



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 29

CANCER DE PROSTATE ET DEPISTAGE
« Mise au point actuelle et revue de la littérature »

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PAR

Mme Nawal STOTI

Née le 03 Juillet 1982 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer prostate - Dépistage – Détection précoce – Epidémiologie

JURY

Mr. I. SARF

Professeur agrégé d'Urologie

PRESIDENT

Mr. S. M. MOUDOUNI

Professeur agrégé d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. D. TOUITI

Professeur agrégé d'Urologie

Mme. N. GUENNOUNE

Professeur agrégé de Gastro-Entérologie

Mr. A. LOUZI

Professeur agrégé de Chirurgie Générale

Mr. A. TAHRI JOUTEI HASSANI

Professeur agrégé de Radiothérapie

JUGES

**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

DOYEN HONORAIRE	: Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES	: Pr. FEDOUACH Sabah
	: Pr. AIT BEN ALI Said
	: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN	: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET	: Pr. Ahmed OUSEHAL
COOPERATION	: Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD
VICE DOYEN AUX AFFAIRES	
PEDAGOGIQUES	

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie

Cancer de prostate et dépistage

Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BEN ELKHAIAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectieuses
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie



ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

AE	: Equation Arithmétique
AFU	: Association Française d'Urologie
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALS	: Acide Labile Subunit
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé
BAC	: Blocage Androgénique Complet
bPSA	: PSA bénin
CaP	: Cancer de Prostate
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
cPSA	: PSA complexé
E1	: Oestrone
E2	: Oestradiol
E1S	: Oestrone Sulfate
EER	: Echographie Endoréctale
EGF	: Epidermal Growth Factors
FL	: Première et dernière Valeur
fPSA	: PSA libre
fPSA/tPSA ou %fPSA	: Rapport PSA libre sur PSA total
GS	: Ganglion sentinelle
Gy	: Gray
HBP	: Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HIFU	: Ultrasons Focalisés de Haute Intensité
HK2	: Human Glandular Kallikrein 2
IGF-1	: Insulin Growth Factor 1
INO	: Institut National d'Oncologie
Ipsa	: Intact PSA

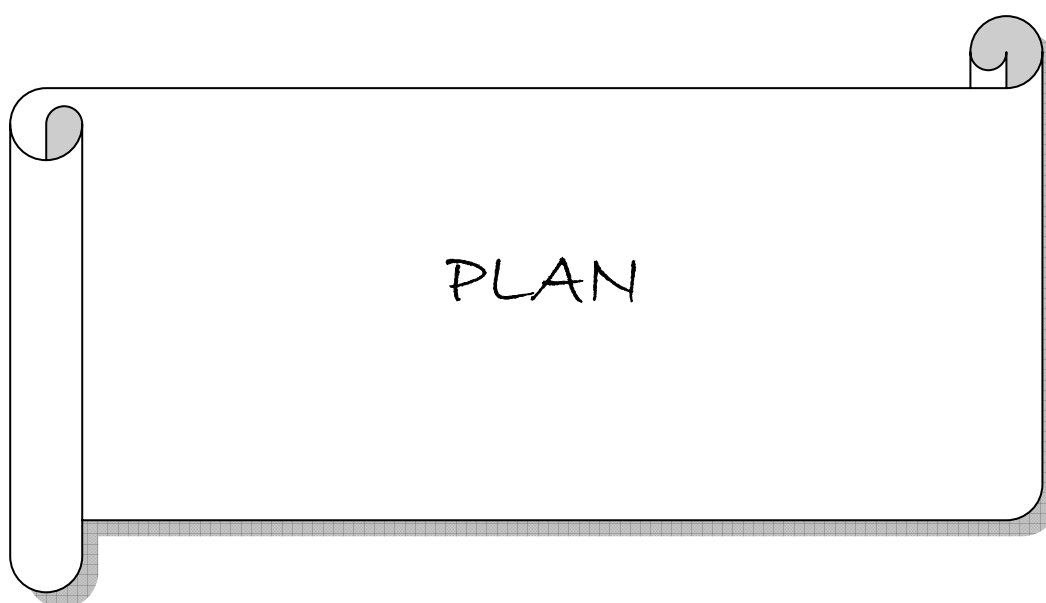
Cancer de prostate et dépistage

IPSS	: International Prostate Symptom Score
IRM	: Imagerie par Resonance Magnétique
IRM3D	: IRM Trois Dimensions
LR	: Regression linéaire
Ng	: Nanogramme
NPC	: Néphrostomie Percutanée
nPSA	: Nicked PSA
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAP	: Phosphatases Acide
PBP	: Ponction Biopsie Prostatique
PCPT	: Prostate Cancer Prevention Trial
PIN	: Prostatic Intræpithelial Neoplasie
PR	: Prostatectomie Radicale
PRL	: Prostatectomie Radicale Laparoscopique
PRP	: Prostatectomie Radicale Périnéale
PRR	: Prostatectomie Radicale Rétropubienne
PSA	: l'Antigène Spécifique de la Prostate
pPSA	: Pro PSA
PSAD	: Densité du PSA
PSAV	: Vélodité du PSA
RTE	: Radiothérapie Externe
SERM	: Selective Eostrogen Receptor Modulator
T	: Testostérone
TGF	: Transforming Grouth Factors
TNM	: Taille Node, Métastases
tPSA	: PSA total
TR	: Toucher Rectal
USA	: Etats–Unis d'Amérique

Cancer de prostate et dépistage

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive



INTRODUCTION.....	01
GENERALITES SUR LE CANCER DE LA PROSTATE.....	03
I– Rappels anatomiques et physiologiques.....	04
1 – Rappel anatomique.....	04
2– Rappel physiologique.....	10
II– Cancer de prostate.....	11
1 – Epidémiologie.....	11
1-1 – Incidence.....	11
1-2 – Mortalité.....	15
1-3– Facteurs de risques	16
a- Antécédents familiaux.....	17
b- Origine ethnique.....	18
c- Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance.....	18
d- Facteurs environnementaux.....	22
2– Histoire naturelle du cancer de prostate.....	24
3– Anatomopathologie.....	25
3-1 – Néoplasie intraépithéliale.....	26
3-2– Adénocarcinome.....	27
a- Localisation.....	27
b- Extension.....	27
c- Grade tumoral.....	27
4– Le diagnostic	30
4-1 – Circonstances de découverte.....	30

a- Formes asymptomatiques.....	30
b- Formes symptomatiques.....	31
4-2- Éléments du diagnostic.....	33
4-3- Bilan d'extension	33
a- Bilan de l'extension locale.....	33
b- Bilan de l'extension locorégionale.....	40
c- Recherche de métastases osseuses.....	43
d- Reste du bilan d'extension.....	45
4-4-Bilan du terrain.....	45
4-5-Classifications.....	45
a- Classification clinique.....	45
b- Classification pathologique.....	46
4-6- Facteurs pronostiques.....	49
a- Facteurs pronostiques liés à la tumeur.....	49
b- Facteurs pronostiques liés au patient	54
5- Traitement du cancer de la prostate.....	55
5-1 - Cancers localisés.....	55
a- Surveillance active.....	55
b- Prostatectomie radicale.....	58
c- Radiothérapie externe.....	65
d- Curiethérapie ou brachythérapie.....	67
e- Ultrasons focalisés de haute intensité.....	71
f- La Cryochirurgie	74
5-2- Cancers localement avancés.....	74
a- Prostatectomie totale ou radiothérapie en monothérapie pour les stades cT3.....	75

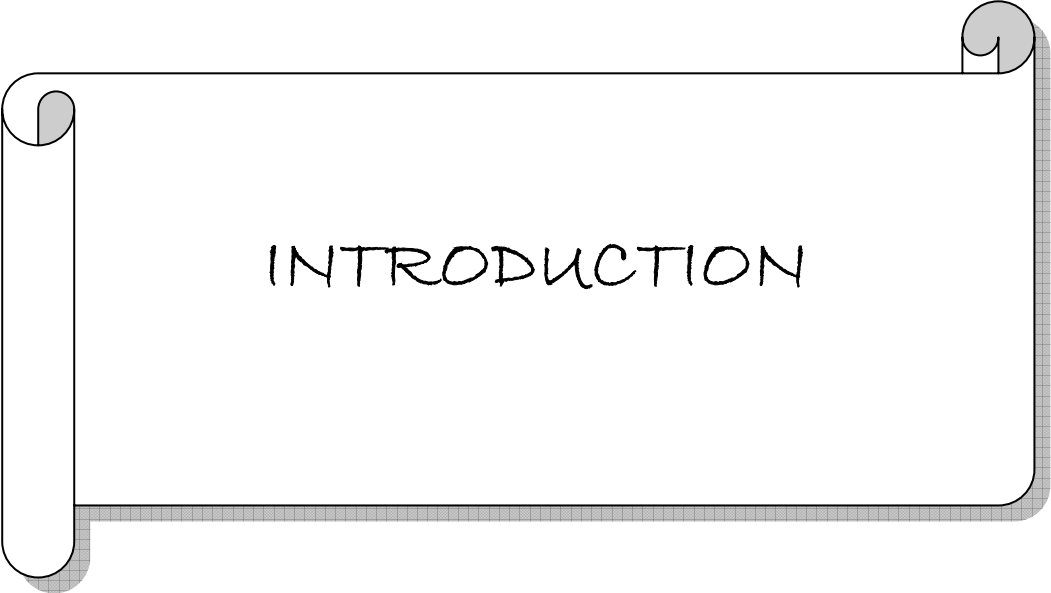
b- Traitements combinés.....	75
5-3- Métastases ganglionnaires.....	77
a- Hormonothérapie.....	77
b- Combinaison hormonothérapie à la chirurgie ou à la radiothérapie.....	78
c- Hormonothérapie précoce ou différée ?	78
5-4- Métastases à distance.....	79
a- Le sevrage androgénique.....	79
b- Notion d'échappement hormonal.....	82
c- Chimiothérapie.....	83
d- Traitements symptomatiques essentiels	84
5-5- Surveillance post traitement.....	88
ANALYSE ET DISCUSSION.....	88
I- Historique du dépistage.....	89
II- Principes du dépistage.....	90
1- Définitions.....	90
2- Critères de l'OMS pour le dépistage.....	90
3- Compagnes de dépistage du cancer de prostate.....	99
3-1- Le test de dépistage.....	99
3-2- Caractéristiques d'un test de dépistage de masse.....	99
3-3- Le dépistage individuel	100
III-Les moyens de dépistage.....	101
1-le toucher rectal.....	101
2-Dosage du PSA.....	103
2-1- Historique.....	103

2-2- Caractéristiques biochimiques.....	103
2-3- Méthodes de dosage.....	103
2-4- Résultats.....	104
a- Valeurs physiologiques du PSA.....	104
b- Facteurs de variations.....	105
c- Valeurs seuils du PSA.....	105
2-5- Amélioration de la spécificité du PSA.....	108
a- Rapport PSA libre sur PSA total (fPSA/tPSA)	108
b- PSA complexé (cPSA)	110
c- Densité du PSA (PSAD)	111
d- Vitesse du PSA (PSAV)	112
e- PSA rapporté à l'âge	116
2-6- Nouveaux marqueurs diagnostiques.....	116
a- Insulin Like Growth factor-2 (ILGF-2)	116
b- Human Glandular Kallikrein 2 (HGK-2)	117
c- Intact PSA (iPSA) et nicked PSA (nPSA)	118
d- PSA bénin (bPSA)	118
e- ProPSA (pPSA)	118
f- Dosage urinaire du gène (PCA3)	119
3- Echographie endorectale de la prostate.....	122
3-1- Conditions et aspect technique de l'examen.....	122
3-2- Résultats, performances et limites.....	122
3-3- Place de l'EER dans le dépistage.....	124
4- L'examen doppler couplé à l'échographie endorectale	125
4-1- Résultats, performances et limites.....	125

4-2- Place du doppler dans le dépistage.....	126
5- Principales évolutions des techniques ultrasoniques.....	127
5-1- Ultrasons assistés par ordinateur.....	127
5-2- Ultrasons trois dimensions.....	128
5-3- Doppler avec produit de contraste.....	128
6- La ponction biopsie trans-rectale échoguidée.....	129
6-1- Technique de biopsie.....	129
6-2- Résultats, Performances et limites de la PBR échoguidée.....	133
6-3- Complications.....	138
7- Place de la Spectroscopie par résonance magnétique de la prostate.....	139
IV-Le dépistage du cancer de prostate est-il justifié ?	146
1- Arguments contre.....	147
2- Arguments pour.....	150
3- La réponse des urologues aux détracteurs du dépistage.....	157
V- Comment peut-on envisager un dépistage dans l'avenir ?	160
1-Modalités proposées au dépistage.....	160
2- Eléments d'information aux patients envisageant la réalisation d'un test de dépistage du cancer de la prostate.....	162
CONCLUSION.....	172

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE



INTRODUCTION

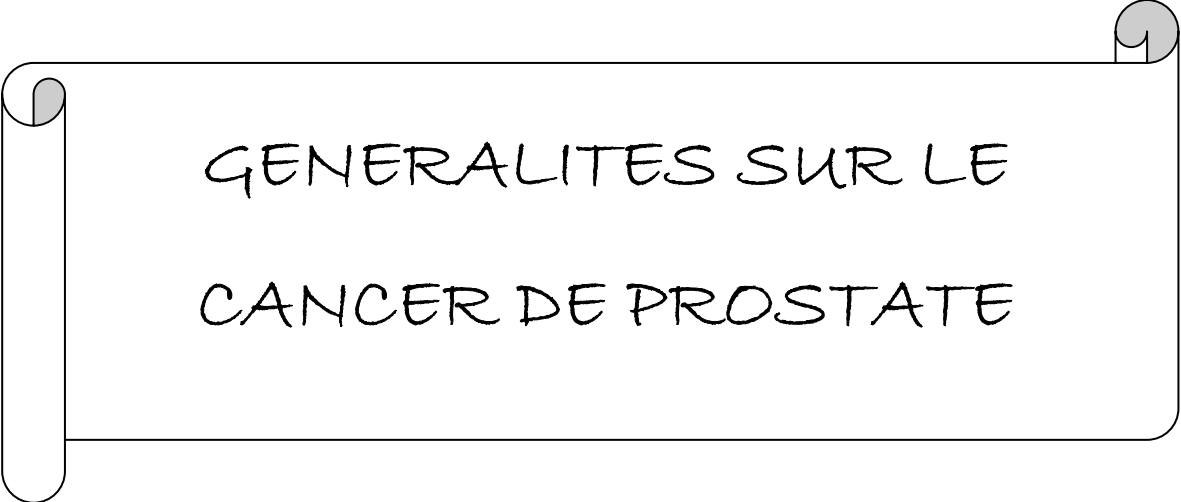
Le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme. Ce problème de santé publique devient de plus en plus important du fait de l'augmentation de la durée de vie. Actuellement un homme sur huit a un risque de découverte du cancer de la prostate au cours de sa vie.

Compte tenu du vieillissement de la population, de l'extension du dosage systématique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et de l'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie endorectale avec biopsies prostatiques systématisées, le praticien est confronté avec une fréquence croissante aux problèmes du diagnostic et du traitement du cancer de la prostate.

Ces dernières années ont été marquées par une progression spectaculaire du nombre de cancers de la prostate diagnostiqués précocement et accessibles au traitement curatif. La possibilité offerte d'un diagnostic à un stade précoce et curable a logiquement ouvert la voie au dépistage afin de réduire la mortalité élevée du cancer de prostate, à l'instar d'autres cancers tels que le cancer du sein et du colon par exemple. (73)

Nous nous proposons à travers une mise au point actuelle et une revue de la littérature de faire le point sur les principes du dépistage du cancer de prostate et les moyens spécifiques utilisés dans ce sens.

Notre travail consiste en une analyse et critique des différents arguments pour et contre le dépistage, dans le cadre des critères de l'OMS pré-établis pour le dépistage des cancers, en essayant de donner une image positive de ce dépistage afin de dissuader ses détracteurs.



GENERALITES SUR LE CANCER DE PROSTATE

I- Rappel anatomique et physiologique de la prostate

1- Rappel anatomique :

La Prostate de structure Fibro-musculaire glandulaire, de position sous vésicale entourant l'urètre prostatique. Elle se situe au-dessus du plancher pelvien. Elle a la **forme d'une châtaigne** et possède les parties suivantes :

1-1 Base :

C'est la surface supérieure qui se trouve sous le col vésicale. Le centre de la base est percé par l'urètre prostatique.

1-2 L'apex:

Se trouve au-dessus du fascia supérieur du diaphragme uro-génital.

1-3 Face Postérieure:

Se trouve devant l'ampoule du rectum (examen rectal). Les canaux éjaculateurs percent cette surface. La partie inférieure de la surface postérieure forme le lobe postérieur. La partie supérieure de la surface postérieure forme le lobe moyen.

1-4 Face Antérieure:

En arrière de la symphyse pubienne. À cette surface sont attachés les ligaments pubo-prostatiques. L'urètre émerge de la partie inférieure de cette surface.

1-5 Capsules :

a- Vrai capsule :

Dense fibreuse contenant des fibres musculaires, elle se trouve sur la surface de la glande.

b- Fausse capsule:

C'est une gaine lâche du fascia endopelvien, elle se situe à l'extérieur de la vrai capsule. La partie postérieure est épaisse et forme le septum recto-vésical (de Denonvilliers).

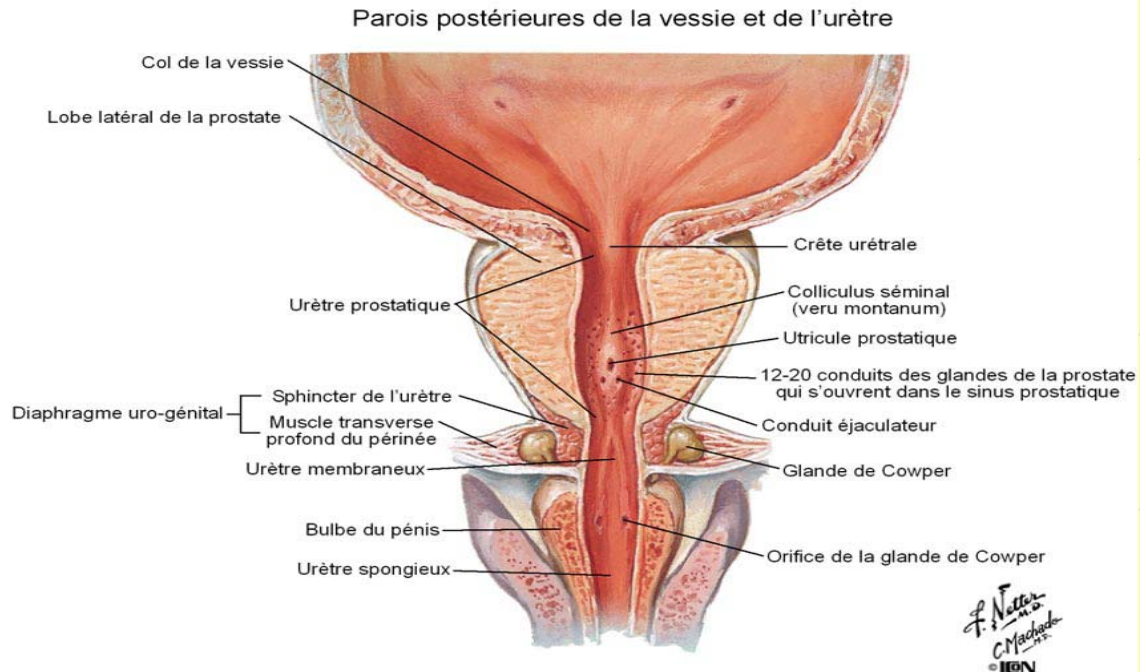


Figure 1 : Vue postérieure de la vessie et l'urètre.

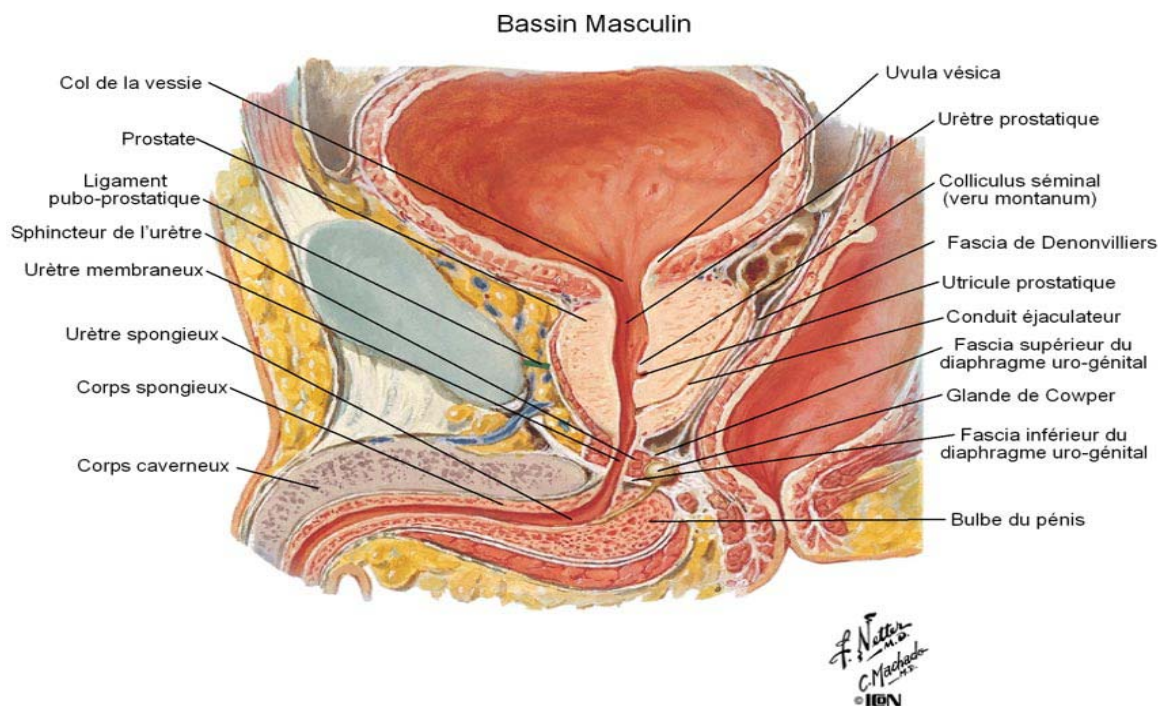


Figure2 : Coupes sagittales du bassin et périnée.

1-6 LOBES :

2 lobes latéraux (de chaque côté de l'urètre) Postérieur à l'urètre se trouvent 2 lobes :

–**Un lobe** moyen: au-dessus des conduits éjaculateurs (forme une élévation dans la vessie appelée "uvula vesica".)

–**Un lobe** postérieur: au-dessous des conduits éjaculateurs.

–**L'isthme**: Devant l'urètre

1-7 Anatomie Zonale :

En 1968, MC NEAL a subdivisé la prostate selon une anatomie dite zonale, et qui est largement adoptée actuellement, en 4 zones glandulaires et un stroma fibro-musculaire antérieur représentant respectivement 66% et 33% du volume total de la prostate.

* Zone centrale (ZC), entoure les canaux éjaculateurs. Représente 15 à 20% du volume total de la prostate. Elle est le siège du cancer de prostate dans 1 à 3% des cas seulement.

* Zone périphérique (ZP), entourant la zone centrale en arrière, en bas et latéralement. Elle représente 70% du volume total de la prostate. C'est la zone de prédilection du développement du cancer de la prostate dans environ 70% des cas.

* Zone de transition (ZT), est formée par deux petits lobes situés de part et d'autre de l'urètre proximal et dont le sommet est situé au veru mentanum.

Elle représente 5 à 10% du volume total de la glande. Elle est le siège de prédilection de l'hypertrophie bénigne de la prostate, mais pouvant être le point de départ de 22% des adénocarcinomes prostatiques.

* Stroma fibro-musculaire antérieur (SFMA), s'étend en avant de l'urètre où il constitue la totalité de la face antérieure de la prostate et le tiers antérieur des faces latérales. Il représente près du tiers du volume de la prostate, joue un rôle dans la miction et est totalement dépourvu de structures glandulaires. (112,114)

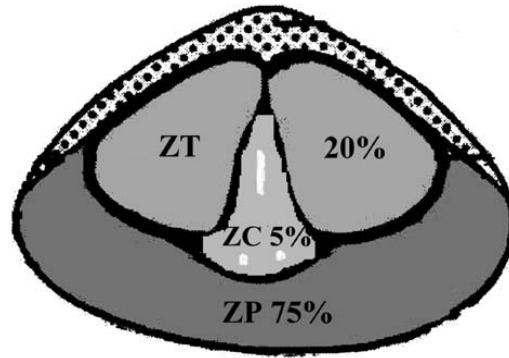


Figure 3 : Coupe axiale prostatique selon MC NEAL

1-8 -URETRE PROSTATIQUE :

3 cm de long, fusiforme, c'est la partie la plus dilatable de l'urètre. La paroi postérieure présente:

- **Crête urétrale**: élévation fusiforme médiane
- **Colliculus séminal (veru montanum)**: élévation au centre de la crête urétrale. Les orifices des canaux éjaculateurs se trouvent un de chaque côté.
- **Utricule prostatique**: est un cul-de-sac au centre du Colliculus.

De chaque coté de la crête se trouve un sinus urétral avec les orifices des conduits des glandes prostatiques

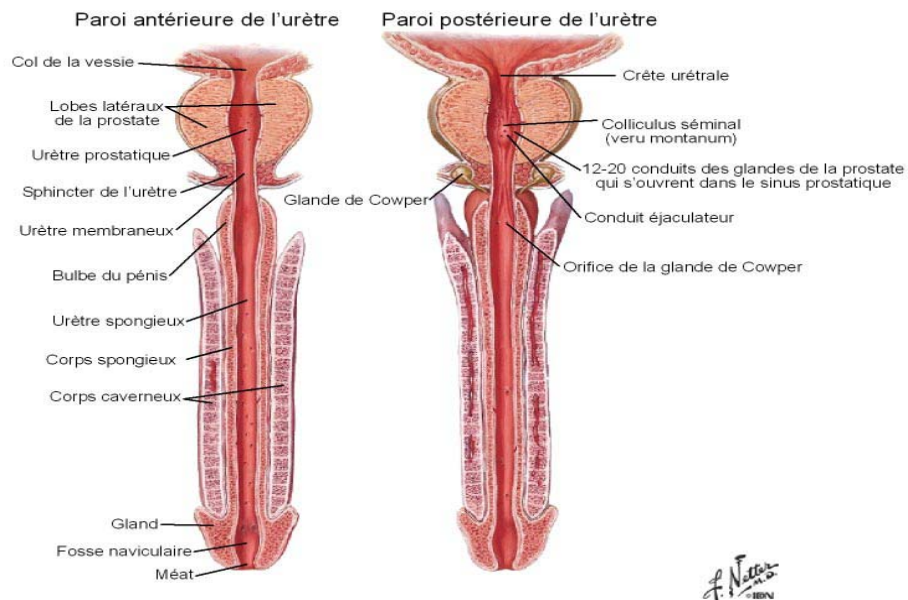


Figure 4 : Coupes sagittales passant par la prostate, les corps caverneux et l'urètre.

1-9 Vascularisation :

a- L'artère vésico-prostatique se divise en artère vésicale inférieure destinée à la base de la vessie et la partie basse de l'urètre, et en artère prostatique irriguant la prostate dans sa partie postéro-latérale et antéro-latérale.

La partie inférieure de la prostate est vascularisée par la branche prostatovésicale de l'artère hémorroïdale moyenne.

La partie supéro-externe de la prostate est vascularisée par l'artère hémorroïdale supérieure, branche terminale de l'artère mésentérique inférieure.

b- Veines :

Le plexus prostatique veineux se trouve entre la vraie et la fausse capsule. Il se draine dans la veine iliaque interne. Le plexus reçoit la veine dorsale profonde du pénis et communique avec le plexus vésical, plexus rectal et plexus vertébral, (important dans la propagation du cancer). (Figure 5)

c- Drainage lymphatique :

Les capillaires lymphatiques cheminent le long du stroma prostatique avant de se regrouper en réseaux périlobulaires, puis perforent la capsule formant un réseau périprostatique. Le drainage est alors assuré par 3 voies qui peuvent emprunter les cellules tumorales :

- Les principaux vaisseaux lymphatiques quittent la prostate en suivant les branches de l'artère prostatique, ils accompagnent aussi les branches perforantes urétrales de l'artère prostatique entre les zones centrales et de transition où elles peuvent récupérer des cellules tumorales.

- Des lymphatiques accompagnent l'artère vésiculodéférentielle en traversant la zone centrale avec les canaux éjaculateurs.

- Les vaisseaux lymphatiques provenant du réseau capsulaire, passent sous la gaine du tissu périprostatique et se drainent avec l'artère principale de la prostate.

Les principaux sites collecteurs sont les ganglions obturateurs et iliaques externes, qui sont les principaux relais des tumeurs prostatiques. Les autres sites sont des ganglions hypogastriques qui drainent la face postérieure de la prostate, mais aussi le périnée et autres organes pelviens, enfin des ganglions présacrés et présciatiques. (Figure 6)

1-10 Innervation :

-**Sympathique** : plexus hypogastrique inférieur (D11–D12)

-**Parasympathique** : nerfs splanchniques pelviens : érecteurs (S2–S3–S4)

-**Le centre somatique sacré** : (S2–S3–S4) a pour efférent principal le nerf honteux interne.

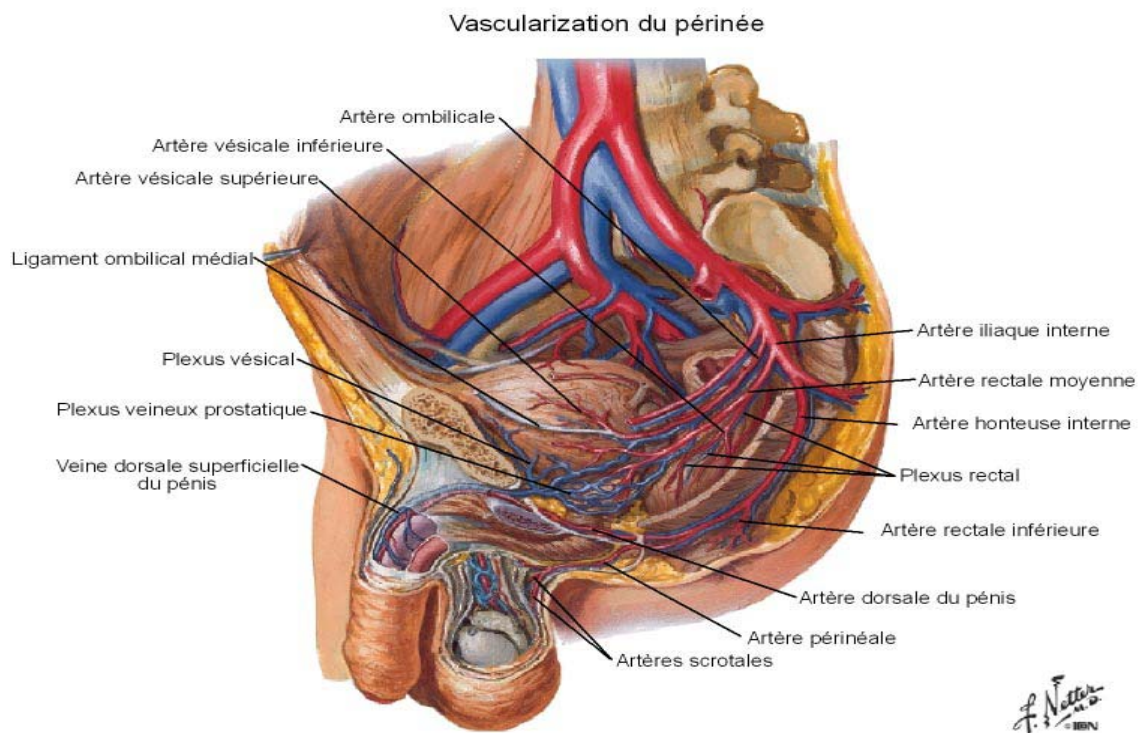


Figure 5 : Vascularisation du bassin

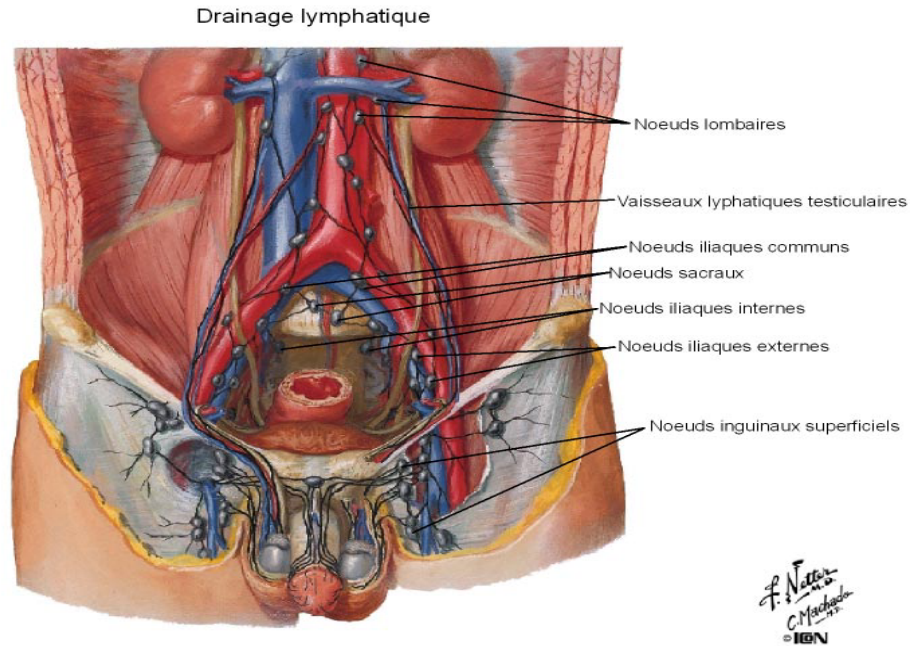


Figure 6 : Drainage lymphatique abdomino-pelvien.

2- Rappel physiologique :

De part sa construction glandulaire et fibro-musculaire, la prostate joue essentiellement deux rôles:

-Sur le plan sexuel, la prostate se comporte comme une glande exocrine. Son fluide laiteux et légèrement acide (PH=6,5) en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations. Le liquide prostatique joue un rôle complémentaire en modifiant le PH trop basique des sécrétions séminales, qui pourrait nuire à la mobilité des spermatozoïdes, en provoquant des modifications de viscosité et en favorisant la liquéfaction du sperme par son action protéolytique sur le coagulum. Son rôle protéolytique s'exprime également au niveau de la glaire cervicale pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes.

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

La prostate est considérée essentiellement comme un organe androgéno-dépendant dont la croissance, le maintien en état et la fonction sont avant tout sous la dépendance des

niveaux de testostérone dans le plasma. Toutefois, il est à rappeler que la prostate normale fonctionne dans un environnement multi-hormonal et répond à une variété de facteurs de croissance tels que Epidermal Growth Factors (EGF) et Transforming Growth Factor (TGF).

Ces deux facteurs constituent les facteurs de croissance les plus étudiés en pathologie prostatique. Ils sont de nature non hormonale et agissent aussi bien sur la cellule normale que néoplasique de la prostate. (72,25)

II- Cancer de prostate

1 – Epidémiologie

1-1 Incidence Et Prévalence

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important par sa fréquence. Dans le monde, plus de 540 000 nouveaux cas de cancer de la prostate par an étaient recensés en 2000, ce qui le place au quatrième rang des cancers masculins après le cancer broncho-pulmonaire, le cancer de l'estomac, le cancer colorectal et représente ainsi 10 % de ces derniers.(72)

En France, l'incidence (fréquence d'apparition des nouveaux cas de cancer par an) atteignait 28 342 nouveaux cas en 2000 et jusqu'à 40 309 cas selon les statistiques du réseau français FRANCIM. C'est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et du côlon et il est au quatrième rang pour la mortalité (Tableau1).

Chez l'homme, c'est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer broncho-pulmonaire (Tableau2).

Enfin il est au premier rang des cancers de l'appareil urogénital (Tableau 3). (72)

Le Maroc recense 30000 nouveaux cas de cancers par an selon la direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies. Et d'après une étude menée entre 1986-1987 par INO, le cancer prostatique a représenté 2,4% des cancers. En 1990 il représente 1,3% des cancers de l'appareil génital mal selon le centre d'oncologie Ibn Rochd. (120)

D'après une étude menée entre 1992 et 2002 dans la région de Marrakech Tensift Al Haouz, et sur un total de 1370 cancers urologique, le cancer de Prostate était le premier cancer urologique avec un pourcentage de 58,10% suivi du cancer de la vessie. (63)

Une étude Anatomopathologique faite entre 1990 et 1995 à l'échelle nationale a rapporté 249 cas de CaP sur 1609 patients testés, soit une fréquence de 15,5%. (24)

Tableau I : Incidence et mortalité par cancer en France dans les deux sexes

Cancer	Incidence	Mortalité
Sein	37193	11529
Colon-rectum	34515	17136
Prostate	28342	1 104
Bronches /poumon	26743	25454

Tableau II : Cancers masculins. Incidence et mortalité par cancer en France

Cancer	Incidence	Mortalité
Prostate	28342	10104
Bronches /poumon	22910	21652
Colon-rectum	18313	8915

**Tableau III : incidence et mortalité des cancers de l'appareil urogénital
dans les deux sexes en france**

Cancer	Incidence	Mortalité
Prostate	28342	10104
Vessie	14377	4741
Rein	7111	3543

Trois caractéristiques sont particulières au cancer de prostate :

–**Variations géographiques et ethniques** : les données issues des registres mondiaux montrent une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique (Figure 7) (Tableau4)

L'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux Etats Unis et au Canada. Aux Etats-Unis la plus grande incidence est observée chez les Afro-Américains (137/100000) Chez qui elle est supérieure de 30% chez les Américains Caucasiens. (72) L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde.

Les pays de l'Europe se situent à un taux intermédiaire entre Etats-Unis et pays d'Asie avec cependant, des écarts entre le Nord à l'incidence élevée : 70 pour 100000 en Suède et le Sud à l'incidence basse : 24,2 pour 100000 en Espagne. En France l'incidence est de 56,4 nouveaux cas par ans pour 100000 personnes. (72)

Plusieurs observations permettent de Suspecter le rôle de facteurs génétiques et environnementaux pour expliquer ces variations. L'augmentation de la fréquence des CaP chez les hommes ayant émigré des pays d'Asie vers les Etats-Unis suggère le rôle de facteurs environnementaux. Mais l'incidence du Cap chez les Asiatique aux Etats-Unis n'atteint pas pour autant celle des Américains propre, ce qui suggère la part de responsabilité des facteurs génétiques. Ces facteurs génétiques expliquent aussi la plus grande fréquence des CaP chez les Américains d'origine africaine dont l'incidence est la même chez les Africains vivant au Niger ou à la Jamaïque. (72)

-Variation avec l'âge : le cancer de la prostate est rare avant 50 ans 0,1 % des cas) mais son incidence croit fortement ensuite et plus de 75% des Nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués après 65ans (figure 8).

Si l'on se rapporte aux études autopsiques par tranche d'âge, les cancers « histologiques » suivent la même évolution mais avec une fréquence qui atteint 30% à 30 ans, 50% à 50 ans et plus de 75% après 85 ans. (72)

Selon les statistique Nord-Américaines la probabilité d'être atteint d'un CaP croit avec l'âge passant de 1/10000 hommes <39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes entre 60 et 79 ans.

Selon une étude menée au service d'urologie du CHU Med VI de Marrakech à propos de 159 cas, 126 patients ont 65 ans et plus représentant 71,34%. (24)

Le cancer de La prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue, représentant 15% des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4% dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre. Cela devrait encore s'accroître compte tenu de l'amélioration de la qualité de vie et la longévité. (72)

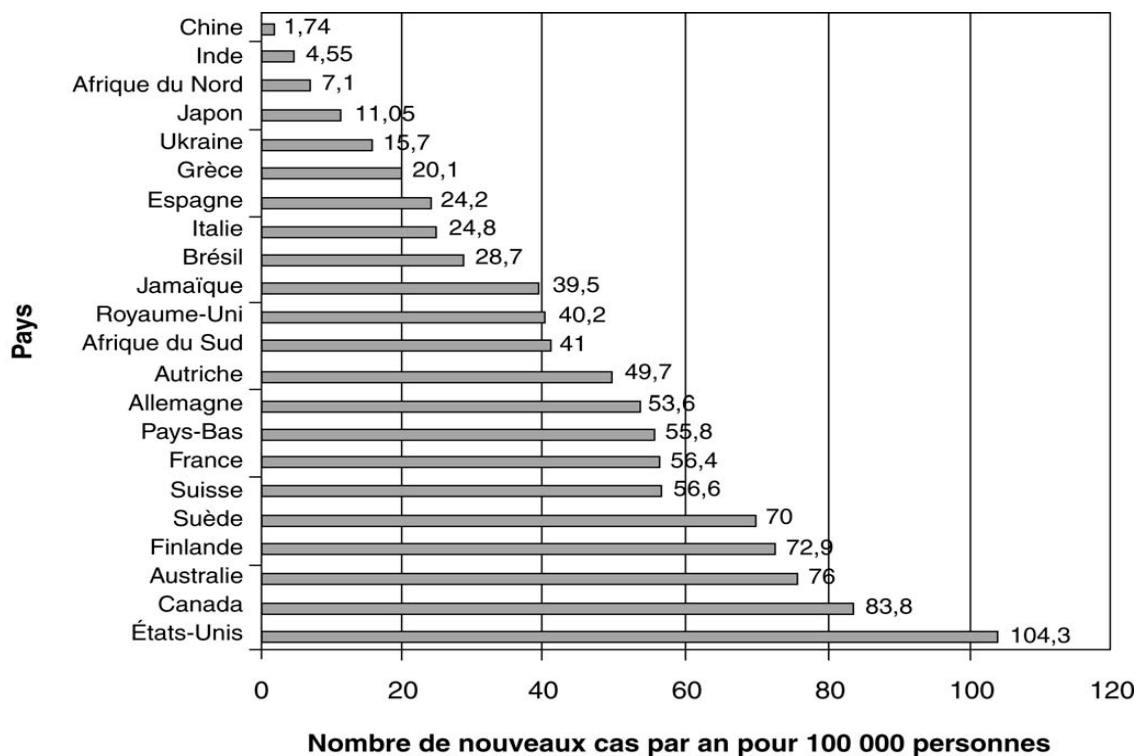


Figure 7 : Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate.

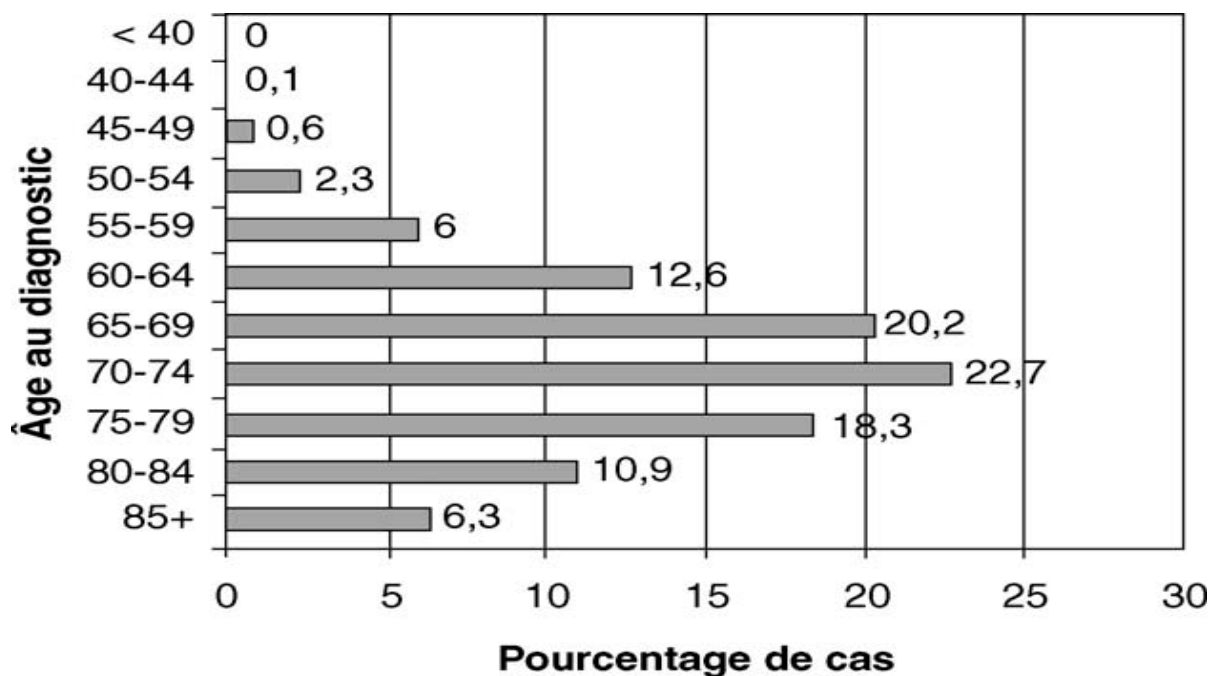


Figure 8 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge.

**Tableau IV : Evolution de l'incidence du cancer de la prostate par pays
entre 1978 et 1992 (d'après Quinn et Babb 2002). (72)**

Pays	Incidence 1978-82	Incidence 1983-87	Variation%	Incidence 1988-1992	Variation%
USA-Afro-américains	78 ,4	82	5	137	67
USA-Caucasiens	45,6	61,8	35	100,8	63
Canada	43,7	51,4	18	63	23
Australie	33,8	39	15	53,5	37
Suède	45,9	50 ,2	9	55,3	10
Danemark	27,7	29,9	8	31	4
Norvège	42	43,8	4	48,4	11
Pays-bas	28,3	29,6	5	39,6	34
France	27,4	31,1	14	48,1	55
Royaume-Uni	20,9	23,1	11	28	21
Espagne	17	18,6	9	21	13
Inde	8 ,2	6,9	-16	8	16
Japon	5,1	6,6	29	6 ,8	3

1-2 Mortalité :

Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Figure 9). Aux États-Unis, 3 % des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du cancer de la prostate. En 20 ans la mortalité a augmenté aux États-Unis de 3,1 % par an entre 1987 et 1991 puis a diminué de 1,9 % par an jusqu'en 1995. (72, 24)

Le nombre de décès est passé de 37 400 en 1999 à 31 900 en 2000, et une baisse de 25 % a été observée depuis le début des années 1990 grâce à l'utilisation plus courante du PSA. (72,24)

En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000, au quatrième rang après les cancers broncho-pulmonaires, colorectaux et du sein (tableau 1) et au deuxième rang après le cancer broncho-pulmonaire chez l'homme (tableau 2)

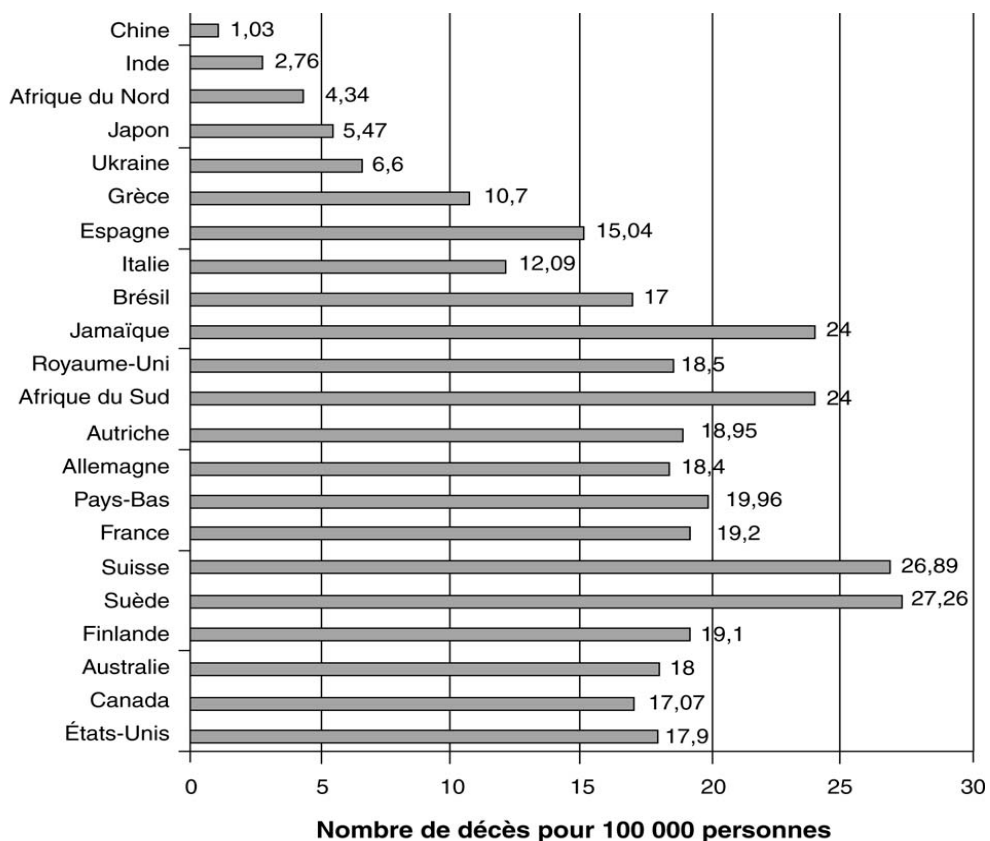


Figure 9 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge)

1-3 Facteurs de risques :

Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein et l'origine ethnique (population de souche africaine comme les Afro-américains ou les populations des Caraïbes).(72)

D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement. C'est une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui expliquerait les variations

ethniques et géographiques de l'incidence de la maladie. Le facteur ethnique semble lié au déterminisme génétique de certains facteurs hormonaux et de facteurs permissifs aux carcinogènes environnementaux et aux habitudes socioculturelles, en particulier alimentaires.

