

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

ANNEE : 2009

THESE N° : 204

**CANCER DE LA PROSTATE LOCALISE A
HAUT RISQUE :
PLACE DE LA CHIMIOHORMONOTHERAPIE
NEOADJUVANTE A LA PROSTATECTOMIE RADICALE (A
propos de 2 cas et revue de littérature)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :2009

**PAR
Mr. AZRIOUIL Ouahb**

Né le 07 Février 1984 à Salé.
De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire.

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer de la prostate – Haut risque – Traitement –
Chimiohormonothérapie néoadjuvante.

JURY

Mr. M. Abbar
Professeur d'Urologie.

}

PRESIDENT

Mr. A. Ameer
Professeur d'Urologie.

}

RAPPORTEUR

Mr. A. Albouzi
Professeur d'Anatomie pathologique.

}

JUGE



"اقرأ باسم ربك الذي
خلق، خلق الإنسان من علق،
اقرأ و ربك الأكرم، الذي
علم بالقلم، علم الإنسان ما
لم يعلم"

صدق الله
العظيم



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida

Parasitologie
Hématologie
Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek

Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima

Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdou
14. Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*
16. Pr. BOUZOUBA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSAD Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*
- 56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNIAOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie

87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
 88. Pr. BENSOU DA Yahia
 89. Pr. BERRAHO Amina
 90. Pr. BEZZAD Rachid
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
 92. Pr. CHANA El Houssaine*
 93. Pr. CHERRAH Yahia
 94. Pr. CHOKAIRI Omar
 95. Pr. FAJRI Ahmed*
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 97. Pr. KHATTAB Mohamed
 98. Pr. NEJMI Maati
 99. Pr. OUAAALINE Mohammed*
 100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
 103. Pr. BENOUDA Amina
 104. Pr. BENSOU DA Adil
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 107. Pr. CHAKIR Nouredine
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
 109. Pr. DAOUDI Rajae
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 113. Pr. FELLAT Rokaya
 114. Pr. GHAFIR Driss*
 115. Pr. JIDDANE Mohamed
 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 117. Pr. TAGHY Ahmed
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
 120. Pr. AL BAROUDI Saad
 121. Pr. ARJI Moha*
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
 124. Pr. BENJELLOUN Samir
 125. Pr. BENRAIS Nozha
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
 127. Pr. CAOUI Malika
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
 130. Pr. EL AOUD Rajae
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
 133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 136. Pr. ESSAKALI Malika

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Pédiatrie
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie

137. Pr. ETTAYEBI Fouad
 138. Pr. HADRI Larbi*
 139. Pr. HDA Ali*
 140. Pr. HASSAM Badredine
 141. Pr. IFRINE Lahssan
 142. Pr. JELTHI Ahmed
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
 146. Pr. OULBACHA Said
 147. Pr. RHRAB Brahim
 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
 149. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
 151. Pr. ABDELHAK M'barek
 152. Pr. BELAIDI Halima
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 157. Pr. CHAMI Ilham
 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 159. Pr. EL ABBADI Najia
 160. Pr. HANINE Ahmed*
 161. Pr. JALIL Abdelouahed
 162. Pr. LAKHDAR Amina
 163. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 167. Pr. BARGACH Samir
 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
 169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 171. Pr. CHAARI Jilali*
 172. Pr. DIMOU M'barek*
 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 174. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 175. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 176. Pr. FERHATI Driss
 177. Pr. HASSOUNI Fadil
 178. Pr. HDA Abdelhamid*
 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 182. Pr. BENOMAR ALI
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 184. Pr. ER RIHANI Hassan
 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 186. Pr. KABBAJ Najat
 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
- 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 200. Pr. MOULINE Soumaya
- 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

- 204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
- 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 207. Pr. BIROUK Nazha
- 208. Pr. BOULAICH Mohamed
- 209. Pr. CHAOUIR Souad*
- 210. Pr. DERRAZ Said
- 211. Pr. ERREIMI Naima
- 212. Pr. FELLAT Nadia
- 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 214. Pr. HAIMEUR Charki*
- 215. Pr. KADDOURI Nouredine
- 216. Pr. KANOUNI NAWAL
- 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 220. Pr. NAZZI M'barek*
- 221. Pr. OUAHABI Hamid*
- 222. Pr. SAFI Lahcen*
- 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

- 225. Pr. BENKIRANE Majid*
- 226. Pr. KHATOURI Ali*
- 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

- 228. Pr. AFIFI RAJAA
- 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 231. Pr. LACHKAR Azouz
- 232. Pr. LAHLOU Abdou

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie

233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia
297. Pr. DAALI Mustapha*
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
300. Pr. EL HIJRI Ahmed
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
302. Pr. EL MADHI Tarik
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
304. Pr. EL OUNANI Mohamed
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
306. Pr. ETTAIR Said
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
308. Pr. GOURINDA Hassan
309. Pr. HRORA Abdelmalek
310. Pr. KABBAJ Saad
311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida
328. Pr. AOURARH Aziz*
329. Pr. BAMOU Youssef *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie

330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie

382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Noureddine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rgumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUI Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hematologie
 O.R.L

431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicaces

Je dédie cette
thèse ...

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme
dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



CHEF SUPREME ET CHEF
D'ETAT MAJOR GENERAL DES
FORCES ARMEES ROYALES.

QUE DIEU LE GLORIFIE ET
PRESERVE SON ROYAUME.

A

SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER

**MOULAY EL
HASSAN**



QUE DIEU LE GARDE.

A
toute la
famille
Royale

A
Monsieur le Médecin Général de Brigade
Ali Abrouq

Professeur d'Oto-rhino-laryngologie.
Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées
Royales.

En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.

A
Monsieur le Médecin Colonel Major
Mohamed Hachim

Professeur de Médecine interne.
Directeur de l'HMIMV – Rabat.

En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.

A
Monsieur le Médecin Colonel Major
Khalid Lazrak

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

A
Monsieur le Médecin Colonel Major
Mohamed El Janati

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

A
Monsieur le Médecin Colonel Major
Mohamed Atmani

Professeur de réanimation-anesthésie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

A
Monsieur le Médecin Lt Colonel
Aziz El Mahdaoui

Chef de groupement formation et instruction à l'ERSSM.

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

A

Ma très chère femme

*Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et
ma gratitude pour ton soutien, tes encouragements et ton
réconfort qui n'ont cessé de m'épauler.*

A

Mes très chers parents

A ceux qui m'ont donné la vie et qui ont marqué chaque moment de mon existence avec leur intarissable tendresse, à ceux à qui je dois le meilleur de moi-même. Vous avez veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, dévouement et perfection. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. A vous, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu vous préserver et faire de moi un fils à la hauteur de vos espérances. Puisse Dieu tout puissant vous accorder longue vie, santé et bonheur pour que ma vie soit illuminée à toujours.

A

Mes très chers frère et sœurs

En leur souhaitant un avenir florissant et une vie pleine de bonheur et de succès.

À mes oncles et tantes

À mes cousins et cousines

À tous les membres de la famille

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour
votre soutien, encouragements, et affection.*

À mes chers beaux-parents

À mon cher beau-frère

*En témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de
santé et de bonheur, aucun mot ne saurait exprimer ma
reconnaissance et ma gratitude à votre égard.*

*Spéciales dédicaces à
Adil Akanour, Balla Bouzid,
Doulhousne Hassan*

Mes amis pour la vie

*Aucun mot ne saurait exprimer ou résumer ce qu'on a passé
ensemble, à travers ce travail je vous souhaite une bonne
continuation et une vie pleine de bonheur et de succès.*

A tous mes amis et collègues de l'Ecole Royale de Santé Militaire, particulièrement

*Dr. Maaroufi Abdelkhalak, Dr. Kessab Amine, Dr. Malki Mohammed,
Dr. Benlmekki Abdelilah, Dr. Mahaouchi Mounsef, Dr. Ait Bouhou
Rachid, Dr. Bouzroud Mohamed, Dr. Rahmoune Mohammed Dr.
Kaoukabi Abdessamad, Dr. Bahi Mohammed, Dr. El Khachine
Youness, Dr. Dehayni Badr, Dr. Jalal Youssef, Dr. Brital Driss, Dr.
Bousaidan Mohamed, Dr. Aissa Ismail, Dr. Bouabadi Salah-eddine,
Dr. El azhari Jawad, Dr. Belghol Reda, Dr. Boukhelifi Younes, Dr. El
Kbiri Hicham, , Dr. Ouahidi Mohammed, Dr. Fjouji Salah-eddine Dr.
El Amrani Mohamed, Dr. El Farouki Mohamed Reda, Dr. Raissi
Abderrahim, Dr. Khader Salah-eddine, Dr. Naciri Badr, Dr. Rahali
Mohammed, Dr. Hariri Mehdi, , Dr. Hemmani Zakaria, Dr. Boudi
Rachid, Dr Dii Abdellatif, Dr. Chalouah Badr, Dr. Benkirane
Oussama, Dr. Raoundi Mohammed El Farouk, Dr. Raiteb Mohammed,
Dr. Kibi Khalid, Dr. Britel Driss, , Dr. Aboulfath Mehdi, Dr. Hanine
Mohammed Amine, Dr. Laghziri Alae, Dr. Miara Hicham, Dr.
Jawhari Driss, Dr. Oumerzouk Jawad, Dr. Benameur Yassir, Dr.
Daoudi Mohammed, Dr. Bagui Mohssine, , Dr. Zaizi Abderrahim,
Dr. Zaoui Kawtar, Dr. Addaoui Amal, Dr. Arroub Fatima-Ezzahra, ,
Dr. Zamani Ouigdane, Dr. Morjane Samiha, Dr. Mghari Zohra.*

A mon très cher ami

Badri Farid

Tu es devenu pour moi un véritable frère qui n'a cessé de me soutenir et m'accompagner en toute épreuve le long de notre amitié. Tu as toujours donné l'exemple d'ami attentif, fidèle et serviable.

Je te souhaite santé, bonheur et prospérité.

Remerciements

*A notre Maître, Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur
Ameur Ahmed,
Professeur de l'enseignement supérieur en
Urologie.*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant la
réalisation de ce travail.*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude
et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de
ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos
précieux conseils, a pu être mené à bien.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma
reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute
considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

*A notre Maître, Président de thèse,
Monsieur le Professeur Abbar Mohamed,
Professeur de l'enseignement supérieur en
Urologie.*

*Vous m'avez honoré d'accepter avec grande sympathie de
présider mon jury de thèse. Vous m'avez éclairé par vos conseils,
et facilité la réalisation de ce modeste travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma
considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le professeur Albouzidi
Abderrahmane,
Professeur d'enseignement supérieur en
Anatomie Pathologique*

*Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma
profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande
considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

A Dr. Hajji Fouad

Résident en Urologie

Vous m'avez marqué par votre disponibilité et votre sens d'analyse. Vos conseils précieux et vos remarques pertinentes ont mené à bien ce travail.

Je vous suis reconnaissant pour les efforts que vous avez déployés pour la réalisation de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments de reconnaissance et de respect.

ABREVIATIONS

BA	Blocage Androgénique.
CaP	Cancer de la Prostate.
ChT	Chimiothérapie.
ChTN	Chimiothérapie Néoadjuvante.
HT	Hormonothérapie.
HTN	Hormonothérapie Néoadjuvante.
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique.
MCP	Marges Chirurgicales Positives.
PR	Prostatectomie Radicale.
PSA	Antigène Spécifique de la Prostate.
PSA DT	Temps de Doublement du PSA.
RT	Radiothérapie.
TR	Toucher Rectal.
TUBA	Troubles Urinaires du Bas Appareil.

TABLE DES MATIERES

	<i>Page</i>
INTRODUCTION	1
GENERALITES	4
I-DEFINITION DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISE	
A HAUT RISQUE.....	5
II-STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LE CANCER	
LOCALISE A HAUT RISQUE.....	16
A-PLACE DE LA PROSTATECTOMIE RADICALE.....	16
B-PLACE DE L’HORMONOTHERAPIE.....	20
1-Hormonothérapie néoadjuvante à la prostatectomie radicale.....	20
2-Hormonothérapie adjuvante à la prostatectomie radicale.....	22
C-PLACE DE LA CHIMIOOTHERAPIE.....	25
1-Chimiothérapie néoadjuvante.....	25
<i>a-Chimiothérapie néoadjuvante à la prostatectomie radicale.....</i>	<i>26</i>
<i>b-Chimiothérapie néoadjuvante à la radiothérapie externe.....</i>	<i>29</i>
2-Chimiothérapie adjuvante.....	29
D-PLACE DE LA RADIOOTHERAPIE.....	31
MATERIEL ET METHODES.....	36

RESULTATS.....39

DISCUSSION..... 43

CONCLUSION..... 53

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 60 ans, il représente la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 70 ans, et se classe au 2^{ème} rang de mortalité globale après le cancer broncho-pulmonaire. Il a récemment fait l'objet d'un regain d'intérêt en raison de son incidence et de sa mortalité croissante et de nouvelles modalités diagnostiques et thérapeutiques.

