 12 mois avant le diagnostic
- une valeur seuil de 2 ng/ml/an .

Dans l'étude de D'AMICO concernant 1095 patients prostatectomisés, une élévation du PSA $>$ à 2 ng/ml dans l'année précédant le diagnostic s'accompagnait d'un risque significativement augmenté d'envahissement ganglionnaire, un stade et un score de Gleason pathologiques plus élevés et un risque de décès spécifique également majoré [55].

Une hypotestostéronémie est également un facteur indépendant prédictif de récurrence. Le dosage de la testostéronémie n'est pas recommandé en routine en

dehors de situations thérapeutiques particulières (manipulations hormonales en phase métastatique) et pour vérifier la bonne adhésion au traitement hormonal. Le nadir du PSA $< 0,5$ ng /ml après radiothérapie ou curiethérapie indépendamment d'une hormonothérapie associée est un facteur de bon pronostic.

3. Critères anatomopathologiques

La présence et le pourcentage de grade 4 ou 5 sont des facteurs prédictifs majeurs de la récurrence biologique. L'utilisation du score de Gleason modifié depuis 2005 a considérablement amélioré sa valeur prédictive.

Le pourcentage de biopsies positives ainsi que la longueur de cancer ont également un intérêt pronostique.

Si la mise en évidence d'embolies tumorales intra vasculaires est un signe péjoratif, il n'y a pas de consensus sur la valeur pronostique indépendante de l'invasion tumorale péri nerveuse .

L'analyse de la pièce de prostatectomie totale et des ganglions fournit des éléments pronostiques pour la gestion du risque de récurrence et la proposition d'éventuels traitements complémentaires : score de Gleason « chirurgical », stade pTNM et statut des limites d'excision. À noter qu'en cas de limite d'excision positive, le risque de récurrence est fonction de sa taille linéaire (longueur).

La différenciation des cellules cancéreuses est un facteur pronostic important ,ainsi, dans notre étude 6 cas étaient peu différenciés soit 6,1% des cas, 51 cas étaient moyennement différenciés soit 53,1% des cas et 38 cas étaient bien différenciés soit 39,6% des cas et indifférencié chez un seul cas.

4. Facteurs per ou post thérapeutiques

Après chirurgie, à côté de la valeur du PSA post-opératoire à six semaines (habituellement indétectable), c'est l'analyse anatomopathologique des ganglions et de la pièce opératoire qui orientera la prise en charge et affinera la prédiction initiale du risque de récurrence sur la présence des critères suivants :

- Envahissement ganglionnaire (nombre de ganglions envahis, effraction capsulaire...)
- Dépassement capsulaire (focal ou extensif)
- Limite (marge) chirurgicale positive (unifocale, multifocale, infra-millimétrique, extensive...)
- Atteinte des vésicules séminales
- Modification du score de Gleason initial (score de Gleason pathologique). Après radiothérapie externe ou curiethérapie: l'obtention d'un PSA nadir $\leq 0,5$ ng/ml est un facteur de bon pronostic [56].

5. Imagerie par résonnance magnétique prostatique

Détection des grades élevés : les séquences de diffusion permettent de donner des informations sur l'agressivité tumorale aussi bien dans la zone périphérique que dans la zone antérieure. Il existe une corrélation inversement proportionnelle entre le score ADC (coefficient apparent de diffusion) et le score de Gleason : plus l'ADC est bas, plus la lésion est agressive et le score de Gleason élevé [57].

Extension locale : en cas de tumeur à risque intermédiaire ou élevé, le siège exact de la lésion, ses contacts avec les limites de la prostate, l'existence d'une extension aux vésicules séminales ou d'une effraction capsulaire sont des éléments majeurs pour décider du type de traitement initial (chirurgie, radiothérapie) et adapter ce traitement (type de dissection chirurgicale afin d'éviter des marges

positives, type de radio-hormonothérapie).

Évaluation de l'extension à la graisse : l'objectif de l'imagerie est de rechercher un franchissement étendu, les extensions focales étant du domaine de l'anatomopathologie. L'utilisation conjointe des séquences morphologiques et fonctionnelles montre une fiabilité nettement supérieure de l'IRM actuellement dans cette indication (sensibilité de 89 %, spécificité de 92 %) et une meilleure reproductibilité interobservateur par rapport à tous les autres examens [58].

Extension ganglionnaire : l'acquisition se fait dans le même temps que l'IRM prostatique avec une étude des chaînes iliaques jusqu'à la bifurcation. L'IRM supplante le scanner dans cette indication

IV. Traitement du cancer de la prostate

Les indications thérapeutiques du cancer de prostate ont considérablement changé ces dernières années. Alors que la prostatectomie radicale et la radiothérapie sont les modalités thérapeutiques potentiellement curatives pour les cancers limités à la glande, le traitement du cancer métastatique de la prostate reste, quant à lui, palliatif ayant pour buts essentiels de :

- ✓ stabiliser la maladie métastatique,
- ✓ améliorer la qualité de vie des patients,
- ✓ Avoir le moins d'effets toxiques
- ✓ Avoir un coût thérapeutique le plus raisonnable possible.

La multiplicité des moyens thérapeutiques utilisés témoigne de la difficulté de la prise en charge de cette maladie .

Dans notre série tous les patients ont eu une radiothérapie réparti comme suivants:

- 86 patients ont eu une radiothérapie curative (conformationnelle 3D) associée à une hormonothérapie
- 10 patients ont eu une radiothérapie de rattrapage

Actuellement, le traitement du cancer de la prostate est adapté en fonction du pronostic. Plusieurs classifications sont apparues afin de préciser des groupes pronostiques pré-thérapeutiques : classification de D'Amico, de Zelefsky, groupes de Partin [59.60.61].

Ces classifications ont pour objectif de classer les cancers prostatiques en groupes pronostiques ayant un profil homogène de récurrence biologique.

Elles se substituent à la distinction habituelle entre cancer de prostate localisé et localement avancé. En effet, cette distinction reste floue en raison des profils d'évolution extrêmement variables en fonction du PSA et du score de Gleason.

Ces classifications permettent d'adapter le traitement en fonction de la probabilité du contrôle de la maladie après traitement .

Dans notre étude, la classification retenue a été celle de d'Amico, classification la plus utilisée en raison de sa relative simplicité et reproductibilité .

Les tumeurs appartenaient, pour leur grande majorité (71.89%) au groupe à haut risque. 25% au groupe pronostique intermédiaire tandis que le groupe favorable n'a représenté que 3.13% soit 3 cas. Le tableau suivant montre que nos résultats rejoignent ceux de l'étude réalisée au Maroc par El Marjany et largement différents à ceux retrouvés en France par Pontvert [36, 62].

Tableau 9. Comparaison des différentes études selon les groupes pronostiques de D'Amico

	Faible risqué	Risque intermédiaire	Haut risque
D. Pontvert [218]	74 (23%)	117 (36,5%)	130 (40,5%)
M. El Marjany [203]	3 (5,4%)	7 (12,6%)	45 (81%)
Notre étude	3 (3.26%)	24(18.47%)	69 (78.26%)

A. La radiothérapie

1. Principe

La radiothérapie externe consiste à délivrer des rayonnements ionisants dans les lésions tumorales par des faisceaux de photons de haute énergie ou d'électrons en préservant au maximum les tissus sains avoisinants, par de multiples incidences.

Pour cela, le patient est positionné sur une table sous un accélérateur linéaire de particules.

L'irradiation, pour des raisons de tolérance des tissus sains, est réalisée de manière fractionnée.

La dose totale sera généralement délivrée à raison d'une séance de radiothérapie quotidienne, 5 jours par semaine, pendant 5 à 6 semaines.

Pour des tumeurs de stade précoce, l'objectif de l'irradiation est de diminuer la toxicité en limitant le volume cible et la dose totale.

Pour des tumeurs plus avancées, l'objectif est d'augmenter le contrôle local en augmentant la dose, en réduisant si possible le temps de traitement ou en combinant les radiations avec des drogues radiosensibilisantes.

2. Technique de la radiothérapie

➤ Plan du traitement

La mise en œuvre de la radiothérapie conformationnelle est une opération complexe, dont les principales étapes comportent :

- L'acquisition des données anatomiques
- Définition des volumes cibles et des organes à risque
- La définition des faisceaux
- Le calcul et l'optimisation de la distribution des doses
- L'exécution et le contrôle du traitement

➤ Acquisition des données anatomiques

C'est la première étape de la réalisation de l'irradiation. Elle exige une contention pour que la position du patient soit maintenue pendant toute la durée du traitement.

Cette reproductibilité de la position de traitement est de mieux en mieux réalisée grâce à une avancée notable des moyens de contention et ses systèmes d'immobilisation, qui ne cessent de s'améliorer tant sur le plan du matériaux utilisés que sur le plan de l'esthétique et du confort.

➤ Préparation du malade

La préparation constitue une étape primordiale avant tout traitement par RTH car elle garantit l'assurance et l'observance du traitement.

Elle est psychologique par l'information du patient sur les modalités du traitement et sur le déroulement des séances de RTH ainsi que l'explication des éventuelles complications qui peuvent survenir au cours du traitement afin de pouvoir les prévenir ou les traiter précocement.

La préparation physique concerne essentiellement la correction des tares préexistants.

➤ Position du traitement

Nos choix techniques se sont basés sur une large revue des différentes données scientifiques concernant chaque étape dans le processus de la radiothérapie conformationnelle ; et sur ce que nous offrait notre plateau technique comme moyens.

La position du traitement est largement discutée dans la littérature sans qu'un niveau d'évidence suffisant soit en faveur d'une position particulière [63, 64].

Le décubitus dorsal reste une position de pratique courante, facilement reproductible et confortable pour le malade.

Les systèmes de contention personnalisés tels que les coques à polyuréthane et les coquilles thermoplastiques ne constituent pas une assurance qualité de positionnement pour une reproductibilité parfaite à chaque séance.

La méthode optimale de contention est toujours discutée, mais il semble qu'une immobilisation des genoux et des pieds soit un minimum requis.

Une immobilisation complète du bassin est possible, mais ne paraît pas apporter une meilleure reproductibilité que la précédente [65].

➤ Définition des volumes cibles et des organes à risques

❖ Prostate en place

Le volume macroscopique (GTV) : le volume tumoral macroscopique correspond dans ce cas à la prostate considérée comme un « GTV » adapté aux données de l'examen clinique et aux données de l'imagerie.

Le volume anatomo-clinique (CTV) : Les volumes cibles anatomo-cliniques tiennent compte, suivant les tables de risque en vigueur, de la probabilité : d'extension extra capsulaire, d'infiltration des vésicules séminales, d'envahissement des ganglions pelviens, en tenant compte de l'histoire naturelle de la maladie.

CTV Tumeur ou CTV T :

– Selon le Consensus de l'EORTC, il est défini en fonction des groupes pronostiques :

- Faible risque : prostate seule
- Risque intermédiaire : prostate +1 cm proximal des VS
- Haut risque : prostate +2 cm proximal des VS

CTV ganglionnaire ou CTVN :

- Obturatrices
- Iliques internes
- Iliques externes

Volume cible planifié (PTV) : les marges de sécurité intègrent les données précédentes et l'incertitude de positionnement du patient et de la prostate dont l'estimation tient compte des moyens mis en place pour les réduire.

Selon Le Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) les marges sont de 10 mm en avant, latéralement, vers le haut et vers le bas, 5 mm en arrière autour du CTV T et 10mm autour du CTVN.

❖ Après prostatectomie

CTV loge prostatique :

En avant : 5–10 mm en avant apex vésical, suit symphyse pubienne En arrière : au contact du rectum (aponévrose de Denonvilliers)

En haut : le col vésical

En bas : doit prendre l'anastomose ++ mais épargne le bulbe

Latéralement : jusqu' aux lames sacro-recto-génito-pubiennes (ne doit pas les dépasser ni prendre muscles Obturateurs), mais inclut les bandelettes vasculonerveuses.

Les vésicules séminales seront incluses dans le CTV

- Au moins les deux premiers centimètres si envahis.
- Si non envahies après examen anatomopathologique, à inclure si facteurs pronostic péjoratifs (nombre de biopsies positives, Gleason > 7, PSA élevé > 10)
- Le CTV ganglionnaire comprenant les ganglions ilio- obturateurs et jusqu' à la bifurcation des iliaques internes – externes sera inclut :
- Si curage non fait ou incomplet
- Pour les patients hauts risques dans certains groupes de travail.

Ces niveaux de dose doivent être appliqués en intégrant les comorbidités présentées par le patient et les traitements associés qui peuvent majorer le risque de complications.