(72)

a- Antécédents familiaux :

Trois formes de cancer de la prostate sont à distinguer en fonction des antécédents familiaux : forme héréditaire, forme familiale et forme sporadique.

a-1-Forme héréditaire:

Existence de trois cas au moins de parents au premier degré avec un cancer de la prostate, ou deux parents au premier degré avec un cancer de la prostate survenu avant 55 ans. Dans ces familles à risque, le risque est lié à un gène (HPC dont l'un des locus fut identifié sur le chromosome 1) à transmission de type autosomale dominante et liée à l'X (hétérogénéité de transmission) (Figure 10)

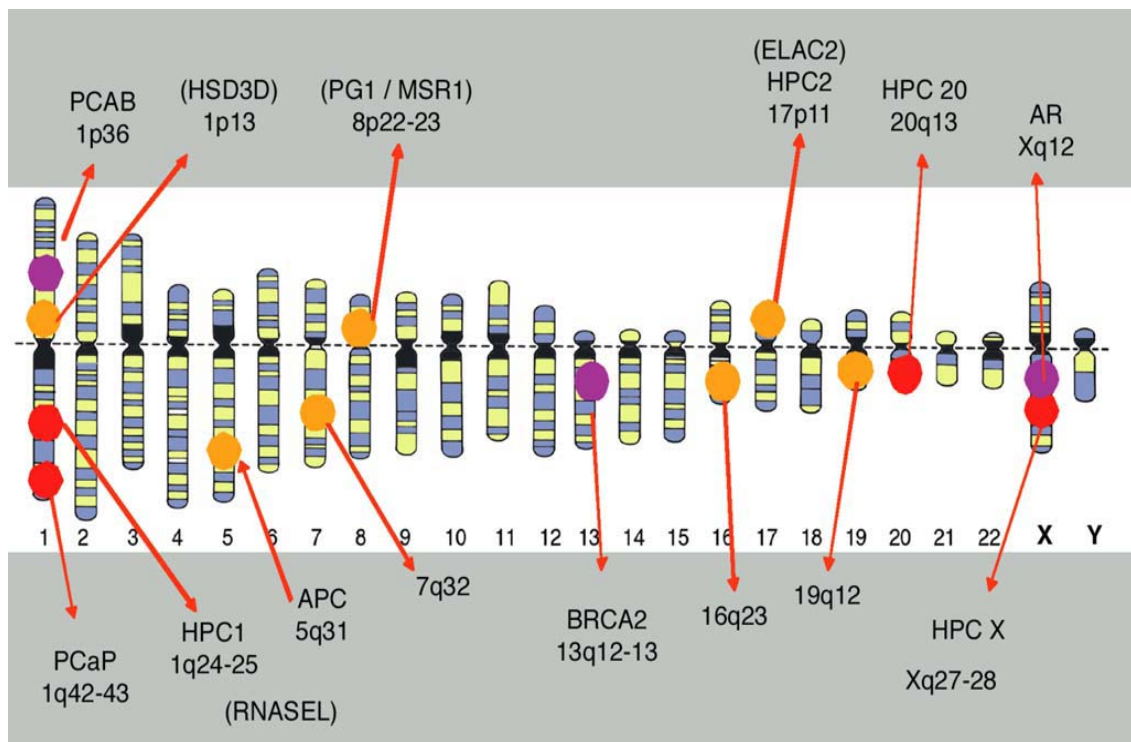


Figure 10 : localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de prostate. (72)

a-2-Forme familiale :

Cancer de la prostate survenant dans la même famille mais ne répondant pas aux critères du cancer “ héréditaire ” et comportant au moins deux cas de cancer de la prostate dans la même famille .Parmi ces formes familiales, certaines sont liées au hasard du fait de la fréquence de l'affection, ou encore à l'exposition des membres de la famille à un carcinogène commun, alors que d'autres sont véritablement des formes héréditaires susceptibles d'être transmises au cours des générations successives. Ces dernières ne représenteraient que 3,6% des cancers de la prostate.

a-3-Forme sporadique :

Dans tous les autres cas, quand il n'y a pas d'antécédent familial direct.

b- L'origine ethnique

Incidence plus élevée chez les hommes de descendance africaine, plus faible chez ceux d'origine asiatique. (72)

c- Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance

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

c-1-Androgènes :

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression (promotion) des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Une métaanalyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale.

Une des fonctions importantes du récepteur aux androgènes est d'activer l'expression de gène-cibles qui contrôlent la différenciation et la prolifération des cellules prostatiques. L'activation du récepteur des androgènes par ses ligands dépend de leur concentration et de leur type. Les taux d'androgènes actifs au niveau de la prostate sont déterminés par le taux d'androgènes circulants essentiellement d'origine testiculaire, à un moindre degré d'origine

surrénalienne, mais aussi par la transformation intraprostatique d'androgènes à partir des précurseurs androgéniques circulants.

Ainsi, la testostérone circulante est métabolisée dans la prostate en dihydrotestostérone (dix fois plus active sur le récepteur des androgènes que la testostérone) par l'enzyme 5- α -réductase de type 2. Les inhibiteurs de la 5- α -réductase sont d'ailleurs proposés en thérapeutique dans le traitement de l'hypertrophie bénigne prostatique et un essai a été entrepris pour la prévention du cancer de la prostate sur un effectif de plus de 18 000 hommes (PCPT pour Prostate Cancer Prevention Trial). Après 7 années de suivi, l'incidence cumulée de cancer de la prostate est de 24,4 % dans le groupe placebo versus 18,4 % dans le groupe traité par finastéride. Ces taux de détection dans les deux groupes sont nettement plus élevés que dans les études classiques de dépistage et pourraient être en rapport avec les biopsies systématiquement réalisées dans cette population d'hommes en fin d'étude, posant le problème d'une éventuelle surdétection de cancers de petite taille aux caractéristiques voisines des cancers détectés dans les séries autopsiques. (72,24)

La deuxième observation est l'existence d'une proportion de cancers de haut grade supérieure dans le groupe traité par finastéride, posant la question de l'effet du finastéride sur la sélection et/ou l'émergence de cancers plus agressifs.

Il est donc trop tôt pour juger de l'intérêt d'une chimioprévention à grande échelle, des données complémentaires étant nécessaires pour préciser ces observations récentes. De plus, les effets secondaires potentiels du finastéride sur la sexualité doivent être pris en compte. (72)

L'influence de La testostérone et de ses métabolites est donc impliquée dans Le développement du cancer de La prostate. Une étude a comparé les taux de ces métabolites (testostérone, testostérone libre et sex hormone binding protein) au taux de PSA par un dosage conjoint lors de biopsies de prostate pour suspicion de cancer de la prostate. Parmi les 114 patients, les biopsies ont montré 68 % d'hyperplasie bénigne de prostate et 32 % de cancer de la prostate. Parmi les patients atteints de cancer, une corrélation inverse est mise en évidence entre les PSA et le taux de testostérone libre.

Cette corrélation n'existe pas en cas de pathologie bénigne, suggérant qu'un rapport PSA/testostérone libre pourrait être un facteur de risque de cancer de la prostate (Figure11).
(42)

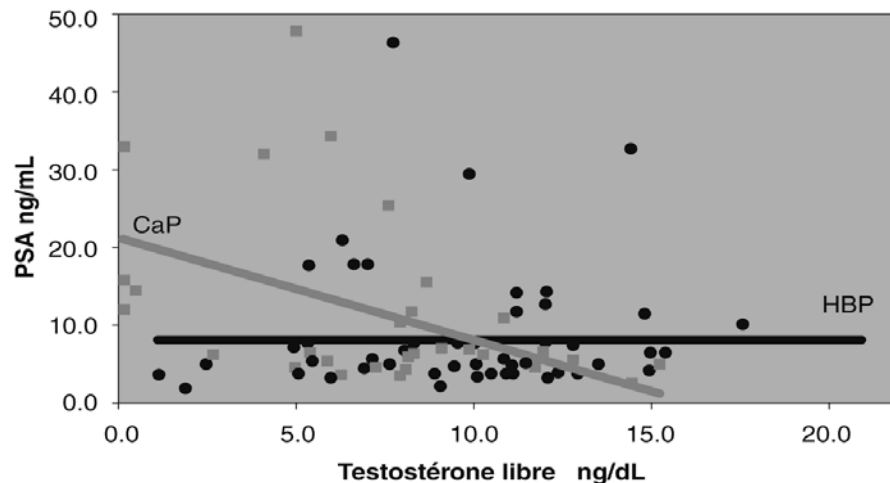


Figure 11 : Evolution du PSA en fonction du taux de testostérone libre. (28)

c-2-Oestrogènes :

L'aromatisation périphérique de la testostérone en oestrogènes et l'augmentation du rapport oestrogènes/testostérone au cours du climatère masculin suggèrent également que les oestrogènes pourraient être impliqués dans la carcinogenèse, mais les données restent encore incomplètes et parfois contradictoires. En effet, le métabolisme des oestrogènes en hydroxy-oestrogènes, composés génotoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), sous l'action des CYP1A1, CYP1B1 et CYP3A4 est en faveur d'un effet carcinogène de l'élévation des taux d'oestrogènes avec l'âge. À l'opposé, l'activation du récepteur bêta des oestrogènes par ses ligands régulerait négativement le récepteur des androgènes et est à l'origine d'essai de prévention des cancers de la prostate par des SERM (Seletive Estrogen Receptor Modulator) comme le tamoxifène.

À l'instar du cancer du sein, les variants génétiques impliqués dans le métabolisme des oestrogènes pourraient être en cause dans la carcinogenèse prostatique. Récemment, nous avons montré une augmentation du risque de cancer de la prostate associée au polymorphisme

(allèle 171bp, STRP- intron 4) du gène du CYP19 (aromatase) impliqué dans la synthèse des oestrogènes et du variant (GGGA repeat-Intron 1) du gène du récepteur a des oestrogènes. De plus, quelques études ont suggéré que le polymorphisme du gène du CYP1B1, principale enzyme à l'origine des 4-hydroxy-oestrogènes, était également associé à un risque accru de cancer de la prostate. (72)

Dans une série comparant les dosages hormonaux d'oestradiol (E2), d'oestrone (E1), d'oestrone sulfate (E1S) et de testostérone (T), lors d'un diagnostic de cancer de la prostate chez 311 patients par rapport à un groupe d'hommes témoin, il paraît que les taux d'E1 et d'E1S sont en moyenne plus élevés chez les hommes atteints de cancer, les taux de T étant inférieurs. Les taux d'E1S de plus, significativement élevés en cas de cancer agressif avec facteurs de mauvais pronostic, au contraire des autres marqueurs. (42)

c-3-Vitamine D et son récepteur :

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D. (72,120)

c-4-Insulin growth factor 1 :

Le récepteur aux androgènes et le récepteur à la vitamine D exercent leurs effets en partie par le biais d'insuline growth factor 1(IGF-1). L'activité d'IGF-1 au niveau de la prostate est régulée par des protéines de liaison telles que IGF-binding protein 3 (BP-3) qui déterminent sa biodisponibilité, cette dernière étant régulée négativement par les androgènes et positivement par les analogues de la vitamine D. Le taux sanguin circulant d'IGF-1 est corrélé au risque de CaP et certains polymorphismes du gène régulant la transcription d'IGF-1 sont corrélés au taux circulants.(72)

d-Facteurs environnementaux.

En dépit d'une incidence infraclinique mondialement similaire, l'ensemble des données sur la variabilité dans l'évolution vers un cancer clinique soulève la possibilité de facteurs environnementaux influençant la progression de cette néoplasie. L'influence de ces facteurs s'appuie également sur le fait que les émigrants japonais et chinois acquièrent en une génération une augmentation de l'incidence du cancer de prostate de 4 à 9 fois celle de leur pays d'origine ce qui va à l'encontre de l'intervention de facteurs génétiques pour expliquer ces différences d'incidence. Parmi ces facteurs la nutrition pourrait être un facteur important, inhibant ou favorisant selon les nutriments, la progression d'un cancer de prostate microscopique. (120)

d-1-Aliments à risque :

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras poly insaturés (acide alpha linoléique) selon des mécanismes divers : augmentation du taux d'hormones sexuelles, réponse immunitaire, composition des membranes cellulaires en phospholipides, formation de radicaux libres, diminution de la vitamine D, augmentation de l'IGF-1, ou action sur le 5-alpha-réductase-de type 2.

De même, la consommation de calcium et de produits laitiers est associée à un risque plus élevé de cancer. (72, 24,120)

d-2-Aliments protecteurs :

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

***Polyphénols du thé vert :** Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate. Le thé vert est donc un bon candidat potentiel pour des essais cliniques de prévention. (72, 24)

***Phyto-oestrogènes :** Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité œstrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (epidermal growth factor receptor) 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.

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

***Sélénium :** Ce micro-élément 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.

***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 proapoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études. (72,24)

d-3-Obésité et cancer de la prostate :

Problématique récurrente, en particulier dans la société américaine, l'obésité et son influence sur le cancer de la prostate a fait l'objet de 18 résumés. Des études épidémiologiques récentes apportent des données qui peuvent paraître paradoxales. D'une part l'incidence du cancer de la prostate semblerait moins importante chez les patients obèses en dessous de l'âge de 60 ans et d'autre part les patients obèses traités par prostatectomie radicale auraient des tumeurs plus agressives associées à une survie sans récurrence biologique plus courte. (71,72)

d-4-Facteurs sexuels et contamination virale :

Plusieurs études sur le statut marital, la précocité, la fréquence et la durée de l'activité sexuelle, le nombre de partenaires, les infections vénériennes et la fertilité ont été faites. Mais les résultats sont très contradictoires et ne permettent de dégager l'influence de l'un ou de l'autre de ces facteurs. (72, 24,120)

d-5-Profession :

Parmi les professions à risque suggérées la seule retenue est l'exposition au Cadmium (métal mou et blanc pouvant exister dans l'eau de boisson) qui est un puissant carcinogène humain pour de nombreuses néoplasies incluant le cancer de poumon, du rein et du sein. Plusieurs études de cas témoins et de cohorte ont mis en évidence une association du Cadmium et cancer de prostate. (24)

2- Histoire naturelle du cancer de la prostate :

L'étiologie du cancer de la prostate reste inconnue mais les connaissances sur les événements moléculaires complexes responsables de l'initiation et de la progression tumorale sont sans cesse croissantes depuis 10 ans grâce aux techniques de biologie moléculaire. La carcinogenèse prostatique est un phénomène multiétapes où des altérations génétiques successives sont associées aux différentes phases de l'histoire naturelle de la tumeur, ce qui est montré par le nombre croissant d'altérations en fonction de l'évolution tumorale. Dans les cancers sporadiques, les altérations sont acquises au cours de la vie, ce qui explique la plus grande fréquence des cancers lors du vieillissement.

Dans les formes héréditaires, un certain nombre d'altérations génétiques existent déjà à la naissance dans les cellules prostatiques ce qui explique la survenue plus précoce de l'affection. La séquence supposée des événements dans le cancer de la prostate fait intervenir plusieurs types de gènes aux différentes phases de l'évolution selon un schéma qui reste à confirmer et qui est régulièrement actualisé. (Figure 12). (72)

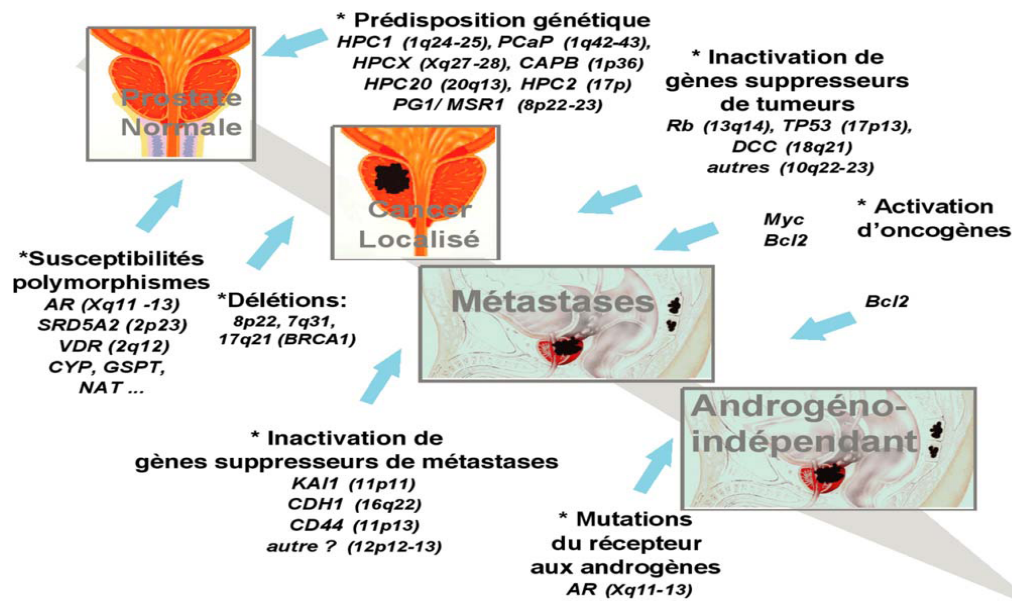


Figure 12 : Altérations génétiques impliquées dans la carcinogénèse prostatique

Les voies de l'inflammation ont été décrites dans de nombreuses séries comme l'un des mécanismes moléculaires de la carcinogénèse prostatique.

A partir d'une série de prostates autopsiées sur 167 sujets décédés pour cause non urologique, une équipe franco-américaine a tenté de faire le lien entre la présence d'une inflammation locale et d'un adénome de prostate ou d'un cancer. L'inflammation était définie par la présence d'infiltrats tissulaires lymphocytaires granulomateux et de polynucléaires neutrophiles.

Il semble que de nombreuses prostates soient porteuses de ce type de lésions sans que leur présence soit pour autant associée au développement d'une hyperplasie bénigne ou d'un cancer. (42)

3- Anatomopathologie : (72.25.111)

Elle occupe une place essentielle pour le diagnostic du cancer de la prostate, la stadification, l'évaluation pronostique et la détermination des indications thérapeutiques. L'adénocarcinome prostatique est la forme habituelle de cancer de la prostate (rarement sarcomes, lymphomes ou les carcinomes transitionnels)

3-1 Néoplasie intraépithéliale (prostatic Intraepithelial Neoplasie ou PIN) :

La néoplasie intraépithéliale (PIN) est constituée d'acini ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais qui sont composés de cellules atypiques de haut grade (Figure 13).

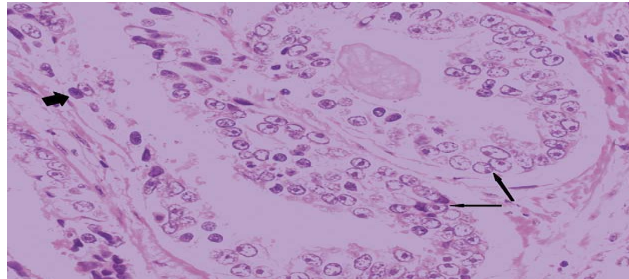


Figure 14 : Néoplasie intraépithéliale de grade 3.

Elle était auparavant appelée dysplasie intracanalair et il en existe trois types : PIN de grades 1, 2, ou 3 correspondant aux dysplasies de faible grade, dysplasie moyenne ou sévère. La dénomination de PIN de haut grade regroupe les PIN des grades 2 et 3 alors que la PIN 1 correspond aux PIN de faible grade. Plusieurs arguments permettent de considérer les lésions de PIN de haut grade comme des lésions précancéreuses : présence de ces lésions en cas de cancer de la prostate contrairement à la prostate normale, augmentation du nombre de foyers de PIN en cas de lésions cancéreuses multifocales, localisation préférentielle au niveau de la prostate périphérique, expression commune de différents marqueurs entre PIN et cancer de la prostate. Dans la pratique, l'existence de lésions de PIN de haut grade est rapportée dans 6 % des biopsies prostatiques en moyenne (0,7–20 %), ce qui conduit à effectuer de nouvelles biopsies car le taux de cancers découverts sur ces biopsies ultérieures peut atteindre plus de 50 % (24–75 %) dans certaines séries. Les lésions de PIN de haut grade constituent ainsi des lésions précancéreuses en particulier pour les cancers développés dans la prostate périphérique, les plus fréquents. Il existe néanmoins des cancers prostatiques sans lésions de PIN associées, comme ceux développés dans la zone de transition. (72.137)

3-2 Adénocarcinome :

a- Localisation :

70% des cancers siègent dans la zone périphérique, 10% dans la zone centrale, 20% dans la zone de transition.

b- Extension :

Après pénétration capsulaire, la tumeur s'étend dans la graisse périprostatique, dans la majorité des cas à la partie postérolatérale de la glande via les espaces périnerveux, puis vers les vésicules séminales par contiguïté (extension directe le long des canaux éjaculateurs ou à partir de la graisse de voisinage), ou exceptionnellement par métastase. L'atteinte rectale est très rare, elle est observée dans les tumeurs volumineuses. L'atteinte du col vésical, du trigone et de la terminaison des uretères, voire de la paroi pelvienne, apparaît dans les tumeurs localement évoluées. Les métastases les plus fréquentes sont ganglionnaires et osseuses.

c- Grade tumoral :

c-1- Classification de Gleason :

La classification de Gleason est celle qui est utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomies. Le grade de Gleason comporte cinq sous-groupes notés de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur. Compte tenu de l'hétérogénéité habituelle au sein d'une même tumeur, la différenciation est exprimée par le score de Gleason qui est calculé par la somme du grade des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur étudiée (score coté de 2 à 10).

–Grade 1 (bien différencié) : La tumeur est constituée de glandes rondes ou ovales de taille uniforme, serrées les unes contre les autres, regroupées en massifs arrondis, très bien limités.

–Grade 2 (bien différencié) : La tumeur est également constituée de glandes rondes ou ovales, moins uniformes que dans le Grade 1, et séparées par des intervalles de stroma.

–Grade 3 (moyennement différencié) : Glandes différenciées, polymorphes séparées par un abondant stroma, agencé en massif tumoraux mal limités, infiltrants. Grande variabilité de taille des sections glandulaires par rapport aux deux grades précédents.

–Grade 4 (peu différencié) : glande mal structurées, fusionnées, dépourvues de lumière ou remplacée par des cordons .Un autre type histologique caractérisé par la présence de larges cellules claires proches de celles observées dans les adénocarcinomes du rein en fait partie (aspect hypernéphroïde)

–Grade 5 (indifférencié) : cellules indépendantes ou larges travées de cellules ne comportant pas de formation glandulaire. (72, 24)

La valeur pronostique du score de Gleason est bien établie et à stade égal, le pronostic est d'autant plus défavorable que les tumeurs sont moins bien différenciées. On distingue les tumeurs bien différenciées (score de 2 à 4), moyennement différenciées (score 5 à 6), les tumeurs de score 7 qui ont un pronostic intermédiaire entre les précédentes et les tumeurs peu ou pas différenciées (score de 8 à 10). (Figure 14)

Classification de Gleason

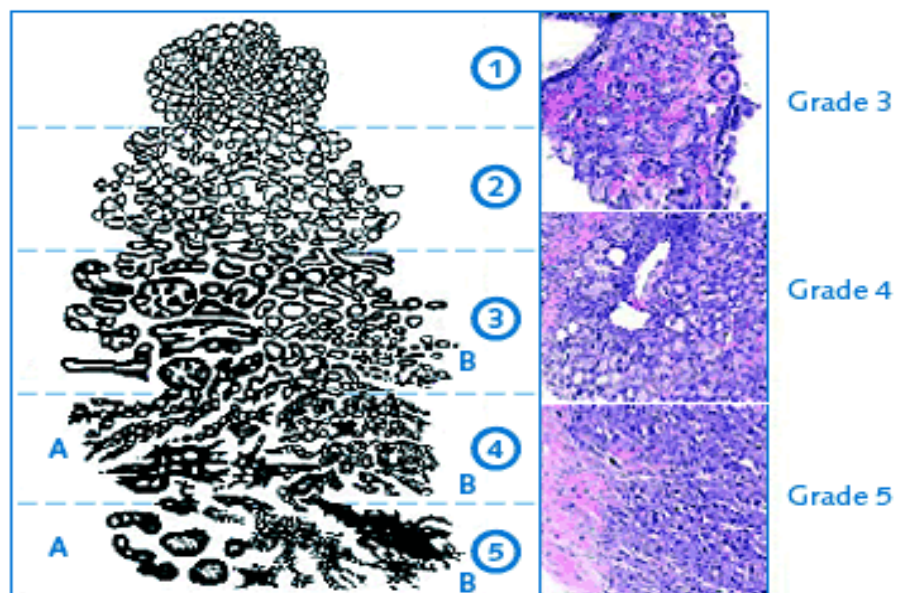


Figure 14 : Classification de Gleason.

Actuellement il est établi qu'au sein des tumeurs de score 7, il est préférable de distinguer celles qui ont un grade 4 prédominant (4 + 3) qui sont plus proches des tumeurs de score 8 de pronostic défavorable de celles qui ont un grade 3 prédominant (3 + 4) qui évoluent davantage comme les tumeurs de score 6. (Figure 15) (72).

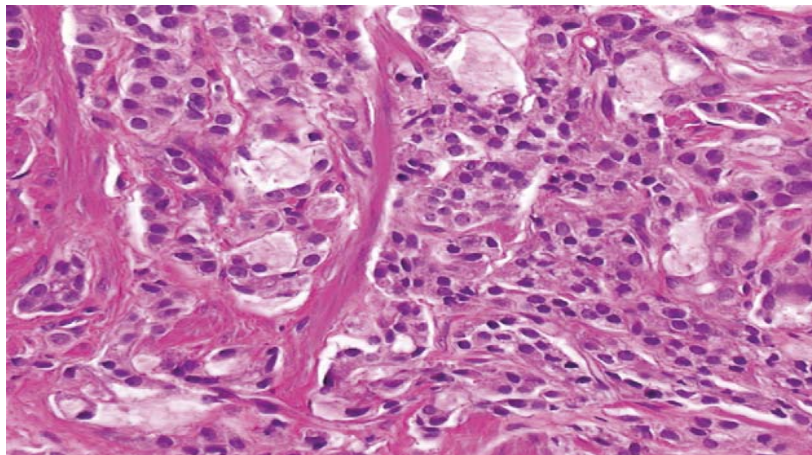


Figure 15 : Adénocarcinome prostatique de Grade 4 prédominant.

La classification de Gleason est simple et facilement reproductible, mais elle néglige complètement les caractères cytologiques et nucléaires et ne tient pas compte de l'anaplasie, ce qui représente son inconvénient majeur.

c-2- Classification de MOSTOFI :

Elle se base essentiellement sur les caractères nucléaires et à un degré moindre sur la différenciation, déterminant ainsi trois grades de malignité croissante avec le degré d'anaplasie :

*Grade 1 : glandes bordées de cellules ne montrant qu'une anaplasie nucléaire légère, tumeur bien différenciée.

*Grade 2 : glandes bordées de cellules à noyaux plus anaplasique, tumeur moyennement différenciée.

*Grade 3 : glandes bordées de cellules à noyaux très anaplasiques ou tumeurs indifférenciées (sans glandes), tumeur peu ou indifférenciée.

Ces deux classifications représentent les deux systèmes les plus utilisés et les plus valides pour l'évaluation histopronostic du cancer de prostate. Leur association permet une évaluation plus significative, mais il n'existe actuellement aucun système histopronostic qui peut, à lui seul, prédire l'évolution du cancer de prostate ou dicter la conduite thérapeutique. L'histopronostic est d'autant plus valable que la tumeur est de haut ou de bas grade, il reste aléatoire pour les tumeurs de grade intermédiaire. (24)

4- Le diagnostic. (73.137.93)

4-1 Circonstances de diagnostic :

a- Formes asymptomatiques :

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

a-1-Toucher rectal anormal :

Le cancer peut être découvert par une anomalie au toucher rectal, dans le cadre du dépistage ou bien du bilan d'une affection de voisinage (affection digestive, hernie inguinale). La prostate est suspecte car de consistance ferme, voire dure (nodule ou lobe pierreux). En cas de cancer localement avancé, la glande peut être dure et fixée dans le petit bassin. Dans tous les cas, des biopsies prostatiques sont nécessaires car la spécificité du toucher rectal seul est moyenne. En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de toucher rectal suspect.

a-2- Antigène spécifique de la prostate anormal :

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

l'interprétation de la valeur observée, des biopsies prostatiques seront effectuées, qui conduiront au diagnostic.

a-3 Imagerie anormale :

* **Anomalie à l'échographie prostatique :** L'échographie prostatique par voie sus-pubienne est trop imprécise pour pouvoir être interprétée et n'a donc aucun intérêt pour l'étude du parenchyme prostatique. C'est donc une consultation motivée par la découverte d'anomalies à l'EER, réalisée chez un homme dans le cadre du bilan d'une pathologie de voisinage (digestive) ou encore pour des troubles mictionnels.

Il est bien établi qu'aucune anomalie identifiée à l'échographie de la prostate n'est spécifique du cancer de la prostate. L'EER de la prostate n'a donc pas lieu d'être prescrite dans le cadre du dépistage du CaP. Des biopsies ne seront effectuées qu'en cas d'anomalies au toucher rectal et/ou d'ascension du PSA, systématiquement réalisées en cas d'anomalie à l'échographie.

* **Autres anomalies radiologiques :** Exceptionnellement, le CaP est découvert devant une anomalie évocatrice de métastase osseuse (image ostéocondensante sur des clichés du bassin, du rachis ou des côtes). En effet ces patients atteints de maladie métastatique ont le plus souvent des douleurs. Dans tous les cas, toucher rectal, PSA et biopsies prostatiques (voire biopsies osseuses parfois en cas de lésion accessible) viendront affirmer le diagnostic.

a-4 Découverte histologique :

Parfois le diagnostic est fortuit sur des copeaux prostatiques après résection endoscopique d'hypertrophie bénigne de la prostate ou sur pièce d'adénomectomie chirurgicale (moins de 10 à 20 % des cas).

b- Formes symptomatiques :

La maladie peut être révélée par des symptômes qui témoignent généralement d'un cancer localement avancé ou métastatique. C'était le mode de découverte habituel avant l'ère du PSA et les études épidémiologiques ont démontré que depuis la pratique du PSA, on a assisté à une migration de stade au diagnostic des formes avancées vers les formes localisées.

Dans ces formes, le TR et le dosage du PSA sont systématiques quel que soit l'âge et les biopsies prostatiques conduisent au diagnostic. Actuellement, les symptômes locaux et généraux du cancer de la prostate sont moins souvent rencontrés au diagnostic que lors de l'échappement hormonal après hormonothérapie palliative.

Dans ce dernier cas, le diagnostic est déjà connu et le problème n'est pas diagnostique mais thérapeutique.

b-1-Troubles mictionnels :

Dysurie, pollakiurie, impériosités mictionnelles avec ou sans fuites d'urine, voire rétention vésicale complète ou incomplète peuvent être révélateurs, isolément ou en association.

Il s'agit rarement d'une hématurie typiquement initiale mais parfois totale. Hémospermie et dyserection sont rarement révélateurs. Ces symptômes ne sont pas spécifiques mais orientent d'emblée vers le bas appareil urinaire (TR, PSA et biopsies prostatiques). Ils témoignent le plus souvent d'une tumeur prostatique étendue localement à l'urètre ou au col vésical palpable au TR.

b-2-Insuffisance rénale :

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

b-3-Douleurs :

Des douleurs lombaires unilatérales en rapport avec une obstruction urétérale par envahissement du trigone sont rares.

Des troubles mictionnels sont généralement associés. Des douleurs osseuses en rapport avec des métastases révélatrices sont un mode de révélation fréquent des stades avancés.

Il s'agit plus volontiers de douleurs au niveau du bassin, du rachis dorsolombaire ou des côtes, localisations préférentielles des métastases du cancer de la prostate. Les images radiologiques d'ostéocondensation sont très évocatrices et font suspecter le cancer de la prostate. Exceptionnellement il peut s'agir d'une fracture pathologique. TR, PSA et biopsies prostatiques conduisent au diagnostic.

b-4-Autres symptômes :

Il peut s'agir, selon les cas, d'un tableau de compression radiculaire (sciatique) ou d'une compression médullaire avec paraplégie nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence. L'atteinte vertébrale siège plus souvent au niveau du thorax (52 % des cas) que dans la région lombosacrée (23 %) ou à plusieurs étages (19 %). Une compression médullaire ou radiculaire en rapport avec une atteinte vertébrale et/ou une épidurite métastatique est rarement révélatrice du cancer de la prostate.

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

4-2 Le diagnostic : Biopsies de la prostate (à développer ultérieurement)

Les biopsies prostatiques sont nécessaires pour affirmer le diagnostic de cancer de la prostate, à l'exception des cas de découverte histologique sur des copeaux de résection endoscopique ou de pièce d'adénomectomie pour HBP.

4-3 Bilan d'extension et classification

Il est réalisé **dès que le diagnostic est confirmé histologiquement**. Il a pour but de préciser les éléments nécessaires à la prise de décision thérapeutique :

- Le franchissement capsulaire, l'atteinte des vésicules séminales, l'atteinte ganglionnaire, l'atteinte métastatique osseuse, le retentissement urologique (troubles mictionnels, atteinte du haut appareil).

a- Bilan de l'extension locale :

Franchissement capsulaire et atteinte des vésicules séminales

a-1-Examen clinique :

Le toucher rectal apprécie l'extension locale (T). Il manque de précision car il est subjectif et sous-estime le plus souvent l'étendue des lésions, comme l'ont montré les études comparant les données du toucher rectal et le stade réel anatomopathologique sur pièce de prostatectomie radicale: environ 50 % des cancers présumés localisés au toucher rectal (stade T2 clinique ou cT2) ont une extension extraprostatique (stade T3 pathologique ou pT3). La surestimation est plus rare, dans 20 % des cas environ (tumeur de stade clinique T3 qui est en réalité une tumeur de stade pT2). La sensibilité du TR seul pour prédire le stade localisé est de 52 % et la spécificité est de 81 %. Dans les formes localement avancées, il peut exister une extension extraprostatique palpable vers les ailerons séminaux, la base de la vessie, le rectum ou l'apex prostatique, voire une glande fixée dans le petit bassin. (73)

a-2-Échographie endorectale :

Elle permet de préciser :

- Le siège de la tumeur : nodule hypoéchogène mal limité
- Le franchissement de la capsule,
- L'atteinte des vésicules séminales (possibilité de biopsie dirigée des vésicules). (93)

a-3-Biopsies :

Au-delà de l'affirmation du diagnostic et du pronostic (score de Gleason), les biopsies prostatiques ont été proposées pour estimer le volume tumoral et l'extension locale (extracapsulaire et aux vésicules séminales) dans le cas de tumeurs cliniquement localisées au toucher rectal et en l'absence de métastases aux examens d'imagerie. L'intérêt pratique est d'améliorer la prédiction du stade pathologique réel avant traitement. (Chapitre à détailler ultérieurement)

a-4 Nomogrammes :

Combinaison du TR, du PSA et du grade tumoral :

La prédiction du stade pathologique réel de l'affection peut être améliorée par la combinaison des facteurs précédents (nomogrammes), permettant d'établir la probabilité d'avoir un cancer localisé ou non, et ainsi de mieux préciser les indications thérapeutiques dans les stades cliniquement localisés.

À titre d'exemple, un patient atteint d'un cancer de stade T1c avec un score de Gleason à 6 et un PSA entre 4 et 10 ng ml⁻¹ a une probabilité de 60 à 70 % d'avoir un cancer localisé.

Pour une tumeur de stade T2a avec un PSA à 15 et un score de Gleason à 7, cette probabilité chute à 18–26 %. Ces nomogrammes ne constituent cependant pas un algorithme décisionnel, mais sont une aide pour la prédiction du stade pathologique réel, permettant d'estimer indirectement la probabilité de guérison après traitement local. Cela conduit à une meilleure sélection des patients candidats à un traitement à visée curative, en écartant par exemple ceux dont les caractéristiques tumorales estimées permettent de conclure que la tumeur est localement trop étendue, le traitement local n'apportant aucune chance de guérison. Ces nomogrammes permettent aussi de préciser les indications de réalisation ou non d'un curage ganglionnaire avant prostatectomie en fonction du risque de métastases ganglionnaires. (73)

Au-delà de la prédiction du stade pathologique, différents nomogrammes prédictifs de la survie sans progression, critère cliniquement plus intéressant, ont été publiés, en tenant compte du mode de traitement envisagé, chirurgical ou par irradiation. Ils constituent une amélioration pour prévoir le pronostic avant traitement. (73.45) (Figure 16)

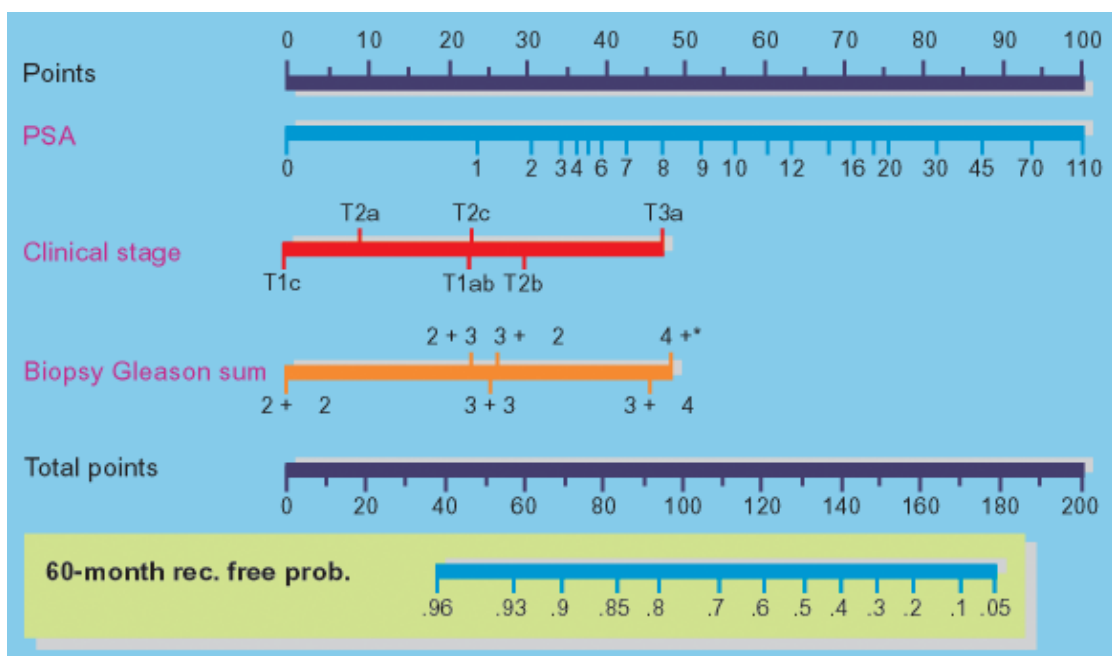


Figure 16 : Exemple de nomogramme, Probabilité d'absence de récurrence à 5 ans est de 89%.

a-5 IRM de la prostate :

***Diagnostic positif :** Pour le diagnostic du cancer de prostate, ce sont les séquences en T2 qui sont les plus intéressantes, les séquences en T1 étant des séquences de repérage.

- en T1, le cancer de prostate apparaît en iso-signal par rapport au tissu normal (ou très rarement en hyposignal).

- en T2, le cancer est toujours en hypo-signal ; il est donc plus visible dans la zone périphérique qui est en hyper signal par rapport à la zone de transition.

Cet hyposignal n'est pas lié au tissu tumoral en lui-même, mais est plus vraisemblablement en rapport avec la riche cellularité des nodules cancéreux faits d'éléments glandulaires tassés les uns contre les autres laissant peu d'espace libre pour le stockage de liquide ou de mucine (Figure 17).

Aujourd'hui, l'IRM n'a pas de place dans le diagnostic positif du cancer de prostate. Elle peut éviter des prélèvements itératifs dans certains cas particuliers, par exemple chez des patients avec un PSA élevé (entre 5 et 15 ng/ml), et plusieurs séries de biopsies écho guidées négatives. (58)

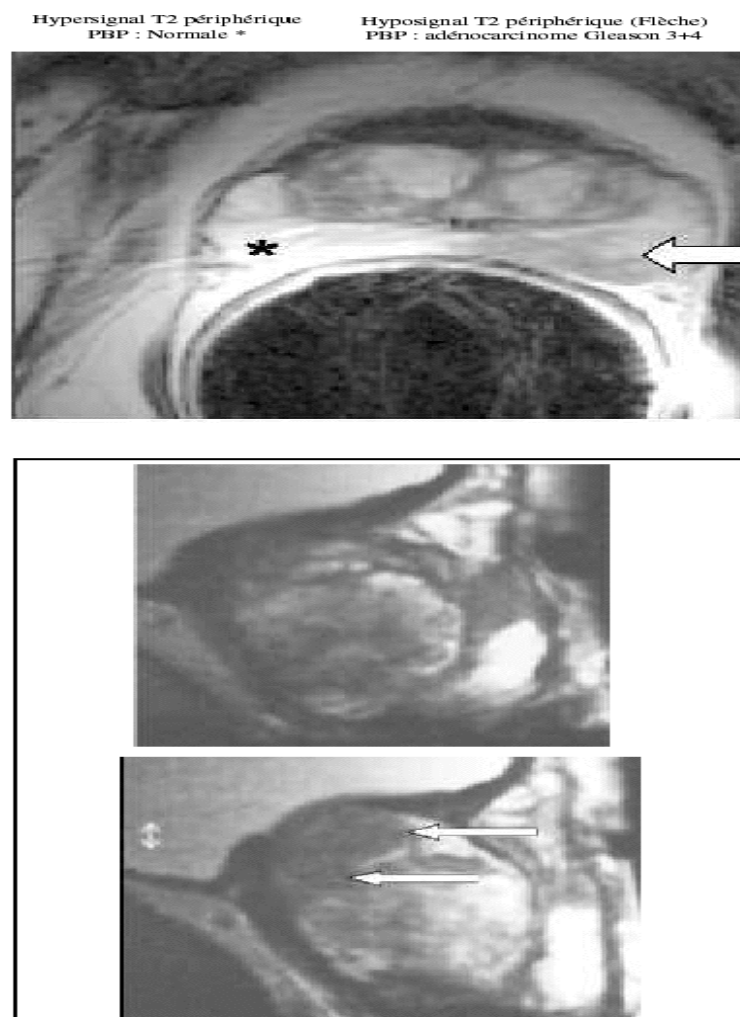


Figure 17 : Coupes IRM axiales et sagittales de la loge prostatique.

* **IRM endorectale et envahissement capsulaire** : Les signes directs de pénétration capsulaire : débord du contour, irrégularité focale de la glande prostatique, épaissement focal de la capsule.

Mais l'analyse radiologique de la capsule prostatique reste difficile et subjective et la performance de l'IRM dépend de l'importance de l'envahissement extracapsulaire.

L'IRM ne peut pas prédire l'envahissement microscopique et les images ne permettent qu'une estimation d'un envahissement macroscopique de la capsule (Figure 18). (58)

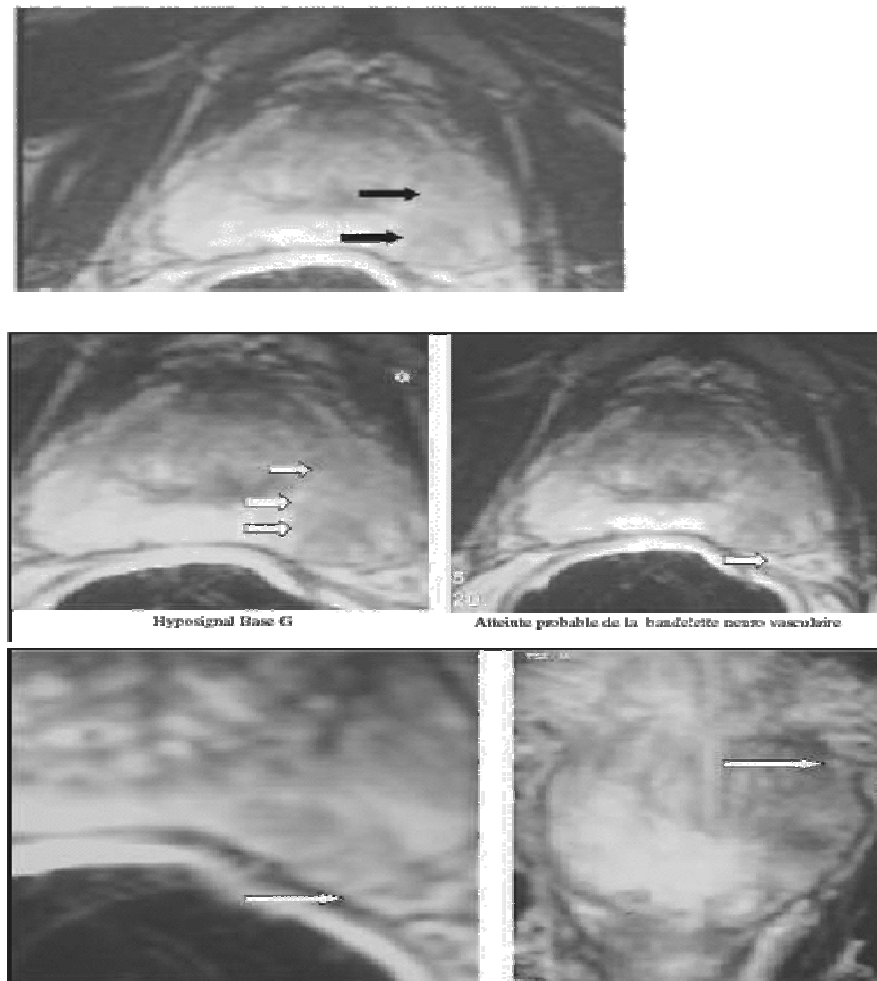


Figure 18 : IRM prostatique, franchissement capsulaire et atteinte de la bandelette neurovasculaire.

***IRM et extension aux vésicules séminales :** Les vésicules séminales normales apparaissent le plus souvent en hypo-signal T1 et en hyper-signal T2 en raison de leur contenu liquidien. De nombreuses variations existent en fonction de l'âge. L'asymétrie est fréquente.

– Les signes d'envahissement des vésicules séminales par la tumeur sont en hypo-signal T2, avec une irrégularité et une infiltration péri-vésiculaire.

Là aussi, ces modifications de l'imagerie T2 se sont pas spécifiques et peuvent se voir en cas d'hémorragie post-biopsie, de traitement hormonal, de fibrose, de radiothérapie.

– Un autre signe radiologique classique d'invasion de la vésicule séminale, par extension directe d'une lésion au niveau de la base, ou par envahissement par le biais des canaux éjaculateurs, est l'oblitération de l'angle recto prostatique.

Les critères diagnostiques de l'atteinte des vésicules séminales sont plus objectifs que ceux utilisés pour le franchissement capsulaire. La racine de la vésicule séminale est difficile à analyser en coupes axiales du fait de l'effet de volume partiel avec la base. La réalisation de coupes sagittales ou coronales est préférable (Figure 19). (58)

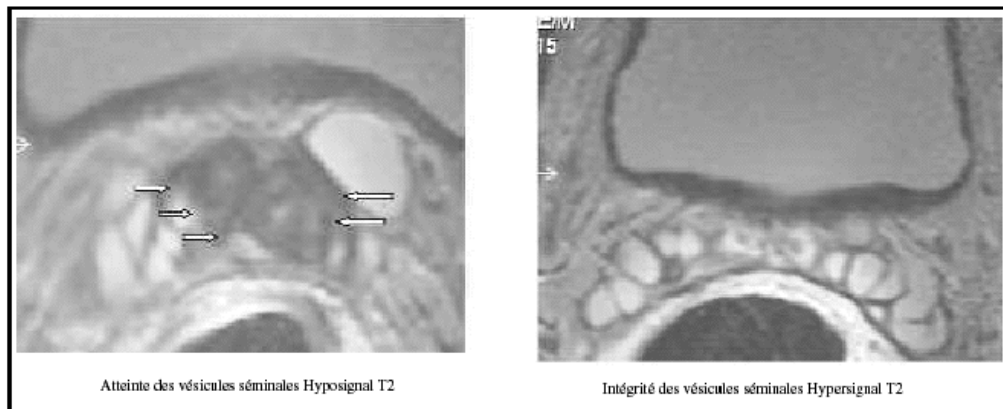


Figure 19 : Aspect des vésicules séminales en IRM.

***En totalité** : L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec antenne endorectale a une sensibilité variable selon les séries (13 à 95 % pour l'extension extracapsulaire, 20 à 83 % pour l'extension aux vésicules séminales) et une meilleure spécificité (49 à 97 % pour l'extension extraprostatique et 92 à 98 % pour l'atteinte des vésicules séminales).

Si ses performances sont intéressantes pour détecter une extension extracapsulaire ou une atteinte des vésicules séminales à un stade avancé, elle semble apporter peu d'informations supplémentaires par rapport à celles données par les biopsies prostatiques. (73) En outre, il a été montré que sa précision dépend de l'examineur et les biopsies prostatiques préalables rendent l'interprétation difficile. (73)

Il faut noter que l'IRM n'est jamais réalisée de première intention et les images en T2 obtenues après une série de biopsies prostatiques sont modifiées par l'oedème, l'hémorragie et l'inflammation induite par les prélèvements.

Ces 3 éléments donnent des nodules en hypo-signal identiques au cancer, d'où l'intérêt de « matcher » les images T2 par rapport aux coupes de niveau similaire en séquence T1 pour faire le diagnostic différentiel avec l'hémorragie intra-prostatique qui est en hyper signal T1. Un

délai de 3 semaines doit être respecté avant de proposer une IRM après des biopsies de prostate. (58)

b- Bilan de l'extension locorégionale : recherche de métastases ganglionnaires

b-1-Examen clinique :

L'examen clinique peut rarement déceler les conséquences d'une extension locorégionale ou ganglionnaire : globe vésical par obstruction sous-vésicale, gros rein distendu en rapport avec une obstruction urétérale, ou encore grosse jambe par compression veineuse ou lymphatique pelvienne. (73)

b-2-Scanner pelvien et IRM :

La tomodensitométrie et la résonance magnétique nucléaire ont une faible sensibilité pour détecter les métastases ganglionnaires. L'augmentation de diamètre des ganglions pelviens au-delà de 1 cm permet de suspecter une atteinte ganglionnaire, mais l'existence de faux positifs nécessite donc toujours une confirmation histologique, que certains proposent par biopsie percutanée dirigée par l'imagerie comme alternative au curage chirurgical.

De plus, dans 50 % des cas, l'atteinte ganglionnaire est uniquement microscopique, conduisant à une faible sensibilité des examens d'imagerie.

La réalisation d'un scanner est indiquée dans la pratique en cas de tumeur à haut risque: tumeur de score de Gleason élevé (8-10), PSA > 20 ng ml⁻¹, ou tumeur de stade T3-T4 au toucher rectal. (73.137.93)

Plusieurs études ont montré l'importance du nombre de ganglions envahis comme facteur pronostic. D'après l'étude présentée par GRUBNIC 88, l'IRM détecterait un plus grand nombre de petits ganglions (<1cm) que le scanner, en particulier l'IRM 3D (Figure 20).