En effet, l'augmentation d'incidence du cancer de la prostate concerne les formes localisées, le plus souvent asymptomatiques. Cela s'explique principalement par la généralisation du dépistage individuel par le dosage du PSA.

Cependant, le pronostic du cancer de la prostate localisé est hétérogène; si la majorité des patients ont un faible risque de rechute biologique et un faible taux de mortalité spécifique, d'autres ont un risque de rechute biologique plus important et un risque de dissémination métastatique élevé malgré le traitement local. Ils sont dits alors atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque, ce type de tumeur représente une zone charnière entre le cancer localisé et le cancer localement avancé, posant ainsi un problème de prise en charge thérapeutique.

Depuis une dizaine d'années, différentes stratégies ont été mises en place visant à améliorer le contrôle local et à limiter les disséminations métastatiques chez les patients à haut risque. Actuellement, il existe quelques certitudes quant à la prise en charge thérapeutique de ces patients; la chirurgie et la radiothérapie seules se sont montrées inadéquates comme traitement unique des CaP localisés à haut risque. L'HT néoadjuvante diminue le taux de marges

chirurgicales positives mais n'apporte pas de bénéfice en termes de survie. Devant ces résultats décevants de la monothérapie, les essais cliniques se sont dirigés vers l'évaluation de différentes multi-modalités thérapeutiques visant ainsi un effet synergique sur le contrôle local de la maladie, la combinaison d'une chimiohormonothérapie néoadjuvante à la prostatectomie radicale fut l'approche la plus intéressante.

A travers une revue des différentes séries publiées dans la littérature médicale et notre étude, nous discuterons la faisabilité d'une chimiohormonothérapie néoadjuvante à la prostatectomie radicale chez les patients ayant un cancer de la prostate localisé à haut risque et les limites d'une telle prise en charge dans nos conditions.

GENERALITES

I- CANCER DE LA PROSTATE LOCALISE A HAUT RISQUE: QUELLE DEFINITION?

Au cours de l'Innovations and Challenges in Prostate Cancer Meeting en 2005, le CaP localisé à haut risque a été défini comme la probabilité significative de progression de la maladie ou de décès de ce cancer [65]. Dans la littérature médicale, la définition classique du CaP à haut risque est surtout basée sur des paramètres préopératoires (le stade T clinique, le taux initial de PSA sérique et le score de Gleason) prédictifs de récurrence biologique plutôt que de la mortalité spécifique de la maladie, alors qu'actuellement ce type de cancer est mieux défini grâce à l'élaboration d'outils statistiques, appelés nomogrammes, qui intègrent d'autres données en plus des trois paramètres précités.

A-STADE T CLINIQUE, TAUX DE PSA INITIAL ET SCORE DE GLEASON:

D'Amico a étudié la survenue d'une rechute biologique rétrospectivement sur 1872 patients traités de 1989 à 1997 soit par RT (888 patients), soit par curiethérapie (218 patients), soit par PR (766 patients) [31]. Il a ainsi défini trois groupes à risque de rechute différents (Tableau II) en se basant sur les trois facteurs pronostiques indépendants (stade T clinique, score de Gleason et taux de PSA initial) [37-38]. Le groupe dit à haut risque est constitué de patients ayant un risque de rechute d'au moins 50 % à 5 ans, ce qui correspond à des patients ayant au moins un des critères suivants: tumeur dont l'extension dépasse la capsule prostatique ou atteint les vésicules séminales (T3), score de Gleason élevé (> 7), taux initial de PSA supérieur à 20 ng/ml [31].

Cinq cent quatre-vingt-dix patients font partie de ce groupe. Deux cent trente-neuf sont traités par PR, 309 par RT externe, 19 par implant et 23 par implant associé à une HT néoadjuvante. Les patients ont une survie sans récurrence biologique de l'ordre de 15% à 2 ans après implant avec ou sans traitement hormonal néoadjuvant, proche de 30% à 5 ans après PR et après RT externe seule. Il n'y a pas de données de survie globale dans cette étude.

L'établissement de ces groupes de risque différent n'est cependant pas parfait. En effet, en ce qui concerne le stade T clinique, l'évaluation lors du TR sous-évalue dans 50% des cas ou surévalue dans 56% des cas l'extension tumorale réelle et sa reproductibilité inter-observateurs est mauvaise. L'adéquation entre les scores de Gleason pré et postopératoires n'est que de 50%. Enfin, il existe une relation étroite entre le PSA sérique et le volume tumoral mais une corrélation non linéaire avec le stade et l'extension extracapsulaire.

Plusieurs études d'observation de cohorte, récentes, réalisées aux États-Unis sur plus de 10 000 patients, permettent d'avoir une idée de la répartition actuelle des CaP localisés. La cohorte de l'étude CaPSure [42] a été constituée au début des années 1990 avec des patients ayant des biopsies prostatiques positives enregistrées par des urologues de différents centres. Ces patients sont suivis à l'aide de questionnaires concernant les traitements et de questionnaires de qualité de vie. Ils sont traités selon les habitudes de leur chirurgien. La cohorte du CPDR (Department of Defense Center for Prostate Disease Research) [36] a collecté depuis 1994 des données sur les patients traités dans les hôpitaux militaires pour un CaP, enregistrés par les radiothérapeutes, les oncologues médicaux ou les chirurgiens.

Taux du PSA	Stade tumoral
< 10 ng/ml	Cancer intracapsulaire, sans franchissement capsulaire(pT2) : Cancer localisé.
> 30ng/ml	Forte probabilité d'extension extracapsulaire (pT3) : Cancer localement avancé.
> 100 ng/ml	Envahissement métastatique osseux systématique : Cancer métastasé.

Tableau I: Relation entre le taux de PSA et le stade tumoral [2].

L'étude de ces données montre qu'il existe actuellement une diminution de la proportion des cancers à haut risque, sans que l'impact sur la survie des patients soit pour le moment évaluable.

Dans l'étude CaPSure [42], les formes à haut risque selon les critères de D'Amico et ses collaborateurs, représentent 30 % des CaP localisés. Cependant, on note une tendance à la baisse sur la période 2000-2002 par rapport aux années 1990 (16% en 2000-2002 contre 25 à 30% dans les années 1990). La même tendance se retrouve chez les patients du CPDR [36] avec, par exemple, une diminution du nombre de tumeurs ayant une extension extracapsulaire: 19% de tumeurs T3 ou T4 en 1988 contre seulement 4% en 1998. Dans l'étude CaPSure [42], les patients ayant des scores de Gleason élevés sont plus nombreux: deux fois plus ont un score de Gleason de 7 au début des années 2000 par rapport aux années 1990. Dans cette étude également, les patients sont actuellement classés dans le groupe des tumeurs à haut risque le plus souvent en raison d'un score de Gleason élevé et moins souvent à cause d'un dosage de PSA sérique élevé. Ces modifications correspondent en grande partie à la généralisation du dosage de PSA sérique chez les hommes.

Dans une mise à jour, multi-institutionnelle de ce schéma, évaluant la mortalité spécifique du CaP, les patients à haut risque, comme définis ci-dessus, avaient un risque de 25% de décéder dans 5 ans après traitement local et un risque de 50% de décéder de leur maladie à 10 ans. Le risque relatif de la mortalité spécifique du CaP chez les patients qui avaient subi la PR a été annoncé comme 14.2, 4.9 et 1.0 pour les patients à haut, intermédiaire et faible risque, respectivement [67].

Plusieurs autres caractéristiques pathologiques sont indirectement liées aux risques de progression et d'extension extra-capsulaire. Il s'agit du nombre de biopsies positives: si moins de 34% des biopsies sont positives, le risque de progression biologique postopératoire est faible [40- 41]. Il s'agit également de la longueur de tissu biopsique envahie par la tumeur. Si la biopsie est envahie sur plus de 15 – 20% de sa longueur, le risque de progression biologique semble augmenter. La longueur et le pourcentage de cancer sur la totalité des biopsies sont corrélés au stade T pathologique [40]. Enfin l'extension extracapsulaire peut être visible sur les biopsies. On retrouve du tissu périprostatique évaluable dans environ 75% des cas. Sa valeur prédictive négative est faible mais sa valeur prédictive positive est élevée [40].

Différents modèles, dont le but est de prédire le risque de rechute biologique et de dissémination métastatique, ont été élaborés en étudiant différentes cohortes de patients [31- 21- 22], le stade clinique T, le score de Gleason et le PSA initial ressortent de façon significative et indépendante dans ces séries, indiquant leur grande valeur pronostique. Ces trois éléments clés ont une valeur prédictive de l'envahissement ganglionnaire pelvien et ont en eux-mêmes une valeur pronostique pour les patients.

B-CINETIQUE DU PSA :

La cinétique d'élévation du PSA avant traitement semble être un facteur prédictif d'événements liés au cancer. D'Amico et ses collaborateurs [45] ont étudié, chez 1095 patients traités par PR, la cinétique d'élévation du PSA dans l'année précédant le diagnostic de CaP: 71 % des patients ont des tumeurs pT1c,

95% ont un dosage du PSA au moment du diagnostic supérieur ou égal à 10ng/ml. La rechute biologique est définie par deux dosages consécutifs de PSA sérique à au moins 0,2 ng/ml. Le suivi médian à partir de la date de la PR est de 5 ans. Deux cent soixante-deux patients ont une cinétique du PSA de plus de 2ng/ml dans l'année précédant le diagnostic. Dans cette étude, une augmentation du PSA de plus de 2 ng/ml dans l'année précédant le diagnostic est corrélée à un risque plus élevé d'envahissement pelvien (5 contre 0,7 % si la cinétique est inférieure à 2 ng/ml); elle est également corrélée à un stade T plus évoluée (70% de pT2, 22% de pT3a et 8% de pT3c contre 75% de pT2, 22% de pT3a et 3% de pT3c si la cinétique est inférieure à 2 ng/ml); elle est également corrélée à un score de Gleason plus élevé (6% de score de Gleason < 7, 24% de Gleason=7 et 7% de Gleason > 7 contre 74% de score de Gleason < 7, 23% de Gleason=7 et 3% de Gleason > 7). Enfin, une cinétique d'élévation du PSA supérieure à 2ng/ml pendant l'année précédant le diagnostic est corrélée à un délai plus court de rechute biologique ainsi qu'à une mortalité spécifique plus élevée (61 % des patients à 7 ans de la PR). Eggener et ses collaborateurs [34] ont également montré que la cinétique d'élévation du PSA avant le diagnostic est un facteur prédictif de rechute, dans une série de patients traités par RT externe. La cinétique d'élévation du PSA avant le diagnostic est donc un élément à prendre en compte pour évaluer le risque de rechute.

Le PSA DT peut aussi représenter l'agressivité de la maladie. Dans une revue rétrospective de 1997 hommes ayant subi la PR pour CaP localisés, le PSA DT a été trouvé comme un facteur prédictif indépendant de la survenue de métastases ou de décès [13]. Plus récemment, Freedland et ses collègues ont montré que parmi les patients qui ont présenté une rechute biologique après PR,

un PSA DT de < 3 mois a été significativement associé à la mortalité spécifique du CaP [68]. Les études mentionnées ci-dessus montrent que la cinétique du PSA est la méthode la plus pratique pour identifier les patients à haut risque de rechute et de décès de leur maladie.

C-LES NOMOGRAMMES:

Afin d'améliorer le niveau de prédiction, des modèles statistiques ont été développés sous forme de nomogrammes. En quelques années, plusieurs monogrammes ont été publiés dans différentes situations cliniques; tous ne sont pas validés [69]. Un nomogramme est un modèle statistique prédictif basé sur la mesure du risque individuel et non sur celui d'un groupe de patients [24]. Les variables prises en compte dans le modèle ont alors pour but de déterminer le profil exact du patient auquel le calcul fait correspondre une probabilité de réalisation de l'événement considéré (réponse au traitement, récurrence locale, à distance ou biologique, décès). Le plus souvent, les nomogrammes sont présentés sous la forme d'un graphique. Les valeurs que peut prendre chacune des variables (qualitatives ou quantitatives) incluses dans le modèle sont représentées sur une échelle quantitative dont l'étendue est pondérée en fonction de l'importance pronostique de la variable considérée (**figure 1**). Pour chaque valeur possible d'une variable donnée correspond une note variant de 0 à 100 (échelle supérieure du graphique). Après avoir défini le profil du patient en précisant la valeur prise par chacun des paramètres du modèle, on calcule un score qui est la somme des notes correspondantes que l'on reporte sur une échelle (avant-dernière échelle du graphique). Ce score est enfin « projeté » sur la dernière échelle, laquelle fournit la probabilité de réalisation de l'événement.