❖ Rectum

Segment d'intestin qui part du canal anal (exclu) à la jonction rectosigmoïdienne située à la verticale du promontoire, mesurant en moyenne 15 cm de long. Par convention, c'est la paroi rectale, mesurant 5 mm d'épaisseur, qui est contourée et son volume qui est pris en compte pour déterminer les contraintes de doses.

- La dose de 74 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 5% du volume rectal : $V_{74} \leq 5\%$.
- La dose de 70 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume rectal : $V_{70} \leq 25\%$.
- La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume rectal : $V_{60} \leq 50\%$.
- Dose maximale de 60 Gy au niveau de la totalité de la circonférence rectal.

❖ Vessie

Par convention c'est la paroi vésicale qui est contourée, mesurant 7mm d'épaisseur:

- La dose de 70 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume vésical: $V_{70} \leq 25\%$
- La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume vésical: $V_{60} \leq 50\%$.

❖ Intestin grêle

C'est un organe extrêmement mobile d'un jour sur l'autre et souvent difficile à visualiser et contourer sur les scanographies de dosimétrie.

- Dose maximale de 50 Gy dans quelques dizaines de cm³.
- Sur un grand volume, il est recommandé de ne pas dépasser 40Gy

❖ Canal anal

- Il risque de recevoir une contribution de dose importante
- C'est un organe à contourer et dose reçue doit être documentée.

❖ Têtes, cols fémoraux et grands trochanters

La dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10% d'un volume osseux contouré par convention du sommet des têtes fémorales au petit trochanter exclu ($V_{50} \leq 10\%$).

➤ Dose d'irradiation

Il existe une relation dose-effet dans l'irradiation des cancers de la prostate, particulièrement montrée pour les formes de pronostic intermédiaire ou défavorable en l'absence d'hormonothérapie.

Plusieurs études randomisées ont montré un bénéfice de la haute dose d'irradiation (78 à 80Gy) en termes de survie sans récurrence biologique et clinique (pas pour la survie globale), par rapport à une irradiation à dose conventionnelle (68

à 70Gy) .

Dans ces études, la haute dose était délivrée par une technique d'irradiation conformationnelle par faisceaux statiques sans modulation d'intensité de ces faisceaux au prix d'une augmentation de la toxicité rectale le plus souvent et vésicale dans une moindre mesure [66, 67].

Par principe de précaution, dans notre pratique nous avons choisi des doses d'irradiation intermédiaires ; dans le cas de la radiothérapie exclusive ; avec un respect strict des contraintes de doses aux organes à risque [68].

Les doses délivrées étaient respectivement 70 Gy ,72 Gy et 74 Gy chez (44,4%, 25,6% et 18,9%) vs 70 Gy chez 78,2% des patients dans l'étude d'El Marjany [36].

➤ Fractionnement, étalement

2Gy/séance, 5séances/semaine

➤ Déroulement et contrôle du traitement

❖ Mise en place sous l'appareil de traitement

Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement

- Installation en salle de traitement: mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation du traitement.
- Utilisation du système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/Y/Z, distance source axe/peau).
- Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.

❖ Contrôle de la balistique par imagerie

- Les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, de façon hebdomadaire par la suite, et à chaque modification du traitement.
- La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau

ou modification de faisceau.

- Le contrôle du positionnement du patient et de l'isocentre se fait habituellement grâce à deux clichés orthogonaux.
- Des structures de référence sont identifiées pour calculer la déviation par rapport au plan de référence, et la corriger en fonction de la marge d'incertitude tolérée, qui est de 5mm.
- La dose résultante des imageries de contrôle doit être prise en compte dans la prescription et le compte rendu de fin d'irradiation.

➤ Délivrance du traitement

- Surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs (trices) (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire).
- Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.

Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur fiche, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin:

- Enregistrement des toxicités aiguës, selon une échelle internationale validée et datée, modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la toxicité et la réponse tumorale, traitement médical des effets secondaires.

➤ **Compte rendu du fin traitement**

Consultation de fin de traitement par l'oncologue radiothérapeute comprenant:

- Contrôle de la fiche technique et archivage des éléments permettant de reconstituer les doses délivrées au cours du traitement, y compris aux organes à risque concernés par l'irradiation.
- Ajustement et enregistrement des prises médicamenteuses.
- Prévision des consultations post-thérapeutiques et des examens complémentaires.

3. Tolérance à la radiothérapie

L'avènement de la radiothérapie conformationnelle, a permis de réduire l'irradiation des organes à risque et par conséquent une diminution de la toxicité liée au traitement, notamment la toxicité digestive aiguë et tardive (en réduisant le volume de rectum irradié et la dose qu'il reçoit), comme l'ont montré deux essais randomisés comparant la radiothérapie conformationnelle 3D à la radiothérapie bi-dimensionnel classique [69].

Toxicité aiguë : La tolérance au cours de la radiothérapie pour notre population était globalement satisfaisante, il n'y a eu aucune toxicité aiguë de grade majeur (3 et 4) digestive et seulement 3 cas de grade 3 urinaire sans grade 4.

Nos résultats rejoignent ceux rapporté par Pollack, Beckendorf et Peeters [70, 66, 71] pour la toxicité aiguë grade 1 avec moins de toxicité grade 2 aussi bien urinaire (12,2 % vs 31%) que digestive (7,8% vs 27% , 38%, 41%) mais comparable à celle d'Elie Nasr [72]

Toxicité tardive : Les patients de notre étude présentent une toxicité tardive digestive et urinaire inférieure à celle décrite dans la littérature pour des doses et techniques comparables.

Nous n'avons observé aucun cas de toxicité urinaire de grade 3

Le délai médian d'apparition des complications tardives digestives et urinaires était respectivement de 15 mois et 7,3 mois versus 11 mois et 25 mois dans l'étude de Ponvert

Tableau 10. La fréquence de la toxicité digestive aiguë et tardive selon la littérature et dans notre étude.

	Nombre patients	Dose Gy	Toxicité digestive aiguë	Suivi médian	Toxicité digestive tardive	
Beckendorf et al	306	70 – 80	G1 43% G2 27% G3 2%	57 mois	G1 G2 G3	23% 12% 2%
Pollack et al	301	70 – 80	G1 43% G2 38% G3 2%	72 mois	G2	12%
Peeters et al	669	68 – 78	G2 41% G3 6%	36 mois 84 mois	G2 G3	23% 25%
Elie NASR	131	66 – 74	G1 27,5% G2 9,1%	–	–	
Notre Etude	96	64– 74	G1 27,17% G2 7,6%	31 mois	G1 G2 G3	9.78% 2.17% 2.17%

Tableau 11. La fréquence de la toxicité urinaire aiguë et tardive selon la littérature et dans notre étude.

	Nombre patients	Dose Gy	Toxicité urinaire aiguë	Suivi médian	Toxicité urinaire tardive
Beckendorf et al	306	70 – 80	G1 44% v G2 31% G3 5%	57 mois	G1 22% G2 8% G3 2%
Pollack et al	301	70 – 80	G1 43% G2 31% G3 3%	72 mois	G2 10%
Peeters et al	669	68 – 78	G1 40% G2 13%	36 mois 84 mois	G2 29% G2 41%
Elie NASR	131	66 – 74	G1 31,3% G2 16,8% G3 2,3%	-	-
Notre étude	96	64 – 74	G1 52,17% G2 11,95% G3 3,26%	31 mois	G1 17,3% G2 7,6% G3 1,08%

La majorité de nos patients ayant développé une complication urinaire ou digestive tardive avaient déjà présenté une toxicité aigue au cours de la radiothérapie. En effet, Zelefsky et al. [60] ont trouvé une association entre la toxicité aigue apparue pendant la radiothérapie et la survenue de séquelles tardives. Dans leur observation, ils ont montré que l'existence de symptômes digestifs et urinaires lors du traitement multipliait, respectivement, par sept et 3,5 fois le risque

de séquelles à distance. Pour la plupart des auteurs, ces effets secondaires chroniques seraient provoqués par des lésions aiguës sévères insuffisamment réparées [60, 73].

4. Résultats thérapeutiques

➤ Survie sans rechute biochimique:

Dans notre étude, la probabilité de survie sans récurrence biochimique à 5 ans est de 64%. Elle est comparable à celle retrouvée par Bolla, Mottet et Afshin respectivement 75%, 64,7% et 65,1% [74, 75].

En revanche elle est inférieure à celle d'El Marjany estimée à 94 % [36].

➤ La survie globale:

Dans notre série, la probabilité de survie globale à 5ans est estimée à 93,7%, ce qui rejoint les résultats de Ponvert et d'El Marjany estimés à 94% [62, 36].

D'autre part, les études de Bolla et Hanks ont révélé des probabilités de survie égales respectivement à 78% et 80% [74, 76].

5. Enjeux de la radiothérapie prostatique

Le but de la radiothérapie dans le cadre du traitement du cancer de la prostate est de délivrer une haute dose de rayons à la prostate tout en évitant d'irradier à haute dose le rectum, la vessie, les têtes fémorales, l'intestin grêle, et le bulbe pénien. Cependant vu le faible volume prostatique et la proximité des OAR environnants, il est inévitable de déposer de la dose dans ces volumes sains. Les effets des rayonnements sur les organes sains sont des effets indésirables que l'on cherche à réduire.

Les effets indésirables connus et le plus souvent rencontrés regroupent :

- pour la vessie : de l'inconfort urinaire pouvant aller jusqu'à l'inflammation de la vessie et de l'urètre ou cystite,
- pour le rectum : de l'inconfort, de la diarrhée pouvant aller jusqu'à

l'inflammation du rectum ou rectite.

- pour le bulbe pénien : une impuissance peut se développer dans les suites du traitement (50% des hommes éprouvent des dysfonctions érectiles dans les 5 années suivant leur traitement).

Ces effets indésirables ont un impact direct sur la qualité de vie du patient et sur la réussite du traitement, il est donc nécessaire de maintenir les doses aux organes sains le plus bas possible. Cette problématique doit être abordée à travers un compromis entre les doses de tolérance des OAR et la dose nécessaire à délivrer à la prostate pour un contrôle tumoral. Si ce compromis est accessible et facilement envisageable pour une cible fixe, lorsque le volume à traiter est mobile comme dans le cas de la prostate, la problématique est plus compliquée.

5.1. Évolution du traitement du cancer de la prostate : du champ carré à la radiothérapie conformationnelle RTC-3D

Jusque dans les années 90 et avant l'utilisation classique des TPS 3D en radiothérapie, le traitement de la prostate était réalisé en utilisant des champs de traitement de forme carrée. Avec la radiothérapie conventionnelle de champs carrés, un grand volume de tissus sains était compris dans le volume traité et de ce fait, il était difficile de délivrer des doses supérieures à 65–70 Gy nécessaire pour l'éradication de la tumeur. Cette radiothérapie occasionnait donc des complications essentiellement digestives et urinaires.

Ainsi, l'avènement de la RTC-3D constitue une avancée technologique permettant de chercher la meilleure adaptation de la forme d'une isodose de référence de valeur élevée autour de l'organe cible à traiter [77]. Le plan de traitement élaboré contient cette isodose de référence qui épouse le plus fidèlement la forme de la prostate (après prise en compte des différentes marges) tout en permettant de délivrer une dose faible au rectum et à la vessie. Cela est possible par

l'utilisation en amont de modalités d'imagerie telles que le CT et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour localiser et délimiter avec précision les différents volumes. Et pour ce qui est du traitement plus en aval, la conformation des faisceaux à la forme des organes est assurée par la généralisation de l'utilisation du collimateur multilame (MLC).

5.1.1. Traitement par modulation d'intensité ou RCMI

L'utilisation de la RCMI représente une avancée en RTC-3D et un outil supplémentaire de l'arsenal thérapeutique de traitement du cancer de la prostate. Cette technique est quasiment devenue un standard dans les centres de radiothérapie et l'ICRU a édité un rapport énonçant des recommandations pour encadrer la technique [78].

L'une des raisons qui font du traitement de la prostate un problème délicat vient du fait du contact direct entre le volume cible avec les OAR comme le rectum, la vessie, ou le bulbe pénien

Les différentes structures sont en contact l'une de l'autre et délivrer une dose élevée à la prostate tout en maintenant une dose faible aux OAR se révèle être une vraie problématique.

La RCMI par la possibilité d'établir des gradients de dose élevée sur un faible volume est une technique de choix pour le traitement des cancers de la prostate. En Amérique du Nord, le nombre de patients traités par RCMI pour des cancers prostatiques est passé de 9 à 93% entre 2001 et 2007 et l'abondance de références bibliographiques à ce sujet confirme la généralisation de la technique pour cette localisation tumorale.

Dès le début des années 2000, Zelefsky et al. [69] a montré qu'il est possible de nettement améliorer la couverture dosimétrique du CTV par la dose de prescription et de réduire les volumes de rectum et de vessie irradiés à haute dose,

par rapport à une technique d'irradiation conventionnelle 3D , faisant de la RCMI leur technique de traitement en routine pour les cancers localisés [79].