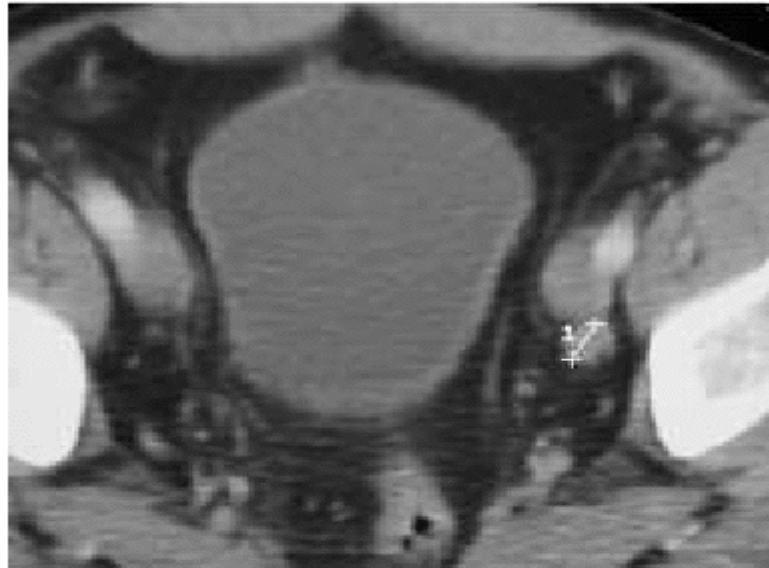


Figure 20 : Hypertrophie ganglionnaire iliaque externe gauche centimétrique.

b-3-Curage ganglionnaire chirurgical, hypogastrique, iliaque externe :

Le curage ganglionnaire pelvien reste la référence pour affirmer le diagnostic de métastases ganglionnaires lorsqu'il est nécessaire (c'est-à-dire en l'absence de métastases à distance et chez des patients pour qui l'existence de métastases ganglionnaires détermine l'indication ou les modalités d'un traitement local (irradiation ou prostatectomie radicale). Les nomogrammes déjà vus permettent de sélectionner les patients pour lesquels un curage est nécessaire en fonction de la probabilité d'atteinte ganglionnaire.

Schématiquement, un curage ganglionnaire est indiqué en présence d'un ou de plusieurs des paramètres suivants : adénopathies suspectes à l'imagerie, PSA au-dessus de 10 ng ml⁻¹ (20 ng ml⁻¹ pour certaines équipes), tumeurs de score de Gleason supérieur à 7 (ou présence de grade de Gleason 4 prédominant), ou encore suspicion de tumeur localement avancée (toucher rectal et/ou nombre élevé de biopsies positives). Techniquement, le curage peut être réalisé par chirurgie ouverte ou laparoscopique, isolément (avant radiothérapie par exemple) ou immédiatement avant prostatectomie radicale au cours de la même intervention (examen anatomopathologique extemporané).

La fréquence des métastases ganglionnaires détectées avant prostatectomie radicale pour cancer cliniquement localisé est passée de 20 % à moins de 3 % actuellement car les tumeurs, mieux sélectionnées en préopératoire, sont de plus faible stade. (73.93)

***Notion de ganglion sentinelle :** Le ganglion sentinelle se définit comme le premier relais ganglionnaire situé dans le bassin de drainage lymphatique d'une tumeur. Son absence d'envahissement par des cellules métastatiques serait un signe fiable de l'absence d'envahissement de tout autre ganglion. Cette méthode prometteuse est utilisée couramment dans le mélanome cutané et le cancer du sein. En effet, elle permet dans ces deux pathologies un staging ganglionnaire précis avec une morbidité faible, car elle évite une lymphadénectomie étendue. La technique du GS a été aussi étudiée dans la prise en charge d'autres néoplasies telles que les cancers du pénis et de la vulve et plus récemment dans le cancer du col utérin. Chez la majorité des patients devant subir un curage ganglionnaire, le geste chirurgical se trouverait ainsi réduit au prélèvement d'un unique ganglion.

Utilisés depuis longtemps comme traceurs des voies lymphatiques, les radiocolloïdes trouvent là une nouvelle application dont l'intérêt clinique se confirme chaque jour, en particulier dans le mélanome et le cancer du sein. (20)

b-4-Lymphoscintigraphie :

La veille de la prostatectomie radicale, un traceur radioactif (marqués au Technétium) est injecté par voie transrectale dans la prostate sous contrôle échographique sans anesthésie. Une injection de 0,3 ml – 30 MBq (Nanocis–Schering) est administrée dans chaque lobe prostatique de la base à l'apex après avoir vérifié que l'aiguille ne se situe pas dans un vaisseau sanguin. La durée de la réalisation de l'injection est d'environ 10 minutes. Une antibioprophylaxie doit être prescrite la veille et le jour de l'injection. Un lavement évacuateur se fait le matin de l'injection. Deux heures après l'injection, une Lymphoscintigraphie est donc réalisée avec une vue antéropostérieure (Figure 21) et des vues latérales en utilisant une gamma caméra à double tête (Helix–elscint–GE). Dix minutes sont nécessaires par acquisition. (20).

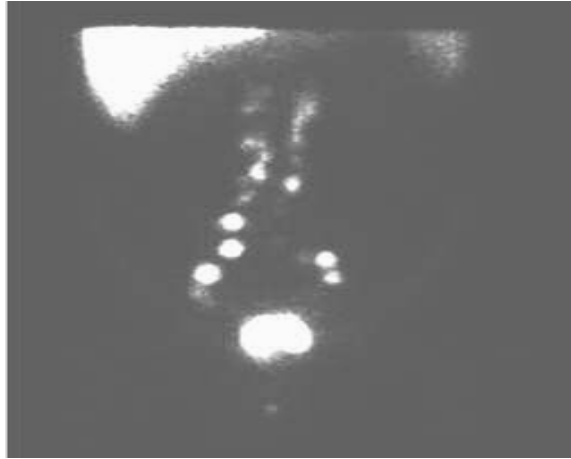


Figure 21: Lymphoscintigraphie (vue antérieure).
Visualisation de la prostate, des ganglions iliaques et lombo-aortiques.
Noter le drainage hépatique du tracteur. (20)



Figure 22 : Sonde gamma pour le repérage per-opératoire du ganglion sentinelle en complément de la lymphoscintigraphie. (20)

c- Recherche de métastases osseuses

c-1-Scintigraphie osseuse au Technétium 99 :

Examen de référence pour la recherche de métastases osseuses. Montre plus précocement les métastases que les radiographies, mais les hyperfixations bénignes sont fréquentes (arthrose ou paget). Dans la pratique, elle n'est pas indiquée chez les patients asymptomatiques, avec un taux de PSA inférieur à 10 ng/ml (20 ng/ml pour certains), car la probabilité de métastases visibles en scintigraphie est insignifiante. (73.93) (Figure 23)

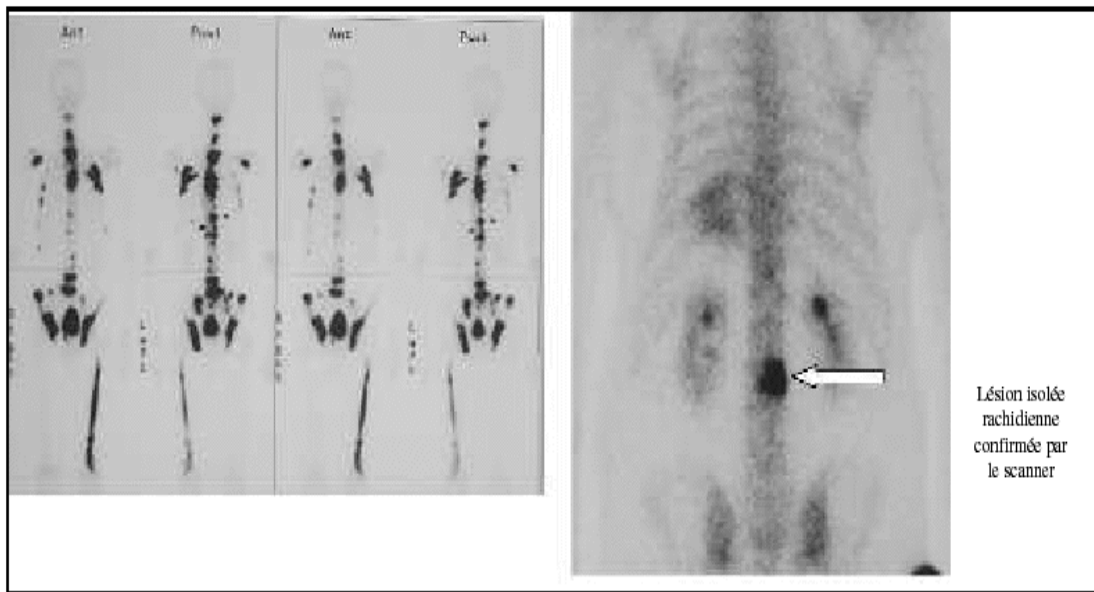


Figure 23 : Métastases hyperfixantes multiples d'un cancer de prostate.

c-2-Radiographies du squelette :

Les radiographies du squelette sont évocatrices de métastases quand il existe un aspect ostéocondensant typique (classique vertèbre d'ivoire), plus souvent sur le squelette axial. Elles sont demandées en cas de douleurs osseuses ou en complément de la scintigraphie pour explorer une hyperfixation osseuse pour laquelle il existe un doute diagnostique avec une autre pathologie ostéoarticulaire. (73) (Figure 24)

c-3-Scanographie ou IRM :

Centrées sur les zones pathologiques, si les examens Précédents n'ont pas permis de conclure .Complétées éventuellement par une biopsie osseuse. (93)

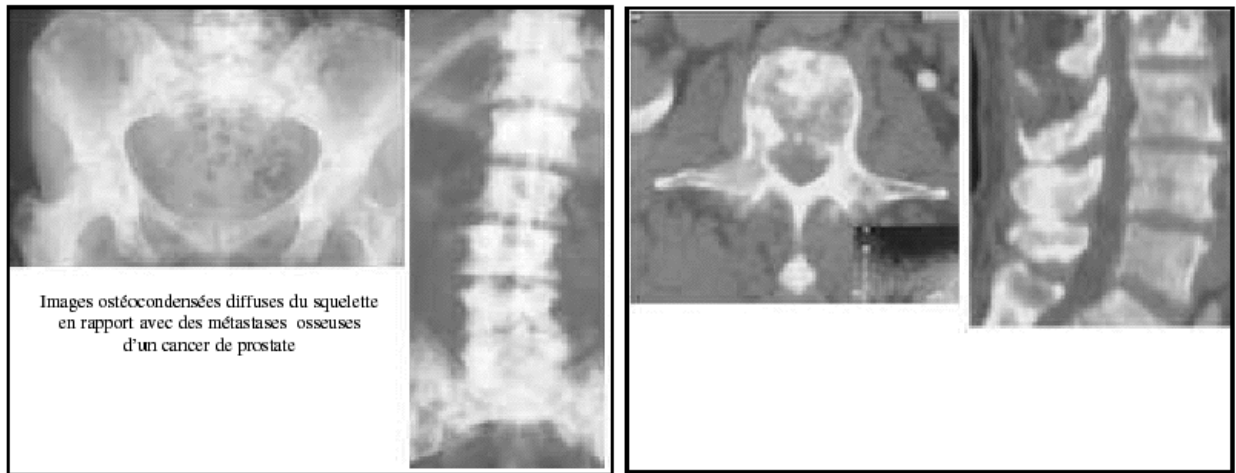


Figure 24 : Aspect radiologique et TDM des métastases osseuses du cancer de la prostate.

d- Reste du bilan d'extension :

d-1-Scanner abdomino-pelvien :

Etude des chaînes ganglionnaires lombo-aortiques, retentissement sur le haut appareil urinaire et recherche de métastases hépatiques (exceptionnelles). (93)

d-2-Évaluation de l'atteinte pulmonaire :

Cliché standard et Scanner thoracique au besoin.

4-4 - Bilan du terrain (intérêt pré-thérapeutique).

4-5 Classifications :

a- Classification clinique :

La classification de Whitmore et Jewett en quatre stades (A, B, C et D) longtemps utilisée, a été abandonnée et elle est remplacée par la classification clinique TNM (cTNM) réactualisée régulièrement. La classification 1997 est la référence actuelle, bientôt remplacée par celle de 2002. Elle est établie à partir des données du toucher rectal et des examens d'imagerie. Comparé à celle de 1997, les modifications de la classification TNM en 2002 concernent principalement le stade T2 qui est reclassé en trois catégories (T2a, b, ou c) comme dans la classification 1992, ce qui serait plus pertinent en termes de groupes pronostiques.

b- Classification pathologique.

Pronostic des tumeurs cliniquement localisées traitées chirurgicalement :

La classification pathologique TNM (pTNM) est à distinguer de la classification clinique TNM (cTNM) car elle est établie a posteriori après chirurgie. Elle concerne des tumeurs présumées localisées lors de la classification clinique initiale, puis opérées par prostatectomie, voire curage ganglionnaire. Elle prend en compte le caractère intraprostatique ou non de la tumeur, l'existence de marges d'exérèses positives, le score de Gleason établi sur la pièce de prostatectomie, l'existence ou non d'une invasion des vésicules séminales et/ou de métastases ganglionnaires.

L'existence ou non de marges d'exérèse positives a une valeur pronostique établie. La valeur pronostique est cependant différente selon qu'il existe ou non une extension extraprostatique, mais aussi en fonction de la multiplicité des marges et de leur caractère uni- ou bilatéral. Les marges positives dépendent logiquement du volume tumoral et leur fréquence a diminué parallèlement au volume des tumeurs depuis l'utilisation du PSA pour le diagnostic. Elle dépend aussi de l'existence ou non d'une extension extraprostatique : il existe 41 à 81 % de marges positives en cas de pT3, alors qu'en l'absence d'extension extraprostatique, il s'agit de marges liées à une incision capsulaire chirurgicale.

La technique chirurgicale et la technique d'analyse de la pièce de prostatectomie interviennent aussi. Les marges siègent avec une fréquence décroissante à l'apex, en arrière en regard du rectum et latéralement, et enfin au niveau du col vésical (respectivement 48, 24 et 16 % dans une étude de Stamey).

Les marges positives à l'apex ou au niveau du col auraient une valeur pronostique péjorative par rapport aux autres localisations.

La plus grande fréquence de marges positives en cas de conservation des pédicules neurovasculaires de l'érection n'est pas retrouvée par tous les auteurs et dépend probablement de la sélection des patients pour ce type de chirurgie en fonction des paramètres tumoraux préopératoires. (73)

Classification TNM

T : Tumeur primitive

TX : Tumeur primitive non évaluée

T0 : Pas de tumeur primitive

T1 : Tumeur non palpable ou invisible à l'imagerie

T1a : Découverte histologique : < ou égale à 5 % du tissu de résection

et score de Gleason < ou égal à 7

T1b : Découverte histologique : plus de 5 % du tissu de résection ou score

de Gleason > ou égal à 7

T1c : Tumeur identifiée sur des biopsies pour l'antigène spécifique de la prostate (PSA) élevé

T2 : Tumeur palpable limitée à la prostate

T2a : Tumeur limitée à un lobe

T2b : Tumeur envahissant les deux lobes

T3 : Tumeur dépassant la capsule

T3a : Extension au-delà de la capsule

T3b : Envahissement des vésicules séminales

T4 : Tumeur fixée ou envahissant les structures adjacentes autres que les vésicules séminales

(col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne)

***Extension régionale : N**

NX : Envahissement ganglionnaire non évaluable

N0 : Pas de ganglions envahis

N1 : Atteinte ganglionnaire régionale

***Métastases : M**

MX : Métastases non évaluables

M0 : Pas de métastase

M1 : Métastases à distance

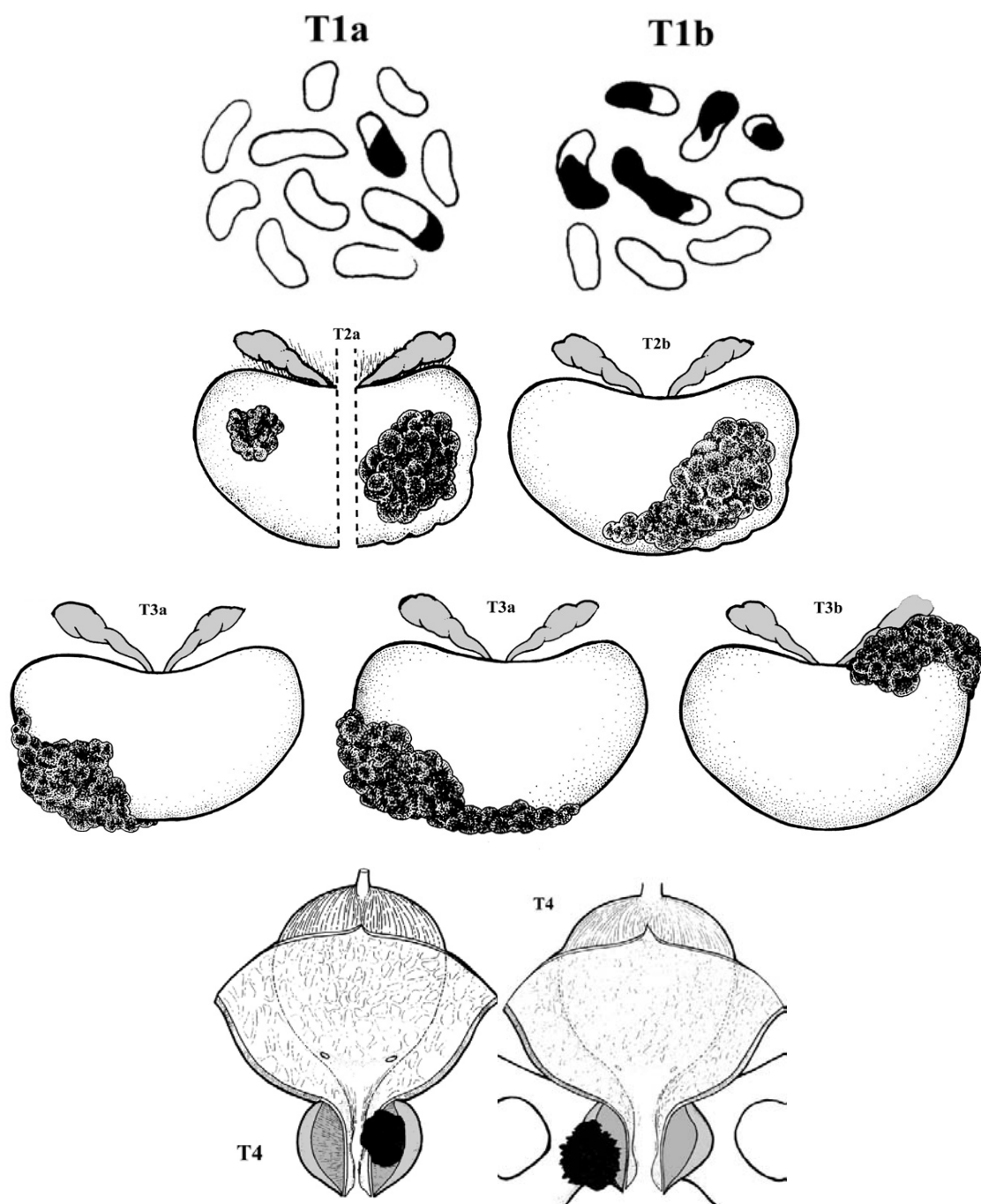
M1a : Métastases des ganglions non régionaux

M1b : Métastases osseuses

M1c : Autres sites métastatiques

* Dans la classification TNM 2002, le stade T2 est subdivisé en T2a (atteinte de la moitié d'un lobe), T2b (atteinte d'un lobe) et T2c (atteinte des deux lobes).

(Figure 25 : Classification TNM schématique)



4-6 Facteurs pronostiques :

a- Les facteurs pronostiques liés à la tumeur prostatique :

Parmi les facteurs pronostiques du potentiel malin du cancer prostatique, les études du grade, du stade et de la taille tumorale sont les plus importants. Ensuite viennent l'âge et surtout l'espérance de vie. Mais d'autres facteurs, tels que le grade histologique, les marqueurs sériques et ou tissulaires et la ploïdie participent également à la décision thérapeutique. (24)

a-1 Stade et volume tumoral :

Actuellement, la classification retenue par le comité de cancérologie de l'AFU est le TNM 2002.

Il existe une corrélation entre l'importance du stade clinique et l'existence d'adénopathies (10% à 25% de N+ pour les stades T2, 30% à 70% pour les stades T3-T4) ou de métastases, faisant de cet élément un facteur pronostic essentiel. On note cependant que l'examen clinique sous-stadifie l'envahissement local réel déterminé par l'examen histologique « pT » dans environ 30 à 40 % des cas. Il est admis généralement que la probabilité de la progression d'un Cancer de prostate est reliée à l'âge du patient lors du diagnostique, au volume tumoral et au grade tumoral.

Johansson et Thompson ont souligné l'évolution favorable de la plupart des cancers prostatiques découverts à un stade précoce (T2, N0 : nodule intra prostatique sans métastases). Seulement 8 à 10% de ces patients (candidats à une prostatectomie radicale et non traités) décèdent de leurs cancer après un suivi de 10ans. Pour ces auteurs, le grade tumoral est le facteur déterminant, l'âge n'intervenant pas comme facteur prédictif.

a-2 Invasion et effraction de la capsule :

L'importance de l'envahissement capsulaire apparaît être un élément pronostique charnière. Les études sur pièces prostatectomie ont démontré qu'un envahissement microscopique de la capsule est suivi de 3% à 8ans, contre 50% si l'infiltration dépasse la capsule. Une fois la capsule dépassée, la progression s'élève de 50à-60% en 9ans et la suivie à 15ans n'est que de 15%.

Si l'invasion capsulaire est un aspect assez facile à repérer sur une pièce de prostatectomie totale, il n'en n'est pas de même sur biopsies, puisque la capsule est une zone histologiquement mal définie.

a-3 Métastases :

L'envahissement ganglionnaire est faiblement lié au volume tumoral auquel il faut adjoindre le grade pour obtenir une bonne valeur prédictive du risque de métastases ganglionnaires.

La présence de métastases ganglionnaires est encore reconnue facteur de très mauvais pronostic (au stade D1, 50% de progression tumorale et 18% de mortalité à 5ans) mais la signification d'un envahissement ganglionnaire minime (micrométastases) est encore débattue. Les patients ayant des tumeurs de stade A2 à C1 confirment le mauvais pronostic des métastases ganglionnaires. En effet, le risque de mortalité du cancer à 10ans est de 17% en l'absence d'envahissement ganglionnaire est de 57% en cas d'adénopathie métastatiques. Dans les stades très avancés avec métastases osseuses stade D2, 50 à 80% de mortalité à 3 et 5ans, ou extension locorégionale obstructive, le pronostic est déterminé par la réponse au traitement hormonal, par un taux de testostéronémie élevé avant traitement hormonal, un bon statut de performance (OMS ou Karnofski) semble être un meilleur indicateur pronostic.

a-4 Grade histologique :

La détermination du grade (le score de GLEASON) et du stade anatomo-clinique participent à l'évaluation pronostique de la maladie. L'élévation du grade est un élément péjoratif pour la suivie des patients.

a-5 Marqueurs sériques et/ou tissulaires :

*** Phosphatases acides prostatiques (PAP) :** Ce marqueur est connu depuis longtemps pour son intérêt diagnostique et pour le suivi du patient après traitement. Il est désormais, supplanté par l'antigène spécifique de prostate (PSA) pour sa sensibilité vis-à-vis des métastases osseuses. Cependant, sa sensibilité est augmentée quand il est couplé à la mesure du taux des phosphatases alcalines osseuses.

*** Antigène spécifique de prostate (PSA) :** Le PSA sérique possède, outre une valeur diagnostique, une valeur prédictive statistique relative pour le stade pathologique, corrélé directement au volume tumoral et indirectement à la progression :

–Les stades A1 avec un PSA inférieur à 1ng/ml auraient une survie prolongée sans traitement.

–95% des patients auraient au moins un stade C clinique si le PSA est supérieur à 75ng/ml et au moins un stade D si le PSA est supérieur à 100ng/ml.

–En présence d'un cancer non traité et d'un PSA inférieur à 10ng/ml, il serait possible d'affirmer à 99% l'absence de métastases osseuses.

–Enfin, le PSA a un intérêt majeur dans le suivi des patients traités, après prostatectomie. Il est plus fiable que le toucher rectal pour détecter une récurrence locale.

***Chromogranine A et la différence neuro-endocrinienne des cancers prostatiques :** La chromogranine A est un marqueur neuro-endocrine tissulaire. Les cellules neuroendocrines sont présentes, ainsi que de cancer prostatique (2% des cancers). Des taux plasmatiques élevés de ce marqueur (Chromogranine) ont été retrouvés dans plus de 45% des cancers prostatiques D2, dont certains très indifférenciés, n'exprimant plus le PSA ou le PAP. Quoi qu'il en soit, la présence de cellules neuroendocrines permet de mieux comprendre les phénomènes d'échappement aux traitements anti-androgéniques.

a-6 Tables de PARTIN : (49, 24)

Les tables de PARTIN, publiées en 1997, ont été établies à partir des données fournies par 3 grands centres universitaires américains sur 4133 hommes porteurs d'un cancer localisé de la prostate et ayant subi une prostatectomie radicale. Elle permet de prédire sur la base du taux de PSA et du stade clinique de la tumeur et du score de Gleason, le stade pathologique de la tumeur, c'est-à-dire le risque que la tumeur soit confinée à la prostate, atteigne la capsule, envahisse les vésicules séminales ou ganglionnaire

Based upon PSA, Gleason Score, and Clinical Staging, a probability is calculated for each of the following four: **Organ Confined Disease**, **Extraprostatic Extension**, **Seminal Vesicle Invasion**, and **Lymph Node Invasion**

Select:

PSA: ng/ml Gleason Score:

Clinical Stage:

Figure 26 : Méthode de prédilection du stade pathologique de la tumeur. (49)

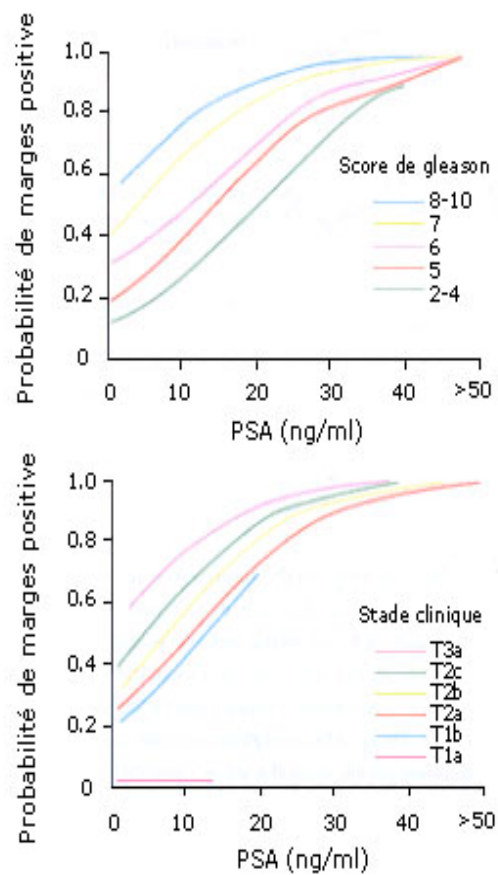


Figure 27 : Le risque d'extension extracapsulaire peut être estimé statistiquement par une méthode combinant le taux de PSA préopératoire, le grade histologique et le stade.

a-7-Autres facteurs pronostiques

***L'ADN-ploïdie :** L'analyse du caractère diploïdie ou aneuploïdie des cancers prostatiques a montré une corrélation étroite entre l'ADN-ploïdie et d'autres paramètres tels que le stade et le grade. Il ne s'agit pas d'un facteur pronostique indépendant.

***La protéine P53 :** Les mutations du gène suppresseur de tumeur p53 sont les anomalies les plus fréquemment impliquées en pathologie cancéreuse, en particulier dans les carcinomes.

Des études effectuées sur des séries de cancers prostatiques latents, de découverte fortuite, ont montré que les anomalies de cette protéine constituaient un événement fréquent. Ceci témoigne du potentiel évolutif des cancers précoces porteurs de cette mutation. Ces résultats nécessitent confirmation.

***Apoptose et marqueurs de prolifération :** Les marqueurs de prolifération habituellement utilisés sont PCNA, MIB1 et KI-67. L'index de prolifération semble corrélé au stade et au grade, mais pas avec le risque de récurrence ou de progression après chirurgie. Cependant, des études plus récentes ont montrés une corrélation avec la durée de suivi.

Les corps apoptotiques, sont présentes dans les glandes prostatiques normales, hyperplasiques, mais aussi dans les PIN et les cancers de la prostate, leur nombre croissent entre ces diverses lésions. Le nombre moyen de corps apoptotiques dans le Cancer de prostate semble corrélér avec le risque de récurrence à 5 ans après prostatectomie. Selon les études, un index apoptotique élevé n'est pas associé à un mauvais pronostic. Enfin, l'index apoptotique moyen est plus élevé après androgénothérapie chez les répondeurs que chez les non répondeurs.

***Les lésions pré néoplasiques :**

Appelées actuellement néoplasie prostatique intraépithéliale (PIN), on distingue trois grades de gravité croissante, PIN1, PIN2, PIN3. Plusieurs auteurs ont démontré la filiation qui existait entre ces lésions et l'adénocarcinome prostatique au sein de la glande.

–Les lésions PIN et les lésions cancéreuses présentent le même siège périphérique au sein de la glande prostatique.

–Des images histologiques de transition existent entre les aspects de PIN-3 et des images de cancer.

–Il existe des associations non fortuites entre des images de PIN et des lésions cancéreuses.

–32% des PIN ont une aneuploïdie, celle-ci est présente dans 55% des cancers.

–Enfin, seules les lésions de PIN2-3 ou lésions pré-néoplastiques de haut grade jouent réellement un rôle dans la survenance du cancer.

***L'âge et l'état général :** Il apparaît que le grade s'aggrave en même temps que l'âge au moment du diagnostic. L'âge serait un élément de mauvais pronostic. Pour les patients récusés chirurgicalement en raison de leur grand âge physiologique, l'hormono-sensibilité du cancer et leur faible espérance de vie à cet âge font que cette contre-indication n'altère pas le pronostic.

***Les engainements nerveux :** Le cancer de la prostate utilise volontiers, pour s'étendre, les zones anatomiques de moindre résistance et donc les espacements périnerveux. Il s'agit donc d'une extension dans les gaines périnerveuses, dans des lymphatiques ou dans des capillaires. Quel que soit le caractère anatomique de cette propagation, il ne semble pas y avoir une corrélation entre ces extensions périnerveuses et l'apparition de métastases ganglionnaires. Des études ont montré que 50% des cas d'extension capsulaire se font par voie nerveuse et que cette extension est responsable de 89% des marges positives à l'apex, et ce même pour des petits cancers.

C'est pourquoi le collège des Pathologistes américains a inclus la mention d'engainements périnerveux dans ses recommandations concernant la formulation des comptes rendus histologiques.

b- Les Facteurs pronostiques liés au patient :

Il est recommandé de proposer un traitement à visée curative à un homme porteur d'un cancer de la prostate localisé *si son espérance de vie est au moins de 10 ans*. Cette espérance de vie sera estimée en s'aidant : des tables d'espérance de vie de la population générale, de la présence de comorbidités risquant d'avoir un impact sur la mortalité dans les 10 ans (stade sévère) (tableau 1).

Cas particulier des patients âgés de plus de 75 ans : les traitements à visée curative du cancer de la prostate ne sont pas indiqués chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Cependant, en cas de cancer peu différencié, le traitement à visée curative peut se discuter jusqu'à l'âge de 80ans.

5- Traitement du cancer de la prostate :

5-1 Cancers localisés : Stade T1-T2, N0-Nx, M0.

a- Surveillance active :

a-1-Définition

La surveillance active s'adresse à des hommes qui pourraient bénéficier d'un traitement curatif et pour lesquels on pense que l'évolution du cancer sera très lente. L'avance au diagnostic dans ces circonstances peut excéder 10 ans.

C'est ainsi que le choix d'une surveillance active peut se justifier s'il est possible de repérer les cancers à faible potentiel évolutif et leur proposer une surveillance étroite qui permet d'identifier ceux qui vont progresser pour ne pas perdre les chances d'un traitement curatif d'où le concept de fenêtre de curabilité. (126)

a-2-critères de sélection

Ils varient selon les équipes. Nous présentons comme exemple les critères d'inclusion utilisés dans l'étude du Johns Hopkins Hospital (Tableau 5).

Parmi les conditions d'entrée dans les programmes de surveillance active se trouve une deuxième biopsie prostatique de confirmation.

Le but de cette deuxième biopsie est de confirmer l'importance de la tumeur. Dans 39 % des cas, la deuxième biopsie ne révèle pas de tumeur, il s'agit alors préférentiellement de lésions de petit volume.

Dans 32 % des cas, la 2ème biopsie reclasse la tumeur dans une catégorie agressive (>2 fragments altérés, >de 50 % d'envahissement d'au moins un fragment, score de Gleason >6.

Déjà dans la littérature, ont été publiés des résultats d'une deuxième biopsie à la suite d'une première positive qui montrait, dans plus de 20 % des cas, une deuxième biopsie négative. On voit donc l'importance du bilan initial dans la décision de proposer comme option thérapeutique une surveillance active. (126)

Critères d'inclusion	Exceptions
65 ans ou plus	Hommes de moins de 65 ans avec comorbidité importante ou qui a une préférence affirmée pour la surveillance.
Stade T1c	PSAd>0,1 si la comorbidité limite l'espérance de vie.
PSAd<0,1	Extension plus importante du cancer si la comorbidité affecte l'espérance de vie.
<2 fragments altérés	Aucune : les hommes avec Gleason<ou égal sont exclus du programme.
<50%d'envahissement	
Gleason<6	
(pas de grade 4 ou 5)	

Tableau 5 : Critères d'inclusion utilisés dans l'étude du Johns Hopkins Hospital. (126)

a-3-Eléments de surveillance

Ils permettent tous les 6 mois de remettre en cause le projet thérapeutique et évitent ainsi de perdre les chances d'un traitement curatif en cas d'évolution tumorale. Le protocole du Johns Hopkins Hospital comprend tous les 6 mois un taux de PSA, un taux de PSA libre et un toucher rectal, et tous les ans, une biopsie de surveillance. Parmi les prédictors de l'évolution défavorable, la variation du pourcentage de PSA libre est le critère le plus puissant (Tableau 6).

Cependant, les chevauchements avec les variations dues à la présence d'une hypertrophie bénigne de la prostate ne permettent pas de l'utiliser comme un critère de décision du changement thérapeutique, confirmant la nécessité d'une biopsie de contrôle (Figure 28).

D'autres protocoles font reposer la surveillance uniquement sur les valeurs cliniques : toucher rectal et taux de PSA. Quand on connaît la subjectivité du toucher rectal et les nombreuses variations non spécifiques du taux de PSA, on comprend que la biopsie doit rester, sans doute, le guide de la décision thérapeutique. (126)

Tableau VI : Les prédicteurs de l'évolution défavorable au cours de la surveillance active du cancer de prostate.

Variables	Progression	Absence de progression	P
Age	66	65	>0,05
PSA (ng/ml)	5,4	4,8	>0,05
PSA densité	0,12	0,09	0,01
PSA vélocité	0,06	0,0	0,04
%PSA libre	15,5	19,8	<0,001

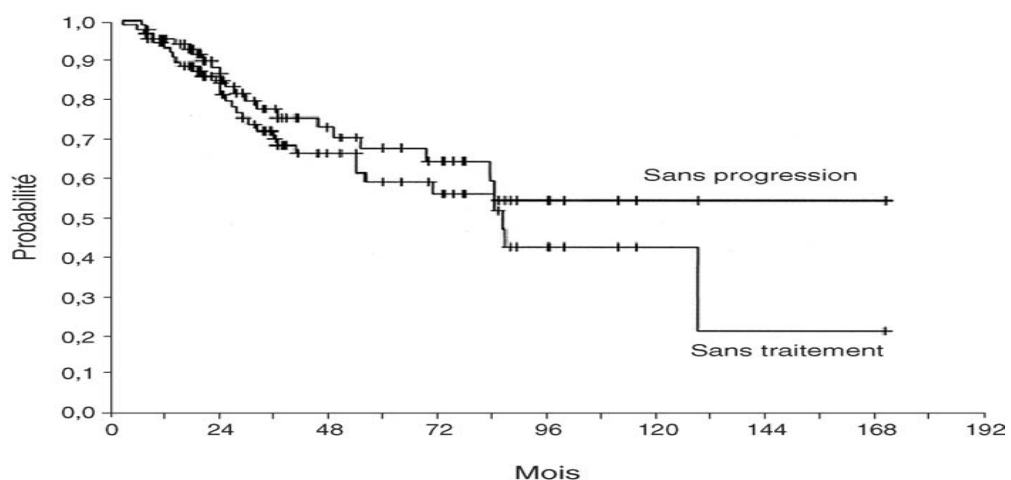


Figure 28 : Valeur pronostique de la première biopsie de suivi. (126)

a-4-Résultats de la surveillance active

L'équipe du Johns Hopkins Hospital a comparé les résultats anatomopathologiques des prostatectomies réalisées auprès de 38 patients soumis à un protocole de surveillance active, qui ont eu une chirurgie différée, d'en moyenne 26 mois, et ceux des patients éligibles pour un programme de surveillance active mais qui ont préféré un traitement immédiat (150 patients).

Le taux de patients incurables après prostatectomie était légèrement supérieur dans Le groupe « surveillance active », mais la différence n'était pas significative (23,7 % vs 16 %). Les résultats à dix ans de l'étude de surveillance active canadienne sur 500 patients à faible risque ont été présentés. Les critères d'inclusion comportaient: PSA < 10, Gleason < 6, stage T1-T2, age > 55 ans ou moins de trois biopsies positives et moins de 50 % d'envahissement.

L'âge moyen était de 67 ans. La médiane du suivi était de 4, 5 ans. Seulement 35 % des patients ont du être opérés en raison de signes de progression ou du choix du patient (PSAD rapide : 19 % ; progression du grade sur les biopsies de surveillances : 7 % ; choix du patient : 9 %). Le taux de survie globale à dix ans était de 85 %, la survie spécifique à dix ans était de 99,5 %. Deux patients ayant un temps de dédoublement du PSA (PSAD) très court sont décédés de leur cancer de la prostate peu de temps après la chirurgie et avaient possiblement un cancer non curable au moment du diagnostic. Les 498 autres patients sont soit en vie et sans métastase, soit décédés d'autre cause. (151)

b- Prostatectomie radicale :

La prostatectomie radicale est indiquée chez des patients ayant un cancer de la prostate localisé (T1 ou T2) et une espérance de vie d'au moins 10 ans, sans comorbidité importante qui contre-indiquerait une chirurgie pelvienne majeure. (47.137)

b-1-Prostatectomie radicale rétropubienne : (PRR)

La PRR est actuellement la forme de prostatectomie la plus fréquemment réalisée. (Figure 29)

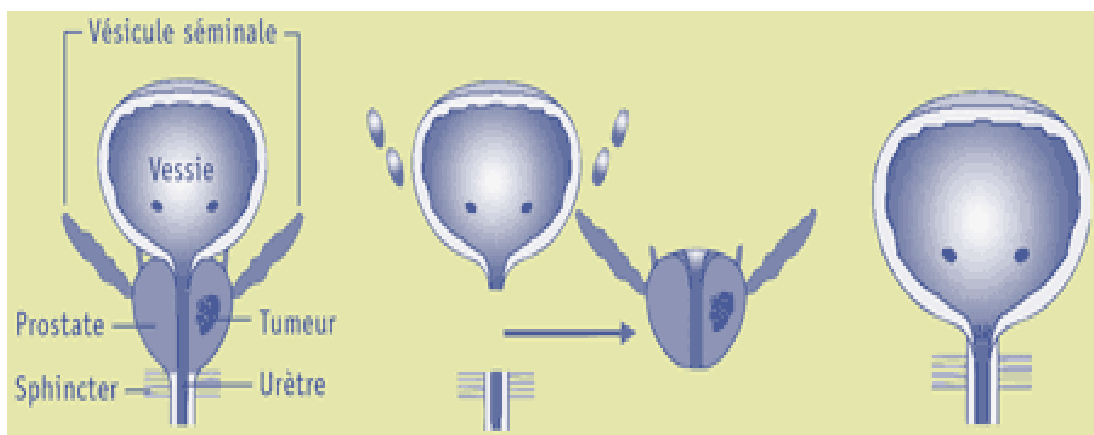


Figure 29 : Illustration d'une prostatectomie radicale par voie rétropubienne.

Elle présente plusieurs avantages ; l'un d'eux est qu'il est possible, par la même incision, et sans allonger significativement l'intervention, de réaliser une lymphadénectomie pelvienne.

La fréquence des métastases ganglionnaires lymphatiques pelviennes chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate localisé est d'environ 2 %. On ne réalise donc plus de lymphadénectomie pelvienne systématique chez tous les patients subissant une prostatectomie radicale. Chez les patients à faible risque, dont le PSA sérique est inférieur à 10 ng ml⁻¹, le grade de Gleason inférieur à 7, et la prostate normale à la palpation et sans envahissement extensif du cancer sur les échantillons de biopsie,⁶⁶ la lymphadénectomie ne s'impose pas. Chez les patients à risque élevé qui subissent une PRR les ganglions doivent être examinés en extemporané pendant l'intervention, le résultat de l'examen anatomopathologique des coupes confirme si la RRP doit être effectuée. Bien que discutée en tant que geste complémentaire nécessaire chez des patients à risque faible d'atteinte ganglionnaire lymphatique, elle est encore pratiquée dans nombre d'établissements, en particulier dans les grands centres d'enseignement.

Burckhard et al (31) ont montré qu'un nombre significatif de patients ont une sous-évaluation du stade de leur maladie et qu'ainsi des ganglions atteints sont laissés en place si la lymphadénectomie n'est pas faite au vu de ces critères. Leur groupe considère qu'une lymphadénectomie minutieuse est indispensable à l'évaluation correcte du stade de la maladie chez tous les patients qui subissent une prostatectomie radicale, sauf en cas de grade 1 et/ou de PSA ≤ 10 ng ml⁻¹.

De plus, des éléments récents suggèrent qu'une lymphadénectomie étendue au cours d'une prostatectomie peut améliorer le résultat thérapeutique.⁽⁴⁷⁾

En l'absence de métastases, la prostatectomie totale élargie est effectuée, avec ablation en monobloc de la prostate et des vésicules séminales puis anastomose vésico-urétrale. L'exérèse peut être plus sélective respectant les pédicules neurovasculaires de l'érection de façon uni- ou bilatérale.

Cela ne peut être proposé que chez des hommes sexuellement actifs et à condition que les caractéristiques tumorales (évaluées par toucher rectal, siège et nombre des biopsies positives, taux de PSA, différenciation, voire examen extemporané des zones de contact entre

les pédicules neurovasculaires et la prostate) l'autorisent afin de ne pas risquer une exérèse incomplète. (74)

b-2-Prostatectomie périnéale radicale : (PRP)

La prostatectomie périnéale radicale (PRP), bien que moins utilisée que l'approche rétropubienne, est encore pratiquée par plusieurs chirurgiens. Elle est moins invasive et permet un bon accès à l'apex de la prostate. Cette voie d'abord ne permet pas la lymphadénectomie ; si celle-ci est nécessaire, elle doit être réalisée lors d'une intervention préalable, ou bien le malade devra être repositionné. La visualisation du col de la vessie et de l'urètre est satisfaisante, ce qui permet de réaliser plus facilement une anastomose étanche que dans la prostatectomie rétropubienne radicale. Cela a des conséquences sur l'ablation de la sonde urinaire et donc sur le retour du patient à son domicile.

Cette intervention exige cependant une position de lithotomie exagérée et ne peut être réalisée chez des patients ayant une ankylose sévère de la colonne vertébrale ou des hanches, voire une prothèse de hanche. Des glandes de grande taille, qui dépassent 100 g, ou la présence de gros lobes médians, rendent cette opération difficile surtout si le pelvis est étroit. De même, chez les patients ayant des hémorroïdes importantes, la dissection de la paroi rectale peut être difficile. Le saignement est habituellement minime comparé à la PRR. (47)

b-3-Prostatectomie radicale laparoscopique : (PRL)

Schuessler et al. Ont réalisé la première prostatectomie radicale laparoscopique (PRL) en 1991. La technique a été améliorée et popularisée plus récemment par Guillonnet et Vallancien. Les objectifs principaux de l'approche laparoscopique sont de diminuer la morbidité opératoire associée à la prostatectomie radicale conventionnelle, et d'améliorer la qualité de l'intervention chirurgicale. (47)

La technique exige de grandes compétences et nécessite une longue courbe d'apprentissage, avec de longues durées d'intervention initiales.

La récupération postopératoire est rapide et le saignement minime, grâce au bon éclairage et à l'agrandissement que permet cette technique, ainsi qu'au tamponnement rendu possible par le pneumopéritoine pendant l'intervention.

Il y a peu de contre indications à la PRL ; cependant, il existe des situations qui rendent cette intervention plus difficile. Une glande de très petite taille rend la dissection difficile car les limites anatomiques sont difficiles à voir. Il en est de même d'une glande de très grande taille car elle rend particulièrement délicate la dissection latérale. Une intervention chirurgicale prostatique antérieure rend l'intervention plus difficile, comme dans le cas de la chirurgie ouverte conventionnelle. (47) (Figure 30)

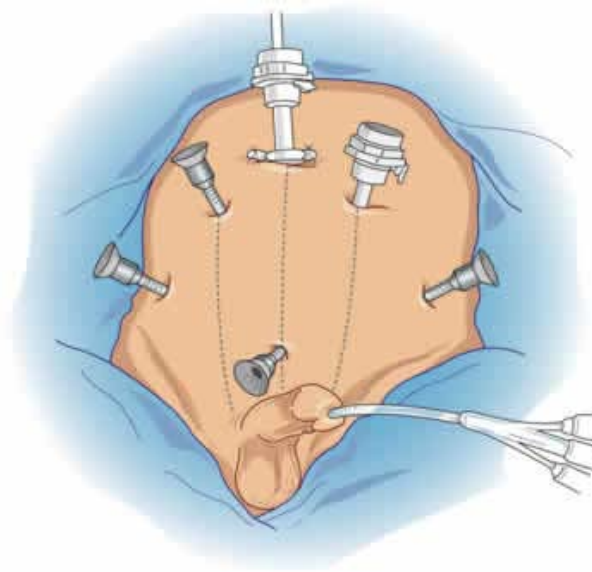


Figure 30 : Prostatectomie par voie laparoscopique.

b-4-Complications de la prostatectomie radicale

–La mortalité de l'intervention est exceptionnelle, inférieure à 0,5 % dans la plupart des études.

–Les complications hémorragiques graves sont exceptionnelles et des transfusions seraient nécessaires dans moins de 5 % actuellement contre 30 % il y a quelques années.

–Les autres complications per- et postopératoires sont rares : plaie du rectum (1 %) ; plaie urétérale (0,1 %) ; lymphocèle (3,4 %) ; paralysie du nerf obturateur (< 0,5 %), infection ou déhiscence pariétale (1,5 %) ; infarctus du myocarde (0,6 %).

–Les phlébites et les embolies pulmonaires restent un risque réel malgré l'anticoagulation préventive (2,6 %).

Le risque de complications est corrélé à l'existence de comorbidités (multiplié par 3 en cas de score ASA 3), et à l'importance du saignement mais pas à l'âge ou au temps opératoire. La qualité de la technique opératoire et l'expérience du chirurgien sont aussi des facteurs déterminant la fréquence des complications.

–L'incontinence urinaire : L'incontinence urinaire postopératoire est le plus souvent transitoire et la récupération est souvent aidée par la rééducation périnéosphinctérienne. La majorité des patients sont continents dans un délai de 3 à 6 mois, mais une incontinence persistante à distance de l'intervention varie de 5 à 10 % dans de grandes séries de patients opérés, voire davantage dans certaines publications regroupant des données de plusieurs centres traitant individuellement moins de patients. Ainsi dans une revue de plus de 2 122 patients opérés en 1990 dans 484 institutions nord-américaines, 81,3 % des patients n'ont aucune incontinence ou des fuites occasionnelles ne nécessitant pas de protection.

–Sténose de l'anastomose vésico-urétrale : Elle survient dans 0,5 à 9 % des cas (6,7 % en moyenne), favorisée par une résection transurétrale préalable, un saignement per-opératoire ou une fistule anastomotique. Elle peut nécessiter une, voire plusieurs dilatations. (74)

–Dysérection : L'absence d'érections est la règle après prostatectomie radicale sans conservation des pédicules neurovasculaires de l'érection. Chez les patients qui le souhaitent, le sildénafil peut être prescrit mais donne habituellement de mauvais résultats dans cette indication (moins de 15 % de succès).

Les injections intracaverneuses de prostaglandines ou d'alphabloquants et plus récemment des instillations endo-urétrales de prostaglandines permettent, dans la plupart des cas, de restaurer des érections.

En cas d'échec, d'autres méthodes existent, invasives telles que la mise en place de prothèse pénienne, ou non invasives comme l'érecteur à dépression.

En cas de conservation des pédicules neurovasculaires, les publications issues des équipes entraînées à ce type de chirurgie varient en fonction du caractère uni- ou bilatéral de la conservation, mais aussi de l'âge, de la qualité des érections préopératoires et de la technique

chirurgicale. D'après Catalana (39), 68 % des patients récupèrent des érections en cas de conservation bilatérale contre 47% en cas de conservation unilatérale.

b-4-Résultats carcinologiques

Le dosage du PSA au cours du suivi postopératoire permet de juger des résultats carcinologiques à distance de l'intervention, bien que de façon marginale, la progression puisse avoir lieu sans modification du PSA dans les tumeurs indifférenciées.

