

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 134

RESULTATS CARCINOLOGIQUES  
DU CANCER DE LA PROSTATE OPEREE  
DE RISQUE INTERMEDIAIRE DE D'AMICO

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mr. Mahdi EL JIRARI

Né le 01 Octobre 1992 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES** : Cancer de la prostate – Risque intermédiaire – D'Amico –  
Prostatectomie radicale – Radiothérapie.

JURY

Mr. A. IKEN

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. M. EL MARJANY

Professeur de Radiothérapie

JUGES

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

"سبحانك لا علم لنا  
إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### **DOYENS HONORAIRES :**

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



#### **ADMINISTRATION :**

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

### 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

#### **PROFESSEURS :**

##### **Décembre 1984**

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

##### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

##### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

##### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

##### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <b><u>Doyen de la FMPR</u></b>
---------------------	---

Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

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

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

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

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

**Décembre 1992**

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

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



### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

### **FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

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

### **Mars 1995**

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

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

Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

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

**Novembre 1997**

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

**Novembre 1998**

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

**Janvier 2000**

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

Génétique  
Réanimation Médicale

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



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

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



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

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

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

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIK ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

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

ORL

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



Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdelouhab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

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

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*

Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie



Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

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

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-physiologie



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

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

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

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie

Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima

Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie



Chef de Service des Ressources  
Humaines  
Abdellah KHALIL

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

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

### **Avril 2013**

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## MARS 2014

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

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

### **\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

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

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

### **\*Enseignants Militaires**



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

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





*Dédicaces*

*A mes parents,*

*A ma mère Saida, qui a œuvré pour ma réussite,  
de par son amour, son soutien permanent,  
tous les sacrifices consentis,  
pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

*A mon père et confrère Abdelali, qui a su m'inculquer  
le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance  
en soi face aux difficultés de la vie. Il peut être fier et trouver ici  
le résultat de longues années de soutien et d'encouragement.  
En ce jour mémorable pour moi ainsi que pour vous deux, recevez  
à travers ce modeste travail l'expression de ma vive reconnaissance  
et de mon éternelle gratitude.*

*A mon frère Anas et à mon frère et collègue Taha,*

*En témoignage de mon affection fraternelle,  
de ma profonde tendresse et reconnaissance.*

*A ma grand-mère et mes autre mamans Atika,*

*Amina, Zhor et Khadija,*

*Qui m'ont accompagné par leurs prières  
et leur douceur.*

*A mes oncles Mostafa et Si Mohammed,*

*Pour vos encouragements, vos conseils  
et votre amour inconditionnel.*

*A ma famille paternelle,*

*Pour tout le soutien et l'amour que vous me portez  
depuis mon enfance.*

*A mes cousins Ayoub, Mouad, Khaoula, Saad et Younes.*

*A la mémoire de ma grand-mère et mes grands-pères,*

*Qui, j'en suis certain, auraient été tellement fiers de voir ce  
que je suis devenu aujourd'hui. J'aurai tant aimé  
que vous soyez présents à mes côtés en ce jour important.*

*A mes chers amis Saad, Amine, Soufiane, Ayoub, Safaa et Yassine,*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié, tous les moments  
agréables et les aventures que nous avons vécus ensemble. Je vous  
remercie pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés.*



# *Remerciements*

*Je tiens à remercier tout d'abord mon Directeur de thèse, le **Professeur Janane**, qui m'a accordé sa confiance, son aide et sa disponibilité durant toutes les étapes de ce travail, et qui a su diriger et accompagner de très près, par son attention aigüe aux tous petits détails, et avec beaucoup de patience, la longue et lente rédaction de ce travail.*

*Mes remerciements s'adressent également au président du jury, le **Professeur Iken**, ainsi qu'aux membres du jury, le **Professeur Oukabli** et le **Professeur Marjany**, pour avoir bien voulu donner de leur temps pour lire et évaluer ce modeste travail. Qu'ils soient particulièrement remerciés et qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde gratitude.*

*Je remercie aussi à travers ce travail tous mes enseignants à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, les médecins résidents et personnels des services où j'ai effectué mes stages en tant qu'étudiant en médecine.*

*Je ne manquerai pas de remercier également le Docteur Mezguidi, pour tout le soutien qu'il m'a apporté pour l'avancement et l'aboutissement de ce travail.*

*Je remercie finalement toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail, toutes celles et ceux que j'ai omis de citer.*

## LA LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : situation et morphologie de la prostate

**Figure 2** : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate

**Figure 3** : Rapports anatomiques de la prostate

**Figure 4** : Disposition zonale de la glande prostatique

**Figure 5** : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale

**Figure 6** : Anatomie zonale, selon Mac Neal

**Figure 7** : coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques

**Figure 8** : coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques

**Figure 9** : Vascularisation artérielle de la prostate

**Figure 10** : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme

**Figure 11** : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET)

**Figure 12** : Embryologie de la prostate

**Figure 13** : Les glandes tubulo-alvéolaires

**Figure 14** : Coupe transversale de la glande prostatique

**Figure 15** : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate

**Figure 16:** World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men)

**Figure 17 :** Incidence standardisée pour l'âge du CaP (année 2000)

**Figure 18 :** Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge données SEER et NCI

**Figure 19 :** Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

**Figure 20 :** Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés

**Figure 21 :** Biopsies échoguidées par voie transrectale

**Figure 22 :** Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate

**Figure 23 :** Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille.

**Figure 24 :** Schéma de 12 biopsies

**Figure 25 :** schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

**Figure 26 :** Extension extra-prostatique postéro-latérale droite

**Figure 27 :** Stade clinique

**Figure 28 :** Courbes de survie des hommes inclus dans un programme de dépistage européen (homme dépisté « screening group » randomisé contre non-dépisté « control group ») montrant un avantage au-delà de 10 ans de suivi.

**Figure 29 :** Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale

**Figure 30 :** Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal

**Figure 31** : Mise en place d'une sonde vésicale dans le champ opératoire en préopératoire

**Figure 32** : incision pubienne sous ombilicale

**Figure 33** : Exposition des vaisseaux iliaques externes et de l'aponévrose pelvienne profonde

**Figure 34** : Tissu cellulo-ganglionnaire ilio-obturateur

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

**Figure 36** : limites anatomiques du curage ganglionnaire

**Figure 37** : Les critères prédictifs de type de récurrence selon Jhaveri et Al

**Figure 38** : Schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason ainsi que les sous classifications à l'intérieur des grades

**Figure 39**: Gleason grade 3

**Figure 40, 41**: Gleason grade 4

**Figure 42** : Gleason grade 5

**Figure 43** : Passage du grade 2 au grade 3

**Figure 44**: passage du grade 2 au grade 4

**Figure 45** : Passage du grade 3 au grade 4

**Figure 46** : Association de grade 3 et 4

**Figure 47** : Glandes bien individualisées les unes des autres mais restant proches : 2+2

**Figure 48** : Glandes espacées : score 3+3

**Figure 49** : Glandes espacées et fusionnées : 3+4

**Figure 50** : Glandes fusionnées et des massifs cribriformes : 4+4

**Figure 51**: Schéma du grade de Gleason modifié.

**Figure 52** : Bien différencié : score 2+2

**Figure 53** : Moyennement différencié score 3+3

**Figure 54** : Peu différencié score 4+4

**Figure 55** : Très peu différencié score 5+5

**Figure 56** : Deux contingents score 2+3

**Figure 57** : Deux contingents score 3+4

**Figure 58** : Répartition des patients selon leur motif de consultation

**Figure 59** : Fréquence des symptômes chez les malades

**Figure 60** : La localisation des biopsies positives

**Figure 61** : Fréquence des anomalies sur l'IRM

**Figure 62** : Résultats de la scintigraphie osseuse

**Figure 63** : Répartition des patients selon le paramètre T de la classification TNM

**Figure 64** : Le saignement opératoire

**Figure 65** : Score de Gleason pathologique

**Figure 66** : Autres paramètres anatomopathologiques

## LA LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>ADK</b>	: Adénocarcinome
<b>AFU</b>	: Association française d'urologie
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messager
<b>ASAP</b>	: atypical small acinar proliferation
<b>AUA</b>	: American urologic association
<b>BP</b>	: Biopsie prostatique
<b>CaP</b>	: Cancer de la prostate
<b>EAU</b>	: European association of urology
<b>ECBU</b>	: Examen cytobactériologique des urines
<b>EEP</b>	: Extension extra-prostatique
<b>EMC</b>	: Encyclopédie médico-chirurgicale
<b>ERSPC</b>	: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
<b>HAS</b>	: Haute autorité de santé
<b>HMIMV</b>	: Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V
<b>GS</b>	: Score de Gleason
<b>HBP</b>	: Hypertrophie bénigne de la prostate
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>JL Faure</b>	: Jean-Louis Faure
<b>NCI</b>	: National Cancer Institute
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>PET scan</b>	: Tomographie par Émission de Positrons
<b>PIN</b>	: prostatic intra epithelial neoplasia

**PHI** : Prostate Health Index

**PLCO cancer screening Trial**: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial

**PR** : Prostatectomie radicale

**PSA** : Prostate Specific Antigen

**PSAV** : Vélacité de prostate speific antigen

**PSADT** : PSA Doubling Time

**pT** : Stade anatomopathologique de la pièce opératoire

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RTUP** : Résection Trans-urétérale de la prostate

**RTE** : Radiothérapie externe

**SEER** : Surveillance, Epidémiologie and End Results Program

**TR** : Toucher rectal

**UICC** : Union internationale contre le cancer

**USPSTF** : US preventive Services Task Force

**VS** : Vésicules Séminales

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PARTIE I : ANATOMIE DE LA PROSTATE</b> .....	4
I.DESCRPTION :	5
1. Situation et Morphologie externe :	5
2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique .....	7
3. Anatomie zonale de la glande prostatique .....	9
II.LA LOGE PROSTATIQUE :	12
1. Le fascia prostatique antérieur :	12
2. Le fascia prostatique latéral :	12
3. Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules séminales :	13
III. VASCULARISATION-INNervation :	16
1. Vascularisation artérielle :	16
2. Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique .....	17
3. Innervation .....	19
<b>PARTIE II : EMBRYOLOGIE , HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE</b> .....	21
I.RAPPEL EMBRYOLOGIQUE .....	22
II.RAPPEL HISTOLOGIQUE :	24
III. PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE :	27
<b>PARTIE III : LE CANCER DE LA PROSTATE</b> .....	29
I. EPIDEMIOLOGIE :	30
A. Incidence :	31
B. Age de survenue du cancer de la prostate :	33

C. La mortalité :	34
D. Les facteurs de risque :	36
1. Les facteurs de risque établis :	36
a. L'âge :	36
b. Facteurs familiaux et hérédité :	36
c. Facteurs hormonaux : les androgènes	37
d. L'origine ethnique et géographique :	38
2. Les facteurs de risque probable	38
a. Facteurs environnementaux :	38
b. Aliments à risque :	39
3. Les facteurs protecteurs :	39
a. Polyphénols du thé vert :	39
b. Phyto-estrogènes :	40
c. Lycopène :	40
d. Sélénium :	40
e. Vitamine E :	41
II .DIAGNOSTIC :	42
A .Etude clinique :	42
1. Les signes fonctionnels :	42
2. Le toucher rectal :	42
3 .L'examen clinique	43
B .Etude paraclinique :	44
1. Biologie	44
a. Dosage du PSA total sérique :	44
b. Rapport PSA libre/PSA total :	45

c. Cinétique du PSA : vélocité et temps de doublement.....	45
d. PSA et index PHI :.....	46
e. Densité du PSA :.....	46
f. Score PCA3 :.....	47
2) Les biopsies de la prostate :.....	48
a. Indication :.....	48
b. Modalités de réalisation :.....	49
c. Schéma de la première série de biopsies :.....	52
d. Schéma de la deuxième série de biopsies .....	52
e. Complications :.....	55
f. Résultats anatomopathologiques :.....	55
3. Résection trans-urétrale de la prostate .....	56
C .Diagnostic positif :.....	56
D.Bilan d'extension :.....	57
1. Bilan d'extension clinique :.....	57
2 .Bilan d'extension paraclinique :.....	57
a. PSA :.....	57
b. Les biopsies prostatiques :.....	58
c .Imagerie :.....	58
c-1 .TDM abdomino-pelvienne :.....	58
c-2 .IRM :.....	58
c-3 .Scintigraphie osseuse :.....	60
c-4 . PET-Scan à la choline :.....	61

E. Stadification tumorale : .....	61
1. Classification TNM 2010 : .....	62
a. Classification clinique : .....	62
b. Classification anatomopathologique (pTNM) : .....	64
c. R : reliquat tumoral postopératoire .....	66
2. Classification de D'Amico : .....	66
III. DEPISTAGE : .....	67
IV. PRINCIPES THERAPEUTIQUES : TRAITEMENT DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE .....	70
A. Prostatectomie radicale .....	70
B. Traitement à base de radiothérapie : .....	82
1. Radiothérapie adjuvante à la prostatectomie radicale.....	82
2. La radiothérapie externe à visée curative en première intention : .....	83
C. Le suivi thérapeutique:.....	96
<b>PARTIE IV : SCORE DE GLEASON</b> .....	97
II. DESCRIPTION DE LA CLASSIFICATION DE GLEASON : .....	99
III. GLEASON : POURQUOI UNE REACTUALISATION EN 2005 ?.....	106
IV. LES PRINCIPALES MODIFICATIONS EN 2005 .....	107
V. COMMENT ETABLIR LE SCORE DE GLEASON APRES 2005?.....	109
<b>PARTIE V</b> : .....	114
Matériel et méthodes .....	114
<b>PARTIE VI : RESULTATS</b> .....	118
A. RESULTATS CLINIQUES : .....	119
1. L'âge : .....	119
2. Durée des symptômes : .....	119

3. Motif de consultation :.....	120
4. Les symptômes :.....	121
5. L'examen clinique :.....	122
<b>B. RESULTATS DES EXAMENS PARACLINIQUES A VISEE DIAGNOSTIQUE :.....</b>	<b>123</b>
1. Le taux de PSA :.....	123
2. La biopsie prostatique :.....	123
3. Le score de Gleason biopsique.....	124
<b>C. RESULTATS DU BILAN D'EXTENSION :.....</b>	<b>125</b>
1. L'imagerie par résonance magnétique : .....	125
2. La scintigraphie osseuse :.....	126
3. Classification TNM :.....	127
<b>E. RESULTATS OPERATOIRES :.....</b>	<b>129</b>
1. Le temps opératoire :.....	129
2. Le saignement opératoire :.....	129
<b>F. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES DE LA PIECE OPERATOIRE : .....</b>	<b>130</b>
1. Le sous type histologique : .....	130
2. Le score de Gleason pathologique : .....	130
3. D'autres paramètres anatomopathologiques du spécimen ont été analysés :...	131
<b>G. LES COMPLICATIONS :.....</b>	<b>133</b>
1. Les complications immédiates :.....	133
2. Les complications tardives.....	133
<b>H . LES RESULTATS CARCINOLOGIQUES A LONG TERME :.....</b>	<b>134</b>

<b>PARTIE V : DISCUSSION :</b> .....	135
<b>CONCLUSION</b> .....	153
<b>RESUME</b> .....	156
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	160



A l'orée du 3<sup>ème</sup> millénaire le cancer de la prostate demeure toujours un problème de santé publique. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. Cette entité est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 60 ans. Son incidence annuelle est en perpétuelle augmentation depuis 1982.

Le cancer de prostate est localisé lorsqu'il n'existe pas de franchissement capsulaire décelable à l'examen clinique (stades T1 à T2c). De nos jours , il s'agit de la forme la plus fréquemment diagnostiquée.

Le diagnostic du cancer localisé de la prostate repose essentiellement sur le toucher rectal, le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et les biopsies prostatiques. Les données de l'IRM pelvienne et de la scintigraphie osseuse représentent le bilan d'extension de la maladie.

Le dépistage repose sur le toucher rectal et le dosage de PSA qui reste un test biologique sensible mais peu spécifique de la maladie et responsable de nombreux faux positifs. De surcroît , l'hétérogénéité des facteurs génétiques et environnementaux qui modulent la carcinogénèse prostatique fait de ce cancer une affection très hétérogène et de pronostic variable .Il est d'extension locale et générale rapide chez certains patients, et latent voire indolent chez d'autres.

La prostatectomie radicale demeure le traitement de référence du cancer de la prostate localisé ; elle réduit la mortalité de 12-29 % à 10 ans. Son efficacité est prouvée en matière de contrôle carcinologique et d'augmentation de la survie globale.

Il s'agit d'une intervention très lourde qui entraîne un taux considérable d'effets secondaires fonctionnels qui peuvent altérer définitivement la qualité de vie des patients.

De ce fait, elle ne peut être pratiquée par excès sur des cancers latents, à faible risque extensif ou pour des patients à courte espérance de vie.

Le cancer de risque intermédiaire de D'Amico (T2b ou Gleason = 7 ou PSA entre 10 et 20ng/ml) est un groupe hétérogène de malades pouvant comprendre une myriade de malades :

- des malades de bon pronostic ayant un seul facteur les classant intermédiaire de D'Amico
- des malades de pronostic intermédiaire ayant 02 facteurs les classant intermédiaire de D'Amico
- des malades de mauvais pronostic rassemblant les 03 facteurs du groupe intermédiaire de D'Amico

A travers cette étude et à la lumière des données de la littérature, nous allons essayer d'évaluer les controverses qui dénotent la prise en charge du cancer de risque intermédiaire de D'amico, ainsi que les caractéristiques de la pièce opératoire – la récurrence biochimique après prostatectomie radicale – la survie globale, en fonction de la présence d'un seul ou de plusieurs facteurs préthérapeutiques classant le malade dans ce groupe hétérogène de D'Amico.



*Partie I :*  
*Anatomie de la prostate*

## **I.DESCRPTION :**

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

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

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

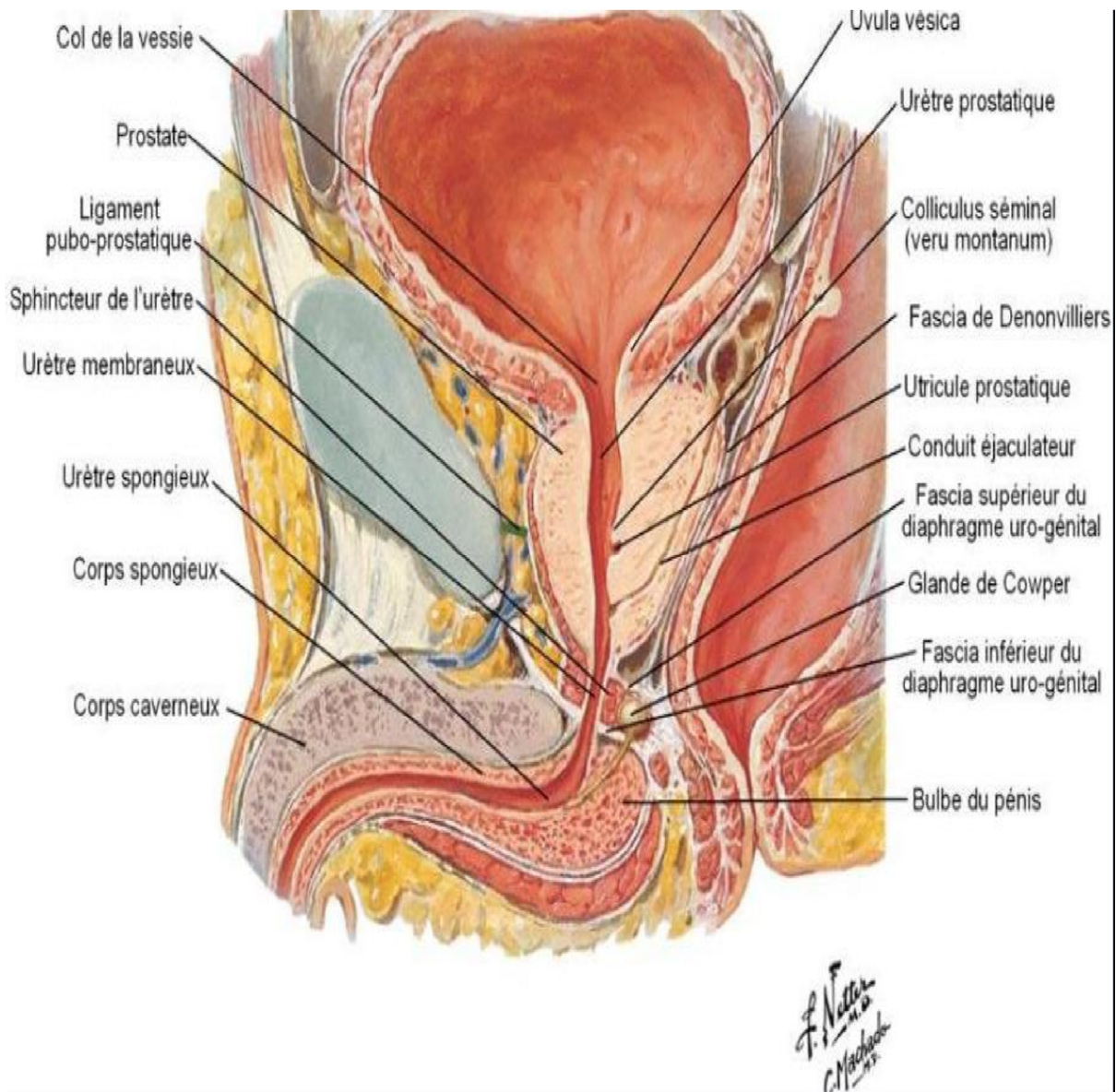
Chez l'adulte, elle mesure 25 à 30 mm de hauteur, 25 mm de diamètre antéro- postérieur et environ 40 mm d'épaisseur .Elle pèse alors 20 à 25 grammes.

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

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

### **1. Situation et Morphologie externe :**

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

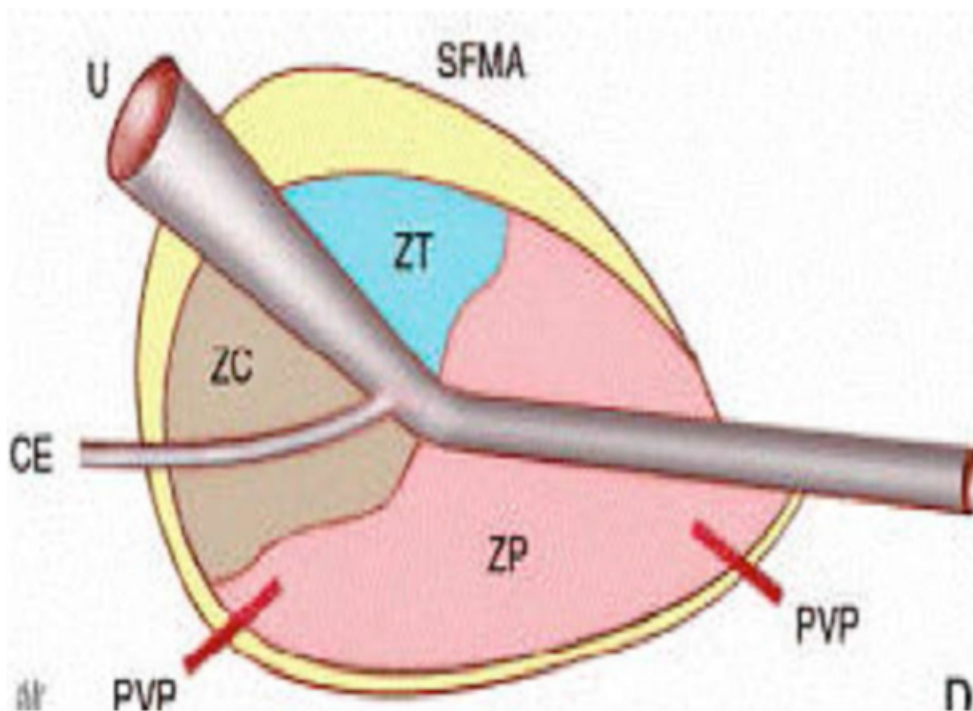


**Figure1** : situation et morphologie de la prostate [1].

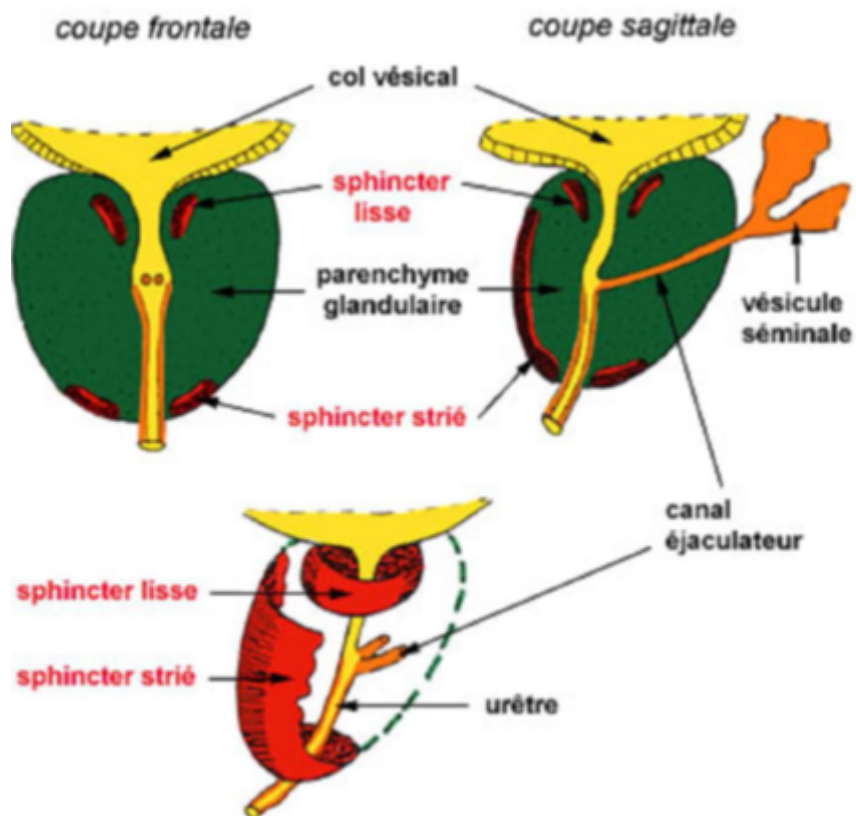
## 2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique

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

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun [2].



**Figure 2** : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate [3].



**Figure 3 : Rapports anatomiques de la prostate[3].**

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

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

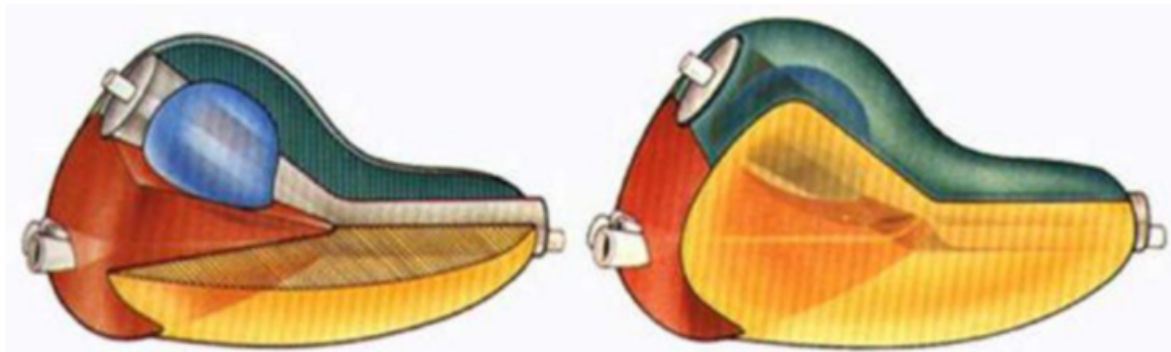
### 3. Anatomie zonale de la glande prostatique

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. En 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968 [4,5].

L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [6].

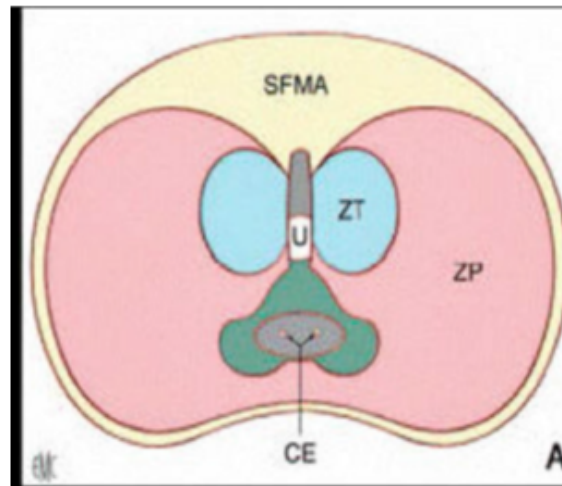
La prostate est répartie en quatre zones :

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



**Figure 4** : Disposition zonale de la glande prostatique [3].

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

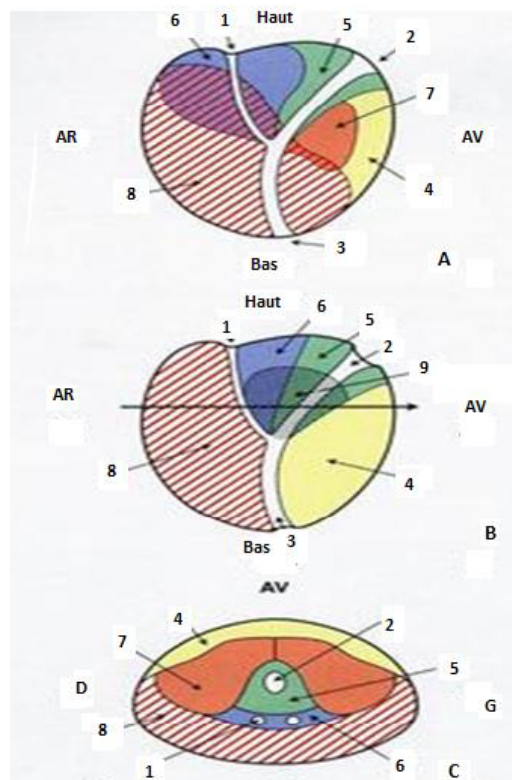


**Figure 5** : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale [3].

- La zone périphérique entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du *veru motanum*.
- La dernière zone est le stroma fibromusculaire antérieur développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

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

Cependant, la classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies: l'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital et que les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure [7].