De nombreuses équipes ont communiqué sur leurs expériences cliniques [80.81], pour ne citer que quelques-unes. Des publications synthétisant l'apport de la technique selon différentes localisations ont été proposées et parmi les plus récentes citons celles de Cahlon et al. [82], de Staffurth et al. [83], ainsi que de Jacobs et al. [84]. Ces publications confirment l'apport indéniable de la RCMI au traitement du cancer de la prostate, qui en réduisant la dose reçue par le rectum, permet de délivrer des doses élevées à la prostate allant jusqu'à 86.4 Gy (48 fractions de 1.8 Gy) comme le rapporte Cahlon et al. L'impact économique de la technique a également fait l'objet d'une étude par Jacobs et al [84].

5.1.2.Principe de la RCMI

Pour mieux expliquer le principe de la RCMI, revenons sur la radiothérapie conformationnelle ou RTC-3D. Dans un faisceau ouvert de traitement en RTC-3D (sans filtre ou compensateur), la fluence photonique dans un plan perpendiculaire à l'axe du faisceau est globalement homogène. En RCMI, la fluence photonique est modifiée spatialement pour avantager la délivrance de dose dans certaines zones à traiter. Les figures (37 ,38) montrent une représentation tridimensionnelle d'un champ d'irradiation homogène à gauche et d'un champ modulé en intensité à droite.

En RCMI, comme le souligne Das , on parle de distribution de dose sous forme numérique plutôt qu'analogique comme c'est le cas en RTC-3D. En effet, chaque faisceau est divisé en éléments appelés *beamlets* auxquels est associé un numéro. Les beamlets de même intensité sont regroupés en segments et c'est la superposition des segments d'un même faisceau qui aboutit à la distribution de dose recherchée.

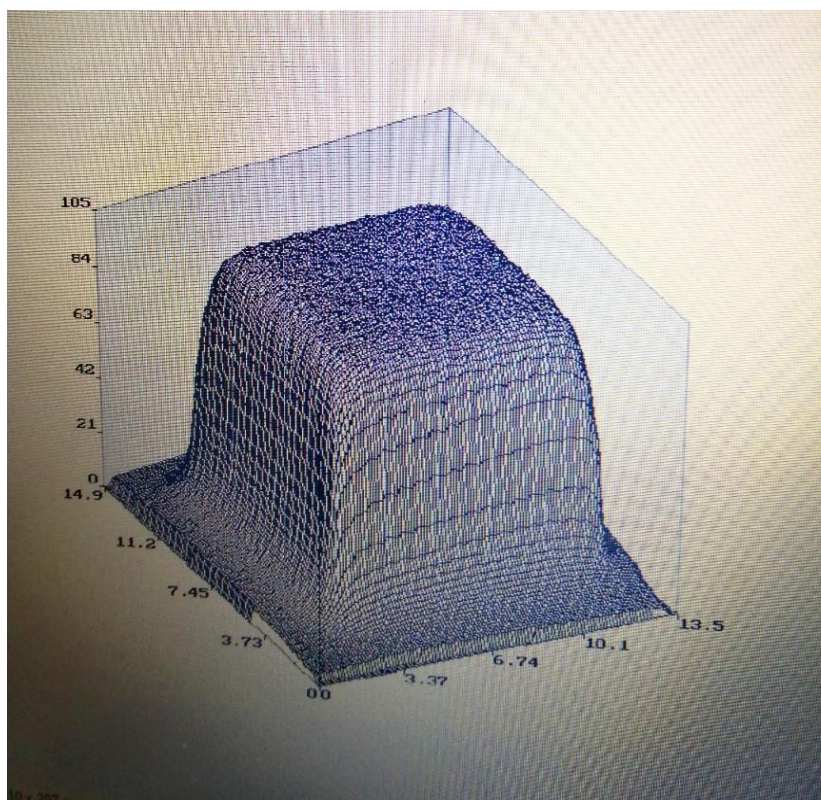


Figure 41. Représentation tridimensionnelle de champs d'irradiation homogène

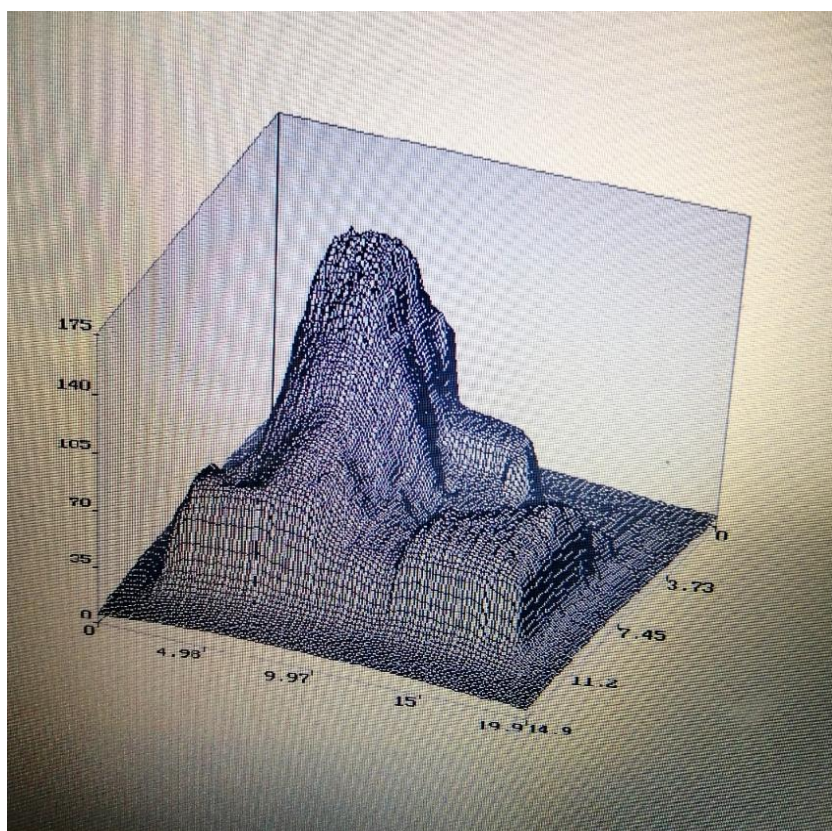


Figure 42. Représentation tridimensionnelle de champs d'irradiation modulé

On comprend que contrairement à la RTC-3D, la RCMI ne délivre pas une dose absorbée uniforme au volume. Il y a création au sein des différents volumes de gradients de dose. Cette notion prend son importance surtout lors du traitement d'organe mobile (exemple le poumon), ou d'organe qui se déforme ou change de localisation entre les fractions (exemple la prostate). Ces organes peuvent partiellement se retrouver dans des régions frontalières de haut gradient de dose, scénario qui n'a pas été pris en compte lors du calcul du plan de traitement et reçoivent donc moins de dose que ce qui est prévu.

Les zones de fort gradient de dose peuvent aussi être bénéfiques pour épargner des OAR proches de CTV. Une des limitations de la technique RCMI est que même si elle permet de diminuer drastiquement les doses aux OAR, de faibles doses sont largement distribuées sur de plus grands volumes ce qui potentiellement pourrait augmenter le risque de cancer radio-induit de 1 à 1,75% pour des survies à 10 ans d'après Hall et Wu [87], [88].

Ruben et al. [86] parvient à une conclusion similaire pour le traitement des cancers de la prostate en RCMI avec un chiffre de 1,7%.

Cependant il pondère ses résultats en indiquant premièrement que les modèles de carcinogenèse sont approximatifs car ce processus n'est pas complètement compris et deuxièmement que les données sur lesquelles il se base, proviennent des survivants de la bombe-A, lesquels représentent une population dont le risque carcinogénétique est surestimé.

5.1.3. Planification en RCMI

La RCMI a introduit un changement dans la manière de penser la réalisation du plan de traitement. En RTC-3D, la géométrie de chaque faisceau (nombre et orientation des faisceaux, taille des champs, angulation de collimateur ou de la table, etc...) est établie avec précision dans le but d'atteindre des objectifs

dosimétriques lors du calcul de dose.

Le plan final est obtenu par essai-erreur et est souvent basé sur l'expérience de l'opérateur: c'est la planification directe.

En RCMI, les objectifs et contraintes de doses sont définis en premier et la géométrie de faisceaux permettant d'atteindre ces objectifs est calculée par processus itératif d'un algorithme de calcul de dose.

Le but de l'algorithme de calcul est de déterminer, à partir d'une distribution de dose idéale, la modulation d'intensité de chaque faisceau pour que la distribution de dose calculée soit la plus proche possible de la distribution de dose souhaitée. C'est le principe de la planification inverse.

La distribution de dose optimale retenue est celle offrant le meilleur compromis entre les objectifs de couverture tumorale et les contraintes de dose sur les OAR.

L'étape d'optimisation en RCMI peut se faire par deux processus distincts qui dépendent chacun de la méthode de délivrance du traitement, soit par *beamlet optimisation (BO)* [89], soit par *aperture-based optimisation (ABO)* [90].

Dans la première méthode le processus itératif travaille directement sur la discrétisation de la fluence des champs. Les dimensions de chaque bixel déterminent la résolution spatiale de la modulation d'intensité et le nombre de niveaux d'intensité possible pour chaque bixel détermine la résolution en intensité .

Dans la seconde méthode, le processus d'optimisation utilise des formes de champs initiales correspondant à la projection du PTV et des OAR (sans manipuler explicitement les beamlets). L'étape suivant l'obtention des fluences optimales, consiste en la traduction de ces dernières de manière à être délivrées par l'accélérateur, il s'agit de la segmentation ou *leaf segmentation*.

5.1.4. Délivrance du traitement

Il existe différentes méthodes de délivrance des traitements en RCMI. La plus simple consiste en l'utilisation de compensateurs mécaniques qui viennent physiquement créer la modulation [91]. Ensuite, la façon la plus répandue est l'utilisation d'un MLC.

Dans ce cas, les champs sont divisés en sous-champs de même intensité dont la superposition constituera le champ modulé final.

La délivrance du champ peut se faire de 2 manières :

- Méthode statique dite *step and shoot* : lors de la délivrance du champ, l'irradiation est interrompue entre chaque sous-champs, pendant le déplacement des lames du MLC;
- Méthode dynamique dite *sliding window* : lors de la délivrance du faisceau, l'irradiation est simultanée au déplacement des lames du MLC.

La RCMI peut aussi être réalisée par arc, dans ce cas on parle d'IMAT pour Intensity Modulated Arc Therapy. Dans ce cas, la modulation se fait par mouvement des lames du MLC simultanément à la rotation de l'accélérateur .

5.1.5. De la RCMI à la radiothérapie adaptative ou ART

La RCMI permet d'obtenir un plan de traitement hautement conformationnel à la prostate à condition de pouvoir délivrer le traitement de manière très fidèle à ce qui a été calculé.

Or, comme cité précédemment, la prostate établit des rapports de contact direct et à distance avec de nombreux organes sains environnants. À cause de ces contacts directs, il résulte que la prostate est un organe mobile dont les mouvements sont liés au remplissage du rectum et dans une moindre mesure, de la vessie.

On comprend donc que la prise en compte des modifications anatomiques du

patient lors de son processus de traitement est primordiale.

Des stratégies d'adaptation des traitements ont alors été développées et sont regroupées sous le terme de Radiothérapie Adaptative ou Adaptive Radiation Therapy, ART .

➤ *Classifications des stratégies adaptatives*

Classiquement, les stratégies adaptatives peuvent être séparées en 2 groupes distincts : les stratégies *online* et les stratégies *offline* .

Pour les stratégies *online*, les modifications du plan de traitement, basées sur les images CBCT acquises en début de séance, sont réalisées alors même que le patient reste positionné sur la table de traitement. Ces images sont acquises juste avant la délivrance de la fraction et le plan de traitement qui sera alors appliqué est établi suivant plusieurs possibilités :

- Le plan de traitement est optimisé sur les contours anatomiques du CBCT du jour. C'est la solution choisie par Wu et al. [112], dans laquelle ils annoncent pouvoir réaliser une nouvelle optimisation pour un traitement comprenant la prostate et les vésicules séminales en 2 minutes. D'autres équipes ont également opté pour cette solution, [92]–[93].
- Le plan de traitement original est simplement modifié mais non ré-optimisé, c'est le cas de Deutschmann et al. [94] qui ont publié sur des modifications de la forme des segments du plan RCMI.
- Le plan de traitement est sélectionné dans une librairie de plans établie préalablement à la séance. Cette bibliothèque ayant été construite à partir de CT scans ayant des configurations anatomiques différentes, par exemple, un CT avec la vessie vide, un CT avec la vessie pleine et un autre avec la vessie partiellement vidée. Vestergaard et al. ont exploré cette voie mais dans le cadre du traitement de la vessie, Gill et al. [95] également,

mais dans le cadre de traitement post-prostatectomie.