La guérison est probable si le PSA est inférieur à 0,1 (ou 0,2, voire 0,4 ng ml⁻¹ pour certains auteurs) et le reste au cours des années suivantes. Si le PSA est supérieur à ce seuil et en augmentation aux dosages successifs postopératoires, cela permet d'affirmer la progression tumorale. En cas d'échec, le délai de réascension du PSA est observé dans 52 % des cas au cours de la première année, 68 % à 2 ans, 80 % à 3 ans, 89 % à 4 ans, 95 % à 5 ans et 99 % à 6 ans. Aucun échec n'est observé au-delà de 9 ans. La probabilité de guérison augmente donc au cours des années mais ne peut être affirmée avant un tel délai. La réascension du PSA témoigne de la sous estimation préopératoire du stade réel et du caractère non curatif de l'intervention. En moyenne, les symptômes de progression clinique apparaissent 4 à 8 ans après la progression biologique. (74.24)

Les résultats dépendent de plusieurs facteurs pronostiques : stade clinique (T), taux de PSA initial, score de Gleason sur les biopsies, stade réel après analyse de la pièce de prostatectomie (classification pathologique, marges positives ou négatives).

Si l'on exprime les résultats en fonction de trois groupes pronostiques selon les paramètres préopératoires, la survie sans progression à 5 ans est respectivement :

–92,5 % dans le groupe de pronostic favorable (T1c–T2a, Gleason < 7, PSA < 10).

–78 % en cas de risque intermédiaire (T2b, Gleason 7, PSA 10 à 20).

–65 % dans le groupe à haut risque (T2c ou Gleason 8 à 10 ou PSA > 20).

Globalement, il faut souligner les résultats satisfaisants malgré le pronostic défavorable établi des tumeurs de haut grade (score de Gleason 7 à 10) : 60 et 56 % à 5 et 10 ans pour les tumeurs de score de Gleason 7 et 49 % à 10 ans pour les tumeurs de score 8 à 10.

Une large revue des patients traités dans un centre américain pendant les 30 dernières années montre que ce traitement est associé à une faible mortalité péri-opératoire (0,0003%), la survie globale à 10 ans est élevée (92,6%). Comme en témoigne la Figure 31. La médiane de survie après ce traitement est de 23,6 ans. (42)

Concernant la problématique du traitement adjuvant après prostatectomie radicale, une étude rétrospective a étudié les données de survie sans récurrence biochimique (définie par un $\text{PSA} > 0,1 \text{ ng/ml}$ en progression) après prostatectomie totale rétropubienne, chez 325 patients présentant un envahissement des vésicules séminales ou un envahissement lymphatique au curage ganglionnaire, en l'absence de tout traitement adjuvant. Les données dans ces deux groupes (stratifiées selon le score de Gleason), montrent qu'au sein des patients présentant une invasion des vésicules séminales ont une survie sans récurrence biologique de 46 %, et que 67,7 % des patients N + ont une survie sans récurrence biologique à 5 ans à 29 %, malgré leurs critères anatomopathologiques péjoratifs (Figure 32). (42)

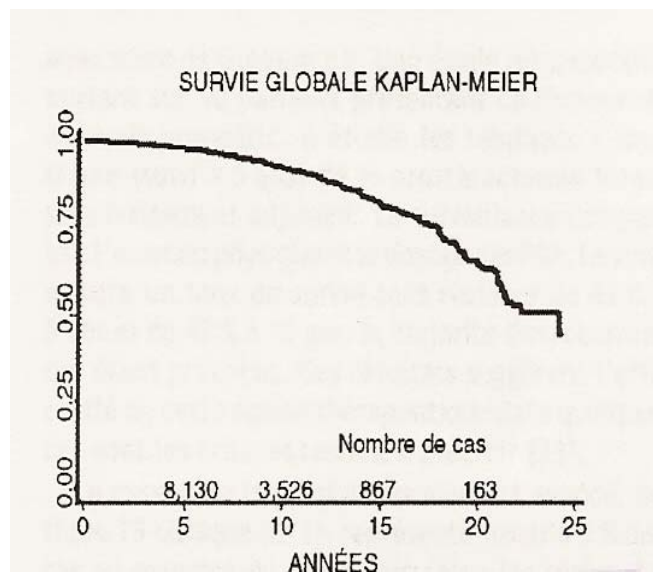


Figure 31: Survie globale après prostatectomie totale. (42)

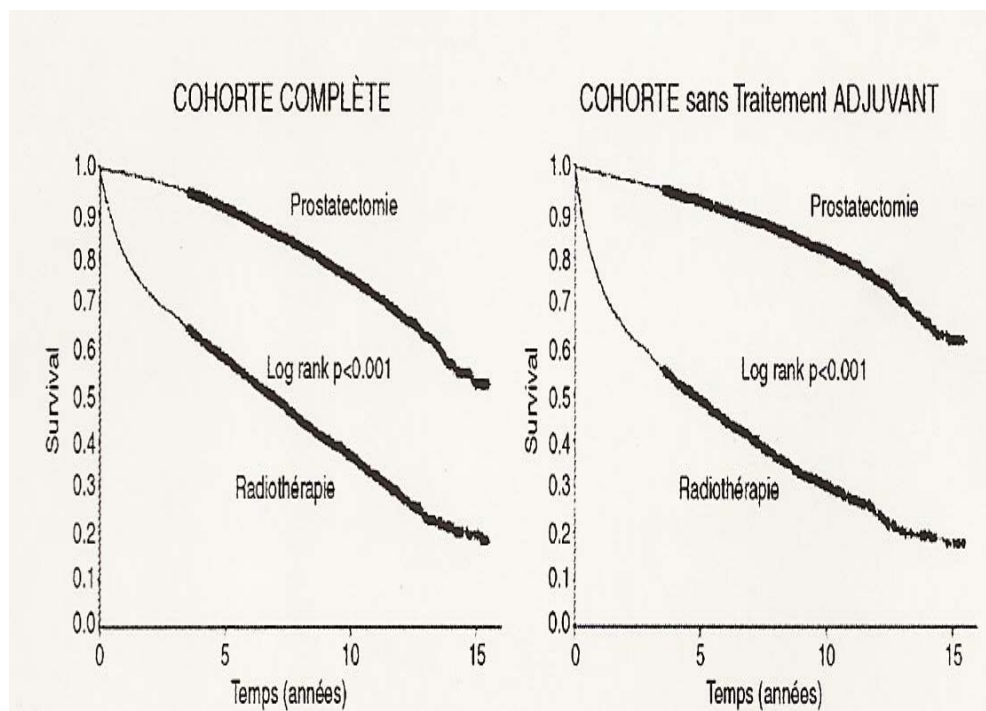


Figure 32: Survie sans récidence en fonction du statut ganglionnaire ou des vésicules séminales.

c- Radiothérapie externe :

c-1-Historique

La radiothérapie externe est utilisée depuis les années 1950 pour le traitement du cancer de la prostate.

Elle a évolué au cours des dix dernières années avec le développement des techniques d'imagerie pour repérer précisément la cible prostatique (radiothérapie externe conformationnelle) et la mise au point de la curiethérapie (brachythérapie) par implants permanents.

c-2-Technique

La radiothérapie externe « classique » délivre 70 Gy sur la prostate et les vésicules séminales en 35 à 40 séances, avec des doses fractionnées de 180 à 200 Gy, en 7 à 8 semaines. L'usage de la tomodensitométrie pour le repérage du volume cible (radiothérapie conformationnelle en trois dimensions) contribue à une plus grande précision du volume irradié qu'auparavant, évitant les risques de sous-dosages responsables d'échecs.

L'amélioration du repérage et de multiples champs diminue aussi le risque d'effets secondaires par la moindre irradiation des tissus sains de voisinage (vessie, paroi antérieure du rectum). À juste titre, ces améliorations techniques ont conduit à proposer une augmentation des doses délivrées au-delà de 70 Gy et jusqu'à 80 Gy (radiothérapie avec escalade de dose), réduisant les risques d'échecs en rapport avec certains clones cellulaires radiorésistants en dessous de 70 Gy, sans aggraver la toxicité. Des biopsies prostatiques après irradiation ont montré que le taux d'échecs diminue quand la dose augmente.

L'irradiation simultanée des aires ganglionnaires pelviennes n'est pas systématique du fait de la possibilité de sélectionner des patients à faible risque de métastases (PSA initial, grade, données du toucher rectal), contribuant à réduire la morbidité. D'autres techniques telles que la radiothérapie avec modulation d'intensité ou l'utilisation de particules lourdes (proton, neutrons) sont à l'étude. La modulation d'intensité, qui utilise un matériel complexe, a pour objectif de limiter les effets secondaires en maintenant une efficacité optimale. (74)

c-3-Complications

Des complications immédiates transitoires urinaires (pollakiurie, hématurie, impériosités mictionnelles, incontinence) ou rectales (diarrhées, rectorragies) de la radiothérapie externe étaient observées dans plus de 70 % des cas après irradiation conventionnelle ou conformationnelle mais avec moins de nécessité de traitement des complications ou d'interruption de traitement en cas de radiothérapie conformationnelle (30 versus 60 %).

Les complications chroniques sont rares et les troubles de l'érection sont de survenue différée. (74)

c-4-Résultats carcinologiques

Séries anciennes : Elles ont l'avantage d'un long recul mais utilisaient des techniques d'irradiation conventionnelle (non conformationnelles) et les résultats sont exprimés le plus souvent en termes de survie globale et/ou de survie sans progression.

Dans la série de 773 patients de stade T1– T2 N0 traités à Stanford, la survie globale est de 85, 65 et 45 % respectivement à 5, 10 et 15 ans. Dans une autre série de 114 patients de stade A–B, la survie globale est de 89 et 68 % à 5 et 10 ans (131).

D'autres études, prospectives et issues de plusieurs centres (PCS – Patterns of Care Study – et RTOG 7706 –Radiation Therapy Oncology Group) montrent des résultats voisins : pour les tumeurs T1NX (absence de curage ganglionnaire) les survies globales à 5 et 10 ans sont respectivement de l'ordre de 85 et 60 %, alors que pour les stades T2NX les survies sont de 75, 45 et 22 % avec 5, 10 et 15 ans de recul (82). Pour les tumeurs de même stade mais après vérification de l'absence de métastases ganglionnaires par curage (cT1b–T2pN0), plus faciles à comparer aux séries chirurgicales, les survies à 5 et 10 ans sont de 87 et 63 % (82). Ces résultats sont d'interprétation difficile pour l'effet antitumoral car la survie globale prend en compte aussi la mortalité d'autres causes que le cancer, mortalité qui dépend elle-même de la population étudiée dans chaque série et pas seulement de l'effet du traitement.

De plus, contrairement aux publications actuelles, les résultats n'étaient pas exprimés en fonction de paramètres pronostiques reconnus actuellement tels que le PSA initial ou la différenciation tumorale. (74)

Séries récentes : Plusieurs modifications apparaissent dans les séries récentes : les critères d'évaluation ont changé par l'utilisation du PSA, les résultats sont exprimés en fonction de facteurs pronostiques préthérapeutiques (PSA, stade T clinique, score de Gleason, voire nombre de biopsies positives) et les premiers résultats comparatifs entre radiothérapie conformationnelle classique (< 75 Gy) et avec escalade de dose (> 75 Gy) apparaissent. Le manque de recul ne permet cependant pas d'exprimer la mortalité par cancer à long terme (plus de 10 ans de recul). (74)

Comparaison avec les séries chirurgicales : Résultats communiqués ultérieurement.

d - Curiethérapie ou brachythérapie :

d-1-Technique

C'est au cours des années 1990 que les techniques de curiethérapie telles qu'elles sont utilisées actuellement se sont développées de façon contemporaine au développement de l'échographie prostatique endorectale.

Les grains radioactifs sont implantés de façon définitive dans la prostate par voie transpérinéale échoguidée. Il s'agit d'iode 125 le plus souvent ou encore du palladium 103.

La curiethérapie, par implants temporaires d'irridium 192, n'est pas utilisée en France. Cette irradiation « in situ » permet d'administrer des doses supérieures à la radiothérapie externe (140 à 160 Gy pour l'iode 125) avec une marge de sécurité de 2 à 3 mm. Le double objectif est d'obtenir davantage d'efficacité antitumorale et moins d'effets secondaires sur les tissus sains à proximité. L'activité des grains d'iode 125 est de 0,5 μCi et la demi-vie est de 60 jours. La radioactivité des patients après implantation reste faible (0,2 $\mu\text{Sv h}^{-1}$ à j1 au niveau du pubis) et diminue au cours du temps (0,1 μSv à j 60), imposant de respecter des règles de radioprotection minimales. La mesure du volume prostatique est effectuée avant traitement pour écarter de ce traitement les patients dont le volume prostatique est supérieur à 50 cm³ et prévoir le nombre de grains radioactifs nécessaires pour traiter l'ensemble de la glande. Réalisée sous anesthésie générale, la procédure utilise l'échographie endorectale pour le contrôle de la mise en place des grains, après préparation rectale et antibioprophylaxie. Une sonde vésicale est laissée en place 24 h en postopératoire. Un scanner de contrôle de dosimétrie est effectué environ 1 mois après le traitement. (74. 24)

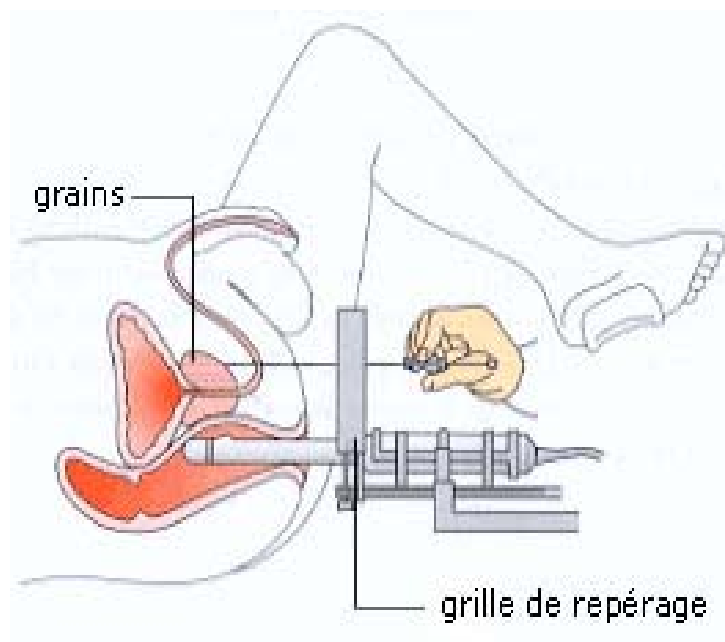


Figure 33: Mise en place des grains de curiethérapie.

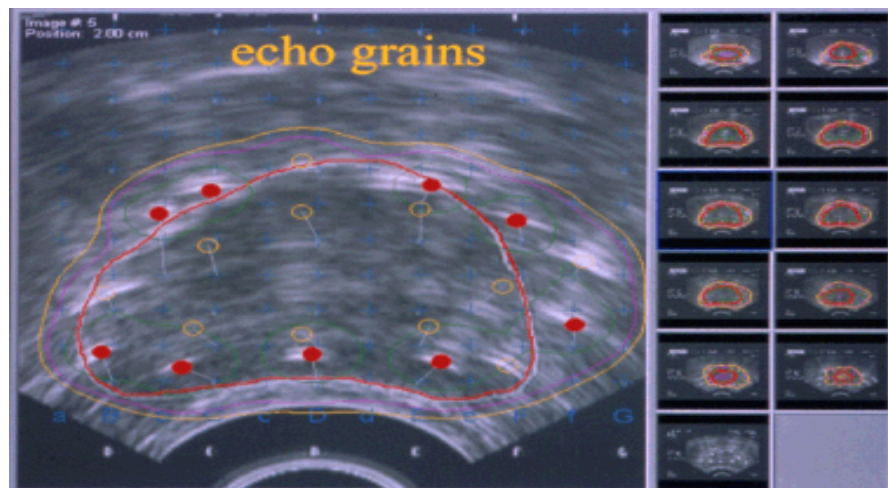


Figure 34 : Echographie dosimétrie en temps réel.

d-2-Sélection des patients

Les caractéristiques tumorales des patients candidats à la curiethérapie sont des tumeurs de faible volume (T1c-T2a – classification TNM 92), bien différenciées (score de Gleason < 6), avec un taux de PSA inférieur ou égal à 10 ng ml⁻¹.

En cas de volume prostatique > 50 cm³, d'autres proposent une hormonothérapie préalable pour réduire le volume (réduction moyenne de 35 % à 3 mois). Une mobilité limitée des hanches ou des antécédents de chirurgie d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) contre-indiquent en général la procédure au même titre que l'existence de troubles mictionnels (International Prostate Symptom Score [IPSS] > 10-15, débit maximum < 10 ml s⁻¹) qui majorent le risque de troubles mictionnels (rétention vésicale) et d'incontinence. (74)

d-3-Complications :

-Les troubles mictionnels immédiatement après implantation sont très fréquents (dysurie, pollakiurie, impériosités) et ce, d'autant plus qu'il existe des troubles mictionnels préalables. Ils sont en majorité résolutifs dans l'année qui suit le traitement, nécessitant l'utilisation d'anti-inflammatoires, d'antalgiques et d'alphabloquants.

-La survenue d'une rétention d'urine est observée chez 1,5 à 22 % des patients en fonction de l'existence ou non de troubles mictionnels initiaux.

En cas de rétention, la réalisation d'une résection endoscopique de prostate doit être différée compte tenu de la possibilité de reprise spontanée des mictions, du risque

d'incontinence en cas de résection immédiate, et de la perte d'efficacité antitumorale en cas d'ablation des grains radioactifs. Le drainage vésical est assuré provisoirement par autosondage ou drainage sus-pubien. Une résection est nécessaire à distance dans 0 à 8,7 % des cas.

–Le risque d'incontinence est faible, voisin de 1 %, en dehors des cas où une résection secondaire est nécessaire pour rétention.

Le taux d'incontinence d'effort peut alors atteindre 40 % des cas.

–La fonction érectile, évaluée au-delà de 3 ans serait maintenue dans 40 % des cas environ, une détérioration étant observée dans les années suivant le traitement, comme pour la radiothérapie externe. Les facteurs de risques sont l'âge (plus de 50 % de conservation avant 60 ans versus 20 % après 70 ans), une dysfonction érectile préalable, la dose d'irradiation ou un diabète associé.

Le sildénafil serait efficace dans 80 % des cas et le risque de dysérection serait moindre qu'après radiothérapie externe.

–Les complications digestives à type de rectite radique sont rencontrées dans 0,5 à 21,4 % des cas, l'association avec une radiothérapie externe constituant un facteur de risque.

–Les fistules uréthrorectales sont rares (1 à 2,4 %) mais graves, favorisées par un geste d'hémostase en cas de rectorragie postimplantation.

–Enfin, la migration de grains radioactifs a été rapportée au niveau du poumon, du rétropéritoine ou des plexus veineux pelviens, sans conséquences cliniques connues. (74. 24)

d-4-Résultats carcinologique

De nombreux critères ont été utilisés pour apprécier l'efficacité du traitement qu'il s'agisse de la survie globale, de la survie spécifique ou sans métastases, ou encore du contrôle local analysé cliniquement, par biopsie ou dosage du PSA. Actuellement, le critère d'efficacité admis est le dosage du PSA.

L'analyse des séries publiées dans la littérature retrouve des survies sans récurrence biologique de 63 à 94% à 5 ans et de 44 à 83,5% à 10 ans en fonction du stade et du score de Gleason. AUX états unis, la curiethérapie par implants permanents sous contrôle échographique

est réalisée depuis 1986 et les résultats à 10 ans ont été publiés par les équipes pionnières. Le groupe de Seattle a rapporté un taux de survie sans récurrence biologique à 10 ans de 85% à partir d'une série de 634 patients. La même équipe a publié un taux de 87% à partir d'une série de 125 patients sélectionnés de bon pronostic.

Pour Beyer, les taux de survie à 10 ans chez 1266 patients traités par curiethérapie pour des stades T1 ou T2 étaient de 91% lorsque le score de Gleason était inférieur à 7 et de 98% lorsque le taux de sérique de PSA était inférieur à 10 g/ml. (68)

e- Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) :

e-1-Technique

Le principe de cette technique, mise au point et développée à partir de 1992, est d'appliquer par voie endorectale des ultrasons de haute intensité (Ablatherm[®]) qui conduisent à une nécrose de coagulation intraprostatique.

Le transducteur de thérapie est placé dans le rectum. Il est inclus dans un ballon contenant un liquide anticavitation réfrigéré. Il est couplé à une sonde échographique qui permet le repérage tridimensionnel de la glande prostatique. Le transducteur de thérapie est un élément piézocomposite qui émet des ultrasons convergents à haute intensité par salve d'une durée de 5 à 6 secondes. La destruction tissulaire dans la zone cible est provoquée par la combinaison de trois phénomènes :

- nécrose de coagulation liée à l'absorption par le tissu prostatique de l'énergie ultrasonore au point focal.

- cavitation liée à la mise en vibration de micro-bulles de gaz intratissulaires par les impulsions ultrasonores successives.

- accumulation thermique liée à la répétition des tirs toutes les 4 secondes qui provoque une élévation de température au centre du volume traité avec diffusion de la chaleur autour du volume cible pour des marges de sécurité. (99)

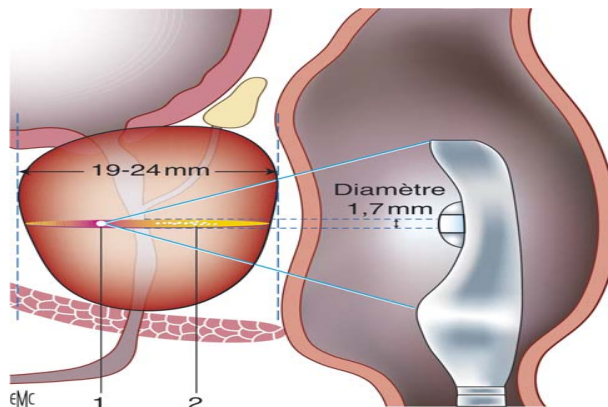


Figure 35: Transducteur de thérapie, lésions élémentaires.1 : Point focal.2 : Bulles de cavitation.

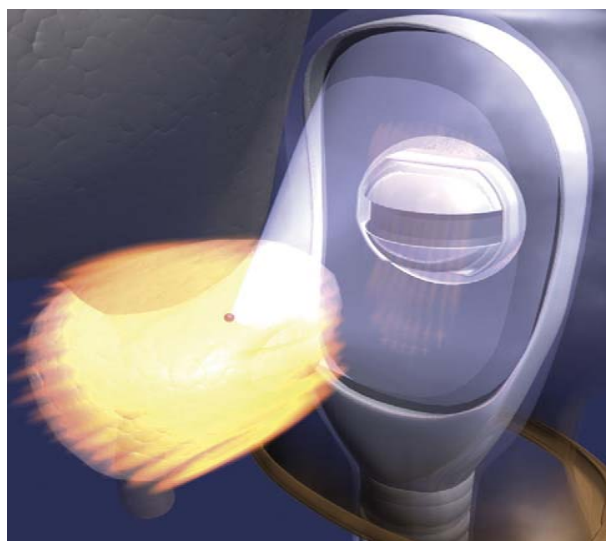


Figure 36: Accumulation thermique liée à la répétition des tirs.

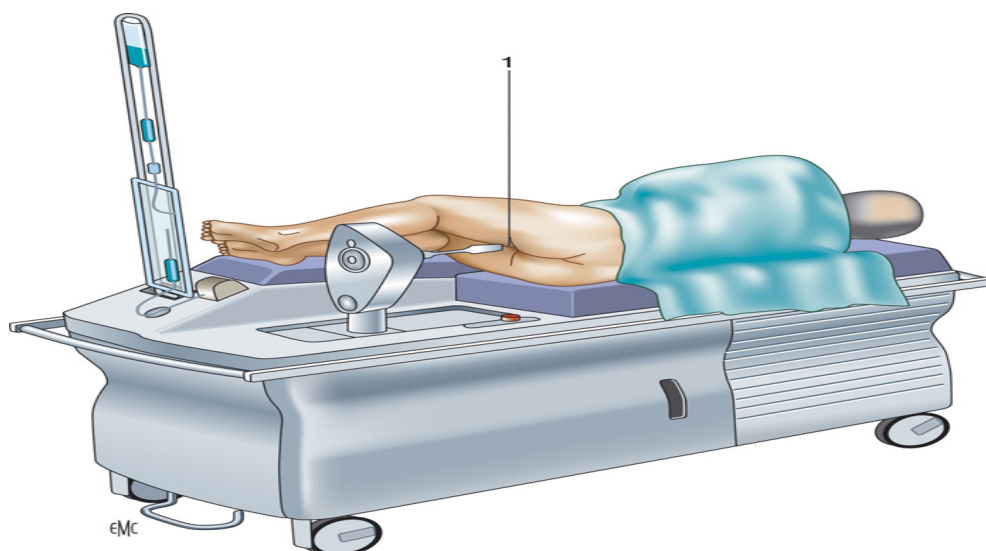


Figure 37: Installation du patient. 1 : Alignement entre la sonde et l'anus du patient.

e-2-Indications

Le traitement par HIFU est recommandé uniquement chez des patients porteurs de cancer de la prostate localisé (stade T1 /T2) dont le score de Gleason est inférieur ou égal à 7 et dont le PSA est inférieur ou égal à 15. En effet, chez les patients non candidats à la chirurgie et à haut risque de progression (PSA $\geq$ 15, Gleason $\geq$ 8), il est recommandé d'utiliser d'emblée un traitement combiné associant radiothérapie et hormonothérapie.

Compte tenu des limitations techniques de la méthode, elle n'est réalisée que chez des patients ayant un volume prostatique maximal à 35 ml, sinon il faut réduire la taille de la prostate par un traitement préalable. (99)

Au total : Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) est un traitement mini-invasif du cancer localisé de la prostate bien adapté aux patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie radicale du fait de leur espérance de vie inférieure à 10 ans ou de comorbidités associées. Il peut être réalisé chez les patients dysuriques (résection transurétrale associée) et chez les patients ayant déjà subi une adénomectomie. Le traitement par HIFU peut être renouvelé plusieurs mois ou plusieurs années après la première session si un foyer cancéreux résiduel est identifié par les biopsies de contrôle. Par ailleurs, le traitement HIFU peut être utilisé comme traitement de rattrapage chez les patients porteurs d'une récurrence locale après radiothérapie externe : dans cette indication, les résultats sont corrélés au stade clinique initial de la maladie. (99)

e-3-Complications :

–Complications postopératoires précoces : La cicatrisation est extrêmement lente après traitement par HIFU car il faut que le tissu nécrosé s'élimine. Une leucocyturie est donc habituelle pendant plusieurs mois.

Les bactériuries sont fréquentes lors de l'élimination des tissus nécrotiques, dépistées par ECBU systématique tous les mois.

Les RAU peuvent s'observer en cas de débris nécrotique de grande taille. Les débris peuvent également provoquer des phénomènes d'incontinence lorsqu'ils se positionnent dans le sphincter, gênant son occlusion.

Certains patients présentent des douleurs urétrales ou périnéales sans infection. Ces douleurs disparaissent en général au bout de 2 à 3 mois.

–Complications tardives :

L'incontinence urinaire est de 5,5 à 27% selon l'appareil utilisé.

La sténose de l'urètre prostatique ou vésical est de 6 à 31% selon s'il ya ou non association d'un geste endoscopique.

L'impuissance est de 39% en l'absence de préservation des bandelettes neurovasculaires. Dans le cas contraire, les érections ont été préservées dans 69% des cas. (99)

e-4-Résultats carcinologiques

Sur une série de 102 patients rapportés par Gelet et al, le taux de succès global avec un suivi moyen de 19 mois (3–76 mois) est de 66 % (biopsies négatives et absence d'ascension du PSA). Les résultats sont meilleurs dans les tumeurs de pronostic favorable (PSA < 10 ng ml⁻¹, score de Gleason < 6). (74)

f- La Cryochirurgie :

Cette technique, mise au point dans son principe actuel en 1994, utilise des cryosondes introduites par voie périnéale sous contrôle échographique endorectal, avec mise en place simultanée d'une sonde urétrale et d'une irrigation pour le réchauffement urétral. Les mauvais résultats carcinologiques et le taux élevé de complications ont conduit certaines équipes à ne plus l'utiliser, alors que d'autres publient de meilleurs résultats carcinologiques et des taux de complications inférieurs. La plus grande série multicentrique rétrospective regroupant 975 patients traités entre 1993 et 1998, et suivis en moyenne 24 mois, a été publiée. Pour un seuil de PSA de 0,5 ou 1 ng ml⁻¹ la survie sans progression actuarielle à 5 ans varie respectivement de 36 à 61 % et de 45 à 76 % selon le groupe pronostique initial.

Dix-huit pour cent des biopsies prostatiques sont positives, 93 % des patients ont une dysérection, 7,5 % une incontinence et 0,5 % une fistule recto-urétrale. Enfin, 13 % ont eu une résection endoscopique secondaire pour rétention. (74)

5-2 Cancer de prostate localement avancé :

Quand le cancer est localement avancé sans métastases décelables sur les examens d'imagerie (stade cT3–T4, N0 ou Nx, M0), il existe en réalité des métastases ganglionnaires

dans 30 à 50 % des cas. De fait, les traitements locaux sont le plus souvent décevants à ce stade et les combinaisons associant un traitement local (radiothérapie, chirurgie) à l'hormonothérapie ou encore une hormonothérapie seule sont le plus souvent proposées.

a- Prostatectomie totale ou radiothérapie en monothérapie pour les stades cT3 :

Les résultats de la prostatectomie seule dans cette indication sont décevants. À titre d'exemple, dans une série de 83 patients (T3pN0), la survie spécifique est de 85 et 72 % respectivement à 5 et 10 ans mais 71 % sont en progression biologique à 5 ans. Les quelques patients guéris sont probablement les cancers cT 3–pT2 dont la fréquence varie de 9 à 25 %. Pour les partisans de la prostatectomie dans les stades T3 clinique, la chirurgie peut être proposée si le PSA est inférieur à 10, voire 20 ng ml⁻¹, sans invasion des vésicules séminales ou ganglionnaires, et en l'absence de tumeurs peu différenciées.

La radiothérapie utilisée seule n'est pas meilleure que la chirurgie pour ce qui concerne la survie : survie globale en moyenne de 65, 38 et 22 % à 5, 10 et 15 ans ; survie spécifique de 76, 55 et 32 % à 5, 10 et 15 ans et survie sans progression biologique à 5 et 10 ans respectivement de 37 et 16 %. La radiothérapie seule n'est donc plus utilisée.

b- Traitements combinés :

b-1-Prostatectomie et hormonothérapie néoadjuvante

Les mauvais résultats de la prostatectomie seule dans les cancers localement avancés ont conduit logiquement à y associer une hormonothérapie. L'hormonothérapie néoadjuvante (analogues de LH–RH et antiandrogènes) avant prostatectomie pour les stades cT3 a fait l'objet d'études qui diffèrent par la durée de l'hormonothérapie préopératoire. De mauvais résultats avaient été rapportés initialement par Cher et al, tant sur les paramètres anatomopathologiques de la pièce de prostatectomie que sur la survie sans progression qui était de l'ordre de 30 % à 3 ans de recul, et n'avaient pas encouragé une telle stratégie.

Ces résultats sont contrastés par rapport à ceux, plus récents, qui ont utilisé une hormonothérapie plus longue d'une durée de 4 ou 8 mois. Les résultats sur la survie sans progression clinique ou biologique à 5 ans sont respectivement de 70 et 75 %. Pour les auteurs, les résultats sont au moins aussi bons que les études associant hormonothérapie néoadjuvante

et radiothérapie et méritent une étude prospective comparative entre chirurgie et radiothérapie dans les stades cT3. Pour l'instant, cette stratégie thérapeutique n'est pas utilisée. (74)

b-2-Prostatectomie et hormonothérapie adjuvante

Quelques publications, toutes issues de la Mayo Clinic, ont comparé rétrospectivement les résultats de la prostatectomie isolée à la prostatectomie avec hormonothérapie adjuvante.

Il apparaît que l'hormonothérapie adjuvante à la prostatectomie diffère la progression, ce qui est habituel, sans preuve cependant d'un avantage en termes de réduction de la mortalité par cancer. La survie spécifique à 5, 10 et 15 ans est de 93 %, 84 et 74 % dans la publication la plus récente regroupant 870 patients dont plus de la moitié a eu une hormonothérapie adjuvante, et un excellent contrôle local est observé. Cependant, ces chiffres de survie spécifiques particulièrement élevés pourraient être dus à un biais de sélection des patients et on ne peut conclure à la supériorité de cette stratégie plutôt que l'association radiothérapie-hormonothérapie ou encore hormonothérapie seule car il n'existe pas d'étude comparative de ces différents traitements en prenant en compte les facteurs pronostiques.

b-3-Radiothérapie et hormonothérapie

Les résultats décevants de la radiothérapie seule ont conduit à la réalisation d'études associant hormonothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et radiothérapie. Schématiquement selon deux protocoles : traitement hormonal par gosereline et flutamide pendant 2 mois avant, puis 2 mois pendant la radiothérapie pour des tumeurs T2b–T4 Nx M0 (protocole du RTOG 86–10) ou bien traitement hormonal (gosereline) débuté pendant la radiothérapie et poursuivi pendant 3 ans pour des tumeurs de stade T3–T4 N0–N1 M0 (protocole 22863 de l'EORTC).

Les résultats de l'étude du RTOG 86–10, avec un recul de 8 ans, ont montré dans l'ensemble un bénéfice sur la survie sans progression (33 versus 21 %) mais pas sur la survie globale. L'analyse détaillée par sous-groupes montre que les patients porteurs de tumeurs bien différenciées (score de Gleason 2 à 6) sont ceux qui bénéficient le plus de l'hormonothérapie associée (différence de survie globale de 70 versus 52 %). (74)

b-4-Hormonothérapie seule

Le sevrage androgénique utilisé seul reste toujours une option d'actualité à ce stade. Il améliore les symptômes locaux par régression de la tumeur primitive et diffère la progression

métastatique. Quoique palliatif car l'échappement hormonal est inéluctable, il procure une survie prolongée dans la majorité des cas. En outre, le recours à un traitement local pour l'évolution de la tumeur primitive malgré l'hormonothérapie (résection endoscopique) n'est nécessaire que dans 20 % des cas environ.

Pour les auteurs, cela constitue un argument contre l'utilisation de traitements locaux dans le cancer localement avancé (prostatectomie ou radiothérapie) du fait de leur morbidité ou de leurs effets secondaires propres. (74)

b-5-Choix du traitement

–En cas de tumeur de stade T3, rares sont ceux qui proposent la chirurgie : les meilleurs candidats sont des hommes à l'espérance de vie d'au moins 10 ans, avec des tumeurs T3a, de score de Gleason inférieur à 7, un taux de PSA inférieur à 20, et un curage ganglionnaire négatif.

En règle générale, les indications se partagent entre l'association hormonoradiothérapie ou l'hormonothérapie seule compte tenu de l'absence d'étude montrant la supériorité d'une attitude par rapport à l'autre.

–En cas de tumeur très étendue localement, voire fixée (cT4), l'hormonothérapie est la seule possibilité thérapeutique.

5-3 Métastases ganglionnaires (stades T1-T4, N1-N3, M0) :

La fréquence des métastases ganglionnaires découvertes lors d'un curage ganglionnaire avant prostatectomie pour cancer présumé localisé (cT1–T2) est passée de 20 % dans les années 1980 à moins de 3 % aujourd'hui, compte tenu de la meilleure sélection des candidats à la prostatectomie radicale. Dans les cancers localement avancés (stades cT3–T4) la fréquence des métastases peut atteindre 30 à 50 %. (74)

a- Hormonothérapie :

L'existence de métastases ganglionnaires témoigne d'une maladie systémique et les traitements locaux ou régionaux (prostatectomie radicale ou radiothérapie pelvienne) utilisés seuls sont classiquement contre-indiqués. L'hormonothérapie par sevrage androgénique constitue l'essentiel du traitement qui reste cependant palliatif, différant pour un temps la

progression de l'affection qui reste fatale à long terme, 60–70 % des patients étant décédés à 10 ans de recul. La taille des ganglions envahis et la différenciation de la tumeur sont des facteurs déterminant pour le pronostic.

Si l'hormonothérapie reste la base du traitement, deux points sont controversés : y a-t-il un bénéfice à associer ou non un traitement local (radiothérapie pelvienne ou prostatectomie totale) à l'hormonothérapie ? Doit-on commencer le traitement hormonal d'emblée ou seulement lors de l'apparition de symptômes de progression ?

b- Combinaison de l'hormonothérapie a la chirurgie ou à la radiothérapie :

b-1-Prostatectomie

La question du bénéfice éventuel de la prostatectomie associée à l'hormonothérapie a été soulevée après la publication des résultats de la Mayo Clinic, avec des chiffres de survie spécifique particulièrement élevés (79–87 et 60 % respectivement à 10 et 15 ans).

Outre la meilleure survie, le contrôle local de la tumeur primitive pourrait aussi être bénéfique. Pour Frazier et al, le gain de survie ne concernerait que les envahissements ganglionnaires microscopiques isolés, ce qui n'est pas retrouvé par d'autres équipes qui ne notent aucun bénéfice à la chirurgie. (74)

b-2-Radiothérapie

À l'instar de la prostatectomie, la radiothérapie pelviprostatique combinée à l'hormonothérapie a été aussi proposée rapportant dans deux études des chiffres de survie supérieurs à l'hormonothérapie seule. Mais il n'existe pas d'étude prospective de référence qui ait montré que l'association radiothérapie–hormonothérapie est supérieure à l'hormonothérapie seule, cette dernière gardant toute sa place actuellement. (74)

c- Hormonothérapie précoce ou différée ?

Cette question ne concerne que les patients asymptomatiques, car ceux qui présentent des symptômes locorégionaux de la maladie (obstruction urétrale ou urétérale, hématurie, oedèmes des membres inférieurs...) bénéficient de l'hormonothérapie immédiate. Ce sont généralement des patients qui ont de volumineuses métastases ganglionnaires décelables sur les examens d'imagerie, associées en général à une tumeur localement avancée.

5-4- Métastases à distance :

Le fondement du traitement hormonal dans le cancer de prostate est issu des travaux de Huggins et Hodges publiés en 1941, et honorés par le prix Nobel. Nesbit et Baum avaient montré que dans 70 % des cas, le traitement hormonal par castration ou oestrogénothérapie conduisait à une régression des manifestations cliniques en cas de métastases, mais que cette efficacité était transitoire, précédant l'échappement hormonal marquant l'entrée dans la phase terminale de la maladie. Ainsi, les patients atteints de douleurs osseuses, d'altération de l'état général ou de troubles mictionnels voient généralement leurs symptômes régresser de façon spectaculaire en quelques jours ou semaines sous sevrage androgénique. Le pronostic reste cependant défavorable à moyen terme avec une durée moyenne de réponse au traitement hormonal de 18 mois à 2 ans, date à laquelle apparaît l'échappement hormonal, soit une médiane de survie de 36 mois environ entre le diagnostic et le décès.

En cas de cancers d'emblée hormonorésistants, ce qui représente environ 20 à 30 % des cas, le pronostic est défavorable à court terme et leur traitement rejoint celui des cancers en échappement hormonal.

a- Le sevrage androgénique :

L'objectif du traitement dit "hormonal" est de s'opposer à l'action des hormones mâles (androgènes) qui stimulent la prostate, soit par castration chirurgicale, soit par l'administration d'oestrogènes ou d'agonistes de la LH-RH, soit par le recours à un anti-androgène.

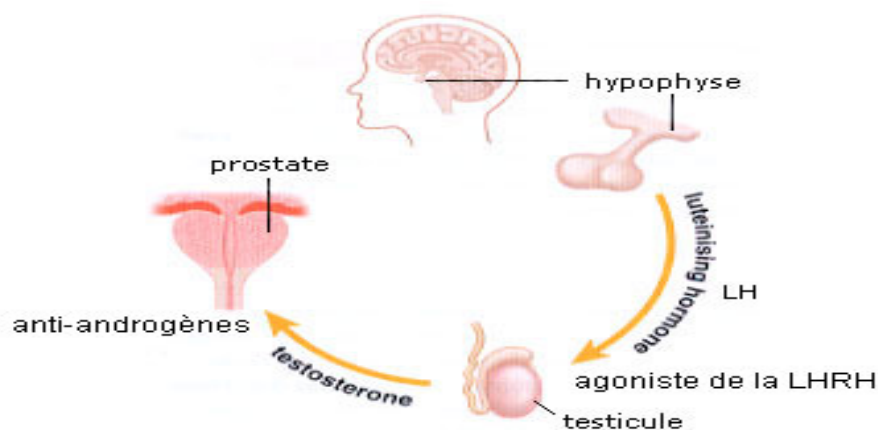


Figure 38 : L'axe hormonal agissant sur la prostate.

***Schémas thérapeutiques :**

–**Castration** : La castration, qu'elle soit médicale ou chirurgicale, est le traitement de référence. En cas de castration chimique par les analogues de LH-RH, le traitement est ininterrompu. Ses effets secondaires habituels sont la baisse de la libido et l'insuffisance érectile, les bouffées de chaleur et parfois une gynécomastie.

Au long cours, la castration peut être responsable d'ostéoporose avec risque de fractures, mais aussi d'amyotrophie, d'anémie ou de dépression.

–**Blocage androgénique complet** : (BAC) associe au traitement précédent un antiandrogène au long cours (flutamide, nilutamide, bicalutamide, acétate de cyprotérone).

Le bénéfice théorique de l'ajout d'un antiandrogène au long cours à la castration n'a pas été confirmé par les études réalisées. Plusieurs études ont abouti à la même conclusion : Le BAC n'apporte pas une différence de durée de survie « cliniquement significative » par rapport à la castration seule. Il n'est donc plus utilisé en routine. En revanche, il a été montré que le BAC apportait une amélioration plus rapide des symptômes (douleurs osseuses, troubles mictionnels, obstruction urétérale...) en début de traitement et garde sa place dans ce cas (BAC initial puis arrêt de l'antiandrogène), a fortiori en cas de castration par analogues de LH-RH pour prévenir le (Flare up). (74)

–**Monothérapie par les antiandrogènes stéroïdiens** : L'acétate de cyprotérone en monothérapie a une efficacité établie depuis de nombreuses années à la dose de 200 à 300 mg j-1, bien qu'aucune étude comparative randomisée avec la castration n'ait été effectuée. Dysfonction érectile et baisse de la libido sont observées chez plus de 90 % des patients après quelques mois de traitement.

En revanche, bouffées de chaleur et gynécomastie sont rares. Le risque cardiovasculaire thromboembolique classiquement avancé du fait de leur structure stéroïdienne ne concernerait que les patients avec des facteurs de risques cardiovasculaires préalables. Il garde donc une place entière dans l'arsenal thérapeutique chez le patient atteint de cancer métastaté sans facteurs de risques cardiovasculaires. (74)

–**Monothérapie par antiandrogènes purs** : Deux antiandrogènes purs, le flutamide puis le bicalutamide, ont été étudiés en monothérapie compte tenu de leurs moindres effets secondaires liés à leur mécanisme d'action. L'efficacité du bicalutamide, à la dose de 150 mg j-1, est légèrement inférieure à la castration mais la tolérance est meilleure : moins de bouffées de chaleur et de dysfonctions sexuelles, meilleure activité physique.

La gynécomastie est cependant observée dans environ 50 % des cas. Par ailleurs, les antiandrogènes purs entraîneraient moins d'effets secondaires au long cours tels que ostéoporose, amyotrophie, anémie ou asthénie. (74. 24)

–**Traitement hormonal intermittent** : Cette stratégie repose sur la possibilité théorique de retarder la survenue de la phase hormonorésistance comme cela est suggéré par les études expérimentales, tout en améliorant la qualité de vie des patients qui n'ont pas les effets secondaires de l'hormonothérapie dans les périodes sans traitement.

Après une phase initiale de traitement par castration chimique (voire de traitement par antiandrogènes en monothérapie) d'au moins 6 mois, celui-ci est interrompu après régression des symptômes et/ou obtention du niveau minimum de PSA. Une surveillance est ensuite entreprise et le traitement est réinstitué lors de la reprise évolutive jugée sur la ré-augmentation du PSA à une valeur qui varie selon les études mais en tout cas généralement inférieure à 10 ng ml⁻¹. C'est la réversibilité de l'action des analogues de LH-RH ou des antiandrogènes qui permet ce type de traitement. Le délai de retour à la normale de la testostéronémie est en moyenne de 7 mois après castration chimique, d'autant plus important que le traitement préalable a été prolongé.

Les études, encore peu nombreuses, ont montré que les patients étaient entre 30 et 50 % du temps sans traitement hormonal, mais il est encore trop tôt pour savoir si le bénéfice éventuel sur la qualité de vie, observé par rapport au traitement continu, s'accompagne d'une efficacité supérieure, équivalente ou inférieure en termes de survie par rapport au traitement continu. (106. 74)

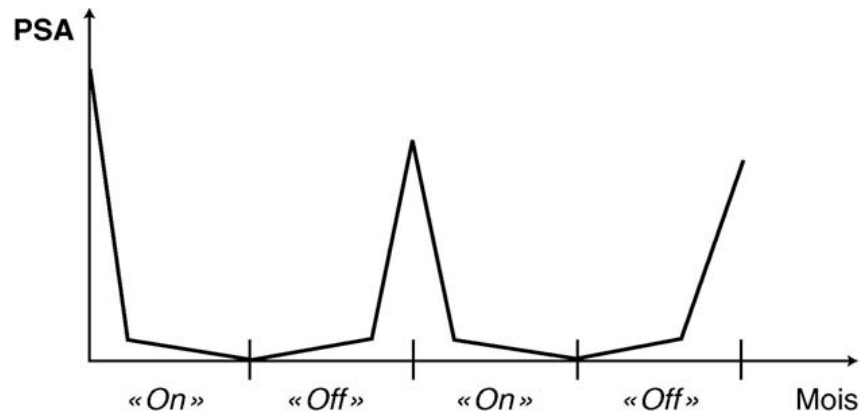


Figure 39 : Schéma habituel du traitement hormonal intermittent dans le cancer prostatique.

(106)

b- Notion d'échappement hormonal

L'échappement hormonal est défini par une augmentation du taux de PSA à deux ou trois reprises sur des dosages successifs espacés d'au moins 15 jours, alors que le taux de testostéronémie est à un taux de castration. Il survient après un délai moyen de 18 mois à 2 ans de traitement hormonal en cas de cancer métastasé lors du diagnostic et la médiane de survie des patients est d'environ 1 an. La ré-augmentation isolée du PSA sous traitement hormonal (échappement biologique) précède de 6 mois en moyenne l'apparition des symptômes de l'échappement (échappement clinique). Lors de l'échappement hormonal, diverses modifications du traitement initial doivent être entreprises car elles peuvent encore différer la progression de la maladie, quoique de façon transitoire, témoignant d'une certaine hormonosensibilité.

À un stade ultérieur et après échec des manipulations hormonales, le sevrage androgénique doit être maintenu car la survenue de l'échappement hormonal ne signifie pas que toutes les cellules tumorales sont hormonorésistantes et l'interruption du traitement pourrait stimuler davantage la progression tumorale. Cela ne concerne que les patients sous analogues de LH-RH puisque pour les patients traités par castration chirurgicale, le sevrage androgénique est définitif. Outre les modifications du traitement hormonal, le traitement de l'échappement comporte deux volets : les traitements à visée cytotoxique dont l'objectif théorique est de ralentir la progression de la maladie et surtout les traitements

symptomatiques qui concernent les manifestations cliniques de la phase terminale de la maladie. Leur place est essentielle car ils visent à maintenir une « qualité » de survie acceptable. Dans le cas particulier des patients initialement traités par monothérapie antiandrogénique par antiandrogènes purs et chez qui on observe une augmentation du taux de PSA, il ne s'agit pas d'un échappement hormonal selon les critères ci-dessus puisque la testostéronémie n'est pas à un taux de castration. La règle est de réaliser une castration chimique ou chirurgicale, permettant d'obtenir une baisse du PSA dans la majorité des cas pour une durée transitoire, précédant la survenue d'un échappement hormonal ultérieur traité selon les mêmes modalités que les patients traités initialement par castration ou blocage androgénique complet. (74.36)

c- Chimiothérapie :

Les principaux protocoles comportent l'association de mitoxantrone et de corticoïdes et des combinaisons de substances sont à l'étude associant le phosphate d'estrामustine aux taxanes principalement. (74)

-Association mitoxantrone-corticostéroïdes

-Association de phosphate d'estrामustine et d'autres substances : L'efficacité limitée du phosphate d'estrामustine (Estracyt®) en monothérapie et sa toxicité (digestive, cardiovasculaire, thromboses veineuses) sont établies depuis plusieurs années. Son action synergique antitumorale en association avec d'autres substances (vinblastine, étoposide, vinorelbine, doxorubicine, épirubicine, docétaxel [Taxotère®], paclitaxel [Taxol®]) a été reconnue plus récemment avec des taux de réponses dans 40 à 50 % des cas sur le PSA ou les symptômes. (74)

Chez les patients symptomatiques, la chimiothérapie peut être indiquée dans certains cas à titre palliatif si le bénéfice espéré sur les symptômes est supérieur à la toxicité potentielle des substances utilisées. Dans ce cadre, les associations à base de mitoxanthrone et de corticoïdes sont volontiers utilisées actuellement, en combinaison avec les traitements symptomatiques qui restent cependant l'essentiel du traitement à ce stade (traitements des douleurs osseuses, des complications urinaires, etc.). En cas d'utilisation de chimiothérapie comportant de l'estrामustine, une anticoagulation préventive est indiquée. (74)

d- Traitements symptomatiques essentiels :

d-1-Traitement de la douleur

-Traitements antalgiques :

Ils sont prescrits selon des règles bien établies (Organisation mondiale de la santé [OMS]), en respectant les paliers progressifs à trois niveaux :

–Non opioïdes dans les douleurs de faible intensité (acide acétylsalicylique, paracétamol, néfopam).

–Opioïdes faibles en cas d'intensité modérée (codéine, dextropropoxyphène, opium, tramadol),

–Opioïdes forts dans les douleurs d'intensité modérée à forte (morphiniques et dérivés, à libération immédiate ou prolongée).

Des médicaments adjuvants peuvent être utilisés seuls ou associés aux antalgiques à tous les paliers de l'OMS. Ils comprennent les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les antispasmodiques, les myorelaxants.