**A. Vue de profil.**

**B. Coupe sagittale médiane.**

**C. Coupe transversale (selon la flèche).**

1. Canaux éjaculateurs.

2. Urètre proximal.

3. Urètre distal.

4. Zone fibromusculaire antérieure.

5. Zone des glandes péri-urétrale.

6. Zone centrale.

7. Zone de transition

8. Zone périphérique

9. Projection de la zone de transition

**Figure 6:** Anatomie zonale, selon Mac Neal (EMC).

## **II.LA LOGE PROSTATIQUE :**

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

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

### **1. Le fascia prostatique antérieur :**

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

### **2. Le fascia prostatique latéral :**

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

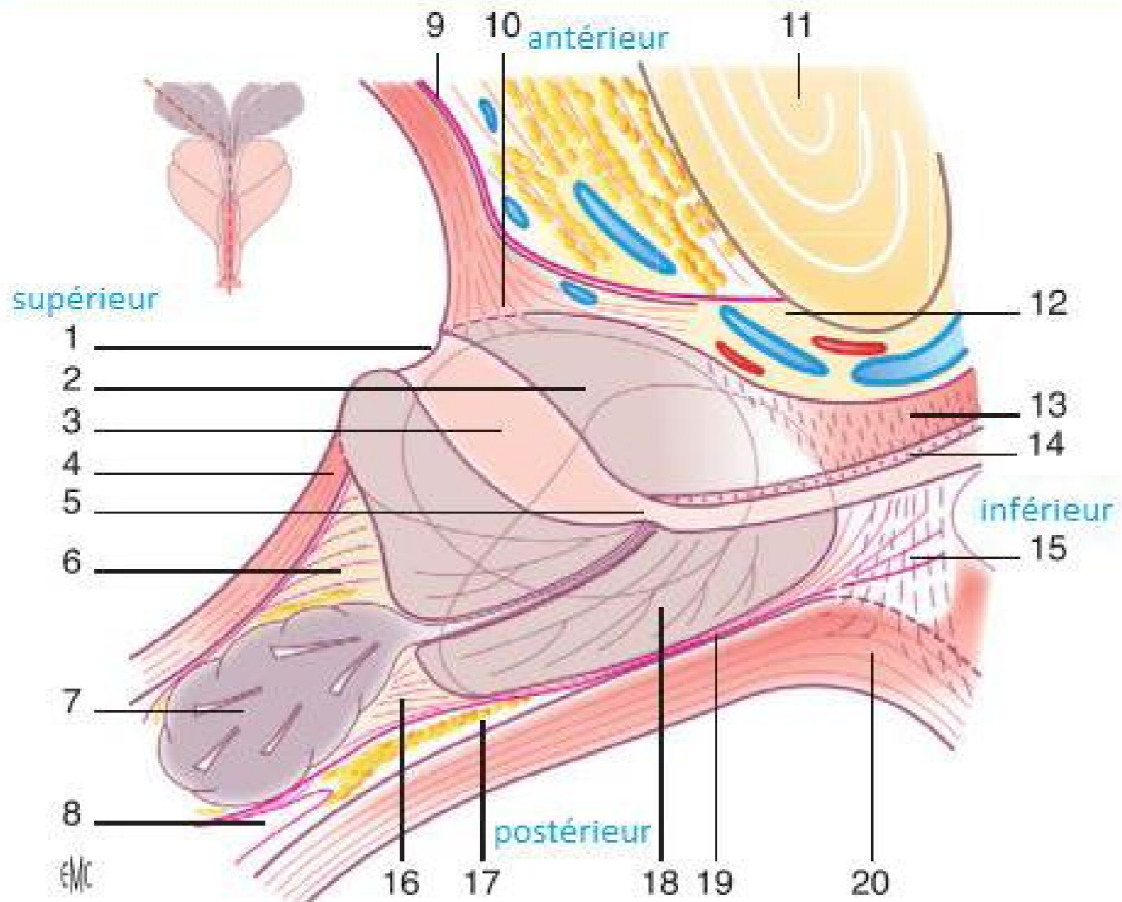
### **3. Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules séminales :**

Dénoté fascia du denonvilliers, il s'agit de 2 feuillets constitués de tissu élastique, collagénique et quelques fibres musculaires d'épaisseur variable. Il s'interpose entre le rectum et la prostate, constituant ainsi une barrière contre toute extension tumorale. Le fascia du denonvilliers est fortement dense sur sa portion supérieure, qui couvre la base prostatique et les vésicules séminales, puis s'amincit progressivement en allant vers l'apex pour se terminer au niveau du muscle recto-urétral.

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

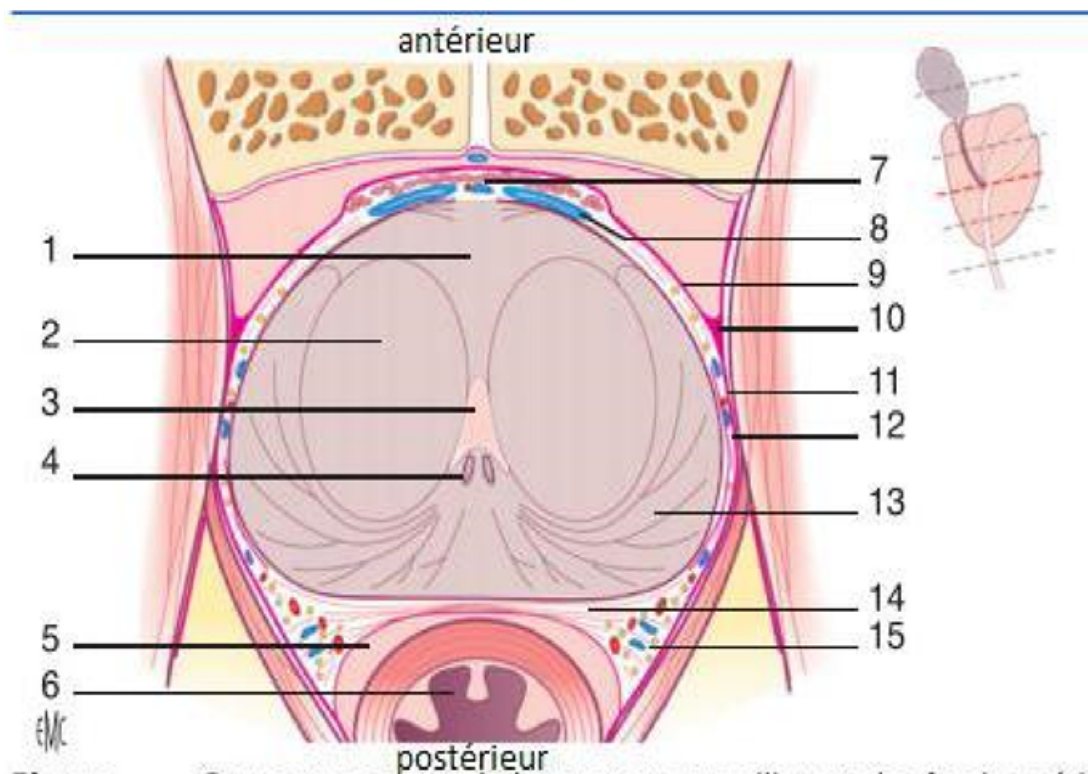
**En bas** : la loge prostatique répond à l'aponévrose périnéale moyenne, et le releveur de l'anus plus en dehors.

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



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

**Figure7** : coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques (EMC).



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

**Figure 8** : coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques [9].

### III. VASCULARISATION-INNERVATION :

#### 1. Vascularisation artérielle :

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis [5].

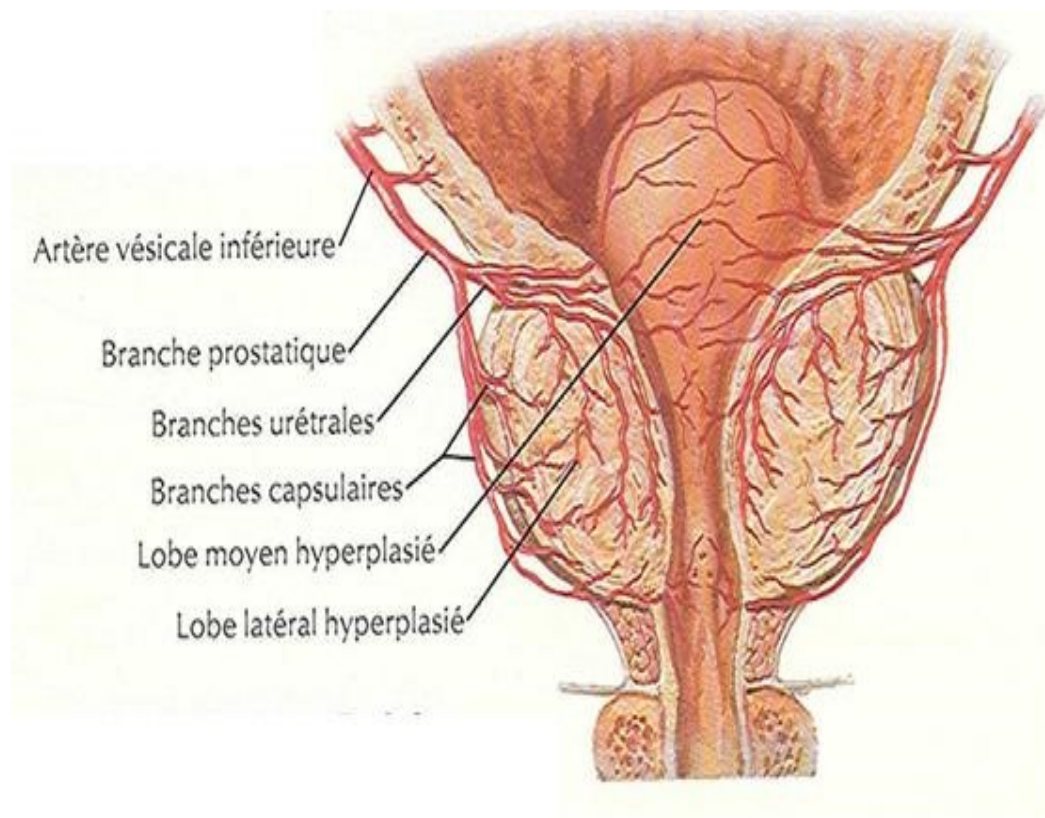


Figure 9 : Vascularisation artérielle de la prostate [10].

## **2. Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique**

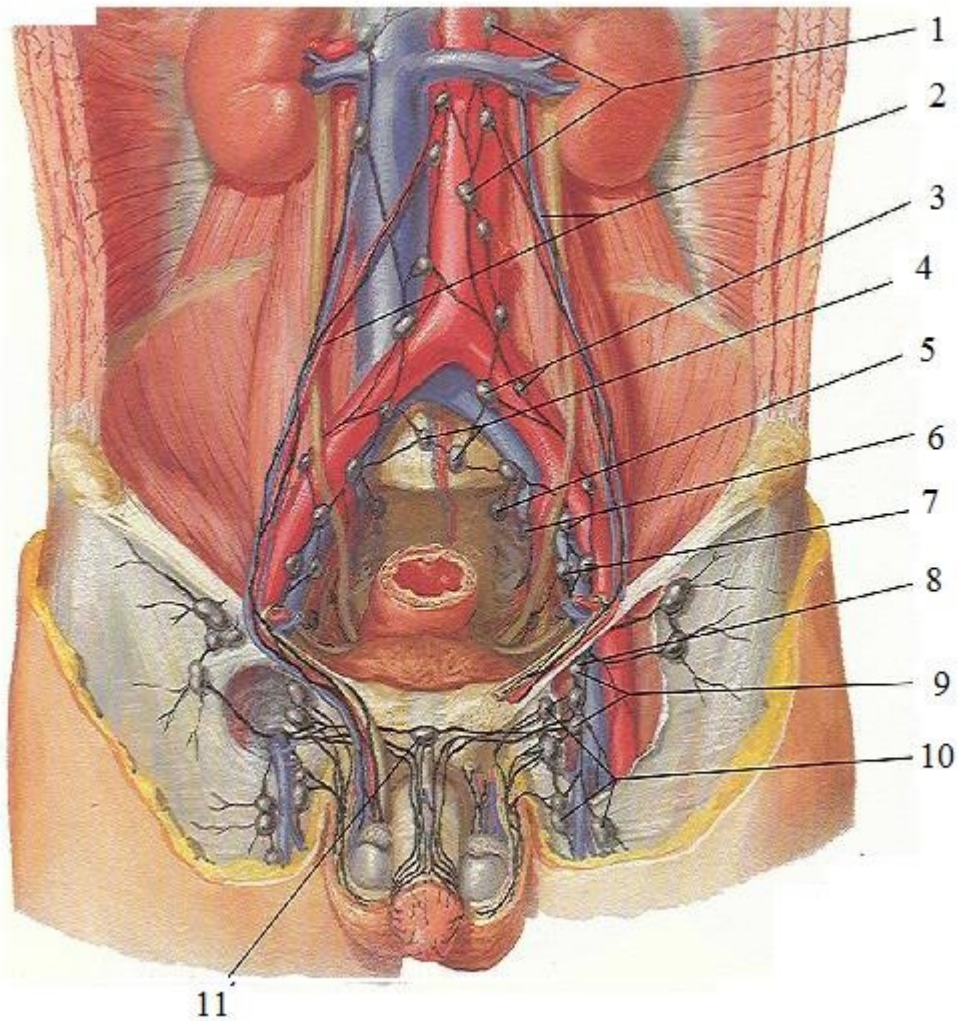
Le retour veineux prostatique se fait par des veines qui se jettent dans le plexus veineux péri prostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI parcourant le fascia pré prostatique pour rejoindre les veines iliaques internes) et en plexus latéraux.

Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les angles postéro latéraux de la prostate principalement. Le drainage de la base prostatique se fait vers les lymphonoeuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonoeuds artérioveineux de la même chaîne.

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

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

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



**Figure 10** :Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme (atlas anatomie) [11].

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

### 3. Innervation

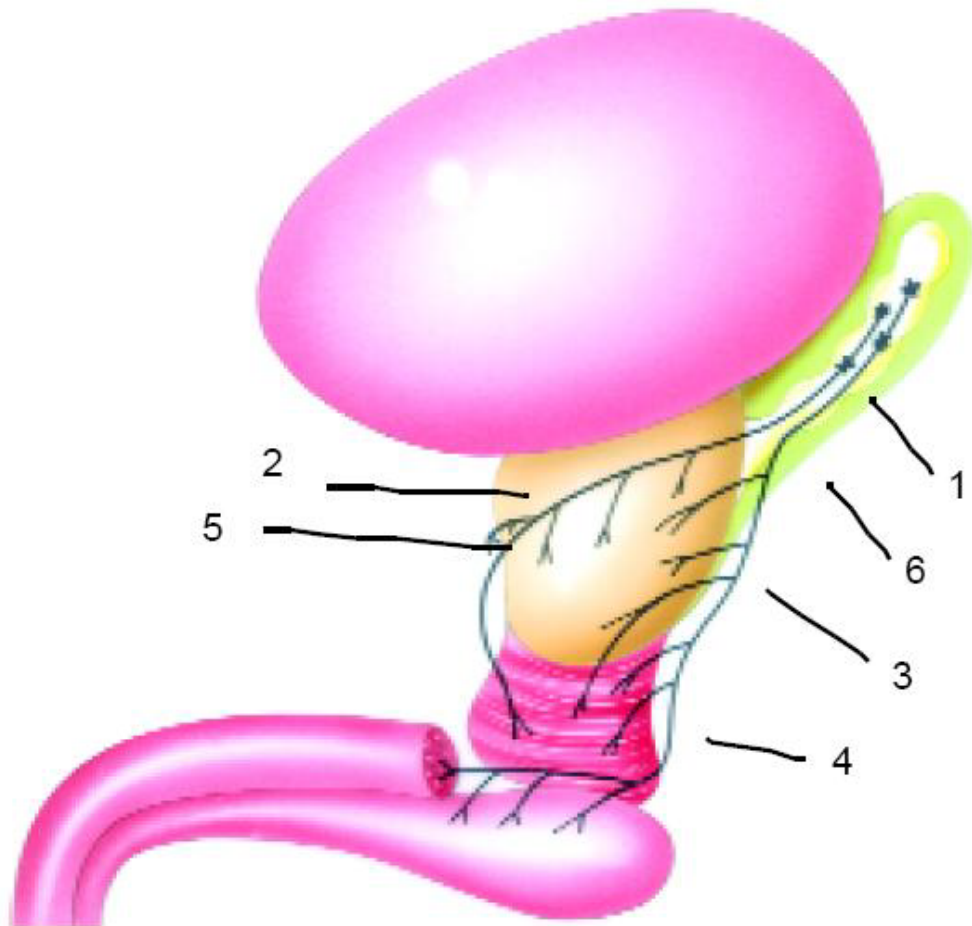
L'innervation de la prostate et de l'ensemble des organes génitaux provient du plexus hypogastrique inférieur ou plexus pelvien, il est responsable des mécanismes de l'érection, de l'éjaculation et de continence urinaire.

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

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

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

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



**Figure11** : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET) [11].



*Partie II :*  
*Embryologie, histologie*  
*et physiologie de la prostate*

## **I.RAPPEL EMBRYOLOGIQUE : [13]**

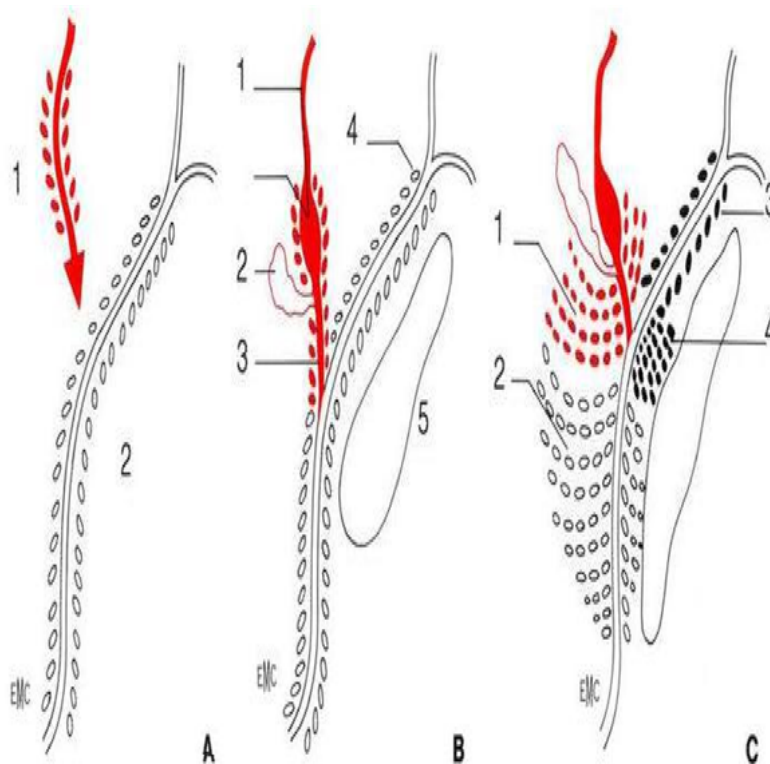
Au 2<sup>ème</sup> mois de la vie fœtale, les canaux de Wolff progressent vers le bas et rencontrent le futur urètre prostatique au niveau de ce qui deviendra le Verumontanum et qui sépare le segment proximal du segment distal. Chaque canal de Wolff émet un bourgeon qui devient la vésicule séminale. Puis de part et d'autre de ce bourgeon, il constitue le canal éjaculateur du côté médial, le déférent et l'ampoule déférentielle du côté latéral. Le mésenchyme entourant le canal de Wolff vient au contact du mésenchyme du sinus urogénital qui entoure le futur urètre prostatique et se différencie en tissus fibromusculaires formant le relief antérieur de la prostate et les sphincters péri urétraux.

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

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

**\*Au niveau de l'urètre proximal** : les bourgeons qui s'abouchent juste au-dessus du Veru montanum s'arborescent en deux petits lobes para sagittaux. C'est la zone de transition de McNeil. Les bourgeons qui tapissent le reste de l'urètre proximal ne se développent pas et forment les glandes périurétrales d'Albarran.

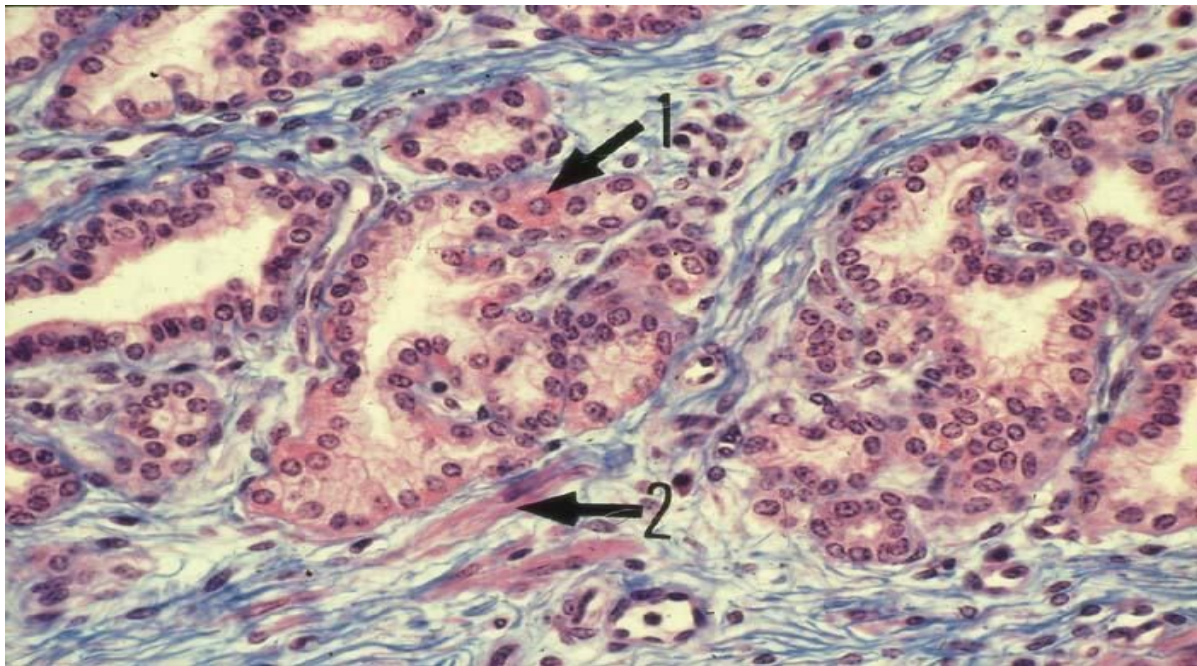
Au total, les deux tiers de la prostate sont constitués de tissu glandulaire (zone centrale 25 %, zone périphérique 70 %, zone de transition 5 %), et l'autre tiers par des éléments fibromusculaires.



**Figure 12** : embryologie de la prostate . A : le carrefour uro-génital ;1 :canal de wolf ; 2 : sinus urogénital. B :voies génitales , le stroma et le tissu fibromusculaire antérieur ;1 :déférent et ampoule déférentielle ;2 :vésicule séminale ;3 :canal éjaculateur ;4 :bourgeon glandulaire .C :prolifération des zones centrales ,périphériques et de transition ;1 :zone centrale ;2 :zone périphérique ;3 :glande périurétrale d'Albarran ;4 :zone de transition [14].

## II.RAPPEL HISTOLOGIQUE :

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comporte une cinquantaine de **glandes tubulo-alvéolaires** logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [15].



**Figure13** : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion[16].

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

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

Le stroma myo-élastique : caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif, le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est le plus élevé dans la zone périphérique et de transition et il est faible dans la zone centrale.

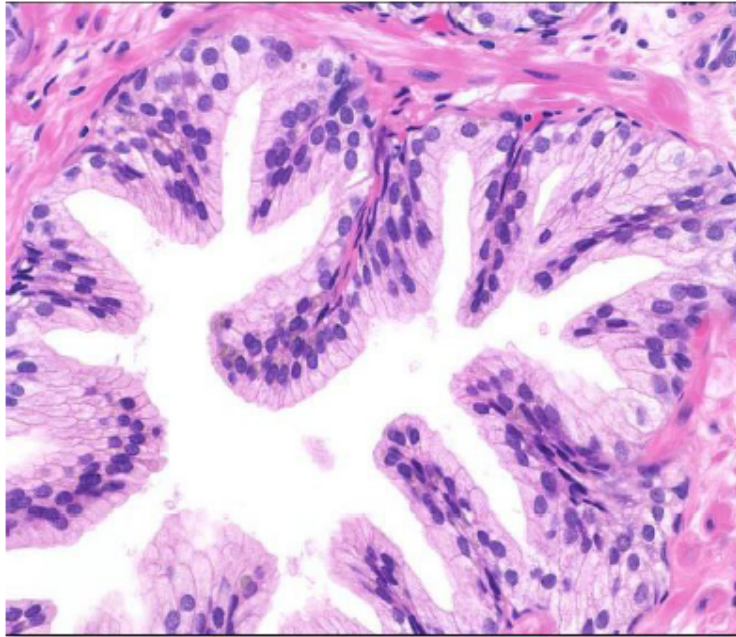
L'architecture histologique est différente selon les zones anatomiques ,le modèle utilisé est celui de McNeil :

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

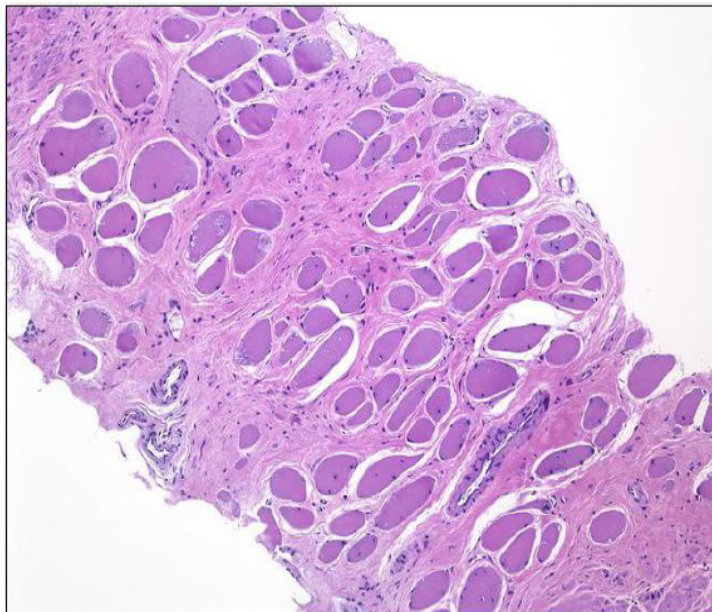
\*La zone périphérique : ses glandes sont de petites tailles, sphériques, à épithélium lisse. Le stroma est plus dense et la capsule est d'une épaisseur de 0.5mm en moyenne.

\*La zone de transition : les glandes sont de forme identique à celle de la zone de transition, mais sont moins nombreuses entourées d'un stroma plus dense.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc **hormono-dépendantes [15]**.



**Figure 14** : Coupe transversale de la glande prostatique [16].



**Figure 15** : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate [16].

### **III. PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE :**

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

- Antigène spécifique de la prostate PSA : [ 18]

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

#### ➤ **Origine du PSA :**

Le PSA, protéine séminale mâle produite par la cellule épithéliale prostatique, de poids moléculaire 33 kD, appartenant au groupe des kallikréines. Initialement retrouvées en 1930 par l'équipe du docteur Frey dans les urines humaines, les kallikréines sont des protéines ayant des propriétés hypotensives.

Le gène du PSA est sous la dépendance des androgènes .

#### ➤ **Rôle physiologique du PSA**

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

- Phosphatase acide prostatique : PAP
- Protéine de sécrétion prostatique (PSP 94)
- L'acide citrique, le zinc, la spermine, les prostaglandines, Albumine, alpha 1 acide glycoprotéine, alpha 2 glycoprotéine ; composés azotés

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

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

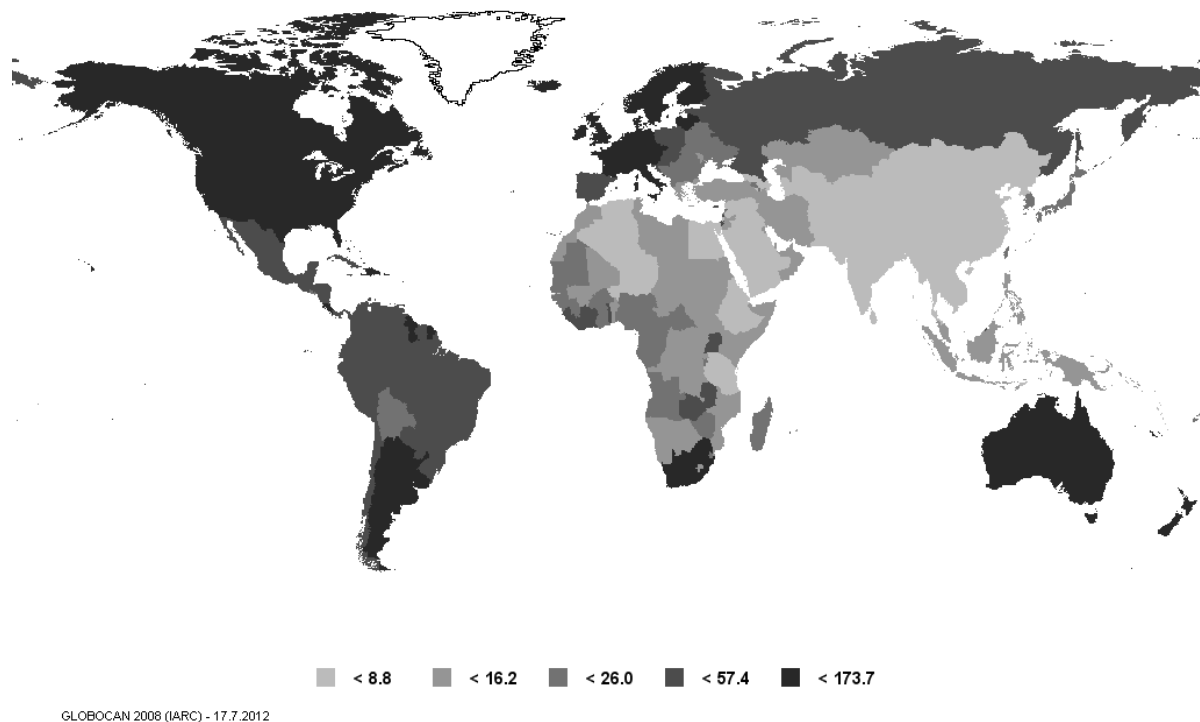
Depuis, cette théorie a largement évolué avec la découverte du rôle essentiel de la DHT ( $5\alpha$ -Di hydro-testostérone) dans la cancérogenèse.



*Partie III :*  
*Le cancer de la prostate*

## I. EPIDEMIOLOGIE :

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

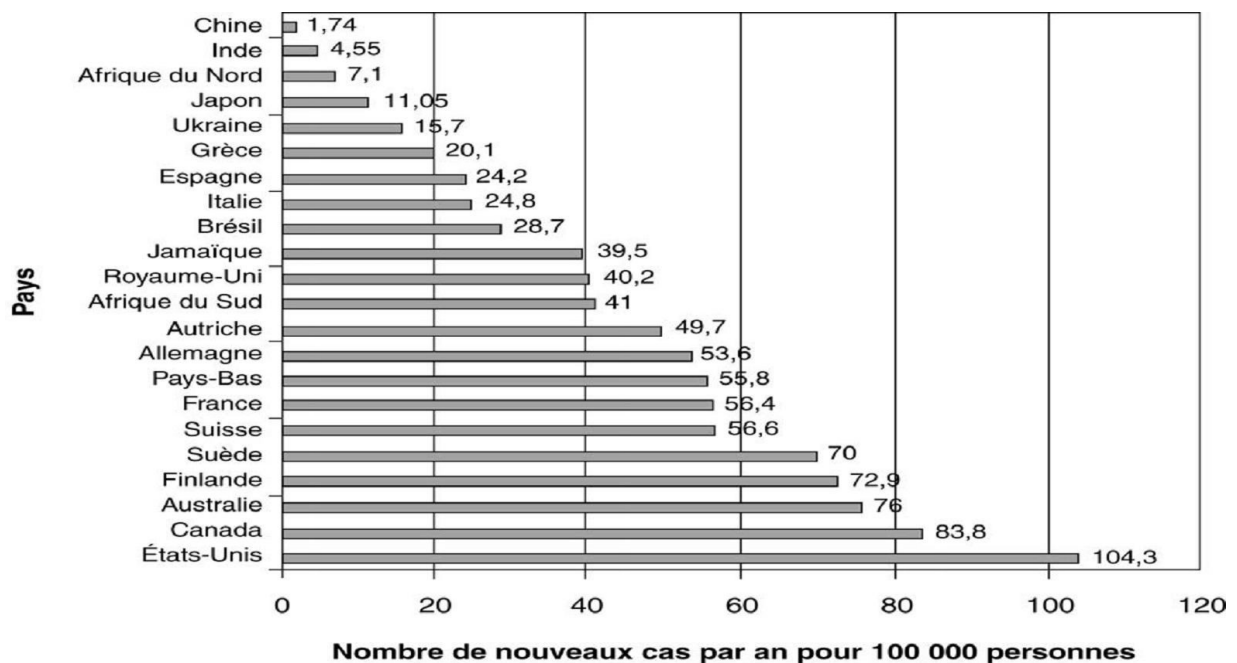


**Figure 16:** World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men)[19].

## A. Incidence :

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique, dans le monde, plus de 1.1 millions nouveaux cas de CaP par an étaient recensés en 2012 [19]. ce qui le place au deuxième rang des cancers masculins dont il représente 15%.

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique.



**Figure 17** : Incidence standardisée pour l'âge du CaP  
(année 2000) (<http://www-dep.iarc.fr>).

La plus grande incidence est observée en Australie /New Zaeland et l'Amérique du nord avec une incidence de 111.6/100000 et 97.2/1000000 respectivement, suivi de l'Europe de l'Ouest et l'Europe du Nord .Alors que la plus faible incidence est observée aux pays asiatiques.

Ces variations géographiques sont dues en grande partie à l'accès facilité aux soins dans les pays développés et à la forte pratique de dépistage.

Actuellement, il est admis que le Ca P est beaucoup plus fréquent chez la population de race noire. Une étude récente focalisée sur le profil épidémiologique de l'affection chez cette population a montré les résultats suivants : l'incidence dans L'Afrique subsaharienne est de 17.5/ 100000 variant entre 59.7/100000 en Afrique de sud et 5.1/100000 au Niger. Cette incidence est largement faible par rapport à l'incidence dans la population afro-américaine 159.6 / 100000 habitants ou dans les Caraïbes 71.1/100000 où deux pays présentait l'incidence la plus élevé dans le monde la Martinique 174 et les îles Barbade 140/100000 [20].