- Enfin, il peut provenir d'une combinaison des options citées précédemment.

Pour cette famille de méthodes, le processus adaptatif est répété pour chaque fraction. Cette méthode *online* permet donc de s'affranchir des variations anatomiques inter-fraction étant donné que chaque fraction est délivrée avec un plan de traitement tenant compte de l'anatomie ad hoc du patient.

À l'inverse des stratégies *online*, les stratégies *offline* exploitent les données anatomiques collectées sur un certain nombre de fractions, avant d'apporter une modification au plan de traitement du patient. Une analyse à postériori des variations anatomiques permet de préparer un nouveau plan de traitement qui sera appliqué lors des fractions subséquentes. Il faut noter que cette analyse peut être répétée plusieurs fois au cours du traitement du patient. Contrairement à la méthodologie *online*, dans cette configuration, le patient n'est pas physiquement présent lors du processus adaptatif. Ceci a pour conséquence principale de diminuer la contrainte liée au temps sur l'équipe de planification en dosimétrie.

6. Curiethérapie

On distingue la curiethérapie exclusive des associations radiothérapie externe-curiethérapie

Curiethérapie interstitielle exclusive

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'Iode 125. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par Iridium 192 en monothérapie est une technique en cours d'évaluation qui ne peut être proposée en routine.

La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou à certaines du groupe intermédiaire. Les indications strictes

correspondent au groupe à faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique à 10 ans avoisine alors 90 % [96]. Un seul facteur divergeant peut être accepté : soit un PSA < 15 ng/mL, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extraprostatique. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de bon pronostic [96]. Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (< 50 % et pour certains < 33 %) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique). Les contre-indications relatives à la technique sont : un volume prostatique > 50—60 mL, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants. La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique déterminant. Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés. L'HT néoadjuvante n'est pas recommandée.

Curiethérapie en association avec la RT externe

Même avec les techniques les plus modernes de modulation d'intensité, il est difficile d'augmenter la dose délivrée à la prostate par RT externe. Une des méthodes qui apparaît particulièrement efficace pour accroître la dose prostatique est de réaliser un complément de dose (« *boost* ») par curiethérapie, soit par implants permanents d'Iode 125 soit par curiethérapie à haut débit de dose. Ceci apparaît particulièrement intéressant pour les patients de risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10—15 ou T2b–T2c) (niveau de preuve 2). Un essai randomisé (ASCENDE-RT) semble montrer un bénéfice de cette association par rapport à une irradiation externe [97]. Les doses à délivrer pour ce boost prostatique par curiethérapie restent discutées : pour la curiethérapie à bas débit de dose avec

Iode 125, une dose de 110 à 120 Gy paraît être raisonnable. Pour la curiethérapie à haut débit de dose, les protocoles publiés sont très hétérogènes, tant en nombre de fractions que de dose par fraction. Les doses délivrées varient de 12 à 30 Gy en une à 4 fractions [98].

B. L'hormonothérapie

Basée sur un analogue de la LH-RH, a été associée à la radiothérapie dans 95,83% des cas

Cette large prescription était en conformité avec les consensus de la littérature en cas de présence des critères d'agressivité (Gleason supérieur ou égal à 7, effraction capsulaire, atteinte des vésicules séminales, etc.) et ceci afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie.

Elle est basée sur plusieurs essais qui ont démontrés l'intérêt de cette hormonothérapie dans l'amélioration de l'ensemble des paramètres de progression de la maladie (survie sans récurrence biochimique, contrôle local, mortalité spécifique, apparition de métastase à distance).

L'hormonothérapie est prescrite dans les formes à risque intermédiaire pour une courte durée de 6 mois (études RTOG 94-08 et de D'Amico) [99] et dans les formes à haut risque pour une longue durée ≥ 30 mois qui est actuellement le traitement de référence dans ces formes (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 94-13, RTOG 92-02) [75,100, 101].

La durée moyenne de l'hormonothérapie néoadjuvante était de $4,5 \pm 3,2$ mois alors que dans les essais RTOG 94-13 et RTOG 92-02 elle était de deux mois. Cette différence de durée est liée aux délais de prise en charge radiothérapique.

Malgré la fréquence des effets secondaires de cette hormonothérapie en l'occurrence les bouffées de chaleur (79,08%) et les troubles sexuels particulièrement la baisse de la libido (41,30%) impactant négativement sur la

qualité de vie des patients, il y avait une bonne observance du traitement.

1. Hormonothérapie néoadjuvante et concomitante courte.

Une HT courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliore la survie globale des patients du groupe intermédiaire par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy (niveau de preuve 2).

La plupart des essais associant RT et HT ont porté sur des patients à haut risque. Un essai randomisé de Boston [102] a comparé la RT externe associée à une HT courte de 6 mois à la RT prostatique isolée (la majorité des tumeurs étaient de risque intermédiaire).

Les patients étaient classés T1b à T2b, 15 % avaient un score de Gleason > 7 , 13 % un PSA > 20 ng/ml.

La dose d'irradiation prostatique était de 70 Gy. La durée de l'HT était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation).

La survie globale à 5 ans était significativement meilleure avec l'association RT-HT (88 % vs 78 % ; $p = 0,04$).

Une réactualisation des résultats a mis en évidence que ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans polypathologie associée moyenne ou sévère.

Le RTOG 94-08 chez les patients T1-T2 avec un taux initial de PSA ≤ 20 ng/ml comparait une RT exclusive (66,6 Gy) à un traitement combiné, comportant une HT de 6 mois [99]. Seuls 9 % des patients avaient un score de Gleason ≥ 8 . Un bénéfice en survie à 10 ans est noté pour le traitement combiné (62 % vs 57 % ; $p = 0,03$), avec des taux de mortalité spécifique respectivement de 8 % et 4 % à 10 ans. Le bénéfice de cette HT est essentiellement marqué chez les patients de risque intermédiaire avec une amélioration de la survie globale à 10 ans (de 54 % à 61 %) et une réduction de la mortalité spécifique (de 10 % à 3 %, $p < 0,01$).

L'étude EORTC 22991 [103] a inclus 819 patients dont 75 % appartenant au groupe de pronostic intermédiaire entre une RT seule (70, 74 ou 78 Gy) ou associée à une HT de 6 mois. On note un bénéfice en survie sans récurrence clinique et une diminution significative de la survenue de métastases mais sans bénéfice sur la survie globale. Le bénéfice de cette HT est d'autant plus marqué que la dose d'irradiation est élevée.

Il importe de différencier au sein du groupe intermédiaire deux sous-groupes, ceux à haut risque de récurrence après RT (intermédiaires « forts »), et ceux de bon pronostic, se rapprochant de l'évolution des faibles risques (« intermédiaires faibles ») [104]. Dans cette optique, les patients intermédiaires forts bénéficieraient d'une HT associée alors que les intermédiaires faibles pourraient être traités par RT exclusive avec une dose minimale de 76 Gy. L'indication de cette HT doit également tenir compte des comorbidités cardio-vasculaires associées.

Le GETUG 14 est un essai prospectif avec augmentation de dose qui a randomisé 375 patients de pronostic intermédiaire en deux bras : un bras HT néoadjuvant (2 mois) + concomitant (2 mois) avec une irradiation prostatique et un bras irradiation prostatique sans HT. La dose d'irradiation était de 80 Gy. Les résultats préliminaires avec un suivi médian de 37 mois confirment l'intérêt d'un HT courte avec un bénéfice significatif sur la survie sans récurrence biologique et clinique à 5 ans.

2. Association Radiothérapie et Hormonothérapie longue.

Dans les formes à haut risque ou localement avancées, une HT longue doit être associée à l'irradiation. L'HT adjuvante augmente la survie spécifique, la survie sans métastase et sans progression ainsi que le contrôle local ; le gain pour la survie globale est de 10 à 18 % pour des traitements hormonaux supérieurs à 2 ans (niveau de preuve 2). La durée d'HT était de 3 ans dans l'essai de l'EORTC et de 2 ans dans

celui-ci du RTOG. Une durée de 6 mois est inférieure sur la plupart des critères de jugements carcinologiques à 18 mois qui est la durée minimale dans cette indication [105,106]. Une durée de 18 mois pourrait être suffisante [107]. La durée de la suppression androgénique doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des polypathologies associées et de la probabilité de survie du patient.

Si le traitement local est la RT, il est impératif d'y associer une HT pour les tumeurs localement avancées (T3–T4) (niveau de preuve 1).

L'hormono-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans—EORTC : 40 vs 58 % ($p = 0,0004$) ; RTOG 85–31 : 38 vs 47 % ($p = 0,0043$) .

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'HT seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale [108,109] (niveau de preuve 1). L'adjonction d'un traitement local est nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces tumeurs localement avancées sans métastase à distance.

L'HT longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une HT courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase. Un bénéfice en survie a été observé pour les patients avec un score de Gleason 8–10 dans l'étude du RTOG, mais il s'agit d'une étude de sous-groupe. Pour les patients du groupe à haut risque une HT longue (2 ans) améliore la survie sans métastases et la survie globale par rapport à une hormonothérapie de 4 mois même en cas de doses d'irradiation ≥ 76 Gy [110].

Un essai canadien [107] a comparé 18 mois versus 36 mois et n'a pas trouvé de différence significative pour tous les critères de jugement évalués. Cependant, il s'agissait d'un essai de supériorité et non d'un essai d'équivalence : il n'est pour l'instant pas démontré que 18 mois est équivalent à 3 ans. Pour les patients n'ayant

qu'un seul facteur de haut risque ou bien présentant des polypathologies associées (notamment cardiovasculaires), il est possible d'arrêter l'hormonothérapie à 18 mois, qui est pour l'instant la durée minimale à envisager.

Dans le cadre des essais randomisés, une irradiation pelvienne était systématique avec une dose délivrée à la prostate de 70 Gy, mais le bénéfice réel de cette irradiation pelvienne reste discuté.

Tableau 12. : Principaux essais évaluant la combinaison de radiothérapie et d'hormonothérapie longue pour les cancers prostatiques du groupe pronostique défavorable.

Essai	Population	Durée de l'hormonothérapie (mois)	Nombre de patients	Survie globale %	Survie spécifique %	Survie sans métastases %	Contrôle local %
RTOG 85-31	T3 et /et cN +/pN +	A vie	977	10	15	6	15
RTOG 86-10	Prostate T2-T4 (volumineuse) (>25 cm ² au toucher rectal)	4	456	NS	13	12	NS
EORTC	c T1-T2 grade3	36	415	18,3	20,1	20,8	17,5
TTROG	ou c T3-T4						
	Groupe défavorable (80%)	3	802	Ns	NS	NS	12,5
		6		13,3	10,6	9,7	14,9

Tableau 13. Résultats des essais comparant une hormonothérapie seule à une association de radiothérapie et d'hormonothérapie pour les cancers de prostate du groupe défavorable.

Essai	Population	Durée de l'hormonothérapie (mois)	Nombre de patients	Survie globale	Survie spécifique	Survie sans progression biochimique
SPCG	Défavorable (90%)	Blocage androgénique complet 3 mois, puis flutamide à vie	875	9,6	10,2	ND
Intergroupe Essai français	Défavorables T3-T4 ou pT3N0M0	A vie 36	1205 264	6 ns	11,4 NS	36 49,3

C. Prostatectomie radicale

Les patients opérés par prostatectomie radicale étaient de 10 soit 10,41%. Dans la série d'El Marjany, les patients opérés étaient de 12 soit 21,8%.

Les indications de la prostatectomie radicale en fonction de la classification de D'Amico

a. Groupe à faible risque

La prostatectomie totale est le traitement de référence des tumeurs localisées de la prostate chez l'homme avec une espérance de vie supérieure à 10 ans et habituellement d'un âge ≤ 70 ans. Sur le plan technique, la prostatectomie totale est associée à l'exérèse bilatérale des vésicules séminales. Elle assure le contrôle local de la maladie et représente le seul traitement ayant montré une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance dans un essai prospectif, randomisé Elle peut être réalisée par voie chirurgicale ouverte rétro-pubienne, périnéale ou par voie laparoscopique trans- ou extra-péritonéale. Il n'y a pas de Mlle. MELAIM SANAE

voie d'abord ayant démontré une supériorité tranchante sur la qualité des résultats carcinologiques ou fonctionnels. Quelle que soit la technique, l'expérience chirurgicale et le volume d'actes réalisés diminuent le taux de complications et augmente les chances de guérison. Dans les cancers à faible risque évolutif, la qualité de la technique chirurgicale utilisée (indépendamment de la voie d'abord) permet d'améliorer la continence urinaire et la préservation de la fonction érectile.