–Biphosphonates : Les bisphosphonates ont été proposés dans le traitement des douleurs osseuses du cancer de la prostate compte tenu des résultats dans la prévention des complications osseuses d'autres cancers comme celui du sein. Pour le cancer de la prostate, l'amélioration des douleurs observée dans les premières études était plus importante que dans les études randomisées contre placebo réalisées ensuite, avec des différences plus modestes. Par ailleurs la possibilité de réduire le risque de survenue de complications osseuses (douleurs, compression médullaire, fractures pathologiques) chez les patients en échappement hormonal a été démontrée. (74)

–Radiothérapie : La radiothérapie externe est utilisée en cas de métastases osseuses douloureuses en nombre limité. L'irradiation est fractionnée en 5 à 15 séances de 2 à 4 Gy chacune selon les protocoles, pour une dose totale délivrée de 20 à 30 Gy. Globalement, une diminution de la douleur est obtenue dans 80 % des cas, et 40 % des patients n'ont plus aucune douleur.

Certains proposent l'utilisation de la radiothérapie métabolique en adjuvant après irradiation externe car cela retarde l'apparition de nouveaux sites métastatiques et diffère le recours à une nouvelle irradiation externe. (74)

d-2-Complications urinaires

–Obstruction urétrale hématurique : Des troubles mictionnels et/ou une hématurie sont en rapport avec l'extension locale de la tumeur au niveau du bas appareil urinaire. L'obstruction est traitée par résection endoscopique chez le patient opérable ou par sonde à demeure dans le cas contraire. Une radiothérapie locale peut améliorer des hématuries récidivantes, parfois précédée d'une électrocoagulation endoscopique. (74)

–Obstruction urétérale symptomatique (douleurs lombaires, insuffisance rénale, pyélonéphrite aiguë) : Dérivation urinaire

Une obstruction urétérale uni- ou bilatérale est parfois associée à une obstruction urétrale, plus souvent par envahissement de la terminaison des uretères que par compression rétropéritonéale liée à des adénopathies métastatiques. Les modifications du traitement hormonal sont généralement inefficaces à ce stade et des traitements spécifiques sont nécessaires.

L'indication d'une dérivation est posée le plus souvent en urgence devant une insuffisance rénale, des douleurs lombaires ou une pyélonéphrite aiguë obstructive. La néphrostomie percutanée (NPC) échoguidée est le geste le mieux adapté. En cas de dilatation bilatérale des cavités pyélocalicielles, une dérivation unilatérale du côté du meilleur rein apprécié en échographie suffit le plus souvent à restaurer une fonction rénale normale et permet d'entreprendre secondairement la transformation éventuelle de la NPC en dérivation moins inconfortable. (74)

d-3-Complications digestives

L'existence d'un envahissement du rectum secondaire à une tumeur évoluée est exceptionnellement responsable de ténesme, faux besoins, douleurs, fistule uréthrorectale ou syndrome occlusif bas. Une colostomie est rarement nécessaire.

d-4-Compression médullaire

Observée chez 1 à 12 % des patients atteints de cancer de la prostate, une compression médullaire par atteinte métastatique vertébrale nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et urgente. Des douleurs vertébrales existent préalablement à la survenue des signes neurologiques dans la majorité des cas et doivent conduire à une exploration par imagerie du rachis.

d-5-Oedème des membres inférieurs

La survenue d'un oedème des membres inférieurs rend nécessaire la pratique d'examens d'imagerie (tomodensitométrie abdominopelvienne ou imagerie par résonance magnétique [IRM], échodoppler veineux, phlébographie) car l'origine n'est pas toujours univoque. Un lymphoedème ou une compression veineuse par une adénopathie pelvienne peuvent justifier une irradiation localisée. Une thrombose profonde nécessite une anticoagulation prolongée. (74)

d-6-Complications métaboliques

–**Hypercalcémie** : Son incidence est inférieure à 2 %. Son traitement repose sur la correction de la volémie, l'utilisation des bisphosphonates, de la calcitonine, de la mithramycine et des glucocorticoïdes.

–**Hypocalcémie** : Elle est rencontrée dans 30 à 45 % des cancers de la prostate avec métastases ostéocondensantes multiples. Son traitement associe l'administration de calcium et la vitamine D. Une hypophosphorémie peut être associée, corrigée par l'apport de phosphore et de vitamine D. (74)

–**Complications hématologiques** : L'anémie ou les anomalies de l'hémostase ne sont corrigées que lorsqu'elles deviennent symptomatiques. Elles résultent soit d'une insuffisance médullaire corrigée par des transfusions plaquettaires, soit d'une fibrinopénie par fibrinolyse ou consommation par coagulation intravasculaire disséminée qui peut nécessiter une héparinothérapie et des transfusions de plasma et de plaquettes. (74)

d-7-Prise en charge psychologique

Il convient de souligner l'importance de la prise en charge psychologique des patients par les équipes médicales et paramédicales pluridisciplinaires. (74)

5-5 Surveillance post-thérapeutique :

Elle a pour objectif de détecter les rechutes locorégionales ou métastatiques, et les complications post-thérapeutiques. Elle repose sur :

- l'interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels (urinaires, digestifs, osseux)
- l'examen clinique (toucher rectal)
- le dosage de la concentration sérique du PSA à un rythme : semestrielle pendant 5 ans, puis annuelle.

D'autres examens complémentaires, scintigraphie osseuse, ou scanographie abdominopelvienne et thoracique, ne seront demandés devant des signes d'appel faisant évoquer une évolution métastatique, parfois complétés de radiographies, ou d'IRM. (93)



I- Historique du dépistage :

Avant 1985, la question du dépistage ne se posait pas et ne méritait d'ailleurs pas d'être posée : en effet le seul moyen de dépistage était le toucher rectal dont on connaît l'imprécision dans les cancers débutant, la seule méthode de prélèvement était la biopsie transpérinéale ou trans-rectale sous guidage digital dont on connaît également la grande imprécision dans les cancers localisés ;enfin, il n'existait pas de méthode chirurgicale réglée, maîtrisée par l'ensemble des urologues, avec faible mortalité et morbidité, susceptible de guérir définitivement un cancer de prostate quand il est réellement confiné à la glande.

Depuis 1985, ont été mis au point trois nouveaux outils diagnostiques et une arme thérapeutique :

- L'antigène prostatique spécifique (PSA), bien que spécifique de la prostate et non du cancer peut être pratiquement assimilé à un marqueur lorsque son interprétation est appropriée.

- L'échographie trans-rectale permet de faire une analyse fine du parenchyme prostatique. Son interprétation est difficile et réservée au spécialiste mais son appoint n'est pas négligeable.

- la mise au point des biopsies écho guidées représente le troisième progrès diagnostique fondamental.

- le dernier progrès majeur est d'ordre thérapeutique : c'est la mise au point de la prostatectomie radicale, parfaitement maîtrisée depuis une dizaine d'années par les urologues et qui a transformé la stratégie thérapeutique des cancers prostatiques localisés. Ces énormes progrès diagnostiques et thérapeutiques ont été le véritable « starter » dans la notion du dépistage du cancer de la prostate.

Le vieillissement de la population avec augmentation de l'espérance de vie est un autre élément en faveur de la notion du dépistage : la presque totalité des hommes porteurs de cancer de prostate mouraient autrefois d'une autre cause avant que le cancer n'ait pu entraîner

la mort ou même s'exprimer cliniquement. Ceci n'est plus le cas actuellement et le sera de moins en moins à mesure que l'espérance de vie augmentera.

Le dépistage d'autres cancers comme celui du col utérin ou du sein a démontré la réelle efficacité de la prévention dans certains cancers. L'exemple particulier du sein, très proche du cancer de prostate par son hormono-dépendance et son éventuelle prédisposition génétique, a amené à une réflexion concernant le cancer de prostate et ceci d'autant plus naturellement que ce dépistage devrait facilement être réalisable grâce aux nouveaux outils évoqués.

II– Principes du dépistage :

1– Définitions :

Le dépistage consiste à proposer un test à des personnes bien portantes afin d'identifier les maladies à des stades asymptomatiques, on entend ici l'administration à intervalles réguliers de tests chez des hommes asymptomatiques en vue de détecter le cancer de prostate à un stade précoce. Les tests peuvent être administrés dans le cadre d'un programme structuré et complet, ou simplement cas par cas chez des personnes venues consulter leur médecin (dépistage opportuniste).

L'objectif du dépistage est donc d'identifier un groupe d'hommes ayant un cancer de la prostate à un stade précoce, limité à l'organe, qui tireraient un bénéfice d'une intervention radicale, et ce dernier ne peut être exprimé qu'en termes d'augmentation de la survie et ou l'amélioration de la qualité de vie.

2– Critères de l'OMS pour le dépistage :

En 1968, Wilson et Jungner (155) ont défini les critères qu'une maladie doit remplir pour que l'on puisse introduire un dépistage dans une politique de santé publique. Les plus importants de ces critères seront discutés à la lumière des éléments probants disponibles pour le cancer de la prostate.

2-1 La maladie doit représenter un important problème de santé publique :

Le cancer de la prostate est une cause importante de morbidité et de mortalité aux Etats-Unis et en Europe. C'est le deuxième cancer par ordre de fréquence chez les hommes après le cancer des poumons.

Étant donné la fréquence et la mortalité rappelées plus haut, il est clair que le cancer de la prostate représente un problème de santé publique important. (72)

Le poids de la maladie pour la société doit être important et, bien que le dépistage induise une modification du stade diagnostique, les hommes ayant un cancer de la prostate avancé au moment du diagnostic développeront une maladie métastatique avec une fréquence de 8 % par an, atteignant 40 % à 5 ans. Les métastases affectent de manière prédominante le squelette, avec des niveaux de morbidité élevés induisant des hospitalisations et des soins palliatifs coûteux. De plus, le traitement de la maladie à un stade avancé est en grande partie hormonal et s'accompagne d'une morbidité iatrogène et d'une baisse de la qualité de vie, du fait de la réduction de la densité osseuse et de l'induction d'une ostéoporose. Ces différents phénomènes imposent une prophylaxie par l'utilisation d'agents tels que les bisphosphonates, ou encore un traitement correctif des complications. (47)

Dans une étude rétrospective (appuyant les résultats ci-dessus) d'une série de 159 cas de cancers de prostate traités dans le service d'urologie au CHU Mohammed VI de Marrakech durant la période allant de Janvier 2002 jusqu'à Décembre 2006 :

Aucun des patients n'a été hospitalisé pour découverte du Cancer de la prostate après un dépistage systématique.

La majorité des patients sont vus à un stade avancé de la maladie. Ainsi, 146 patients présentaient des troubles mictionnels (soit 93%) ; 93 patients une RAU (soit 59%) ; 32 patients des douleurs osseuses (soit 20,4%) ; 29 patients une hématurie (soit 18,5%) ; 32 cas ont eu une AEG ; 23 patients présentaient des métastases (soit 14,6%) et deux patients ont présenté une anurie obstructive (1,3%). (24)

2-2 Elle doit exister à un stade latent reconnaissable, l'histoire naturelle de la maladie incluant le développement du stade latent au stade déclaré doit être correctement comprise :

Le cancer de la prostate prend en règle naissance (80% des cas) dans la partie caudale de la prostate également appelée zone périphérique (classification de Mac Neal), facilement accessible au toucher rectal et à la biopsie.

L'histoire naturelle de ce cancer est maintenant relativement bien connue. L'évolution se fait inexorablement vers la progression.

92% des cancers découverts à l'autopsie et 26% des cancers détectés par une élévation du PSA ont un volume inférieur à 0,5 cc. Le temps moyen estimé pour qu'un cancer de 0,5 cc atteigne le volume de 4 cc est de 12 ans. A partir de ce volume, le risque de métastases apparaît. Il y a un stade précoce, entre 0,5 et 4 cc, où la maladie peut être détectée à un stade localisé. Classiquement les cancers de la prostate se répartissent en :

- non symptomatique < 0,5 cc = découverts à l'autopsie
- non symptomatique > 0,5 cc = risque de progression avec mortalité dans les 15 ans
- symptomatique au stade locorégional et/ou métastatique

L'extension locale se fait vers l'urètre, la capsule prostatique, puis les vésicules séminales, le trigone et les uretères. Le rectum est rarement atteint.

L'extension à distance se fait par dissémination :– lymphatique : ganglions iliaques et obturateurs surtout.

–hématogène avec par ordre de fréquence décroissante

• Les localisations osseuses (80% sont d'aspect condensant, 46% d'aspect lytique et 16% d'aspect mixte) +++

- Les localisations pulmonaires
- Les localisations hépatiques
- Les localisations neurologiques.

Ce stade ultime métastatique a d'autant plus de chances de survenir actuellement à cause de l'augmentation générale de l'espérance de vie. (137)

Un point important à signaler est la nécessité de différencier les formes dites « indolentes » des cancers de prostate dépistés, et les formes à haut risque ayant un potentiel significatif de progression. (21.145)

Dans la pratique clinique, il est devenu habituel de considérer qu'un patient atteint de cancer prostatique localisé non traité a un risque élevé de décéder de ce cancer dès lors qu'il a une espérance de vie supérieure à 10 ans.

En cas d'espérance de vie moindre, le risque de décès d'une autre cause est plus grand que celui dû au cancer, et par conséquent le bénéfice à tirer du traitement reste controversé. D'autres études conduites en Suède ont analysé l'histoire naturelle de la maladie, en suivant des patients sur une période moyenne de 14 ans. Elles ont démontré que plus la maladie était à un stade avancé et d'un grade élevé, plus grande était la probabilité que les patients décèdent du cancer de la prostate. (47)

2-3 Il doit exister un instrument de dépistage acceptable de la maladie :

L'avènement du PSA à la fin des années 1980 comme examen sanguin simple permettant de suspecter un cancer de la prostate a révolutionné son diagnostic. Un test de dépistage idéal doit avoir la meilleure sensibilité et spécificité possibles, la meilleure valeur prédictive positive et la meilleure valeur prédictive négative. Il y a certainement un compromis entre la sensibilité et la spécificité, par exemple si le taux de PSA indiquant une biopsie est réduit de 4 ng/ml à 2 ng/ml, une augmentation est remarquée aussi bien au dépend du nombre de cancers de prostate détectés qu'au dépend du nombre de patients bénéficiant d'une biopsie prostatique en absence de malignité et par conséquent une ascension de la probabilité de diagnostiquer un cancer indolent ou non significatif donc peu menaçant pour le patient. (145.125) (Tableau 7)

Tableau 7 : Valeurs prédictives positives du PSA pour le cancer de la prostate diagnostiqué sur une série de six carottes biopsiques. (125)

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

La question essentielle reste celle du taux de PSA idéal assurant les meilleures rapports entre, spécificité (pourcentage de sujets ayant un test négatif qui sont indemnes de cancer) et sensibilité (pourcentage de sujets atteints parmi ceux ayant un test positif). Ces deux paramètres varient en sens inverse, c'est-à-dire que si on abaisse le seuil, on diminue la spécificité et on augmente la sensibilité.

Le problème se complique du fait que ce seuil idéal varie avec l'âge. Pendant plusieurs années, une concentration de PSA total de 4 ng / ml a été considérée comme la limite supérieure de la normale, la zone entre 4 et 10 ng / ml étant celle de la suspicion et celle au-delà de 10 ng / ml celle d'une forte probabilité, surtout en l'absence d'un gros adénome. Le taux seuil de 4 ng / ml laisse échapper un nombre non négligeable de cancers chez les sujets jeunes et, inversement, seule une fraction minoritaire (25 % environ) des sujets avec un taux de PSA entre 4 et 10 ng / ml ont une biopsie positive. (16)

C'est à cause de ces limites que d'autres critères ont été inclus pour améliorer la définition de la valeur seuil à partir de laquelle la biopsie s'impose. Ces critères sont de quatre ordres :

a- ajuster le taux seuil à l'âge

– Faire varier le seuil du taux de PSA avec l'âge est justifié par l'augmentation du volume de la glande en rapport avec la fréquence croissante de l'hyperplasie bénigne avec les années.

b- rapporter le taux de PSA au volume de la prostate

– C'est la « densité » du PSA qui ajuste le taux de PSA au volume de la prostate estimé par échographie.

c- suivre l'évolution du taux de PSA.

La cinétique du PSA est essentielle parce que la concentration de ce marqueur augmente plus vite chez les malades atteints de cancer que chez les sujets normaux et ceux atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate.

d- mettre au point le dosage de nouveaux marqueurs en rapport avec le PSA et qui seront décrits ultérieurement. (117)

L'utilité clinique du PSA réside dans son potentiel à identifier un groupe d'hommes asymptomatiques avec un cancer de prostate localisé et pouvant ainsi bénéficier d'un traitement radical. (21)

2-4 Le coût du dépistage doit être acceptable :

Les coûts unitaires calculés montrent des sommes considérées acceptables par personne dépistée, par cancer dépistés ou par cancer traité. Mais c'est vrai que si l'on extrapole à toute la population les sommes à mettre en jeu deviennent considérables. Le seul moyen de retourner l'effet négatif du poids financier du dépistage serait de calculer le coût réel global des traitements palliatifs actuellement mis en œuvre pour les cancers détectés tardivement à un stade avancé et d'estimer les économies que rapporterait un tel dépistage. (123) Mais le sujet essentiel d'affrontement n'est pas réellement le coût du dépistage pour le système de santé, négligeable au regard d'autres pratiques, dont le bénéfice est encore moins clairement établi et qui sont pourtant largement acceptées par le corps médical et réclamées par la population tel que la mammographie à titre d'exemple. (125)

Tableau VIII : Coûts comparés des dépistages du cancer de la prostate et du cancer du sein. (125)

Type de cancer	prostate	Sein
Coût par dépistage	109 US \$	98 US \$
Coût par dépistage et par cas diagnostiqué	2204 US \$	10975 US \$
Valeur prédictive positive	33%	20%

2-5- Il doit exister un traitement accepté et efficace avant un impact sur la mortalité et la durée de vie des patients :

Un traitement précoce améliore-t-il cette situation ? La réponse doit être considérée sous le double aspect d'amélioration de la qualité de vie et de diminution du taux de mortalité. De nombreux travaux ont évalué l'évolution des cancers de la prostate détectés précocement et traités par prostatectomie. Nous en citerons trois publiés récemment et portant chacun sur un nombre important de patients.

Hull et Al. (86) Ont suivi 1 000 malades âgés en moyenne de 62,9 ans traités par prostatectomie radicale pour un cancer découvert aux stades T1 (tumeur décelable histologiquement, mais indétectable au toucher rectal) ou T2 (tumeur détectable au toucher rectal, mais limitée à la prostate). Une grande majorité (92,2%) des malades dont le cancer était confiné à la prostate n'avait pas récidivé au bout de 10 ans.

Han et Al. (81) Ont rapporté une série de 2 404 malades traités également par prostatectomie radicale. Les taux de survie chez les sujets dont le cancer fut découvert à un stade précoce (localisé à la prostate) étaient de 99, 96 et 90% à 5, 10 et 15 ans, respectivement. Ces deux études ayant commencé avant l'utilisation du dosage de PSA en pratique clinique incluent de nombreux patients dont le cancer fut découvert au stade T2, ce qui suggère que les résultats auraient pu être encore meilleurs si seuls les malades détectés au stade T1 avaient été considérés. On doit noter que ces deux publications ne comportent pas de comparaison avec un groupe témoin de malades non traités. (117)

Le travail de Holmberg et Al. (84) Répond à cette objection en regroupant 695 malades dont le cancer fut détecté aux stades T1 ou T2 et qui, après tirage au sort, furent traités par prostatectomie radicale ou mis uniquement sous surveillance attentive. Pour ces auteurs, la prostatectomie radicale réduit significativement la mortalité spécifique en relation avec le cancer, mais non la mortalité générale. La prostatectomie radicale diminue significativement le risque de métastases et améliore de ce fait la qualité de vie des malades. (145.117) L'autre type de traitement à visée curatrice recommandé dans les formes localisées est la radiothérapie que ce soit radiothérapie externe (RTE), brachythérapie ou la combinaison des deux, mais jusqu'à ce jour aucune étude ne permet de comparer entre ces différentes techniques de radiothérapie.

Dans le congrès annuel de l'association française d'urologie 2006, les résultats d'une étude prospective comparant RTE et prostatectomie radicale par voie rétropubienne, ont été présenté.

L'étude menée entre janvier 1997 et septembre 2001 : 137 patient porteurs d'un cancer de prostate localisé et récemment diagnostiqué dont 70 traités par prostatectomie radicale, et 67 par RTE (Figure 40). Les résultats ont conclus qu'il n'y avait aucune différence significative entre PR et RTE en terme de progression clinique de la maladie et gain en nombre d'années de vie. Par contre une baisse de qualité de vie à été rapporté le premier mois post traitement chez les patients sujets à la PR par rapport à la RTE. Par la suite la fonction sexuelle a décliné dans les deux groupes après traitement. Ces résultats démontrent qu'il n'y a aucune différence à peu près entre PR et RTE, mais la durée de l'étude reste trop courte pour en tirer des conclusions définitives. La confirmation nécessite donc une période plus longue et un nombre de patients plus large. (135)

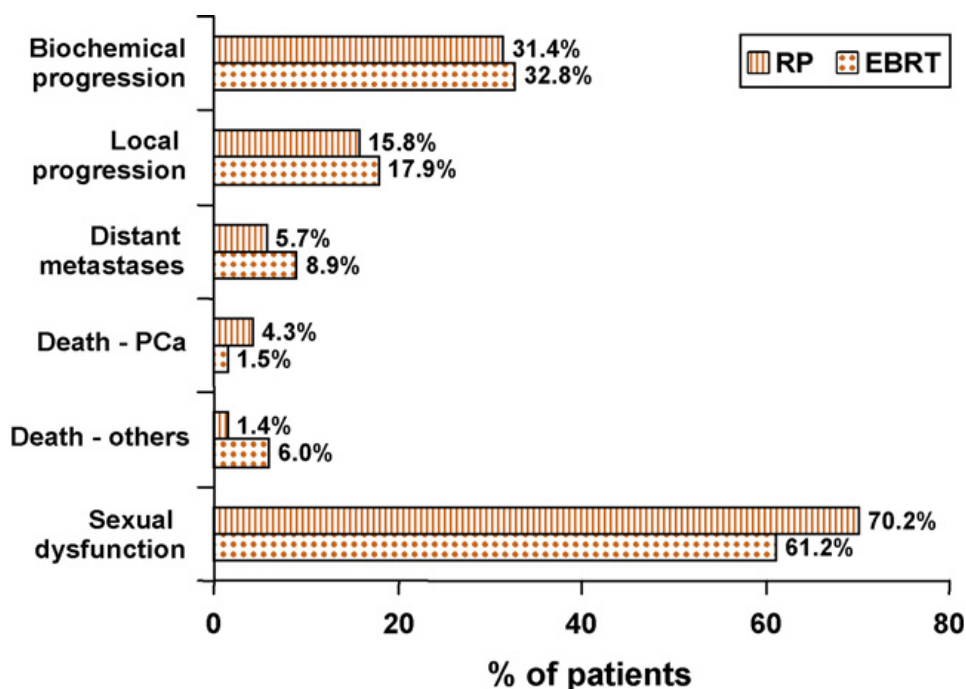


Figure 40 : Absence de différence significatif entre PR et RTE en terme de progression clinique de la maladie, gains en années de vie, et dysfonctionnement sexuel. (135)

Il existe d'autres traitements du cancer de la prostate, mais souvent trop récents pour pouvoir être évalués avec précision sur le long terme (curiethérapie interstitielle par implantation locale de grains radioactifs et ultrasons de haute intensité). On manque actuellement d'études prospectives randomisées qui compareraient sur une longue période l'évolution de cancers de la prostate détectés au stade T1, uniquement surveillés ou traités par prostatectomie radicale. De telles études laissant sans traitement des sujets atteints de cancer poseraient certainement des problèmes éthiques. (117)

Tableau IX: Récapitulation des caractéristiques du cancer de prostate. (91)

	Non	Probable	Oui
Fréquent			X
Grave			X
Existence d'un stade curable		X	
Existence d'un test de dépistage			x
Coût de la recherche et des soins médicaux raisonnable		X	

3- Compagnes de dépistage du cancer de prostate

3-1 Le test de dépistage :

Les performances attendues d'un test de dépistage sont différentes de celles d'un test diagnostique. Dans un dépistage on s'adresse à une population bien portante, non demandeuse de soins, comprenant très peu de malades (voir tableau 10). Le test de dépistage n'est que la première étape d'une action de dépistage. La deuxième étape est un examen de détection proposé aux personnes qui ont un test de sélection positif. Dans le cas du cancer prostatique, il s'agit donc d'une biopsie prostatique réalisée chez les personnes ayant un taux de PSA anormal. Le test de dépistage doit donc être largement diffusable même si en contrepartie sa valeur diagnostique n'est jamais parfaite. (126,62)

3-2 Caractéristiques d'un test de dépistage de masse :

Le test de dépistage doit être : 91.62.120.117

–**Spécifique** : c'est-à-dire le pourcentage de sujets ayant un test négatif et qui sont indemnes de cancer. C'est l'inverse pour un examen à visée diagnostique où la sensibilité est le critère le plus important (peu de faux négatifs).

–**Sensible** : La sensibilité est la proportion de sujets ayant un test positif parmi les malades.

Tableau 10 : Points de divergence entre les stratégies diagnostiques et de dépistage. (91)

Stratégie de dépistage	Stratégie diagnostique
Population bien portante	Population symptomatique
Prévalence faible de malades	Prévalence forte de malades
Vise à diminuer la mortalité dans la population	Pas d'effet sur la mortalité dans la population
Population non demandeuse	Population demandeuse
Test de dépistage doit être spécifique	Examen de détection doit être sensible

–**Valeur prédictive positive : (VPP)** : C'est le nombre de vrais positifs (Test (+) chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est (+).

–**Valeur prédictive négative : (VPN)** C'est le nombre de vrais négatifs (Test (-) chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est (-).

–**Simple à réaliser** : Ce qui est le cas d'un dosage de PSA sérique.

–**Facilement acceptable** : la participation est un des problèmes essentiels dans une campagne de dépistage de masse. Un test dont les performances permettraient de diminuer de 50% la mortalité si la participation était de 100% ne la diminuera que de 5% si la participation n'est que de 10%.

Dans ce cas on ne verrait pas d'effet significatif sur la mortalité. Par analogie avec ce que l'on a constaté avec le cancer du col de l'utérus, on n'observera une réduction de mortalité que si la participation est > 40%.

Un prélèvement sanguin pour le dosage du PSA paraît être acceptable vue sa simplicité sur le plan pratique (par rapport à un frottis vaginal par exemple)

–**Sans danger** : ce qui est le cas d'un dosage du PSA sérique.

–**Coût acceptable** : Le coût du dosage de PSA est inférieur au coût d'une mammographie utilisée dans le dépistage du cancer du sein. Dans notre contexte le coût d'un dosage de PSA est d'environ 300DH contre 600 pour la mammographie à titre privé.

3-3- Test de dépistage individuel : 120

Il s'agit d'un dépistage proposé individuellement sur la base de facteurs de risque personnels, par exemple âge ou antécédents familiaux, ou réalisé à la demande du patient. Son objectif est d'aboutir à un diagnostic le plus précoce possible, c'est-à-dire à des stades où le cancer est encore curable.

Cette pratique reste à présent la seule utilisée en matière de cancer de prostate en l'attente d'une éventuelle généralisation.

III– Les moyens de dépistage :

1– Le toucher rectal

Le toucher rectal est un geste simple, facile, non douloureux et doit être pratiqué par tous les médecins.

Certaines conditions sont nécessaires pour une meilleure réalisation du TR, c'est ainsi qu'il doit être pratiqué en décubitus dorsal, genu-pectoral ou en décubitus latéral et ce après avoir vidé sa vessie. Le doigt de l'opérateur doit parcourir la surface prostatique.

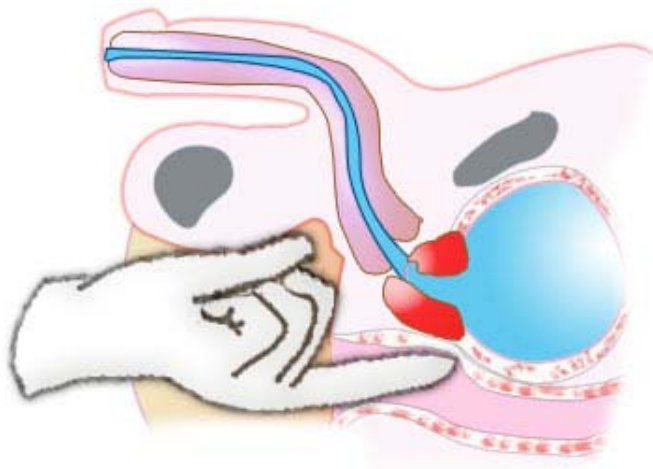


Figure 41 : Technique du toucher rectal.

Le but du TR est de mettre en évidence une lésion indurée de la prostate, qu'elle soit homogène ou irrégulière, localisée à un endroit ou bien étendue à un lobe voire à la totalité de la glande, limitée à la prostate ou la débordant largement vers le haut ou latéralement voire en arrière vers le rectum. (24.120) C'était le seul outil de dépistage avant l'ère de PSA et ses limites ont été démontrées.

En effet par le toucher rectal (TR) seul, plus de 50 % des tumeurs détectées étaient localement avancées à l'examen anatomopathologique et par conséquent incurables dans la majorité des cas. Par ailleurs, 23 à 45 % des cancers seraient méconnus si les indications de biopsies reposaient uniquement sur le TR car la plupart des tumeurs n'entraînent pas de modification palpables.

Isolément, c'est donc un outil insuffisant pour le dépistage, mais il reste toujours indispensable pour le dépistage combiné au PSA car jusqu'à 25 % des cancers peuvent être dépistés par le TR alors que le PSA est normal (inférieur à 4 ng /ml) (73)

L'importance du TR dans le dépistage du cancer de prostate a bien été illustré par l'équipe de Catalona. Parmi 26000 hommes ayant participé à une étude de dépistage 2074 avaient un cancer de la prostate. Le diagnostic de cancer de la prostate avait été suspecté sur les seules données du TR pour 280 personnes (13,5%), sur les seules données du taux du PSA pour 1337 personnes (64,5%) et sur les données du TR et du taux de PSA pour 457 personnes (22%). Les cancers de la prostate détectés uniquement par le PSA, 14,2% étaient extra-capsulaires, 20% avaient un Gleason ≥ 7 , 16% avaient des marges d'excision positives, 3% avaient une invasion des vésicules séminales et 1,3% avaient des métastases ganglionnaires. Après prostatectomie, la survie sans récurrence biologique à 10 ans et la survie globale étaient meilleurs pour les patients dont le cancer avait été dépisté par le TR ou le PSA uniquement, en comparaison à celles des patients dépistés en raison d'une anomalie du TR et du PSA (Figure 42) (151)

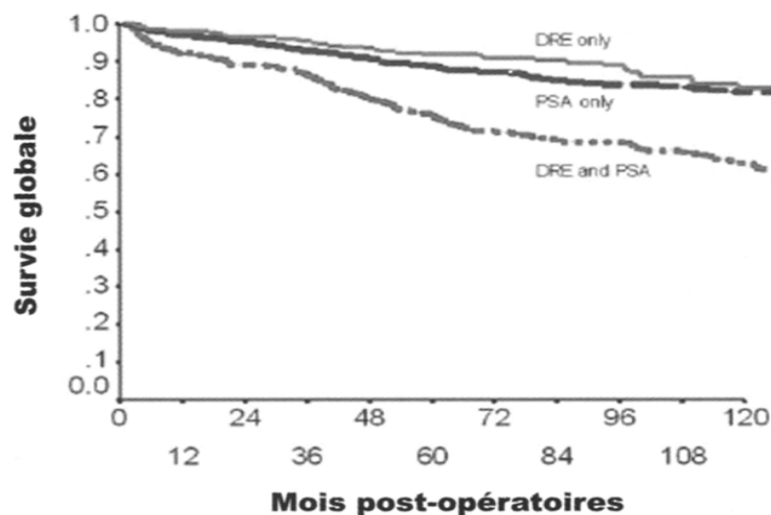


Figure 42 : Survie globale des patients traités par prostatectomie radicale pour cancer de la prostate selon s'il a été dépisté par le TR uniquement (DRE only), par le PSA uniquement (PSA only) ou par le TR et le PSA (DRE and PSA), d'après l'équipe de Catalona. (151)

2- Dosage du PSA

2-1 Historique :

Le PSA est une glycoprotéine isolée pour la première fois dans le liquide séminal par HARA en 1971. En 1979, WANG l'a mis en évidence dans le tissu prostatique. En 1980 PAPSIDERO montra que les hommes porteurs d'un cancer de prostate présentaient un taux de PSA sérique élevé. (120)

2-2 Caractéristiques biochimiques :

Le PSA est une glycoprotéine de 240 acides aminés dont la masse molaire est de 34000 Daltons. Le PSA appartient à une famille des protéases, les kallicréines dont la synthèse est induite par les androgènes. Il est produit quasi exclusivement chez l'homme par les cellules épithéliales de la glande prostatique, toutefois des études récentes ont mis en évidence du PSA dans les glandes para urétérales de la femme. Il est sécrété aussi bien par le tissu prostatique normal, que par le tissu hyperplasique bénin et par les cancers de la prostate primitifs ou secondaires, mais la quantité de PSA sécrétée par gramme de cancer est supérieure à celle de l'HBP, bien que la sécrétion par cellule soit individuellement moindre dans les cellules cancéreuses. Cela est lié à la grande densité de cellules épithéliales sécrétantes dans le cancer comparativement à L'HBP. La demie vie plasmatique du PSA est de deux à trois jours. Son rôle physiologique est le clivage d'une protéine impliquée dans la liquéfaction du coagulum séminal. (73.47.117)

Cette protéase circule complexée aux antiprotéases : à 80% à l'alpha-1-antichymotrypsine, 15% à l'alpha-2-macroglobuline et à 5% sous forme libre. Des progrès techniques récents ont permis d'identifier aussi dans le plasma le pro-PSA (précurseurs inactif du PSA auquel il donne naissance après libération des 7 acides aminés N-terminaux) et les produits de dégradation du PSA par clivage enzymatique (essentiellement, les peptides 1-145 et 1-183) (47.117)

2-3 Principes et méthodes de dosage : (97.120.117)

Le PSA est considéré actuellement comme étant le meilleur marqueur en oncologie, il a été isolé uniquement dans le cytoplasme des cellules prostatiques bénignes ou malignes.

Deux types d'approche dans le dosage du PSA ont été élaborés : le dosage de la fraction libre et complexée et le dosage de la seule fraction libre. Les dosages du PSA total et libre sont réalisés sur le sérum ou le plasma non citraté.

Il ne nécessite pas que le patient soit à jeun. Le prélèvement doit être effectué avant tout geste invasif sur la prostate.

Deux principes de dosage sont utilisés : la compétition et l'immunométrie. La plupart des méthodes actuelles utilisent un principe immunométrique avec soit, deux anticorps monoclonaux, soit une association anticorps monoclonal-anticorps polyclonal. Plusieurs méthodes de dosage sont disponibles, mais deux sont couramment utilisées :

- **Le tandem PSA-RIA** : Il s'agit d'une méthode développée par Hybritech (San Diego, Californie, USA)

C'est une technique immunoenzymatique utilisant des anticorps monoclonaux équimolaires.

- **Le Pros-Check PSA (Laboratoires INC)** : Méthode développée par YANG (Bellevue, Washington, USA). Il s'agit d'une technique radio-immunologique à double anticorps, polyclonale non équimolaire.

2-4 Résultats :

a-Valeurs physiologiques du PSA

Les seuils de normalité varient d'une méthode à l'autre (< 4 ng /ml pour Tandem PSA-RIA et $< 2,5$ ng /ml pour le Pros-Check). C'est pourquoi il est indispensable pour un malade donné de réaliser son dosage de PSA par une même méthode et par le même laboratoire afin d'obtenir des résultats comparables dans le temps. (120)

Les valeurs de PSA couramment admises sont inférieures à 4 ng /ml de PSA total. Cependant des variations physiologiques liées à l'âge existent : Le volume de la prostate augmente avec l'âge, tout dosage du PSA doit être interprété en fonction de l'âge du patient. Les variations individuelles du PSA lors de deux dosages consécutifs pouvant atteindre 30% de la valeur mesurée.

b- Facteurs de variation

Certains facteurs font provisoirement augmenter le PSA et imposent d'attendre un délai avant de doser celui-ci. Le toucher rectal, le massage prostatique, l'échographie endorectale ou l'éjaculation entraînent des variations peu significatives du taux de PSA (inférieures à 1 ng/ml-1).

En revanche, les manoeuvres endo-urétrales (Sondage vésical, cystoscopie) et, à fortiori, les biopsies prostatiques ou la chirurgie prostatique entraînent une élévation significative de la concentration sérique du PSA. Dans ces conditions, un délai minimum, correspondant au moins à sept demi-vies du PSA sérique soit 21 jours, doit être respecté avant d'effectuer un dosage sérique de PSA, pour que celui-ci soit interprétable. L'hémodialyse chronique ne modifie pas l'interprétation du PSA.

Les prostatites aiguës et les rétentions vésicales aiguës peuvent entraîner une élévation importante du taux sérique du PSA. Il en est de même, mais de façon sporadique, pour certaines pathologies aiguës comme l'insuffisance rénale aiguë, les hépatites aiguës ou l'infarctus du myocarde.

Chez les patients porteurs d'HBP traités par les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, l'interprétation du dosage doit tenir compte de la diminution du PSA qui est de 50 % en moyenne après une durée de traitement de 1 an. (73.120.117)

c-Valeurs seuils de l'antigène spécifique de la prostate

La valeur seuil au-dessus de laquelle des biopsies sont indiquées est classiquement de 4 ng/ ml. Les études de dépistage réalisées chez les hommes de plus de 50 ans ont montré que 10 à 15 % d'entre eux ont un taux de PSA supérieur à 4 ng ml-1. Globalement, le taux de détection du cancer de la prostate augmente en fonction du taux de PSA : un homme sur dix a des biopsies positives en cas de PSA entre 2,5 et 4 ng ml-1, contre un homme sur trois pour un PSA supérieur à 4 ng ml-1.

Pour un PSA entre 4 et 10 ng ml-1 un homme sur quatre a des biopsies positives pour atteindre 50 à 70 % au-dessus de 10 ng ml-1. Des paramètres dérivés du PSA ont été étudiés pour réduire le nombre de biopsies négatives en cas de PSA entre 4 et 10 ng ml-1.

La tendance actuelle est de proposer des biopsies en dessous du seuil classique de 4 ng ml⁻¹ (généralement 2,5 ou 3 ng ml⁻¹), afin de dépister les tumeurs plus tôt dans l'histoire naturelle lorsque leurs caractéristiques permettent d'envisager un pronostic plus favorable après traitement curatif.

Il a été montré que 22 à 27 % des biopsies réalisées pour un PSA entre 2,5 et 4 ng ml⁻¹ et un ratio PSA libre/PSA total < 27 %, pouvaient détecter un cancer, et que, parmi ces tumeurs, 80 % étaient cliniquement significatives. (73.34)

A l'instar du nombre croissant de biopsies et de cancers de prostate insignifiants détectés en rapport avec l'abaissement de la valeur seuil du PSA, le congrès annuel de l'AFU 2006 a présenté les résultats d'une étude prospective portant sur deux valeurs de PSA (2,5 ng/ml et 4 ng/ml) : Entre Janvier 1999 et Décembre 2004, le total de 555 hommes a subi une biopsie de routine de 8 carottes suite à un toucher rectal suspicieux ou une valeur de PSA au dessus de 2,5 ng/ml. 263 de ces hommes ont un PSA < 4 ng/ml et 292 ont un taux entre 4 et 10 ng/ml. Un cancer de prostate a été détecté chez 24,1% des hommes ayant un taux compris entre 4 et 10 ng/ml (Figure 1 ; p<0,001). En plus de cela, il a été démontré que le cancer de prostate détecté chez les hommes ayant un PSA < 4 ng/ml, a un meilleur pronostic sur les résultats de biopsie (Score de Gleason > ou = 7) par rapport à la tranche d'homme avec un PSA compris entre 4 et 10 ng/ml (Figure 1 ; p=0,09).

A la lumière de ces résultats, il a été conclu qu'il n'y avait pas de valeur seuil distincte de PSA pour une détection précoce du cancer de prostate. Cette conclusion rejoint celle des experts lors de la journée de clôture du congrès d'urologie de Marbella, qui une fois de plus, a déclaré qu'il était difficile de s'arrêter sur la valeur seuil de 4 ng/ml, pour un véritable programme de dépistage. (135) (Figure 43)

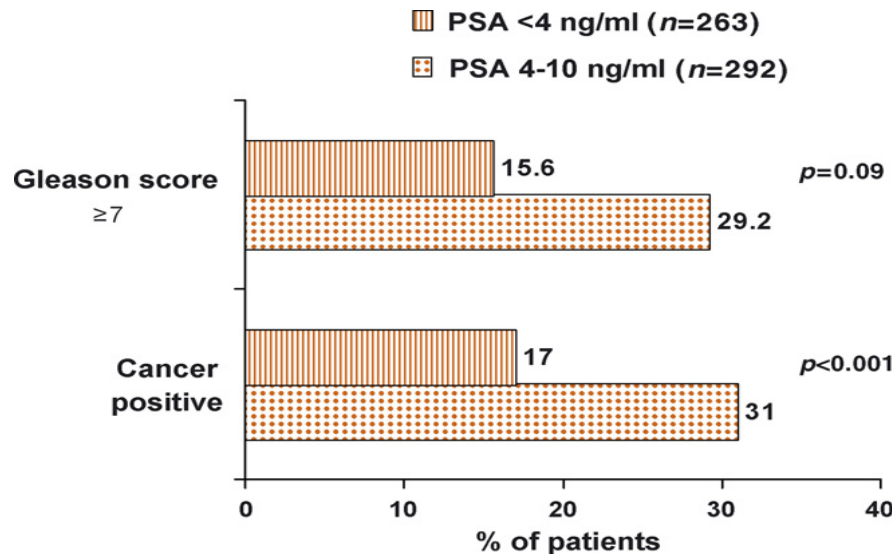


Figure 43 : Un pourcentage significatif d'hommes avaient un cancer de prostate ($p<0,001$) avec un score de Gleason ≥ 7 et un PSA compris entre 4 et 10 ng/ml comparés à ceux avec un PSA < 4 ng/ml.

Tableau XI : Risque de cancer de prostate en fonction du TR et du PSA

PSA	0–2,5 ng/ml	2,6–4 ng/ml	4,1–10 ng/ml	>10 ng/ml
TR–	1%	20%	35%	60%
TR+	7,5%	25%	45%	75%

Tableau XII : Valeurs prédictives positives du PSA et TR selon la tranche d'âge.

Age	50–59 ans	60–69 ans	70–79 ans	80+
Valeur prédictive positive en %-PSA	32	30	34	38
Valeur prédictive positive en %-TR	17	21	25	38

2-5 Amélioration de la spécificité du PSA :

L'absence de spécificité du dosage du PSA pour le diagnostic de cancer de la prostate et la présence de l'HBP dans la même tranche d'âge ont conduit à étudier différents paramètres dérivés du PSA pour améliorer la « rentabilité » des biopsies, en particulier pour des valeurs de PSA entre 2,5 et 10 ng ml⁻¹, ce qui représente plus de 80 % des cas actuellement.

a- Rapport PSA libre sur PSA total (fPSA/tPSA) :

Le PSA total existe sous deux formes : la fraction libre et la fraction liée à des protéines (alpha-1-antichymotrypsine [ACT] et alpha-2-macroglobuline).

Contrairement à l'HBP, la fraction liée augmente en cas de cancer, la fraction libre diminue de même que le ratio PSA libre (fPSA)/PSA total (tPSA).

En cas de PSA total entre 4 et 10 ng ml⁻¹ et de toucher rectal non suspect, plus le rapport PSA libre/PSA total est bas, plus le risque de cancer augmente.

De nombreuses études ont démontré que le rapport entre le fPSA et le PSA total (% fPSA) est plus bas chez les sujets atteints de cancer de la prostate.

Catalona et al (40) ont publié une importante étude sur le rôle du %fPSA. Cette étude, conduite auprès de sept institutions, a évalué des sujets masculins exempts de cancer et ayant un PSA total (tPSA) compris entre 4 et 10 ng/ml. Un %fPSA inférieur à 25 % a une sensibilité de 95 % avec une amélioration de la spécificité de 20 % par rapport au tPSA. Djavan et al ont présenté une revue exhaustive des résultats concernant différentes valeurs limites de %fPSA. Ils ont démontré que le %fPSA est le principal facteur prédictif de cancer sur la première biopsie et les biopsies successives lorsque le volume de la prostate est inférieur à 30 cm³. Ce facteur aura un rôle croissant dans la pratique quotidienne quand se présenteront dans les services d'urologie des sujets de plus en plus jeunes ayant de petites prostates. Les mêmes auteurs ont déterminé que des valeurs limites du % fPSA de 0,1 à 0,2 détectent 33 à 56 % des cancers de la prostate chez les sujets avec PSA situé entre 2,5 et 4,0 ng/ml¹². Dans un groupe identique de sujets avec tPSA situé entre 2,1 et 4,0 ng/ml, Catalona et al. ont montré qu'un %fPSA compris entre 0,1 et 0,15 permet de diagnostiquer toutes les grosses tumeurs, non limitées à la prostate, en phase avancée, et 80 % des tumeurs apparemment non significatives.

Il existe cependant un problème à propos du %fPSA à cause de la stabilité limitée du fPSA in vitro, en particulier dans le sérum. Ceci impose une manipulation très précise du prélèvement, avec séparation du sérum/plasma des cellules sanguines au cours des quelques heures suivant le prélèvement ; sinon, il faut congeler le prélèvement (si possible à -70°C pour une conservation à long terme) pour obtenir une analyse optimale. (34)

En pratique, ce paramètre est utilisé par certains pour poser l'indication des biopsies quand le PSA total est entre 4 et 10 ng/ml. Néanmoins, la valeur seuil au-dessus de laquelle il n'est pas nécessaire d'effectuer des biopsies ne fait pas l'unanimité et augmente en fonction du volume de l'HBP au toucher rectal. Un seuil à 25 % est généralement retenu bien que le risque de cancer ne soit pas écarté totalement au-delà. En revanche, en dessous d'un rapport à 10 %, la probabilité de cancer est de plus de 50 %. (73)

Tableau XIII : Estimation du risque de cancer selon le rapport fPSA/tPSA. 42

56% : PSA libre / PSA total inférieur à 10%
28% : $10\% < \text{PSA libre} / \text{PSA total} < 15\%$
20% : $15\% < \text{PSA libre} / \text{PSA total} < 20\%$
16% : $20\% < \text{PSA libre} / \text{PSA total} < 25\%$
8% : PSA libre/PSA total supérieur à 25%
Au-delà de 25% ? les biopsies ne seraient pas justifiées d'emblée.

Tableau 14 : Indications des biopsies prostatiques en fonction des taux de PSA total et du rapport fPSA/tPSA (TR non suspect) (73).

PSA total		2,5–3,9 ng/ml	4–10 ng/ml
PSA libre / PSA total	$< 15\%$ $15–25\%$ $> 25\%$	Biopsies Surveillance Surveillance	Biopsies Biopsies Surveillance (HBP associée)

En pratique : Ce paramètre est utilisé pour poser l'indication des biopsies quand le PSA total est entre 4 et 10 ng mL⁻¹, surtout en cas d'HBP volumineuse associée au TR. Des biopsies sont alors indiquées pour un rapport fPSA/tPSA total inférieur à 25 %. L'autre utilité du fPSA/tPSA total est d'indiquer la répétition des biopsies si les premières sont négatives et en cas de rapport inférieur à 10–15 % par exemple.

*** En dessous de 2,5 ng/ml de PSA total :** le PSA total seul suffit pour être rassuré, quelle que soit la fraction libre. (Bien qu'il y ait des faux négatifs)

***Entre 2,5 et 4,1 de PSA total :** le PSA libre augmente la sensibilité de la détection. Si la valeur de PSA libre est < 15%, les biopsies sont indiquées.

***Entre 4,1 et 10, de PSA total :** le PSA libre augmente la spécificité de la détection et permet d'éviter les biopsies si la fraction libre est >25 % malgré un PSA total pathologique. Aujourd'hui, l'intérêt de ce rapport est remis en cause. Il n'a pas répondu aux attentes des cliniciens pour discriminer les hypertrophies bénignes des cancers de la prostate. (97)

b- PSA complexé (cPSA) :

On sait désormais que dans la plupart des cas, le PSA des sujets atteints de cancer de la prostate est complexé avec l' α 1-antichymotrypsine (ACT) contrairement au PSA des sujets sains. Une fois dans la circulation systémique, la majeure partie du PSA se lie aux inhibiteurs de protéase dont l' α 1-antichymotrypsine et l' α 2-macroglobuline. La première se retrouve surtout chez les sujets atteints d'un cancer.

Cependant, l'étude du rôle de ce complexe (cPSA) a été gênée par des problèmes inhérents au dosage précis du PSA-ACT, à cause de liaisons non spécifiques. Un nouveau test immunologique basé sur le système Immuno 1 (Bayer Diagnostics, New York), utilisant un anticorps monoclonal, a été développé récemment. Il est basé sur les propriétés uniques de cet anticorps qui ne peut se lier au fPSA (PSA libre) en présence d'anticorps spécifiques du PSA. Le test détecte donc toutes les formes complexées (PSA-ACT et formes mineures) à l'exception du PSA lié à l' α 2-macroglobuline. La plupart des études ont montré les meilleures performances diagnostiques du cPSA par rapport au tPSA (PSA total) chez des sujets dont le tPSA est supérieur à 4,0 ng/ml, mais les résultats sont semblables à ceux obtenus avec le

rapport f/t PSA. Djavan et al ont montré que les valeurs limites de cPSA de 3,06 et 2,52 ng/ml procurent, respectivement, une sensibilité de dépistage du cancer de la prostate de 90 % et 95 %, et évitent une biopsie inutile dans 20,3 % et 9,1 % des cas. L'importante augmentation de la spécificité pour des taux de tPSA bas, de 2,0 à 4,0 ng/ml, fait du cPSA un instrument utile dans le diagnostic précoce de cancer de la prostate.