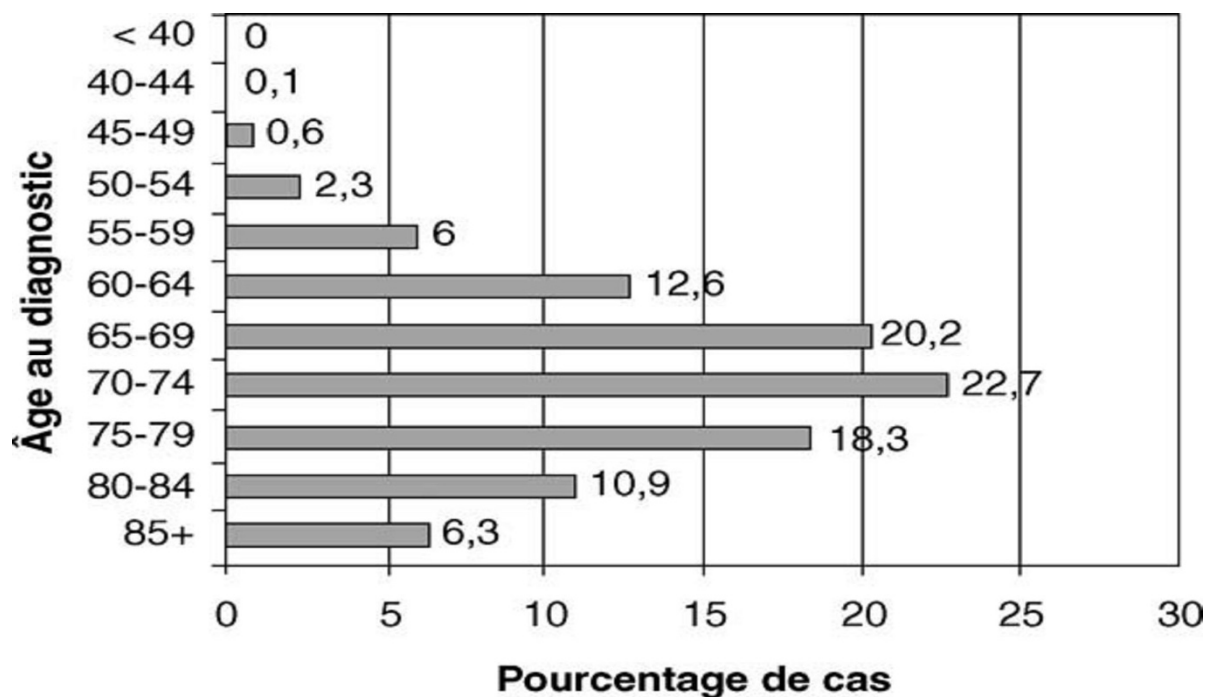
Les données sur le CaP dans les pays du Maghreb sont rares. Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique [21,22].

Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'HMI Med V de Rabat. Elle avait comme objectif d'établir le profil épidémiologique des cancers de la prostate diagnostiqués dans le service. Cette série était la première à rapporter des caractéristiques locales de cette affection, sur un échantillon de 258 cas [23].

Sur une période de 6 ans, 258 patients sur 1070 avaient un adénocarcinome prostatique ce qui correspond à un taux d'incidence de 24,11%.

## B. Age de survenue du cancer de la prostate :

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans ( $< 0,1$  % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans [24,25].



**Figure 18** : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge  
données SEER et NCI .

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans et la probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans [26].

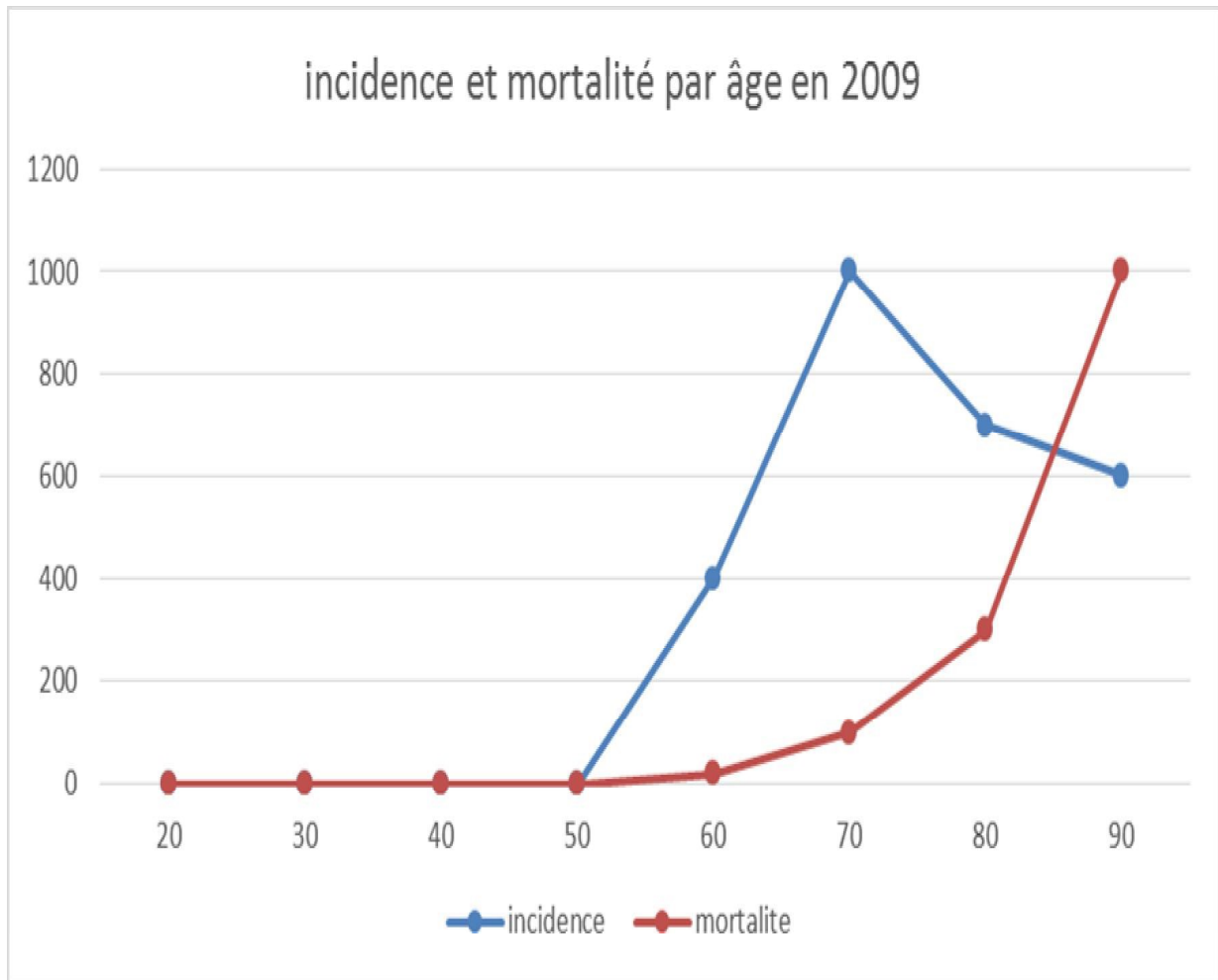
Dans l'Afrique subsaharienne, l'âge moyen de diagnostic du cancer prostatique varie entre 68 au Sénégal et 70 ans dans l'Afrique de sud. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans l'Afrique du nord avec un âge moyen de 72.8 ans en Tunisie [27], et 71.4 ans en Egypte [28].

Au Maroc et selon le registre du grand Casablanca, l'âge moyen est de 70.4 ans avec un taux d'incidence maximal au-delà de 75 ans.

### **C. La mortalité :**

Le cancer prostatique est la sixième cause de décès par cancer dans le monde avec plus 258000 décès en 2008. La mortalité a varié entre un taux d'incidence à 3/100000 en Asie centrale et 26.3/100000 dans l'Amérique de sud. Passant par 15.4/100000 dans l'Europe du nord, 9.9/100000 dans l'Amérique du nord et 6.2 dans l'Afrique du nord [19].

La mortalité induite par le CaP est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence.



**Figure19 :** Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

## **D. Les facteurs de risque :**

Malgré les progrès qui ont permis de mieux comprendre les mécanismes de développement des cancers, les causes du cancer de la prostate ne sont actuellement pas connues. Néanmoins, on a identifié des facteurs de risque qui semblent favoriser un cancer de la prostate [29].

L'âge constitue le premier des facteurs de risque de cancer de la prostate mais l'hérédité et l'exposition à certains produits joueraient aussi un rôle dans la survenue de la maladie.

### **1. Les facteurs de risque établis :**

#### **a. L'âge :**

C'est le facteur de risque le plus important. Le cancer de la prostate est exceptionnel avant l'âge de 40 ans. Il est découvert le plus souvent après 70 ans

#### **b. Facteurs familiaux et hérédité : [29]**

Dans certains cas, le cancer de la prostate semble être une véritable « affaire de famille ». Selon l'histoire familiale, un cancer de la prostate peut survenir sous trois formes :

- La forme sporadique, c'est-à-dire non héréditaire. C'est la forme la plus répandue.
- La forme familiale, c'est-à-dire lorsqu'il existe au moins deux cas de Ca P chez des apparentés du premier degré (père, frère) ou du second degré (grand père, oncle). Cette forme familiale représente 20 % des cancers de la prostate.

- La forme héréditaire, qui se définit par l'existence d'au moins 3 cas de Ca P chez des apparentés du premier degré (père ou frère) ou du second degré, ou de 2 membres de la famille diagnostiqués avant l'âge de 55 ans. Cette forme héréditaire représente 5 % des Ca P.

Des études sont en cours pour identifier les mutations génétiques favorisant le risque de survenue d'un cancer de la prostate.

A ce jour, plusieurs gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été étudiés mais aucune preuve les impliquant de façon certaine dans cette prédisposition n'a pu être mise en évidence de façon concluante

### **c. Facteurs hormonaux : les androgènes [18]**

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

Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux.

Le cancer de la prostate a la particularité d'être hormonodépendant.

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale.

#### **d. L'origine ethnique et géographique :**

De nombreuses études ont montré que le nombre de cas de cancer de la prostate est beaucoup plus important dans les pays d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord. Alors que dans les pays d'Asie du Sud-Est on constate le contraire, l'incidence de ce cancer est faible.

Il a été établi que les hommes d'origine afro-antillaise ont un risque accru de développer un cancer de la prostate.

#### **2 .Les facteurs de risque probable**

Il est possible que l'ensemble des conditions de vie du patient puissent contribuer au développement d'un cancer de la prostate. Mais l'analyse de tous ces facteurs est extrêmement complexe.

#### **a. Facteurs environnementaux :**

Le cancer de la prostate répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié. Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type ostrogénique. Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de cancer de la prostate chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone élevée [30].

### **b. Aliments à risque :**

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température [31]. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linoléinique) [32].

Une consommation importante de lait et de produits laitiers, pouvant contribuer à des apports élevés en calcium, est associée de manière probable à une augmentation du risque de cancer de la prostate.

### **3. Les facteurs protecteurs :**

Une relation probable a été établie entre une diminution du risque de cancer de la prostate et la consommation de certains aliments .

#### **a. Polyphénols du thé vert :**

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (*epigallocatechin-3-gallate* – EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement [33] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [34]. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

### **b. Phyto-estrogènes :**

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [35].

### **c. Lycopène :**

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

La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à 36 % selon les études [36,37].

### **d. Sélénium :**

Ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200 lg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer [38].

#### **e. Vitamine E :**

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme pro apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [39,40].

## **II .DIAGNOSTIC :**

Le plus souvent, le diagnostic du cancer de prostate se fait alors que le patient est **asymptomatique**.

### **A .Etude clinique :**

#### **1. Les signes fonctionnels :**

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

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

#### **2. Le toucher rectal :**

Le toucher rectal doit être systématiquement réalisé même si le PSA est normal. Il permet de suspecter un cancer de la prostate de la zone périphérique. Il peut donc être normal. L'aspect de la glande est apprécié.

Il doit être recherché :

- un nodule dur, irrégulier, non douloureux (pas forcément en relation avec un cancer) ;
- un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage.

Toute anomalie perçue au toucher rectal pose l'indication de la réalisation de biopsies de prostate.

### **3 .L'examen clinique**

L'examen clinique s'attachera à rechercher d'autres signes évocateurs du cancer de prostate ou d'une complication :

- palpation des fosses lombaires (contact lombaire ?) ;
- œdème d'un des membres inférieurs ;
- examen neurologique.

Le TR reste recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Un TR suspect (induration) est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA, sauf chez les patients dont l'espérance de vie est limitée.

## **B .Etude paraclinique :**

### **1. Biologie**

#### **a. Dosage du PSA total sérique :**

Le PSA est une protéine de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate puisque d'autres pathologies comme l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'inflammation ou l'infection vont modifier le taux sérique. La valeur normale du taux sérique du PSA est **inférieure** à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population tout âge confondu.

Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate et donc de l'âge il convient d'adapter le taux :

- < 3 ng/mL pour les hommes de 50 à 60 ans,
- < 4 ng/mL de 60 à 70 ans
- et de 5 ng/mL au-delà de 70 ans.

Une valeur du PSA supérieure à la normale doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées.

La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4 ng/ml. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 % [41]. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés.

### **b. Rapport PSA libre/PSA total :**

Le PSA peut dans le sang soit rester libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, la valeur seuil du rapport PSA L/T qui fait suspecter un cancer est le plus souvent de 15 % [41].

La réalisation de ce test est en seconde intention chez des patients ayant un PSA supérieur à la normale et chez qui une première série de biopsies a déjà été réalisée.

### **c. Cinétique du PSA : vitesse et temps de doublement**

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT). La PSAV correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/ml/an. Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de PSAV  $> 0,75$  ng/ml/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages.

Le PSADT correspond à l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. Le PSADT est un facteur pronostique important, souvent utilisé chez les patients en cours de surveillance ou présentant une récurrence biologique après traitement curatif. Plus le PSADT est court, plus la maladie est considérée comme agressive et à risque de

progression. Le calcul du PSADT se fait à partir de nomogrammes, le plus utilisé étant celui du Memorial Sloan- Kettering Cancer Center [42].

En ce qui concerne le cancer de la prostate, et avant la période diagnostic de la maladie, l'augmentation du PSAV de 2 ng/ml/an serait un facteur de gravité et de risque de récurrence précoce de la maladie après prostatectomie.

#### **d. PSA et index PHI :**

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées, comme le pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage de ces différentes formes de PSA pourrait avoir un intérêt discriminant en association avec le PSA total et libre [43]. Cependant, ces dosages sont coûteux, ne sont disponibles que dans certains centres et restent en cours d'évaluation.

L'index PHI intègre différents paramètres (taux de PSA total et libre) et la mesure du proPSA qui augmente en cas de cancer de la prostate [43]. Plus l'index PHI n'est élevé, plus le risque d'avoir un cancer de la prostate augmente. L'index PHI serait également corrélé à l'agressivité tumorale [44,45].

#### **e. Densité du PSA :**

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

Un résultat supérieur à 0.15ng/ml/cm<sup>3</sup> est évocateur du cancer.

### f. Score PCA3 :

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

Un score supérieur à 35 serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies. Des résultats prometteurs ont été rapportés pour la détection du cancer avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA [46].

Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives : le score PCA3 serait supérieur aux autres marqueurs (PSAT, PSAL/T et PSAV) pour réduire le risque d'une seconde série inutile [47]. Ce bénéfice disparaissait à partir de deux séries de biopsies négatives. Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique courante, car il est coûteux, peu diffusé et son bénéfice clinique reste à définir.

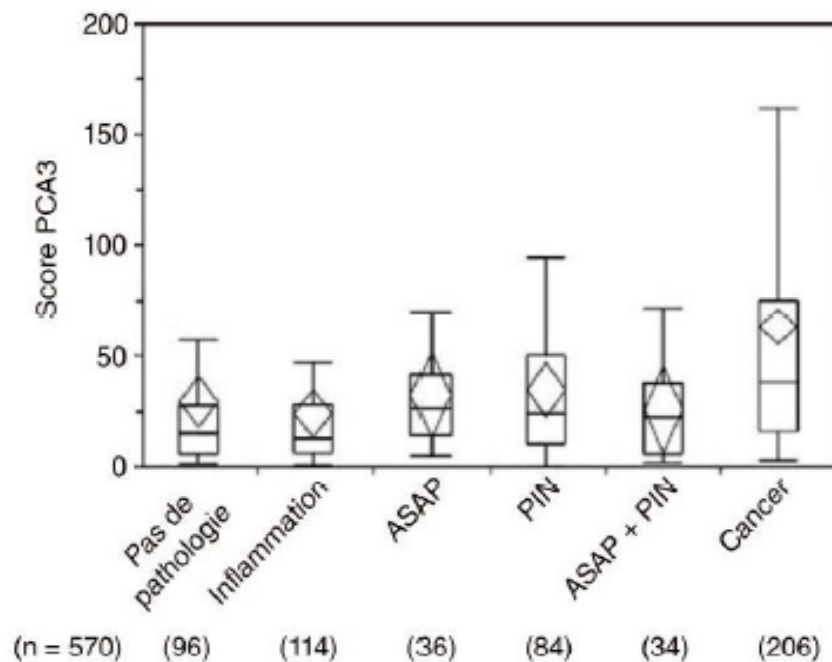
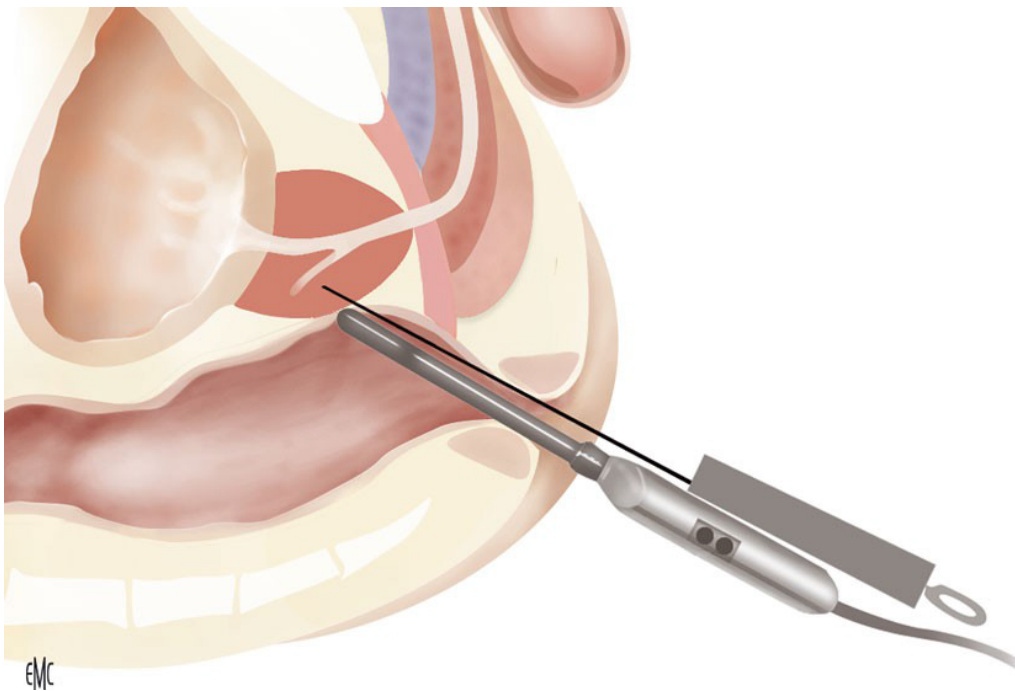


Figure20 : Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés .

## 2) Les biopsies de la prostate :

### a. Indication :

Les biopsies sont le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate. Elles sont donc indiquées en cas de suspicion de cancer sur le toucher rectal ou en cas de progression ou d'élévation du taux de PSA.



**Figure 21** : Biopsies échoguidées par voie transrectale[48].

Elles permettent de **faire le diagnostic de cancer** mais aussi de préciser son agressivité par plusieurs paramètres :

- le score de Gleason (degré de différenciation du cancer) ;
- le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées ;
- la longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies ;
- l'infiltration ou l'envahissement de la capsule et des espaces péri-prostatiques.

**b. Modalités de réalisation :**

L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies.

La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire.

Un ECBU est réalisé en cas d'antécédent ou de suspicion d'infection urinaire.

Les biopsies sont réalisées par échoguidage, par voie **transrectale**, sous anesthésie locale (ou rarement générale), sous **antibioprophylaxie** et après lavement rectal. (prise unique de fluoroquinolones de 2<sup>ème</sup> génération (deux comprimés à 200 mg) par voie orale)

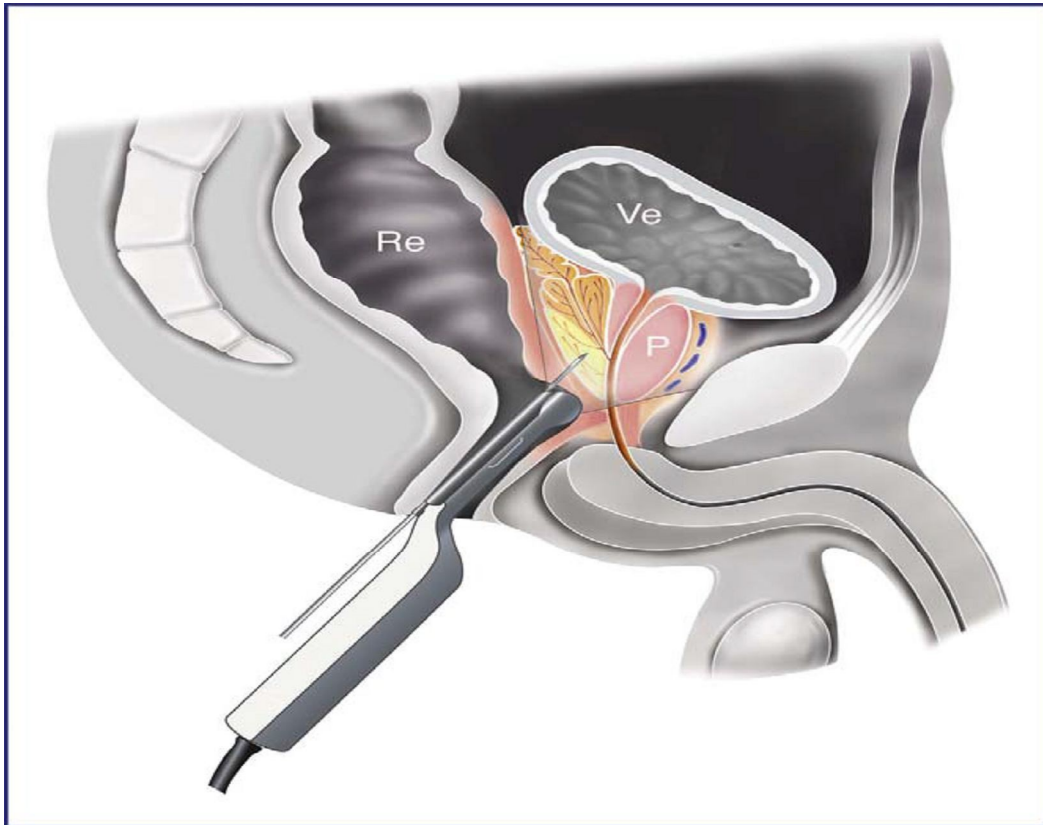
Le patient est en décubitus latéral gauche ou en position gynécologique, l'examen commence par un toucher rectal suivi d'un contrôle échographique afin de repérer la prostate en coupe sagittale et frontale et analyser son échostructure.

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

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies [49].



**Figure 22** : Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate. Sonde d'échographie avec guide de ponction (A). Aiguille de ponction avec pistolet automatique (B).



**Figure 23** : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Ve : vessie.

### **c. Schéma de la première série de biopsies :**

En l'absence d'anomalie clinique (stade T1c) ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma à 12 prélèvements est recommandé.

Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. Lorsque le TR et le PSA sont suspects d'un cancer localement avancé, étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique  $\geq$  T3b) et de maladie très évolutive, le nombre de biopsies peut être réduit et un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant [49].

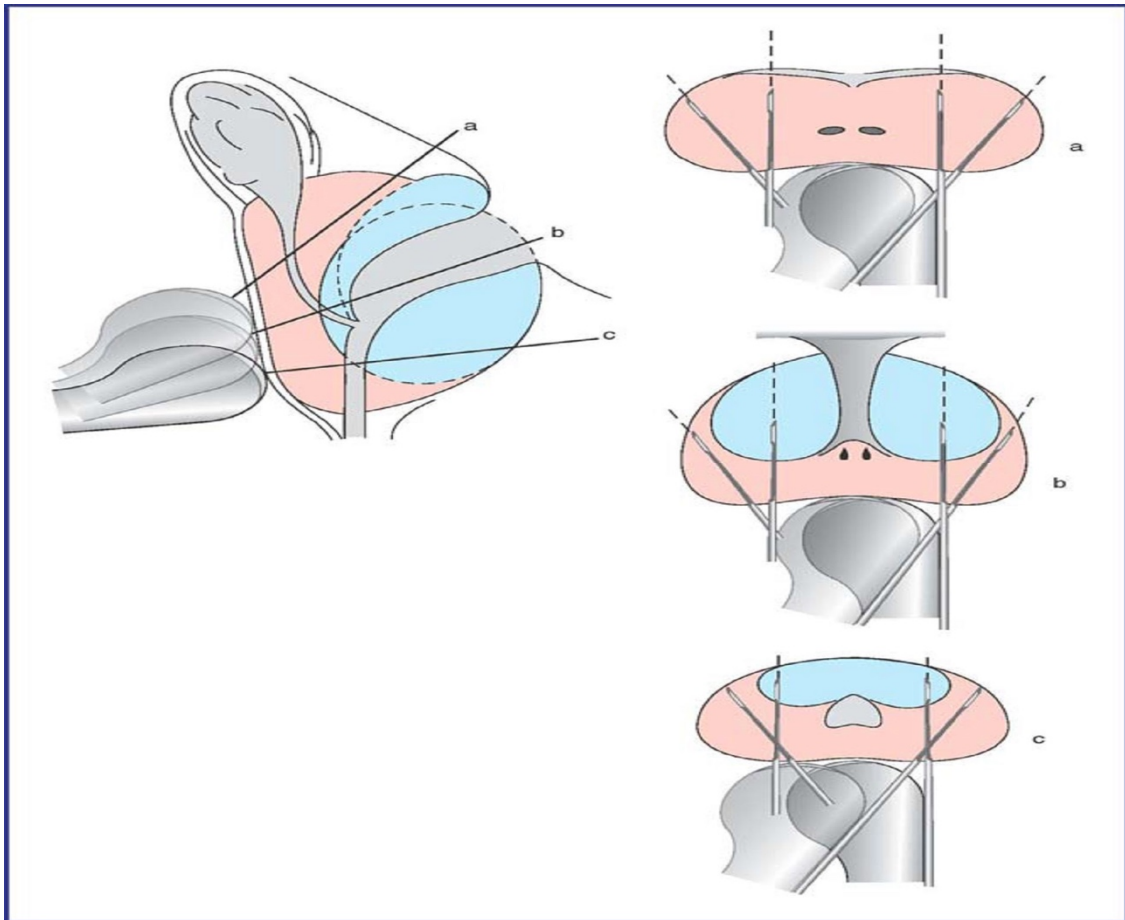
### **d. Schéma de la deuxième série de biopsies : [41]**

En cas d'atypie : ASAP ou de doute diagnostique sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois .

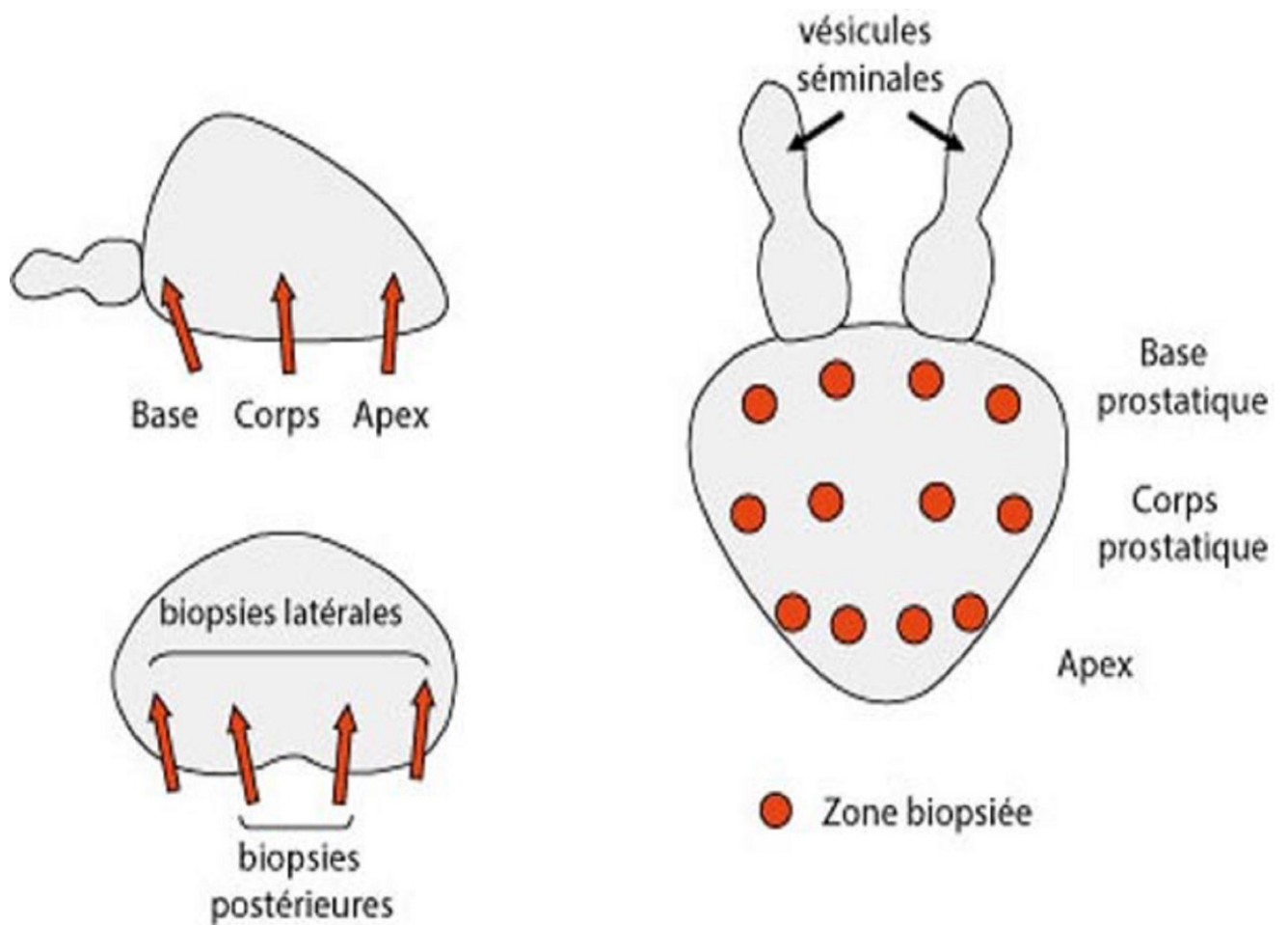
Dans cette situation, le taux de détection du cancer par la deuxième série de biopsies est d'environ 40 %.

En cas de lésions isolées de PIN de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée, sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un schéma à 12 biopsies, s'il existe une augmentation persistante du PSA ou si une anomalie apparaît au toucher rectal .

Le délai entre les séries de biopsies et le schéma de la deuxième série ne sont pas définis. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur, la deuxième série doit inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition en plus du schéma standard des 12 biopsies.



**Figure 24** :Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les prélèvements se font au niveau de chaque secteur postérieur, à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate, (site médiolobaire) et latéralement (site latéral), suivant l'axe postéro antérieur de la sonde, oblique vers le haut. La sonde est tournée de 180° sur son axe pour biopsier le lobe controlatéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en rose). Les biopsies médiolobaires prélèvent la zone périphérique et la zone de transition antérieure (en bleu).



**Figure 25** : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

### **e. Complications :**

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

- rétention d'urine ;
- douleurs périnéales ;
- malaise vagal, hypotension ;
- prostatite aiguë (2 % des biopsies), septicémie, décès par choc septique
- complications hémorragiques (urétrorragie, rectorragie, hémospemie, hématurie) en particulier chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.