Dans l'exemple de la figure (1), qui représente le nomogramme prédictif de la survie sans récurrence à 5 ans après prostatectomie développé par Kattan et ses collaborateurs, la probabilité de survie sans récurrence d'un patient donné est calculée en fonction de six variables pronostiques: le taux du PSA préopératoire (variable quantitative), le score de Gleason (variable semi-quantitative), l'envahissement de la capsule (variable semi-quantitative), la présence ou non de MCP (variable qualitative), l'infiltration des vésicules séminales (variable qualitative) et l'atteinte ganglionnaire (variable qualitative) [25]. Dans cet exemple, la valeur du score peut théoriquement varier entre 0 et 310. Ainsi, un patient dont le score serait égal ou inférieur à 71 a une probabilité de survie sans récurrence à 5 ans égale à 99%; à l'inverse, un patient dont le score serait égal ou supérieur à 250 a une probabilité de survie sans récurrence à 5 ans égale à 1%. Certains nomogrammes proposent des tables de probabilité plutôt que des échelles; c'est le cas des tables de Partin qui sont souvent utilisées [22].

L'utilisation d'un nomogramme en pratique courante va dépendre du degré de confiance que le clinicien lui accorde. Un nomogramme doit donc nécessairement être validé.

Selon un nomogramme postopératoire de Kattan combinant les mêmes variables que celui de la figure (1) et évaluant le risque de récurrence à 7 ans, 996 patients avec des stades cliniques T1a-T3c NxM0 traités par PR avaient une probabilité de survie sans récurrence à 7 ans de 73%. Ce nomogramme a été mis à jour en le prolongeant à 10 ans après PR chez 1881 patients [70]. Ce dernier nomogramme a été extérieurement validé avec deux cohortes indépendantes qui ont révélé les indices de concordance de 0.79 et 0.81, respectivement.

On a montré que le nomogramme a surestimé la survie sans récurrence chez les patients à faible risque. Néanmoins, le nomogramme de Kattan est un moyen utile pour identifier les patients à haut risque de rechute.

Enfin, à ce jour, la définition du CaP localisé à haut risque reste très controversée et il n'y a pas encore de consensus là-dessus.

Tableau II: Groupes à risque des cancers de la prostate localisés selon D'Amico

Risque de rechute	Faible risque*	Risque intermédiaire	Haut risque**
Stade T	< T _{2a}	T _{2b}	T _{2c}
Score de Gleason	< 7	7	≥ 8
PSA sérique	< 10 ng/ml	10 ≤ PSA < 20 ng/ml	≥ 20 ng/ml

- * Un faible risque implique la totalité des critères.
- ** Un haut risque implique au moins un de ces critères.

Tableau III: différents paramètres utilisés pour la définition du CaP localisé à haut risque.

Définitions	Références
Score de Gleason ≥ 8.	Donohue [66]
Taux de PSA sérique initial ≥ 20 ng/ml.	Yossepowich[80]
Stade T3 clinique.	Ward [33]
T _{2c} ou plus, score de Gleason ≥ 8, taux de PSA sérique initial ≥ 20 ng/ml.	D'Amico [31]
T3 ou plus, score de Gleason ≥ 8, taux de PSA sérique initial ≥ 20 ng/ml.	Scardino [32]
T _{2c} ou plus, score de Gleason ≥ 8, taux de PSA sérique initial ≥ 15 ng/ml.	Clarck [30]
Vélocité du PSA préopératoire > 2 ng/ml par an.	D'Amico [45]
Nomogramme de Kattan ; probabilité de survie sans progression à 5 ans ≤ 50 %.	Eastham [64]

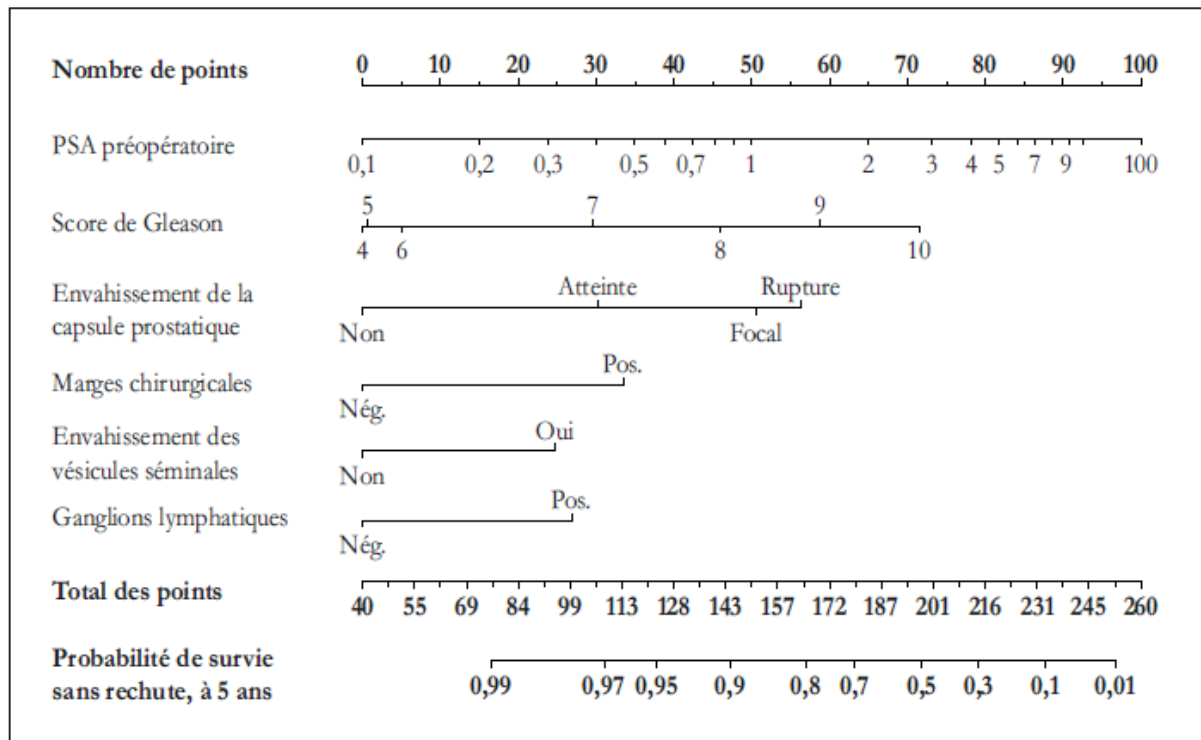


Figure 1. Nomogramme postopératoire de Kattan [25], risque de récurrence à 5 ans.

II-STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LE CaP LOCALISE A HAUT RISQUE:

A-LA PROSTATECTOMIE RADICALE A- T- ELLE UNE PLACE DANS LE TRAITEMENT DES FORMES A HAUT RISQUE:

La prostatectomie radicale est utilisée chez des patients ayant un CaP localisé à haut risque, dans l'espoir de réduire la tumeur, diminuer la dissémination métastatique et améliorer ainsi l'efficacité des traitements adjuvants. En outre, la chirurgie est considérée comme une des meilleures modalités de traitement qui amélioreront le contrôle local. La chirurgie permet aussi d'obtenir le meilleur paramètre - la pièce opératoire - pour guider le traitement adjuvant.

L'efficacité de la PR en monothérapie dans le CaP localisé à haut risque a été évaluée dans plusieurs séries rétrospectives. Cependant, la définition de la maladie à haut risque varie d'une étude à l'autre.

Ohuri et ses collaborateurs [71] ont rapporté leur expérience avec des patients atteints de tumeurs avec extension extracapsulaire et ayant un score de Gleason supérieur à 8: ils ont constaté 80% de progression à 3 ans. Dans l'étude rapportée par Schroder [72], il existe 93% de progression à 3 ans. Dans l'étude de Van Poppel [73], les patients ont été opérés avec un PSA initial soit supérieur à 25 ng/ml, soit entre 10 et 25 ng/ml, soit inférieur à 10 ng/ml: les taux de récurrences biologiques après 4 ans sont respectivement de 80, 60 et 40%.

Concernant la chirurgie des tumeurs T3 cliniques, Lerner et ses collaborateurs [74] rapportent une expérience avec 812 patients traités par PR: 33% avaient un envahissement ganglionnaire et 62% un score de Gleason supérieur à 6. Après un suivi médian de 4,5 ans, la survie sans rechute est de 42% et la survie spécifique à 5 ans est de 8 %. Van den Ouden et ses collaborateurs [75] ont rapporté leur expérience concernant 83 patients atteints de tumeurs T3 cliniques opérés. À 5 ans, la survie spécifique est de 85% et la survie sans rechute de 71%. Parmi les patients ayant un grade tumoral élevé, 3 ont des survies très inférieures à ceux ayant des tumeurs bien différenciées.

L'expérience de la Mayo Clinic portant sur l'usage de la PR chez 234 patients avec un taux de PSA d'au moins 50 ng/ml a été rapportée au congrès de l'Asco 2006 par Inman [76], avec un suivi médian de 11,3 ans. Deux groupes ont été comparés: le groupe 1 incluait des patients avec des taux de PSA compris entre 50 à 99 ng/ml et le groupe 2 des patients avec des taux de PSA supérieur à 100 ng/ml. Cent dix patients avaient un stade pathologique T3 ou T4, 158 un envahissement des vésicules séminales et 86 un curage ganglionnaire positif. La survie sans rechute biologique à 10 ans dans les deux groupes est proche: 39% dans le groupe 1 et 36% dans le groupe 2. La survie spécifique à 10 ans est de 90% dans le groupe 1 et de 79% dans le groupe 2. L'atteinte des vésicules séminales est le critère déterminant pour la survie spécifique. La RT adjuvante et l'HT semblent améliorer la survie sans rechute biologique mais non la survie globale à 10 ans.

Dans une étude similaire de Baylor University and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) 176 patients avec un stade clinique T3 ont été traités par PR, leur taux de survie sans récurrence à 10 ans était de 44% [77]. Il doit être souligné que parmi ces patients, 44% avaient reçu une HT adjuvante.

Bastian et ses collègues ont évalué les résultats cliniques et pathologiques de la PR chez des patients ayant un score de Gleason préopératoire de 8 à 10, au moins la moitié d'entre eux ont présenté une rechute biologique après 5 ans de suivi, même en présence de maladie confinée à l'organe et des marges chirurgicales négatives [78]. Une autre étude a révélé que la PR seule chez des patients avec un taux initial de $PSA > 20$ ng/ml a permis d'atteindre un taux de survie sans rechute biologique à 5 ans d'environ 50%, soulignant de nouveau le fait qu'une grande proportion de patients avec des facteurs pronostiques préopératoires défavorables peuvent bénéficier d'une PR [79].

Yossepowitch et ses collaborateurs ont utilisé huit critères pour définir le CaP localisé à haut risque en se basant sur des paramètres per-opératoires et ont conclu que le risque d'extension extra-prostatique et de rechute biologique varient énormément selon la définition utilisée, mais en général, les patients à haut risque n'ont pas uniformément un mauvais pronostic après la PR et plusieurs ont une maladie confinée à l'organe qui peut être guérie par la chirurgie seule [80].

Malgré ces quelques études non randomisées montrant des résultats satisfaisants, la PR ne peut être considérée à l'heure actuelle comme un traitement standard dans les formes à haut risque, tout spécialement lorsqu'il existe plusieurs facteurs de mauvais pronostic.

Elle pourrait cependant être préférée à la RT en cas de troubles mictionnels significatifs. L'exérèse chirurgicale doit alors être la plus large possible avec sacrifice des bandelettes vasculonerveuses, du col vésical et vésiculectomie complète afin d'éviter les MCP, ainsi qu'un curage ganglionnaire pelvien.

La place de la PR dans le traitement des formes localisées à haut risque mériterait d'être évaluée dans le cadre d'une étude prospective randomisée.

Le fait d'avoir un envahissement ganglionnaire pelvien tumoral n'est pris en compte dans les groupes à haut risque de D'Amico (car cette information manque le plus souvent dans les séries non chirurgicales) mais constitue également un risque de dissémination métastatique important [23].

Plusieurs séries, portant le plus souvent sur de petits effectifs et datant d'avant l'ère du PSA, donnent quelques précisions sur la survie sans rechute et la survie globale à 5 ans de ces patients [39]. Quand un seul ganglion est atteint, la survie globale à 5 ans est en moyenne de 50%. Bien sûr, plus le nombre de ganglions pelviens envahis est grand (> 3 par rapport à 2 ou 3), plus la mortalité augmente [39].

Joslyn et Konety [4] ont étudié les patients du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) diagnostiqués de 1988 à 1991 et traités par PR. Certains ont eu un curage ganglionnaire pelvien. Les données de survie avec un suivi d'au moins 10 ans ont été analysées pour déterminer l'effet du curage ganglionnaire sur la mortalité spécifique. Les patients ayant eu un curage avec au moins 4 ganglions enlevés (positif ou négatif) ou plus de 10 (tous négatifs) ont un risque de mortalité spécifique plus bas que ceux n'ayant pas eu de curage

ganglionnaire. Le curage ganglionnaire étendu est plus performant dans la stadification ganglionnaire que le curage pelvien classique. Les patients ayant un envahissement ganglionnaire pelvien ne sont classiquement pas opérés en raison du risque élevé de récurrence métastatique [39]. Néanmoins, il existe des situations où la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée par l'information sur l'envahissement ganglionnaire [39].