Le cPSA est donc un examen intéressant qui fournit des informations similaires à celles obtenues avec le rapport f/t PSA, mais avec une variabilité moindre et une bonne stabilité. Il représente un nouveau marqueur potentiel dans le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate. (73.47.34)

c- Densité du PSA (PSAD), Densité du PSA de la zone de transition (PSAD-TZ) :

Depuis 1992, une amélioration significative du dépistage du cancer de la prostate a été notée avec le dosage de la PSAD, PSAD (PSA sérique divisé par le volume prostatique) et de la PSAD-TZ. L'explication théorique serait que la majeure partie du volume prostatique serait due à une augmentation du volume de la zone de transition en rapport avec une hypertrophie bénigne de la prostate. La spécificité du PSAD se situerait entre 20 et 37 % avec une sensibilité supérieure à 90 % pour une valeur limite de 0,10 ng/ml/cm³, et la PSAD permettrait d'éviter 20 à 37 % des biopsies négatives avec un taux maximal de cancer non dépisté de 10 %. (47. 73. 34. 97)

Djavan et al ont montré une augmentation de l'efficacité de la PSAD-TZ par rapport à la PSAD chez les sujets dont le tPSA est situé entre 4,0 et 10,0 ng/ml. L'utilisation d'une limite de PSAD-TZ de 0,25 correspond à une spécificité de 47 % avec une sensibilité de 95 %. L'analyse multivariée montre que la PSAD-TZ et le %fPSA sont les prédicateurs les plus puissants et les plus significatifs du cancer de la prostate. (73.47.34.97)

En pratique : On conseille donc l'utilisation de la PSAD-TZ dans le dépistage du cancer de la prostate chez les sujets dont le PSA est bas et la prostate de volume supérieur à 30 ml. La PSAD-TZ a aussi été étudiée pour déterminer les indications des biopsies multiples.

Les auteurs conseillent de répéter la biopsie chez les sujets dont le PSA est situé entre 4,0 et 10,0 ng/ml quand le PSAD-TZ est supérieur à 0,26 ng/ml/cm³, ou bien lorsque

le %fPSA est inférieur à 30 %. La PSAD-TZ a aussi démontré son intérêt quand le taux de PSA se situe entre 2,5 et 4,0 ng/ml.

d- Vélacité (ou cinétique) du PSA (PSAV) :

d-1- Méthodes de dosage :

Plusieurs méthodes de calcul de la vélocité du PSA (PSAV) sont utilisées et ont le potentiel de produire différents résultats émanant d'une même valeur de PSA.

Dans l'étude de D. Connolly (146) la PSAV sera calculée suivant les trois méthodes les plus utilisées avec leurs valeurs prédictives pour le cancer de la prostate.

***Méthodes :** A partir des résultats de PSA d'une population de base de 820,000 hommes, dont 220,000 (26,6%) d'entre eux âgés de plus de 50 ans. PSAV est calculé en suite en utilisant trois méthodes :

- Equation arithmétique du changement de PSA à travers le temps (AE)
- Régression linéaire (LR)
- Utilisation de la première et dernière valeur de PSA (FL)

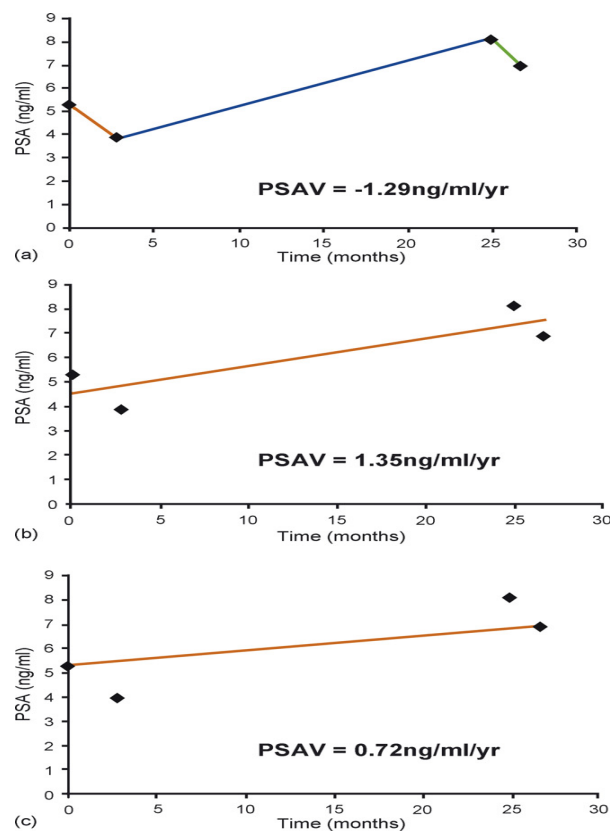


Figure 44: PSAV calculée par trois méthodes chez des patients âgés de 51 ans chez qui un cancer de prostate a été diagnostiqué :

- (a) Equation arithmétique ;
- (b) Régression linéaire ;
- (c) première et dernière valeur.

Les auteurs ont conclu que la PSAV été remarquablement différente d'une méthode à l'autre. La méthode (LR) et (FI), avaient des valeurs prédictives identiques et supérieures à la méthode (AE). La méthode (LR) semble être la méthode de choix pour le calcul de PSAV. Mais l'utilisation de la première et la dernière valeur, est plus adéquate pour une utilisation clinique quotidienne, surtout si l'intervalle entre deux mesures est plus large possible. (52)

d-2 Résultats :

PSAV est la mesure de l'augmentation moyenne annuelle du PSA au cours de dosages successifs (en général trois sur une période de 18 mois). En effet, il a été montré que contrairement à l'HBP, la majorité des cancers ont une vélocité du PSA supérieure à 0,75

ng/ml/an. La cinétique du PSA serait de meilleure valeur prédictive de biopsie positive que l'utilisation du ratio fPSA/tPSA au cours de la surveillance des hommes candidats au dépistage. (73.47.34)

La vélocité du PSA (PSAV) a été introduite en 1992 par Carter et peut prédire le risque de cancer sur une biopsie de prostate avec un seuil proposé à 0,75 ng/ml/an. Elle est aussi un facteur prédictif de l'agressivité du cancer, pouvant prédire le stade tumoral, le grade, la survie sans récurrence biologique.

Une étude récente a montré que PSAV dans l'année précédant le diagnostic, au dessus du seuil de 2 ng/ml était un facteur prédictif indépendant de mortalité spécifique par cancer de la prostate et de mortalité globale. (48)

L'étude de 350 patients qui ont développé un cancer de la prostate indique que la vélocité du PSA augmente constamment dans les six ans qui précèdent le diagnostic du cancer de la prostate, la plus forte hausse se situant dans les deux ans précédant le diagnostic. (26) Pour les patients âgés de moins de 60 ans, le seuil de PSAV est abaissé à 0,5ng/ml/an, les hommes jeunes atteints de cancer de la prostate ayant des PSAV plus basses comparés aux plus âgés. Les caractéristiques prédictives des différents seuils ont été établies sur une population de 36 000 patients dont 6844 âgés de moins de 60 ans, participant à une étude de dépistage (Tableau 15). (151)

Tableau XV : Aire sous la courbe(AUC), Sensibilité, Spécificité, VPP, VPN des différents seuils de PSAV chez les hommes de moins de 60 ans.

Seuil de PSAV (ng/ml)	AUC	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
0,3	0,74	72,3	75,7	14	98
0,4	0,734	67,3	81,2	16	98
0,5	0,734	62,1	84,7	18	98
0,75	0,71	52,3	89,8	21	97

Les relations entre le niveau de PSA et la PSA-V ont été étudiées par l'équipe de Catalona (1222 patients) et sur le Northern Ireland Cancer Registry (NICR) (718 patients). Plus le niveau de PSA au diagnostic est élevé, plus la proportion de patients ayant une PSA-V supérieure à 2 ng/ml/an était importante. (Tableau 16). (151)

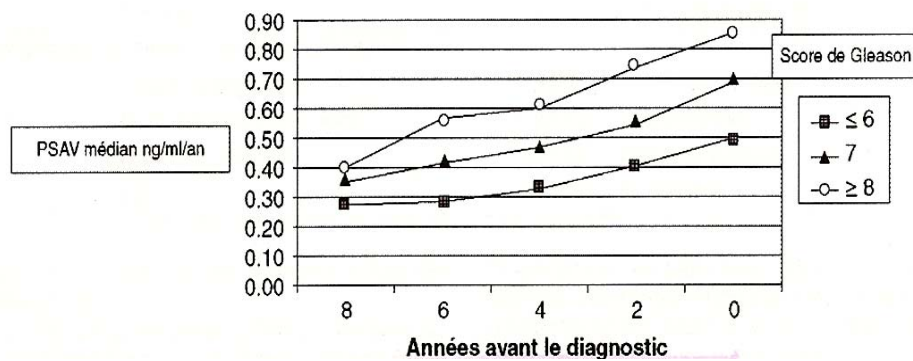
Tableau XVI : Rapport entre le PSA initial et PSAV, la proportion des patients ayant une PSAV au-delà de 2 ng/ml/an augmente avec le niveau de PSA initial.

PSA initial (ng/ml)	PSAV médiane (ng/ml)	% avec PSAV > 2 ng/ml/an
< ou = 2,5	0,032	0,71
2,6 à 4	0,764	13,9
4,1 à 7	1,348	29,9
7,1 à 10	2,838	52,2
> 10	5 ; 308	63,3

d-3 PSAV en préopératoire :

L'évaluation préopératoire de différents paramètres permet, dans le cancer de la prostate localisé, d'apprécier l'agressivité de la tumeur avant un traitement par prostatectomie totale. La vélocité du PSA préopératoire a été étudiée chez 448 patients traités par prostatectomie totale et comparée au score de Gleason anatomopathologique de la pièce opératoire au cours d'une étude rétrospective. Les résultats sont en faveur d'une corrélation entre ces deux éléments, une vélocité des PSA préopératoire même ancienne étant statistiquement associée à des tumeurs plus agressives (Figure 45). (42)

Figure 45: Evolution de la vélocité du PSA préopératoire en fonction du score de Gleason.



e- PSA rapporté à l'âge :

L'augmentation du volume prostatique avec l'âge (et par conséquent du PSA), principalement du fait de l'HBP, a conduit certains à proposer des valeurs normales de PSA en fonction de l'âge, au delà desquelles des biopsies seraient indiquées : 0 à 2,5 ng ml⁻¹ entre 40 et 50 ans, 0 à 3,5 ng ml⁻¹ entre 50 et 60ans 0 à 4,5 ng ml⁻¹ entre 60 et 70 ans, 0 à 6,5 ng ml⁻¹ après 70 ans.(73)

L'intérêt est principalement d'améliorer la détection des cancers chez les patients jeunes dans le cadre d'une politique de dépistage, et d'épargner des biopsies inutiles chez les patients plus âgés. En fait, il apparaît que l'élévation du seuil épargnerait certes des biopsies mais la proportion de cancers localisés méconnus pourrait atteindre alors 8 % entre 60 et 69 ans et 47 % au-delà de 70 ans. Ce paramètre est donc surtout utile pour les patients de 50-60 ans, en abaissant le seuil des biopsies au-dessous de 4 ng ml⁻¹. (73.97)

***PSA - Valeurs de référence corrigées pour l'âge :**

- 40-49 ans : < 2,5 ng/ml
- 50-59 ans : < 3,5 ng/ml
- 60-69 ans : < 4,5 ng/ml
- 70-79 ans : < 6,5 ng/ml

2-6 Nouveaux marqueurs diagnostiques :

a. « Insulin-like growth factor 1 » et « Insulin-like growth factor binding protein-3 »:

Les facteurs de croissance IGF et leurs protéines de transport (IGFBP) sont des molécules complexes de signalisation des cellules impliquées dans la régulation de la croissance, la

prolifération, la transformation cellulaire et l'apoptose. L'expression tissulaire des IGF et IGFBP a été associée à des paramètres établis de progression de la maladie, comme le grade tumoral, le grade histologique et la récurrence clinique de divers cancers dont celui de la prostate. (73) Des taux circulants élevés d'IGF-1 et IGFBP-3 ont été corrélés à un risque augmenté de développement et de progression du cancer de la prostate. Ces résultats ont été récemment confirmés par une étude prospective qui a montré des taux élevés de la sous-unité labile acide (acid-labile subunit, ALS), qui module les taux d'IGF-1, associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate de 40-60 %. Les taux élevés d'ALS sont aussi corrélés à un risque double de cancer de la prostate en phase avancée, qui persiste plus de 9 ans après l'examen sanguin.

L'origine et le rôle des taux circulants d'IGF et de IGFBP sont encore mal connus et font l'objet de multiples études qui pourraient avoir des répercussions dans les futures stratégies de prévention.

Les observations épidémiologiques qui corrélient IGF-1 et risque de cancer de la prostate sont très intéressantes. À l'avenir, la recherche devra se concentrer sur la manipulation de l'IGF dans le traitement du cancer de la prostate ou dans sa chimioprévention, grâce à la régulation thérapeutique des taux d'IGF-1 ou bien par des mesures diététiques. (73.34.37.11)

b. « Human glandular kallikrein 2 » (HK2) :

La HK2 glandulaire et le PSA appartiennent à la famille des kallicréines tissulaires humaines et la HK2 possède une séquence identique à 80 % de celle du PSA. Il a été démontré (50) que l'expression de la HK2 augmentait lors du passage de l'épithélium prostatique bénin au cancer primitif et aux métastases lymphatiques; contrairement à la réduction des taux de PSA observée dans certains cancers de la prostate peu différenciés. Ces résultats sont très évocateurs d'une plus grande capacité de la HK2, par rapport au PSA, de différenciation entre hypertrophie bénigne et cancer de la prostate. Partin et al. (129) ont proposé que les dosages de HK2 associés à ceux du rapport %fPSA pourraient améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage du cancer de la prostate et éviter des biopsies inutiles quand les taux de PSA sont compris entre 2,5 et 4,0 ng/ml⁵⁰.

Une étude de dépistage conduite à Göteborg (22), avec une valeur limite de PSA de 3 ng/ml, a montré des taux de HK2 significativement supérieurs chez les sujets atteints de cancer de la prostate. (34.37.11)

c. « Intact PSA » (iPSA) et « nicked PSA » (nPSA) :

L'iPSA a été introduit en tant que sous-fraction moléculaire du fPSA, qui n'est pas intérieurement clivé, et serait associé au cancer de la prostate.

Nurmikko et al (122) ont développé un nouvel anticorps du fPSA, qui ne peut pas reconnaître le fPSA intérieurement clivé au niveau Lys145–Lys146. Cet anticorps ne permettait donc de doser que les formes intactes de chaînes simples de fPSA (iPSA), comme le PSA inactif mature et le pro-PSA (pPSA).

Les analyses multivariées en régression logistique ont révélé que le tPSA, le fPSA et l'iPSA possèdent une capacité prédictive indépendante mais que l'iPSA n'était pas significativement meilleur.

Bien que le dosage d'iPSA puisse faciliter le diagnostic de cancer de la prostate, d'autres études prospectives sont nécessaires pour mieux déterminer les valeurs limites du rapport PSA intact/libre et PSA nicked/total pour éviter des biopsies inutiles. (34.11)

d. PSA benin (bPSA) :

Le bPSA est une fraction du fPSA inactif avec une coupure typique en Lys182. Mikolajczyk et al (119) ont pour la première fois montré un taux tissulaire élevé de bPSA dans la zone de transition et dans le plasma séminal de patients atteints d'hypertrophie bénigne nodulaire de la prostate (HBP).

Des études ultérieures sont nécessaires pour valider l'utilité du dosage du bPSA sérique dans l'identification du sous-groupe de patients qui ont un PSA élevé et une HBP. (34)

e. Pro PSA (p PSA) :

Le pPSA est un précurseur du PSA enrichi dans la tumeur par rapport au PSA bénin du tissu prostatique Grâce au développement de tests immunologiques très spécifiques du PSA, de nombreuses études ont été récemment conduites pour établir l'utilité clinique du pPSA dans le

dépistage du cancer de la prostate par rapport aux tests actuels de dosage du PSA. Catalona et al. (38) ont pu mettre en évidence une meilleure spécificité pour le cancer du pPSA rapporté au fPSA (% pPSA) par rapport au fPSA et au cPSA, dans les deux intervalles de PSA 2–4 ng/ml et 4–10 ng/ml. L'autre donnée intéressante de cette étude est que le pPSA a une spécificité relative élevée par rapport aux autres formes de PSA entre 3 et 6 ng/ml. (34.11.37)

Le pPSA est un instrument intéressant qui améliore le dépistage du cancer de la prostate dans le domaine de valeur du tPSA de 2 à 10 ng/ml. Nous attendons d'autres études prospectives pour comparer pPSA et %pPSA avec d'autres marqueurs connus comme le cPSA et le rapport f/t PSA.

f. Dosage urinaire du gène « PCA3 » :

Une autre approche pour améliorer la précision diagnostique des marqueurs tumoraux est l'identification de gènes spécifiques du cancer de la prostate. De nouvelles approches de technologie moléculaire semblent pouvoir surmonter les obstacles à la détection des cellules prostatiques cancéreuses dans les urines, le diagnostic de cancer de la prostate grâce aux urines est donc en train de devenir une réalité clinique. L'analyse du sédiment urinaire pour dépister les cellules prostatiques cancéreuses après massage de la prostate a été effectuée par la recherche de l'hyperméthylation de GSTP1 et a montré une spécificité de 98 % et une sensibilité de 73 % chez 92 patients. L'activité de la télomérase est exprimée dans au moins 90 % des cancers de la prostate. Grâce à l'analyse de 36 échantillons d'urines après massage de la prostate, Meid et al. (114) ont démontré une spécificité de 100 %.

La reverse transcriptase–polymerase chain reaction (RT–PCR) quantitative pour mettre en évidence une surrégulation de DD3PCA3 pourrait représenter une nouvelle base importante de dépistage et de traitement du cancer de la prostate. DD3PCA3 est l'abréviation de differential display code .Il s'agit d'une méthode d'identification de gènes exprimés de manière différentielle. La DD3PCA3 a un produit de l'acide ribonucléique (ARNm) qui est très surexprimé dans les tumeurs.

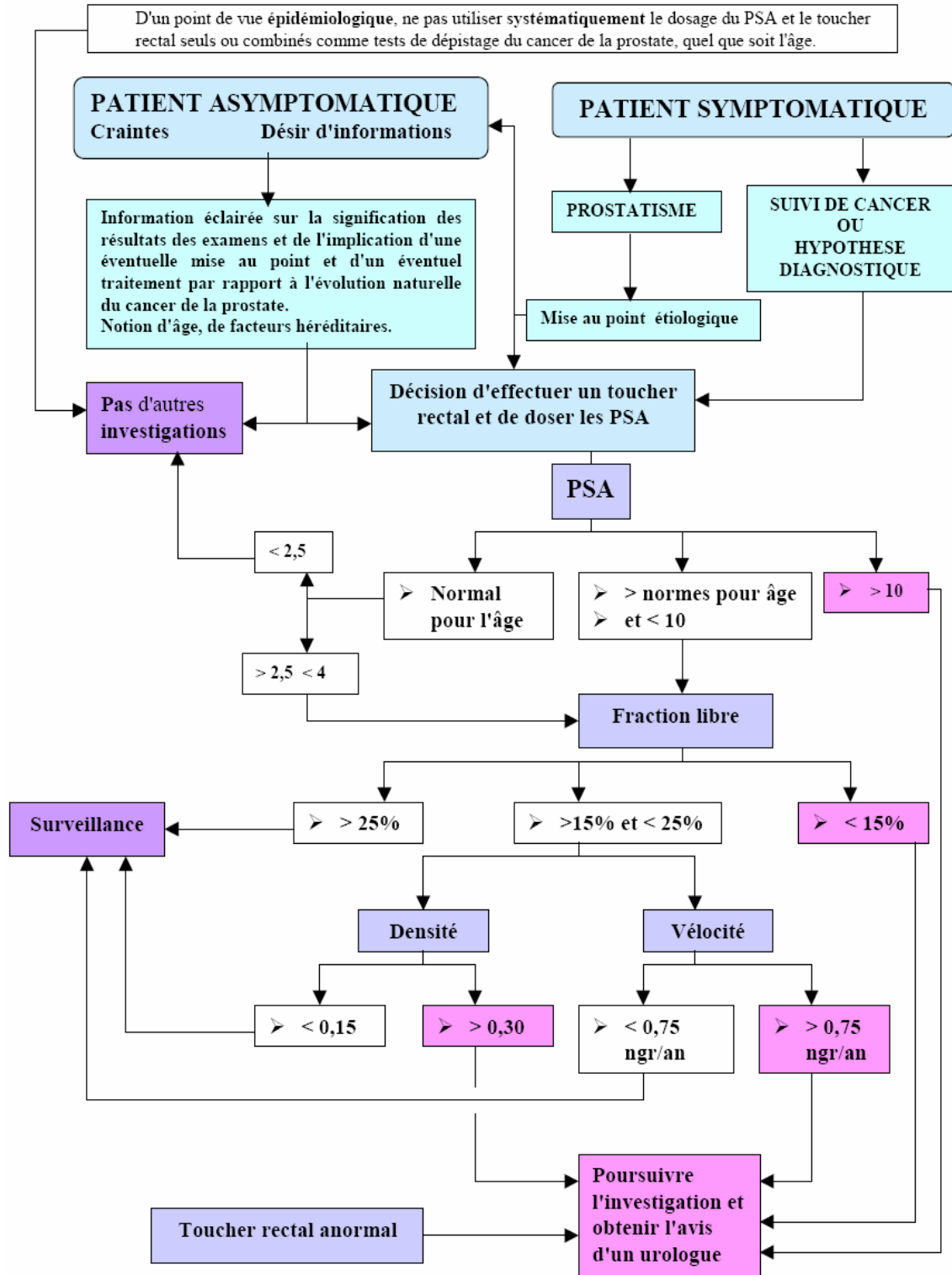
Par rapport aux autres marqueurs génétiques associés au tissu prostatique, le DD3PCA3 est le marqueur le plus spécifique des néoplasies et n'est exprimé dans aucun autre tissu humain. Hessels et Al. (83) Ont mis en évidence une sensibilité de 67% et une valeur prédictive négative de 90% avec le test RT-PCR pour le DD3PCA3 dans le cancer de la prostate du sujet de sexe masculin dont le PSA est supérieur à 3 ng/ml. Grâce à la découverte de ce gène, un nouveau test moléculaire, uPM3, a été récemment développé. (34)

Le test uPM3 est un test d'amplification des acides nucléiques, qui détecte dans les urines l'expression relative de l'ARMm du PSA en tant que marqueur des cellules prostatiques et de l'ARNm du PCA3 qui est sélectivement exprimé dans la plupart des cancers de la prostate. Les urines sont collectées après massage prostatique prudent lors d'un toucher rectal avant toute biopsie transrectale.

En utilisant le test uPM3, une étude prospective basée sur 201 patients, a pu détecter un cancer de prostate dans 39% des cas. Pour une valeur seuil de 0,5, la sensibilité du test uPM3 est de 82% (pour la majorité des essais), la spécificité est de 76%, contre une sensibilité à 98% et une spécificité à 5% du tPSA pour une valeur seuil de 2,5 ng/ml.

Pour les patients ayant un tPSA < 4 ng/ml, Un tPSA entre 4-10 ng/ml et un tPSA > 10 ng/ml, la sensibilité était de 73%, 84% et 84% et la spécificité était de 61%, 80% et 70%. Les essais avec le test uMP3 ont donc montrés d'excellentes performances cliniques et une spécificité largement supérieure au tPSA. (11)

Algorithme des recommandations de bonne pratique sur l'utilisation du dosage du PSA



3- Echographie prostatique endorectale

3-1 Conditions et aspect techniques de l'examen :

L'échographie endorectale est devenue de nos jours une pratique radiologique routinière. Elle n'exige pas de préparation particulière du patient pour la majorité des auteurs, la position préférée est le décubitus latéral gauche dit en «chien de fusil ». Un toucher rectal doit toujours précéder l'introduction de la sonde. Il existe 2 types de sondes : radiale et linéaire, permettant des coupes dans le plan longitudinal et transversal, d'excellentes résolution. Leur combinaison offre une approche tridimensionnelle de la prostate et représente un progrès technique important. (120)

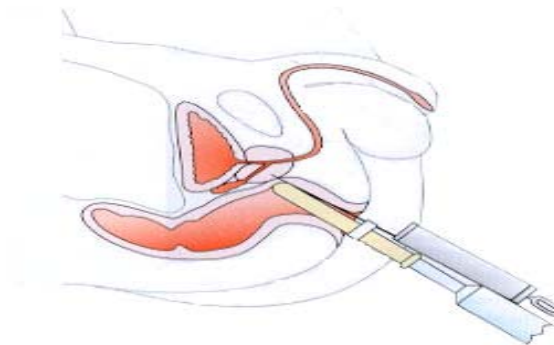


Figure 46 : Sonde d'échographie endorectale.

3-2 Résultats,

performances et limites Malgré la qualité de l'image échographique quand elle est réalisée par voie endorectale, il a été montré qu'il n'existait pas d'aspect spécifique du cancer, bien que des images hypoéchogènes soient deux fois plus souvent cancéreuses aux biopsies que des zones isoéchogènes.

L'échographie prostatique endorectale ne révèle donc pas le cancer prostatique avec suffisamment de précision pour éviter les biopsies. Les biopsies des lésions « anormales » en échographie laissent en effet passer 50 % de cancers et les images échographiques ne sont pas spécifiques :

- 32 % des nodules isoéchogènes correspondent à un adénocarcinome prostatique.
-
-

- 17 à 67 % des biopsies effectuées sur des nodules hypoéchogènes sont négatives.
- 20 % des glandes prostatiques normales en échographie ont des biopsies positives.

Ce pourcentage de cancer sur des biopsies systématiques en cas d'échostructure normale peut atteindre 56 % en fonction du PSA.

De plus, il faut souligner la grande difficulté de visualisation des formes très infiltrantes de cancers prostatiques qui donnent un aspect hétérogène global de l'ensemble de la glande. (Figure 47,48)

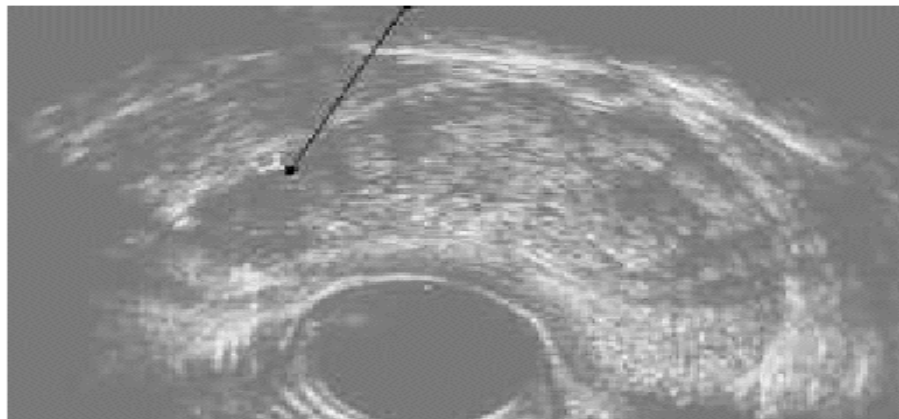
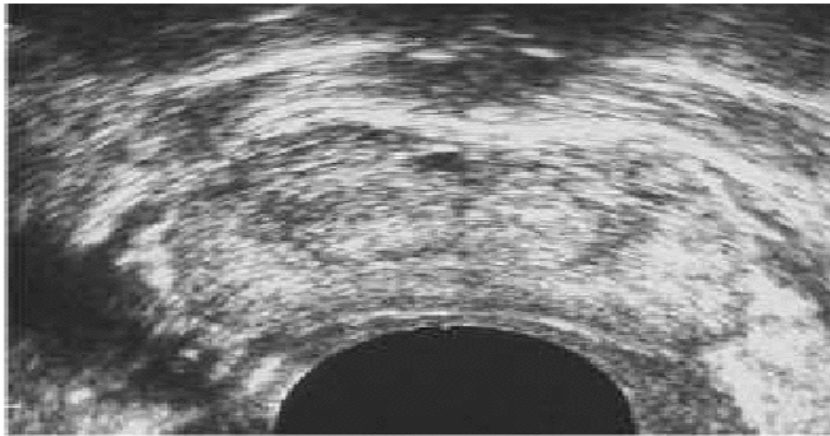


Figure 47-48 : Respectivement : image normal, adénocarcinome prostatique.

Lorsque toucher rectal et taux de PSA sont normaux, la biopsie de nodules hypoéchogènes visibles en échographie mode B n'augmente pas de manière significative le taux de détection du cancer de prostate par rapport aux biopsies randomisées. L'EER manque de spécificité : les pathologies associées à un nodule hypoéchogène sont nombreuses :

– carcinome prostatique, atrophie prostatique, inflammation, foyer de prostatite aiguë, prostatite granulomateuse, prostatite tuberculeuse, PIN, lymphome primitif prostatique. (58)

3-3 Place de l'EER dans le dépistage :

Le dépistage du cancer de prostate à l'aide de l'EER doit être orienté vers la détection d'anomalies infracliniques, c'est-à-dire à un stade non palpable. Cependant l'EER ne peut être retenue à elle seule comme outil systématique de dépistage. Son intérêt réside donc dans le «guidage» des biopsies endorectales, où elle permet de contrôler précisément la position des prélèvements et de diriger spécifiquement des biopsies supplémentaires sur les plages hypoéchogènes. (120)

Le meilleur compromis serait d'associer TR, dosage du PSA et échographie endorectale puis recourir aux biopsies dont elle accroît les performances.

Tableau XVII: Sensibilité et spécificité des différentes combinaisons de recherche :

Combinaisons de recherche	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
EER+TR	77,9	63,6
EER+PSA.D>0,10	83,0	61,6
EER+PSA.D>0,15	81,1	75,5
TR+PSA.D>0,10	79,2	76,7
TR+PSA.D>0,15	77,4	83,0
EER+TR+PSA.S>0,10	75,0	81,5
EER+TR+PSA.D>0,15	73,1	86,6
EER ou TR	95,6	19,1
EER ou PSA.D>0,10	98,1	9,7
EER ou PSA.D>0,15	98,1	12,5
TR ou PSA.D>0,10	96,2	24,7
TR ou PSA.D>0,15	96,2	35,0
EER ou TR ou PSA.D>0,10	100	7,4
EER ou TR ou PSA.D>0,15	100	9,3

On constate que la combinaison : TR + EER + densité du PSA > 15% est la meilleur du point de vue spécificité.

4- L'examen doppler couplé a l'échographie endorectale

4-1 Résultats, performances et limites :

Les tumeurs prostatiques sont souvent hypervascularisées, en théorie, ces anomalies peuvent être détectées par le Doppler couplé aux ultrasons, et la détection d'une néovascularisation dans une zone suspecte hypoéchogène devrait améliorer la détection du cancer de prostate (Figures 49)

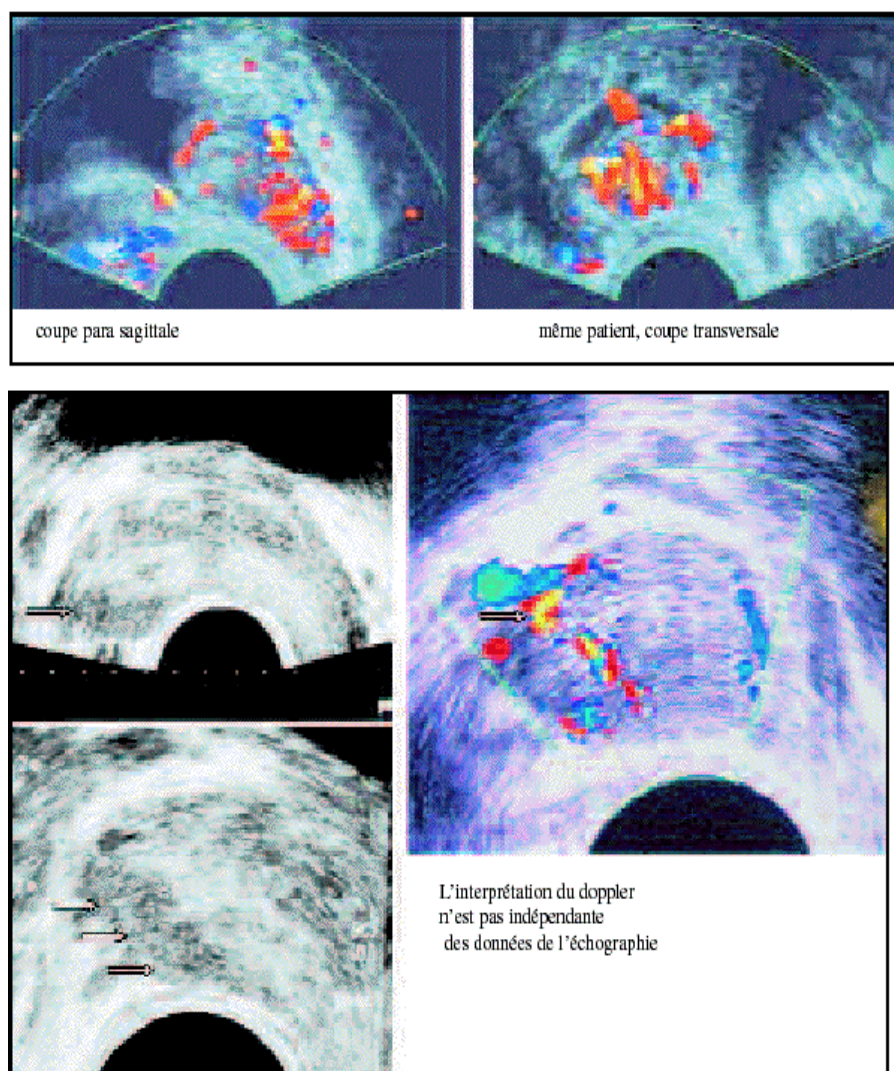


Figure 49 : Images hypoéchogènes et hypervascularisées d'un adénocarcinome prostatique.

D'autres pathologies sont associées à une hypervascularisation prostatique dont l'hypertrophie bénigne de la prostate et surtout les prostatites. Les limites de cet examen sont aussi liées au volume tumoral, car si celui-ci est important il n'existera pas d'hypervascularisation focalisée, accessible au Doppler, et les cancers volumineux ont tendance à perdre leur caractère hypervasculaire.

Pour certains, l'association d'une lésion hypoéchogène en échographie et d'une hypervascularisation au Doppler est associée à une lésion de haut grade. (58)

4-2 Place du doppler dans le dépistage :

L'échographie Doppler est plus performante si l'adénocarcinome prostatique est indifférencié avec un score de Gleason supérieur à 7.

Le Doppler serait intéressant pour les patients se présentant avec une faible élévation du taux de PSA, une prostate iso-dense, et une échostructure prostatique normale. Dans ce contexte très particulier le Doppler permettrait d'augmenter de 10 % le taux de détection de cancers prostatiques.

En pratique, l'intérêt du Doppler dans la détection du cancer, reste discutable. En outre, il n'apparaît pas indépendant des autres variables c'est-à-dire l'échographie, le toucher rectal et le taux de PSA. (58)

Le Doppler ne doit pas dispenser de biopsies systématiques en territoire non hypervasculaire.

Le Doppler peut légèrement augmenter la sensibilité des biopsies en permettant des prélèvements supplémentaires orientés, et limiter leur nombre chez les patients « à risque » qui ne sont pas candidats à une prostatectomie radicale et peuvent rentrer dans le groupe surveillance active.

Tableau XVIII : Modalités échographiques dans la détection du cancer de prostate.

Méthode de dépistage	Sensibilité %	Spécificité %	VPP%	VPN %
Ultra sons mode B	41,0	85	52,7	72
Doppler couleur seul	43,2	66,4	40,8	68,5
PSA élevé seul	69,5	66,1	52,4	80,1
Ultra sons mode B et Doppler couleur	56,8	61	44	73
Ultra sons mode B et PSA élevé	78	56	49	83
Doppler couleur et PSA élevé	79	46	44	80
Ultra sons mode B + Doppler couleur + PSA élevé	81,6	43,5	43,7	81,5

5– Principales évolutions des techniques ultrasoniques

Après l'enthousiasme des années 80 lié au développement de l'échographie endo-rectale de prostate, rapidement déçu par son manque de spécificité dans le cancer de prostate, les progrès technologiques ouvrent de nouveaux espoirs. (Tableau 19)

Tableau XIX: Evolution des techniques ultrasoniques appliquées à la prostate.

1968	Echographie endo-rectale (EER), mode B
1988	Biopsies transrectales
1989	Doppler couleur et EER
1993	Signal numérique digital
1995	Doppler puissance et EER
1996	3D et EER
1997	Produits de contraste

5-1 Ultrasons assistés par ordinateur

L'oeil ne pouvant différencier les 256 nuances de gris recueillies par l'échographie mode B, certains auteurs ont proposé l'utilisation de logiciels informatiques pour transformer ces nuances de gris en couleurs et améliorer la valeur prédictive des ultrasons. Sur une étude prospective, GIESEN a analysé les résultats de cet examen par rapport aux résultats des

biopsies prostatiques ; il rapporte un gain de sensibilité calculé à 75 % avec une spécificité de 78 % et une exactitude diagnostique dans 75 % des cas. (58)

5-2 Ultrasons trois dimensions :

SAUVAIN montre dans son étude que le Doppler pulsé associé à l'imagerie vasculaire tridimensionnelle améliore les valeurs prédictives positives et négatives de l'imagerie échographique dans le diagnostic initial du cancer prostatique. Il montre par ailleurs une corrélation entre le degré de vascularisation de la tumeur et le score de Gleason. L'estimation du nombre de micro vaisseaux en fonction de la colorimétrie au niveau de chaque pixel pourrait améliorer le diagnostic de cancer prostatique. (58)

5-3 Doppler « avec produit de contraste »

L'hypervascularisation diffuse ou focale constatée dans les tumeurs prostatiques suggère que les ultrasons couplés au Doppler avec injection de micro-bulles amélioreront la détection du cancer prostatique.

Ces travaux ont pour objectif l'amélioration du signal acoustique en utilisant des micro-bulles qui augmentent le signal de l'onde acoustique réfléchie.

Initialement le signal acoustique a été potentialisé grâce à l'utilisation de petites bulles d'air de diamètres 2 à 5 microns qui augmentent l'échogénicité du sang avec une relation linéaire entre la concentration de micro-bulles et l'intensité du signal.

Tableau XX : Les différents agents de contraste utilisés en échographie.

Classe des différents agents de contraste ultrasoniques

Micro bulles de gaz non encapsulées

Micro bulles de gaz stabilisé avec des particules de sucre

Micro bulles de gaz encapsulées (par des protéines, des lysosomes, ou des polymères)

Émulsions ou suspensions de microparticules

Agents de contraste à visée gastro-intestinale

6- La ponction biopsie trans-rectale échoguidée (PBR) :

Le diagnostic actuel du cancer prostatique repose dans 90% des cas, sur la ponction biopsie prostatique.

Jusqu'en 1980, la biopsie prostatique était réalisée chirurgicalement par voie périnéale ou trans-rectale, l'aiguille était guidée par un doigt intra-rectal. En 1981, on a proposé de guider l'aiguille périnéale par une échographie endorectale. Mais cette technique était imprécise du fait de l'éloignement de l'aiguille et de la sonde. Et ce n'est qu'en 1989 que HODJE propose la biopsie trans-rectale échoguidée largement utilisée actuellement. (120)

6-1 Technique de biopsie :

a- Indications :

Toute augmentation du PSA supérieur à 4 ng/ml et/ou toute anomalie au toucher rectal doivent conduire le praticien à proposer des biopsies de la prostate. Dans certains cas, le taux de PSA peut être interprété en fonction de l'âge du patient et une valeur de 3 ng/ml peut servir de référence chez les patients à partir de 45 ans ayant un risque familial de cancer de la prostate ou chez les patients d'origine afro-antillaise, selon les recommandations sur le dépistage du cancer de la prostate. Toute anomalie au toucher rectal reste une indication absolue à la réalisation de biopsies prostatiques : si le PSA est supérieur à 4 ng/ml, les biopsies seront indiquées de toute façon, quelque soit l'aspect de la prostate au toucher rectal. Pour les patients ayant un PSA inférieur à 4 ng/ml avec anomalie au toucher rectal, il a été démontré qu'un cancer peut être diagnostiqué dans 14 à 30% des cas. (56)

La présence de lésion prénéoplasique (PIN) ou de lésion atypique de type ASAP (atypic Small acinar proliferation) constitue une indication à rebiopsier le patient : entre 27 et 79% des patients ayant une lésion de PIN sur une série de biopsies prostatiques vont développer un cancer de la prostate. En cas de lésion ASAP, le taux de re-biopsies positives est d'environ 50%. (56)

b- Informations avant la biopsie :

Une explication claire doit être donnée au patient sur le bénéfice et sur les risques des biopsies de la prostate.

Les patients doivent être informés sur les points suivants :

- Les anticoagulants et le traitement par aspirine doivent être interrompus 15 jours avant avec un relais par héparine de bas poids moléculaire
- L'examen ne nécessite pas d'être à jeun
- Cet examen peut être réalisé sous anesthésie locale
- possibilité d'une antibioprophylaxie par fluoroquinolone pendant 24-48 heures.
- Un lavement rectal peut être préconisé avant les biopsies.
- Il peut exister après les biopsies une hématurie, une rectorragie, une hémospermie, une prostatite et un risque de rétention urinaire aiguë.
- Le patient ne doit pas hésiter à contacter l'hôpital ou son chirurgien en cas de problème. (56)

c- Préparation :

Un lavement rectal peut être préconisé le matin de l'examen. Son utilité n'a pas été prouvée. (56)

Certaines équipes proposent un lavement la veille et un lavement le matin de l'examen ainsi qu'une douche à base de bétadine en l'absence d'allergie.

L'antibiothérapie doit être maintenue 7 jours en cas de diabète, immunodépression et prostatique chronique. En cas de valvulopathie ou de prothèse valvulaire, un traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne est nécessaire. (56.20)

d- Technique :

* **Position du patient :** Le patient est installé en décubitus latéral ou en position gynécologique. La sonde d'échographie décontaminée est introduite (recouverte d'une protection) dans le rectum à l'aide d'un gel. (Figure 50)



Figure 50 : Réalisation d'une échographie endorectale en décubitus latéral.

***Réalisation de l'échographie:** Une échographie transrectale est alors réalisée avec un calcul du volume prostatique et une analyse des zones éventuellement hypoéchogènes et/ou hypervascularisées de la prostate périphérique.

*** Anesthésié :** L'anesthésie peut être proposée sous différentes formes :

- Anesthésie locale par l'application de gels de Xylocaine en intrarectal, anesthésie locale par injection périprostatique de Xylocaine, anesthésie au protoxyde d'azote ou anesthésie générale.

L'anesthésie locale semble être la méthode plus facilement utilisée surtout en cas de réalisation de plus de 6 biopsies prostatiques. En pratique, l'anesthésie périprostatique est réalisée à l'aide d'une aiguille de 22Gauge longueur 17,8cm. Une injection de 10ml de lidocaine à 0,5% ou 5 ml de lidocaine à 1% est réalisée en 4 points : bord latéro-prostatique à la base le long des pédicules vasculo-nerveux de chaque côté puis à l'apex.

Quelques variantes ont été décrites : deux injections aux niveaux des parties latéro-prostatiques à la base ou une seule injection médiane avec décollement de l'espace interprostato-rectal.

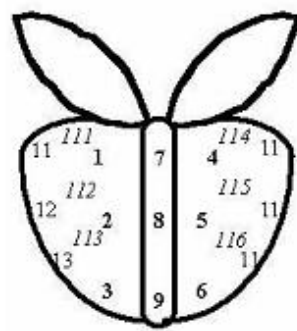


Figure 51 : L'anesthésie se pratique à 4 endroits : à l'angle prostate-vésicule séminale droite, à l'angle prostate-vésicule séminale gauche et à l'apex droit et gauche en regard des bandelettes neurovasculaires.

* **Réalisation des biopsies** : De façon classique, sont réalisées les biopsies périphériques allant de la base vers l'apex dans les lobes droit puis gauche. Les 6 biopsies en sextant selon la technique de Hodge sont réalisées en inclinant la sonde d'échographie de 45° par rapport à la verticale.

Des biopsies plus latérales se réalisent avec un angle de 110° par rapport à la verticale. Les biopsies de la zone de transition se réalisent en introduisant l'aiguille de biopsie dans la glande prostatique jusqu'à la limite entre la prostate périphérique et la prostate transitionnelle (cette limite est bien vue en échographie et chez les patients ayant une hypertrophie de cette zone).

* **Numérotation des biopsies** : L'intérêt de numéroté les biopsies réside dans la constitution d'une cartographie de la glande prostatique et donc dans la localisation de la tumeur prostatique. Il semble souhaitable que les carottes biopsiques soient numérotées et envoyées de façon distincte à l'anatomopathologiste avec les renseignements cliniques (stade clinique, PSA, volume prostatique, présence de zone échographiquement suspecte).



	Droit			Med	Gauche		
	Lat	TZ	Sext		Sext	TZ	Lat
Base	11	111	1	7	4	114	14
Milieu	12	112	2	8	5	115	15
Apex	13	113	3	9	6	116	16

Figure 52 : Exemple de cartographie prostatique expliquant les sites de biopsie en fonctions du nombre choisi. (56)

* **Analyse anatomopathologique** : L'ensemble des prélèvements doit être adressé à un anatomopathologiste pour analyse. Le rapport devra comporter le score de Gleason, le nombre de biopsies analysées, la longueur des biopsies, la longueur de tissu envahi, le statut de la capsule prostatique ou de la graisse périprostatique et l'envahissement des nerfs périprostatiques.

6-2 Résultats, performances et limites de la PBP échoguidée :

Le protocole de référence est celui décrit par Hodge en 1989 comprenant 6 biopsies en sextant : ces 6 biopsies sont localisées pour 3 d'entre elles dans la zone périphérique droite allant de la base à l'apex puis 3 dans la zone périphérique gauche allant de la même façon de la base à l'apex. Le taux de faux négatifs est estimé à 30%. Ce taux s'explique à la fois par le fait que le nombre de prélèvements est probablement trop faible mais aussi que ces biopsies ne permettent pas d'évaluer l'ensemble de la zone périphérique et n'inclut pas la zone centrale et la zone de transition. L'augmentation du nombre de biopsies a donc été proposée afin d'améliorer la 'rentabilité' du geste. (Figure 52 et 53)

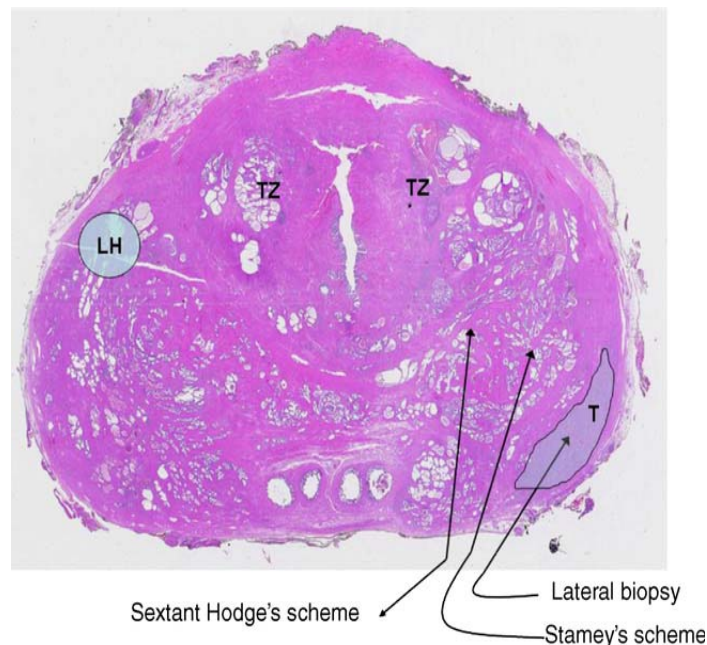


Figure 53 : Coupe histologique montrant un cancer de prostate intracapsulaire=T

Les flèches indiquent les directions des biopsies. La biopsie classique en sextant ainsi que les biopsies plus latérales ne sont pas dans les directions optimales pour détecter les cancers situés en position latérale sous capsulaire. Seules les biopsies latérales permettent de détecter le cancer de prostate.

LH= Lateral horn = site de prédilection des tumeurs. TZ= Zone de transition. (147)

Existe t il pour autant un risque de diagnostiquer un cancer non significatif ? Deux études récentes ont montré que des protocoles de biopsies en saturation (c'est à dire un nombre de 20, 30 ou 40 biopsies) n'augmentaient pas le taux de détection de tumeurs non significatives. (147.56)

a- Biopsies supplémentaires dans la zone périphérique (latérale) :

Dans un premier temps, le nombre de biopsies a été augmenté dans la zone périphérique dans sa partie la plus latérale et dans sa partie médiane (soient les biopsies 11 à 16 et les biopsies 7 à 9 présentées sur la figure 52).