Le curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral associé est optionnel pour les cancers à faible risque évolutif car le risque ganglionnaire est également faible (< 5%)

b. Groupe à risque intermédiaire

La prostatectomie totale est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire chez des patients ayant une espérance de vie > 10 ans. Elle démontre une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance dans un essai prospectif, randomisé il n'y a pas de différence démontrée entre les voies chirurgicale ouverte rétropubienne ou laparoscopique trans ou extrapéritonéale sur la qualité des résultats carcinologiques ou fonctionnels (102,103). Une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses n'est habituellement pas indiquée du côté de la tumeur. Le patient doit être prévenu des risques carcinologiques liés à la préservation bilatérale dans ce type de tumeur

c. Groupe à haut risque

Envisagée seule, la prostatectomie totale doit répondre à des critères de qualité très stricts : elle est précédée d'un curage ganglionnaire au moins ilio-obturateur et au mieux étendu aux autres chaînes iliaques lymphatiques iliaques externes, iliaques primitives et hypogastriques.

Elle est élargie aux tissus péri-prostatiques, non conservatrice au niveau des bandelettes vasculo-nerveuses et du col vésical. Enfin, en cas d'envahissement

ganglionnaire sur l'examen anatomopathologique définitif, les patients bénéficient d'un traitement hormonal adjuvant en terme de survie globale, de survie spécifique et de survie sans progression par rapport à un traitement hormonal différé(102,103). La prostatectomie totale élargie non conservatrice avec curage ganglionnaire est une option en monothérapie pour certaines tumeurs localement avancées présentant un faible risque métastatique : cT3a, PSA < à 10 ng/ml, score de Gleason

D. La chimiothérapie

Le cancer de la prostate est peu chimiosensible. Effectivement, les cellules cancéreuses prostatiques répondent mal à une action destructrice des produits de chimiothérapie, essentiellement en raison de leur métabolisme interne avec des temps de division cellulaires très longs et non synchronisés.

D'autres part l'androgéno-dépendance des cellules prostatiques fait que le traitement à visée hormonale est celui qui est utilisé de première intention.

La chimiothérapie ne deviendra indiquée qu'au stade d'échappement hormonal du cancer de la prostate, quand les cellules tumorales seront devenues hormonorésistants.

De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été utilisés depuis plus de 30 ans sans que l'on ait pu mettre en évidence de réponse nette et durable.

Actuellement des protocoles utilisant de nouveaux produits sont en cours, laissant espérer un pourcentage de réponses plus important [111].

Les principaux agents anticancéreux qui sont utilisés sont [112,113]:

- Le Docétaxel (taxotère®) : Il montre une activité en monothérapie et présente une synergie d'action avec l'estracyt®. En plus de sa toxicité hématologique et de l'alopécie, il peut entraîner une toxicité particulière sous forme d'œdèmes et d'épanchements séreux liés à un phénomène de

fuite capillaire.

- La Mitoxantrone (Novantrone®) : IL appartient à la famille des anthracènediones de synthèse ; elle est la seule à avoir reçu l'AMM dans cette indication. Elle s'intercale entre deux paires de base de l'ADN stabilisant les complexes clivables ADN-topo-isomérase II provoquant ainsi des coupures du double brin de l'ADN. In vitro, son action cytotoxique s'exerce sur les cellules tant en phase de prolifération qu'en phase de repos. Sa toxicité est principalement hématologique
- Le Cyclophosphamide (Endoxan®) , l'ifosfamide (Holoxan®) : Ils font partie de la famille des alkylants qui agissent en formant des ponts chimiques entre 2 sites d'un même brin d'ADN ou 2 brins d'ADN voisins. Ces ponts vont gêner la réplication de l'ADN. ce sont des médicaments hématotoxiques, alopeciants et émétisants. De plus, ils ont une toxicité particulière, du fait de l'élimination urinaire d'un métabolite toxique, l'acroleine, responsable de cystites hématologiques. La prévention est possible par l'utilisation du Mesna®, systématique avec l'Holoxan®, et les fortes doses d'Endoxan®.
- Le Paclitaxel (Taxol®) : Il Inhibe le désassemblage des microtubules et bloque la mitose cellulaire. Il ne présente pas d'activité en monothérapie dans les cancers de la prostate. En plus de sa toxicité hématologique et de l'alopecie, il peut provoquer des réactions allergiques, des myalgies, des troubles cardiaques (bradycardie). Cependant son intérêt réside dans les schémas associatifs avec l'Estracyt®.

E. Place des autres modalités thérapeutiques dans le traitement du cancer de la prostate

1. HIFU

1.1. Indications

En France, l'AFU a obtenu un forfait « innovation »³ qui encadre la pratique de l'HIFU et fournit [114] une base de données autour d'une charte de fonctionnement.

Les indications retenues, à partir de la charte AFU dans le cadre d'une étude clinique observationnelle (étude HIFI), sont : information sur les niveaux de recommandation dans les autres pays, âge de plus de 70 ans et probabilité de survie d'au moins 7 ans (ou patients plus jeunes lorsqu'il existe une morbidité compétitive), tumeur T1-T2 N0 M0, score de Gleason ≤ 7 (3 + 4), PSA < 5 ng/mL, volume prostatique < 0 mL, volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

L'HIFU peut être également proposé dans le rattrapage des échecs de la RT.

1.2. Technique

L'HIFU est une thérapeutique non chirurgicale développée depuis 20 ans pour des patients sélectionnés présentant un CaP localisé. Deux mécanismes prédominant à la lésion tissulaire, l'effet thermique et la cavitation. Elle est réalisée sous contrôle échographique end rectal et incorpore actuellement l'IRM préopératoire.

1.3. Résultats oncologiques

Une étude cas témoins en 2015 a comparé HIFU et curie thérapie, la survie sans récurrence biologique était meilleure dans le bras curiethérapie, mais sans différence pour les survies sans récurrence métastatique, spécifique et globale, mais le recul reste modeste (83 mois) et les effectifs restreints (70 patients dans chaque groupe) [115]. Une revue de la littérature en 2015 portant sur 4000 patients

retrouve une survie sans récurrence biologique à un an moins bonne avec l'HIFU par rapport à la radiothérapie, cette différence disparaissant à 5 ans. Cette revue de la littérature est particulièrement biaisée [116].

1.4. Morbidité

Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 3 %. [117] Le taux de complications augmente avec le nombre de séances. Le taux d'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 25 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction du bas appareil varie de 10 à 30 %. Environ 20 à 50 % des patients ayant des rapports sexuels sans aide médicamenteuse avant traitement gardent cette fonction indemne

2. Cryothérapie

2.1. Indications

La cryothérapie est une technique en cours d'évaluation, envisagée comme un traitement alternatif aux traitements de référence du CaP localisé lorsque ceux-ci sont contre-indiqués.

Les patients potentiellement candidats ont des prostates de volume inférieur à 40 mL, un stade tumoral localisé, un PSA inférieur à 20 ng/mL et un score de Gleason < 7. [118]. La cryothérapie est principalement proposée dans le rattrapage de la radiothérapie.

2.2. Technique

Le mode d'action repose sur la congélation (-40°C) du tissu conduisant à une dénaturation protéique, une rupture des membranes cellulaires par les cristaux de glace, et des microthromboses vasculaires avec apoptose. Les aiguilles de cryothérapie sont introduites par voie périnéale sous contrôle échographique transrectale.

2.3. Résultats oncologiques

Cohen et al. en 2008 a rapporté sur une étude rétrospective de 370 patients, composée respectivement de 14,9%, 37,7 % et 47,4 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une survie sans récurrence biologique à 10 ans selon les critères de Phoenix, de 80,6 %, 74,2 %, et 45,5 % selon le groupe à risque [119].

Elshafei et al., en 2015 a montré à partir d'une étude rétrospective de la Cryo On-Line Database de 2242 patients hormono-naïfs, composée de 21,1 % 36,7 % et 42,2 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une survie sans récurrence biologique (Phoenix) à 5 ans respectivement de 82,6 %, 71,1 %, et 57,8 % [120]. Levy et al. en 2009 a rapporté sur une étude rétrospective à partir de la Cryo On-Line Database, les résultats de 2427 patients (répartition de d'Amico non précisée). À 60 mois selon le nadir du PSA : PSA < 0,1 ng/mL, la survie sans récurrence biologique était de 91,8 %, 76 % et 71 %, selon le risque faible, intermédiaire et élevé. Pour un PSA entre 0,1 et 0,5 : 86 %, 67 % et 51 %. Pour un PSA entre 1,1 et 2,5 à 12 mois, le taux d'échec (Phoenix) était respectivement de 29,6 %, 38 % et 74,8 % selon le risque [121].

Dans la revue de la littérature de Ramsay 2015, à propos de presque 4000 cryothérapies, les résultats sur la survie sans récurrence clinique à 1 an sont moins bons comparés à la radiothérapie ou la chirurgie [116].

Le développement de cette technique est essentiellement nord-américain, les principales études émanent d'un registre unique et même si le nombre de patients traités atteint plusieurs milliers, le recul et le type d'études obligent à ne pas proposer ce traitement comme une alternative mais uniquement lorsque les options recommandées ne sont pas possibles.

2.4. Morbidité

Le taux de complications a diminué significativement avec les améliorations techniques. L'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 8 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction varie de 4 à 10 %. Le risque d'impuissance sexuelle 30 à 100 %. Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 1 % [122—123].

V. PERSPECTIVES

1. Tomothérapie hélicoïdale

La tomothérapie est une nouvelle modalité de radiothérapie externe qui se déploie rapidement. Le principe d'une irradiation hélicoïdale avec modulation d'intensité permet de s'affranchir de l'obligation d'isocentres multiples nécessaires à l'irradiation des volumes importants.

Le système le plus abouti intègre l'acquisition d'images, la planification du traitement, le positionnement du patient et l'irradiation dans un système unique, le tomotherapyHi-Art system.

Le système de planification du traitement va rechercher les modalités d'irradiation optimales, l'intensité des différents faisceaux élémentaires à partir des contraintes anatomiques définies par le médecin. Un des atouts de cette technique réside en la possibilité de réaliser des irradiations complexes par la taille des volumes en s'affranchissant des problèmes de recoupes de faisceaux. Un des avantages apportés par la tomothérapie a trait à l'homogénéité de la dose calculée au sein du volume cible prévisionnel [124].

2. Protonthérapie

La protonthérapie par faisceaux de 60 et 250MeV améliore la distribution de dose au sein des tissus traités en permettant une conformation de haute précision. Cette supériorité balistique sur la radiothérapie par photons explique son

développement dans le traitement des tumeurs profondes, ou semi-profondes, situées proximité d'organes à risque et nécessitant un haut niveau de dose .

La protonthérapie peut être délivrée selon une technique conformationnelle, la plus répandue, mais aussi avec modulation d'intensité selon la technique de pencil beam scanning .

Les études dosimétriques sont en faveur de la protonthérapie en termes de réduction de la dose moyenne délivrée aux tissus sains et de risque théorique de diminution du risque de cancer secondaire, ce que semblent confirmer les études cliniques de phase I/II de protonthérapie du cancer de prostate . Ces études, parfois anciennes, n'ont pas comparé RCMI et protonthérapie.

Une étude de phase III randomisant la dose du boost en protons a retrouvé une meilleure probabilité de survie sans rechute biochimique sans majoration de la toxicité en augmentant la dose délivrée par protons. en absence de preuves de niveau élevé, la protonthérapie ne représente pour l'instant qu'une voie de recherche dans la radiothérapie des cancers de la prostate. Cela est d'autant plus important que son coût largement supérieur à celui de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité doit être justifié par un bénéfice clinique important.

3. Hadrontherapie

L'hadronthérapie par ions carbone présente le double avantage d'un dépôt d'énergie limité en profondeur comme la protonthérapie et d'une efficacité biologique relative nettement supérieure aux photons permettant une majoration de la dose biologique délivrée dans la tumeur tout en minimisant l'irradiation des tissus adjacents. Il n'existe actuellement que des études rétrospectives favorables à un traitement hypofractionné, avec des taux de survie comparables à ceux des autres techniques de radiothérapie et des taux de toxicité tardive acceptables de moins de 10 %. Les preuves de l'utilité clinique d l'hadronthérapie par ions carbone doivent donc être apportées.