### **f. Résultats anatomopathologiques :**

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

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

Aussi, l'existence d'une extension extracapsulaire ou engainement périnerveux sont des facteurs prédictifs de cancer localement avancé et doivent être mentionnés [49].

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

Selon les recommandations de l'AFU 2010, la présence d'atypie cellulaire sans foyer carcinomateux décelable doit faire pratiquer une deuxième série de biopsie, comportant 4 à 6 prélèvements additionnels au niveau de l'apex antérieur et de la zone transitionnelle en plus du schéma standard à 12 biopsies [49].

### **3. Résection trans-urétrale de la prostate**

Parfois le diagnostic de cancer est posé fortuitement sur des copeaux de résection à l'occasion d'une résection endoscopique trans-urétrale d'un adénome prostatique ou encore sur pièce d'adénomectomie, le risque atteint 11% [50].

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

### **C .Diagnostic positif :**

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

## **D. Bilan d'extension :**

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

La tumeur est ensuite classée selon la classification TNM.

### **1. Bilan d'extension clinique :**

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

Par contre l'extension locorégionale est assez clairement appréciée. Ainsi, une infiltration des vésicules séminales, de la base vésicale, du rectum, de l'apex prostatique, voire un blindage pelvien peuvent être précisés rien qu'à l'examen clinique [51] .

### **2 .Bilan d'extension paraclinique :**

#### **a. PSA :**

Le PSA est corrélé au stade du cancer et au volume tumoral. En effet, 70 à 80% des patients auront un cancer localisé à un taux de PSA < 4ng/ml, et seulement 50% lorsque ce taux est compris entre 4 et 10 ng/ml. En parallèle, 50% des patients auront une extension extra prostatique à des valeurs de PSA >10ng/ml, et 20% auront des métastases ganglionnaires au-delà de 20ng/ml [52] .

## **b. Les biopsies prostatiques :**

L'envahissement périnerveux et l'extension extra capsulaire biopsique sont présents dans 18-36% des biopsies et sont prédictifs de l'extension extra prostatique dans 50% des cas. Le nombre de biopsies positives et la longueur du tissu tumoral sont faiblement corrélés au volume de cancer.

## **c .Imagerie :**

### **c-1 .TDM abdomino-pelvienne :**

Le scanner abdomino-pelvien fait partie des examens recommandés dans le bilan d'extension du cancer de la prostate. Il peut mettre en évidence des adénopathies pelviennes et rétro péritonéales ou des lésions osseuses **ostéocondensantes**. Il peut aussi mettre en évidence d'autres pathologies tumorales.

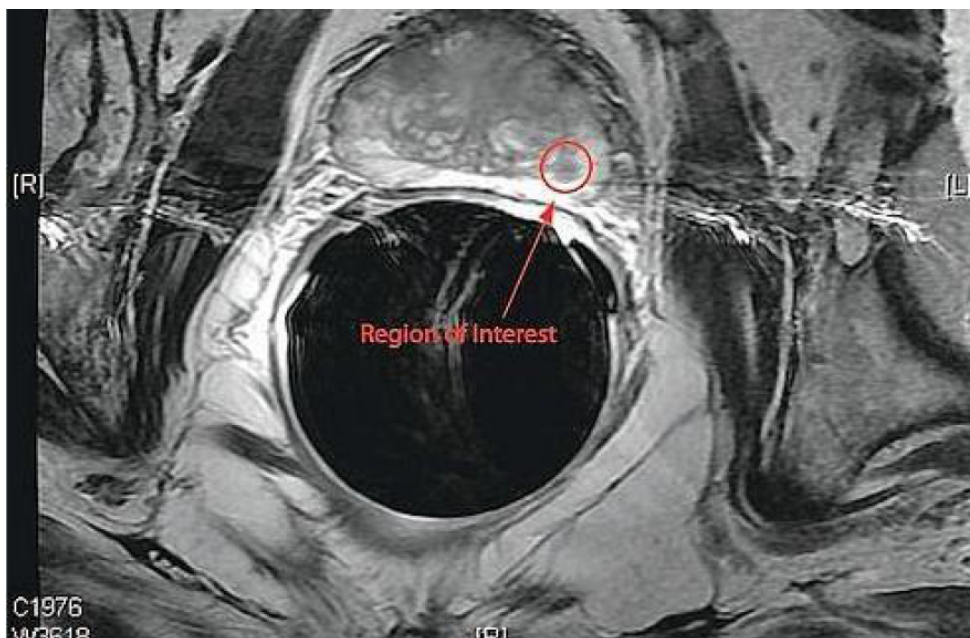
### **c-2 .IRM :**

#### **➤ IRM pelvienne :**

Son rôle essentiel est de diagnostiquer une extension extra capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries [53]. L'inflammation, l'hémorragie post biopsie et l'expérience de l'opérateur affectent négativement cette fiabilité. Alors que la spectroscopie en améliore le rendement en combinant l'imagerie à l'étude du métabolisme tissulaire.

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

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



**Figure 26** : extension extra-prostatique postéro-latérale droite [53] .

### ➤ **L'IRM du squelette :**

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

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

Actuellement, il est admis qu'une IRM du rachis, du bassin et mi-fémur permet de faire le diagnostic de métastase osseuses dans 100% des cas.

### **c-3 .Scintigraphie osseuse :**

Du fait de la fréquence de la dissémination osseuse, la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au Technetium-99 est l'examen de choix pour la détection des métastases osseuses d'origine prostatique : son taux de faux-négatifs est de l'ordre de 1 %. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition des métastases visibles à la radiographie. Dans l'évaluation initiale de la maladie, elle est indiquée dans tous les cas de douleurs osseuses, mais également très largement pour les patients dont le taux de PSA est supérieur à 10ng/ml. En dessous de ce taux, les fréquences observées de métastases osseuses sont inférieures à 3% [54].

#### **c-4. PET-Scan à la choline :**

En cours de développement, cette technique semble être un examen prometteur notamment dans la détection précoce de récurrence de cancer de prostate sous la forme de métastases ganglionnaires ou viscérales. Elle reste inférieure à la scintigraphie osseuse pour le diagnostic ou le suivi des métastases osseuses. La technique est d'autant plus sensible et spécifique que le taux de PSA est supérieur à 2 ng/mL en cas de progression biologique après un traitement local. Le PET-Scan n'est pas recommandé actuellement.

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de préciser les indications thérapeutiques.

La tumeur est ensuite systématiquement « classée » à l'aide de la classification TNM.

#### **E. Stadification tumorale :**

Le cancer de la prostate peut être :

- ✓ Localisé ou intracapsulaire : au stade initial, les lésions intra glandulaires cancéreuses ou néoplasies intraépithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique ;
- ✓ Non localisé ou extra capsulaire : les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares) » [55].
- ✓ On distingue 4 stades différents de cancer de la prostate selon la classification internationale TNM avec :

- ✓ le cancer de la prostate localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique (T1/T2, N0,M0) ;
- ✓ Le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents ; sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance (T3/T4, N0-x, M0) ;
- ✓ Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne (tous T, cN1/pN1, M0) ;

Le cancer de la prostate métastatique, avec une (ou plusieurs) métastase(s) à distance (tous T, tous N, M1) [56].

### **1. Classification TNM 2010 :**

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

**a. Classification clinique :** Classification TNM 2010(non modifiée en 2015) [57]

T : Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : Absence de tumeur

- T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
  - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason  $< 7$  ou absence de grade 4 ou 5
  - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason  $> 7$  ou présence de grade 4 ou 5
  - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
  - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
  - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2lobes.
  - T2c : tumeur atteignant les 2 lobes.
- T3 : extension au- delà de la capsule
  - T3a : extension extra- capsulaire uni-ou bilatérale.
  - T3b : extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale.
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)

**N : ganglions régionaux**

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

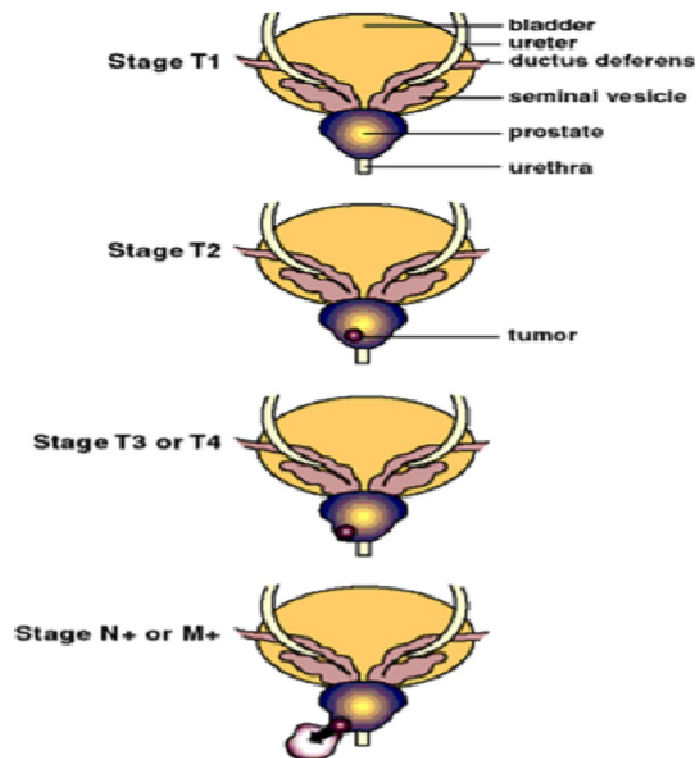
**M : Métastases à distance**

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

**b. Classification anatomopathologique (pTNM) :**

- pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
  - pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins.
  - pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe.
  - pT2c : Atteinte des deux lobes.
- pT3 : extension extraprostatique

- pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical
- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)



**Figure 27 :** Stade clinique .Stage = stade, bladder = vessie, ductus deferens = canal déférent, seminal vesicle = vésicule séminale, urethra = urètre

### **c. R : reliquat tumoral postopératoire**

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

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser). Il est alors précisé sur le compte rendu anatomopathologique la longueur de la marge, ce qui est un critère pronostique reconnu
- R2 : reliquat macroscopique

### **2. Classification de D'Amico :**

D'Amico a ainsi proposé une classification des formes localisées de cancer de la prostate en fonction de leur risque évolutif. Cette classification fait référence aujourd'hui. Elle établit 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé.

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

- **risque faible** : PSA < 10 ng/mL ET score de Gleason  $\leq$  6 ET stade clinique T1c ou T2a.
- **risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
- **risque élevé** : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason  $\geq$  8 ou stade clinique T2c.

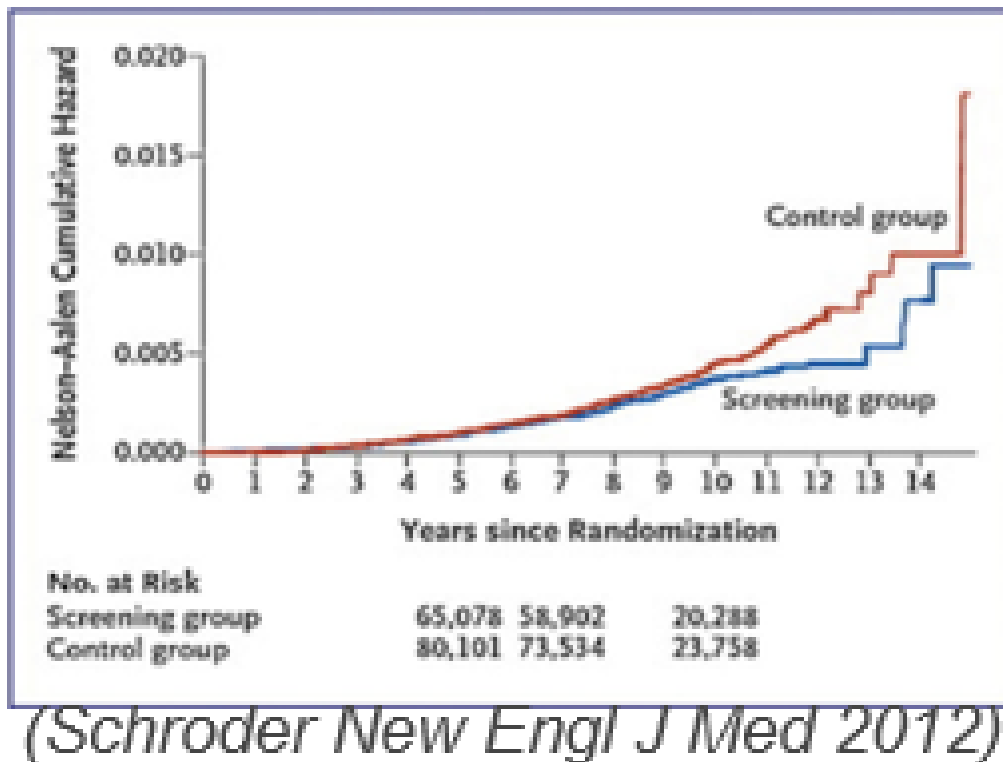
### **III. DEPISTAGE :**

Le dépistage du cancer de la prostate a fait l'objet d'une nouvelle discussion en 2012 ; à la suite des résultats réactualisés et contradictoires des 2 grandes études randomisées PLCO cancer screening et ERSPC [58,59] et à la recommandation de l'USPSTF qui préconisait de ne plus recourir au dosage du PSA, en raison du risque de surdiagnostic et surtout de surtraitement [60].

En France, l'HAS a confirmé en 2010 qu'il n'y avait pas de justification à la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA qui reste actuellement non recommandé. En 2012, l'HAS a souligné l'absence d'intérêt démontré de la mise en œuvre d'un dépistage systématique organisé par dosage du PSA dans une population d'hommes considérés à haut risque, comme elle l'avait déjà signifiée pour la population générale [61].

L'AFU recommande une détection précoce individualisée du cancer de la prostate avec une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liés aux différentes stratégies de prise en charge avec pour objectif essentiel de ne pas méconnaître un cancer agressif. Cette position permet de limiter la détection du cancer de la prostate et la pratique des biopsies prostatiques aux hommes à risque de développer une maladie agressive au cours de leur vie [62]. La détection est fondée sur le toucher rectal et le dosage du PSA total chez les hommes sans poly pathologie à partir de 50 ans.

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



**Figure 28** : Courbes de survie des hommes inclus dans un programme de dépistage européen (homme dépisté « screening group » randomisé contre non-dépisté « control group ») montrant un avantage au-delà de 10 ans de suivi.

L'EAU propose dans ses dernières recommandations [63] :

- de faire un premier dosage à 40-45 ans. Une valeur de PSA  $\geq 1$  ng/ml à 45 ans et une valeur de PSA  $\geq 2$  ng/ml à 60 ans sont associées à une augmentation significative du risque de mortalité spécifique et du risque de diagnostic de cancer de la prostate avancé ou

métastatique même 25 ans après ce premier dosage. Il a été démontré que les hommes avec une valeur de PSA  $\geq 2$  ng/ml à 60 ans avaient 26 fois plus de risque de mourir d'un cancer de la prostate ;

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

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

## **IV. PRINCIPES THERAPEUTIQUES : TRAITEMENT DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE**

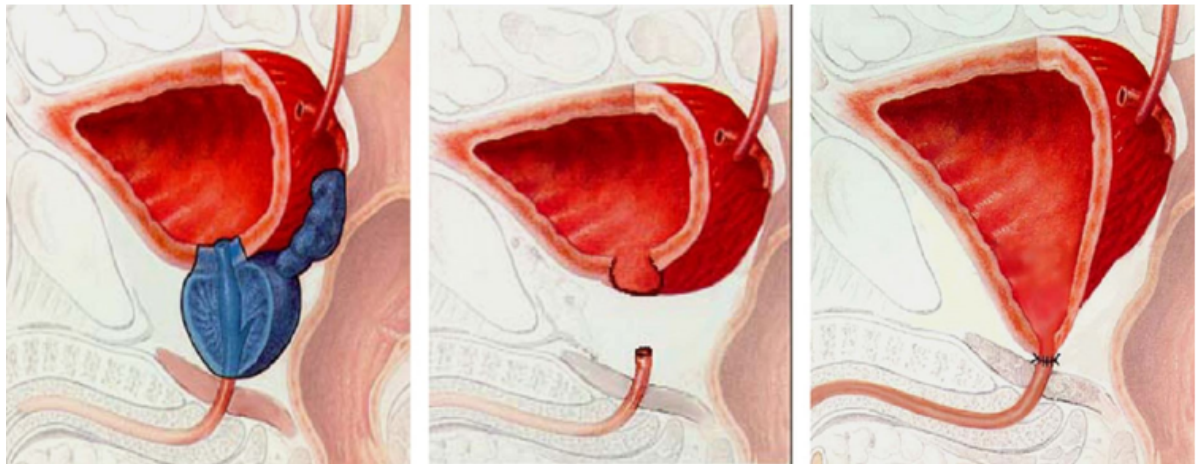
La décision d'un traitement ou d'une prise en charge du cancer de la prostate passe obligatoirement par une discussion au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire réunissant urologues, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes et onco-géiatres.

### **A. Prostatectomie radicale**

La première PR pour cancer a été réalisé par voie périnéale en 1902. En 1945, Millin décrivait la voie d'abord rétropubienne de la prostate. Ce n'est qu'en 1983, soit 38 ans après, que Walsh a défini de manière beaucoup plus précise et reproductible les bases de cette chirurgie qui était restée jusqu'alors confidentielle et à très haut risque hémorragique [65].

Sa technique reposait sur étude anatomique précise du sphincter urétral et des bandelettes vasculo-nerveuses où cheminent les nerfs érecteurs, expliquant leur rapport avec la prostate et l'urètre et la manière de les préserver.

La PR correspond à l'ablation totale de la glande prostatique mais également des vésicules séminales situées à sa base. Une fois la glande prostatique retirée, une anastomose est réalisée entre la vessie et l'urètre.



**Figure 29** : Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale .

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

Au début de notre pratique, Chaque patient candidat à une PR pour cancer cliniquement localisé de la prostate était évalué systématiquement à l'aide d'une IRM pelvienne et une scintigraphie osseuse. Dans les dernières années la scintigraphie n'était demandée que chez les patients symptomatiques, ou présentant des signes de cancer à risque intermédiaire ou à haut risque.

Après une évaluation pré-anesthésique et une discussion collégiale du dossier par le staff du service, le patient est programmé.

Le patient est hospitalisé la veille de l'intervention et un nouvel examen clinique est réalisé et un bilan préopératoire est demandé (Groupage avec demande de sang, bilan d'hémostase, NFS et Ionogramme). Le patient aura une dernière discussion bilatérale avec son chirurgien afin de rediscuter pour une dernière fois le déroulement de l'intervention et de ses complications potentielles. Cette discussion est parfois décisive car elle permet dans de rares situations de voir le patient renoncer à la chirurgie ouverte et opter pour une

autre modalité thérapeutique notamment la radiothérapie. Une préparation digestive du patient est habituellement pratiquée en préopératoire, ainsi qu'une douche et un rasage de la région pubienne.

Une fois dans la salle opératoire, le patients est pris en charge par les anesthésistes qui procèdent généralement à la mise en place d'une péridurale avant l'anesthésie générale. Le patient est alors installé en position d'hyperlordose légère grâce à un billot externe, qui est placé sous les fesses du patient afin d'ouvrir la région pelvienne et d'agrandir le champ opératoire (**Figure 30**). Après un badigeonnage large à la Bétadine concentrée sur la région pubienne et étendu aux organes génitaux externes , les champs stériles de protection sont mis en place, permettant ainsi de placer une sonde vésicale à demeure de 16 ou 18 Ch (**Figure 31**).



**Figure 30** : Patient en position d'hyperlordose de décubitus dorsal

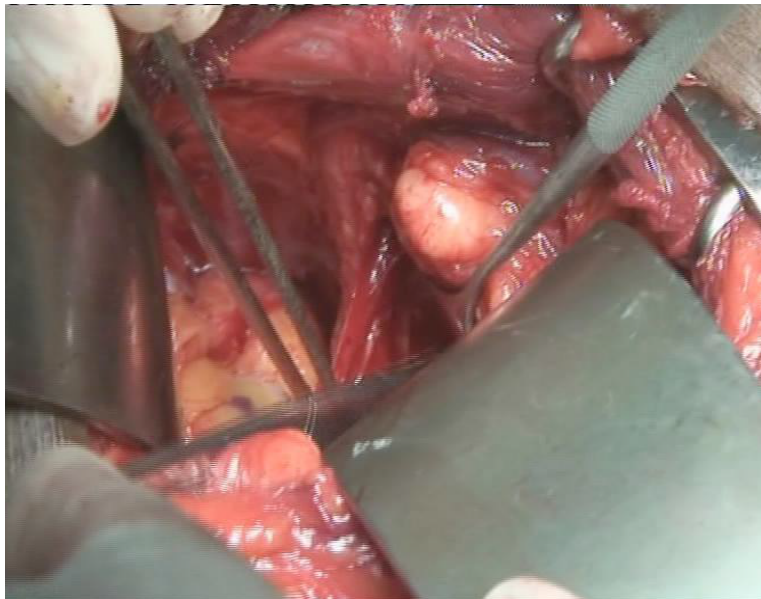


**Figure 31** : Mise en place d'une sonde vésicale dans le champ opératoire en préopératoire

Une incision médiane sus-pubienne et sous ombilicale (**Figure 32**) permet d'exposer les deux muscles grands droits de l'abdomen et repérer la ligne blanche qui permet d'accéder à la loge vésicale et à l'espace sous péritonéal de Retzius, grâce à un décollement doux à la main et éventuellement à l'aide d'un tampon monté. L'exposition des veines iliaques externes latéralement à l'aide d'un écarteur autostatique et des valves de Leriche, permet d'aborder le premier temps opératoire qui consiste à réaliser une lymphadenectomie ilio-obturatrice des deux côtés (**figure 33**).



**Figure 32** : incision pubienne sous ombilicale



**Figure 33** : Exposition des vaisseaux iliaques externes  
et de l'aponévrose pelvienne profonde

La lymphadenectomie ilio-obturatrice est réalisée systématiquement chez tous les patients avant PR.

Les dissections des lymphatiques pelviennes sont amorcées au ciseau par une moucheture du feuillet recouvrant la veine iliaque externe. On procède après au refoulement du feuillet épais cellulo-ganglionnaire situé au-dessous de la veine iliaque externe, au-dessus du nerf obturateur et en avant de l'artère hypogastrique (**Figure 34**). La lymphostase est réalisée au fur et à mesure soit par des clips métalliques soit par du fil résorbable 3.0.

Les limites et l'étendue du curage ganglionnaire pelvien varient en fonction du chirurgien et du stade clinique du cancer de la prostate. Dans la majorité des cas nous nous limitons à un curage ilio-obturateur standard qui se termine au niveau de la bifurcation iliaque primitive.

Le deuxième temps opératoire consistait à réaliser une incision latéro-prostatique des deux côtés sur le fascia endo-pelvien à distance de la prostate et le plus près possible des fibres du releveur de l'anus pour exposer l'apex prostatique et l'urètre.



**Figure 34** : Tissu celluloganglionnaire ilio-obturateur

Les muscles releveurs de l'anوس sont alors décollés et refoulés latéralement par un petit tampon monté pour libérer les faces latérales de la prostate et l'urètre. La dissection se fait au ciseau de Metzenbaum en évitant toute coagulation afin de préserver les bandelettes vasulo-nerveuses de la prostate qui sont très proches.

La section du plexus veineux de Santorini commence par la réalisation d'un point en « X » large avec du fil résorbable 0 sur la face antérieure de la prostate pour contrôler le retour veineux. Une coagulation section des ligaments pubo-prostatiques latéraux permet de mieux exposer le plexus veineux dorsal de Santorini. A l'aide d'un dissecteur à extrémité mousse, on passe un fil résorbable 0 pour prendre toute l'épaisseur du fascia pré-prostatique qui contient les branches constitutives du plexus veineux dorsal. La section du plexus de Santorini est réalisée au bistouri électrique le plus près du point d'hémostase afin d'éviter d'éventuelles marges chirurgicales positives surtout au niveau de l'apex de la prostate.

Après le contrôle du plexus veineux de Santorini, on procède à la section de l'hémicirconférence urétrale antérieure au bistouri froid. La section à ce niveau est verticale, à 1 mm de l'apex de la prostate pour éviter toute marge chirurgicale et minimiser le risque de lésion du sphincter strié . On incise franchement jusqu'à la sonde urétrale. Les fibres musculaires striées sont de couleur rougeâtre et de consistance souple. Une section dans le tissu prostatique est facilement reconnue grâce à la consistance rigide et la couleur blanchâtre du tissu prostatique, poussant éventuellement à refaire la tranche de section.

La sonde urétrale est saisie par une pince de Bengolea et son extrémité distale introduite dans le champ opératoire. La section de la sonde est faite le plus loin possible au ciseau droit après avoir clampé son extrémité par une pince de JL Faure.

La section de l'hémi-circonférence postérieure de l'urètre est alors faite au bistouri froid. Lorsque le sphincter strié est sectionné, il se rétracte vers le plancher pelvien et laisse apparaître une lame fibreuse sur laquelle il s'insère, c'est le fascia de Denonvilliers. Une incision médiale transversale au bistouri électrique permet de passer entre les deux feuillets du fascia de Denonvilliers, entre prostate et rectum, pour aborder la face postérieure et les vésicules séminales. La dissection au ciseau de Metzenbaum dans cet espace est généralement facile quand on est dans le bon plan, par contre elle devient très difficile dans le cas contraire.

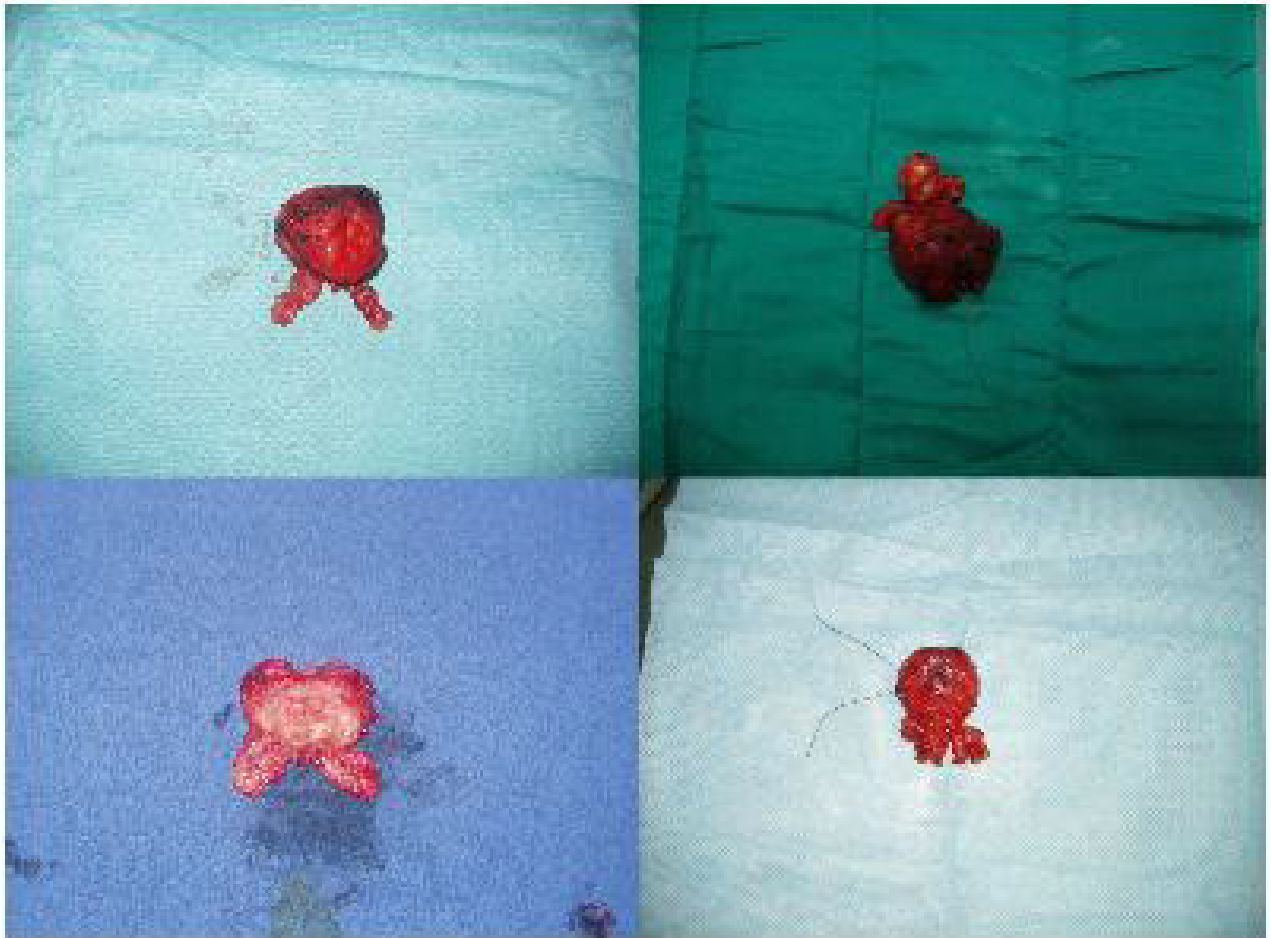
Le temps opératoire suivant est très important pour les cas où une préservation des bandelettes neuro-vasculaire est envisagée. Les lames nerveuses longent les parois antérolatérales du rectum dans les lames sacro-recto-genito-pubiennes. Ce fascia latéro-prostatique, d'abord accolé au fascia prostatique sur toute la face latérale de la prostate, se sépare de ce dernier au niveau de l'angle postérolatéral, pour recouvrir la lame nerveuse. On évite donc d'exercer une traction importante sur la sonde pour exposer l'apex, et pour éviter le déchirement de la lame nerveuse qui est très fragile.

On procède d'abord par soulever ce fascia avec un dissecteur à pointe ultrafine, en commençant à quelques millimètres de l'apex, là où il s'individualise. Il est incisé secondairement aux ciseaux. Cette manœuvre est répétée plusieurs fois jusqu'à la base de la prostate, là où le fascia est beaucoup plus épais et presque toujours dédoublé. La libération de la face latérale de la prostate et de la vésicule séminale est réalisée de façon identique du côté controlatéral. Une pince à disséquer saisit la vésicule séminale recouverte du feuillet antérieur du Denonvilliers, et les ciseaux de Metzenbaum décollent progressivement cet espace intervésicoséminale en restant toujours au contact du

plan séminal. De la même manière on procède à la dissection de la vésicule séminale controlatérale. Un dissecteur est ensuite introduit dans ce plan intervésicoséminal, permettant de laisser un lacs en repère qui va guider la section au niveau du col de la vessie surtout quand une préservation de celui-ci est envisagée. Le ballonnet de la sonde de Foley est refoulé vers le fond de la vessie et la dissection est amorcée par la face latérale droite du col. La zone de section étant exposée par une légère traction sur les deux bouts du lacs et une reclinaison de la prostate d'un côté et de la vessie de l'autre par deux pinces de De Bakey, permet d'effectuer une section vésicoprostatique latérale à la pointe du bistouri électrique sur le lacs-guide tendu par l'opérateur. La muqueuse urétrale postérieure est incisée, et le lac tendu va guider la section en conservant ad integrum les fibres musculaires postérieures du col vésical. La traction de la prostate par la sonde de Foley permet d'exposer le bloc séminodéférentiel, recouvert du feuillet pré séminal du fascia de Denonvilliers, qu'il faut conserver au contact des vésicules Séminales.

L'examen de la pièce opératoire (**Figure 35**) enlevée est réalisé à ce temps, afin de vérifier la qualité macroscopique de l'exérèse, en portant une attention toute particulière à l'apex. La section doit être à distance du tissu glandulaire, et l'on doit pouvoir identifier l'extrémité du fascia de Denonvilliers.

En cas de préservation nerveuse, on vérifie systématiquement l'absence d'effraction capsulaire postérolatérale.



**Figure 35 :** Examen de la pièce opératoire de la prostatectomie radicale  
Jusqu'à aujourd'hui la prostatectomie totale par laparotomie, reste la référence.

Ce geste opératoire efficace en terme carcinologique mais non indemne des effets secondaires multiples, surtout il supprime dans un grand nombre de cas la fonction de l'appareil génitale de l'homme avec une fréquence non négligeable de dysfonction érectile qui oscille entre 29% et 100% [66].