B-PLACE DE L'HORMONOTHERAPIE:

1-Hormonothérapie néoadjuvante à la prostatectomie radicale:

Bien qu'on ait montré que la combinaison d'un blocage androgénique (BA) avec la RT puisse prolonger la survie, l'utilisation de l'hormonothérapie néoadjuvante (HTN) à la PR est controversée [81].

Théoriquement, le BA peut aboutir à l'élimination des cellules cancéreuses hormono-dépendantes et les cellules hormono-indépendantes peuvent être enlevées par la chirurgie. Dans une revue récente de Cochrane et une méta-analyse, le taux des MCP a été significativement réduit et les variables pathologiques locaux comme l'envahissement ganglionnaire, le stade pathologique de la tumeur ont été significativement améliorés [82].

Plusieurs essais cliniques ont eu lieu, le tableau IV présente un résumé de leurs caractéristiques et leurs résultats.

Comme on peut le constater à partir de ce tableau (IV) et l'analyse des autres séries publiées dans ce domaine, la majorité des essais cliniques randomisés évaluant le rôle de l'HTN ont rapporté seulement l'incidence des MCP dans chaque bras [5-7].

Tableau IV: blocage androgénique néoadjuvant à la prostatectomie radicale

Essais cliniques	Nombre de patients	Type de blocage androgénique	Marges positives	
			PR	BA + PR
Labrie [5]	161	Leuprolide + flutamide	33,8%	7,8%
Goldenberg [6]	192	Acetate de cyproterone	64,1%	28%
Soloway [7]	282	Leuprolide + flutamide	48%	18%
Dalkin [8]	56	Agonistes GnRH	82%	78%
Schulman [9]	389	Acétate de goséréline + flutamide	47,5%	26%

BA: blocage androgénique, PR: prostatectomie radicale

Le peu d'études rapportant les taux de rechute et de survie n'ont pas montré de différence significative sur la survie globale. En effet, l'HT réduit l'incidence des MCP mais n'améliore pas les taux de rémission complète et de survie globale [8-9]. Cela peut être attribuable en partie au fait qu'on a échoué à détecter des petites différences de survie, ou à un changement histologique de la tumeur faisant des marges faussement négatives sans diminution du stade de la maladie, une troisième hypothèse suppose qu'une hormonothérapie de courte durée peut être simplement inefficace pour contrôler la dissémination systémique de la maladie [26].

À La lumière de ces études, l'HTN à la PR n'a pas montré de bénéfice en termes de survie. De ce fait, une telle approche ne peut être considérée comme un traitement standard dans le CaP localisé à haut risque.

2-Hormonothérapie adjuvante à prostatectomie radicale:

L'hormonothérapie adjuvante à la PR a été évaluée comme un traitement potentiel pour le CaP localisé à haut risque. Dans un essai mené par Wirth et ses collègues [83], 309 patients ayant un CaP localement avancé sans métastase ganglionnaire ont été randomisés en deux groupes, le 1^{er} a reçu un anti-androgène type flutamide après la PR alors que les patients du 2^{ème} groupe ont bénéficié d'une PR seule. Après un suivi moyen de 6,1ans, le taux de survie sans récurrence était plus élevé dans le 1^{er} groupe, tandis que le taux de survie globale était similaire dans les deux groupes. En outre, presque 40% de patients ont arrêté de prendre le flutamide à cause de sa toxicité.

Dans une autre étude publiée par Messing [84], les patients d'une série de 98 PR avec un curage ganglionnaire ont été aléatoirement assignés à bénéficier d'un BA immédiat ou être suivi jusqu'à progression de la maladie. Après un suivi moyen de 7.1 ans, 3 des 47 hommes qui ont bénéficié d'un BA immédiat étaient décédés par le CaP, contre 16 des 51 hommes dans le groupe d'observation. A la fin du suivi, 77% des hommes dans le groupe ayant reçu un traitement immédiat et 18% des hommes dans le groupe d'observation étaient vivants et n'avaient aucune preuve évidente de récurrence.

Dans une mise à jour de cet essai [85], après un suivi moyen de 11.9 ans, les hommes avec un BA immédiat avaient une amélioration significative de la survie globale, de la survie spécifique du CaP et de la survie sans progression.

Le programme EPC (Early Prostate Cancer) [86] compare la prise de bicalutamide (un anti-androgène périphérique non stéroïdien) à la dose de 150mg/j par rapport à un placebo chez des hommes atteints d'un CaP localisé. Ce programme correspond en fait à trois études rassemblées: l'étude 023 menée en Amérique du Nord a inclus 3292 malades et la durée de l'HT était de 2 ans; l'étude 024 menée en Europe a inclus 3603 malades qui ont reçu le traitement pendant 5 ans ou jusqu'à progression; l'étude 025 menée en Scandinavie a inclus 1218 patients qui ont reçu l'HT jusqu'à progression. Au total, 4022 patients ont reçu le bicalutamide et 4031 le placebo. L'objectif de ces études était la survie sans progression et la survie globale. 2681 patients avaient une maladie « localement avancée », dont 1179 ont été traités par chirurgie, 305 par RT externe et 657 par agoniste de la LHRH. Il n'y avait malheureusement pas de classification pronostique comportant le score de Gleason et le taux de PSA sérique en plus de la classification TNM.

Chez les patients traités par PR et ayant une maladie localement avancée (1179 sur 8113), une amélioration de la survie sans progression de l'ordre de 25% est rapportée, sans bénéfice en survie globale. Dans le sous-groupe de patients traités par RT et ayant une maladie localement avancée (305 sur les 8113 de l'étude), un bénéfice en survie sans progression de 18,7% et un bénéfice en survie globale de 12% sont rapportés. Les effets secondaires les plus fréquents sont les douleurs mammaires (74 contre 8% avec le placebo), les gynécomasties (69 contre 8% avec le placebo), l'impuissance (9 contre 7%) et les bouffées de chaleur (9 contre 5%). Trois fois plus de sorties d'étude ont eu lieu chez les patients sous bicalutamide (29 contre 10%). Il est à noter qu'il n'était pas prévu d'études de sous-groupes de manière protocolaire, ni de stratification pronostique dans ces essais. Cette étude a donc fait l'objet de vives critiques méthodologiques [87]. L'analyse des résultats est malaisée et il faudrait idéalement conduire une nouvelle étude testant le bicalutamide contre le placebo chez les patients atteints d'un CaP localisé à haut risque. Si le bicalutamide ne peut être considéré comme un traitement standard, on peut probablement conclure actuellement qu'il constitue une option alternative à l'usage des agonistes de la LHRH en association à la RT chez les patients à haut risque, soit d'emblée, soit pour ceux ne tolérant pas l'agoniste de la LHRH, et également une option chez les patients traités par PR et chez lesquels une tumeur à haut risque est identifiée sur la pièce de prostatectomie.

Récemment, une grande étude entreprise par Mayo Clinic [88] a évalué l'impact du moment d'introduction, après PR, des anti-androgènes sur la progression de la maladie et sur la survie. Les patients ont été divisés en cinq groupes: les quatre premiers groupes ont inclus les patients qui ont reçu des anti-androgènes avant la progression systémique de la maladie.

Quand on a comparé ces patients à ceux chez qui l'introduction des anti-androgènes a été retardée jusqu'à la progression systémique, on a remarqué que la survie globale est restée inchangée, tandis que la survie sans progression à 10 ans et la survie spécifique étaient améliorées chez les quatre premiers groupes. Saigal et ses collègues ont élégamment montré que des patients avec un CaP ayant reçu un anti-androgène pendant au moins 1 an ont un risque cardiovasculaire nettement plus élevé par rapport à ceux qui n'ont pas reçu d'anti-androgène [89]. Autrement dit, cette amélioration de la survie spécifique par les anti-androgènes peut être un « artefact », vu qu'un anti-androgène augmenterait le risque de décès par des affections intercurrentes, en l'occurrence d'origine cardiovasculaire, et les hommes ne survivront pas assez longtemps pour décéder de leur CaP.

D'après les données de ces différentes études, l'HT adjuvante n'améliore pas la survie globale et on peut probablement conclure qu'une telle approche n'est pas recommandée immédiatement après PR chez des patients ayant un CaP à haut risque, excepté le cas où un envahissement ganglionnaire est confirmé.

C-PLACE DE LA CHIMIOOTHERAPIE:

1-Chimiothérapie néoadjuvante:

Plusieurs essais de phase II ont évalué la chimiothérapie néoadjuvante (ChTN). Dans ces essais, on a évalué surtout la sécurité d'utilisation et l'efficacité du paclitaxel, docetaxel, estramustine, carboplatine, etoposide, ketoconazole, doxorubicine (Adriamycine) et vinblastine [1-90]. Ces essais ont rapporté que les toxicités de haut grade (3 et 4) représentent 12-42% des effets secondaires.

a-Chimiothérapie néoadjuvante à prostatectomie radicale :

Chez tous les auteurs les critères d'inclusion étaient basés sur le stade tumoral clinique, le score de Gleason et le PSA sérique. Seule l'étude rapportée par Gleave a également tenu en compte le nombre de biopsies prostatiques positives [11].

Les cytotoxiques choisis agissent soit sur les microtubules (docetaxel, paclitaxel ou vinblastine), soit directement sur l'ADN (mitoxantrone, adriamycine et étoposide). L'estrामustine était régulièrement associée aux autres cytotoxiques [1- 26- 28- 30]. Le docetaxel est le cytotoxique le plus testé, soit selon un schéma hebdomadaire (35 à 40 mg/m² et pour une durée de 6 semaines à 6 mois) [27- 62- 63- 91], soit toutes les 3 semaines à la dose de 70mg/m² jusqu'à 6 cures [26- 58]. Il est administré seul [27- 91], avec la mitoxantrone [62] ou avec l'estrामustine [26- 58]. Rappelons qu'une récente méta-analyse suggère une efficacité plus importante de l'association ChT+estrामustine par rapport à la ChT utilisée seule dans le CaP métastatique, avec un bénéfice significatif en termes de survie sans progression et de survie globale [59].

L'objectif principal pour la majorité de ces études était la faisabilité et la tolérance de la ChT suivie de la chirurgie. Leurs objectifs secondaires étaient l'obtention ou non de réponses pathologiques complètes, de réponses biologiques sur le PSA sérique et, chez certains [30- 91], la rechute biologique. Beer et ses collaborateurs [62] ont étudié la dose liée à la toxicité limitante et la dose maximale tolérée de l'association hebdomadaire du docetaxel et de la mitoxantrone.

Malgré l'hétérogénéité des critères d'inclusion et des schémas de ChT néoadjuvante, quelques observations peuvent être faites. La ChT augmente certes la morbidité mais la plupart de ses effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement et ils sont le plus souvent d'intensité moyenne à modérée (asthénie, nausées et vomissements, anémie et neutropénie). L'estramustine est associée à une augmentation du nombre d'événements thromboemboliques [1-26-28-30]. Le temps opératoire moyen, les pertes sanguines estimées en per-opératoire et la durée d'hospitalisation sont comparables à ceux des patients n'ayant pas reçu de ChT néoadjuvante. Enfin, le taux de dysfonction sexuelle et d'incontinence urinaire est également comparable avec et sans ChT [62-28-91].

L'utilisation hebdomadaire du docetaxel seul pendant 6 mois avant la chirurgie chez des patients ayant un CaP localisé à haut risque a été évaluée par Febbo et ses collègues [27]. Aucune réponse pathologique complète n'a été observée, mais l'administration néoadjuvante du docetaxel était faisable, bien tolérée et aboutissait souvent à un déclin du taux de PSA > 50% et à une diminution du volume tumoral à l'IRMe (imagerie par résonance magnétique avec une antenne endorectale).

Ces études confirment la faisabilité de la séquence ChT-PR, avec une tolérance correcte. L'efficacité de cette stratégie est difficile à évaluer compte tenu de l'absence de bras témoin dans ces études. Cependant, comme attendu, une diminution du PSA sérique à la fin de la ChT a été constatée: PSA sérique non détectable chez 50 à 75% des patients ou une baisse d'au moins 50% chez 100% des patients dans les études associant HT et ChT [1-26-28-30] et une baisse du PSA sérique de 24 à 60% dans les études où le docétaxel n'était pas associé à une HT, indiquant ainsi son activité anti-tumorale indépendante de l'HT [27-62-91].