4. Radiothérapie guidée par IRM

La radiothérapie guidée à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une modalité d'intervention en oncologie qui utilise l'IRM en temps réel pour guider l'irradiation des tissus cancéreux. Ce nouveau type d'intervention a été développé depuis le milieu des années 2000 pour améliorer la précision de la radiothérapie

L'utilité de l'IRM en oncologie a été proposée depuis plus de 40 ans [125]. L'IRM utilise des champs magnétiques et des ondes radioélectriques pour construire des images détaillées des structures anatomiques internes avec des contrastes élevés entre les tissus. Cette imagerie sans irradiation ionisante est produite à l'aide d'un aimant de forte puissance en forme de cylindre et de bobines de surface placées autour du patient [126].

En cancérologie, l'IRM peut être utilisée pour le diagnostic et la stadification de la maladie, de même que pour la planification et le suivi du traitement. Dans un contexte de planification et d'exécution d'un traitement de radiothérapie guidée par l'image, l'IRM facilite le ciblage et la délimitation des tissus sains entourant la

tumeur. La principale contre-indication de l'IRM est la présence d'implants médicaux ou d'objets métalliques ferromagnétiques dans le corps du patient.

Un appareil combinant la radiothérapie avec l'IRM pourrait permettre un suivi de la position de la tumeur en temps réel et une adaptation du traitement en tenant compte du changement de la configuration tumorale [127].

Cependant, le couplage de ces deux technologies présente plusieurs défis techniques [128] :

- éviter l'interférence entre la source de radiations et l'appareil d'IRM;
- créer un environnement de travail et de traitement sécuritaire;
- Trouver une façon de positionner le patient et les bobines de surface à l'intérieur du cylindre sans entraver le trajet des faisceaux de radiation;
- gérer l'interaction entre le champ magnétique et la pluie d'électrons produite dans le corps par les photons ionisants, phénomène appelé « effet de retour des électrons ».

La combinaison de l'IRM et d'un appareil de radiothérapie est une technologie qui a fait son apparition sur le marché depuis quelques années.

Étant donné l'interaction possible entre les systèmes d'imagerie et de rayonnement, plusieurs études ont examiné les effets du champ magnétique sur l'administration de la radiothérapie.

Une étude portant sur un patient atteint de cancer de la prostate, a simulé la distribution des doses d'une RCMI en présence ou non d'un champ magnétique [129].

La simulation réalisée sur ce cas a permis de constater que le champ magnétique ne modifie pas de manière significative la distribution de la dose, avec une distribution de dose homogène, en particulier aux interfaces air/tissu, même en l'absence de champ opposé. La présence d'un champ magnétique de 1,5 T

augmente toutefois la dose absorbée par la peau [129].

Éviter l'irradiation des organes sains adjacents à une tumeur représente un défi de taille en matière de radiothérapie. L'un des avantages potentiels de la radiothérapie guidée par l'IRM est la réduction de la quantité de tissus sains irradiés, ce qui pourrait potentiellement permettre de réduire les effets secondaires

La radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel pose un grand défi technologique à cause de sa complexité. Un tel défi n'a été relevé que tout récemment est seulement dix appareils ont été repérés dans le monde.

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent. Il pose actuellement un problème de santé publique partout dans le monde et notamment en Afrique où il est encore souvent découvert à un stade métastatique.

Le diagnostic du cancer de la prostate ne peut être porté avec certitude que sur un examen anatomopathologique, ce qui donne une importance capitale à la biopsie prostatique.

Au stade débutant du cancer, un traitement curatif s'impose faisant appel à la prostatectomie radicale et/ou la radiothérapie. Notre étude nous a permis de toucher l'efficacité de la radiothérapie à visée curative dans la prise en charge du cancer de la prostate à un stade précoce, ainsi 81,25 % des cas ont présenté une rémission complète

La radiothérapie conformationnelle représente une réelle avancée dans le traitement du cancer de la prostate, tant sur le plan de la tolérance grâce à une meilleure protection des organes à risque qu'en termes d'efficacité.

Elle représente une des armes thérapeutiques indiscutable dans la prise en charge des cancers de prostate et ce quel que soit le stade initial.

Elle est devenue une réelle alternative à la chirurgie qui doit être proposée à tout patient porteur d'un cancer de prostate localisé de risque faible ou intermédiaire. Enfin, c'est le traitement de référence des formes localement évoluées associée à une hormonothérapie longue.

Cette technique nécessite une parfaite connaissance de la radio-anatomie mais également de la balistique et de la dosimétrie avec respect scrupuleux des HDV des organes à risque.

Dans toutes ces circonstances, la radiothérapie conformationnelle est adaptée à chacun, individualisée et personnalisée grâce aux outils de l'imagerie moderne et de la prise en compte de tous les facteurs de variation du plan dosimétrique avec un contrôle de qualité stricte pour chacune des étapes de cette radiothérapie.

RESUMES

Résumé

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon. C'est avant tout une pathologie du sujet âgé dont la survenue est exceptionnelle avant l'âge de 50 ans.

Notre travail est une étude rétrospective de 96 dossiers de patients atteints de cancer de la prostate non métastatique et suivis au Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de Fès sur une période de quatre ans allant de Janvier 2012 à Décembre 2015.

L'âge moyen de nos patients était de 69 ans (48 à 84 ans).

Les symptômes révélateurs étaient essentiellement urinaires à type de troubles mictionnels(Dysurie, pollakiurie brulures mictionnelles), rapportés respectivement chez 55,2%, 44,8% et 37.5% de nos patients.

le toucher rectal était sans particularité chez 40% des malades tandis qu'il avait retrouvé un blindage vésico-prostatique , une prostate indurée et une prostate nodulaire chez respectivement 15,9% , 13,5% et 30,6% des cas.

Le dosage de PSA a été réalisé chez tous les patients avec une valeur minimale de 6ng/ml et une maximale de 479ng/ml.

Sur le plan anatomopathologique, le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome prostatique notifié chez 98,95% des cas.

le score de Gleason a été calculé chez tous nos patients : il était strictement supérieur à 7 chez 26,4% parmi eux et inférieur à 7 chez 34,37%.

Nous avons répartis nos patients en groupes à risque, 71.89% des cas groupe sont de haut risque, 25% des cas sont de risque intermédiaire, 3,12% des cas sont de faible risque de progression.

Quant à la prise en charge thérapeutique, la radiothérapie curative a été faite chez 96,8% des cas qui a permis une survie sans récurrence biologique à 3 ans chez 81,25% des cas comparable à celle de la littérature, par ailleurs 10,41 % des malades ont bénéficié d'une prostatectomie totale.

Les effets secondaires survenus au cours de la radiothérapie étaient essentiellement d'ordre urinaire survenus chez 63% des patients, suivis par les complications digestives chez 22 %. Ces effets secondaires étaient pour la majorité de grade 1.

Ainsi une revue de la littérature a montré que la radiothérapie conformationnelle autorise une augmentation des doses délivrées à la prostate, jusqu'à une valeur de 78Gy. Le seuil de 80 Gy sera probablement dépassé par la radiothérapie en modulation d'intensité

. L'intérêt de ces doses élevées apparaît maintenant démontré pour les patients des groupes intermédiaires. Il est discuté pour les patients de faible risque ou bien ceux qui sont traités en association avec l'hormonothérapie.

De nombreuses études non randomisées suggèrent une efficacité de la radiothérapie, soit en situation de rattrapage, c'est-à-dire intervenant au moment de la réascension du PSA, soit en situation adjuvante, c'est-à-dire immédiatement après la chirurgie radicale.

Les indications de l'association de radiothérapie et d'hormonothérapie par agoniste de la luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) concernent les cancers localement évolués de la prostate et de façon moindre les cancers localisés de pronostic intermédiaire ou de pronostic défavorable comme l'ont montré les études de phase III dont celle de Bolla et al. qui ont montré qu'un blocage androgénique complet de quatre mois néoadjuvant et concomitant augmentait significativement la probabilité de survie globale des patients atteints de cancer

localement avancé de la prostate de score de Gleason 2-6, et que l'hormonothérapie adjuvante de longue durée (2,5 à trois ans) accroissait significativement la probabilité de survie globale des patients atteints de cancer localement évolué.

Au vu de ces avancées technologique, la radiothérapie conformationnelle devient de plus en plus complexe nécessitant un plateau technique optimal et un travail d'équipe entre les différents protagonistes (radiothérapeutes, radiophysiciens, dosimetristes et manipulateurs)

Abstract

Prostate cancer is the most common cancer and the second cause of cancer death after lung cancer. It is primarily a disease of the elderly whose occurrence is rare before the age of 50 years.

Our work is a retrospective study of 96 cases of patients with prostate cancer and followed the Hospital of Fès Hassan II on a four year period extending from January 2012 to December 2015.

The average age of our patients was 69 years (48–84 years)

The telltale symptoms were essentially urinary type of dysuria, acute pollakiuria and cystic pain, reported respectively in 55,2% , 44,8% and 38.5% of our patients.

Rectal examination was normal in 40% of patients while he had regained bladder and prostate shield , a prostate indurated and nodular prostate in 15,9%, 13,5% and 30,6% of cases.

The PSA test was performed in all patients, with a minimum value of 6ng / ml and a maximum of 479ng / mL.

On the pathological level, the most common histological type was notified prostatic adenocarcinoma in 98,95% of cases.

The Gleason score was calculated in all patients: it was strictly greater than 7 in 26,4% of them and less to 7 at 34,37%.

We divided our patients into risk groups, 71.89% of the group are high risk, 25% of cases of intermediate risk, 3.12% of cases are low risk of progression.

As for the therapeutic care, curative radiotherapy was performed in 96,8% of cases which allowed without biochemical recurrence survival at 3 years in 81,25% of cases comparable to that of the literature, in addition 10,41% of patients have

benefited prostatectomy

Side effects that occurred during radiotherapy were essentially urinary order occurred in 63% of patients, followed by digestive complications in 22% .These side effects were for the majority of grade 1.

And a review of the literature showed that conformal radiotherapy allows higher doses to the prostate, to a value of 78Gy. The thres hold of 80 Gy will probably be over whelmed by the radiotherapy intensity modulation.

In view of these technological advances, conformal radiotherapy is becoming increasingly complex requiring optimum technical platform and teamwork between the various protagonists

الملخص

سرطان البروستاتا هو أكثر أنواع السرطان شيوعا والسبب الثاني للوفاة بالسرطان بعد سرطان الرئة. هو مرض يصيب كبار السن في المقام الأول وهو نادر الحدوث قبل سن الخمسين.

لقد قمنا بدراسة استعادية ل 96 حالة من المرضى الذين يعانون من سرطان البروستاتا ويتلقون العلاج بمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس في حيز زمني قدره أربع سنوات تمتد من يناير 2012 إلى ديسمبر 2015. وكان متوسط أعمار المرضى 69 عاما (48-84 عاما).

الأعراض المنبهة البولية أساسا هي صعوبة البول، تكرار البول و الم و حرقا عند التبول و النتائج التي وجدناها هي على التوالي 55.2% و 44.8% و 37.5% من مرضانا.

..نتيجة فحص الفرج كانت جيدة في 40 % من المرضى في حين لاحظنا تحجرا في المثانة و البروستاتا، البروستاتا متصلبة والبروستاتا محببة لدى 15.9% 13.5% و 30.6% من الحالات.

تم اجراء فحص PSA لدى جميع المرضى وكانت اقل قيمة هي 6 نانوغرام / مل و أقصى قيمة هي 479 نانوغرام / مل.

النوع النسيجي الأكثر شيوعا بنسبة 98.95% هو السرطان الغدي.

أما معدل GLEASON كان أكثر من 7 في 26.4% من الحالات وأقل من 7 في 34 و 37.3%.

لقد قمنا بتقسيم مرضانا إلى عدة مجموعات حسب درجة الخطورة منها 71.89% المجموعة ذات درجة خطر عالية ، 25% من الحالات تنتمي الى المجموعة ذات الخطر المتوسط، بينما 3.12% من الحالات تندرج ضمن مجموعة الخطر المنخفض.

..أما بالنسبة للرعاية العلاجية، تم إجراء العلاج الإشعاعي في 96.8% من الحالات و التي مكنت من القضاء على المرض لدى

81.25% من الحالات و النتيجة مماثلة للدراسات الأجنبية ، أما العلاج بالجراحة فقد استفاد منه 10.41% من المرضى.

وكانت الآثار الجانبية التي لوحظت خلال العلاج الإشعاعي أساسا منها البولية في 63% من المرضى، تليها مضاعفات في الجهاز الهضمي في 22% وكانت الآثار الجانبية هذه بالنسبة للغالبية من الصنف 1

.وأظهرت المراجع ان العلاج الإشعاعي يسمح برفع في الجرعات الإشعاعية إلى 78 غراي و إمكانية تجاوز عتبة 80 غراي خلال العلاج الإشعاعي المعدل..