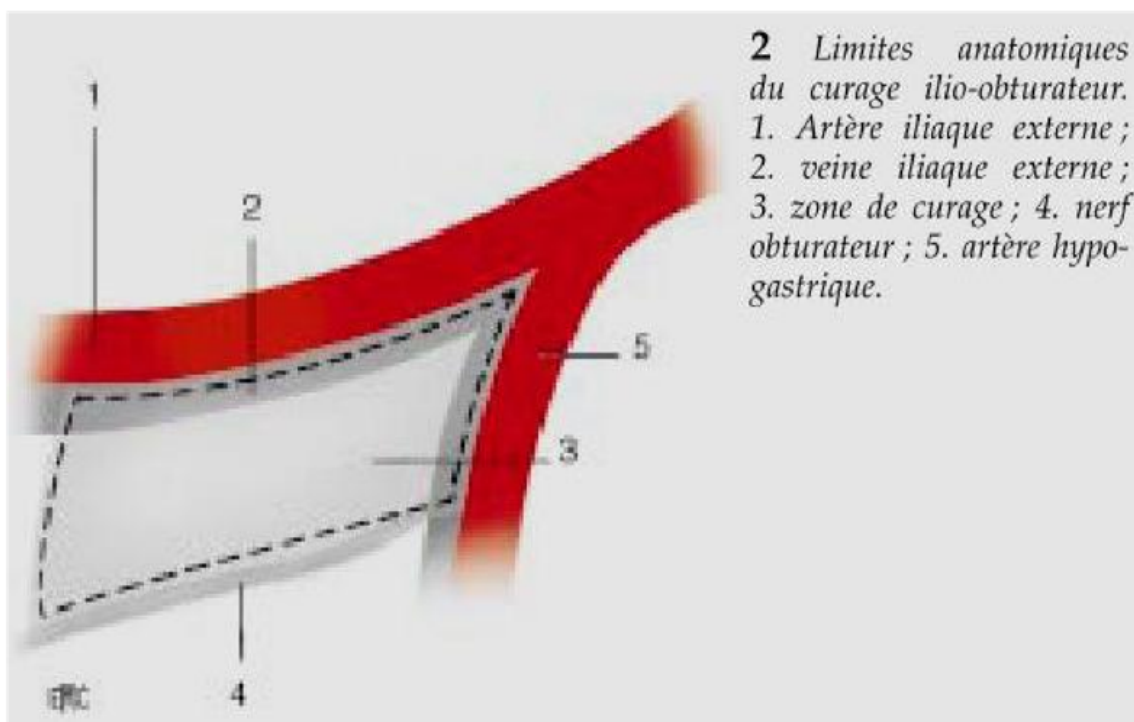
Les effets secondaires de la chirurgie sont :

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

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

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate peut être limité ou étendu en fonction du groupe à risque du cancer. Le curage ganglionnaire limité concerne le groupe ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral. Le curage ganglionnaire étendu associe au curage ilio-obturateur, un curage iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation iliaque. Le curage étendu est réservé aux patients ayant un cancer de risque intermédiaire et élevé, et permet

le doublement du nombre de ganglions prélevés (et identifiés). Il n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs de risque faible où ce taux est estimé à moins de 7 % [67,68]. En cas de curage étendu, le risque de complications est évalué entre 2 % et 51 % [69]. Si l'existence de plus de deux adénopathies semble être un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'effraction capsulaire ganglionnaire, le rôle thérapeutique du curage sur la survie sans progression biologique et sur la survie spécifique est controversé [69,70,71].



**Figure 36** : limites anatomiques du curage ganglionnaire.

## B. Traitement à base de radiothérapie :

### 1. Radiothérapie adjuvante à la prostatectomie radicale

Le risque de récurrence biochimique après prostatectomie locale est de 15 à 40% [72]. Ce qui justifie le recours au traitement adjuvant. Ce risque est parfaitement évalué par la classification d'Amico, qui permet de sélectionner au mieux les patients à risque.

Le choix du traitement dépend du type de récurrence suspectée, locale nécessitant la radiothérapie ou à distance faisant appel à l'hormonothérapie (figure 37).

Ainsi, en cas de risque local, la radiothérapie a démontré son intérêt en terme de diminution du risque de la récurrence biologique [73].

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

**Figure37** : les critères prédictifs de type de récurrence selon Jhaveri et Al [74] .

## **2. La radiothérapie externe à visée curative en première intention :**

Trois essais prospectifs randomisés, l'étude du SWOG 8794 [75], l'étude de l'EORTC 22 911 [76] et l'étude de l'AROW 9602 [77], concluent à l'efficacité de la radiothérapie curative dans le groupe intermédiaire de D'Amico.

La radiothérapie consiste en l'irradiation guidée par l'image de la loge prostatique par une dose de 76–78 Gy. Il s'agit aussi d'un traitement curateur. Elle est aujourd'hui utilisée selon une technique **conformationnelle tridimensionnelle**, et a pour but de diminuer les effets secondaires liés à l'irradiation des organes adjacents.

Les patients peuvent cependant se plaindre de :

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

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

La classification de D'Amico est communément utilisée par les médecins impliqués dans la prise en charge des cancers de la prostate. Elle permet de classer ces cancers selon 3 niveaux de risque de progression de la maladie en s'appuyant sur 3 critères :

- le stade T clinique (toucher rectal) de la classification TNM ;
- le score de Gleason ;
- le taux de PSA.

Un cancer de la prostate est considéré de faible risque s'il associe l'ensemble des critères suivants :  $T < T2b$ , score de Gleason inférieur à 7 et PSA inférieur ou égal à 10ng/ml. Il est classé en risque intermédiaire si au moins un des critères suivant est retrouvé :  $T = T2b$  et/ou score de Gleason égal à 7 et/ou PSA entre 10 et 20 ng/ml. Enfin, une tumeur prostatique est considérée à haut risque dès que l'un des critères suivants est retrouvé :  $T > T2b$  et/ou score de Gleason supérieur à 7 et/ou PSA supérieur à 20 ng/ml. Les indications de traitement par chirurgie, radiothérapie, curiethérapie et hormonothérapie varient selon cette classification. La place de la radiothérapie dans le traitement des cancers de la prostate de risque intermédiaire est importante. Elle peut être proposée seule ou en association avec une hormonothérapie et/ou une curiethérapie.

#### **Association radiothérapie et hormonothérapie :**

Afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie externe, l'association d'une hormonothérapie a été proposée[78]. L'objectif de cette combinaison était de potentialiser l'effet de la radiothérapie dans les volumes irradiés et de proposer un traitement actif sur la maladie métastatique parallèlement au traitement local par radiothérapie.

Dans une étude de phase III, conduite par A.V. D'Amico et al, 206 patients ont été randomisés entre une radiothérapie seule à la dose de 70 Gy (technique conformationnelle en 3D) et la même irradiation associée à un blocage

androgénique complet (acétate de leuproréline ou goséréline + flutamide) pour une durée de 6 mois. Les patients étaient atteints d'un cancer de la prostate localisé (T1b à T2b), avec un score de Gleason supérieur ou égal à 7 et/ou un taux de PSA situé entre 10 ng/ml et 40 ng/ml. La majorité des patients présentait un cancer de la prostate de risque intermédiaire (85 % de score de Gleason < 8 et 87% de taux de PSA ≤ 20 ng/ml). À 5 ans, la survie globale est augmentée de 78 % à 88 % par l'association radiothérapie/hormonothérapie (p = 0,04). La survie sans hormonothérapie de rattrapage était de 82 % dans le bras radio-hormonothérapie contre 57 % dans le bras radiothérapie seule (p = 0,002).

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

Dans l'essai RTOG 94-08, 1 979 patients ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie à la dose de 66,6 Gy à 68,4 Gy seule ou combinée à un blocage androgénique complet (flutamide + goséréline ou acétate de leuproréline), débuté 2 mois avant la radiothérapie et poursuivi pendant 4 mois. Tous les patients avaient un PSA inférieur ou égal à 20 ng/ml et une lésion T1 ou T2. Le score de Gleason était inférieur à 7 pour 61 % des patients. Avec un

suivi médian de 9,1 ans, la survie globale estimée à 10 ans était augmentée, allant de 57 % à 62 % ( $p = 0,03$ ), par l'association avec l'hormonothérapie. Les survies spécifiques, sans évolution métastatique et sans progression biologique, étaient de même significativement améliorées par l'hormonothérapie. Des biopsies de contrôle ont été réalisées chez 439 patients dans le bras radio-hormonothérapie et chez 404 dans le bras radiothérapie seule. Les taux de biopsies positives étaient respectivement de 20 % et 39 % ( $p < 0,001$ ), confirmant un bénéfice en termes de contrôle local de la maladie. Une analyse par sous-groupes a montré que les risques intermédiaires tiraient le plus grand bénéfice de l'association hormonothérapie-radiothérapie, une augmentation de la survie globale à 10 ans de 54 % à 61 % ( $p = 0,03$ ) étant constatée, alors que ce bénéfice n'est pas retrouvé pour les cancers de la prostate de bas risque.

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

### **Radiothérapie à dose élevée dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire**

Plusieurs études ont suggéré qu'il pourrait exister une relation dose/réponse pour le cancer de la prostate. En 1988, G.E. Hanks et al. ont analysé rétrospectivement, sur 1 516 patients traités par radiothérapie externe, l'effet de la dose sur le contrôle local. Ils ont observé qu'une dose d'irradiation supérieure à 70 Gy semblait donner un meilleur contrôle local pour les cancers de stade C. Sur une série de 1 127 patients traités au MD Anderson Cancer Center par radiothérapie externe entre 1987 et 1997, A. Pollack et al. ont observé qu'une augmentation de la dose totale d'irradiation au-delà de 77 Gy améliorait la

survie sans récurrence biologique des patients souffrant de cancers de la prostate de stade intermédiaire (T1-T2 avec PSA entre 10 et 20 ng/ml). Enfin, l'analyse à long terme (8 à 12 ans de suivi) des résultats d'une étude d'escalade de dose du Fox Chase Cancer Center portant sur 229 patients était aussi en faveur d'un effet de la dose totale de radiothérapie. Dans le groupe de patients ayant un PSA entre 10 et 20 ng/ml avant traitement, les taux de survie sans récurrence biologique étaient de 19 %, 31 % et 84 % pour des doses totales d'irradiation respectivement inférieures à 71,5 Gy, entre 71,5 Gy et 75,6 Gy, et supérieures à 75,6 Gy. Ces résultats ont justifié la réalisation d'études randomisées afin de confirmer l'effet dose pressenti.

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

Dans l'étude du MD Anderson Cancer Center, une dose de 78 Gy était comparée à une dose de 70 Gy. Trois cent un patients ont été inclus, atteints de cancers de risque intermédiaire à défavorable. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de cette augmentation de dose sur la survie sans récurrence clinique et/ou biologique en utilisant la définition de Phoenix (nadir + 2

ng/ml). À 5, 8 et 10 ans respectivement, celle-ci était augmentée de 78% à 85%, de 59% à 78%, et de 50% à 73% dans le bras 78 Gy par rapport au bras 70 Gy. L'augmentation de la dose d'irradiation était cependant associée à une augmentation des toxicités tardives de grade  $\geq 2$  rectales (26 % versus 13 %) et urinaires (13 % versus 8 %).

Dans l'étude hollandaise (8), 669 patients porteurs de cancers de risque intermédiaire à défavorable ont été randomisés entre 2 doses d'irradiation : 68 Gy et 78 Gy. À 7 ans, la survie sans récurrence biologique augmentait avec la dose de 45% à 56%. L'incidence cumulée des toxicités digestives était de même augmentée de 25 % à 35 %.

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

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

l'ensemble des études randomisées ayant été conduites sans hormonothérapie, la place de celle-ci en association avec l'augmentation de dose reste à définir.

## **Approches alternatives en radiothérapie des cancers de la prostate de risque intermédiaire**

### **Association radiothérapie externe et curiethérapie à l'iode 125**

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

En France, les indications de curiethérapie de la prostate sont limitées aux cancers de risque faible. Dans d'autres pays, notamment aux États-Unis, elle a aussi été développée en association avec une irradiation externe dans les cancers de risque intermédiaire. L'objectif est de combiner la capacité de la radiothérapie externe à traiter une éventuelle extension extracapsulaire de la tumeur et/ou une atteinte des vésicules séminales avec la capacité de la curiethérapie à délivrer, au sein de la prostate, des doses d'irradiation plus élevées qu'en radiothérapie externe exclusive. Dans le tableau I ci-dessous sont résumées différentes expériences et/ou études de phase II publiées sur l'association radiothérapie externe et curiethérapie à l'iode 125.

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

**Tableau I.** Association radiothérapie externe et boost en curiethérapie à l'iode 125/palladium.

Études	n	Doses	Survie sans récurrence biologique
Hurwitz et al. ( <i>Cancer</i> 2011)	63 RI	RTE (45 Gy) + I125 (100 Gy) ou Pd (90 Gy)	85,9 % (6 ans)
Stock et al. ( <i>J Urol</i> 2010)	432 RI	Pd (90 Gy) + RTE (45 Gy)	92,0 % (8 ans)
Ho et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009)	558 RI	Pd (100 Gy) + RTE (45 Gy)	76,0 % (10 ans) 92,0 % (D90 > 150 Gy)
Koontz et al. ( <i>Brachytherapy</i> 2009)	199 RF, RI, HR	RTE (46 Gy) + I125 (120 Gy) ou Pd (100 Gy)	87,0 % (5 ans)
Sylvester et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007)	232 RF, RI, HR	RTE (45 Gy) + I125 (120 Gy) ou Pd (90 Gy)	RI = 80,3 % (15 ans)
Dattoli et al. ( <i>Cancer</i> 2007)	282 RI, HR	RTE (41 Gy) + Pd (90 Gy)	RI = 87,0 % (14 ans)
Lee et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006)	138 RI	RTE (45 Gy) + I125 (120 Gy) ou Pd (90 Gy)	86,0 % (4 ans)
Fastaia et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006)	603 RF, RI, HR	I125 (115 Gy) ou Pd (90 Gy) + (45 Gy)	76,0 % (12 ans)
Singh et al. ( <i>Prostate</i> 2005)	RI, HR	RTE (41 Gy) + Pd (90 Gy)	86,0 % (5 ans)

D90 : dose reçue par 90 % du volume prostatique ; HR : haut risque ; I125 : iode 125 ; Pd : palladium ; RF : risque faible ; RI : risque intermédiaire ; RTE : radiothérapie externe.

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

### **Place de l'association radiothérapie externe et curiethérapie à l'Iridium**

La curiethérapie à haut débit de dose (HDD) est une technique fondée sur l'implantation transitoire dans la prostate d'aiguilles vectrices (ou de cathéters en plastique) dans lesquelles circule une source radioactive miniaturisée HDD sous le contrôle d'un logiciel dédié. L'implantation des aiguilles, guidée par une sonde échographique endorectale, a lieu par voie périnéale sous anesthésie générale ou péridurale (rachi-anesthésie) par l'intermédiaire d'une grille de repérage rigide. Un plan de traitement virtuel respectant les contraintes dosimétriques pour le volume cible prostatique et pour les organes sains (urètre et rectum) est proposé en temps réel. Après optimisation de la distribution de la dose et approbation du plan, les aiguilles (ou les cathéters) intraprostatiques sont connectées au projecteur de source par des tubes de transfert. Quand le traitement est lancé, la source radioactive d'Iridium 192 avance pas à pas dans chaque aiguille sous le contrôle d'un logiciel dédié et se positionne de manière automatique à l'endroit prévu dans la cible prostatique : l'irradiation est donc temporaire et ne dure que quelques minutes, selon l'activité de la source utilisée. À la fin de l'irradiation, la source rentre dans le projecteur et les aiguilles sont retirées avec une radio-protection complète du personnel.

De nombreuses études ont été publiées décrivant différentes expériences d'association de la curie- thérapie HDD avec de la radiothérapie externe dans le traitement des cancers de la prostate de risque inter- médiaire à défavorable. Le tableau II résume différentes expériences et/ou études de phase II publiées. Les taux de survie sans récurrence biologique sont similaires à ceux observés avec l'iode 125. Ainsi, les taux à 5 ans sont de 88 % à 96 %, et à 10 ans de 82 % à 87 %.

Dans la méta-analyse de B.R. Pieters et al. , un bénéfice en survie globale et sans récurrence est retrouvé en faveur de l'association radiothérapie externe plus curiethérapie HDD par rapport à la radiothérapie externe exclusive. Les taux de toxicités urinaires et rectales sont similaires à ceux observés avec curiethérapie à l'iode 125.

**Tableau II.** Association radiothérapie externe et boost en curiethérapie à l'iridium.

Études	n	Doses	Survie sans récurrence biologique
Aluwini et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2012)	264 RF, RI	RTE (45Gy) + HDD (3 × 6 Gy)	97 % (7 ans)
Cury et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2012)	121 RI	RTE (50 Gy) + HDD (1 × 10 Gy)	90,7 % (5 ans)
Kaprealian et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2012)	165 RI, HR	RTE (45 Gy) + HDD (3 × 6 Gy ou 2 × 9,5 Gy)	93,5 % (5 ans)
Martinez et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011)	472 RI, HR	RTE (40 Gy) + HDD (24 Gy)	82 % (10 ans)
Morton et al. ( <i>Radiother Oncol</i> 2011)	123 RI	HDD (1 × 15 Gy) + RTE (37,5 Gy)	95 % (4 ans)
Zwahlen et al. ( <i>Brachytherapy</i> 2010)	196 RI, HR	RTE (46 Gy) + HDD (3 × 6 Gy)	80,3 % (7 ans)
Bachand et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009)	153 RI, HR	RTE (44 Gy) + HDD (2 × 9 Gy ou 2 × 9,5 Gy)	96 % (5 ans)
Shen et al. ( <i>Urology</i> 2007)	85 RF, RI, HR	RTE (45 Gy/50,4 Gy) + HDD (3 × 5,5 Gy)	91 % (4 ans)
Izard et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006)	165 RF, RI, HR	HDD (3 × 6 Gy) + RTE (50,4 Gy)	RI = 95 % (3 ans)
Demanes et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2005)	411 RF, RI, HR	RTE (39,6 Gy) + HDD (4 × 5,5 – 6 Gy)	RI = 87 % (10 ans)
Jo et al. ( <i>Urology</i> 2004)	71 RI, HR	RTE (45 Gy) + HDD (3 × 5,5 Gy) ou RTE (41,8 Gy) + HDD (4 × 5,5 Gy)	93 % (5 ans)
Galalae et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2004)	611 RF, RI, HR	RTE (41 Gy) + Pd (90 Gy)	RI = 88 % (5 ans)

HDD : haut débit de dose d'iridium.

## Place de la curiethérapie exclusive dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire

Comme l'association d'une curiethérapie à la radio- thérapie externe pourrait donner de meilleurs résultats en termes de contrôle biologique qu'une radiothérapie exclusive, la place de la curiethérapie exclusive a naturellement été évoquée. Le tableau III rapporte des études de phase II ou des analyses rétrospectives portant sur le traitement de cancers de la prostate de risque intermédiaire par curiethérapie à l'iode 125.

**Tableau III.** Traitement de cancers de la prostate de risque intermédiaire par curiethérapie exclusive.

Études	n	Doses	Survie sans récurrence biologique
Munro et al. ( <i>Radiother Oncol</i> 2010)	187 RI	I125 (145 Gy)	82,4 % (10 ans)
Hinnen et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010)	369 RI	I125 (144 Gy)	61 % (10 ans)
Zebentout et al. ( <i>Cancer Radiother</i> 2010)	200 RI	I125 (145 Gy)	87,1 % (5 ans) et 81 % (10 ans)
Cosset et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008)	276 RI	I125 (D90 = 179 Gy)	94 % (5 ans)
Zelevsky et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007)	367 RF, RI	I125 (150 Gy)	89 % (5 ans)
Guedea et al. ( <i>Radiother Oncol</i> 2006)	1 050 RF, RI, HR	I125 (145 Gy)	88 % (3 ans)
Torres Roca et al. ( <i>Urol Oncol</i> 2006)	88 RI	I125 (160 Gy)	83 % (5 ans)
Potters et al. ( <i>JUrol</i> 2005)	1 449 RF, RI, HR	I125 (144 Gy), Pd (136 Gy)	78 % (12 ans)
Kollmeier et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2003)	243 RF, RI, HR	I125 (160 Gy)	81 % (8 ans)
Kwok et al. ( <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2002)	102 RF, RI, HR	I125 (145 Gy)	63 % (5 ans)

Les taux de survie sans récurrence biologique paraissent plus faibles que ceux précédemment décrits pour les associations radiothérapie externe et curiethérapie : 63 à 88 % à 5 ans et 61 à 81% à 10 ans. L'étude de J.M. Cosset et al. (15) présente les résultats les plus élevés avec un taux de survie sans récurrence biologique à 5 ans de 94 %. Cependant, les patients traités avaient un taux de

PSA ne dépassant pas 15 ng/ml. Cela signifie probablement que la curiethérapie exclusive de la prostate est réservée aux cancers de risque favorable, voire de risque inter-médiaire, mais qui pourraient être qualifiés de “faibles”. À ce jour, les principales publications relatent des expériences avec l'iode 125. La curiethérapie exclusive à l'iridium 192 n'a été que très peu utilisée.

### **Perspective d'évolution de la prise en charge des cancers de la prostate de risque intermédiaire**

Plusieurs études randomisées ont démontré le bénéfice d'une augmentation de la dose d'irradiation à 78-80 Gy pour les cancers de la prostate de risque intermédiaire. Le bénéfice de l'association d'une hormonothérapie à la radiothérapie a été observé, mais pour une dose totale d'irradiation de 70 Gy. Le bénéfice de cette association pour une dose plus élevée de l'ordre de 78 à 80 Gy reste à démontrer.

#### **Étude GETUG 14**

L'étude GETUG 14 avait pour objectif d'évaluer si l'apport d'une hormonothérapie persiste lorsque la dose d'irradiation est augmentée de 70 Gy à 80 Gy. Trois cent cinquante patients ont été randomisés entre une radiothérapie exclusive à 80 Gy et la même radio- thérapie associée à une hormonothérapie de courte durée (6 mois). Les inclusions dans cette étude sont terminées et les résultats sont attendus.

### **Étude RTOG 0815**

Il s'agit d'une étude randomisée qui propose, comme l'étude GETUG 14, de comparer une augmentation de dose d'irradiation seule ou associée à une hormono- thérapie courte de 6 mois. Cette augmentation de la dose d'irradiation peut être réalisée en radiothérapie exclusive (79,2 Gy avec 1,8 Gy par fraction) ou dans le cadre d'une association radiothérapie externe et curie- thérapie en boost à l'iode 125 (110 Gy), au palladium 103 (100 Gy) ou à l'iridium 192 ( $2 \times 10,5$  Gy). Cette étude est actuellement en cours d'inclusion.

Si les résultats de l'association radiothérapie externe et boost de curiethérapie semblent encourageants et peut-être supérieurs à une radiothérapie exclusive, aucune étude randomisée n'a comparé les 2 modalités thérapeutiques.

### **Étude GETUG P05**

Dans le cadre du GETUG, une étude de phase III rando- misée sera prochainement débutée. Elle comparera, dans une population de patients atteints d'un cancer de la prostate de stade intermédiaire, une irradiation externe à la dose optimale de 80 Gy en 40 séances avec une association radiothérapie externe à 46 Gy associée à un boost en curiethérapie réalisé soit en BDD avec de l'iode 125 (110 Gy), soit en HDD (14 Gy). L'objectif principal sera de définir s'il existe une amélio- ration significative de la survie sans récurrence biologique lorsqu'une curiethérapie est associée à la radiothérapie externe.

La radiothérapie externe tient une place prépondérante dans le traitement des cancers de la prostate de risque intermédiaire selon la classification de D'Amico. Les 2 traitements de référence sont :

- soit une radiothérapie externe, en théorie à la dose de 70 Gy, associée à une hormonothérapie courte de 6 mois ;
- soit une radiothérapie à fortes doses (78-80 Gy) sans hormonothérapie.

L'association d'une radiothérapie à fortes doses avec une hormonothérapie de 6 mois, tout comme l'association radiothérapie et curiethérapie restent des options thérapeutiques en attendant les résultats des études randomisées.

### **C. Le suivi thérapeutique:**

Le suivi a pour objectif de détecter une éventuelle récurrence ainsi que d'évaluer et de traiter des éventuels effets secondaires du traitement. Il est uniquement clinique et biologique, sans imagerie en l'absence de récurrence biochimique. Il consiste en l'évaluation du statut mictionnel, du statut sexuel et de l'état général. L'intérêt du toucher rectal après prostatectomie totale n'est pas démontré, car une anomalie palpable au toucher rectal s'accompagne toujours d'un PSA élevé [79]. Le dosage du PSA permet de suivre le statut carcinologique du patient (un premier dosage avant 3 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans) [80]. Le PSA devient indétectable en 4 à 6 semaines après la prostatectomie [81]. La récurrence biochimique est classiquement définie par une élévation du PSA supérieur à 0,2 ng/ml (confirmé par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable [81].



*Partie IV :*  
*Score de gleason*

## **I. DEFINITION :**

Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour le cancer de la prostate est la classification de Gleason. Elle a été mise au point initialement par Donald Gleason en 1960 [82] et modifiée à de multiples reprises depuis. Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur cancéreuse de la prostate et à évaluer la probabilité qu'elle se propage. La classification de Gleason est utilisée seulement pour les adénocarcinomes, le type de tumeur de la prostate le plus courant.

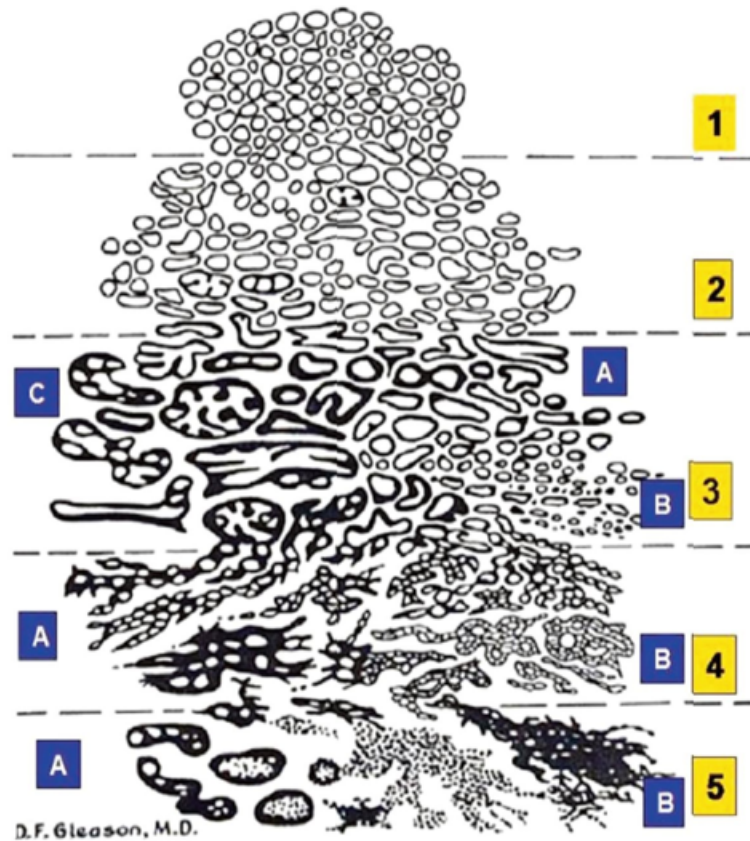
La classification de Gleason a été modifiée en 2005 au cours de la conférence de l'ISUP [83]. Elle reflète jusqu'à quel point la structure du tissu tumoral diffère de la structure du tissu prostatique normal. Elle repose sur une échelle de notations de 1 à 5 (mais les notations 1 et 2 ne sont plus utilisées). On a recours à cette échelle pour décrire la structure du tissu prostatique cancéreux et le modèle de croissance des cellules cancéreuses lorsqu'on les observe au microscope.

Dans une même tumeur, on peut observer des territoires correspondant à un, deux ou plusieurs grades. Il est conseillé d'exprimer le score de Gleason en indiquant clairement qu'il s'agit de la somme de deux grades. Un score de Gleason  $4 + 3 = 7$  indique la coexistence de territoires de grade 3 et de territoires de grade 4.

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

## II. DESCRIPTION DE LA CLASSIFICATION DE GLEASON :

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



**Figure 38** : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason ainsi que les sous classifications à l'intérieur des grades [83] .

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

## **GRADE 1**

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

## **GRADE 2**

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

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

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

## **GRADE 3**

### **-3A**

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

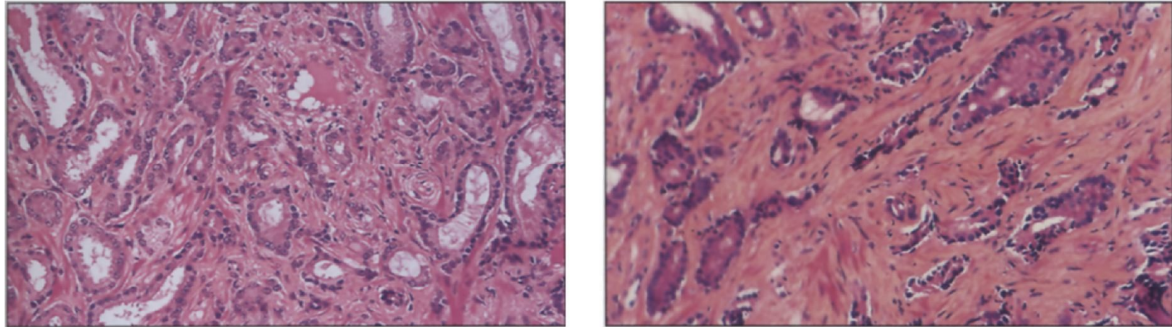
### **-3B**

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

### **-3C**

Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers

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



**Figure 39** : Gleason grade 3 : tubes tortueux, bifurqués séparés les uns des autres

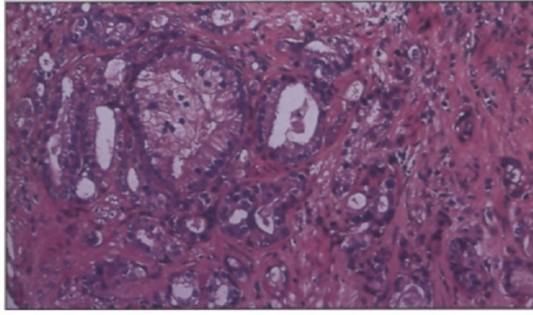
## **GRADE 4**

### **-4A**

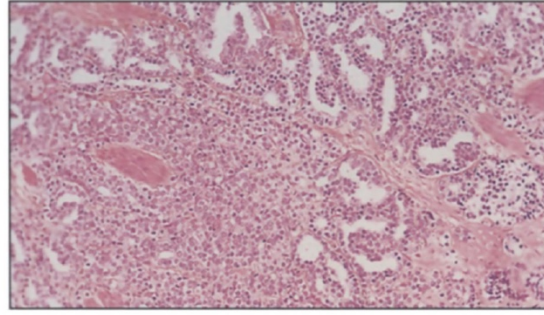
Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.

### **-4B**

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



**Figure 40** : Grade 4: glandes tendant à fusionner



**Figure 41** : glandes fusionnées et massif complet

## **GRADE 5**

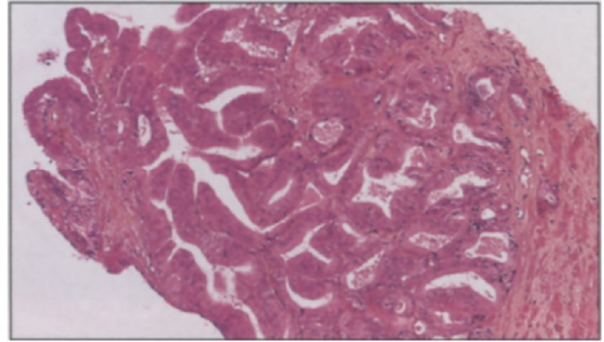
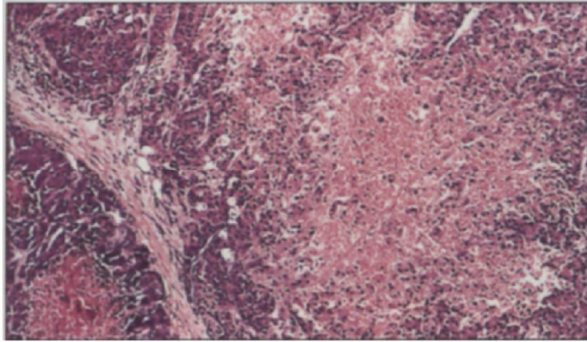
### **-5A**

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

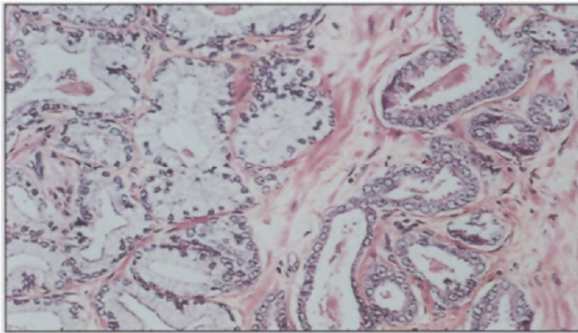
### **-5B**

Prolifération cellulaire anaplasique.