Tableau V: Chimiothérapie néoadjuvante avant prostatectomie radicale chez les patients atteints de cancer de la prostate localisé à haut risque

Auteurs	Patients (nb)	Critères d'inclusion	Traitement local	Hormonothérapie	Chimiothérapie	Résultats
Pettaway [1]	33	cT1-2, GL > 7 cT2b-c GL > 6 PSA > 10 T3	PR	Oui	KAVE x 12 sem.	Pas de RCP PSA ND chez 50 % des patients
Clark [30]	18	cT2b-c ou T3 avec PSA > 15 ou GL > 7	PR	Oui	EMP/VP16 x 12 sem.	Pas de RCP PSA ND chez 50 % des patients
Konety [28]	36	cT1-2 avec PSA > 20 cT3-4 GL > 7	PR	Oui	TEC x 12-16 sem.	Pas de RCP Nadir PSA médian 0,17 ng/ml
Ko [58]	12	cT3 PSA > 20 GL > 7	PR	Oui	EMP + docetaxel	Pas de RCP PSA ND chez 75 % des patients
Hussain [26]	21	>bT2 ; PSA > 20 ; GL > 8	PR	Oui	EMP + docetaxel	Pas de RCP Baisse d'au moins 50 % du PSA chez 100 % des patients
Gleave [11]	72	GL > 7 ou PSA > 20 et au moins 2 biopsies + T3a ou GL > 6 et PSA > 10 et > 2 biopsies	PR	Oui	Docetaxel hebdomadaire et analogue de la LHRH	RCP chez 2 patients
Oh [3]	15	cT3 PSA > 20 GL > 7	PR	Non	Docetaxel hebdomadaire	Baisse d'au moins 50 % du PSA chez 67 % des patients
Beer [62]	22	cT2c ; cT3a PSA > 15 GL > 6	PR	Non	Docetaxel hebdomadaire + mitoxantrone	Chute PSA médian de 41 %
Dreicer [63]	29	T2b-3 PSA > 15 ng/ml GL > 7	PR	Non	Docetaxel hebdomadaire	Baisse d'au moins 50 % du PSA chez 54 % des patients
Febbo [27]	19	T3 PSA > 20 GL > 7	PR	Non	Docetaxel hebdomadaire	Pas de RCP Baisse d'au moins 50 % du PSA chez 58 % des patients

KAVE : ketoconazole, doxorubicine, vinblastine, phosphate d'estrémustine ; TEC : paclitaxel, estrémustine, carboplatine ; EMP : estrémustine mono-phosphate ; RCP : réponse complète pathologique ; ND : non détectable ; PR : prostatectomie radicale ; GL : score de Gleason.

b-Chimiothérapie néoadjuvante à radiothérapie externe:

Quelques études portant sur de petits effectifs ont évalué l'impact de la ChT néoadjuvante à la RT. Dans celle de Khil [57], 65 patients (tumeurs T2 à T4, Gleason 4 à 10) ont été traités par de la vinblastine et de l'estrามustine hebdomadaire pendant 7 semaines avant l'irradiation prostatique (65 à 70 Gy). Le PSA s'est normalisé à 6 semaines chez 86% des patients et le traitement était bien toléré. La survie sans récurrence biologique à 5 ans est de 49% pour les patients atteints de tumeurs T2, de 38% pour les T3 et de 17% pour les T4.

Ryan et ses collègues [56] ont évalué 23 patients traités par vinblastine et estrามustine avant et de façon concomitante à la RT (75,6 Gy). Il existe une augmentation de la toxicité tardive gastro-intestinale et génito-urinaire. La survie sans rechute biologique à 5 ans est de 25%.

La ChT néoadjuvante à la RT ou à la PR est faisable. Cependant, les réponses complètes sont très rares.

2-Chimiothérapie adjuvante:

Plusieurs essais randomisés de phase III avaient évalué le rôle de la ChT adjuvante, aux traitements locaux standards, sur la survie chez des patients atteints d'un CaP à haut risque. La plupart de ces essais se sont concentrés sur le docetaxel après les résultats encourageants de celui-ci dans le traitement des CaP métastatiques hormono-résistants [60- 61].

L'étude menée par The National Prostate Cancer Project a évalué l'estrามustine mono-phosphate (EMP) et le cyclophosphamide après PR ou RT chez des patients à un haut risque de récurrence. La survie moyenne sans progression chez les patients avec atteinte ganglionnaire qui ont subi la RT était significativement plus longue dans le groupe EMP (37.3 mois) comparée au groupe cyclophosphamide (30.9 mois) et au groupe d'observation (20.9 mois). Cette étude était la première et la plus grande utilisant une ChT adjuvante après traitement local [55].

Dans un autre essai, 96 patients atteints d'un CaP localement avancé ou métastatique et traités initialement par PR ont été randomisés à recevoir un anti-androgène avec ou sans quatre cycles de mitoxantrone en adjuvant. On avait noté un avantage en termes de survie avec l'utilisation de mitoxantrone en adjuvant chez les patients avec un CaP localement avancé [35].

Dans une étude multicentrique de phase II, 77 patients avec un risque de rechute > 50%, calculé en utilisant un nomogramme validé, ont reçu 6 cycles hebdomadaires de docetaxel, à une dose de 35mg/m², 4 à 12 semaines après la chirurgie. Le docetaxel a provoqué une toxicité significative. Après un suivi moyen de 29.2 mois, la survie moyenne sans progression était de 15.7 mois, qui a été plus longue que la survie moyenne sans progression prévue dans le nomogramme pour une population correspondante [54].

Actuellement, le bénéfice de la ChT adjuvante dans le CaP localisé à haut risque ou localement avancé est évalué par des essais de phase III. Dans l'étude SWOG 9921, on avait prévu de randomiser un total de 1360 patients avec un CaP à haut risque pour recevoir un BA complet pendant 2 ans avec ou sans 6 cycles de mitoxantrone et de prednisone après la PR. Mais l'essai a été arrêté parce que 3 patients dans le bras mitoxantrone avaient développé une leucémie myéloïde [53].

L'étude TAXE 3501 avait comme objectif d'évaluer l'impact d'un BA immédiat, seul ou en association avec le docetaxel comparé à un traitement retardé adoptant le même protocole après PR chez des patients qui ont une chance de survie sans progression à 5 ans $\leq 60\%$ selon le nomogramme de Kattan. Cette étude a été aussi arrêtée en raison d'un nombre insuffisant de patients répondant aux critères d'inclusion de l'essai.

Les résultats de la ChT adjuvante sont prometteurs, mais des essais phase III devraient être réalisés pour établir un éventuel avantage en termes de survie.

D-PLACE DE LA RADIOTHERAPIE:

La majorité des patients ayant un CaP cliniquement localisé à haut risque sont traités par RT. Actuellement, les données fournies par de grandes études randomisées de phase III, montrent que la combinaison d'un BA à long terme avec une RT externe soit associée à une survie plus longue par rapport à une RT seule ou une RT et un BA de courte durée [51- 52- 81].

Bolla et ses collaborateurs, ont étudié 412 patients ayant un CaP localement avancé (T3-T4N0-N1M0). Les patients ont été randomisés entre une RT (70 Gy) seule ou en association avec un agoniste LHRH type acetate de goséréline pendant 3 ans. Après un suivi moyen de 5.5 ans, on a trouvé que la survie sans récurrence et la survie globale étaient significativement plus longues dans le bras RT + acetate de goséréline que dans le bras RT seule [81]. Dans une autre étude menée par Bolla et ses collègues, les patients ayant un CaP localisé ou localement avancé (T2c-T4N0N1 ou T1c-T2bN1) ont été randomisés entre une RT plus 6 mois ou 3 ans de BA. Les taux de la survie globale et de la survie sans progression à 5 ans pour le BA à long terme et à court terme étaient respectivement de 85,3% contre 80,6% et 78,3% contre 58,9% [50].

Au contraire, dans un essai réalisé par D'Amico et ses collègues, les patients ayant un CaP localisé à haut risque ont été randomisés entre une RT conformationnelle tridimensionnelle (70 Gy) seule ou en association avec 6 mois de BA. Les patients ayant reçu une RT plus BA avaient un taux de survie significativement plus élevé et un taux de mortalité spécifique bas [49]. Le même groupe a récemment annoncé ses résultats avec un suivi prolongé; bien que l'avantage de 6mois d'HT sur la RT seule ait persisté comme dans l'étude précédente, le risque de mortalité par toute cause dans le bras RT seule était évident seulement chez les patients sans ou avec une comorbidité minime. Autrement dit, l'avantage de l'HT adjuvante ne s'est fait pas sentir chez les patients ayant une comorbidité sévère, soulignant le fait qu'une HT est associée à une morbidité cardiovasculaire accrue [48].

L'avantage d'une RT de tout le pelvis sur la survie sans progression et la survie globale par rapport à une RT centrée seulement sur la prostate n'est pas clair. Dans l'essai du groupe Radiation Therapy Oncology (RTOG) 9413, 1323 patients ayant un CaP localisé à haut risque, ont été randomisés entre une RT de tout le bassin, du petit bassin, ou une RT de la prostate seule. Aucune différence significative n'a été constatée en termes de taux de survie sans progression biologique et de survie globale [50].

Dans le CaP cliniquement localisé à haut risque, la RT avec HT adjuvante à long terme améliore la survie globale. Cependant, la durée exacte de cette HT est toujours controversée et il faut prendre en considération la comorbidité cardiovasculaire des patients avant son introduction.

Radiothérapie adjuvante à la prostatectomie radicale et radiothérapie de sauvetage:

L'intérêt d'une RT adjuvante immédiate est d'obtenir un contrôle local en supprimant les cellules cancéreuses résiduelles chez des patients avec un PSA non détectable, mais présentant des caractéristiques pathologiques de haut risque.

Au contraire, la RT de sauvetage est indiquée quand il y a une ré-ascension du PSA après une période où il a été non détectable. Dans deux grands essais randomisés récents, on a montré que la RT adjuvante après PR chez des patients avec des facteurs de haut risque diminue le taux de récurrence biologique et améliore le contrôle local [46- 47].

Dans l'étude publiée par the European Organisation for Research and treatment of Cancer (EORTC) 22911, 1005 patients avec un ou plusieurs facteurs pathologiques de mauvais pronostic ont été randomisées entre RT conventionnelle immédiatement après PR (60-Gy) ou PR seule. Après Un suivi moyen de 5 ans, la survie sans progression biologique a été de 74 % dans le bras avec RT adjuvante contre 52,6 % dans le bras témoin [47].

Dans une autre étude randomisée de phase III du Groupe d'Oncologie du Sud-ouest (SWOG), des patients ayant un CaP localement avancé ont été divisés après PR en deux groupes, un recevant une RT externe (60-64 Gy) centrée sur la prostate et un groupe d'observation. Le suivi moyen était 10.6 ans. Aucune différence significative n'a été objectivée entre les deux groupes en termes de survie sans métastase et de survie globale. Cependant, la survie sans progression biologique et la survie sans récurrence étaient significativement augmentées avec la RT adjuvante. Les réctorragies, les hématuries et l'incontinence urinaire étaient surtout observées dans le groupe ayant reçu une RT [46].

D'après les données de ces études la RT adjuvante apporte à un bénéfice significatif en termes de survie sans progression biologique, alors qu'en termes de survie globale cet avantage n'est pas clair. C'est un autre secteur où nous avons besoin d'autres études randomisées qui évalueront l'impact de la RT adjuvante après PR chez des patients présentant une augmentation du PSA après la chirurgie.

La radiothérapie est également efficace dans un contexte de sauvetage chez des patients en récurrence après PR. Dans une revue rétrospective de 501 patients, Stephenson et ses collaborateurs ont analysé l'efficacité du sauvetage par RT chez des patients ayant des niveaux de PSA détectables et croissants après PR. Après un suivi moyen de 45 mois, 50% des patients avaient présenté une progression de la maladie après le traitement, 10% ont développé des métastases à distance et 4% sont décédés de leur CaP. La survie spécifique de maladie à 7 ans et la survie globale étaient de 90% et 82% respectivement. Une analyse a révélé que les facteurs prédictifs de progression après le sauvetage par RT étaient un score de Gleason de 8 à 10, un taux de PSA pré-RT > 2.0 ng/ml, des MCP, un PSA DT ≤ 10 mois et une atteinte des vésicules séminales [44].

Les données de 1603 patients de 17 centres ayant reçu une RT de sauvetage après PR, ont été rassemblées pour développer des modèles prédictifs pour le résultat d'une RT de sauvetage.

Cette étude a confirmé que la RT de sauvetage est beaucoup plus bénéfique lorsqu'elle est délivrée à des patients ayant un taux de PSA $\leq 0,5$ ng/ml, un PSA DT > 10 mois et un score de Gleason de 4 à 7 [43].

MATERIEL

ET

METHODES

Nous avons prévu d'étudier prospectivement les dossiers de 10 patients ayant des cancers de la prostate localisés à haut risque.

Nous avons utilisé comme critères d'inclusion les critères de D'Amico [31], pour pouvoir être inclus dans l'étude les patients devraient avoir un stade tumoral clinique $\geq$ T3 ou un score de Gleason $\geq$ 7 ou un taux de PSA $\geq$ 20 ng/ml avec l'absence de métastase évidente.

L'évaluation de l'extension tumorale était basée sur un examen physique minutieux avec un toucher rectal, une échographie abdomino-pelvienne, une IRM avec antenne endorectale, une radio standard de poumon, une scintigraphie osseuse et un curage ganglionnaire bilatéral.