Eskew et al ont de façon prospective augmenter le nombre de biopsies dans la zone périphérique (4 biopsies dans la zone la plus périphérique) et 3 biopsies sur la zone médiane soit un protocole à 13 biopsies. Par cette technique, ces auteurs rapportent une diminution du taux de faux négatif de 35% et que 88% des cancers diagnostiqués autrement que par les 6 biopsies en sextant l'ont été par les biopsies les plus latérales dans la zone périphérique. De la même façon, Presti et al (139) ont développé un protocole de 10 biopsies comprenant les 6 biopsies en sextant associées à 2 biopsies plus latérales dans chaque lobe : les biopsies les moins rentables sont les biopsies médianes 'classiques' du protocole de Hodge qui si elles sont omises ne diminuent le taux que de 1%. Les biopsies en sextant seules ont ignoré dans cette étude 20% des cancers. (56)

b- Biopsies supplémentaires dans la zone transitionnelle :

Faut-il biopsier la zone de transition en première ou en seconde intention ? Entre 10 et 20% des cancers se développent dans la zone de transition. La réalisation de biopsies dans cette zone augmente le taux de détection de 1,8 à 4,3% et peu d'études publiées supportent l'idée de la réalisation en première intention de ces biopsies. Certains auteurs (133) les recommandaient en cas de nouvelles biopsies ou en cas de volume prostatique important. En cas de rebiopsies, le taux de détection dans la zone transitionnelle pour Kettch (95) de 10%. Certains patients semblent avoir plus de risque d'avoir un cancer de la zone de transition : pour Lui et al (105), les patients ayant un PSA moyen de 32ng/ml, un toucher rectal normal et une suspicion de cancer, ont un taux de 53% de cancer dans la zone de transition uniquement. (56)

c- Protocole de biopsies en saturation :

Des protocoles de biopsies en saturation ont été proposés par Stewart et al pour les patients ayant une première série de biopsies négatives : il s'agissait de réaliser entre 14 et 45 biopsies sous anesthésie générale chez 224 patients. Le taux de détection global de cancer était de 34%. (56)

Cependant, il a été démontré que la réalisation, en phase initiale, du protocole en saturation n'améliore guère la détection du cancer de prostate. (147)

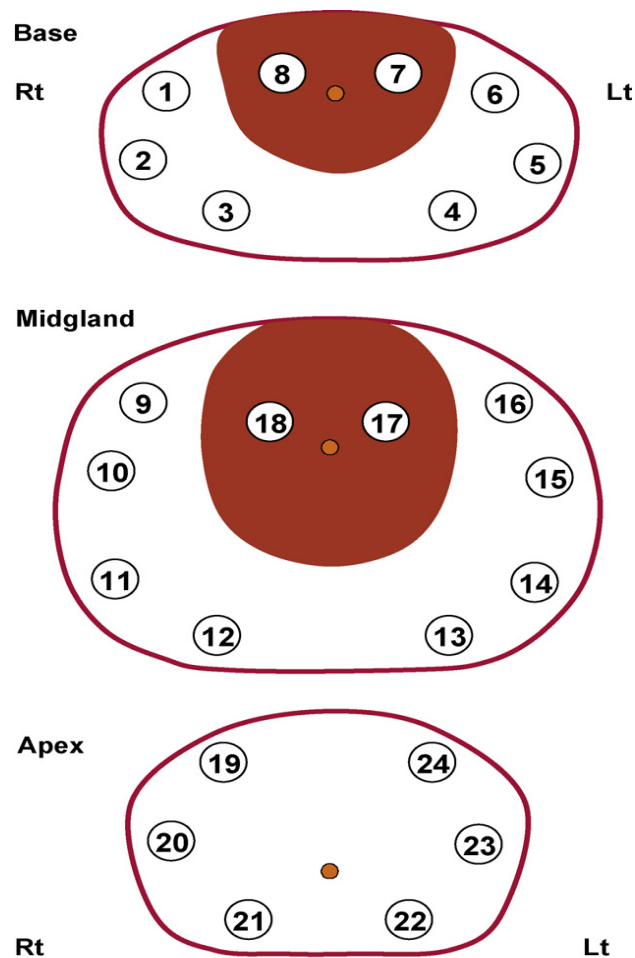


Figure 54 : localisations des biopsies en saturation. (76)

d- Biopsies en fonction du volume prostatique :

Faut-il augmenter le nombre de biopsies en fonction du volume prostatique ? Uzzo et al (153) ont rapporté que le taux de détection du cancer était de 23% pour les prostates dont le volume était supérieur à 50 cc contre 38% en cas de volume inférieur à 50 cc en utilisant le protocole des 6 biopsies en sextant. Levine et al (103) ont montré des chiffres équivalents avec des taux de 43%, 27% et 24% en cas de volume prostatique inférieur à 30 cc, de 30 à 50 cc et de plus de 50 cc avec un protocole de 6 biopsies en sextant. Applewhite et al (12) ont utilisé une technique de 13 biopsies (Eskew) et ont obtenu un taux de détection de 50%, 41% et 31% en cas de volume de moins de 30 cc, de 30 à 50 cc et de plus de 50 cc.

e- Biopsies en fonction du TR :

Le nombre de biopsie peut il être simplement de 6 en cas de toucher rectal anormal ? Le protocole de 21 biopsies permet de conclure que les 6 biopsies en sextant ne sont pas suffisantes pour diagnostiquer tous les patients, que 12 biopsies sont nécessaires mais que de réaliser des biopsies de la zone de transition n'est pas utile (Tableau 21). En cas de toucher rectal anormal, environ 10% des patients peuvent avoir un cancer de la zone de transition et un protocole extensif doit être proposé (21 Biopsies). (56)

Tableau XXI : En cas de toucher rectal anormal, le protocole de 6 biopsies est insuffisant pour diagnostiquer l'ensemble des cancers : 12 biopsies sont nécessaires. (56)

%de patients détectés	6 BP (sextant)	12 BP (sextant+Lat)	18 BP (sextant+Lat+ant)	21 BP (sextant+Lat+ant+med)
T1c	62%	85%	98,6%	100%
T2-3	85%	98,5%	98,5%	100%

En conclusion :

- La technique en saturation en phase initiale n'améliore pas le taux de détection du cancer de prostate. (56.147)
 - Aucun bénéfice n'est retenu en pratiquant plus de 12 biopsies. (147)
 - Le protocole en sextant a un même pourcentage de détection du cancer par rapport au protocole de 12 biopsies, chez les patients ayant un PSA > 10 ng/ml et un toucher rectal subnormal. (147)
 - Le protocole à 12 biopsies semble être le plus raisonnable à utiliser. (147)
 - En cas de taux de PSA qui persistent élevés après une première série de biopsies négatives, le protocole en saturation (24 biopsies) est la méthode à préférer en matière de rebiopsies (2ème série de biopsies). (147)
-
-

–Jusqu'à présent, on ne dispose pas de critères bien établis pour définir avec exactitude quand faut-il recourir à une deuxième série de biopsie chez les sujets ayant des valeurs de PSA qui persistent élevées. (147)

6-3 Complications :

Les complications des biopsies de la prostate sont l'hématurie macroscopique, les rectorragie, l'hémospermie, la rétention urinaire, la prostatite et le malaise vagal.

L'hématurie est la complication la plus fréquente des biopsies prostatiques présente dans plus de 50%.

Il est possible de voir par échographie un saignement dans la vessie durant la biopsie.

L'indication du sondage et du lavage n'est posée qu'en cas d'hématurie avec caillots. La majorité des hématuries après les biopsies disparaît en 2 ou 3 jours sauf chez les patients sous anticoagulant.

L'urétrorragie est liée à la réalisation de biopsies dans l'urètre ou à son contact. Elle peut être observée en cas de biopsies de la zone périphérique médiane (figure 3 biopsies 7, 8 et 9). La rectorragie est fréquente. Un toucher rectal à la fin de l'intervention permet d'en évaluer l'importance.

La rectorragie importante est rare. Le traitement peut inclure soit la mise en place d'une sonde avec un ballonnet gonflé permettant une compression de la prostate, soit une rectoscopie avec hémostase élective.

Les complications infectieuses sont évaluées à 2,5% dans la littérature. L'utilisation de l'antibioprofylaxie a permis la réduction des infections post biopsies.

La tolérance des biopsies prostatiques a nettement été améliorée par l'anesthésie périprostatique en particulier pour les protocoles comprenant plus de 6 biopsies. La pratique de biopsies de la zone périphérique médiane entraîne plus de complications: des biopsies proches de l'urètre sont plus douloureuses et risquent d'entraîner une urétrorragie. (56)

Récapitulation : Le diagnostic de cancer de la prostate nécessite la réalisation de biopsies prostatiques. Le guidage échographique et la ponction transrectale se sont imposés.

La réalisation de 6 biopsies en sextant apparaît insuffisante car le taux de faux négatif apparaît trop important et pourrait être réduit par l'augmentation de biopsies dans la zone périphérique et par la réalisation en première ou en seconde intention de biopsies dans la zone de transition. L'anesthésie locale tendra elle aussi à devenir un standard car elle permet de réaliser des biopsies en ambulatoire et parce qu'elle améliore la tolérance des patients à ce geste. (56)

7- Place de la Spectroscopie par résonance magnétique de la prostate : (128).

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (IRMS) est une méthode non invasive, de détection in vivo et in vitro de métabolites actifs, autres que l'eau, utilisés comme marqueurs. Elle s'obtient au moyen d'un appareil de résonance magnétique, qui utilise la même chaîne de radiofréquence et les mêmes antennes qu'un appareil d'IRM, mais l'information recueillie est de nature biochimique. Cette information est couplée à l'imagerie IRM anatomique de l'organe étudié.

7-1- Résultats et performances de la méthode :

Les métabolites étudiés pour la prostate existent dans le cytosol de la cellule et les canaux extracellulaires. Les métabolites les plus utiles dans la pathologie prostatique sont la choline, la créatine et le citrate se trouvant respectivement sur l'échelle ppm à 3,2 ; 3 et 2,6. Les travaux de Costello (43) ont montré que la glande prostatique sécrète et stocke des quantités importantes de citrate.

La décroissance du taux de citrate dans le cancer prostatique est due à la diminution de capacité de sécrétion du tissu cancéreux.

Biochimiquement, la baisse du citrate dans le cancer de la prostate est liée à la variation du taux de zinc, élevé dans le tissu sain et bas dans le cancer de la prostate ; la présence de hauts niveaux de zinc inhibant l'oxydation du citrate dans le cycle de Krebs. Le citrate est cependant également réduit dans la prostatite, dans l'hémorragie post biopsique ou toute condition qui entraîne une réduction de l'anatomie canalaire et du flux circulant riche en citrate circulant.

La choline est un important composant de la membrane cellulaire, ce qui explique son augmentation en cas de prolifération cellulaire, mais aussi en cas de destruction (nécrose). L'élévation de la choline dans le cancer prostatique est due à la prolifération des cellules et à leur dédifférenciation. Mais d'autres métabolites ont été découverts : polyamines, myo-inositol taurine, le plus intéressant apparaît être le polyamine qui est élevé dans le tissu périphérique et l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et très réduit dans le cancer.

On obtient, au décours de la séquence de spectroscopie, non pas une image spatiale, mais un spectre qui est un graphique comportant en abscisses les différentes fréquences caractéristiques des métabolites de l'organe étudié, et en ordonnées leur amplitude (Fig. 55 : Spectre normal)

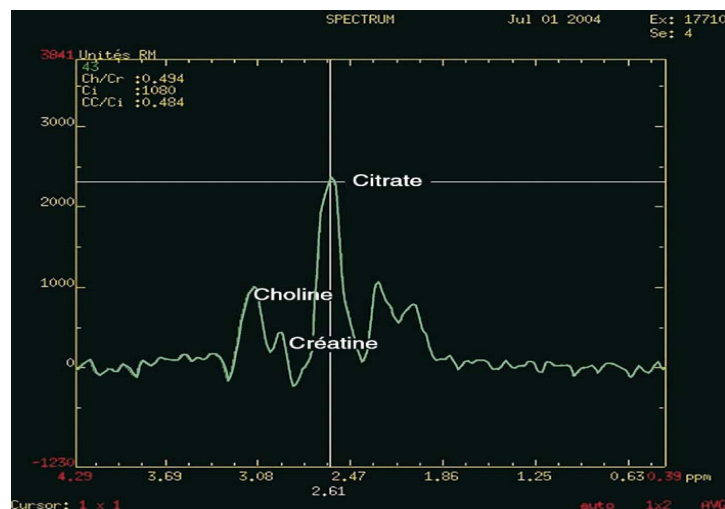


Figure 55 : Graphique comportant, en abscisses, les variations de fréquences des métabolites (choline : 3,20, citrate 2,60) et en ordonnées, leurs concentration.

Les données métaboliques sont superposées sur les coupes anatomiques sous forme de grilles d'analyses constituant donc une combinaison de l'imagerie métabolique et de l'imagerie anatomique (Fig. 56).

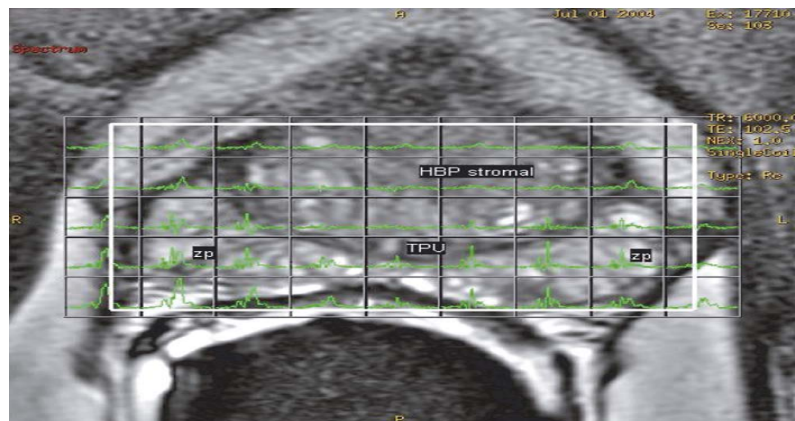


Figure 56 : Les données métaboliques superposées à l'IRM morphologique.

La spectroscopie du cancer se caractérise par deux points : (Figure 57) une chute du taux de citrate due à la perte de la capacité de synthèse du citrate à cause de la modification du tissu sécrétoire. Ce taux de citrate peut être aussi réduit par la prostatite ou l'hémorragie post biopsie.

Une élévation du taux de choline due à la prolifération de cellules cancéreuses à la place du tissu sécrétoire.

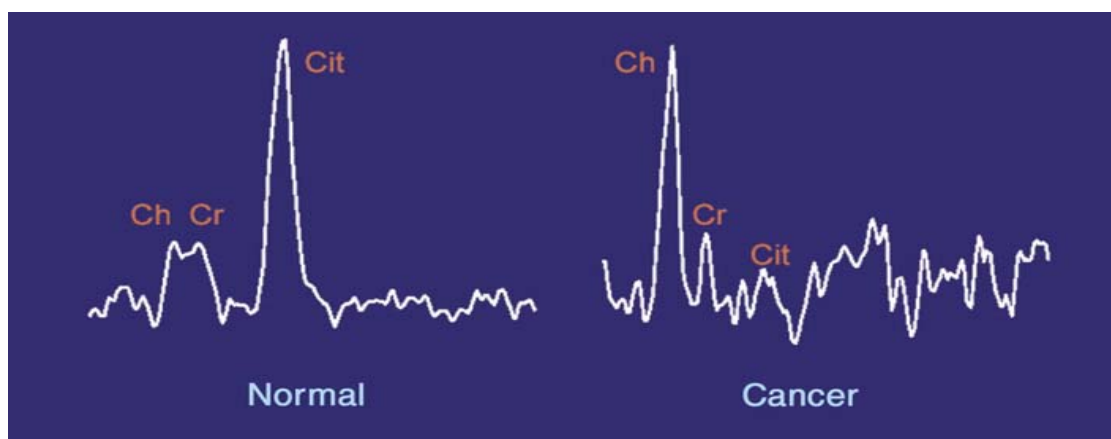


Figure 57 : Spectre du cancer de la prostate. Chute du citrate. Elévation de la choline.

Le rapport choline + créatine/citrate apparaît comme le ratio le plus fiable pour différencier cancer, périphérie normale et HBP. La valeur de ce rapport dans la prostate périphérique normale est de $0,22 \pm 0,013$. Il peut être éventuellement ajusté avec le rapport

Cho/Cr22. Les spectres de choline et de créatine peuvent être inséparables. L'inclusion de créatine dans le ratio n'est pas considérée comme une source potentielle d'erreur car la créatine reste à un niveau relativement constant dans le tissu sain et le tissu cancéreux.

Le cancer est : –possible si ce rapport est supérieur à 2 déviations standards (DS) au-dessus de la normale, soit $> 0,75$;

- identifié si le rapport est supérieur à 3 DS ; $> 0,86$;
- au-dessous de 0,75, le tissu est considéré comme normal.

Les spectres obtenus peuvent aussi être classés en cinq types en fonction des rapports respectifs de citrate et de choline :

- type 1 : aspect normal ;
- type 2 : aspect probablement normal ;
- type 3 : égalisations des spectres de choline et de citrate, aspect équivoque ;
- type 4 : aspect probablement cancéreux ;
- type 5 : aspect de cancer avéré avec chute du taux de citrate et très forte ascension du

taux de choline. (Fig. 58). Ce scoring permet de distinguer le malin du bénin avec une fiabilité de 88 % et un indice K de variabilité interobservateur de 0,80.

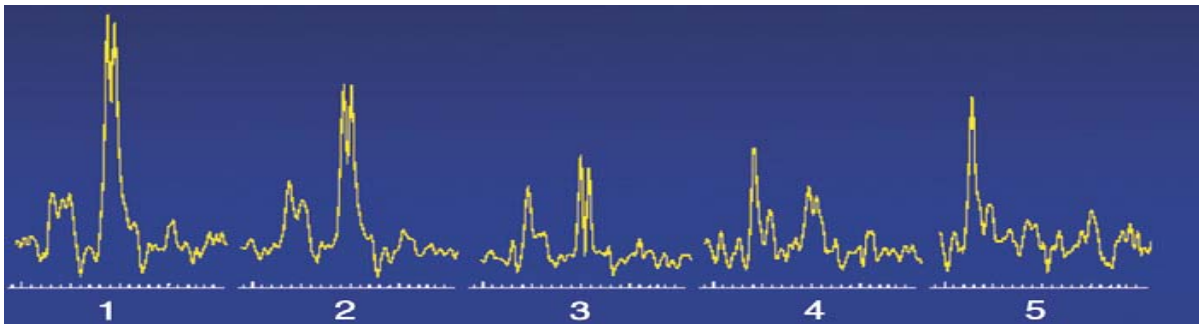


Figure 58 : Spectres métaboliques standardisés de la prostate périphérique, du normal au pathologique, cotés de un à cinq.

1. Tissu sain ;
 2. tissu probablement sain ;
 3. tissu équivoque ;
 4. cancer probable ;
 5. cancer.
-

7-2- Rôle de l'imagerie par résonance magnétique spectroscopique dans le diagnostic du cancer de la prostate :

Les patients à biopsies négatives et à PSA en ascension, à haut risque de cancer de la prostate, sont en nombre croissant du fait du manque de spécificité du PSA et de l'échographie endorectale.

Par ailleurs, le rendement des rebiopsies échoguidées (transrectal ultrasound : TRUS) décroît au fur et à mesure des séries. Il passe ainsi de 23 % à la première série à 17 %, 11 %, 8 % et 0 % de la deuxième à la cinquième séries dans l'étude de Zackrisson (157).

L'amélioration de ce rendement passe par deux solutions : soit améliorer le nombre de sites de prélèvements (biopsies systématisées pouvant aboutir à la biopsie de saturation) ; soit améliorer la détection du cancer et cibler les biopsies sur les zones suspectes.

Les premières séries couplant IRM endorectales et biopsies ciblées ont rapporté des résultats à 83 % de sensibilité et à 50 % de valeur prédictive positive. Cependant, les hyposignaux T2 de la glande périphérique ne sont pas spécifiques du cancer et peuvent être dus à différentes causes : prostatite, hémorragie postbiopsie.

Plusieurs équipes ont donc entrepris d'utiliser la détection du cancer par la spectroscopie IRM sur les hyposignaux de l'IRM T2, mais également sur les voxels iso-intenses en IRM et positifs à la spectroscopie. Puis de transposer les résultats de l'IRM spectroscopique sur l'échographie pré biopsique réalisée dans un second temps.

Trois séries de travaux récents (6) adoptant cette méthodologie montrent des résultats intéressants chez ces patients à biopsie négative et à haut risque de cancer de prostate avec une valeur prédictive positive moyenne de 70 % et une valeur prédictive négative moyenne à 91 % (Fig. 59-60).

Dans la série de Prando (138), le taux de détection est de 4 % pour les biopsies systématisées et de 44 % pour les biopsies guidées.

Beaucoup de cancers non diagnostiqués à la biopsie systématisée avaient une localisation médiane, ou concernaient des prostates de gros volume.

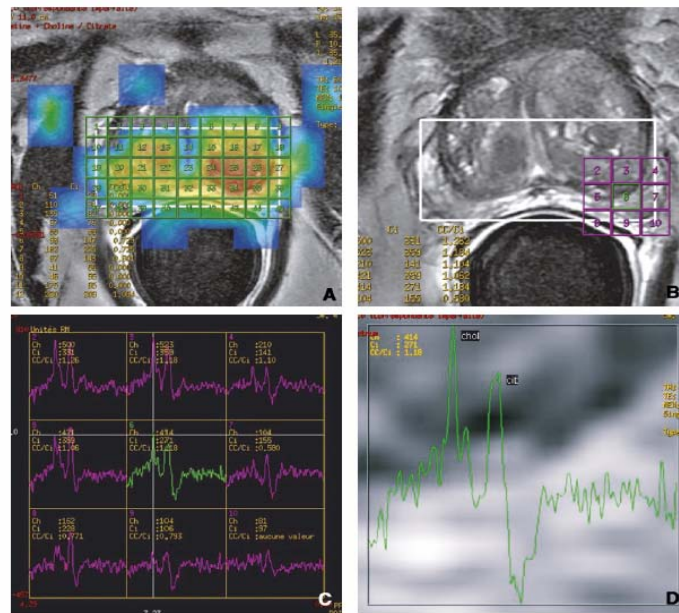


Figure 59 : Patient de 60 ans, prostate specific antigen (PSA) à 12 ng/ml.

Deux précédentes séries de biopsies négatives : concentration de choline élevée à la jonction transition périphérie gauche (zone en rouge) ; isosignal à l'IRM morphologique de la prostate périphérique ; analyse métabolique sélective montrant des spectres de type 4 avec rapport choline/créatine/citrate à 1,18, soit plus de 3 déviations standards (DS) au-dessus de la normale. La biopsie ciblée sur cette zone retrouve un adénocarcinome Gleason 3+4.

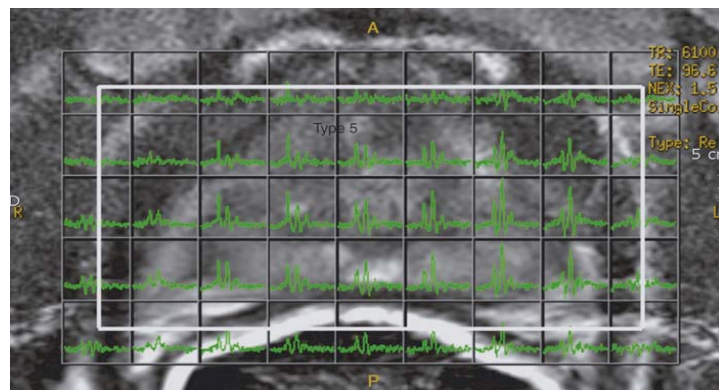


Figure 60 : Patient de 69 ans ; prostate specific antigen (PSA) à 20 ng/ml, deux séries de biopsies négatives.

Spectroscopie montrant des spectres de type 5 avec effondrement du citrate à l'apex antérieur droit. Les biopsies ciblées retrouvent un adénocarcinome Gleason 4+4.

Limites de la méthode :

La transposition des résultats de l'IRM spectroscopique à l'échographie est une procédure manuelle, difficile, se basant sur des repères anatomiques sources d'erreurs de localisations. Ces difficultés expliquent que plusieurs équipes commencent à développer les biopsies directement sous IRM.

La spectro-IRM comporte également un taux de faux positifs incompressible, expliqué depuis les travaux de Shukla-Dave (148) par la présence de foyers de prostatite chronique, donnant une signature spectroscopique proche de celle du cancer.

Une autre limite de l'IRM spectroscopique est la résolution spatiale du voxel de base à 0,34 cm³ (soit 6,9 mm de côté) permettant de détecter la présence de foyers cancéreux significatifs (supérieure à 0,5 ml), mais pouvant entraîner des faux négatifs avec les foyers de plus petite taille, du fait de phénomènes de volume partiel.

IV–Le dépistage du cancer de prostate est-il justifié ?

–Peut-on ou doit-on dépister la maladie ?

Le dépistage nécessite la réalisation d'un examen à la fois sensible, spécifique aux stades précoces de la maladie, peu invasif, avec une prévalence suffisante de la pathologie et surtout un traitement efficace. Cette approche est en pleine expansion, soutenue par une volonté politique affichée en Europe et aux états Unis. En effet, un dépistage à un stade précoce augmente de façon significatif les périodes de rémission complète et la survie du patient dans de bon nombre de cas. (97)

Si le dépistage du cancer du col utérin et du cancer du sein fait dorénavant parti du paysage quotidien, Qu'en est-il du dosage du PSA pour le dépistage du cancer de la prostate ? Quand on aborde le thème du dépistage, il convient de distinguer le dépistage de masse du dépistage individuel. Si ces deux modes de dépistage ont en commun la pratique d'un examen afin de déceler de façon précoce c'est-à-dire avant les premiers symptômes une pathologie, le premier s'adresse, comme on l'a déjà vu, de manière systématique à l'ensemble d'une population cible et est le fruit d'une volonté politique en matière de santé publique alors que le deuxième est un dépistage au cas par cas pouvant résulter soit de la pratique professionnelle du praticien vis-à-vis de son patient en raison d'un contexte médical favorisant l'apparition de la maladie recherchée soit de la demande du patient lui-même ou au décours d'une consultation médicale.

Tout d'abord, et afin de savoir si le cancer de la prostate se prête à un dépistage de masse, il faut que ce dernier réponde selon l'OMS, aux critères de dépistage (détaillés antérieurement), édictés en 1970 par Wilson et Jangner. Ces critères sont au nombre de dix et sous-entendent que le dépistage de cette maladie :

- S'adresse à une affection fréquente.
- La pathologie est responsable d'une morbidité et ou d'une mortalité conséquente.
- L'histoire naturelle de l'affection à dépister est connue.

–L'outil de dépistage appliqué doit avoir une sensibilité et une spécificité suffisante pour limiter le nombre de faux positifs ou négatifs.

–Il doit être d'application aisée.

–Facilement réalisable sur la population à dépister.

–La maladie une fois dépistée doit être traitée de manière efficace.

–Doit être soumis à évaluation.

–Intégrer des données économiques. (97.120)

Le fait de reprendre en bref ces critères à ce stade de la discussion, s'intègre dans le but de peser le pour et le contre d'une éventuelle démarche de dépistage que ce soit dans le cadre d'un dépistage de masse ou individuel.

1 – Arguments « CONTRE » :

- ▲ Bien que le cancer de la prostate soit le cancer masculin le plus fréquent après 50ans et la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme dans les pays industrialisés, le problème de santé public qu'il pose est à modérer puisque sur un tiers des hommes présentant des cellules cancéreuses prostatiques, seuls 8% d'entre eux développeront un cancer cliniquement significatif et moins de 5% en mourront. (97)
 - ▲ Le cancer de prostate est encore bien méconnu et notamment, le passage du stade latent au stade symptomatique puisque l'on ne sait toujours pas discriminer les tumeurs qui feront courir un risque vital immédiat au patient de celles qui n'entraîneront pas le décès de la personne. (97)
 - ▲ Les différentes études menées et publiées sur le cancer de la prostate n'ont pas apporté la preuve que les hommes, non symptomatiques, dépistés par un toucher rectal et/ou par le dosage du PSA aient une espérance de vie et/ou une qualité de vie supérieure aux personnes non dépistées et non traitées. (97)
-
-

–La morbidité des traitements curatifs à disposition pour le cancer de la prostate est non négligeable puisque l'impuissance et/ou l'incontinence entraînent une baisse de la qualité de vie des personnes traitées.

- ▲ Le PSA est un marqueur d'organe et non de pathologie, cependant, une valeur seuil lui est attribuée pour recommander la réalisation de biopsies.

L'utilisation du PSA pour le dépistage du cancer de la prostate est paradoxale : plus on abaisse sa valeur seuil pour réaliser des biopsies, plus on augmente la probabilité de diagnostiquer un cancer, mais aussi la probabilité de diagnostiquer un cancer ayant des caractéristiques favorables, c'est-à-dire peu menaçant pour le patient. (125)

- ▲ Le dépistage du cancer de la prostate est régulièrement suspecté d'engendrer une morbidité psychologique propre. L'anxiété liée au cancer de la prostate semble fluctuer dans le temps selon la survenue d'événements anxiogènes ou l'existence d'une incertitude, augmentant avant ces épisodes et décroissant après eux. L'anxiété des hommes de plus de 55 ans dits « à risque de cancer de la prostate » reste faible (10–15 %). En revanche, de nombreuses études ont montré que le niveau d'anxiété était significativement plus élevé (50 %) pour les patients se présentant au dépistage du cancer de la prostate et que leur motivation principale était de trouver un apaisement au travers de ce dépistage. Si le niveau global d'anxiété diminue après un résultat négatif, il faut noter qu'il ne revient pas au niveau qui était le sien avant dépistage (20–36 %). (125)

Ces résultats sur l'anxiété ne sont d'ailleurs pas spécifiques au cancer de la prostate, toutes les mesures de dépistages des cancers étant responsables d'effets secondaires à court terme, et ce n'est donc pas un alibi pour pointer du doigt le cancer de prostate spécifiquement.

- ▲ Le dépistage du cancer de prostate par le dosage du taux de PSA total est pratiqué de manière courante. Cependant, la spécificité des PSA totaux en tant que marqueur du cancer baisse à mesure que des biopsies prostatiques sont réalisées.
-
-

Les différentes formes des PSA ont été analysées, (PSA libre, kallikréines 2, nicked fPSA), ainsi que d'autres paramètres dont un modèle de base (comprenant l'âge, l'examen clinique, l'échographie endorectale, les résultats des précédentes biopsies) afin d'étudier leur validité intrinsèque pour prédire la positivité des biopsies.

Les résultats résumés dans le (Tableau 22) montrent que les PSA totaux n'ont pas une validité suffisante pour prévoir la positivité des biopsies. L'association des autres dosages permet d'augmenter cette validité (en termes d'aire sous la courbe : ROC) mais reste un peu décevante. (42)

Tableau XXII: Résultats comparatifs des différente formes de dosage.

Modèle	ROC (intervalle de confiance 95%)
Log tPSA alone	0,496 (0,431–0,560)
Modèle de base + log tPSA	0,724 (0,667–0,781)
Modèle de base + log fPSA	0,729 (0,672–0,785)
Modèle de base + %fPSA	0,760 (0,706–0,815)
Modèle de base + log hk2	0,760 (0,707–0,813)
Modèle de base + log intact fPSA	0,735 (0,679–0,792)
Modèle de base + log nicked fPSA	0,740 (0,685–0,795)

- ▲ Mais le sujet essentiel d'affrontement n'est pas réellement le coût du dépistage, il ne s'agit pas plus du risque de complications directes des biopsies, ni de la charge psychologique que le dépistage fait peser sur les patients. Non, l'argument central du débat est celui du « surdiagnostic ». Or, comment, à la fois, défendre cet argument et réfuter que les cancers de la prostate dépistés sont traités de façon excessive aujourd'hui ? Mais n'existe-t-il pas confusion de deux termes ? Celui de « diagnostic » et celui de « traitement » ? On peut, sans polémique, assimiler « diagnostic » à « recherche de connaissance » sur un patient. Ainsi, parler de « surdiagnostic » serait parler de « connaissance excessive », notion peu défendable au décours d'une démarche scientifique.
-

En revanche, sans plus de polémique, on peut assimiler « traitement » à « recherche d'intervention » sur le cours naturel d'une maladie.

Parler de « surtraitement » devient donc tout à fait justifié, comme on peut parler d'intervention excessive. Le problème engendré par le dépistage du cancer de la prostate est alors circonscrit, non à la connaissance, mais à l'utilisation que l'on en fait. (125)

Nous sommes donc confrontés à une situation nouvelle et déroutante où le diagnostic d'une maladie ne doit pas s'accompagner de l'application systématique d'un traitement. Il nous faut à la fois rééduquer nos patients dans leurs attentes et nous même en tant que médecins dans nos pratiques. Ce n'est qu'alors que le dépistage de masse pourra être unanimement accepté. (125)

2- Arguments « POUR » :

Depuis l'avènement du dosage massif de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), le cancer de la prostate est devenu un problème majeur de santé publique. Bien que le cancer de la prostate soit devenu le cancer le plus fréquent et la 2^e cause de mortalité par cancer chez l'homme (après le cancer du poumon) la question du dépistage systématique n'en reste pas moins controversée. En Europe et aux États-Unis, aucun organisme de santé publique n'a émis de recommandations encourageant un dépistage systématique pour le cancer de la prostate, attendant les résultats des études prospectives randomisées en cours comme l'ERSPC (European Randomized Study of screening for Prostate Cancer), l'étude PLCO aux États-Unis (Prostate Lung Colon Ovary) et le Quebec Randomized Screening Study. (79)

- ▲ Près de 40 000 nouveaux cas de cancer de La prostate sont diagnostiqués chaque année en France. On impute jusqu'à 10 000 décès par an au cancer de la prostate, deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme. Rare avant 50 ans sauf en cas de risque ethnique, la fréquence de ce cancer augmente fortement ensuite ; plus de

75 % de nouveaux cas sont découverts à partir de 65 ans. Il s'agit donc d'un problème de santé publique important. (42)

- ▲ L'objectif principal du dépistage est de diminuer la mortalité spécifique due au cancer de la prostate, sachant que ce dernier est curable s'il est diagnostiqué à un stade localisé.

Une baisse de la mortalité spécifique est démontrée de façon significative entre 1993 et 1999 au Tyrol (19) après introduction d'un programme de dépistage de masse (dosage annuel du PSA entre 45 et 75 ans), en parallèle d'un recul moins marqué dans le reste de l'Autriche.

Ainsi, en 1998, dans la population des hommes âgés de 40 à 79 ans, seuls 57 % des décès attendus par cancer de la prostate sont survenus (30 au lieu de 52) et 68 % en 1999 (37 au lieu de 55). Cependant, l'aspect économique et psychologique du dépistage n'est pas pris en compte. (79)

Roberts (146) mena une étude rétrospective sur la mortalité spécifique entre 1980 et 1997 dans le comté d'Olmsted autour de la Mayo Clinic prenant en compte les conséquences de l'arrivée du dosage du PSA en 1992. À compter de cette date, bien qu'aucun programme de dépistage systématique ne fût établi, le PSA fut néanmoins utilisé de façon massive. Cette étude a été menée grâce à une revue exhaustive des certificats de décès. Le taux de mortalité spécifique du cancer de la prostate était de 25,8/ 100 000 entre 1980–1984 et de 19,4/100 000 durant la période 1993–1997. Cela représente une baisse de 22 % de la mortalité spécifique initiée à partir de la date d'introduction du PSA. (79)

La première étude randomisée de dépistage menée par l'équipe de Labrie au Québec (101) a débuté en 1988 incluant plus de 46 000 patients âgés de 45 à 79 ans. Dans le groupe dépisté le TR n'était effectué que lors de l'inclusion. Le PSA était réalisé annuellement avec un seuil de positivité fixé à 3 ng/ml. Les résultats publiés montrent 74 décès dus au cancer de la prostate dans le groupe contrôle comprenant 14 231

patients et seulement 10 décès dans le groupe dépisté sur 7 348 patients, soit une baisse significative de la mortalité de 62 %.

- ▲ Durant l'étude de Roberts (146) entre 1980 et 1997, il a été montré une nette diminution de l'âge au moment du diagnostic passant de 71,3 à 66,8. (79)
- ▲ Sur la base de ces données encourageantes, deux larges programmes d'étude randomisée ont été mis en place afin de démontrer le gain de survie secondaire au dépistage : l'ERSPC en Europe et PLCO aux États-Unis. L'étude PLCO a débuté aux États-Unis en 1992 incluant 74 000 hommes âgés de 55 à 74 ans. La surveillance du groupe dépisté se fait sur le PSA total (valeur-seuil à 4 ng/ml) et le TR. Les résultats préliminaires montrent que 70 % des cancers de la prostate diagnostiqués sont des cancers localisés. (53)

Huit pays européens (Belgique, Finlande, France, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suède et Suisse) participent au programme ERSPC visant à montrer une réduction d'au moins 20 % de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans. 181 000 hommes de 50 à 74 ans ont été inclus avec une surveillance du PSA total tous les 2 ans ou tous les 4 ans selon les pays investigateurs. La valeur seuil du PSA indiquant les biopsies est fixée à 3 ng ml⁻¹. (54) Des résultats préliminaires montrent de façon significative un nombre de cancers de la prostate détectés plus élevé dans le groupe dépisté avec une majorité de cancers de la prostate localisés (75 %) accessible au traitement curatif.

En Finlande, ce pourcentage atteint 85 % dans le groupe dépisté contre 60 % dans le groupe-témoin. Seulement 0,6 % des cancers de la prostate dépistés sont métastatiques alors que 25 % étaient métastatiques avant les débuts du dépistage par PSA. (112)

– Depuis que la pratique du dosage des PSA à des fins diagnostiques est entrée dans les mœurs, en 1987, le nombre de cancers de prostate diagnostiqués n'a cessé d'augmenter, et la proportion de tumeurs à un stade avancé a diminué, les cancers étant diagnostiqués à un stade beaucoup plus précoce. Une étude monocentrique a

repris les 3 364 cas de cancer de la prostate diagnostiqués entre 1987 et 2005. Durant cette période, le nombre de tumeurs diagnostiquées avec extension extracapsulaire a diminué, celui de tumeurs intraprostatiques a augmenté. (60) (Figure 61)

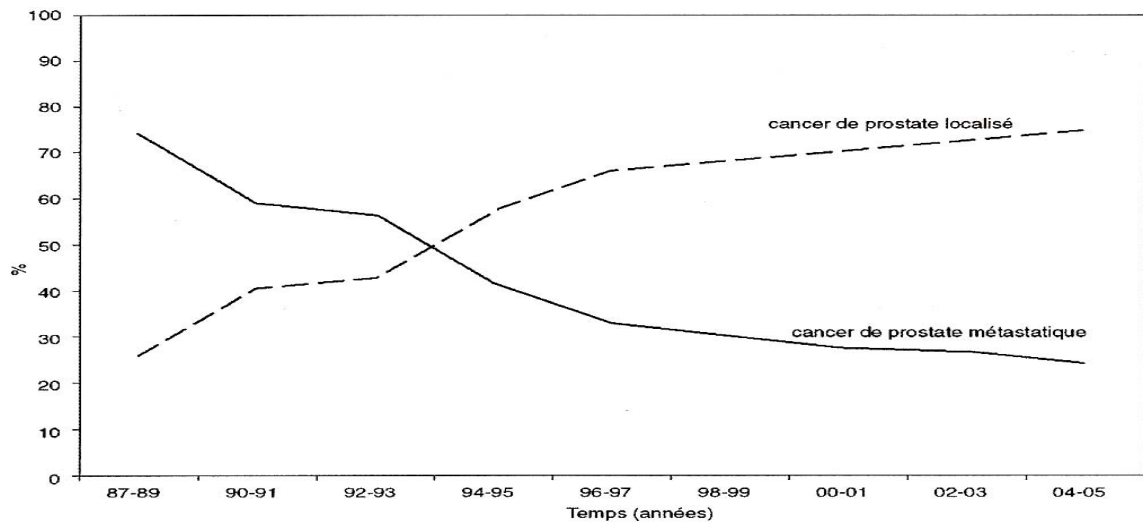


Figure 61: Evolution épidémiologique du type de cancer de prostate diagnostiqué depuis l'introduction du PSA dans la pratique clinique.

- ▲ Le dépistage de masse du cancer de La prostate par dosage annuel des PSA est en place dans de nombreux pays industrialisés. Le coût de cette méthode de dépistage est une question de santé publique. Une étude japonaise a démontré, sur la base des programmes de dépistage annuel en place, la faisabilité d'une modulation individuelle de la fréquence du dosage des PSA en fonction de la valeur obtenue (Tableau 23). Les PSA sont dosés tous Les deux ans lorsque le résultat est inférieur à un certain seuil. Cette approche a permis une amélioration du rapport coût/efficacité. (42)

Tableau XXIII: Résultats en termes de coût/efficacité. (42)

Stratégie	Taux accumulé de détection du cancer	Taux de maladie localisée	Coût\$	Efficacité	Coût /efficacité
Annuelle	10,36%	93,10%	1171,7	17,151	68,32
Biennale si PSA<1	10,36%	92,98%	1113,5	17,150	64,92
Biennale si PSA<2	10,36%	92,82%	1090,5	17,150	63,58
Biennale si PSA<3	10,35%	92,66%	1086,8	17,150	63,37
Biennale si PSA<4	9,66%	92,56%	1087,5	17,149	63,41

En plus de cela, le dosage biennal du PSA réduit le risque de diagnostic au stade métastatique de 48,9%, ce qui permet de réduire significativement la mortalité par cancer chez les sujets jeunes et représenter ainsi un excellent prérequis pour défendre la stratégie de dépistage. (78)

- ▲ Outre les PSA, de nombreux outils ou indicateurs sont proposés pour le dépistage du cancer de la prostate, leur validité étant jugée par rapport à La biopsie de prostate (gold standard).

Un nouveau score dit Prostate Cancer Risk Calculator (PCRC) a été évalué et comparé aux PSA. Il intègre les données suivantes : l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux de cancer de la prostate, le taux de PSA, l'examen physique par toucher rectal, et tes résultats d'éventuelles biopsies antérieures. Dans une population de 4 672 patients, ayant eu une biopsie pour cancer de la prostate, le score a été évalué rétrospectivement. L'aire sous la courbe (ROC) pour le diagnostic de cancer ou de cancer agressif est modérément supérieure à l'utilisation du seul dosage de PSA. (42)

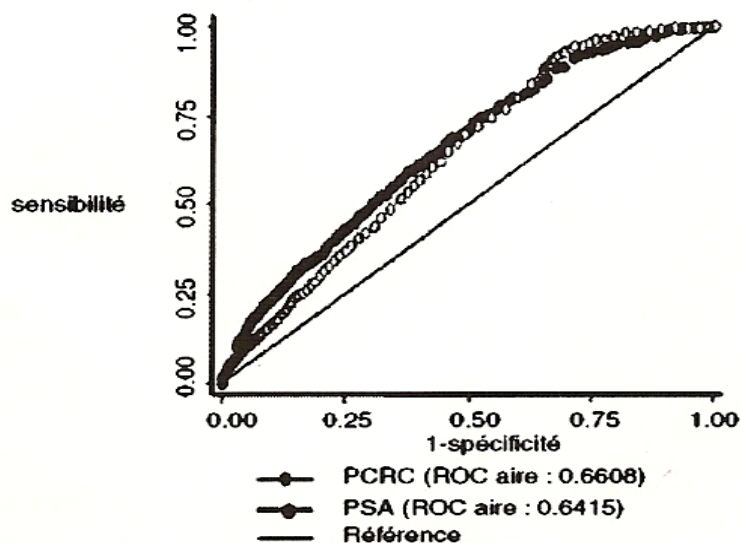


Figure 62: Aire sous la courbe (ROC) pour la prédiction du cancer en fonction du PSA ou du PCRC.

- ▲ Le dépistage du cancer de la prostate est initié à partir de 50 ans selon les recommandations de l'AFU et dans de nombreux autres pays où cette norme est quasi-consensuelle. En revanche, la limite supérieure de l'âge de la population à dépister fait débat. Dans une étude reprenant une base de donnée américaine de patients de plus de 70 ans, l'analyse du taux de PSA et de sa vélocité montre que pour des seuils de PSA < 2,8ng/ml et de vélocité < 0,38/ng/ml/an, il existe une sensibilité de 95 % pour la détection du cancer de la prostate. Ces critères biologiques pourraient être utilisés pour définir un seuil d'arrêt définitif de la procédure de dépistage au-delà duquel il n'est plus nécessaire de réaliser un dépistage annuel du cancer. (121)
- ▲ En ce qui concerne le traitement, la prise en charge du cancer de la prostate a été bouleversée en seulement 20 ans. De nouvelles armes thérapeutiques ont été élaborées et d'autres ont été perfectionnées, qu'il s'agisse de la prostatectomie totale par voie rétropubienne, laparoscopique ou robotique, de la radiothérapie

conformationnelle, de la curiethérapie, des ultrasons focalisés, du traitement hormonal et du traitement des métastases osseuses. (42)

- ▲ La découverte de cancers de prostate non significatifs est devenue de plus en plus importante comme désavantage éventuel de l'abaissement du seuil de PSA et de l'utilisation des biopsies étendues, d'où l'ascension du risque de détection de cancers cliniquement non significatifs, de faible volume et de bas grade.

Cette situation nous reconduit à la problématique du « surdiagnostic » et par conséquent « surtraitement ». En contre parti, la notion de surdiagnostic doit être contre balancée par le risque de rater un véritable cancer cliniquement significatif, situation plus dramatique, d'autant plus que l'éventuel « surdiagnostic » n'engendre pas systématiquement une prise en charge classique puisque les hommes ayant un cancer de petit volume et de faible grade peuvent être managé expectativement. (147)

–Les protocoles de surveillance active des cancers de la prostate de faible évolutivité doivent être considérés comme une option thérapeutique pour certains groupes de patients rigoureusement sélectionnés et attentivement suivis.

Ils permettent d'éviter les traitements curatifs agressifs sans prendre le risque d'une évolution défavorable et en évitant la morbidité inéluctable associée au traitement standard.

Par ailleurs, la surveillance active est un modèle qui permet de mieux comprendre l'histoire naturelle des cancers de la prostate. Le dépistage du cancer de la prostate à grande échelle produit un grand nombre de tumeurs qui peuvent sans doute rentrer dans le cadre d'une surveillance active, d'autant plus que les études de surveillance active révèlent un taux de survie spécifique à 10 ans comprise entre 83 et 87%. Evitant ainsi la notion de surtraitement qui entrave le bon cours du dépistage. (126)

En plus, Le traitement du cancer de la prostate localisé par prostatectomie totale permet un diagnostic définitif anatomopathologique a posteriori précisant le stade exact de la tumeur (pTNM). Les marqueurs préopératoires peuvent permettre d'apprécier le pronostic et d'affiner la conduite thérapeutique, avec une précision

variable selon les études. Une étude rétrospective a étudié le lien entre la vélocité du PSA préopératoire et les données anatomopathologiques définitives. L'analyse rétrospective de 365 cas de prostatectomie totale a montré 20.6 % de cas de tumeur pT3, sous diagnostiquées en préopératoire, et 2.5 % de tumeurs sur diagnostiquées (pT2a avec Gleason < 5). Les taux mesurés de la vélocité du PSA préopératoire sont corrélés au stade anatomopathologique postopératoire. Ainsi, l'intégration de la vélocité du PSA dans le bilan préopératoire permettrait de contribuer à éviter les cas de « surtraitement » et à repérer les cas de tumeurs agressives. (23)

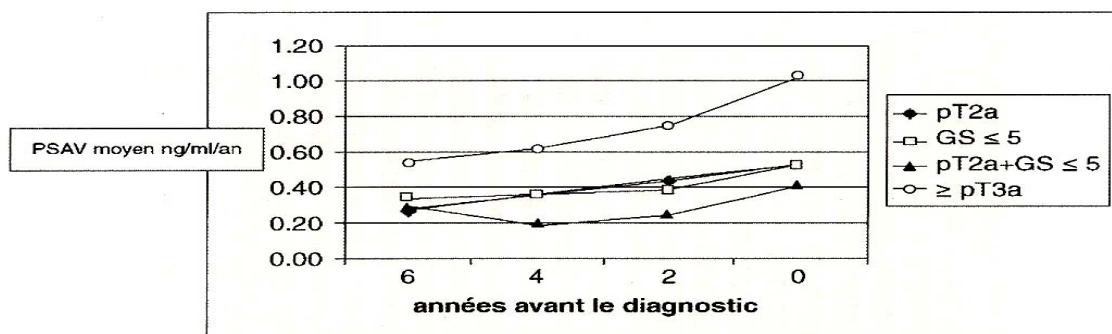


Figure 63: Vélocité du PSA préopératoire et corrélation avec le statut pathologique. (42)

3- La réponse des urologues aux détracteurs du dépistage : (17)

Certains remettent en question l'utilité du dépistage du cancer de la prostate, aux motifs qu'il entraîne un surdiagnostic et des surtraitements préjudiciables à la qualité de vie des patients.

A cela les urologues répondent :

-Que le surdiagnostic n'existe pas puisque le diagnostic repose sur l'analyse des biopsies.

-Qu'il n'y a pas de surtraitement car la prise en charge du cancer ne signifie pas son traitement.

-Que la découverte précoce d'un cancer localisé, silencieux, chez un homme jeune, permet la mise en oeuvre de traitements susceptibles de sauver sa vie, en limitant les effets

secondaires, c'est-à-dire notamment, en préservant la possibilité d'une vie sexuelle et une bonne continence.

-Que les effets secondaires sont de mieux en mieux prévenus et pris en charge.

Le surdiagnostic n'existe pas...

Parce que le diagnostic n'est posé qu'après l'analyse des biopsies par le médecin anatomopathologiste. Celui-ci procède à l'observation au microscope des prélèvements réalisés ; si les prélèvements révèlent la présence de cellules tumorales, le cancer est avéré.

Et dès lors que le cancer est là, il ne peut pas disparaître...

On peut bien sûr avancer que le cancer de la prostate évolue généralement lentement et que le patient aura, sans doute, plus de chances de mourir d'autre chose que de son cancer ; que, par conséquent, lui infliger des traitements qui affecteront souvent sa continence et sa vie sexuelle et donc son plaisir à vivre, n'est peut-être pas raisonnable.

Cependant, une telle argumentation repose sur la considération d'une espérance de vie moyenne.

Or, comment peut-on assurément deviner qu'un homme vivra 78 ans, 85 ou plus ?

Comment parier sur la durée moyenne, toute statistique, de l'évolution du cancer de la prostate?

Comment décider pour tous les hommes et par procuration que les traitements et leurs effets secondaires sont si terribles qu'il vaut mieux courir le risque de mourir plus tôt ?

Les urologues n'envisagent pas les choses de telle façon. Ils pensent que les hommes ont leur mot à dire et ont le droit d'être informés pour participer pleinement à ce choix. C'est le fondement même de leur engagement fort dans les campagnes de sensibilisation au dépistage.

Il n'y a pas de surtraitement...

Face à un diagnostic de cancer de la prostate, il est possible de choisir de ne pas engager de traitement, à condition que la tumeur soit localisée, peu agressive et découverte à un stade précoce. On optera alors pour ce que l'on appelle « la surveillance active ». Cette option

thérapeutique qui consiste à surveiller la tumeur et ne la traiter que s'il existe des signes d'évolution.

Préserver la vie et le capital sexuel de l'homme jeune...

La découverte précoce d'une tumeur très localisée chez un homme jeune (moins de 55 ans) permettra, avec l'accord de celui-ci, d'envisager un traitement chirurgical au cours duquel on mettra tout en oeuvre pour préserver les nerfs érecteurs et limiter les effets secondaires sexuels traumatisants, car fortement liés à l'idée de vieillissement et de dégénérescence. Le même homme, avec le même cancer, dépisté plus tard à cause de symptômes révélateurs de maladie plus évoluée, aura à subir, avec son accord, des traitements lourds, notamment hormonaux qui supprimeront sa libido : sa vie sexuelle sera condamnée, sa qualité de vie s'en trouvera affectée, son espérance de vie diminuera.

L'amélioration de la prise en charge des effets secondaires des traitements...

Aujourd'hui, on dispose de solutions pour pallier les effets secondaires :

- Urinaires : pour traiter une éventuelle incontinence, prescription de séances de rééducation, en amont et en aval des interventions chirurgicales, techniques mini invasives, sphincter artificiel.
- Sexuels : pour traiter une éventuelle dysérection, traitement médicamenteux (sildénafil, tadanafil, etc.), injections intracaverneuses ou implants péniens.