فيما يتعلق بالإرشادات الطبية جراحة البروستاتا تشكل عادة العلاج الأساسي للأورام البروستاتية عند الرجل ذو متوسط العمر المتوقع يتجاوز 10 سنوات .العلاج الإشعاعي الخارجي مع أو دون العلاج الهرموني يرتبط أساسا بالأورام المتقدمة

.العلاج الإشعاعي الموضعي أسلوب جيد لعلاج الأورام البروستاتية بنفس النتيجة مقارنة مع الأساليب العلاجية الأخرى .في ضوء هذه التطورات التكنولوجية، العلاج الإشعاعي يزداد تعقيدا و يتطلب منصة تقنية مثالية والعمل الجماعي بين مختلف الفرقاء..

ANNEXES

ANNEXE 1

I) Identité

➤ Index Patient :

➤ Nom :

➤ Prénom :

➤ Age :

➤ Origine :

➤ Statut matrimonial :

Marié ☐

Divorcé ☐

Célibataire ☐

➤ Profession :

➤ Assurance médicale :

Mutualiste ☐

RAMED ☐

Payant ☐

➤ Niveau socio-économique :

Bas ☐

Moyen ☐

Elevé ☐

II) Motif de consultation

III) Facteurs de risque

➤ Age :

➤ ATCD familiaux de cancer de prostate :

Oui ☐

Non ☐

Si oui :

Apparenté : 1^{er} degré ☐

2^{ème} degré ☐

➤ Excès pondéral : Oui

Non

➤ Alimentation riche en graisses animales : Oui

Non

➤ Manipulation de pesticides : Oui ☐

Non ☐

➤ Alcool : Oui ☐

Non ☐

➤ Tabac : Oui ☐ Non ☐

IV) Diagnostic positif

❖ Signes clinique :

✓ Signes urinaires : Pollakiurie : oui ☐ non ☐

Nycturie : oui ☐ non ☐

*Nombre de levé par nuit :

Incontinence urinaire : oui ☐ non ☐

Brûlure mictionnelle : oui ☐ non ☐

Rétention urinaire : oui ☐ non ☐

Anurie : oui ☐ non ☐

Hématurie : oui ☐ non ☐

✓ Douleurs lombaire : unilatérales ☐ Bilatérales ☐

✓ Compression médullaire : oui ☐ non ☐

✓ Signes de métastase osseuse : AEG : oui ☐ non ☐

Douleurs osseuses : oui ☐ non ☐

❖ Examen physique :

✓ Globe vésical : oui ☐ non ☐

✓ Gros rein : oui ☐ non ☐

✓ Œdème de membres inférieurs : oui ☐ non ☐

✓ HPM : oui ☐ non ☐

✓ Ascite : oui ☐ non ☐

❖ Toucher rectal :

Le volume de la glande :

▪ Contours : Nets ☐ Flous ☐

▪ Surface : lisse ☐ granuleuse ☐ nodulaire ☐

- Consistance : Ferme ☐ dure ☐ Elastique ☐
Ligneuse ☐
- Nodule : oui ☐ non ☐
- Irrégulier : oui ☐ non ☐
- Dououreux : oui ☐ non ☐
- Dur : oui ☐ non ☐

❖ Examens para cliniques :

1. Bilan biologique

▪ Sanguin :

PSA : oui ☐ non ☐

Nfs : oui ☐ non ☐

Ionogramme sanguin : oui ☐ non ☐

Fonction rénale : oui ☐ non ☐

▪ Urinaire :

BU : oui ☐ non ☐

Ionogramme urinaire : oui ☐ non ☐

ECBU : oui ☐ non ☐

Etude anatomopathologique

✚ Etude anatomopathologique faite sur biopsie :

Oui ☐ Non ☐

Résultat :

- Nombres de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées :
.....
- Score de Gleason :
- Longueur d'envahissement du Kc sur les biopsies :
- L'infiltration de la capsule :

- Envahissement des espaces péri-prostatique :

2. Bilan radiologique

- Echographie endorectale
- TDM thoraco-abdomino pelvienne
- IRM
- Radiographie thoracique
- Pet scan :
- Scintigraphie osseuse

Diagnostic retenu sur :

* Signes cliniques ☐

* signes radiologiques ☐

* Preuve anatomopathologique ☐

Classification TNM :

Classification de D'Amico :

- Faible risque : ☐
- Risque intermédiaire : ☐
- Risque élevé : ☐

V) Traitement

A / chirurgie curative :

- Prostatectomie radicale : Oui ☐ Non ☐
- Curage pelvien : Oui ☐ Non ☐

B / Chirurgie palliative :

- RTUV : Faite ☐ Non faite ☐

C/ Hormonothérapie :

- Castration médicale : oui ☐ non ☐
- Molécule utilisée :
- Castration chirurgicale : oui ☐ non ☐

▪ Durée d'hormonothérapie :

- Date de début :

- Date de fin :

D/ Radiothérapie externe :

▪ RT exclusive :

▪ RT post-opératoire :

✓ RT adjuvante :

✓ RT de rattrapage :

▪ Curative : Dose :

Fractionnement :

Etalement :

 Complications :Complications immédiates :Troubles urinaires :

Pollakiurie

Oui ☐Non ☐

Impériosité urinaires :

Oui ☐Non ☐

Dysurie :

Oui ☐Non ☐

Hématurie :

Oui ☐Non ☐Troubles digestifs :

Diarrhée :

Oui ☐Non ☐

Syndrome rectale :

Oui ☐Non ☐

Poussées hémorroïdaires :

Oui ☐Non ☐Réactions cutanées :

Erythème cutané :

Oui ☐Non ☐Complications tardives

Douleur au niveau de la zone irradiée

Oui ☐Non ☐

Rectorragies

Oui ☐Non ☐

Troubles urinaires

Incontinence urinaire : Oui ☐Non ☐Dysurie : Oui ☐Non ☐Impériosité urinaire : Oui ☐Non ☐Hématurie : Oui ☐Non ☐

Troubles de l'érection

Oui ☐Non ☐

VII) Pronostic

1) Date de la dernière consultation :/...../.....

2) Rémission :

Partielle : Oui ☐

Non ☐

Complète : Oui ☐

Non ☐

3) Récidive :

Oui ☐

Non ☐

Type de la récidive :

Récidive biologique : Oui ☐

Non ☐

Récidive locale ou régionale : Oui ☐

Non ☐

Récidive à distance : Oui ☐

Non ☐

4) Décès :

Oui ☐

Non ☐

La cause de décès :

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie– Urologie ; 1993:18500– B– 1
- [2]. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2006 Suppl;2:3– 6.
- [3]. Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Lieber MM, Oesterling JE, Panser L, et al. Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study. Urology 1991 Suppl;38:20– 6.
- [4]. Radio-anatomie de la prostate , ONCLE Paul –2012FILEminimizer
- [5]. F.SOLTANI l'hypertrophie bénigne de la prostate étude rétrospective à propos de 359 cas thèse n° 053/10
- [6]. GOSLING J.A., DIXON J.S., HILARY O.D., THOMPSON C.,THOMPSON S.A. A comparative study of the human external sphincter and peri-urethral elevator ani muscles. Brit. J. Urol., 1981,53, 35–41.
- [7]. Registre des cancers de la région du grand Casablanca :RCRC Edition 2012.page 56 mortality. BJU Int 2002;90:162 73.
- [8]. ANCELLE PARK R, ASSICOT M, CLAVEIROLE P. Élément d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document a l'usage des professionnels de santé.
- [9]. Cancer de la Prostate et maladies prostatiques (Etude ProGene) / Prostate Cancer and prostatic diseases Publications CeRePP
- [10]. cancer-environnement/Cancer-de-la-prostate
- [11]. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, BuschC, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370(10):932—42.

- [12]. Bill-Axelson A, Garmo H, Holmberg L, Johansson JE, Adami HO, Steineck G, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer: a longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial. *Eur Urol* 2013;64(6):920—8.
- [13]. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16(41):1—313.
- [14]. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057—66.
- [15]. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1419—26.
- [16]. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(1):29—37.
- [17]. Livre blanc de la radiothérapie en France 2013. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer
- [18]. Notions radiobiologiques ; Principaux effets secondaires, MIB – Cancérologie : Item 141 Radiothérapie – Montpellier

- [19]. Mansi L, Thiery-Vuillemin A, Kalbacher E, Nguyen T, Maurina T, Nallet J, et al. L'immunothérapie: une nouvelle approche dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration. *Bulletin du cancer*. 99:57–65
- [20]. Quinn M, Babb P Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and Register.
- [21]. Rebillard X, Grosclaude P, Lebreton T, Patard JJ, Pfister C, Richaud P, et al. Incidence et mortalité projetées des cancers urologiques en 2010. *Prog Urol*. 2010; 20 Suppl 4: S2114.
- [22]. Registre des cancers de la région du grand Casablanca :RCRC Edition 2012. page 56 mortality. *BJU Int* 2002;90:162 73.
- [23]. REGISTRE DES CANCERS DE LA RÉGION DU GRAND CASABLANCA 2005 • 2006 • 2007
- [24]. ANCELLE PARK R, ASSICOT M, CLAVEIROLE P. Élément d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document à l'usage des professionnels de santé.
- [25]. ELHAOUS A. Aspect épidémiologiques des cancers urologiques dans la région de Marrakech. Thèse n°315
- [26]. FARKAS A., MARCELLA S., RHOADS GG. Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality.
- [27]. ANGWAFO FF. Migration and prostate cancer: an international perspective. *J Natl Med Assoc*,
- [28]. O.HELFRICH. Évolution du nombre de cas incidents de cancer de la prostate en France de 2001 à 2012 à partir de données hospitalières de 5 centres
- [29]. Philippe Beuzeboc , Christophe Massard Prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration métastatique , *Bull Cancer* 2015; 102: 509–51

- [30]. Maamri Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc
Revue bibliographique Article september 2015
- [31]. I.Hafid ;registre hospitalier des cancers résultats préliminaires du service
d'anatomie pathologique chu Hassan 2 Fès(a propos de 5532 cas) thèse
037/12 pour l'obtention du doctorat en médecine
- [32]. Les cancers en France – Edition 2015
- [33]. Khiari R ,Ghobel J , Dridi M ,Maaroufi J ,Bnerais N , Ghazi S , Résultats
carcinologiques et fonctionnels de 50 prostatectomies radicales consécutives.
La tunisie médicale. 2011 ;89 :703–708.
- [34]. GUEYE SM, jalloh M ; Labou I, Niang L, kane R, Ndoeye M, profil clinique du
cancer de la prostate au sénégal, Africain journal of urology
- [35]. 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
- [36]. El Marjany M, Bazine A, Lalya I, Zaghiba N, Andaloussi K, Sifat H, Hadadi K,
Mansouri H. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans le
traitement du cancer localisé de la prostate : expérience du service de
radiothérapie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc. J
- [37]. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA
PROSTATE AU CHU MOHAMMED VI (Étude rétrospective à propos de 72 cas)
THÈSE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/06/ 2016 PAR Mr.
Abderrahim ACHEGRI
- [38]. Sawadogo B. Tumeur de la prostate au CHN-YO : Aspects anatomo-
pathologiques, cliniques et thérapeutiques à propos de 171 cas colligés de
1992 à 1997. Thèse de doctorat en médecine.

- [39]. Ouattara Roselyne. Cancer de la prostate: Aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques au CHU Yalgado Ouedraogo. A propos de 53 cas. Thèse de Doctorat en Médecine
- [40]. Cannon G.M. JR., Walsh P.C, Partin A.W, Pound C.R: Prostate specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer
- [41]. Ploussard G. Cancer de la prostate, cancer du rein, lithiase, andrologie, infectiologie.
- [42]. Camille Verry. Traitement du cancer localise de la prostate par curietherapie a l'iode 125 : à propos de 200 patients traités de juillet 2001 à janvier 2011 au CHU de Grenoble THESE de Doctorat en Médecine
- [43]. Kim SC, Jeong I, Song C, Hong JH, Kim CS. Biochemical Recurrence-Free and Cancer-Specific Survival after Radical Prostatectomy at a Single Institution. Korean J Urol
- [44]. Habibi H.LA CORRÉLATION ENTRE LE SCORE DE GLEASON DE LA BIOPSIE ET CELUI DE LA PIÈCE DE PROSTATECTOMIE RADICALE, scolarité. Fmp usmba.ac.ma/cdim/médiathèque/thèses/72-15.pdf
- [45]. Turpin-Wendling F, Sahnoun A, Pariente A, Pariente JL, Ferriere JM, Le Guillou M. Résultats carcinologiques de 117 prostatectomies radicales consécutives. Rog Urol.
- [46]. Balla Bouzid. Cancer localisé de la prostate : Place de la prostatectomie radicale Retropubienne (A propos de 87 cas). Thèse de Doctorat en Médecine
- [47]. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy C, Biserte J, Villers A. Dynamic contrast-enhanced MRI evaluation of intraprostatic prostate cancer. Correlation with radical prostatectomy specimens.