Les patients devaient également bénéficier d'un bilan biologique comportant au moins une numération formule sanguine, un bilan hépatique, un bilan de la fonction rénale.

Les patients devraient avoir un taux de polynucléaires neutrophiles $\geq$ 1500 éléments/mm³, un taux hémoglobine $\geq$ 10 g/dl, un taux de plaquettes $\geq$ 100000 éléments/mm³, des enzymes hépatiques $\leq$ 1,5 x la valeur normale et un taux de créatinine sérique $\leq$ 20 mg/l.

Le protocole thérapeutique consistait à délivrer aux patients 3 cycles de chimiothérapie à base de docetaxel 120 mg en intra-veineux tous les 21 jours, avec une hormonothérapie à base d'acétate de goséréline une injection de 10,8 mg tous les 3 mois et de flutamide 250 mg 1comprimé x 3/jour pendant 3 mois.

Une prostatectomie radicale était prévue chez chaque patient 4 semaines après la fin du 3^{ème} cycle.

Nous avons précisé pour chaque malade un certain nombre de paramètres sélectionnés sur la base de critères cliniques et para-cliniques étudiés dans la littérature: nom, âge, antécédents, motif de consultation, les données du toucher rectal, la valeur du PSA, un bilan radiologique (échographie, IRM, scintigraphie osseuse) les résultats anatomopathologiques des biopsies endorectales de la prostate ayant permis de poser le diagnostic.

RESULTATS

Malheureusement, nous avons rencontré beaucoup de difficultés, dont on en parlera plutard, limitant ainsi la réalisation d'un tel essai chez nous.

On se contentera de présenter 2 observations de nos malades et de faire une revue de littérature des différents essais cliniques réalisés dans ce domaine.

OBSERVATIONS

Cas clinique n°1

Il s'agit de Mr.H.K âgé de 73 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui a présenté depuis le début du janvier 2008 des troubles urinaires du bas appareil (TUBA) faits de dysurie diurne et nocturne, 3 mois après il vient en consultation.

L'examen clinique était sans particularités, tandis que le toucher rectal a trouvé une prostate ferme.

Le taux sérique du PSA total initial était de 27 ng/ml avec un ECBU stérile, une biopsie prostatique transrectale fut alors indiquée. L'examen histopathologique des carottes prélevées était revenu en faveur d'un adénocarcinome avec un score de Gleason à 6 (3+3).

Le patient a bénéficié d'une IRM qui a révélé une lésion suspecte au niveau des deux lobes avec rupture capsulaire basale gauche, les vésicules séminales étaient d'aspect normal.

Dans le cadre d'un bilan d'extension on a réalisé une scintigraphie osseuse qui est revenue normale.

Notre patient a été classé comme ayant un CaP localisé à haut risque « taux de PSA à 27 ng/ml (>20 ng/ml) et un T2_c minimum».

Le patient a reçu une chimiohormonothérapie néoadjuvante selon le protocole précité.

Après la fin du 4^{ème} cycle le patient a préféré se soumettre à la RT, mais il a accepté le curage ganglionnaire de stadification après avoir lui expliqué son intérêt.

Ce curage a porté sur 5 ganglions à gauche et 6 ganglions à droite et il n'a pas objectivé de métastase ganglionnaire.

Après 6 mois du début de la radiothérapie (36 séances), l'évolution était marquée par l'apparition de brûlures mictionnelles et une dysfonction érectile qui ont régressé par la suite puis ont disparu. Le patient n'a pas présenté de fuite urinaire ni d'hématurie, un taux de PSA récent (13- 10- 2009) est revenu < 0,07 ng/ml.

Cas clinique n°2

Il s'agit de Mr.A.A âgé de 63 ans, ayant comme antécédents une hypertension artérielle sous traitement depuis 04 ans (amlodipine+ Indapamide) et un tabagisme chronique sevré il y'a 03 ans.

L'histoire de la maladie remonte à 06 mois avant sa consultation par l'apparition de TUBA faits d'une dysurie avec pollakiurie nocturne et diurne, une impériosité mictionnelle avec notion de miction par regorgement.

Le toucher rectal a trouvé une prostate augmentée globalement de volume.

Le taux sérique de PSA total initial était de 16,66 ng/ml.

Le patient a subi une biopsie prostatique transrectale qui a montré un adénocarcinome, avec un score de Gleason à 6 (3+3) et des vésicules séminales indemnes.

Le patient a bénéficié d'une IRM qui a montré un processus tumoral intéressant les deux lobes, une capsule intacte au niveau du lobe gauche et interrompue par endroit au niveau du lobe droit faisant suspecter une extension extracapsulaire, avec présence de petites adénopathies inguinales bilatérales. La scintigraphie osseuse est revenue sans anomalie.

Le patient a été classé comme ayant un CaP localisé à haut risque mais devant la suspicion d'une extension extracapsulaire, une indication de RT a été posée mais après curage ganglionnaire de stadification.

Le curage ganglionnaire était bilatéral intéressant 2 ganglions de chaque côté et n'ayant pas révélé de métastase.

Le patient a reçu 3 injections d'un analogue LHRH type acétate de goséréline sans chimiothérapie, la radiothérapie est en cours.

Un taux sérique de PSA de contrôle est revenu $< 0,6$ ng/ml.

DISCUSSION

A l'heure actuelle, toutes les séries publiées qui ont abordé la chimiohormonothérapie néoadjuvante à la PR dans le traitement du CaP localisé à haut risque sont des essais cliniques de phase II, portant sur des effectifs de petits nombres et leurs principaux objectifs étaient de confirmer la faisabilité de cette approche, d'améliorer la résécabilité et le contrôle des micrométastases. La réalisation de ces essais était motivée par les résultats encourageants des études expérimentales effectuées sur des souris (ayant reçu des greffes de cellules tumorales d'un CaP métastatique) qui ont montré que la combinaison simultanée d'une chimiohormonothérapie était plus efficace qu'une castration suivi d'une ChT ou vice versa [10].

Auparavant, la combinaison d'une chimiohormonothérapie n'a pas montré de résultats satisfaisants chez les patients atteints d'un CaP en raison de l'absence d'agents cytotoxiques efficaces. Alors que, actuellement on dispose du docetaxel qui est devenu le traitement de première ligne dans le CaP métastatique hormonorésistant après avoir montré dans des essais cliniques randomisés des taux de survie globale beaucoup plus améliorés que ceux obtenus par le mitoxantrone.

Les différents essais cliniques qui ont évalué la chimiohormonothérapie néoadjuvante à la prostatectomie radicale se sont inspirés des faits suivants:

- La chirurgie seule et la RT seule se sont montrées inadéquates pour le traitement des patients à haut risque [14- 15], en effet, le taux de survie à 5 ans sans rechute est d'environ 33% après RT et 45 % après PR [16- 17].

- La présence de clones hormono-indépendants dès les stades précoces de la maladie, expliquant ainsi, l'échec des tentatives d'amélioration de l'efficacité de la chirurgie par l'HT néoadjuvante seule ou adjuvante qui n'ont pas rapporté de bénéfice en termes de survie [6- 7].

Pettaway et ses collaborateurs précisent qu'en l'absence de moyens fiables pour évaluer l'efficacité de cette modalité thérapeutique sur les clones hormono-indépendants, leur mesure de l'activité anti-tumorale était basée sur la disparition définitive du cancer. Ils avaient supposé qu'un taux de 20% de disparition totale du cancer serait la preuve suffisante pour justifier un essai de phase III si la toxicité est tolérable [1]. Ce calcul a été basé sur les taux de rémission complète qui ont passé de 0% à 4% avec un blocage androgénique seul [18 – 19 – 20].

1-Protocoles thérapeutiques:

Ils diffèrent d'un essai à l'autre, l'HT a été, dans la plupart des études publiées, basée sur un agoniste LHRH associé ou non à un anti-androgène. Quant à la ChT, les cytotoxiques les plus utilisés sont le docetaxel, le paclitaxel, la vinblastine, le mitoxantrone, l'adriamycine et l'étoposide. Le docetaxel est le plus intéressant, vu ses résultats encourageants dans le traitement des CaP métastatiques, et il est utilisé soit selon un schéma hebdomadaire (35 à 40 mg/m² pendant 5 à 6 semaines par cycle), soit toutes les 3 semaines à la dose de 70 mg/m², il est administré seul ou en association avec l'estramustine.

La chimiohormonothérapie a été administrée dans les différents essais pendant 3 à 6 cycles suivie par une prostatectomie radicale 2 à 4 semaines après la fin du dernier cycle.

2-Critères d'inclusion:

Presque la majorité des auteurs se sont basés seulement sur le stade T clinique, le score de Gleason et sur le taux sérique du PSA total initial pour sélectionner leurs patients. En principe la plupart d'entre eux ont exigé la présence d'au moins un des facteurs pronostiques de D'Amico tout en reconnaissant que l'utilisation des nomogrammes de Kattan permet de mieux identifier les vrais patients à haut risque.

3-Toxicité:

La survenue et la sévérité de la toxicité de la chimiothérapie varie d'un protocole à l'autre et dépend des agents cytotoxiques utilisés, de la fréquence de leur introduction et de la durée du traitement. Elle était habituellement acceptable et la fatigue, la neutropénie, les neuropathies périphériques, les thromboses veineuses profondes, les diarrhées et la toxicité hépatique constituaient les principaux effets secondaires observés. Cependant, dans certains essais des patients ont été obligés d'arrêter le traitement à cause de pneumopathies sévères ou de réactions d'hypersensibilité graves [11].

4-Données préopératoires:

Dans l'étude réalisée par Konety, le PSA nadir moyen avant la chirurgie était de 0,17 ng/ml (0 à 3,5 ng/ml) et la durée moyenne qui a fallu pour l'atteindre était de 110 jours (37 à 167 jours) [28]. Pettaway a pu également obtenir un PSA indétectable ($< 0,1$ ng/ml) chez 50% des patients avant la PR [1]. Un autre essai de phase II effectué par Chi **«la plus grande série publiée dans ce domaine»** portant sur 72 patients ayant un CaP cliniquement localisé à haut risque, seulement 64 ont pu terminer le protocole combinant une HT à base

d'acetate de busereline et un anti-androgène et une ChT concomitante à base du docetaxel hebdomadaire suivies d'une PR. Le taux moyen du PSA avant la PR était de 0,14 ng/ml (0,02 à 3,8 ng/ml) atteint sur une durée moyenne de 11 jours (1 à 54 jours), mais cela peut être attribuable au taux moyen du PSA initial dans cette série qui était de 10,8 ng/ml (1,6 à 65,6%) [11]. Dans une étude similaire de Avishay, en plus du taux moyen pré-chirurgical du PSA qui était à 0,21 ng/ml (0,05 à 0,6 ng/ml), elle rapporte également un phénomène de changement du stade tumoral clinique [29].

5-Données opératoires et postopératoires:

Les différents essais ont rapporté que la prostatectomie était légèrement plus difficile à cause d'une réaction fibreuse dense autour de la prostate ce qui peut prolonger un petit peu la durée de l'acte chirurgical et d'augmenter les pertes sanguines au cours de l'opération. Cependant, la durée d'hospitalisation et les suites postopératoires sont plus ou moins similaires à une PR de routine.

a-Statut des marges chirurgicales:

Comme dans les autres essais utilisant un traitement hormonal, des taux diminués de MCP étaient prévues dans toutes les séries que nous avons revues. Cependant, on note quelques différences d'une série à l'autre.

Konety [28] a rapporté un taux élevé de MCP par rapport aux séries de Pettaway [1] et de Clark [30], cela peut être expliqué par la préservation des bandelettes neuro-vasculaires dans la série de Konety ou par les stades tumoraux avancés ou encore par les taux élevés de PSA initiaux chez les patients de cette série.

D'autre part, Chi justifie le taux (plus ou moins) élevé de MCP (27%, 17 patients) dans sa série par le fait que les patients aient été opérés dans plusieurs

centres, en effet, parmi 9 patients opérés dans un seul centre 8 avaient présenté des MCP [11].

b-Suivi et réponse pathologique:

Les moyens adoptés pour assurer le suivi des patients et leur fréquence de réalisation variaient d'un essai à l'autre mais le dosage du PSA était toujours effectué. La définition d'une rechute dépendait des critères d'inclusion, du protocole choisi et des objectifs de chaque essai, se basant surtout sur un seuil de PSA à partir duquel on considère que la maladie est en progression, par contre l'échec thérapeutique correspond à l'incapacité d'obtenir un PSA indétectable après PR.

Dans la série de Konety on trouve un taux de rechute (57%) plus augmenté que ceux rapportés dans les autres séries de Pettaway [1], Clark [30] et Avishay [29] (tableau VI), il prétend que cette différence peut être due aussi bien à la longue durée de suivi dans cette série qu'au faible taux de PSA utilisé pour définir une rechute dans cette étude (0,05 ng/ml *versus* 0,2 ng/ml dans les autres séries) [28].