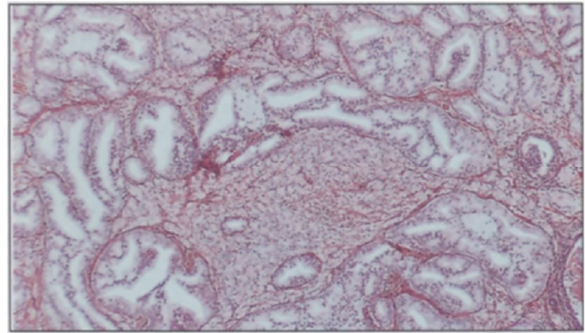
Dans la pratique, les aspects de grade 5 sont observés Lorsque les tumeurs sont en phase d'échappement au traitement hormonal.



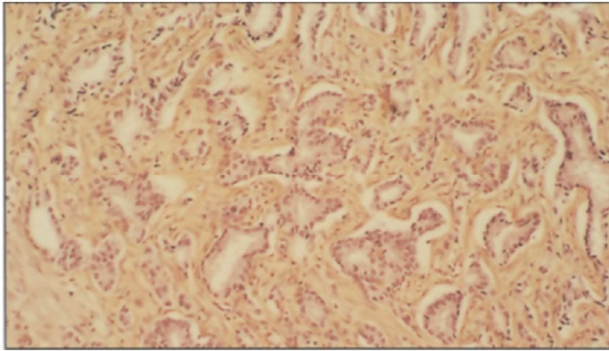
**Figure 42** : Grade 5 : aspect de comédocarcinome



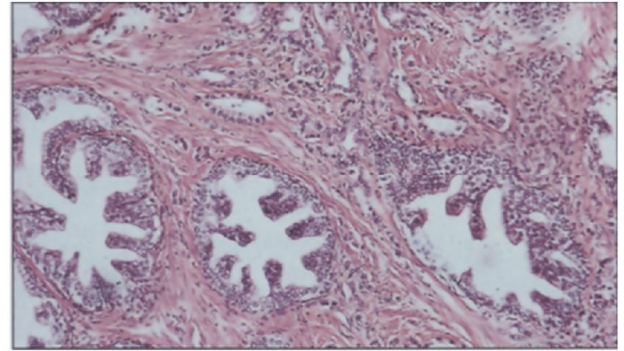
**Figure 43** : Passage du grade 2 au grade 3 glandes claires de grade 2 et des plus espacées de grade 3



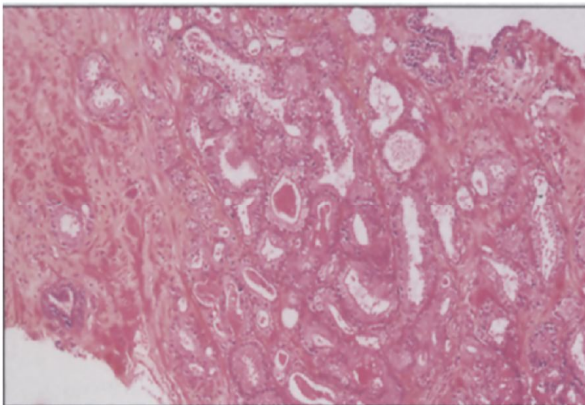
**Figure 44**: passage du grade 2 au grade 4 : et des glandes glandes bien séparées de grade 2 glandes coalescentes de grade 4



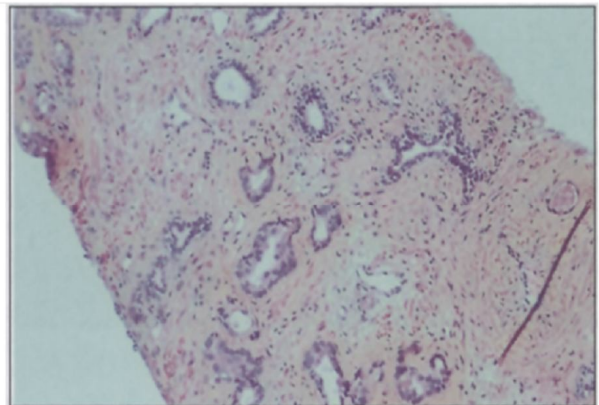
**Figure 45** : Passage du grade 3 au grade 4 : les glandes en tendance à fusionnées



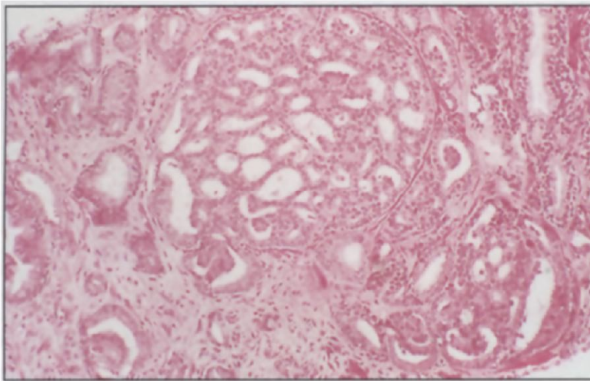
**Figure46** : Association de grade 3 et 4 petits tubes épars autour de larges canaux avec prolifération intracanalair



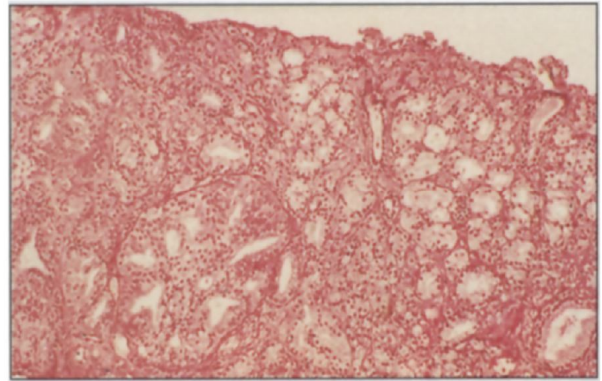
**Figure 47** : glandes bien individualisées les unes des autres mais restant proches : 2+2



**Figure48** : Glandes espacées : score 3+3



**Figure 49** : Glandes espacées et fusionnées : 3+4



**Figure 50** : Glandes fusionnées et des massifs cribriformes : 4+4

### **III. GLEASON : POURQUOI UNE REACTUALISATION EN 2005 ?**

Le système de grading proposé par Gleason en 1966 demeure, plus de 40 ans après son utilisation princeps, un outil de communication indispensable entre les urologues et les pathologistes. Cet outil qui nécessite un apprentissage de la part du pathologiste a subi des évolutions et des modifications, la dernière en date étant celle de 2005 par l'ISUP [85].

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

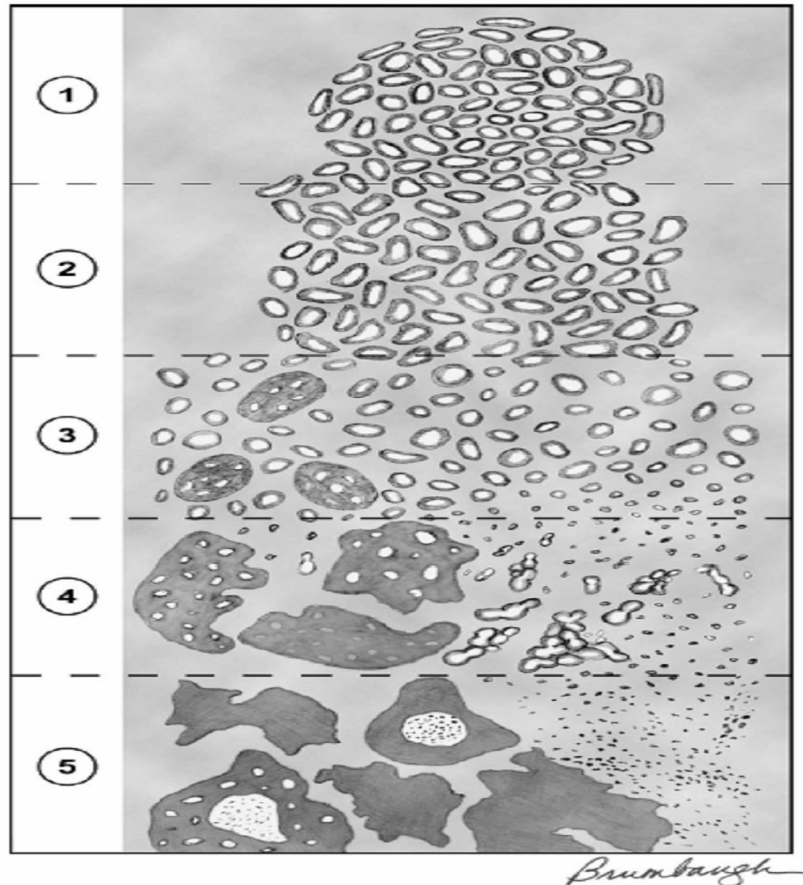
À cette époque, le dépistage basé sur le dosage des PSA n'existait pas et la réalisation des biopsies n'était pas celle d'aujourd'hui.

En 1966, la chirurgie de la prostatectomie radicale réservée à certaines équipes était considérée comme une intervention chirurgicale à haut risque. L'analyse histologique des pièces de prostatectomie était différente, les prostates n'étaient pas incluses en totalité et les différents foyers tumoraux n'étaient pas individualisés. L'immunohistochimie n'existait pas et les marqueurs des cellules basales n'étaient pas connus. Les variantes des carcinomes prostatiques (cellules spumeuses, mucineux, cellules indépendantes, gloméruloïde..) n'étaient pas encore individualisés.

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

## IV. LES PRINCIPALES MODIFICATIONS EN 2005

*Am J Surg Pathol* • Volume 29, Number 9, September 2005



**Figure 51**: schéma du grade de Gleason modifié.

En 2004, sous l'impulsion de l'OMS, un groupe de 91 pathologistes ont participé à une enquête sur les critères du score de Gleason et en 2005 à l'USCAP de San Antonio, l'ISUP a rassemblé 70 pathologistes afin d'obtenir un consensus sur l'interprétation du score de Gleason [85]. Au cours de cette réunion de consensus, certains points ont été précisés :

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

Le grade 4 se définit par la perte des glandes et/ou par la fusion des glandes. Une des controverses du grade 4 est la perte des structures glandulaires. La persistance de glandes de petites tailles non fusionnées, mais présentant encore des lumières glandulaires, ne doit pas être interprétée comme étant de grade 4 mais de grade 3.

Cela donc permet de définir l'agressivité des tumeurs entre :

- Les tumeurs de score de Gleason 6 (3+3) : tumeurs peu différenciées et peu agressives ;
- Les tumeurs de score de Gleason 7 (3+4 ou 4+3) moyennement différenciées : dans cette catégorie, les tumeurs de score de Gleason 4+3 sont plus agressives que les tumeurs de score 3+4 ;
- Les tumeurs regroupant les tumeurs de score de Gleason 8– 9–10 : tumeurs très indifférenciées et très agressives.

## **V. COMMENT ETABLIR LE SCORE DE GLEASON APRES 2005?**

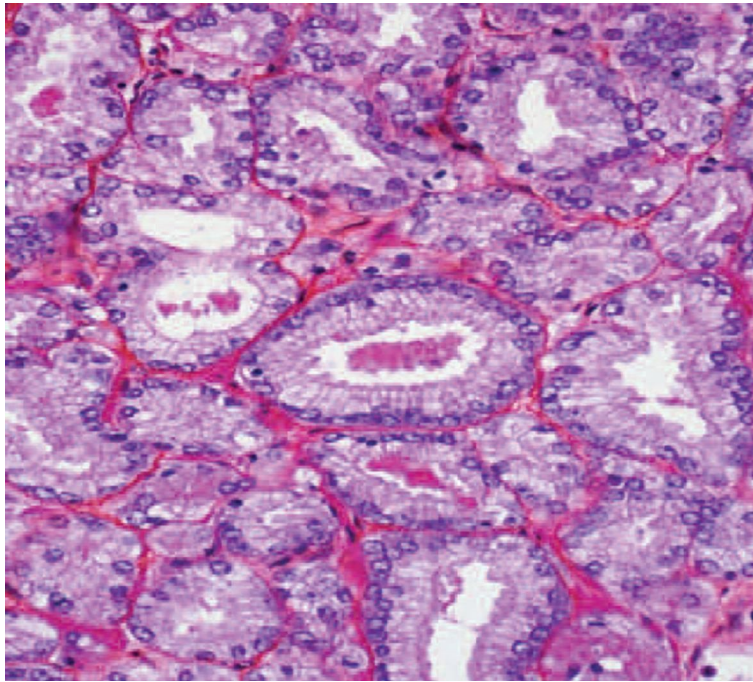
Ce score de Gleason s'applique à tout tissu tumoral prostatique mais le mode de recueil de ce tissu donne lieu à une constitution différente de ce score :

- Sur les biopsies de prostate, qui ne reflètent qu'une partie de la glande prostatique, le score de Gleason représente la somme des deux grades les plus largement représentés. Le premier chiffre correspond au contingent majoritaire.

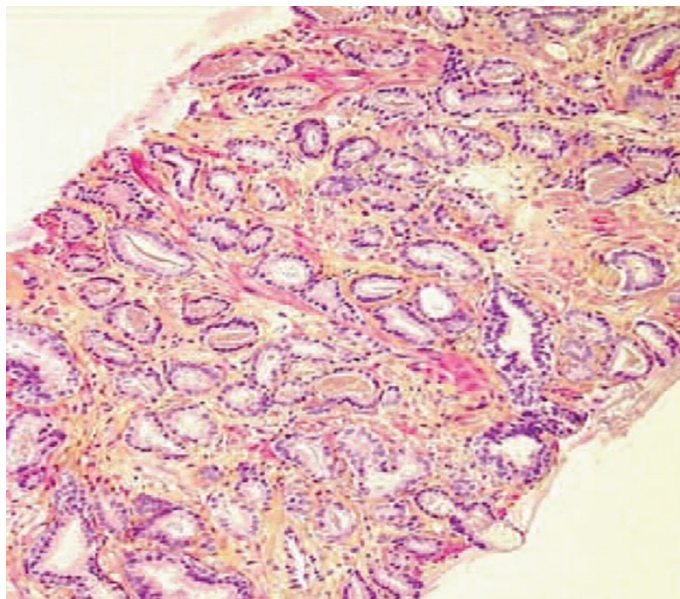
En présence d'un seul grade, on double le chiffre du grade. En présence de deux grades, le grade le plus faible est ignoré.

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

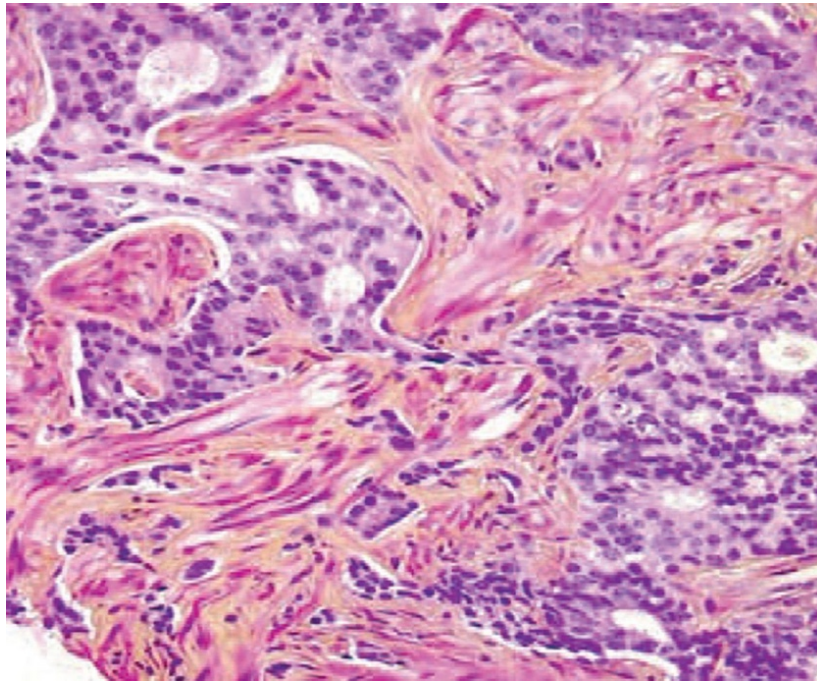
- Sur la pièce de prostatectomie totale où l'ensemble du tissu prostatique est analysé, le score de Gleason est calculé comme la somme des grades des deux foyers les plus représentés, en cas de plus de trois grades, les recommandations sont de ne pas remplacer le contingent secondaire, par le contingent tertiaire, mais de le mentionner. Par exemple : Gleason 4+3=7 avec contingent de grade 5 éventuellement en précisant son pourcentage relatif.



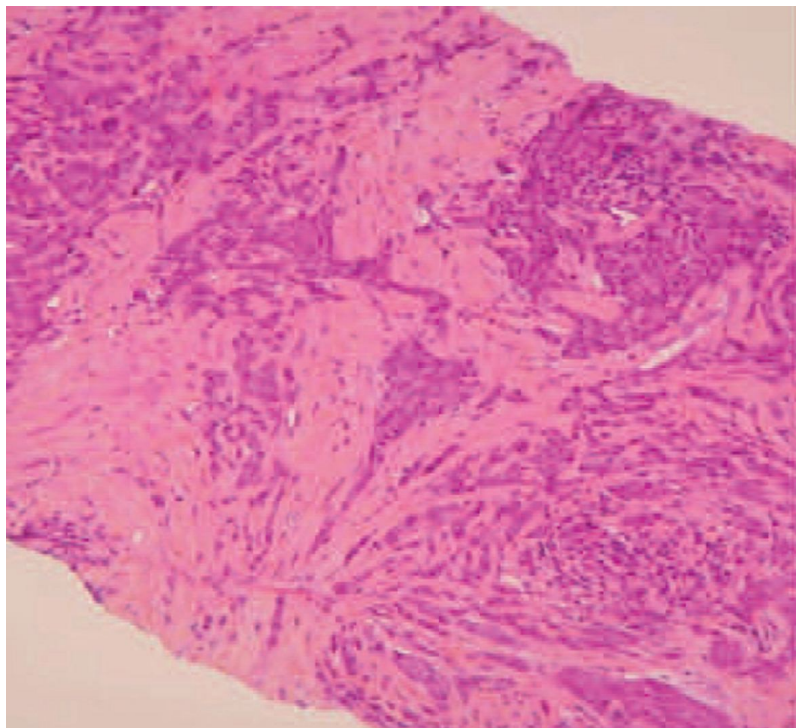
**Figure52** : bien différencié : score 2+2



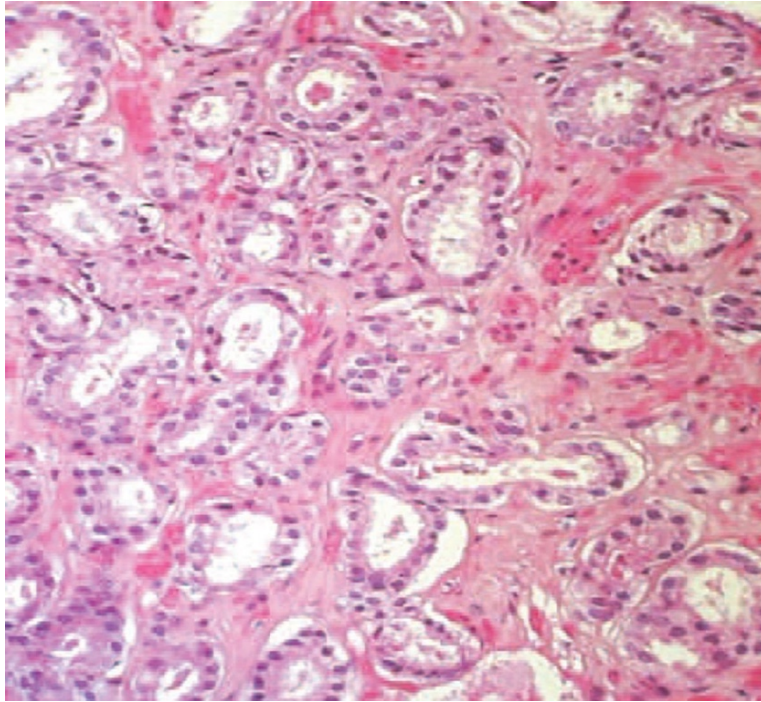
**Figure53** : Moyennement différencié score 3+3



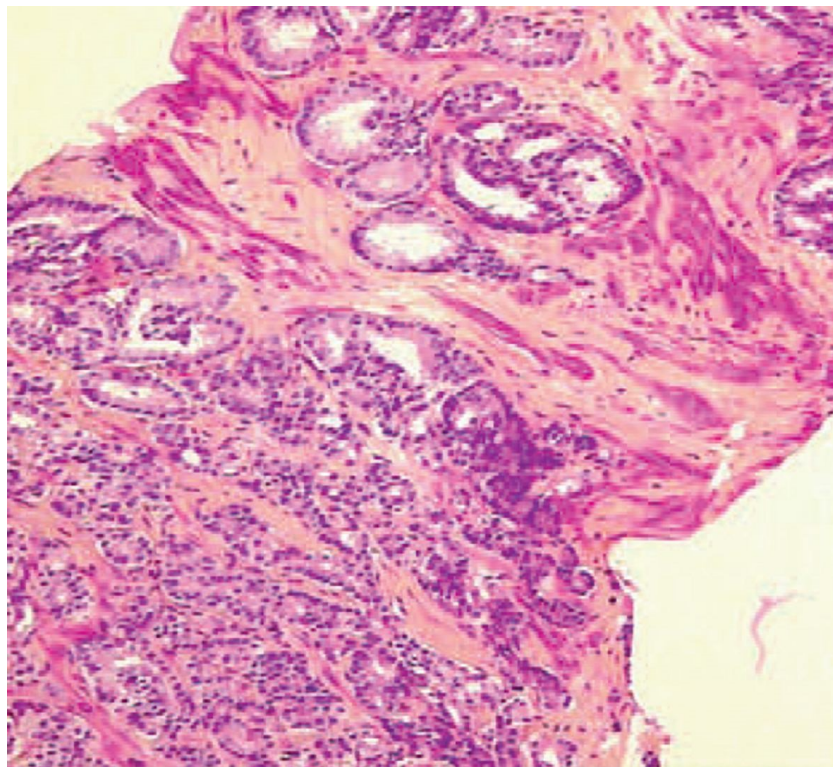
**Figure54** : Peu différencié score 4+4



**Figure55** : Très peu différencié score 5+5



**Figure56** : Deux contingents score 2+3



**Figure57** : Deux contingents score 3+4

Les points essentiels à retenir : comment « scorer » ?

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

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

Avant traitement, le score de Gleason associé au stade clinique et au dosage du taux de PSA, permet de définir la classification de d'Amico permettant de distinguer

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



*Partie V :*  
*Matériel et méthodes*

Il s'agit d'une étude rétrospective comprenant 166 patients traités pour cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire de D'Amico, par prostatectomie radicale, à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV), entre Janvier 2003 et Janvier 2013, soit une période de 10 ans.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser les facteurs de risque de récurrence et les résultats carcinologiques à long terme dans le cancer de prostate localisé à risque intermédiaire (TNM T2b ou PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason = 7).

L'étude comprenait des sujets dont l'âge était  $\geq 50$  ans, ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale dans notre formation. Une sous-analyse a été effectuée sur les hommes âgés  $\geq 70$  ans afin de déterminer si les résultats avaient une corrélation avec l'âge.

Les variables indépendantes dans cette étude étaient : l'âge, le stade tumoral, le taux du PSA, la vélocité du PSA, le Gleason biopsique, le nombre de biopsies prostatiques positives et le volume tumoral par carotte.

Plus de 190 patients choisis dans notre étude étaient âgés de plus de 50 ans et avaient un cancer de prostate à risque intermédiaire. Les extrêmes d'âge étaient : 50 et 77 ans.

Les résultats histo-pathologiques et pronostiques (PSA post-opératoire, nécessité ou non d'un traitement adjuvant) ont été évalués.

24 malades ont été exclus de l'étude du fait de certaines insuffisances des dossiers cliniques (données incomplètes sur les isoformes du PSA préopératoire, les détails sur le siège des carottes positives et le volume tumoral par carotte) .

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

Les données cliniques et paracliniques préopératoires recueillies étaient les suivantes : l'âge, le stade clinique TNM, la valeur sérique du PSA préopératoire, le volume prostatique, le score de Gleason des biopsies, le score de Gleason pathologique, l'extension extra-capsulaire, l'envahissement des vésicules, les marges positives et le statut du curage ganglionnaire.

Le bilan paraclinique réalisé, pour chacun des patients, était le suivant : des biopsies prostatiques écho-guidés , une IRM pelvienne et une scintigraphie osseuse.

Un bilan d'opérabilité standard a été réalisé chez tous les patients. L'intervention réalisée était une prostatectomie radicale, par voie ouverte rétropubienne, avec anastomose uréthro-vésicale en queue de raquette.

Le curage ganglionnaire a été de type ilio-obturateur bilatéral et hypogastrique chez tous les malades.

Les complications précoces ont été définies, par leur survenue en péri opératoire, ou dans un délai d'1 mois en postopératoire ; alors que les complications tardives ont été définies par une survenue ultérieure > 3 mois.

Le suivi post opératoire consistait en un examen clinique avec un toucher rectal et un dosage du PSA sérique à 1 mois post opératoire, tous les 03 mois pendant 02 ans, tous les 06 mois pendant 03 ans puis annuellement.

La récurrence biologique était définie par un taux de PSA supérieur à 0.2ng/ml, confirmée par deux augmentations, à deux dosages successifs de 03 semaines d'intervalle.

Pour l'analyse statistique, nous avons calculé la signification statistique en utilisant le programme SPSS. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée statistiquement significative pour les deux tests. Les tableaux et les graphiques ont été obtenus à l'aide du Tableau Excel ; et les statistiques ont été réalisées à l'aide du programme SPSS.



*Partie VI :*  
*Résultats*

## **A. RESULTATS CLINIQUES :**

### **1. L'âge :**

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 66 ans (50-77).

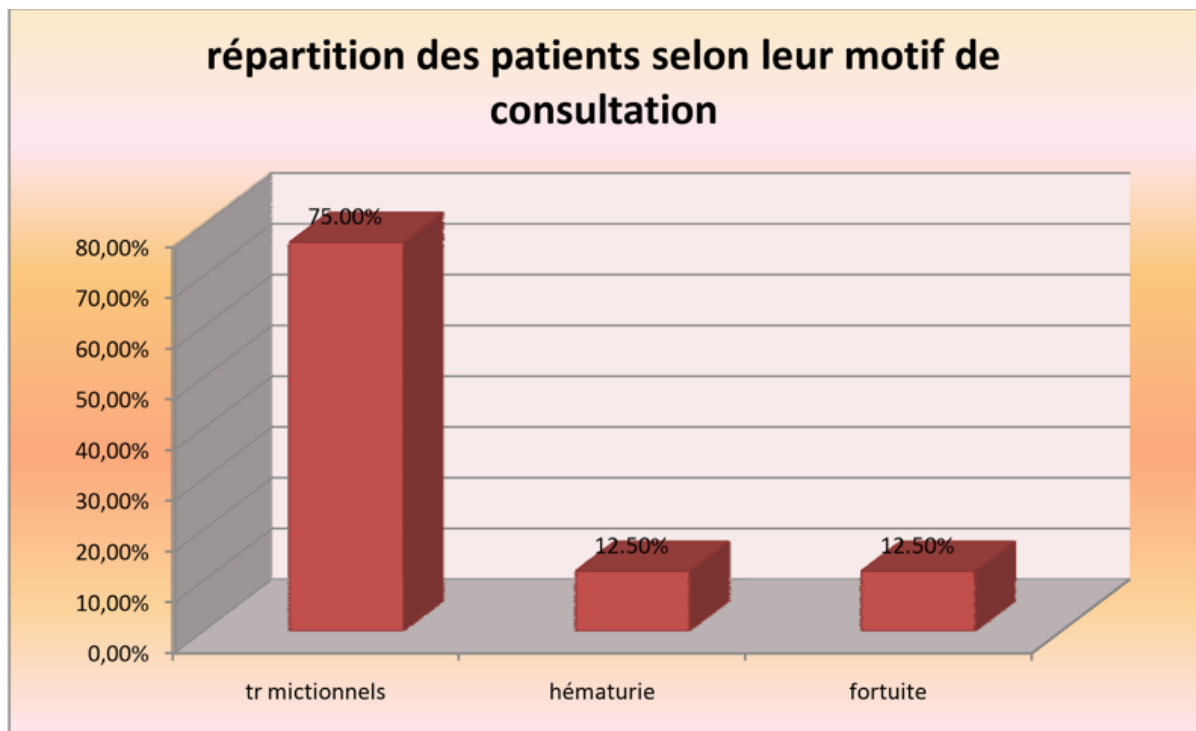
154 patients avaient un âge moyen de 65 ans (50-69), et 12 patients avaient un âge moyen de 73 ans (70-77), ( $p < 0.005$ )

### **2. Durée des symptômes :**

Il s'agit du délai estimé entre le début des symptômes et l'hospitalisation en vue d'un traitement radical. Cette durée était très variable allant de 2 à 29 mois, avec une moyenne de 14 mois ( $\pm 12.5$ ).

### 3. Motif de consultation :

Les troubles mictionnels, type dysurie et pollakiurie, étaient le motif de consultation le plus fréquent retrouvés dans 75%, suivis de l'hématurie intermittente fréquente dans 12.5% des cas, et 12.5% des patients ont été asymptomatiques.



**Figure 58** : répartition des patients selon leur motif de consultation

#### 4. Les symptômes :

La symptomatologie était essentiellement faite de pollakiurie et de dysurie, fréquente de 75% et 68% respectivement. L'hématurie et la rétention aigue des urines ont été retrouvées chez 12.5% des cas. Les brûlures mictionnelles et le dysfonctionnement érectile ont été retrouvé dans 6.25% des cas.

La symptomatologie n'était pas différente entre les patients âgés de 50 -69 ans et plus de 70 ans.

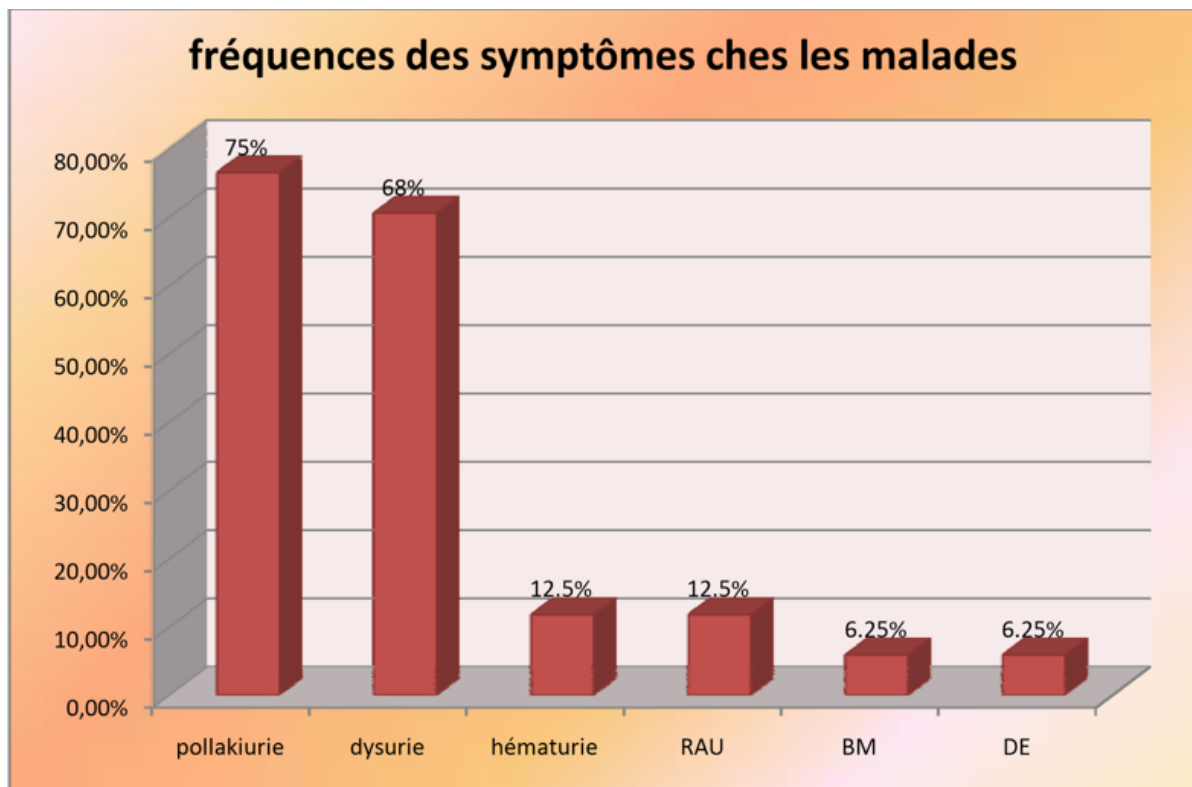


Figure 59 : fréquence des symptômes chez les malades

## 5. L'examen clinique :

Le volume clinique de la prostate au toucher rectal a varié entre 35 et 68g, avec une moyenne de 44.6g ( $\pm 2.5$ ).