- [48]. Dickinson L, Ahmed H U, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting.
- [49]. Haute Autorité de santé Détection précoce du cancer de la prostate : Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Mai 2013.
- [50]. Albertsen P.C, Hanley J.A, Gleason D.F, Barry M.J. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer.
- [51]. Chen C, Tzai T, Huang S, Wu H, Tai H, Chang Y, Pu Y. Clinical Outcome of Taiwanese Men With Metastatic Prostate Cancer Compared With Other Ethnic Groups
- [52]. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer.
- [53]. BOORJIAN S.A., KARNES R.J., RANGEL L.J., BERGSTRAHL E.J., Blute M.L. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy
- [54]. Michel SOULIÉ, Philippe BEUZÉBOC, François CORNUD, Pascal ESCHWEGE, Nicolas GASCHIGNARD, Pascale GROSCLAUDE, Christophe HENNEQUIN, Cancer de la Prostate Progrès en Urologie
- [55]. 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(2):125–35.

- [56]. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis.
- [57]. American Joint Committee on Cancer. Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010
- [58]. COSSET J.M., FLAM T., THIOUNN N., GOMME S., ROSENWALD J.C., ASSELAIN B., ET AL. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients
- [59]. D'Amico A.V: Combined modality staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate as the basis for patient selection for randomised trials of neoadjuvant chemotherapy. Urologic Oncology
- [60]. Zelefsky M.J., Leibel S.A., Gaudin P.B., Kutcher G.J., Flescher N.E., Venkatramen E.S., Reuter V.E., Fair W.R., Ling C.C., Fuks Z. : Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer
- [61]. Partin A.W., YOO J., Carter H.B., Pearson J.D., Chan D.W., Epstein J.I., Walsh P.C. : The use of PSA, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer
- [62]. Pontvert, G. Gaboriaud, T. Flam, N. Jourdan-Da Silva N. Thiounn, H. Mammar, P. Beuzeboc, B. Debré. Radiothérapie conformationnelle à 76Gy des cancers localisés de la prostate. Modalités thérapeutiques et résultats préliminaires.
- [63]. Bayley A J, Catton CN, Haycocks T, et al A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer

- [64]. Liu B, Lerma FA, Patel S, et al Dosimetric effects of the prone and supine positions on image guided localized prostate cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*.
- [65]. Hennequin C, Quero L, Soudi H, Sergent G, Maylin C. Radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate: technique et résultats
- [66]. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity
- [67]. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial.
- [68]. Société française de radiothérapie externe. Guide des procédures de radiothérapie externe
- [69]. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High-dose radiation delivered by intensity-modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer
- [70]. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer.
- [71]. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, 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
- [72]. Elie NASR, Sleiman MERHEJ, Dolly NEHME NASR, Georges FARES, Radiothérapie conformationnelle dans le traitement du cancer de la prostate. Evaluation de la toxicité aiguë chez 131 patients *Progrès en Urologie* (2005), 15, 36-39.

- [73]. Heemsbergen WD, Hoofeman MS, Hart GA, et al. Gastroin-testinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients: consequen- tial late damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 3-10.
- [74]. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012; 62:213-9
- [75]. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial
- [76]. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*
- [77]. S. Webb, R. Mould, C. Orton, J. Spaan, et J. Webster, *The Physics of Conformal Radiotherapy : Advances in Technology*
- [78]. ICRU, « Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam IntensityModulated Radiation Therapy (IMRT), ICRU Report 83 », International Commission on Radiological Units, ICRU, Bethesda, MD, 83, 2010

- [79]. M. J. Zelefsky, Z. Fuks, M. Hunt, Y. Yamada, C. Marion, C. C. Ling, H. Amols, E. S. Venkatraman, et S. A. Leibel, « High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 53, no 5, p. 1111 – 1116, 2002.
- [80]. P. Dudouet, C. Boutry, G. Mounié, I. Latorzeff, F. Thouveny, et A. Redon, « Système d'imagerie par tomographie conique de basse énergie (kV) de VarianTM : expérience de Montauban », *Cancer Radiother*, vol. 13, no 5, p. 375 – 383
- [81]. A. Al-Mamgani, W. D. Heemsbergen, S. T. H. Peeters, et J. V. Lebesque, « Role of Intensity-Modulated Radiotherapy in Reducing Toxicity in Dose Escalation for Localized Prostate Cancer », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 73, no 3, p. 685 – 691, 2009.
- [82]. O. Cahlon, M. Hunt, et M. J. Zelefsky, « Intensity-Modulated Radiation Therapy: Supportive Data for Prostate Cancer », *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 18, no 1, p. 48 – 57, 2008
- [83]. J. Staffurth, « A Review of the Clinical Evidence for Intensity-modulated Radiotherapy », *Clin Oncol*, vol. 22, no 8, p. 643 – 657, 2010
- [84]. B. L. Jacobs, Y. Zhang, T. A. Skolarus, J. T. Wei, J. E. Montie, D. C. Miller, et B. K. Hollenbeck, « Comparative Effectiveness of External-Beam Radiation Approaches for Prostate Cancer », *Eur Urol*, no 0, p. –, 2012.
- [85]. I. J. Das, « Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): Impact of ICRU83 », présenté à AAMD Meeting 2015, 2013.

- [86]. J. D. Ruben, S. Davis, C. Evans, P. Jones, F. Gagliardi, M. Haynes, et A. Hunter, « The Effect of Intensity-Modulated Radiotherapy on Radiation-Induced Second Malignancies », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 70, no 5, p. 1530–1536, avr. 2000
- [87]. E. J. Hall et C.-S. Wu, « Radiation-induced second cancers: the impact of 3DCRT and IMRT », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 56, no 1, p. 83–88, mai 2003
- [88]. E. J. Hall, « Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 65, no 1, p. 1–7, mai 2006.
- [89]. T. Bortfeld, J. Bürkelbach, R. Boesecke, et W. Schlegel, « Methods of image reconstruction from projections applied to conformal radiotherapy », *Phys. Med. Biol.*
- [90]. D. M. Shepard, M. A. Earl, X. A. Li, S. Naqvi, et C. Yu, « Direct aperture optimization: A turnkey solution for step-and-shoot IMRT », *Med. Phys.*, vol. 29, no 6, p. 1007–1018, mai 2002
- [91]. 103 S. X. Chang, T. J. Cullip, K. M. Deschesne, E. P. Miller, et J. G. Rosenman, « Compensators: An alternative IMRT delivery technique », *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 5, no 3, ovt 2004
- [92]. D. Thongphiew, Q. J. Wu, W. R. Lee, V. Chankong, S. Yoo, R. McMahon, et F. F. Yin, « Comparison of online IGRT techniques for prostate IMRT treatment: adaptive vs repositioning correction », *Med Phys*, 2009.
- [93]. X. Li, E. M. Quan, Y. Li, X. Pan, Y. Zhou, X. Wang, W. Du, R. J. Kudchadker, J. L. Johnson, D. A. Kuban, A. K. Lee, et X. Zhang, « A Fully Automated Method for CT-on-Rails-Guided Online Adaptive Planning for Prostate Cancer Intensity Modulated Radiation Therapy », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 86, no 5, p. 835–841, août 2013.

- [94]. H. Deutschmann, G. Kametrise, P. Steininger, P. Scherer, H. Schöller, C. Gaisberger, M. Mooslechner, B. Mitterlechner, H. Weichenberger, G. Fastner, K. Wurstbauer, S. Jeschke, R. Forstner, et F. Sedlmayer, « First Clinical Release of an Online, Adaptive, Aperture-Based Image-Guided Radiotherapy Strategy in Intensity-Modulated Radiotherapy to Correct for Inter- and Intrafractional Rotations of the Prostate », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 83, no 5, p. 1624–1632, août 2012.
- [95]. S. Gill, D. Pham, K. Dang, M. Bressel, T. Kron, S. Siva, P. K. Tran, K. H. Tai, et F. Foroudi, « Plan of the day selection for online image-guided adaptive postprostatectomy radiotherapy », *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 107, no 2, p. 165–170, mai 2013.
- [96]. Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Prog Urol* 2013;23(6):378—85.
- [97]. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):275—85.
- [98]. Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K, Andrel JA, Trabulsi EJ, Hurwitz MD, et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):414—25.
- [99]. Jones CU, Hunt D, Mc Gowan 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

- [100]. Souhami L, Bae K, Pilepich M. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol*
- [101]. Lawton CA1, De Silvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
- [102]. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW. Long-term follow-up of a randomized trial of radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA* 2015;314(12):1291—3.
- [103]. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. *J Clin Oncol* 2016;34(15):1748—56.
- [104]. 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(6):895—902.
- [105]. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radio-therapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):320—7.

- [106]. Denham JW, Steigler A, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol* 2015;115(3): 301—7.
- [107]. Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol* 2018, [pii: S0302-2838(18)30443-3. Epub ahead of print. PMID: 29980331].
- [108]. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2143—50.
- [109]. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber JE, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol* 2016;70(4):684—91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.021> [Epub 2016 Mar 26. PMID: 27025586].
- [110]. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radio-therapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):320—7.

- [111]. BLASKO JC, GRIMM PD, SYLVESTER JE, BADIOZAMANI KR, HOAK D, CAVANAGH W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000;46:839-50.
- [112]. OUDARD S. chimiothérapie : principe pratiques. Cancer de la prostate hormono-indépendant. *Progrès en urologie* février 2002, suppl. n°2, n°1 : 19-30
- [113]. KHALAF A., PFISTER C., HELLOT MF., DUNET F., MOUSSU J., GRISE P. Intérêt de la mitoxantrone dans le cancer de la prostate métastasé hormono-résistant.. *Progrès en urologie* 2002, 12 : 37-
- [114]. Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative morbidity of ablative energy-based salvage treatments for radio-recurrent prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9-10):325-9.
- [115]. Aoun F, Limani K, Peltier A, Marcelis Q, Zanaty M, Chamoun A, et al. High intensity focused ultrasound versus brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer: a matched-pair analysis. *Adv Urol* 2015;2015:350324.
- [116]. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49): 1-490.
- [117]. Rouget B, Capon G, Bernhard JC, Robert G, Ballanger P, Pierquet G, et al. Huit ans d'expérience dans le traitement du cancer de prostate par HIFU, résultats oncologiques et fonctionnels [Eight years of experience with HIFU for prostate cancer: oncological and functional results]. *Prog Urol* 2016;26(1):50-7.

- [118]. Mohammed A, Miller S, Douglas-Moore J, Miller M. Cryo-therapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal can-cers. *Urol Oncol* 2014;32(1):39e19—27.
- [119]. Cohen JK, Miller Jr RJ, Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(3):515—8.
- [120]. Elshafei A, Kovac E, Dhar N, Levy D, Polascik T, Mouraviev V, et al. A pretreatment nomogram for prediction of biochemical failure after primary cryoablation of the prostate. *Prostate* 2015;75(13):1447—53.
- [121]. Levy DA, Pisters LL, Jones JS. Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure. *J Urol*
- [122]. Liu YY, Chiang PH. Comparisons of oncological and functional outcomes between primary whole-gland cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate can-cer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:328—34.
- [123]. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur*
- [124]. KANTOR G, MAHEB M-A, GIRAUD P, DURDUXD C, FOURQUET A, GARDNERE M, LE PRISEF E, et al. Évaluation nationale de la tomothérapie hélicoïdale : description des indications, des contraintes de dose et des seuils de repositionnement.
- [125]. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171(3976):1151—3

- [126]. Société canadienne du cancer (SCC). Imagerie par résonance magnétique (IRM) [site Web]. Montréal, Qc : SCC, Division du Québec; 2013a. Disponible à : <http://www.cancer.ca/frca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/magneticresonance-imaging-mri/?region=qc> (consulté le 18 octobre 2013).
- [127]. Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: From current concept to future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(12):688–99.
- [128]. Kerkhof EM, Raaymakers BW, van der Heide UA, van de Bunt L, Jurgenliemk-Schulz IM, Lagendijk JJ. Online MRI guidance for healthy tissue sparing in patients with cervical cancer: An IMRT planning study. *Radiother Oncol* 2008;88(2):241–9
- [129]. Raaijmakers AJ, Hardemark B, Raaymakers BW, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ. Dose optimization for the MRI-accelerator: IMRT in the presence of a magnetic field. *Phys Med Biol* 2007;52(23):7045–5
- [130]. Overgaard J, Bartelink H. Late effects consensus conference: RTOG/EORTC. *Radiother Onco*
- [131]. Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.
- [132]. Cancer de la prostate dans la région de Fès : Aspects épidémiologiques, cliniques Thèse N° : 011/19 biologiques, radiologiques, anatomopathologiques et prise en charge thérapeutique