Pettaway [1] a suggéré que la présence de marges positives peut être à la fois responsable d'une progression biologique précoce et d'un taux de rechute plus élevé que celui associé à une atteinte ganglionnaire seule ou à une extension aux vésicules séminales seule. En effet, cette hypothèse semble la plus convenable pour expliquer le taux de rechute élevé dans la série de Konety [28], vu que 7 patients parmi les 8 qui avaient des MCP ont présenté une progression biologique.

Avishay [29] ajoute que l'extension locale chez un patient est proportionnelle au nombre de facteurs pronostiques de D'Amico qu'il présente et qu'il n'y a pas de corrélation entre la préservation des bandelettes neuro-vasculaires ou le statut confiné de la tumeur à la prostate et la survenue d'une rechute.

Les taux moyens de survie sans progression n'ont pas été recherchés, par contre Avishay [29] a rapporté une durée moyenne de survie sans progression biologique à 30 mois, tandis que Chi [11] l'a estimé chez patients à environs 65 mois.

En ce qui concerne la réponse pathologique complète, la majorité des essais avaient fixé comme objectif, à côté de la faisabilité de l'approche, d'atteindre un taux de réponse complète d'au moins 20 %, mais aucun essai n'a réussi à obtenir un tel résultat, en fait tous les patients dans les essais publiés ont présenté une progression c'est-à-dire une absence de réponses complètes sauf dans 3 cas, 2 rapportés par Chi [11], et 1 cas rapporté par Prayer Galetti [12] qui a traité 22 patients par une combinaison faite d'un agoniste LHRH associé au docetaxel plus estramustine avant PR.

Dans les tous essais, on a montré que la chimiohormonothérapie néoadjuvante à la prostatectomie radicale chez les patients avec un cancer de la prostate localisé à haut risque est **faisable** avec une toxicité tolérable et une morbidité chirurgicale acceptable. Quoique, Avishay rapporte que la PR n'est pas faisable chez les patients ayant plus qu'un seul facteur de risque et la chimiohormonothérapie néoadjuvante n'est pas faisable chez les patients avec 3 facteurs pronostiques, mais son efficacité peut être améliorée par une radiothérapie post-opératoire chez les patients avec effraction capsulaire ou des MCP [29].

Malgré les résultats décevants ou plutôt non satisfaisants des essais de phase II, le bénéfice potentiel de cette approche doit être actuellement évalué dans des grandes études randomisées avec comme principaux objectifs la survie sans progression et la survie globale tout en comblant le manque de données en matières de toxicité et de qualité de vie. En effet plusieurs essais phase III procès sont en cours, l'étude française Getug 12, qui compare l'intérêt du docetaxel en néoadjuvant (4 cures) en association avec une HT pendant 3 ans suivi d'un traitement local (RT ou PR), a inclus 413 patients et s'est terminée en novembre 2006, c'est la première grande étude randomisée dans ce domaine, ses résultats seront disponibles dans deux ou trois ans.

Enfin, l'approche néoadjuvate idéale n'est pas encore définie et il n'est pas clair si la suppression androgénique améliore ou non l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante. L'absence de rémission complète est décevante, mais elle peut être expliquée par le nombre insuffisant de patients dans les essais de phase II, par une mauvaise sélection des patients à haut risque vu que la définition de ce type malade reste toujours controversée ou tout simplement par une durée insuffisante du traitement.

En attendant les résultats des essais cliniques randomisés de phase III, la chimiohormonothérapie néoadjuvante à la PR ne peut être indiquée à l'heure actuelle que dans le cadre d'une étude.

En ce qui concerne notre étude, malheureusement on a eu du mal à l'achever, plusieurs facteurs ont causé son interruption, d'abord le traitement néoadjuvant coute cher et il n'est pas remboursé par la mutuelle vu qu'il n'a pas encore l'AMM (autorisation de mise sur le marché), et même les patients qui ont réussi à l'avoir n'ont pas été opéré soit à cause d'un risque chirurgical élevé soit parce qu'ils ont choisi de se soumettre à la radiothérapie pour diminuer le risque

accru d'incontinence urinaire et de la dysfonction érectile, associé à la prostatectomie radicale, ce risque qui peut dans des cas entraîner un refus catégorique du traitement, à tel point qu'on peut même perdre de vue les patients seulement parce qu'on leur avait expliqué les effets secondaires du traitement.

Tableau VI: prostatectomie radicale après chimio-hormonothérapie néoadjuvante

	Pettaway [1]	Badrinath R.Konety [28]	Avishay Sella [29]	Clark [30]
Nombre de patients	33	36	22	16
Age moyen	59 ans (40-70) ans	56,6 ans (40-68) ans	60 ans (49 – 70) ans	58 ans (50 – 69) ans
Protocole	Ketoconazole+doxorubicine+vinblastine+ estramustine (6 cycles) avec agoniste LHRH+ anti-androgène /3 mois	Paclitaxel+ estramustine+vinblastine (4 cycles) avec acétate de goséréline/3 mois	Docetaxel+estramustine (4 cycles) avec acétate de goséréline+bicalutamide	Estramustine+etoposide (3 cycles)
Critères d'inclusion	T3 - T1/T2 et score de Gleason entre 8 et 10 - T2c et Geason=7 et PSA > 10 ng/ml	T3/T4 - T1/T2 et PSA > 20 ng/ml – Gleason de 8 à 10	T2c ou plus – PSA $\geq$ 20 ng/ml – Gleason $\geq$ 8	T2b/c ou T3 – PSA $\geq$ 15 ng/ml – Gleason $\geq$ 8
PSA moyen	12 patients (36%) > 20 ng/ml	27 ng/ml (3,4- 476) ng/ml	21,2 ng/ml (3,2 – 71,6) ng/ml	14 ng/ml (5,3 – 50) ng/ml
Score de Gleason	20 patients (61%) > 8	7 (6 à 10)	7 (6 – 9)	7 (6 – 9)
Nombre de T3 ou plus	18 patients (54%)	17 patients (47%)	17 patients (77 %)	2 patients (12,5%)
Durée de la prostatectomie	300 min (195 – 527) min	270 min (113 – 435) min	195 min (95 – 240) min	125 min (120 – 80) min
Durée d'hospitalisation	4 jours (2 – 6) jours	3 jours (3 – 7) jours	4 jours (2 – 13) jours	2,5 jours (2 – 6)
Perte sanguine	1100 ml (500 – 5200) ml	1250 ml (200 – 3000) ml	Non disponible	665 ml (150 – 1500) ml
Nombre de patients transfusés	9 patients (30%)	25 patients (70%)	7 patients (32 %)	Non disponible
Durée de suivi	13 mois (9 – 18) mois	29 mois (5 – 51) mois	23,6 mois (12,1 – 54,7) mois	14 mois (5 -20) min
Rechute/ échec*	10 patients (34%)	20 patients (57%)	10 patients (45 %)	2 patients (13%)
Préservation nerveuse	Non effectuée	Bilatérale chez 3patients, unilatérale chez 9 patients	Bilatérale chez 6 patients (27%), unilatérale chez 7 patients (31,8%)	Non effectuée
Marges positives	5 patients (17%)	8 patients (22%)	6 patients (27,2 %)	2 patients (13%)
pTNM	T2 chez 10 patients (33%) et T3 chez 20 patients (67%)	Pas de changement de stade chez 14 patients (39%), diminution chez 8 patients (22%), augmentation chez 13 patients (36%)	pT3 ou plus chez 9 patients (40 %)	pT3 ou plus chez 7 patients (43,7 %)
Nombre de patients avec N+	11 (37%)	2 (5,5%)	5 (22,5 %)	2 (13%)
Toxicité	Leuconéutropénie, anémie, augmentation des enzymes hépatiques, fatigue	Thromboses veineuses profondes chez 8 patients (22%)	Neutropénie, infections	Thromboses veineuses profondes, neutropénie, diarrhée, embolie pulmonaire

*: durant la période du suivi moyen

CONCLUSION

Les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque représentent une entité à part du fait de leur pronostic plus sombre que celui des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé de bas grade.

Leur risque élevé de récurrence locale et/ou métastatique impose une prise en charge multidisciplinaire (Urologues, Oncologues médicaux, Radiothérapeutes) afin d'optimiser leur traitement.

Différentes stratégies ont été mises en place visant à améliorer le contrôle local et à limiter les disséminations métastatiques chez ces patients.

Chez les patients avec un cancer de prostate localisé de bas grade un traitement local peut être envisagé, alors qu'il est inadéquat chez les patients à haut risque en raison du risque accru de rechute.

L'amélioration des résultats de ce groupe de patients dépendrait donc d'une combinaison de traitements efficaces local et systémique dans le cadre d'une « **approche multimodale** ».

Au terme de notre travail on conclut que la chimiohormonothérapie néoadjuvante associée à la prostatectomie radicale chez les patients ayant un cancer de la prostate localisé à haut risque est faisable avec une toxicité tolérable et une morbidité chirurgicale acceptable et que cette approche devrait être actuellement étudiée sur de larges essais cliniques randomisés afin de combler le manque de données concernant l'efficacité, la toxicité et la qualité de vie avec cette approche.

On conclut également qu'au Maroc on reste toujours confronté aux mêmes problèmes liés au coût et à la disponibilité des traitements et au manque d'une bonne collaboration entre les différentes disciplines rendant ainsi la prise en charge difficile.

RESUMES

RESUME

Le cancer de la prostate localisé à haut risque est devenu dans ces dernières années un sujet de controverse médicale en raison de la difficulté de choix thérapeutique. Le but de ce travail est de montrer, à travers notre étude et une revue de la littérature médicale, la faisabilité de l'approche néoadjuvante associée à la chirurgie et de mettre en évidence les difficultés et les obstacles s'opposant à instaurer une telle approche chez nous.

La chimiohormonothérapie néoadjuvante est faisable. Celle basée sur l'association de l'estramustine au docetaxel est la plus intéressante, elle permet une diminution du stade clinique de la tumeur, une diminution du taux des marges chirurgicales positives, ainsi que l'obtention de taux de PSA très bas voir indétectables avec une toxicité acceptable dominée par les thromboses veineuses profondes et la neutropénie et une morbidité chirurgicale faible. Cependant, l'absence de réponse complète suggère qu'une radiothérapie complémentaire peut être utile chez les patients ayant des marges chirurgicales positives ou une effraction capsulaire. Avec le manque de données quant à la pertinence clinique de ces résultats, la chimiohormonothérapie néoadjuvante devrait être étudiée sur des essais cliniques larges, randomisés ayant comme objectifs; l'efficacité, la toxicité et la qualité de vie.

Au Maroc, les procédures administratives limitant la disponibilité des médicaments n'ayant pas encore obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et le manque de collaboration entre les différentes disciplines empêchent la réalisation d'une telle étude chez nous.

SUMMARY

The high risk localized prostate cancer became in these last years a subject of medical controversy because of the difficulty of therapeutic choice. The purpose of this work is to show, through our (broken off) study and a review of the literature, the feasibility of neoadjuvant chemohormonal therapy followed by radical prostatectomy and to bring to light the difficulties and the obstacles opposing to establish such an approach to us.

Neoadjuvant chemohormonal therapy is feasible in patients with high risk localized prostate cancer, and that based on the association of the estramustine in the docetaxel is the most interesting. It leads to clinical tumor downstaging and lower positive surgical margin rates. However, this regimen is associated with neutropenic and thromboembolic toxicity and with acceptable surgical morbidity. Absence of pathologic complete response suggests that additional radiotherapy should be integrated for patients with surgical margins or capsular involvement. With the lack of data regarding the clinical relevance of these findings, the question of neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer should be addressed now only in large, randomized trials with efficacy, toxicity, and quality-of-life endpoints.

In Morocco, the administrative procedures limiting the availability of medicines not having obtained the ALM yet (Authorization of Launch on the market) and the lack of collaboration prevent the realization of such a study to us.

خلاصة

أصبح سرطان الموثة الموضوعي عالي المخاطر في السنوات الأخيرة موضع جدل طبي بسبب صعوبة اختياراً لعلاج المناسب. الهدف من هذا العمل هو أن يظهر من خلال دراستنا ومراجعة النصوص الطبية مدى فعالية العلاج الكيماوي والهرموني قبل استئصال الموثة في هذا النوع من المرض. من جهة أخرى سنحاول تسليط الضوء على الصعوبات والعقبات التي تحول دون انجاز مثل هذه الدراسة في وسطنا الطبي.

العلاج الكيماوي والهرموني القلبي ممكن عملياً. العلاج الذي يقوم على مزج docetaxel و estramustine هو الأكثر إثارة للاهتمام لأنه يتيح تخفيضاً في المرحلة السريرية للورم وتخفيض معدل الهوامش الجراحية الايجابية. الآثار الجانبية للعلاج تهيمن عليها جلطات الأوردة الباطنية و انخفاض في عدد الكريات الدموية البيضاء أما معدلات الاعتلال الجراحية فهي منخفضة.

عدم الاستجابة الكاملة للعلاج يشير إلى أن العلاج الإشعاعي يمكن أن يكون مفيداً عند المرضى الذين يعانون من هوامش جراحية أيجابية أو من تجاوز المحفظة.