Le toucher rectal était suspect chez 9.7 % des patients : 9.7% de T2b

Le toucher rectal était normal chez 90.3% des patients : 90.3% de T1c

**TABLEAU 1: Caractéristiques de l'étude de cohorte**

Caractéristiques des Hommes	Nombre des malades (%)
L'âge (années) âge moyen :66ans(50-77) 50-69 >70	92.77% 7.22%
Toucher rectal Normal Suspect	90.3% 9.7%
Symptômes : bas appareil urinaire Présent Absent	72.72% 27.28%
PSA total(ng/ml) Tous les patients 60-69ans >70 ans	PSA sérique moyenne 15.9 (4-20) 15.1 (4-20) 17 (4-20)
PSA libre/PSA total(%) Moyen :19.77% <15 15-25 >25	60% 30.90% 9.1%

## **B. RESULTATS DES EXAMENS PARACLINIQUES A VISEE DIAGNOSTIQUE :**

### **1. Le taux de PSA :**

- Le taux du PSA moyen était de 15.9 ng/ml (4-20) tout âge confondu .
- Le taux du PSA moyen chez les patients de 50-69 ans : 15.1 ng/ml
- Le taux du PSA moyen chez les patients âgés de plus de 70ans : 17 ng/ml.

### **2. La biopsie prostatique :**

Sur 166 patients, le diagnostic a été porté devant une série de biopsie positive chez 155 hommes, et par la RTUP (résection trans-urétrale de la prostate) chez 11 patients :

- Toutes les biopsies ont été écho-guidée.
- Le nombre de carottes tumorales (positives) était de 1 à 6.

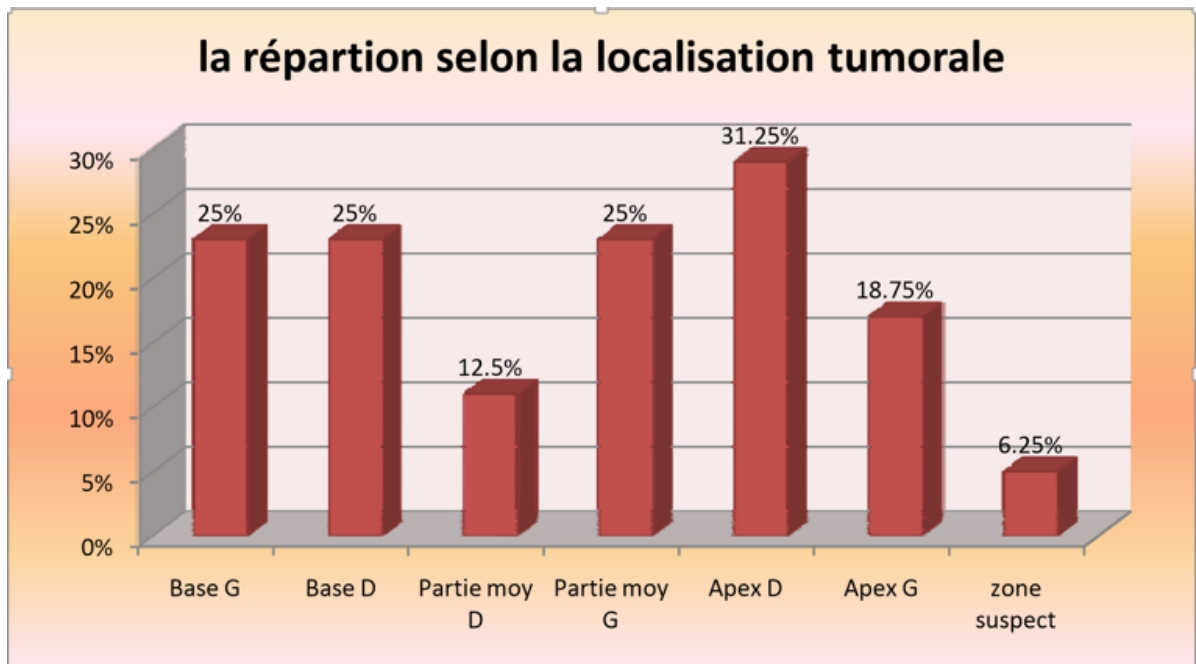
Les biopsies ont été systématisées selon les guidelines de l'EAU chez tous les patients.

Les biopsies positives ont été volontiers localisées au niveau de l'apex droit chez 31.3% des patients.

La base prostatique et la partie moyenne gauche dans 25% et l'apex gauche dans 18.75% des cas.

Au niveau de la partie moyenne droite dans 12.75% des cas.

Sur des zones suspectes en échographie chez 6% des patients.



**Figure 60** : la localisation des biopsies positives

### 3. Le score de Gleason biopsique

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

## **C. RESULTATS DU BILAN D'EXTENSION :**

### **1. L'imagerie par résonance magnétique :**

L'aspect de la prostate a été en faveur d'une hyperplasie prostatique bénigne dans 18.75% des cas, hétérogène évocateur de malignité dans 89.25% des cas.

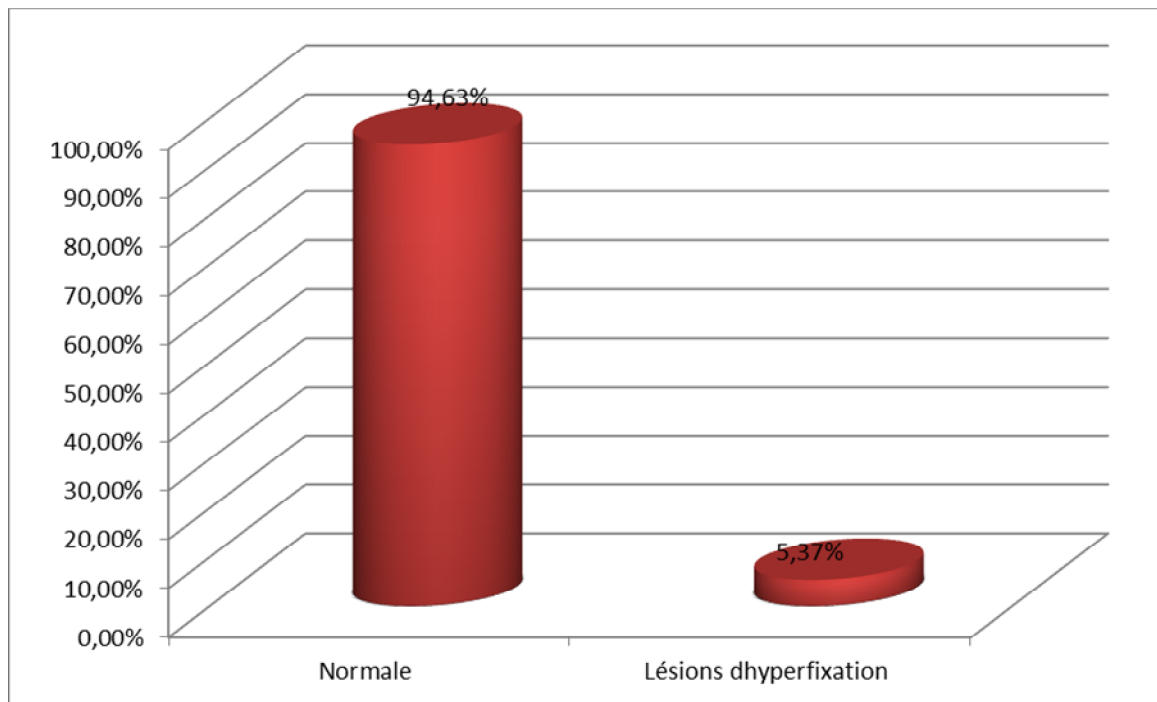
La mise en évidence d'un nodule prostatique a été possible dans 71.3% des cas, la taille des nodules en hyposignal T2 variait entre 12 et 29 mm, avec une moyenne de 21mm ( $\pm 3.5$ ).

- L'absence de l'extension extracapsulaire était notée chez 67.2% .
- L'absence d'invasion des vésicules séminales et de ganglions supra centimétriques était retenue chez 79.8%.

## 2. La scintigraphie osseuse :

L'examen était normal dans 94.63% des cas, tandis que 5.37 % de nos patients présentaient des lésions d'hyperfixation tantôt costales, tantôt vertébrales.

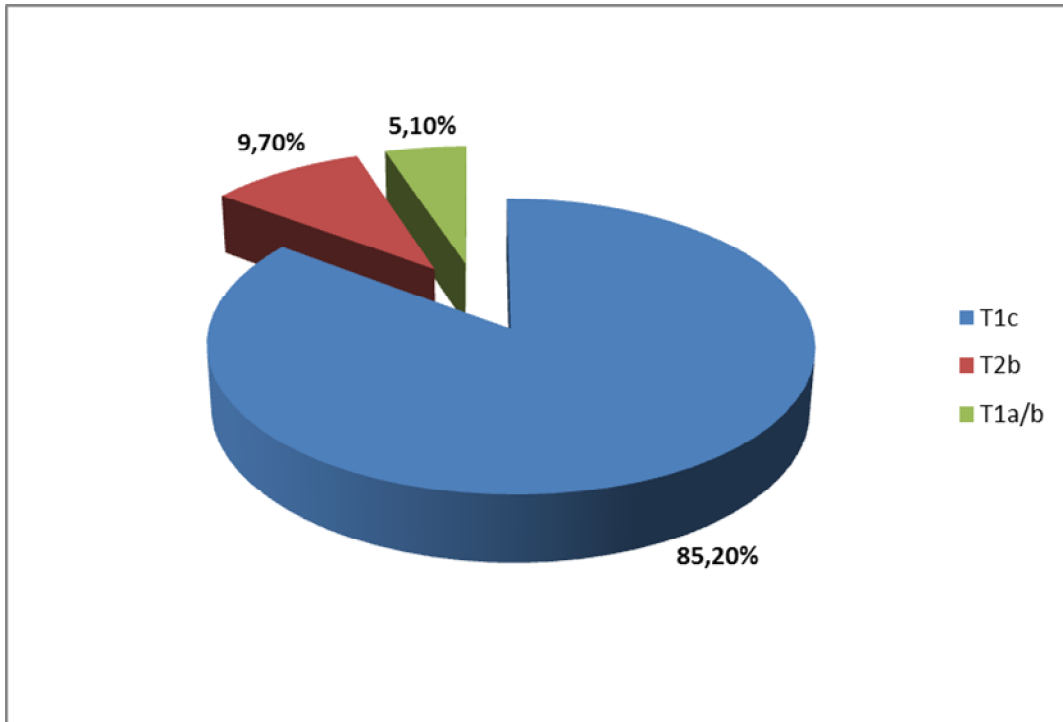
Ils avaient bénéficié d'une IRM centrée sur le siège lésionnel , qui avait permis de redresser le diagnostic et d'écarter la nature métastatique de ces lésions.



**Figure 62 :** Résultats de la scintigraphie osseuse

### 3. Classification TNM :

5.1% des tumeurs ont été classées T1a/b, 85.2% des tumeurs ont été classées T1c et 9.7% T2b selon la classification TNM de 2010 du cancer de prostate.



**Figures 63** : Répartition des patients selon le paramétré T de la classification TNM

## **D. RESULTATS DU BILAN PREOPERATOIRE :**

Un bilan préopératoire standard était réalisé chez tous les patients, il comportait une numération formule sanguine, un ionogramme avec fonction rénale et une protidémie, un bilan d'hémostase, un examen cyto bactériologique des urines, une radiographie pulmonaire standard, un ECG et +/- une échocardiographie.

Ce bilan était normal chez 88% des patients, à l'exception de 11 patients, qui présentaient des infections urinaires et qui nécessitaient un traitement antibiotique avant l'acte opératoire.

## E. RESULTATS OPERATOIRES :

### 1. Le temps opératoire :

Le temps opératoire écoulé était évalué chez tous les patients . La moyenne de la durée opératoire totale était de 189 ( $\pm$  18) minutes variant entre 180 et 220 minutes.

### 2. Le saignement opératoire :

Le saignement opératoire était précisé chez 100% des patients, il variait entre 300 et 550 cc avec une moyenne de 370cc ( $\pm$  80cc).

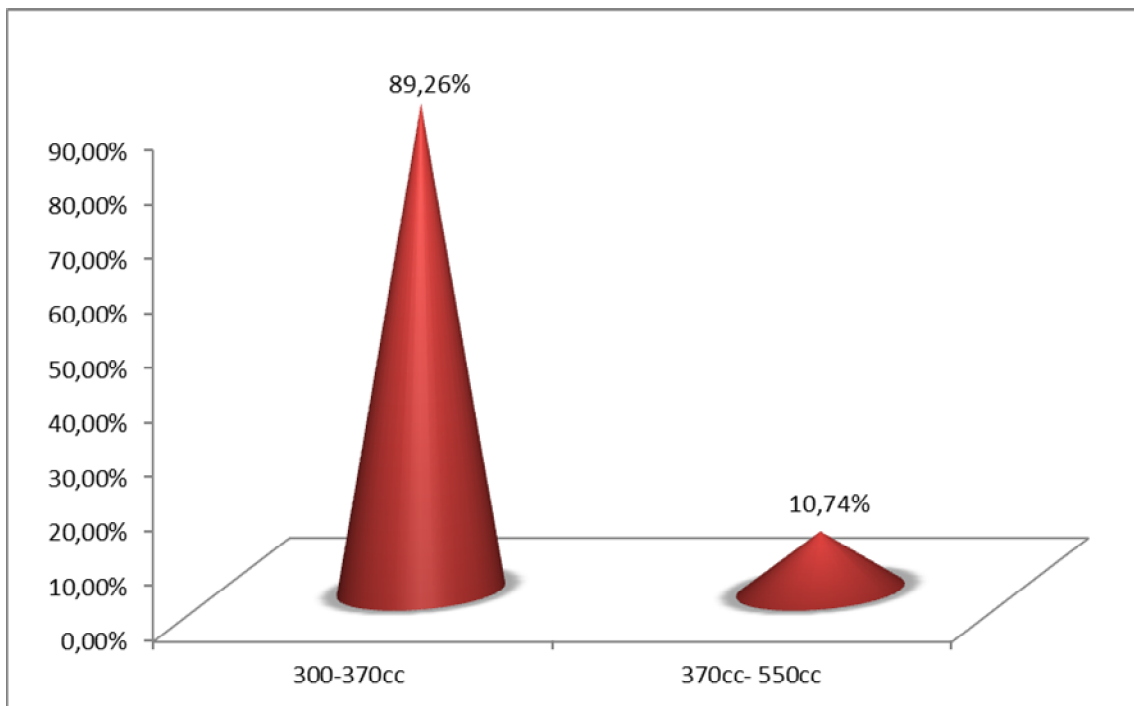


Figure 64 : Le saignement opératoire

## F. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES DE LA PIECE

### OPERATOIRE :

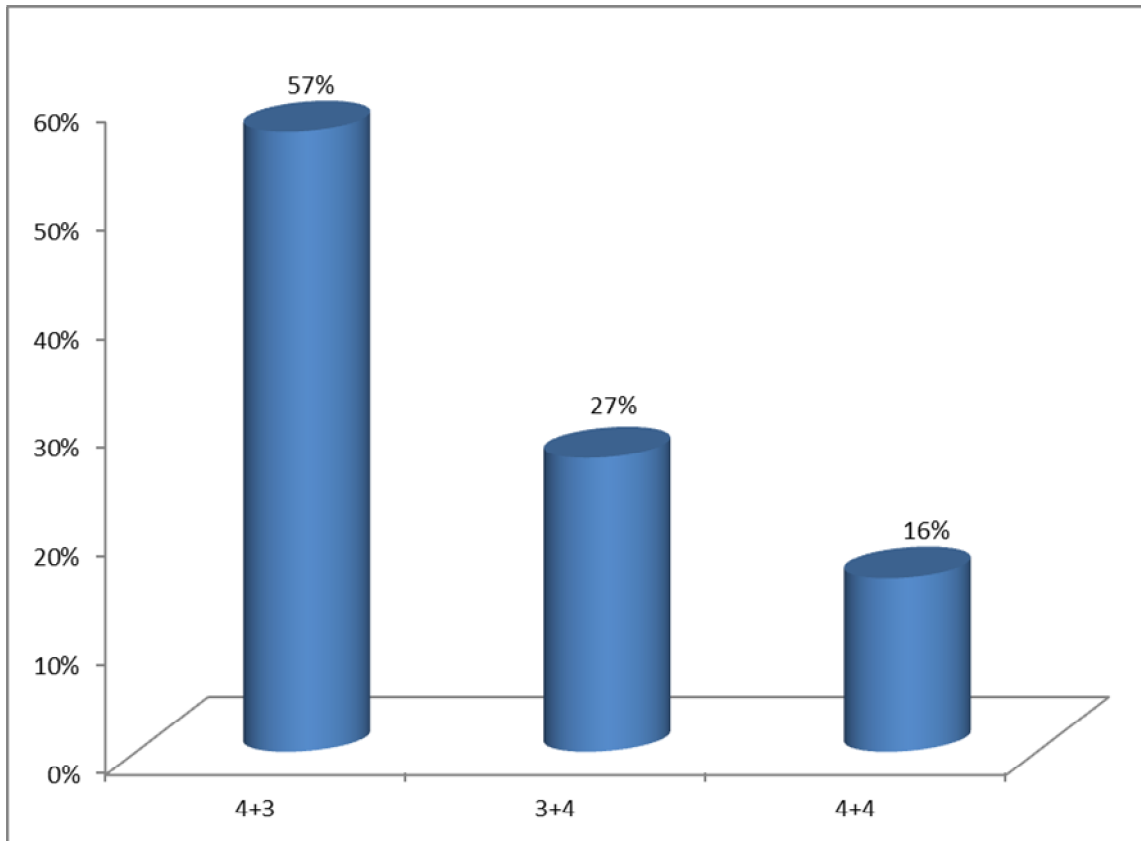
- L'examen anatomopathologique de la pièce avait révélé des tumeurs localisées chez 68.1% des patients.
- Après prostatectomie radicale : 31.9% avaient des résultats pathologiques défavorables (tumeurs localement avancées) :
  - pT3a : 20.2%
  - pT3b : 11.7%
- Il n'y avait pas de différence dans les caractéristiques pathologiques entre les patients âgés de 50-69 ans et plus de 70 ans .

### 1. Le sous type histologique :

Tous les patients avaient un **adénocarcinome classique de la prostate**, sans autres variantes associées.

### 2. Le score de Gleason pathologique :

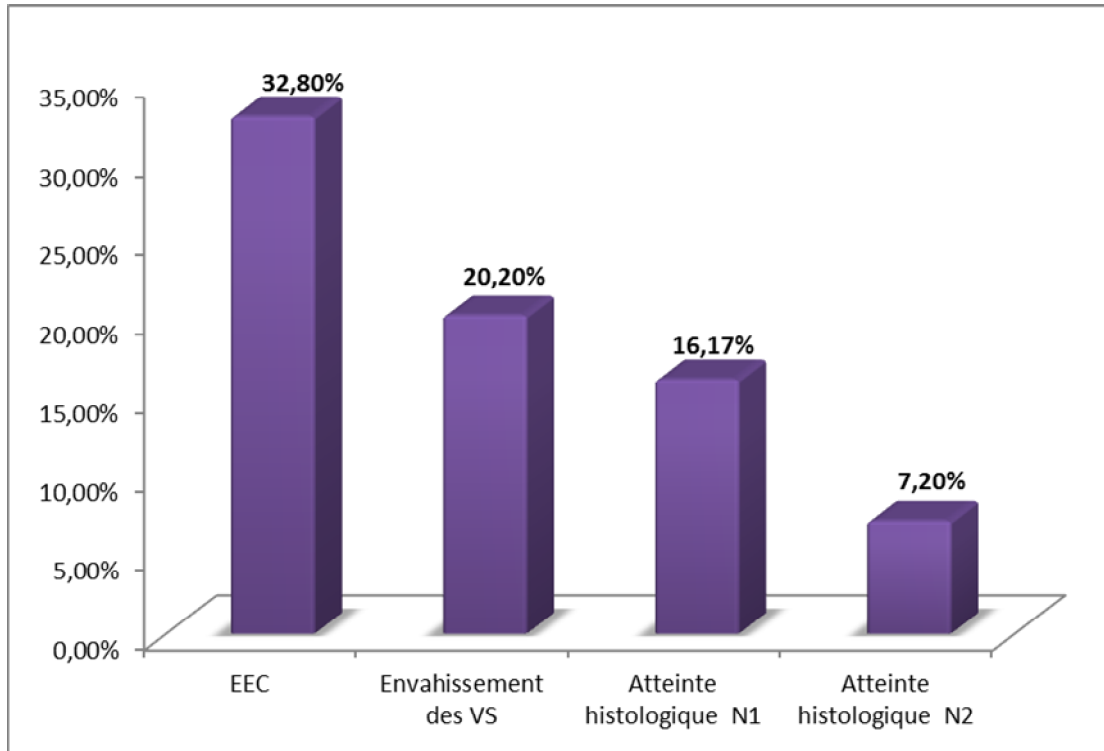
Le score de Gleason pathologique le plus fréquent sur les pièces opératoires était le score 7 (4+3) chez 57% des cas , suivi du score 7 (3+4) chez 27% des cas , et 16% des patients avaient un grade 4+4 ou plus.



**Figure 65** : Score de Gleason pathologique

### **3. D'autres paramètres anatomopathologiques du spécimen ont été analysés :**

- L'extension extracapsulaire a été retrouvée dans 32.8% des cas.
- L'envahissement des vésicules séminales a été signalé chez 20.2% de la population étudiée,
- L'atteinte histologique ganglionnaire chez 23.37% des patients.
  - 01 ganglion /12 : 16.17%
  - 02 ganglions /12 : 7.20%



**Figure 66 :** Autres paramètres anatomopathologiques

## **G. LES COMPLICATIONS :**

### **1. Les complications immédiates :**

- Aucun saignement post-opératoire n'a été observé .
- Le taux d'infection du site opératoire était de 7.22 %.
- La lymphorrhée : 0%

### **2. Les complications tardives**

- 12.5% des patients ont présenté des complications tardives.
  - a. La sténose anastomotique : 8.15%
  - b. L'incontinence urinaire : 2.68%

## H . LES RESULTATS CARCINOLOGIQUES A LONG TERME :

- Après un suivi moyen de 09 ans (5 à 14 ans) :

➤ le taux de récurrence biochimique était de : 28.06%

- Récurrence d'allure locale tardive >02 ans :avec un PSADT lent >10 mois , grade 4 minoritaire et marges positives chez 20.52%.
- Récurrence d'allure systémique <06 mois : avec un PSADT court < 3 mois , un grade 4 majoritaire et atteinte ganglionnaire chez 7.54% .

➤ La survie sans récurrence biochimique à 09 ans était de : 71.94%

➤ La survie globale à 09 ans était de : 88.4%

- Il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans récurrence biologique et la survie spécifique du cancer de la prostate entre les tranches d'âge, 50-69 ans et plus de 70 ans ( $p > 0.07$  et  $p > 0.07$  respectivement).

- Suivant le PSA DT et les caractères spécifiques de spécimen histologique, on a effectué une radiothérapie ou une hormonothérapie adjuvante à la chirurgie chez 28.06% de nos patients :

- 20.52% ont eu une radiothérapie adjuvante sur des stigmates histo-biochimiques évoquant la récurrence locale.
- 7.54% ont eu une hormonothérapie adjuvante sur des stigmates évoquant la micrométastase.



*Partie V :*  
*Discussion*

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

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

Les alternatives de la chirurgie, dans les cancer de prostate à risque intermédiaire, comprennent la radiothérapie externe, la radio-hormonothérapie. Jusqu'à maintenant, il n'y a pas de preuve claire que la chirurgie peut concurrencer ou dépasser les autres procédures thérapeutiques.

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

La prostatectomie radicale peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra-capsulaire limitée, (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée, si nécessité à d'autres modalités thérapeutiques physiques ou moléculaires **[86]**.

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

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

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

La classification de D'Amico basée sur le taux de PSA, le stade tumoral et le score de Gleason, est communément utilisé pour la stratification préopératoire du risque du cancer de prostate. Cette classification est un moyen de prédiction de la récurrence biochimique après le traitement.

Elle permet de stratifier la tumeur de la prostate en faible, moyen et haut risque de rechute (récurrence locale et /ou propension métastatique) .

L'estimation du risque évolutif du cancer est basée sur le Gleason biopsique. Beaucoup d'études avaient montré que cette classification préopératoire est associée à un risque éminent de sous ou surestimation du risque pronostique.

L'évaluation du grade peut être trompeuse comme une mesure de la fatalité du cancer ; en particulier pour les grades les plus courantes (Score de Gleason 3 + 4) [87,88].

Le taux de upgrading selon l'EAU et l'AUA peut atteindre 19 à 36%.

Compte tenu de la limitation des systèmes actuels de stratification des risques, et la prédiction peu parfaite de la classification de D'amico, divers nomogrammes pré et post thérapeutiques ont été introduits par les asiatiques, les canadiens et les américains pour faciliter les discussions RCP et rendre la conversation avec le malade avant le traitement plus pragmatique [89].

Le but ou l'enjeu d'incorporer ces nomogrammes dans la pratique quotidienne est de pouvoir augurer, de façon rationnelle, la gravité de la maladie et les différentes probabilités de l'aspect pronostique du cancer localisé.

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

En effet, Jin Woo Jung et ali ont prouvé qu'il existe une hétérogénéité significative dans les résultats carcinologiques chez 576 patients traités par PR pour cancer de la prostate à risque intermédiaire de d'Amico après un suivi médian de 87 mois [90].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reese et ses collaborateurs ont observé que la survie post-opératoire sans BCR était significativement plus élevée chez les hommes classés à risque intermédiaire par stade clinique que ceux jugés à risque intermédiaire par Score de Gleason ou taux de PSA. De plus, aucune différence n'a été trouvée entre les hommes à faible risque et ceux classés comme présentant un risque intermédiaire par stade clinique dans leur série [91].

Les hommes présentant un plus grand nombre de critères de risque intermédiaire, avaient des résultats postopératoires moins bons.

Dans notre travail, les malades qui avaient 3 facteurs les classant dans le groupe intermédiaire avaient un taux de récurrence du PSA à 10 ans après prostatectomie de 48,2%. Ces malades auraient le même profil évolutif et les mêmes détails histologiques sur l'étude de la pièce opératoire que le groupe haut risque de D'Amico.

Ces malades pourraient être assimilés au groupe intermédiaire défavorable de Stamey-Eastham et Karakweiz.

En comparant nos malades aux séries américaines et asiatiques, et les en subdivisant en 3 sous-groupes, nous avons réalisé le tableau comparatif suivant :

<b>Sous-groupes</b>	<b>Série de Stamey ( n=3482)</b>	<b>Série de Eastham (n=5173)</b>	<b>Série de Karakweiz (n=871)</b>	<b>Notre série (n=166)</b>
<b>Bon pronostic</b>	10,8 %	12,1 %	9,2 %	9,7 %
<b>Pronostic intermédiaire</b>	30,2 %	28,7 %	24,3 %	26,1 %
<b>Mauvais pronostic</b>	49,7 %	48,3 %	45,1 %	48,2 %

**Tableau** : Taux de récurrence PSA à 10 ans

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

Sur la base de cette différence significative dans le pronostic, ils ont proposé que tous les groupes de grade de Gleason soient rapportés comme groupes pronostiques différents.

Avec ces résultats, ces données justifient la reclassification de Gleason 7 en deux groupes de risque distincts, ce qui apporte un soutien supplémentaire à la nouvelle stratification ISUP 2005 du Gleason.

Stark et ali ont publié leur recherche, qui était basée sur des études de 3 anatomopathologistes évaluant 693 spécimens de prostatectomie et de 119

échantillons de biopsie afin d'assigner des modèles de Gleason primaires et secondaires [92]. Les chercheurs ont recueilli 20 ans de données de suivi sur ces patients. Ils ont trouvé que les patients avec un GS de 4 + 3 étaient 3,1 fois plus susceptibles de développer un cancer de la prostate létal que les patients avec un GS de 3 + 4 (IC à 95%, 1,1-8,6).

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

Le NCCN, l'AUA et la EAU sont unanimes pour la proposition d'autres attitudes thérapeutiques moins invasives pour la prise en charge des tumeurs de risque intermédiaire de D'Amico : la radiothérapie externe associée à la curithérapie, les thérapies ablatives (cryothérapie), l'hormonothérapie et l'association radio-hormonothérapie.

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

Dans une étude de phase III, conduite par A.V. D'Amico et al., 206 patients ont été randomisés entre une radiothérapie seule à la dose de 70 Gy (technique conformationnelle en 3D) et la même irradiation associée à un blocage androgénique complet (acétate de leuproréline ou goséréline + flutamide) pour une durée de 6 mois [93]. Les patients étaient atteints d'un cancer de la prostate localisé (T1b à T2b), avec un score de Gleason supérieur ou égal à 7 et/ou un taux de PSA situé entre 10 ng/ml et 40 ng/ml. La majorité des patients présentait un cancer de la prostate de risque intermédiaire (85 % de score de Gleason < 8 et 87% de taux de PSA  $\leq$  20 ng/ml). À 5 ans, la survie globale est augmentée de 78 % à 88 % par l'association radiothérapie/hormonothérapie (p = 0,04). La survie sans hormonothérapie de rattrapage était de 82 % dans le bras radio-hormonothérapie contre 57 % dans le bras radiothérapie seule (p = 0,002).

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

Dans l'essai RTOG 94-08, 1 979 patients ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie à la dose de 66,6 Gy à 68,4 Gy seule ou combinée à un blocage androgénique complet (flutamide + goséréline ou acétate de leuproréline),

débuté 2 mois avant la radiothérapie et poursuivi pendant 4 mois [94]. Tous les patients avaient un PSA inférieur ou égal à 20 ng/ml et une lésion T1 ou T2. Le score de Gleason était inférieur à 7 pour 61 % des patients. Avec un suivi médian de 9,1 ans, la survie globale estimée à 10 ans était augmentée, allant de 57 % à 62 % ( $p = 0,03$ ), par l'association avec l'hormonothérapie. Les survies spécifiques, sans évolution métastatique et sans progression biologique, étaient de même significativement améliorées par l'hormonothérapie. Des biopsies de contrôle ont été réalisées chez 439 patients dans le bras radio-hormonothérapie et chez 404 dans le bras radiothérapie seule. Les taux de biopsies positives étaient respectivement de 20 % et 39 % ( $p < 0,001$ ), confirmant un bénéfice en termes de contrôle local de la maladie. Une analyse par sous-groupes a montré que les risques intermédiaires tiraient le plus grand bénéfice de l'association hormonothérapie-radiothérapie, une augmentation de la survie globale à 10 ans de 54 % à 61 % ( $p = 0,03$ ) étant constatée, alors que ce bénéfice n'est pas retrouvé pour les cancers de la prostate de bas risque.