مع عدم وجود بيانات كافية حول مدى الملائمة السريرية لهذه النتائج ينبغي دراسة هذا المنهج العلاجي في تجارب سريرية واسعة و بشكل عشوائي مع الأهداف التالية: الفعالية، الآثار الجانبية ونوعية الحياة.

في المغرب الإجراءات الإدارية التي تحد من توافر الأدوية التي لم تحصل بعد على ترخيص التسويق و عدم التنسيق حالت دون إتمام دراستنا.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Pettaway CA, Pisters LL, Troncoso P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy: feasibility and preliminary results. *J Clin Oncol* 2000;18:1050–7.

[2] Devonec M: Tumeurs de la prostate. *La revue du praticien* 2002; 52: 207-212.

[3] Oh WK, George DJ, Kaufman DS, et al. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer : a preliminary report. *Semin Oncol* 2001 ; 28 (4 Suppl 15) : 40-4.

[4] Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006 ; 68 : 121-5.

[5] Labrie F, Dupont A, Cusan L, et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luteal phase progesterone: the first controlled and randomized trial. *Clin Invest Med* 1993;16:499–509.

[6] Goldenberg LS, Klotz LH, Srigley J, et al. Randomized, prospective controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1996;156:873–877.

[7] Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, et al. Randomized, prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2BNxM0) prostate cancer. *J Urol* 1995;154:424–428.

[8] Dalkin BL, Ahmann FR, Nagle R, et al. Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996;155:1357–60.

[9] Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, et al. 4 year follow up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European study group on Neoadjuvant treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:706–13.

[10] Eigl BJ, Eggener SE, Baybik J, Ettinger S, Chi KN, Nelson C et al: Timing is everything: preclinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 4905.

[11]-Kim N. Chi, Joseph L. Chin, Eric Winquist, Laurence Klotz, Fred and Saad. Martin E. Gleave Multicenter Phase II Study of Combined Neoadjuvant Docetaxel and Hormone Therapy Before Radical Prostatectomy for Patients With High Risk Localized Prostate Cancer. *THE JOURNAL OF UROLOGY* 2008 ; 180, 565-570.

[12] Prayer-Galetti T, Sacco E, Pagano F, Gardiman M, Cisternino A, Betto G et al: Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2007; **100**: 274.

[13] Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, *et al*: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA **281**: 1591–1597, 1999.

[14] Lerner, S. E., Blute, M. L. and Zincke, H.: Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. J Urol, **154**: 1447, 1995.

[15] Zietman, A. L., Coen, J. J., Dallow, K. C. and Shipley, W. U.: The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys, **32**: 287, 1995.

[16] D’Amico, A. V., Moul, J. W. and Kattan, M. W.: Emerging prognostic factors for outcome prediction in clinically localized prostate cancer: prostate-specific antigen level, race, molecular markers and neural networks. In: Genitourinary Oncology, 2nd ed. Edited by N. J. Vogelzang, P. T. Scardino, W. U. Shipley and D. S. Coffey. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, pp. 681–697, 2000.

[17]. Partin, A. W., Pound, C. R., Clemens, J. Q., Epstein, J. I. And Walsh, P. C.: Serum PSA after anatomic radical retropubic prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. Urol Clin North Am, **20**: 713, 1993.

[18]. Cher ML, Shinohara S, Breslin, JV, et al: High failure rate associated with long-term follow-up of neoadjuvant androgen deprivation followed by radical prostatectomy for stage C prostatic cancer. Br J Urol 75:771-777, 1995.

[19] Aus G, Abrahamsson P, Ahlgren G, et al: Hormonal treatment before radical prostatectomy: A 3-year follow-up. *J Urol* 159:2013-2017, 1998.

[20] Gleave ME, Goldenberg SL, Jones EC, et al: Biochemical and pathological effects of 8 months of neoadjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer. *J Urol* 155:213-219, 1996.

[21] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, *et al.* A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 766-71.

[22]Partin AW, Kattan MW, Subong EN, *et al.* Combination of prostatespecific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 ; 277 : 1445-51.

[23]Pisters LL. The challenge of locally advanced prostate cancer. *Semin Oncol*1999 ; 26 : 202-16.

[24]Kattan MW, Scardino PT. Prediction of progression : nomograms of clinical utility. *Clin Prostate Cancer* 2002 ; 1 : 90-6.

[25]. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1499-507.

[26]Maha Hussain, David C. Smith, Basil f. El-Rayes, et al. neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *UROLOGY* **61**: 774–780, 2003.

[27] Febbo PG, Richie JP, George DJ et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5233–5240.

[28]Konety BR, Eastham JA, Reuter VE, et al: Feasibility of radical prostatectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy for patients with high risk or locally advanced prostate cancer : results of a phase I/II study. *J Urol* 171 : 709-713, 2004.

[29] Avishay Sella, Ammon Zisman, Svetlana Kovel, et al: Neoadjuvant Chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer. *Urology* 71: 323 – 327, 2008.

[30] Clark, P. E., Peereboom, D. M., Dreicer, R., Levin, H. S., Clark, S. B. and Klein, E. A.: Phase II trial of neoadjuvant estramustine and etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*, **57**: 281-5; 2001.

[31] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 ; 280 : 969-74.

[32] Scardino PT. Update: NCCN prostate cancer clinical practice guidelines. *J Natl Compr Cancer Network* 2005; 3(Suppl):S29–33.

[33] Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751–6.

[34] Eggener SE, Roehl KA, Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/ml and an initially negative biopsy. *J Urol* 2005 ; 174 : 500-4.

[35] Mc Neal JE, Redwine EA, Freiha FS, and Stamey TA: Zonal distribution of prostate adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *AMJ Surg Pathol* 1988, 12: 897- 906.

[36] Sun L, Gancarczyk KJ, Paquette EL, *et al.* Introduction to Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter national prostate cancer database, and analysis if changes in the PSA-era. *Urol Oncol* 2001 ; 6 : 203-9.

[37] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, *et al.* Free, complexed and total serum prostate specific antigen : the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995 ; 154 : 1090-5.

[38] Beahrs OH, Henson D, Hutter RVP. *American Joint Comittee on Cancer : Manual for staging cancer. 4th ed.* Philadelphia, Pa : JB Lippincott, 1992.

[39] Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Current status of lymph nodepositive prostate cancer : incidence and predictors of outcome. *Cancer* 2006 ; 107 : 439-50.

[40] Ravery V, Chastang C, Toubanc M, *et al.* Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *EurUrol* 2000 ; 37 : 449-55.

[41] D'Amico AV,Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1164-72.

[42] Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, *et al.* The CaPSURE database : a methodology for clinical practice and research in prostate cancer. CaPSURE Research Panel. Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Urology* 1996 ; 48 : 773-7.

[43] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, *et al.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035–41.

[44] Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, *et al.* Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325–32.

[45] D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, *et al.* Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 125-35.

[46] Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J, *et al.* Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329–35.

[47] Bolla M, van Poppel H, Collette L, *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366: 572–8.

[48] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289–95.

[49] D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Della- Croce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821–7.

[50] Roach III M, DeSilvio M, Valicenti R, *et al.* Whole-pelvis, “minipelvis”, or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:647–53.

[51] Bolla M, van Tienhoven G, de Reijke TM, et al. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT—results of the randomized EORTC phase III trial 22961. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):A-5014, abstract 238s.

[52] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285–90.

[53] Flaig TW, Tangen CM, Hussain MH, et al., Southwest Oncology Group. Randomization reveals unexpected acute leukemias in Southwest Oncology Group prostate cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1532–6.

[54] Kibel AS, Rosenbaum E, Kattan MW, et al. Adjuvant weekly docetaxel for patients with high risk prostate cancer after radical prostatectomy: a multi-institutional pilot study. *J Urol* 2007;177:1777–81.

[55] Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP, Bartolucci A. Evaluation of adjuvant estramustine phosphate, cyclophosphamide, and observation only for node-positive patients following radical prostatectomy and definitive irradiation. Investigators of the National Prostate Cancer Project. *Prostate* 1996;28:51–7.

[56] Ryan CJ, Zelefsky MJ, Heller G, et al. Five-year outcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Urology* 2004 ; 64 : 90-4.

[57] Khil MS, Kim JH, Bricker LJ, *et al.* Tumor control of locally advanced prostate cancer following combined estramustine, vinblastine, and radiation therapy. *Cancer J Sci Am* 1997 ; 3 : 289-96.

[58] Ko Y, Dewolf W, Olumi A, *et al.* Neoadjuvant chemohormonal therapy followed by radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 162b [abstr 2465].

[59] Fizazi K, *et al.* ASCO. 2006.

[60] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Puzanska A, Chi KN, *et al.* Docetaxel plus prednisone or N Engl J Med 2004; 351: 1502-12.

[61] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr. PN, Jones JA, Taplin ME, *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1513- 20.

[62] Beer TM, Garzotto M, Lowe BA, Ellis WJ, Montalto MA, Lange PH, *et al.* Phase I study of weekly mitoxantrone and docetaxel before prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: Clin Cancer Res 2004; 10 : 1306-11.

[63] Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, *et al.* Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004 ; 63 : 1138-42.

[64] Eastham JA, Kelly WK, Grossfeld GD, Small EJ. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203 : a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized prostate disease. *Urology* 2003; 62 (Suppl 1): 55-62.

[65] Thompson IM, Carroll PR, Carducci MA. Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:S6–10.

[66] Donohue JF, Bianco Jr FJ, Kuroiwa K, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176:991–5.

[67] D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163–72.

[68] Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Partin AW. Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2006;176:1404–8.

[69] Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001 ; 165 : 1562-8.

[70] Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:7005–12.

[71] Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, *et al.* Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994 ; 152 : 1843-9.

[72] Van den Ouden D, Davidson PJ, Hop W, *et al.* Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 1994 ; 151 : 646-51.

[73] Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, *et al.* Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000 ; 38 : 372-9.

[74] Lerner SE, Blute ML, Bergstralh EJ, *et al.* Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996 ; 156 : 137-43.

[75] Van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998 ; 160 : 1392-7.

[76] Inman BA, *et al.* Abstract 179. *ASCO Prostate*. 2006

[77] Carver BS, Bianco Jr FJ, Scardino PT, EasthamJA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;176:564–8.

[78] Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer* 2006;107:1265–72.

[79] Magheli A, Rais-Bahrami S, Peck HJ, et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1311–5.

[80] Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco Jr FJ, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178:493–9.

[81] Bolla M, Collette L, Blank L, 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. *Lancet* 2002;360:103–6.

[82] Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006019.

[83] Wirth MP, Weissbach L, Marx F-J, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:267–70.

[84] Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341: 1781–8.

[85] Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472–9.

[86] Leod M, et al. *Abstract 181, ASCO Prostate*. 2006.

[87] Sternberg CN. Apples and oranges. Re : 7.4-year update of the ongoing bicalutamide Early Prostate Cancer (EPC) trial programme. *BJU Int* 2006 ; bicalutamide Early Prostate Cancer (EPC) trial programme. *BJU Int* 2006 ; 97 : 435-8.

[88] Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008;179:1830–7.

[89] Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. The Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007; 110:1493–500.

[90] Kelly WK, Halabi S, Elfiky A, et al., Cancer and Leukemia Group B. Multicenter phase 2 study of neoadjuvant paclitaxel, estramustine phosphate,

and CBDCA plus androgen deprivation before radiation therapy in patients with unfavorable-risk localized prostate cancer: results of Cancer and Leukemia Group B 99811. Cancer 2008;113: 3137–45.

قسم أبوقراط



بسم الله الرحمان الرحيم

في هذه اللحظة التي يتم قبولي فيها عضوا في المهنة الطبية, أتعهد علانية
بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية:

أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.

أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضى هدفي
الأول.

أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.

أن أعتبر سار الأطباء إخوة لي.

أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو
سياسي أو اجتماعي.

أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريقة تضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من
تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.

و الله على ما أقول شهيد.



Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et
la reconnaissance qui leur sont dus.



Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.



Je m'y engage librement et sur mon honneur.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب و الصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 204

سنة: 2009

سرطان الموثة الموضوعي ذو خطر الانتكاس :

دور العلاج الكيماوي و الهرموني قبل العملية الجذرية
(بصدد حالتين و مراجعة النصوص الطبية)

أطروحة

قدّمت و نوقشت علانيّة يوم:2009

من طرف

السيد : أزرويل وهب

المزداد في : 07 فبراير 1984 بسلا
من المدرسة الملكيّة لمصلحة الصحة العسكريّة.

لنيل شهادة الدكـتـوراه في الطب

الكلمات الأساسيّة : سرطان المويّة، خطر الانتكاس، علاج، العلاج الكيماوي و الهرموني
قبل العملية الجذرية.

تحت إشراف اللجنة المكوّنة من الأساتذة

رئيس	{	السيد: عمار محمد أستاذ في جراحة المسالك البولية
مشرف	{	السيد : عامر أحمد أستاذ في جراحة المسالك البولية
حكم	{	السيد : البوزيدي عبد الرحمان أستاذ في علم الأمراض و التشريح