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

### **Radiothérapie à dose élevée dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire**

Plusieurs études ont suggéré qu'il pourrait exister une relation dose/réponse pour le cancer de la prostate. En 1988, G.E. Hanks et al. ont analysé rétrospectivement, sur 1 516 patients traités par radiothérapie externe, l'effet de la dose sur le contrôle local [95]. Ils ont observé qu'une dose d'irradiation supérieure à 70 Gy semblait donner un meilleur contrôle local pour les cancers de stade C. Sur

une série de 1 127 patients traités au MD Anderson Cancer Center par radiothérapie externe entre 1987 et 1997, A. Pollack et al. ont observé qu'une augmentation de la dose totale d'irradiation au-delà de 77 Gy améliorait la survie sans récurrence biologique des patients souffrant de cancers de la prostate de stade intermédiaire (T1-T2 avec PSA entre 10 et 20 ng/ml) [96]. Enfin, l'analyse à long terme (8 à 12 ans de suivi) des résultats d'une étude d'escalade de dose du Fox Chase Cancer Center portant sur 229 patients était aussi en faveur d'un effet de la dose totale de radiothérapie[97]. Dans le groupe de patients ayant un PSA entre 10 et 20 ng/ml avant traitement, les taux de survie sans récurrence biologique étaient de 19 %, 31 % et 84 % pour des doses totales d'irradiation respectivement inférieures à 71,5 Gy, entre 71,5 Gy et 75,6 Gy, et supérieures à 75,6 Gy. Ces résultats ont justifié la réalisation d'études randomisées afin de confirmer l'effet dose pressenti.

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

Dans l'étude du MD Anderson Cancer Center, une dose de 78 Gy était comparée à une dose de 70 Gy [98]. Trois cent un patients ont été inclus, atteints

de cancers de risque intermédiaire à défavorable. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de cette augmentation de dose sur la survie sans récurrence clinique et/ou biologique en utilisant la définition de Phoenix (nadir + 2 ng/ml). À 5, 8 et 10 ans respectivement, celle-ci était augmentée de 78% à 85%, de 59% à 78%, et de 50% à 73% dans le bras 78 Gy par rapport au bras 70 Gy. L'augmentation de la dose d'irradiation était cependant associée à une augmentation des toxicités tardives de grade  $\geq 2$  rectales (26 % versus 13 %) et urinaires (13 % versus 8 %).

Dans l'étude hollandaise, 669 patients porteurs de cancers de risque intermédiaire à défavorable ont été randomisés entre 2 doses d'irradiation : 68 Gy et 78 Gy [99]. À 7 ans, la survie sans récurrence biologique augmentait avec la dose de 45% à 56%. L'incidence cumulée des toxicités digestives était de même augmentée de 25 % à 35 %.

Enfin, dans l'étude du Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales (GETUG) 06, une dose de 80 Gy était comparée à une dose de 70 Gy chez des patients principalement porteurs de cancers de la prostate de risque intermédiaire [100]. À 5 ans, les taux de survie sans récurrence biologique étaient respectivement de 68 % et 76,5 % dans les bras 70 Gy et 80 Gy, en utilisant la définition de Phoenix. Dans cette étude, l'augmentation de la dose d'irradiation était également associée à une augmentation des toxicités rectales et urinaires aiguës et tardives.

Si l'augmentation de la dose d'irradiation à 78-80 Gy permet d'améliorer le contrôle biologique, l'ensemble de ces études montre une augmentation des toxicités qui ne permet pas d'envisager raisonnablement des doses plus élevées en radiothérapie externe seule. Une radiothérapie externe à la dose de 78-80 Gy, utilisant des techniques adaptées d'irradiation, si possible avec modulation

d'intensité et localisation de la prostate avant chaque séance, est un traitement de référence dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire. À ce jour, l'ensemble des études randomisées ayant été conduites sans hormonothérapie, la place de celle-ci en association avec l'augmentation de dose reste à définir.

### **Approches alternatives en radiothérapie des cancers de la prostate de risque intermédiaire**

#### **Association radiothérapie externe et curiethérapie à l'iode 125**

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

En France, les indications de curiethérapie de la prostate sont limitées aux cancers de risque faible. Dans d'autres pays, notamment aux États-Unis, elle a aussi été développée en association avec une irradiation externe dans les cancers de risque intermédiaire. L'objectif est de combiner la capacité de la radiothérapie externe à traiter une éventuelle extension extracapsulaire de la tumeur et/ou une atteinte des vésicules séminales avec la capacité de la curiethérapie à délivrer, au sein de la prostate, des doses d'irradiation plus élevées qu'en radiothérapie externe exclusive. Dans le tableau I (page...) sont résumées différentes expériences et/ou études de phase II publiées sur l'association radiothérapie externe et curiethérapie à l'iode 125.

Dans l'ensemble de ces études, les taux de survie sans récurrence biologique sont particulièrement élevés: 86% à 96% à 5ans, 92% à 8-10ans, et encore de 80

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

Seule, une méta-analyse a tenté une comparaison des 2 traitements sans pouvoir mettre en évidence de différence [101]. Toutefois, l'analyse était rendue difficile par des définitions de récidives biologiques variables d'une étude à l'autre. Les auteurs encourageaient la réalisation d'une étude randomisée de phase III.

### **Perspective d'évolution de la prise en charge des cancers de la prostate de risque intermédiaire**

Plusieurs études randomisées ont démontré le bénéfice d'une augmentation de la dose d'irradiation à 78-80 Gy pour les cancers de la prostate de risque intermédiaire. Le bénéfice de l'association d'une hormonothérapie à la radiothérapie a été observé, mais pour une dose totale d'irradiation de 70 Gy. Le bénéfice de cette association pour une dose plus élevée de l'ordre de 78 à 80 Gy reste à démontrer.

### **Étude GETUG 14**

L'étude GETUG 14 avait pour objectif d'évaluer si l'apport d'une hormonothérapie persiste lorsque la dose d'irradiation est augmentée de 70 Gy à 80 Gy. Trois cent cinquante patients ont été randomisés entre une radiothérapie exclusive à 80 Gy et la même radio- thérapie associée à une hormonothérapie de courte durée (6 mois). Les inclusions dans cette étude sont terminées et les résultats sont attendus.

### **Étude RTOG 0815**

Il s'agit d'une étude randomisée qui propose, comme l'étude GETUG 14, de comparer une augmentation de dose d'irradiation seule ou associée à une hormono- thérapie courte de 6 mois. Cette augmentation de la dose d'irradiation peut être réalisée en radiothérapie exclusive (79,2 Gy avec 1,8 Gy par fraction) ou dans le cadre d'une association radiothérapie externe et curie- thérapie en boost à l'iode 125 (110 Gy), au palladium 103 (100 Gy) ou à l'iridium 192 ( $2 \times 10,5$  Gy). Cette étude est actuellement en cours d'inclusion.

Si les résultats de l'association radiothérapie externe et boost de curiethérapie semblent encourageants et peut-être supérieurs à une radiothérapie exclusive, aucune étude randomisée n'a comparé les 2 modalités thérapeutiques.

### **Étude GETUG P05**

Dans le cadre du GETUG, une étude de phase III rando- misée sera prochainement débutée. Elle comparera, dans une population de patients atteints d'un cancer de la prostate de stade intermédiaire, une irradiation externe à la dose optimale de 80 Gy en 40 séances avec une association radiothérapie externe à 46 Gy associée à un boost en curiethérapie réalisé soit en BDD avec de

l'iode 125 (110 Gy), soit en HDD (14 Gy). L'objectif principal sera de définir s'il existe une amélioration significative de la survie sans récurrence biologique lorsqu'une curiethérapie est associée à la radiothérapie externe.

La Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4 (SPCGS- 4) a randomisé 695 hommes entre la PT et une simple surveillance pour des cancers « localisés » qui seraient majoritairement du groupe intermédiaire (80 % cT2, PSA médian : 12 ng/mL) [102]. La mortalité spécifique observée pour la série était de 19 % et la mortalité globale à 10 ans de 45 %. Avec un recul de 23,2 ans, l'étude a montré un bénéfice en survies globale, spécifique et sans métastase en faveur de la PT pour l'ensemble de la série, résultat surtout observé pour les hommes de moins de 65 ans ( $p < 0,001$ ) et les tumeurs de risque intermédiaire qui constituaient plus de 70 % de la série. La réduction du risque relatif (RR) de mortalité globale (29 %), de mortalité spécifique (62 %), d'apparition de métastases (51 %) et de traitement hormonal ultérieur (55%) était significative avec la PT.

Dans la fameuse étude de Zumsteg dont 1024 patients ayant reçu des doses escaladées de radiothérapie externe entre 1999 et 2007, il a été aussi démontré que les patients avec un CaP à RI forment un groupe hétérogène qui peut être stratifié en sous groupes favorables et défavorables en fonction du risque de récurrence selon les normes carcinologiques reconnues[103]. Ils ont défini les hommes ayant un CaP à risque intermédiaire favorable comme ceux ayant un score de Gleason de 3 + 4 ou moins, et un pourcentage de biopsie positive (PPB) inférieur à 50%. Tous les autres patients ont été classés comme intermédiaire défavorable.

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

La classification de D'Amico devrait être complétée par d'autres marqueurs d'avenir (moléculaires et génétiques plus prédictifs).

Dans notre pratique quotidienne, vue la non disponibilité de nouveaux marqueurs de la biologie moléculaire et d'étude génétique du spécimen biopsique et la non accessibilité à la spectroscopie, nous préférons opérer nos malades , après un consentement chez un malade bien informé et éclairé via des nomogrammes de l'AFU , l'EAU ou l'AUA.

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

Une surveillance continue est nécessaire pour confirmer ces constatations avec un suivi ultérieur du patient.

Depuis 2010, l'AUA, la EAU et NCCN sont unanimes sur l'égalité des résultats carcinologiques de la prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire étendu vs radio-hormonothérapie de 3 ans.

Le seul bémol est qu'une association radio-hormonothérapie première rend une prostatectomie radicale périlleuse (lésions vasculaires et recto-sigmoïdiennes). Heureusement que l'ablatherm permettrait de traiter avec une efficacité de 67% des récidives locales post radiothérapie.

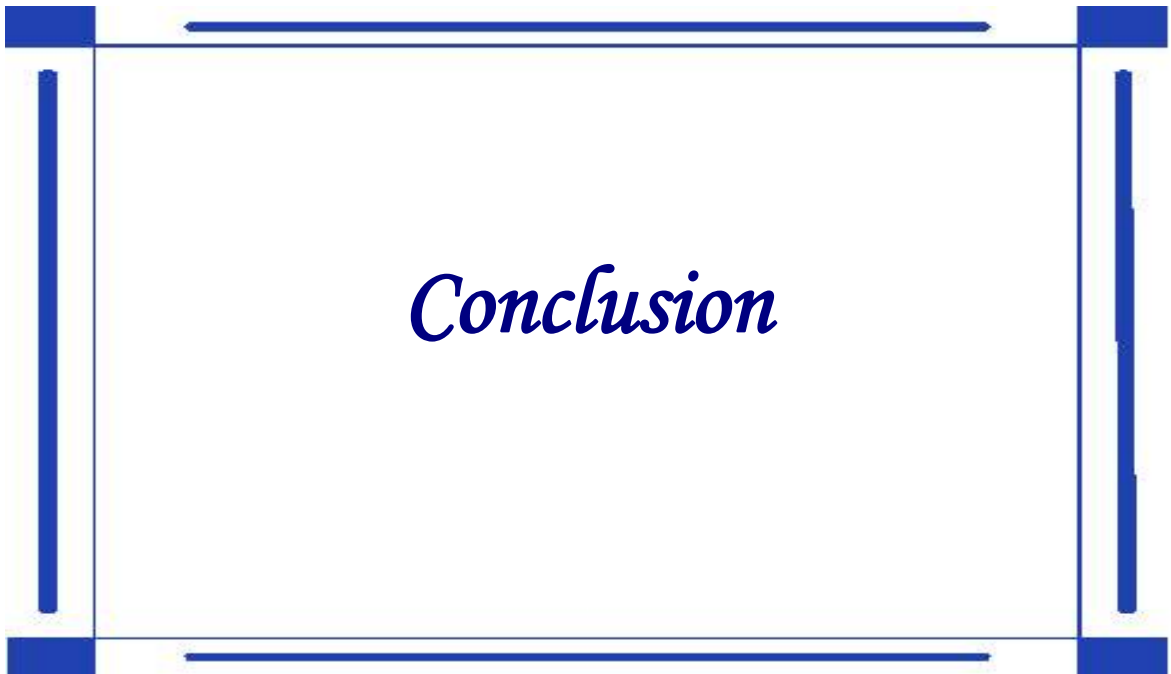
Une surveillance continue est nécessaire pour confirmer ces constatations avec suivi ultérieur du patient.

En attendant , les résultats des essais cliniques de haut niveau de preuves scientifiques et que nous disposons d'un plateau technique histologique, génétique et morphologique , permettant de cibler les réels cancers localisés ; nous restons obtempérés aux recommandations et aux lignes directives de la EAU et l'AUA concernant le traitement et le suivi du cancer de risque intermédiaire de D'amico.

Nous sommes inspirés, pour gérer nos malades, du recul des centres pionniers pour la prise en charge du risque intermédiaire de D'amico et des préceptes des Guidelines.

Nos résultats restent corrects, les chiffres concernant le contrôle carcinologique de la maladie sont tangibles à ceux des centres occidentaux.

Nous resterons disciples, à implorer le dynamisme, les innovations diagnostiques et thérapeutiques de la panoplie et la myriade des travaux scientifiques pertinents, concernant le risque intermédiaire de D'amico : le but étant d'optimiser la survie de ce groupe et de lui offrir une meilleure qualité de vie.



Le cancer de la prostate à risque intermédiaire de D'amico regroupe une entité hétérogène de néoplasmes qui présente différents pronostics basés sur des données cliniques, biologiques et pathologiques – préthérapeutiques.

Cette hétérogénéité tient des volumes tumoraux différents, aux degrés de différenciation variables au moment du diagnostic, ainsi qu'aux sièges et étendues des cancers.

Les trois indices pronostiques pré thérapeutiques (TR, PSA, Gleason biopsique) restent insuffisants pour prédire, avec exactitude, le réel volume tumoral, les T3a et T3b occultes, l'ampleur des grades 4 présents sur la pièce de la prostatectomie radicale et absents sur les biopsies, ainsi que l'extension et l'invasion ganglionnaire.

Considérant les données de la littérature et les résultats de notre étude comparés à ceux d'autres institutions internationales, la meilleure expertise reste l'exploration chirurgicale, l'analyse détaillée du spécimen et la lame ganglionnaire.

En attendant le développement d'outils pertinents pour la sélection des cancers, le score de Gleason biopsique et le nombre de critères de risque intermédiaire présents permettent d'identifier des sous groupes favorables et défavorables.

Les points forts de notre travail étaient :

-Le groupe intermédiaire de D'Amico est une entité hétérogène avec 3 modalités évolutives (bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic) ;

-Le PSA initial, le TR sont biaisés par des modifications histologiques non tumorales de la glande, générées par les décades et l'âge ;

-Le seul facteur déterminant en analyse univariée et multivariée est le pourcentage de grade 4 variable de 1 à 99% sur le spécimen de la glande ;

-Le grade 4 conditionne le volume tumoral, l'étendu du cancer, l'extension extra-capsulaire et l'atteinte ganglionnaire ;

-Les 3 sous-groupes diffèrent par les indices histologiques sus-cités ;

-Les 3 sous-groupes diffèrent par le taux de survie sans récurrence biochimique à 5 et à 10 ans.

-Les 3 sous-groupes diffèrent par la nécessité d'un traitement uni-bi ou multimodal.

-La radiothérapie semble offrir à long terme les mêmes résultats carcinologiques que la prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire iliaque externe et interne.

En attendant l'incorporation de marqueurs biomoléculaires et génétiques aux critères standards de D'Amico, seule l'expertise chirurgicale et/ou l'évolution du PSA des 10 premières années post prostatectomie radicale ou post radiothérapie, sont capables de nous renseigner avec exactitude sur le devenir ultérieur de la maladie et la survie carcinologique du malade.



## RESUME

**Titre :** Résultats carcinologiques du cancer de la prostate opérée de risque intermédiaire de D'Amico

**Auteur :** EL JIRARI Mahdi

**Mots clés :** Cancer de la prostate, risque intermédiaire, D'Amico, prostatectomie radicale, radiothérapie.

**Objectif :** l'objectif principal était d'analyser les facteurs de risque de récurrence et les résultats carcinologiques dans le cancer de la prostate à risque intermédiaire de D'Amico.

**Matériel et méthodes :** étude rétrospective portée sur 166 patients traités pour cancer de la prostate à risque intermédiaire de D'Amico par prostatectomie radicale entre Janvier 2003 et Janvier 2013.

**Résultats :** L'âge moyen au moment du diagnostic était de 66 ans. Le PSA sérique moyen était de 15,9 ng/mL. Le TR était suspect dans 9,7 % des cas. 90.3% des tumeurs ont été classées T1c. Tous les patients avaient un Gleason biopsique scoré à 7 et tous les hommes ont été traités par prostatectomie radicale. Il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans récurrence biologique entre les tranches d'âge. Tous les malades avaient un ADK . L'examen anatomopathologique final a révélé les tumeurs localisées chez 68.1% . L'extension extra-capsulaire a été retrouvée dans 20.1% des cas. L'envahissement des vésicules séminales a été signalé chez 11.7% de la population étudiée. L'atteinte histologique ganglionnaire chez 23.37% des patients.

**Conclusion :** Le cancer de la prostate à risque intermédiaire de D'amico regroupe une entité hétérogène de néoplasmes qui présente différents pronostics basés sur des données cliniques, biologiques et pathologiques – pré-thérapeutiques. En attendant le développement d'outils pertinents pour la sélection des cancers, le score de Gleason biopsique et le nombre de critères de risque intermédiaire présents permettent d'identifier des sous groupes favorables et défavorables.

## ABSTRACT

**Title:** Oncological outcomes of radical prostatectomy in prostate cancer of intermediate risk of D'Amico

**Author:** EL JIRARI Mahdi

**Key words:** Prostate cancer, intermediate risk, radical prostatectomy, radiotherapy.

**Purpose:** The aim of this study was to analyze the risk factors of recurrence and long-term oncological outcomes in prostate cancer of intermediate risk of D'Amico.

**Material and methods:** This is a retrospective study focused on 166 patients treated for intermediate risk prostate cancer by radical prostatectomy between January 2003 and January 2013.

**Results:** Median age of the 166 men in the study cohort was 66 years. Mean serum PSA at diagnosis was 15.9 ng/mL. At diagnosis, 70.3% of our patients were symptomatic with lower urinary tract symptom (LUTS) with a suspicious digital rectal examination in 9.7% of cases. Clinical stage was T2b in 9.7% and T1c in 90.3% of the patients. All men had Gleason score (GS) 7 on biopsy and were treated with open radical retropubic prostatectomy. Except for age, there was no difference in the clinical features of men aged 65 - 69 and  $\geq 70$  years. One hundred percent of cancers were adenocarcinomas. Final pathological review revealed organ-confined disease in 68.1% of the men, extracapsular extension (ECE) in 20.1%, seminal vesicle invasion (SVI) in 11.7% and lymph node involvement in 23.37%.

**Conclusion:** D'amico's intermediate-risk prostate cancer is a heterogeneous entity of neoplasms that presents different prognoses based on clinical, biological and pathological - pretherapeutic findings. Pending the development of relevant tools for cancer selection, the biopsy Gleason score and the number of intermediate risk criteria present make it possible to identify favorable and unfavorable subgroups.

## ملخص

**العنوان :** النتائج السرطانية بعد الحراحة لسرطان البروستات متوسط المخاطر لداميكو

**الكاتب :** الجراري مهدي

**الكلمات الرئيسية :** سرطان البروستات ، متوسط المخاطر ، داميكو ، استئصال البروستات، العلاج بالأشعة

**الهدف الرئيسي من الدراسة :** العوامل التي قد تؤدي الى الانتكاسة و معاودة رجوع المرض و النتائج السرطانية طويلة الأمد وذلك في مرض سرطان البروستات متوسط المخاطر .

**المواد والطرق :** دراسة استيعادية شملت 166 من المرضى الذين خضعوا لاستئصال سرطان البروستات متوسط المخاطر في الفترة الممتدة من يناير 2003 الى يناير 2013 .

**النتائج:** متوسط عمر المرضى كان 66 سنة ، القيمة المتوسطة للمستضد الخاص بالبروستات كانت 15.9 ng/ml ، الأعراض مع مس مستقيمي كانت مشبوه فيها في 9.7% من الحالات، و 90% من الأورام كانت مصنفة من درجة T1c. جميع المرضى كان لهم درجة غليسون 7. وجميعهم عولجوا باستئصال جذري للبروستات، لم يكن هناك فرق في البقاء على قيد الحياة ما بين الفئات العمرية. سرطان البروستات الغدي هو النوع الباثولوجي الذي حمله جميع المرضى ، بينت النتائج التشريحية أن 68.1% من المرضى شخص لديهم سرطان موضعي، انتشار المرض خارج حدود البروستات عند 20.7%. 11.7% سجلوا انتشار المرض إلى حدود الحويصلة المنوية وأخيا انتشار المرض بالعقد اللمفاوية سجل عند 23.37% من المرضى.

**خلاصة :** إن سرطان البروستات متوسط المخاطر لـ داميكو هو كيان غير متجانس من الأورام التي تقدم تكهنات مختلفة على أساس البيانات السريرية والبيولوجية والمرضية - ما قبل العلاجية . في انتظار تطوير الأدوات ذات الصلة لاختيار السرطان، فإن عينة غليسون وعدد المعايير متوسطة المخاطر تجعل من الممكن تحديد مجموعتين فرعيتين: مواتية و غير مواتية.



# *Bibliographie*

- [1] Atlas d'anatomie humaine de Franck Netter (2<sup>ème</sup> édition)
- [2] **Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Lieber MM, Oesterling JE, Panser L, et al.** Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study. *Urology* 1991 Suppl;38:20- 6.
- [3] **EMC d'urologie** 2014
- [4] **McNeal JE.** The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *Urol* 1972;107:1008- 16.
- [5] **McNeal JE.** Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619- 33.
- [6] **Lowsley OS.** The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915;62:716- 37.
- [7] **McNeal JE, Bostwick DG.** Anatomy of the prostatic urethra. *JAMA* 1984;251:890- 1
- [8] **Boucher A ; cuilleret J :** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Villeurbanne : Simep, 1983.
- [9] **Butet Y, Villers A, Delmas V, Piechaud :** Bases anatomiques chirurgicales de la prostatectomie radicale avec ou sans conservation nerveuse. *EMC Techniques chirurgicales – Urologie* 2012 ; 5 (1) : 1-9 [Article 41-304-A].
- [10] **DESGRIPPES A., MERIA P., CUSSENOT O:** Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la prostate *EMC, Techniques chirurgicales – Urologie* 41-260, 1998

- [11] **FRANK H. NETTER, M.D** : Pelvis et Périnée .*Atlas d'anatomie humaine, deuxième édition, éditions maloine, novartis, 1997*
- [12] **GIL VERNET S**: innervation de la vessie urinaire et de l'urètre postérieur. Arch. Anat. Pathol., 1964, 12, 119-125.
- [13] **François Richard , Henry Botto** . Cancer de la prostate. EMC - Urologie 1993:1-0[Article 18-560-A-10].
- [14] **A nauld villers ,Marian Devonec** . Anatomie de la prostate. EMC - Urologie 1993:1-0 [Article 18-500-A-10].
- [15] **McNeal JE**. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res 1984;145:27- 53.
- [16] **16.McNeal JE**. The anatomic heterogeneity of the prostate. Prog?Clin Biol Res 1980;37:149- 60.
- [17] **Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al**. Avalidated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. J Urol 2001 Mar;165(3):857–63.
- [18] **Alfa M.A ,Janane.A**. Concordance entre le score de Gleason biopsique et le score de Gleason de la pièce de prostatectomie .Année 2014
- [19] **Globocan 2008** .Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>

- [20] **Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL , Bunker CH , Cheng I , Cooney K , Eeles R , Fernandez P ,Giri VN.** Global patterns of prostate cancer incidence, Aggressiveness, and Mortality in men of African descent. Epub 2013 Feb 13.
- [21] **Evans HS, Moller H.** Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England. *Eur Urol* 2003 ; 43 : 337-41
- [22] **Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A.** Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie. *Prog Urol* 2005 ; 15 : 255-9.
- [23] **A. AMMANI, A. JANANE, J. CHAFIKI, J. SOSSA, Y. EL HARRECH, K. MOUFID, M. GHADOUANE, A. AMEUR, M. ABBAR** Service d'Urologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc , *J Maroc Urol* 2007 ; 5 : 11-14
- [24] **Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.** Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl8):S4– S66.
- [25] **Quinn M, Babb P.** Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90:162–73.
- [26] **Wingo PA, Tong T, Bolden S.** **Cancer statistics.** *CA Cancer J Clin* 1995;45:8–30 1995.
- [27] **Sellami A, Boudawara T, Hsairi M, Jlidi R , Ashour N .** Incidence des cancers dans le gouvernement de Sfax 2000-2002 édition 2007.

- [28] **Ibrahim A.S, Mikail N.H , Khaled H, Baraka H , Abdeen M, Bishara A, Abdelwahed S, Abdelateef A.** Cancer profile in Aswan, Egypt, Methodology and Results chart book 2008. Edition 2010.
- [29] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Facteurs-de-risque>
- [30] **Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al.** Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:Abstract 98.
- [31] **Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT.** Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2038–44.
- [32] **Boyle P, Severi G, Giles GG.** The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2003;30:209–17.
- [33] **Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H.** Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. J Natl Cancer Inst 1997;89:1881–6.
- [34] **Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H.** Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. Cancer Res 1999;59:2115–20.
- [35] **Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE.** Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). Cancer Causes Control 1998; 9:5537.

- [36] **Giovanucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC.** A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391–8.
- [37] **Miller EC, Giovanucci E, Erdman Jr JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK.** Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002;29:83–93.
- [38] **Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR.** Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67– 70.
- [39] **Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F.** Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeenyear follow-up of the prospective basel study. *Prostate* 1999;38:189–98.
- [40] **Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttune JK, Hartman AM, et al.** Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440–6.
- [41] **Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al.** Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en oncurologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:S217-51.
- [42] **Site internet du Memorial Sloan- Kettering Cancer Center.** <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>
- [43] **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.

- [44] **Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, Evans CL et al.** A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958–63.
- [45] **Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al.** Proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a National Cancer Institute early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180:539–43.
- [46] **Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al.** Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2012;188:1726-31.
- [47] **Auprich M, Augustin H, Budaüs L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al.** A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2012;109:1627-35.
- [48] *Source : B. Djavan. Biopsie prostatique : techniques et indications. EMC - Techniques chirurgicales Urologie 2010 : 1–16 [Article 41-265].*
- [49] **Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD :** Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2008; 179: 1764-50.
- [50] **Tombal B, De Visccher L, Lorge F :** Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year

retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int* 1999; 84: 1015-20.

- [51] **Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cusserot O;** Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. *Encycl méd-chirurgicale* . 18-560-A-12 (2004).
- [52] **Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *NEJM*. 1987; 317: 919-16.
- [53] **Younes P, Descazead A.** Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie. *Annales d'urologie* 2007 ; 41 : 59-63.
- [54] **Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al.** Radiotherapy and short- term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.
- [55] Haute Autorité de Santé. Détection précoce du cancer de la prostate. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
- [56] Institut national du cancer. La classification des cancers de la prostate [En ligne] 2010.
- [57] American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
- [58] **Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.** PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow- up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125-32.

- [59] **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.** ERSPC Investigators. Prostate- cancer mortality at 11 years follow- up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90.
- [60] **Moyer VA.** Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34
- [61] **Haute Autorité de Santé.** Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque. Questions/Réponses 4 avril 2012; Available from [www. has- sante.fr/portail/jcms/c\\_1238094/depistage- du- cancer- dela- prostate- par- dosage- du- psa- interet- non- demontre- chez- leshommes- presentant- des- facteurs- de- risque](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238094/depistage- du- cancer- dela- prostate- par- dosage- du- psa- interet- non- demontre- chez- leshommes- presentant- des- facteurs- de- risque)
- [62] **Association française d'urologie.** Cancer de la prostate et dépistage. 12/04/12; from [www.urofrance.org/À leadmin/medias/afu/communiqués/2012-03-15\\_cancer- prostate.pdf](http://www.urofrance.org/À leadmin/medias/afu/communiqués/2012-03-15_cancer- prostate.pdf)
- [63] **Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al.** Early detection of prostate cancer : European Urology Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013;64:347-54.
- [64] **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate- speciÀ c antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403
- [65] **Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al.** Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG- 7/SFUO- 3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.

- [66] **Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Actas Urol Esp.* 2011; 35:501–14.
- [67] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al.** Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006; 49:1019–26.
- [68] **Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC.** Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004; 172:1840–4.
- [69] **Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al.** Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55:1251–65.
- [70] **Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S.** Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 52:29–37.
- [71] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al.** Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007; 69:147–51.
- [72] **Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.** Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999 May;17(5):1499-507.

- [73] **Thomson IM Jr, Tangen CM, Paradeto J, Lucia MS, Miller G, Troyer D et al.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 15;296(19):2329-35.
- [74] **Jhaveri FM, Klein EA.** How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol*. 1999 Aug;17(3):130-4.
- [75] **Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006; 296:2329–35.
- [76] **Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al.** European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22 911). *Lancet*. 2005; 366:572–8.
- [77] **Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al.** Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2924–30.
- [78] **O. Chapet, C. Enachescu, A. Bossi.** Traitement des formes de pronostic intermédiaire : Radiothérapie du cancer de la prostate localisé. *Edimark Onco-Urologie - Vol. III - no 3 - juillet-août-septembre 2012*

- [79] **Lattouf JB, Saad F.** Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol.* 2003; 43:333–6.
- [80] **Soulie M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Gros-claude P, et al.** Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. Cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2007; 17:1157–230.
- [81] **Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA.** Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol.* 2007; 51:1175–84.
- [82] **Gleason DF.** Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar;50(3):125–8.
- [83] **Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R.** Implications of the International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Apr;136(4):426–34.
- [84] **McNeal JE.** Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347- 57.
- [85] **Salomon L, Azria D, Bastide C, et al.** Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;4:S217–52.
- [86] **Soulié M, Coloby P, Irani J, Leuret T, Patard J-J, Pfister C, et al.** [CCAFU Recommendations 2013: Diagnosis, treatment, follow up of urological cancers]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol.* 2013 Nov;23 Suppl 2:S51–54.
- [87] **Ploussard G, Azancot V, Nicolaiew N, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, Vordos D, et al.** The effect of prostate specific antigen screening

during the last decade: development of clinicopathological variables independently of the biopsy core number . BJU Int.2010; 106(9): 1293-1297

- [88] **Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, et al.** The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer .Eur Urol.2011; 60(2) : 291-303.
- [89] **Ballentine Carter.H** .Management of low (favourable)-risk prostate cancer.BJU Int 2011; 108(11): 1684–1695.
- [90] **Jung JW, Lee JK, Hong SK, Byun SS, Lee SE.** Stratification of patients with intermediaire -risk prostate cancer. BJU Int. 2015 Jun;115(6):907-12. doi: 10.1111/bju.12703. Epub 2015 Mar 27.
- [91] **Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW.** Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. Urology. 2012 Nov;80(5):1075-9. doi: 10.1016/j.urology.2012.07.040. Epub 2012 Sep 18.
- [92] **Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, Ma J, Fiorentino M, Kurth T, Loda M, Giovannucci EL, Rubin MA, Mucci LA.** Gleason score and lethal prostate cancer: does  $3 + 4 = 4 + 3$ ? J Clin Oncol. 2009 Jul 20;27(21):3459-64. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4669. Epub 2009 May 11.

- [93] **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
- [94] **Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, Leibenhaut MH, Husain SM, Rotman M, Souhami L, Sandler HM, Shipley WU.** Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1012348.
- [95] **Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ.** The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Dec;15(6):1299-305.
- [96] **Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC.** External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Sep 1;48(2):507-12.
- [97] **Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM.** Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Oct 1;54(2):427-35.
- [98] **Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A.** Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan 1;70(1):67-74. Epub 2007 Aug 31.

- [99] **Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV.** Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):1990-6.
- [100] **Beckendorf V1, Guerif S, Le Pris e E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P.** 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 15;80(4):1056-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049. Epub 2010 Dec 14.
- [101] **Pieters BR1, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH.** Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93 (2):168-73. doi: 10.1016/j.radonc.2009.08.033. Epub 2009 Sep 11.
- [102] **Bill-Axelson A1, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators.** Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1708-17. doi: 10.1056/NEJMoa1011967.

- [103] **Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, Zelefsky MJ.** A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):895-902. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.033. Epub 2013 Mar 23.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 134

سنة : 2018

## النتائج السرطانية بعد الجراحة لسرطان البروستات متوسط المخاطر لـ داميكو

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيد: مهدي الجرابي

المزداد في: 01 أكتوبر 1992 بسلا

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان البروستات – متوسط المخاطر – داميكو – استئصال البروستات –  
العلاج بالأشعة.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: علي إكن

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

أعضاء

السيد: محمد أوقبلي

أستاذ في التشريح الدقيق

السيد: محمد المرجاني

أستاذ في العلاج بالأشعة