La prise en charge précoce des effets secondaires sexuels contribue, quand cela est possible à la préservation durable de la vie sexuelle du patient.

V- Comment peut-on envisager un dépistage dans l'avenir ?

Malgré la baisse de mortalité observée depuis l'utilisation massive du dosage de PSA ayant permis le diagnostic et le traitement précoce des cancers de la prostate localisés, la question du dépistage systématisé reste en suspens. Recommandé par les sociétés savantes, il n'est pas préconisé par les organismes de santé gouvernementaux restant en attente de résultats d'études de méthodologie indiscutables montrant une baisse significative de la mortalité dans les populations dépistées et prenant en compte le coût, les effets indésirables sur la qualité de vie, la morbidité et le risque de surdiagnostic qu'engendrerait une telle politique de dépistage de masse. L'étude randomisée du Québec (101) a déjà mis en évidence un gain de plus de 60 % de survie spécifique dans le groupe dépisté, les résultats préliminaires de l'ERSPC et PLCO (53) sont en faveur d'une diminution du nombre des cancers de la prostate métastatiques.

Le coût d'un dépistage de masse reste peu évalué car difficilement estimable et peu superposable d'un pays à un autre en raison des différences de systèmes de santé y compris au niveau européen, sachant que ce paramètre est pris en compte dans le cadre de l'ERSPC. Il faudrait avoir une estimation la plus précise possible du coût réel d'un programme de dépistage de masse et la comparer aux dépenses des traitements et hospitalisations palliatives évitées.

Malgré l'absence de campagne de dépistage officielle du cancer de la prostate, la pratique du dépistage précoce individuel par dosage annuel du PSA est répandue, soutenue par les recommandations des sociétés scientifiques européennes et nord-américaines. (79)

1- Modalités proposées du dépistage :

Actuellement, l'Association française d'urologie (AFU) ne recommande pas le dépistage de masse systématique du cancer de la prostate en l'attente des résultats définitifs des études randomisées. En revanche, elle encourage à proposer à tout patient âgé de 50 à 75 ans un dépistage individuel après avoir expliqué au patient les tenants et aboutissants de ce dernier.

– A qui proposer ce dépistage ?

Ce dépistage doit être proposé aux hommes de plus de 50 ans et jusqu'à 75 ans, c'est-à-dire à ceux dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Il n'y a pas d'intérêt à dépister le cancer de la prostate avant l'âge de 50 ans car le taux de détection est alors très faible, inférieur à 0,5%. (14)

Il n'est plus recommandé de poursuivre le dépistage après 75 ans en raison de l'évolution lente du cancer de prostate

L'existence chez certains hommes de facteurs de risque justifie un dépistage plus précoce à partir de 45 ans :

–Deux proches ou plus atteints de cancer de la prostate : la forme héréditaire comporte le risque le plus élevé : Familles avec au moins 3 cas de cancer chez des parents de 1^{er} ou 2^{ème} degré coté paternel ou maternel, ou encore 2 cas précoces avant 55 ans. Le risque est multiplié par 10 ou 20 par rapport à la population générale et représente 5 à 10% des cancers. Quand à la forme familiale elle correspond aux familles avec 2 cas, quel que soit l'âge au moment du diagnostic et où le risque est multiplié par 5 par rapport à la population générale, et ça concerne 10 à 20% des cancers. (14)

–Origine Africaine ou Antillaise. (14)

– Rythme du dépistage :

Il est préconisé d'effectuer un toucher rectal annuel accompagné d'un dosage de PSA total, le PSA libre n'étant pas indiqué en 1^{re} intention. Le dosage sera de préférence effectué dans le même laboratoire pour pouvoir interpréter les variations des résultats successifs, et à distance d'infections urinaires et de manipulations prostatiques. Le rappel des valeurs antérieures du PSA par le biologiste est utile. (14, 79)

Ce rythme annuel peut être assoupli à 2 ans en cas de PSA inférieur à 2 ng ml⁻¹. La vélocité du PSA (PSAV) sera un paramètre à prendre en compte dans le cadre de cette surveillance. (79)

–Indication des biopsies prostatiques

Des biopsies prostatiques (BP) seront effectuées dans les cas suivants :

- anomalie du toucher rectal : induration, nodules.
- PSA total > 4 ng/ml.
- PSAV > 0,75 ng/ml/an même si la valeur de PSA total se situe en dessous de 4.

Les dérivés du PSA comme le rapport L/T ou cPSA trouveront leur indication chez des patients ayant été soumis à une 1^{re} série de BP revenue négative afin d’opter soit pour une 2^e série de BP soit pour une surveillance clinique et biologique. (79)

2– Éléments d’information aux patients envisageant la réalisation d’un test de dépistage du cancer de la prostate : 30 Questions–réponses. (65)

Une information précise, simple et convaincante doit être délivrée aux patients avant tout dépistage concernant les risques de la maladie en fonction de l’âge, les inconvénients et surtout les bénéfices du dépistage et des éventuels traitements préconisés dans ce sens.

Les médecins ont le devoir d’informer correctement les patients sur l’intérêt du diagnostic précoce du CaP, ce d’autant que le traitement n’est efficace que dans les formes localisées. Ce devoir d’information repose sur plusieurs arguments :

- fréquence du CaP (premier cancer chez l’homme)
- situation particulière (le cancer localisé de prostate est asymptomatique)
- survenue plus précoce des cancers de prostate à prédisposition génétique
- outils diagnostiques efficaces (toucher rectal et dosage sérique du PSA total) ;
- diagnostic par ponction biopsie échoguidée (risque de faux négatif)
- traitement efficace des formes localisées ;
- conséquences des traitements.

Libre aux patients correctement informés de donner un consentement éclairé. Dans ce but, voici une liste de 30 Questions–réponses à délivrer au patients envisageant la réalisation d’un test de dépistage du CaP, cette liste peut être utilisée sous forme de dépliant médiatisé à l’usage des professionnels de santé et de la population générale pour plus de sensibilisation.

1. Qu'est-ce que la prostate ? À quoi sert-elle ?

La prostate est une glande qu'on ne trouve que chez l'homme.

Elle est entourée d'une capsule fibro-musculaire et composée de cellules glandulaires. Elle se situe sous la vessie, en avant du rectum, au carrefour des voies urinaires (urètre) et des voies génitales.

Elle sécrète l'un des composants du sperme et joue un rôle dans la reproduction.

2. Qu'est-ce que le cancer de la prostate ? Quelles en sont les conséquences ?

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne progressive de cellules glandulaires dont la croissance devient anarchique. Les cellules acquièrent progressivement la capacité de se multiplier, constituant ainsi une ou plusieurs tumeurs. On parle à ce stade de cancer localisé ou intracapsulaire.

Ces cellules peuvent ensuite éventuellement migrer hors de la prostate, essentiellement vers les ganglions lymphatiques et les os, entraînant des métastases. On parle alors de cancer non localisé ou extracapsulaire.

3. Quels en sont les signes évocateurs ?

Cette maladie reste très longtemps occulte. À un stade très évolué, le cancer de la prostate peut être responsable de signes urinaires et de douleurs osseuses, en particulier au niveau de la colonne vertébrale lombaire.

Le cancer de la prostate localisé ne donne pas de signes urinaires. Les troubles urinaires habituellement attribués à la prostate sont essentiellement le fait de l'adénome prostatique, tumeur bénigne très fréquente mais qui peut coexister avec le cancer.

4. Le cancer de la prostate est-il fréquent ?

La fréquence de ce cancer augmente avec l'âge. Il survient rarement avant 50 ans. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. La moitié de ces cancers est diagnostiquée après l'âge de 74 ans.

En 2000, on a estimé à environ 40 000 les nouveaux cas de cancer de la prostate diagnostiqués en France.

5. Le cancer de la prostate est-il toujours mortel ?

En 2000, ce cancer a été responsable d'environ 10 000 décès. Chez l'homme, il s'agit de la deuxième cause de mortalité par cancer en France, après le cancer du poumon.

Compte tenu du temps de progression de ce cancer vers le stade métastatique, les patients atteints peuvent néanmoins mourir d'une autre maladie dans l'intervalle, en fonction de l'espérance de vie et du degré d'agressivité du cancer.

6. Le cancer de la prostate est-il héréditaire ?

Parfois.

Plus le nombre de personnes atteintes d'un cancer de la prostate dans une famille est important, plus le risque d'avoir un cancer de la prostate est élevé. Un cancer de la prostate est considéré comme héréditaire lorsque 3 cas au moins ont été identifiés chez des parents au 1^{er} ou au 2^{ème} degré ou seulement 2 cas mais survenu avant 55 ans. Dans ce cas, le risque d'avoir un cancer de la prostate est multiplié par un facteur de l'ordre de 10. En cas de forme familiale ne répondant pas à ces critères (forme dite non héréditaire) le risque d'avoir un cancer de la prostate est multiplié par 2 ou par 3,5. Les formes héréditaires représentent de l'ordre de 5 à 10 % de la totalité des cancers de prostate, les formes familiales en représentant en tout 5 à 25 %.

7. Le risque de cancer de la prostate varie-t-il en fonction des origines ethniques ?

Oui. L'incidence de cancer de la prostate est plus élevée en Europe et aux États-Unis qu'en Asie. Aux États-Unis, les chercheurs ont montré que les Afro-Américains avaient environ 3 fois plus de risque que les autres populations d'avoir un cancer de la prostate.

8. L'alimentation influence-t-elle la survenue du cancer de la prostate ?

Le rôle protecteur de la tomate et de ses dérivés dans l'apparition du cancer de la prostate, n'a pas été démontré, pas plus d'ailleurs que le rôle aggravant des matières grasses, et notamment les acides gras insaturés.

9. Les relations sexuelles influencent-elles la survenue du cancer de la prostate ?

Non. Le lien entre les relations sexuelles et la survenue du cancer de la prostate n'est pas démontré. En revanche, il semble exister un lien entre la survenue du cancer de la prostate et le fait d'avoir eu antérieurement certaines infections sexuellement transmissibles telles que la syphilis et la gonococcie.

10. Peut-on prévenir l'apparition du cancer de la prostate ?

Aucune méthode et aucune plante médicinale n'ont fait preuve de leur efficacité dans la prévention de l'apparition du cancer de la prostate. Aucun médicament n'a reçu le visa des autorités sanitaires pour la prévention du cancer de la prostate.

11. En quoi consiste le dépistage individuel ?

Il s'agit d'un dépistage proposé individuellement sur la base de facteurs de risque personnels, par exemple âge ou antécédents familiaux, ou réalisé à la demande du patient. Son objectif est d'aboutir à un diagnostic le plus précoce possible, c'est-à-dire à des stades où le cancer est encore curable.

Deux examens peuvent être proposés : le toucher rectal et le dosage sanguin du PSA. À l'examen clinique, le toucher rectal permet en effet parfois de sentir un nodule dur au niveau de la prostate. Cette perception est néanmoins inconstante. L'association des 2 examens est la plus performante. Si vous envisagez un dosage sanguin du PSA, il vous faut savoir que le diagnostic du cancer de la prostate ne sera confirmé qu'après la réalisation de biopsies prostatiques. Cet examen nécessite le prélèvement d'échantillons de prostate, le plus souvent sous anesthésie locale. Ils sont ensuite examinés au microscope.

12. Que signifie « PSA » ? Qu'est-ce que le PSA ?

« PSA » correspond aux initiales, en langue anglaise, de « Antigène spécifique de prostate ». Il s'agit d'une protéine non toxique et qui n'est produite que par la prostate. Elle est présente dans le sperme, où elle joue un rôle dans la reproduction. Le PSA est aussi présent dans le sang (normalement en quantité très faible) ce qui permet son dosage.

Un PSA élevé peut éventuellement être évocateur de la présence d'un cancer de la prostate. Ce test ne nécessite pas d'être à jeun. C'est un geste facile et anodin.

13. À partir de quel seuil, un « PSA » est-il anormal ?

La valeur du PSA doit être interprétée par le médecin en fonction du contexte clinique. Une valeur supérieure à 4 microgrammes par litre (mg/l) [ou nanogrammes par millilitre (ng/ml)] est généralement considérée comme anormale. Ceci dépend néanmoins de l'âge de la personne et de la taille de sa prostate.

14. Si un homme a un PSA supérieur à la normale, quel risque a-t-il d'avoir un cancer de la prostate ?

Lorsque la valeur du PSA est supérieure à 4 ng/ml, un cancer de la prostate est diagnostiqué environ 3 fois sur 10 avec la biopsie prostatique de confirmation.

15. Quelles sont les autres raisons qui peuvent conduire à une augmentation du PSA ?

Certains événements physiologiques (l'éjaculation par exemple) peuvent entraîner des variations peu importantes et qui ne gênent généralement pas l'interprétation du résultat. Le toucher rectal n'entraîne pas de modification importante du PSA. Une élévation importante du PSA peut avoir lieu à la suite de certaines maladies comme les infections urinaires ou la prostatite aiguë ou suite à certains gestes chirurgicaux comme un examen endoscopique de la vessie, une biopsie de prostate ou encore une résection endoscopique de prostate.

16. Si le PSA est normal, cela signifie-t-il que l'on n'a rien ?

Lorsque le PSA est normal, cela signifie 9 fois sur 10 qu'il n'y a pas de cancer. En revanche, il se peut qu'une anomalie soit quand même détectable avec le toucher rectal. Ceci explique l'intérêt de combiner le toucher rectal et le PSA pour faire le diagnostic du cancer de la prostate.

17. Si le PSA est normal, faudra-t-il revenir consulter et quand ?

Si le PSA et le toucher rectal sont normaux, il faut considérer qu'il n'y a actuellement pas de cancer de la prostate. Il est inutile de répéter les examens dans l'immédiat. Si le PSA est normal, chez un homme âgé de 75 ans ou plus, il ne sera pas nécessaire de refaire un autre examen de ce type à l'avenir.

Si le PSA est normal, chez un homme âgé de moins de 75 ans, le médecin lui indiquera quand précisément il sera utile de revenir faire un test : ce peut être dans 1 an, dans 2 ans, 3 ans ou même plus, généralement pas moins d'1 an. Le délai pertinent à respecter avant de réaliser un nouveau PSA varie en fait en fonction de la valeur précédente du PSA.

18. « Quels pourraient être les avantages et les inconvénients à faire un PSA ? »

Principaux avantages

- Si le résultat est normal, cela pourra rassurer celui qui le fait.
- Il permet de détecter le cancer avant que les symptômes ne se développent.
- Il permet de détecter le cancer à un stade précoce, ce qui pourrait permettre de démarrer un traitement plus tôt.
- Si le traitement est efficace, il peut permettre d'éviter les conséquences d'un cancer métastatique ou une mort prématurée.

Principaux inconvénients

- Le test peut être faussement négatif et rassurer à tort celui qui le fait.
- Il peut détecter des cancers d'évolution lente ou des formes tardives pour lesquels, aucun soin n'aurait été nécessaire.
- Les traitements du cancer ont des effets secondaires qui peuvent affecter la vie quotidienne.
- Le traitement peut, dans certains cas, ne pas être efficace comme c'est le cas pour tous les autres types de cancers.

19. Qu'est-ce qu'une biopsie ? Cela fait-il mal ?

Les biopsies prostatiques sont le plus souvent pratiquées en ambulatoire, sous antibioprophylaxie et sous anesthésie locale.

Sous contrôle échographique, plusieurs échantillons de tissu prostatique sont prélevés à l'aiguille, dans différentes zones de la prostate (généralement au moins 6 prélèvements sont pratiqués).

Il s'agit d'un examen qui peut être douloureux et qui peut parfois provoquer des saignements (dans les urines, le sperme ou le rectum), et plus rarement des infections ou une inflammation (de l'ordre du pour-cent).

20. Si la biopsie est normale, peut-on quand même avoir un cancer de la prostate ?

Oui. Des biopsies négatives n'écartent pas totalement le diagnostic de cancer de la prostate, et ne permettent pas d'éliminer la survenue ultérieure de cette maladie. Cependant, si les éléments cliniques ou biologiques continuent d'indiquer un risque de cancer de la prostate, les biopsies peuvent être refaites.

Si le dosage du PSA est resté anormal alors que la biopsie est négative, il y a un risque maximum de 1 sur 4 qu'une nouvelle biopsie soit positive et qu'on détecte un cancer de la prostate.

21. En cas de diagnostic d'un cancer de la prostate, quels examens faudra-t-il faire ?

Le stade de développement du cancer s'apprécie essentiellement sur les données de l'examen clinique de la prostate, sur la valeur du PSA et sur les résultats des biopsies prostatiques. Quelques examens peu nombreux sont cependant nécessaires pour compléter le diagnostic et peuvent être proposés.

Des examens tels que le scanner abdominopelvien ou l'imagerie par résonance magnétique peuvent être réalisés afin de juger de l'extension du cancer en dehors de la prostate. Ce bilan peut également être complété par une scintigraphie osseuse. Cet examen permet de vérifier l'absence de métastase osseuse.

22. Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?

Après en avoir discuté avec un spécialiste, plusieurs options peuvent être proposées en fonction des caractéristiques du cancer, de l'âge du patient et des éventuelles pathologies associées :

- l'abstention-surveillance avec un traitement différé.
- la chirurgie (« prostatectomie totale »).
- la radiothérapie externe.
- la curiethérapie.
- L'HIFU (ultrasons focalisés à haute intensité, Ablatherm).
- Les traitements hormonaux isolés ne sont habituellement pas utilisés dans le traitement des formes localisées.

23. Quelle surveillance est proposée aux personnes qui choisissent de ne pas se traiter ? Si on retarde le traitement peut-on encore les traiter ?

La surveillance repose sur un examen clinique et un dosage du PSA périodique. Elle peut être appropriée ou envisageable pour certains types de tumeurs sans que l'on sache pour l'instant dire si cette option vous fait réellement perdre des chances. En cas d'évolution, un traitement adapté peut être proposé. Il est de toute façon toujours possible, à n'importe quel moment, de changer d'avis et de discuter avec le médecin de l'opportunité d'un traitement.

24. Si le cancer de la prostate n'est pas traité, comment évolue-t-il ? Peut-on en mourir ?

S'il s'agit d'une forme évolutive, le cancer de la prostate risque d'entraîner des difficultés à uriner, éventuellement une rétention complète des urines, ou encore d'empêcher le fonctionnement rénal en ralentissant l'écoulement des urines des reins vers la vessie. Il risque également de s'étendre en dehors de la prostate par envahissement direct des tissus et des organes situés près de la prostate.

Les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares, alors que les métastases osseuses sont plus fréquentes et douloureuses.

Le décès survient en général au stade métastatique, c'est-à-dire en moyenne environ 15 ans après le diagnostic. Ce chiffre n'est cependant qu'une moyenne, il existe en effet des formes plus ou moins agressives.

25. Quels sont les principes de chaque traitement ?

Le traitement chirurgical curatif consiste à enlever complètement la prostate. La vessie, qui se trouve au-dessus de la prostate est ensuite suturée à l'urèthre qui se trouve au-dessous de la prostate. Une sonde urinaire est laissée en place le temps de la cicatrisation. Cette intervention se pratique le plus souvent au travers d'une incision abdominale au-dessus du pubis.

Elle peut également être pratiquée par coelioscopie ou par incision du périnée. L'ablation de la prostate s'accompagne de l'ablation des vésicules séminales. L'hospitalisation en rapport avec cette opération dure généralement de 1 à 2 semaines. La radiothérapie externe consiste, après repérage préalable de la prostate par radiographie, à délivrer des rayonnements qui provoquent préférentiellement la mort des cellules prostatiques anormales. Cette technique nécessite plusieurs séances de courte irradiation sur plusieurs semaines (6 à 8).

La curiethérapie consiste, grâce à un guidage par échographie réalisée sous anesthésie, en l'implantation permanente de grains d'iode radioactifs ou en l'implantation temporaire de grains d'iridium 192 dans la prostate. Ces grains émettent des radiations qui détruisent les cellules avoisinantes. La portée de ces radiations est très faible et reste confinée à la prostate. L'implantation dure environ 2 ou 3 heures, l'hospitalisation environ 2 jours.

26. Quelles sont les chances de guérison sous traitement ?

Les chances de guérison dépendent surtout du degré d'avancement auquel est découvert le cancer et des caractéristiques de la tumeur. Quand le cancer est localisé, 7 à 9 personnes sur 10 sont encore vivantes 10 ans après le diagnostic ou le traitement.

Chez une partie des patients, alors qu'il n'y a aucun symptôme clinique de récurrence, la concentration sérique en PSA remonte après traitement : c'est la récurrence biologique. Elle peut nécessiter de mettre en oeuvre un nouveau traitement.

27. Le traitement peut-il avoir des conséquences sexuelles ?

Tous les traitements du cancer de la prostate risquent d'entraîner des troubles sexuels et notamment des difficultés d'érection qui peuvent faire l'objet d'un traitement médical. Le traitement des difficultés d'érection n'est cependant pas toujours efficace. Par ailleurs, la prostatectomie totale entraîne une absence d'éjaculation définitive.

28. Peut-on encore avoir des enfants après le traitement ?

Si le patient a un projet d'enfant, il lui sera nécessaire de faire congeler du sperme avant le traitement et de recourir aux techniques de procréation médicale assistée.

29. Le traitement peut-il avoir des conséquences au niveau urinaire ?

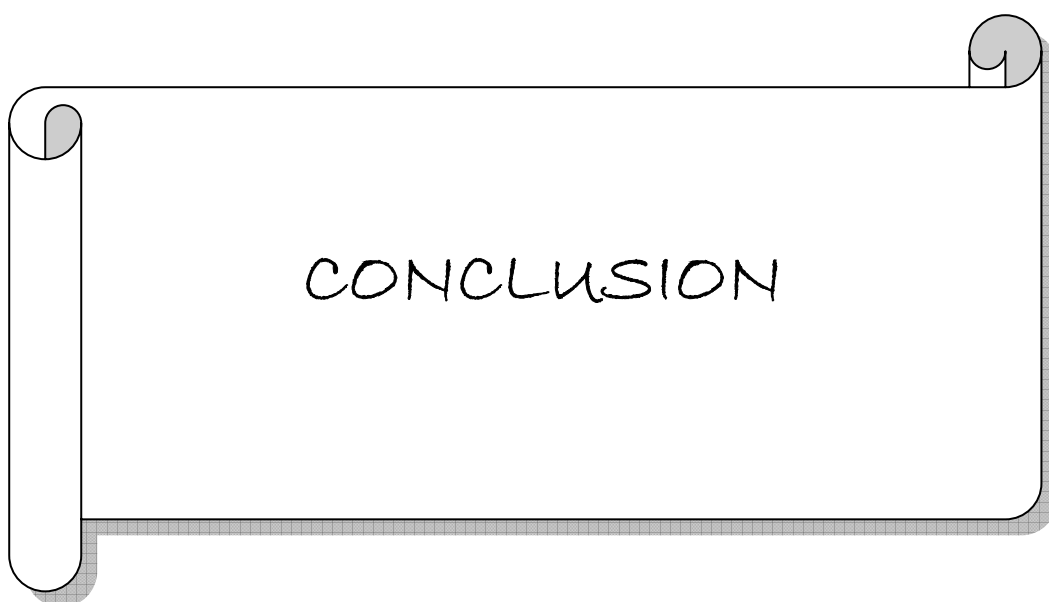
Oui. La prostatectomie totale entraîne un risque d'incontinence urinaire non négligeable mais le plus souvent transitoire.

L'incontinence disparaît généralement en quelques mois. Des fuites peuvent néanmoins survenir au cours d'efforts plus ou moins importants.

La radiothérapie externe et la curiethérapie peuvent entraîner des envies d'uriner fréquentes et/ou urgentes. Ces troubles peuvent apparaître pendant ou à distance du traitement.

30. Au final, quels sont les effets indésirables des traitements qui sont proposés ?

Les principaux effets indésirables possibles de la prostatectomie totale sont l'absence d'éjaculation, les difficultés d'érection et l'incontinence urinaire. Les conséquences possibles de la radiothérapie ou de la curiethérapie sont les troubles de l'érection, les troubles de la vessie et les troubles digestifs.



–N'est-il pas déjà trop tard pour se demander s'il faut dépister le cancer de la prostate ?

En effet, pour un médecin, recommander un dépistage est une situation où il ne peut être que gagnant. Le praticien qui essaye de dissuader son patient de recourir au dépistage est non seulement contraint de passer un long moment avec lui dans ce but (bien plus long que pour lui faire accepter le dépistage), mais encore il peut être accusé de mauvaise médecine si le patient n'est pas dépisté et qu'il développe cependant un cancer ultérieurement. Une attitude agressive vis-à-vis du dépistage est, en revanche, sans risque pour le médecin. Si le patient est dépisté et qu'il présente un cancer, soit le traitement de celui-ci est un échec et, alors, « tout aura été tenté » pour assurer tout de même un diagnostic précoce, soit le traitement du cancer est un succès et, alors, le patient attribue directement sa guérison à la combinaison du dépistage et du traitement précoces, même si son cancer n'était pourtant pas menaçant pour lui. De plus, les patients affectés par les effets indésirables du traitement de cancers non significatifs, et pour lesquels le dépistage n'aura été d'aucun bénéfice, concluront pourtant que leur survie est due au dépistage.

Un des points centraux est que, du fait de l'évolution lente du cancer de la prostate, il est quasi impossible, tant à un médecin qu'à un patient, d'acquérir la preuve directe, que le dépistage précoce et le traitement agressif du cancer de la prostate sont inutiles. (125)



RESUME

Le cancer de la prostate (adénocarcinome prostatique) est devenu un problème de santé publique de premier plan au cours des quinze dernières années vue l'utilisation en routine du dosage de PSA et l'augmentation de l'espérance de vie.

Au niveau mondial, l'incidence du cancer de prostate est au quatrième rang, après le cancer broncho-pulmonaire, le cancer de l'estomac et le cancer colorectal. Cependant il représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme après le cancer du poumon.

La possibilité offerte d'un diagnostic à un stade précoce et curable a logiquement ouvert la voie au dépistage afin de réduire la mortalité élevée du cancer de la prostate, à l'instar d'autres cancers tels que le cancer du sein ou du côlon par exemple.

Ce travail est basé sur une analyse et critique approfondie des derniers travaux rétro et prospectifs, dont certains sont en cours, concernant l'intérêt et la faisabilité d'un dépistage de masse du cancer de la prostate.

Nous avons comme but principal d'éclairer les professionnels de santé, du médecin généraliste à l'urologue, ainsi que les intervenants dans les domaines associatifs, sur la nécessité croissante d'établir un programme efficace de dépistage du cancer de la prostate en pointant du doigt notre système de santé marocain où la majorité des cancers diagnostiqués le sont à un stade tardifs et alourdissent par conséquent la balance de leur prise en charge. Cependant notre système de santé ne sera que gagnant en optant, auprès des autres pays, pour une stratégie de dépistage dans le but de réduire les lourds frais des traitements palliatifs. Dans ce sens nous allons décortiquer les différents arguments pour et contre, dans le cadre des critères de l'OMS pré-établis pour le dépistage des cancers, en essayant dans la limite du possible, de donner une image optimiste du dépistage afin de dissuader ses détracteurs.

Les nombreux travaux consacrés au dépistage ont permis de préciser à la fois les performances des outils disponibles : PSA et dérivés du PSA, toucher rectal, échographie endorectale, combinaison du PSA et du toucher rectal, les caractéristiques des tumeurs

dépistées (stade et différenciation), mais aussi la population d'hommes susceptibles de bénéficier du dépistage (âge de début et de fin du dépistage, rythme de dépistage, prise en compte des facteurs de risques ethniques ou héréditaires...).

Le dépistage de masse du cancer de la prostate fait l'objet de débats passionnés depuis que la mesure du taux de PSA sérique est disponible. Pour vérifier un lien de causalité entre une manoeuvre de dépistage de masse et la baisse de la mortalité dans la population (critère principal de jugement), il est nécessaire d'avoir recours à des études randomisées. Deux sont aujourd'hui en cours dont les résultats préliminaires sont encourageants. D'ores et déjà des études non randomisées et ou rétrospectives concluent à un bénéfice en terme de mortalité induit par le dépistage. L'association française d'urologie (AFU) s'appuie sur ces données pour recommander actuellement un dépistage individuel. Une telle manoeuvre représente aujourd'hui le juste milieu entre une négligence et un excès de prise en charge et ce en l'attente des résultats finals des études randomisées qui seront dévoilés cette années 2008.

SUMMARY

Prostate cancer (prostate adenocarcinoma) has become an important concern in terms of public health these past fifteen years; due to PSA routinely used and the lengthened duration of life. In international statistics, prostate cancer incidence comes fourth after broncho-lung cancer, stomach cancer and colorectal cancer. However, it counts as second, after cancer of the lung, in causing death by cancer to men. The feasibility of a diagnosis at an early and curable stage of the disease has logically resulted in screening procedures aimed at reducing the high mortality related to prostate cancer.

This work is based upon investigation and analysis of quite a wide range of recent retro and prospective research that focuses on the interest and practicability of prostate cancer mass detection.

Our main goal here remains to provide insights for health professionals, ranging from general medical practice to urology, as well as incentives for intervening parties in associative domains. Such insights and incentives are intended to point to the increasingly pressing necessity to draw out an efficient detection program focused on prostate cancer seriously involving our Moroccan health system whereby the majority of diagnosed prostate cancer cases mainly happen to be detected only tardily. As a consequence, they heavily burden the budgeted to pay for their care. Yet, our health system would all the better benefit, as well as gain a favourable international opinion from a prostate cancer detection strategy that would lead to considerable reduction of the heavy cost incurred by palliative treatments. It is in this line of thought that we intend to bring to light the different pro and con arguments, taking into account the pre-established World Health Organisation (WHO) criteria framework relating to population cancer detection campaigns. In trying to do this, we aim to possibly give an optimistic image of population early prostate cancer detection so as to dissuade its detractors. The numerous publications on prostate cancer screening provide precise information on the accuracy of available diagnostic means: PSA, digital rectal examination

(DRE), transrectal ultrasound (RUS), combined PSA and DRE, on the characteristics of screened tumours (stage and differentiation), and also on the population of men likely to benefit from the screening (age at beginning and end of the screening, frequency of PSA testing, identification of the men with ethnic and/or genetic predisposition).

Prostate cancer screening is controversial since PSA assay has been made available. Randomized studies are required to assess the correlation between screening and mortality lowering. Two studies are being performed and their preliminary results are promising. Yet non-randomised and or retrospective studies report a benefit of screening-related mortality. On such basis, French scientific authorities currently recommend individual screening. This is the good attitude between negligence and excessive management while waiting for final results of randomised studies that will be revealed this year, 2008.

ملخص

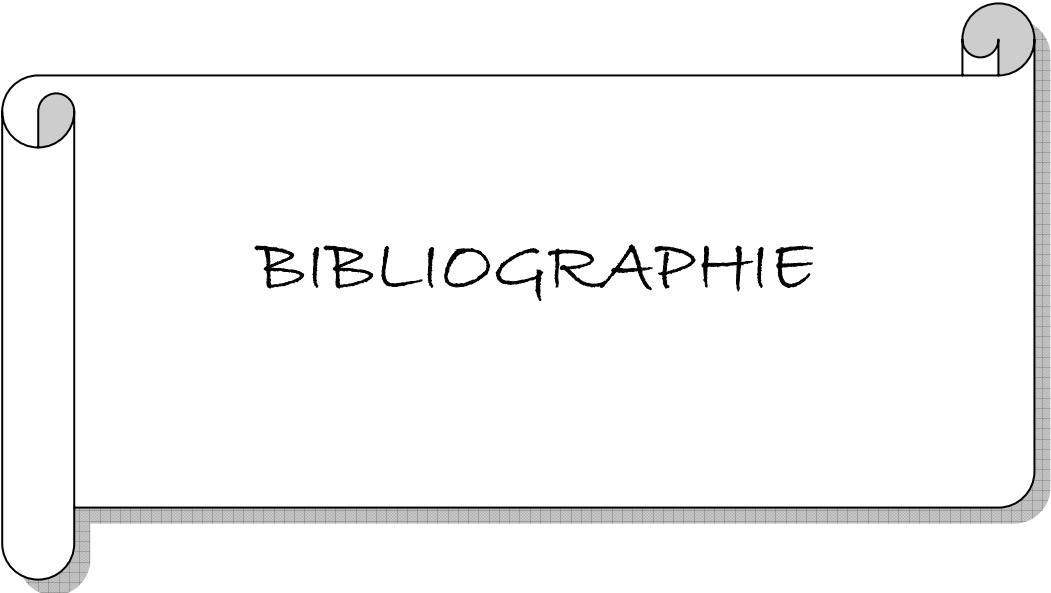
أصبح سرطان الموثة يشكل مشكلا للصحة العمومية من الدرجة الأولى خلال الخمس عشرة سنة الأخيرة، و ذلك نتيجة لشيوع استخدام مستضد الموثة النوعي، زيادة على طول أمد الحياة. تحتل نسبة حدوث سرطان الموثة على الصعيد العالمي الصف الرابع، بعد سرطان الرئة، سرطان المعدة، و سرطان القولون. و لكنه يشكل السبب الثاني للوفاة بالسرطان عند الرجل بعد سرطان الرئة.

يعتمد عملنا هذا على التحليل و النقد لآخر الدراسات بخصوص أهمية و إمكانية تنفيذ تقص عمومي لسرطان الموثة. هدفنا الأساسي هو تنوير مهنيي قطاع الصحة، بدأ بممارسي الطب العام إلى اختصاصيي المسالك البولية، و كذا العاملين في الميادين الجموعية، بضرورة انجاز برنامج ناجع لتقصي سرطان الموثة، و نخص بالذكر قطاع الصحة المغربي حيث غالبية السرطانات تشخص في مراحلها المتأخرة لتتسبب نتيجة لذلك في غلاء تكلفة العلاج. على هذا الأساس لن يكون قطاع الصحة إلا رابحا بإتباع إستراتيجية التقصي بهدف خفض عبء الأثمنة المكلفة للعلاجات التلطيفية.

في هذا الاتجاه سنقوم بسرد مدقق لمختلف الأفكار العلمية التحليلية المقدمة سواء ضد التقصي أو لصالحه في إطار معايير المنظمة العالمية للصحة المنجزة لأجل تقصي السرطانات، مع محاولة إعطاء صورة تشجيعية لهذا التقصي من أجل تغيير وجهة نظر معارضيه.

للتأكد من وجود علاقة وطيدة بين التقصي و انخفاض عدد الوفيات بسرطان الموثة يتحتم القيام بدراسات ميدانية معمقة. اثنتان توجدان في حيز التنفيذ و نتائجها الأولية مشجعة.

الجمعية الفرنسية لأمراض المسالك البولية تستند على هذه النتائج للتوصية بتنفيذ تقص شخصي، هذه الإستراتيجية تشكل حلا وسطيا بين الإهمال التام لسرطان الموثة و العلاج المبالغ وذلك في صدود انتظار النتائج النهائية للدراسات الميدانية التي سيعلن عنها هذه السنة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **A.BOUREGBA, T. LEBRET.**

Le Cancer de la Prostate, l'urologue, le patient, le traitement.

Annales d'Urologie 41 (2007) 587-591.

2. **ABRAHAM MORGENTALER.**

Testosterone Deficiency and Prostate Cancer, Emerging Recognition of an Important and Troubling Relationship.

European Urology 52(2007) 623-625.

3. **ALESSANDRO SCIARRA, STEFANO SALCICCIA.**

New Treatment Strategies in the Management of Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC), Only Chemotherapy?

European Urology 52 (2007) 945-947.

4. **ALEXANDRE DE LA TAILLE, ALAIN HOULGATTE, PATRICE HOUDELETTE, PATRICK BERLIZOT, JOSÉ RAMIREZ, IVAN RICORDEL.**

Intérêt du rapport PSA libre/PSA total dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate (Etude de 105 patients).

Progrès en Urologie (1997). 7. 240-245.

5. **AMEUR. A.**

La biopsie prostatique expérience nationale. *Résultats de l'enquête de la SMU 2007*

6. **AMSELLEM-OUZANA D, YOUNES P, CONQUY S, PEYROMAURE M, FLAM T, DEBRE B, et al.** Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combinaison of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur urol 2005; 47: 582-6*

7. **ANAES / SERVICE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES ET SERVICE EVALUATION ECONOMIQUE /.**

le dépistage individuel du cancer de la prostate.

30 questions-réponses septembre 2004.

8. **ANDERS BJARTEL.** PSA and Prostate Cancer Screening, The Challenge of the New Millennium. *European Urology (2007).*

9. **ANDRÉ N. VIS, STIJN ROEMELING, RIES KTANSE, FRITZ H. SHRODER, THOE H.**
Should we replace the Gleason score with the Amount of High-Grade Prostate Cancer
European Urology 51 (2007) 931–939.
 10. **ANDREW V. SCHALLY.**
La découverte des hormones hypothalamiques et le développement des analogues
antitumoraux. *Annales d'Urologie 39 (2005) 546–550.*
 11. **ANTON STANGELBERGER, MARKUS MARGREITER, CHRISTIAN SEITZ AND BOB DJAVAN.**
Prostate cancer screening markers. *vol. 4, No. 223–244, September 2007.*
 12. **APPLWHITE JC, MATLAGA BR, McCULLUGH DL.**
Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population.
J Urol. 2002 Aug;168(2):500–3.
 13. **ARISTOTLE BAMIAS, GEORGE BOZAS, NIKOLAS ANTONIOU, IRAKLIS POULIAS.**
Prognostic and Predictiv Factors in Patients With Androgen-Independent Prostate
Cancer Treated With Docetaxel and Estramustine.
A single Institution Experience. European Urology 53 (2008) 323–332.
 14. **ARNAULD VILLERS, XAVIER REBILLARD, MICHEL SOULIÉ, JEAN-LOUIS DAVIN, PATRICK
COLOBY, JEAN-LUC MOREAU, ARNAULD MEJEAN, JACQUES IRANI, CHRISTIAN
COULANGE, PHILIPPE MANGIN.**
Dépistage du Cancer de la Prostate. *Progrès en Urologie (2003), 13 209–214.*
 15. **ARNUALD VILLERS, PASCALE GROSCLAUDE, LAURENT BOCCON-GIBOD.**
Dépistage du Cancer de la Prostate (I), évolution des connaissances et des pratiques
depuis la conférence de consensus de 1989. *Progrès en Urologie (1997), 7, 508–515.*
 16. **ASSOCIAION FRANCAISE D'UROLOGIE**
Cancer de prostate et dépistage. Recommandations.
Progrès en urologie. 2002 ; 12 (Suppl.2) ; 32–34
 17. **ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE**
Journée nationale de la PROSTATE. 20 Septembre 2007
-
-

18. **AUTORINO R, DE SIO M, DI LORENZO G, ET AL.** How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy a look at the literature. *J Urol* 2005; 174:2091-7.
 19. **BARTSCH G, HORNINGER W, KLOCKER H, REISSIGL A, OBRAIGNER W, SCHONITZER D, et al.** Prostate cancer mortality after introduction of PSA mass screening in the federal state of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417-24.
 20. **BASTIDE C., BRENOT-ROSSI I., GARCIA S., DUMAS S., ANFOSSI E., RAGNI E.,**
Intérêt de la technique isotopique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* (2004), 14, 501-506
 21. **BEATRICE CUZIN, HERVÉ MAISONNEUVE, FABIENNE THORAL, SUZANNE CHARVET-PROTAT.**
Opportunité d'un dépistage systématique du Cancer de la Prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la Prostate. *Progrès en Urologie* (2000), 10, 124-127.
 22. **BECKER C, PIIRONEN T, PETERSSON K, HUGOSSON J, LILJA H.**
Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total PSA in serum form A population of men with PSA levels 3ng/ml or greater. *Urology* 2000; 55: 694-9
 23. **BEKTIC J, PELZER AE, SCHAEFR G, BARTSCHG, HOMINGER W.**
Can Preoperative PSAV serve as a predictor of over-and or Underdiagnosis in patients Undergoing radical Prostatectomy? *J Urol* 2007; 177 Suppl 4: Abstract 1747.
 24. **BELKHAIMA MOUNA**
Profil épidémiologique clinique et thérapeutique du cancer de la prostate
Thèse 27. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.2007
 25. **BENNANI NABILA**
Traitement du cancer métastatique de la prostate
Thèse 121, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.2001
 26. **BERGER AP, DEIBEL M, KLOCKER H, STEINER H, PELZER AE, et al**
PSA velocity increases continuously in the years prior to diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 2006; 175 Suppl 4: Abstract 485.
-
-

27. BERTACCINI A, FANDELLA A, PRAYER-GALETTI T, ET AL.

Systematic development of clinical practice guidelines for prostate biopsies: a 3-year Italian project. *Anticancer Res* 2007; 27:659-66.

28. BERTRAND TOMBAL, RICHARD BERGES.

Optimal Control of Testosterone: A Clinical Case-Based Approach of Modern Androgen-Deprivation Therapy. *European Urology supplements* 7 (2008) 15-21.

29. BERTRAND TOMBAL.

The importance of Testosterone Control in Prostate Cancer.

European Urology supplements.

30. BOCCON-GIBOD LM, DE LONGCHAMPS NB, TOUBLANC M, BOCCON-GIBOD LA, RAVERY V.

Prostate saturation biopsy in the reevaluation of microfocal prostate cancer.

J Urol 2006; 176:961-3.

31. BURKHADR FC, BARDER P. Reliability of preoperative values to determine the need

For lymphadénectomie in patients with prostate cancer and meticulous lymph node dissection. *Eur Urol* 2002; 42:84-92.

32. C. COULANGE.

Intérêt du dépistage du Cancer de Prostate. *l'Académie Nationale de Chirurgie, 2002,*

33. C. SCHULMAN.

Intérêt des inhibiteurs de la 5-cz-reductase dans la prévention du cancer de la prostate .*Annales d'urologie* 38 (2004) \$35-\$42

34. C. SEITZ, B. DJAVAN.

Marqueurs biologiques du cancer de la prostate.

Annales d'urologie 40 (2006) 329-335.

35. C.HENNEQUIN, L. QUERO, H.SOUDI, G.SERGENT, C.MAYLIN.

Radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate, technique et résultats.

Annales d'urologie 40 (2006) 223-240.

36. **C.-L.MARTEL, P.-H. GUMERLOCK, F.-J.MEYERS, P.-N. LARA JR.**
Stratégies thérapeutiques actuelles du cancer de la prostate hormonorésistant.
Annales d'urologie 38 (2004) 85-102.
37. **CARSTEN STEPHAN, HENNING CAMMAN, HELLMUTH-A. MEYER, MICHAEL LEIN, KALAUS JUNG.**
PSA and new bio marks within multivariate models to improve early detection of prostate cancer. *Cancer letters* 249 (2007) 18-29.
38. **CATALONA WJ, BARTSCH G, RITTENHOUSE HG, EVANS CL, LINTON HJ, AMIRKHAN A, et al.** Serum pro PSA improves cancer detection compared to free and complexed PSA in men with PSA 2,4-4 ng/ml. *J Urol* 2003; 170: 2181-5
39. **CATALONA WJ, CARVALHAL GF, MAGER DE, SMITH DS.**
Potency continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic Prostatectomies. *J Urol* 1999; 162: 433-8
40. **CATALONA WJ; PARTIN AW; SALWIN KM; BRAWER MK; PATEL; et al.**
Use of percentage of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from Benign prostate disease: A prospective multicenter clinical trial.
JAMA 1998; 279: 1542-7.
41. **CHRISTIAN SCHUSTER, MATHIAS MULLER, MICHAEL FREISSMUTH, VERONIKA SEXL, DAGMAR STOIBER.**
Commentary on H. Ide et al., « TyK2 expression and its signalling enhances the invasiveness of Prostate Cancer cells»
Biochemical and Biophysical Research Communications 366 (2008) 869-870.
42. **CORNU. J.,N.,B.M. ROUPRET**
Cancer de la prostate : résumé des communications présentées au congrès American Urological Association (AUA) en 2007.
Annales d'urologie (2007) S27-S48
-
-

43. COSTELLO LC, FRANKLIN RB.

Concepts of citrate production and secretion by prostate. I. Metabolic relationships.
Prostate 1991; 18: 25-46.

44. CRSTEN STEPHAN, KLAUS JUNG, MICHAEL LEIN, ELEFTHERIOS P. DIAMANDIS.

PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection.
European journal of cancer 43(2007) 1918-1926.

45. CUSSENOT. O,

Place des nomogrammes dans la prise en charge des cancers de la prostate
Congrès AMU Rabat Avril 2007

46. D. ROSSI.

Cancer de la prostate localisé. Quel traitement local ? Quelle place pour le curage ?
Annales d'urologie 40 (2006) 524-528.

47. D.K.LINTON, F.C.HAMDY.

Diagnostic précoce et traitement chirurgical du cancer de la prostate.
Annales d'urologie 38 (2004) 137-147.

48. D'AMICI AV, CGEN MH, CATALONA WJ

Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical
Prostatectomy. *N. Engl. J Med 2004; 351: 125-35.*

**49. DANIL V. MAKAROV, BRUCE J. TROCK, ELIZABETH B. HUMPHREYS, LESLIE A. MANGOLD,
PATRICK C. WALSH, JONATHAN I. EPSTEIN, AND ALAN W. PARTIN .**

Prostate Cancer, The Partin Tables. *Urol Clin North Am.28: 555-65, 2006.*

50. DARSON MF, PACELLI A, ROCHE P, RITTENHOUSE HG, WOLFERT RL, SAEID MS, et al.

Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph
Node metastases. *Urology 1999; 53: 939-44*

51. DAVID BEME.

Conférence de presse du 18 Novembre 2003.

52. **DAVID CONNOLLY, AMANDA BLACK, LIAM J. MURRAY, GIULIO NAPOLITANO, ANNA GAVIN, PATRICK F. KEANE.**
Methods of calculating Prostate-Specific Antigen Velocity.
European Urology 52 (2007) 1 044–1 05 1.
53. **DE KONING HJ, AUVINEN A, BERENGUER SA, CALAIS DS, CIATTO S, DENIS L, et al.**
ERSPC Trial ; International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group. Large-Scale randomized Prostate Cancer Screening Trials: program performances in the ERSPC Trial and the prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial.
Int J Cancer 2002; 97:237–44.
54. **DE KONING HJ, LIEM MK, BAAN CA, BOER R, SCHRODR FH, ALEXANDER FE.**
Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollement in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial.
Int J Cancer 2002; 98: 268–73.
55. **DE LA TAILLE A, ANTIPHON P, SALOMON L, CHERFAN M, PORCHER R, HOZNEK A,**
Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology*. 2003 Jun;61(6):1181–6
56. **DE LA TAILLE A, X MARTIN.**
Biopsies échoguidées endorectales de la prostate.
CHU Mondor, CHU LYON Mars 2004
57. **DERWEESH IH, KUPELIAN PA, ZIPPE C, ET AL.**
Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004; 22:300–6.
58. **DESCOTES J.L., HUBERT J., ROUVIÈRE O., ARTIGNAN X.**
Apport de l'imagerie dans le cancer de prostate,
Progrès en Urologie (2003) ,843–884.
-
-

59. **DI QIAO, LONG YI, LIXIN HUA, ZHENG XU, YI DING, DONGQUAN SHI, LIGANG NI, NINGHONG SONG, YONG WANG, HONGFEI WU**
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene 5T allele may protect against prostate cancer, A case-control study in Chinese population.
Journal of Cystic Fibrosis (2007).
60. **DONG F, REUTHER AM, MAGI C, ZHOU M.**
Has PSA-Induced Stage Migration Ended?
J Urol 2007; 177 Suppl 4: Abstract 1986
61. **DR. GAELLE LE BRUN, DR. YVONNE FULLA, PR. MARCEL ASSICOT, DR. SOPHIE CONQUY, DR. JOSé RAMIREZ, DR. JEAN-MARC RIEDINGER, PR. JEAN-FRANÇOIS MORIN.**
Rapport du control de marché des dispositifs de dosage du PSA total, PSA libre et PSA complexé. *Immuno-analyse et biologie spécialisée (2007).*
62. **DR. R ANCELLE-PARK, PR. H. SANCHO-GARNIER, PR. J. FAIVRE**
Recommandation pour le dépistage du cancer dans l'Union Européenne.
Groupe d'experts pour la prévention des cancers de l'Union Européenne, Novembre 1999.
63. **EL HAOUS. A**
Aspect épidémiologique des cancers urologiques dans la région de Marrakech Tensift El Haouz.
Thèse 315, Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.2004
64. **ELABBADYAA, KHEDRMM.**
Extended12-score prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol 2006; 49:49-53.*
65. **Eléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate**
Service des recommandations professionnelles, service évaluation économique.
Septembre 2004.
-
-

66. **EPSTEIN JI, SANDERSON H, CARTER HB, SCHARFSTEIN DO.**
Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy.
Urology 2005; 66:356-60.
67. **F. BRUYÈRE, O. TRAXER**
Congrès de l'Association française d'urologie (AFU) 2004, prise en charge du cancer de la prostate. *Annales d'urologie* 39 (2005) 51-S16.
68. **F.BLADOU, R.THURET, G.GRAVIS, G.KARSENTY, G.SERMENT, N.SALEM**
Techniques, indications et résultats de la curiethérapie interstitielle par implants permanents dans le cancer localisé de la prostate.
Annales d'urologie 41 (2007) 68-79.
69. **FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER ET ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE (AFU)**
Standards, Options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique janvier 2001.
70. **FREDDIE C. HAMDY**
The Prostate Cancer Prevention Trial and Its Messages.
European Urology 51 (2007) 6-8.
71. **G. HUTTERER, P. PERROT, A. GALLINA, M. TRAUMAN**
Body mass index does not predict prostate-specific antigen or percent free prostate-specific antigen in men undergoing prostate cancer screening.
European journal of cancer 43-2007 (1180-1187)
72. **G.FOURNIER, A.VALERI, P.MANGIN, O.CUSSENOT**
Cancer de la prostate. Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie.
Annales d'urologie 38 - 2004
73. **G.FOURNIER, A.VALERI, P.MANGIN, O.CUSSENOT**
Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension.
Annales d'urologie 38 (2004) 207-224.
-
-

74. **G.FOURNIER, A.VALERI, P.MANGIN, O.CUSSENOT**
Cancer de la prostate. Traitement. *Annales d'urologie* 38 (2004) 225–258.
75. **GANN PH, MA J, CATALONA WJ, STAMPFER MJ, J. WEYLER**
Le dépistage du cancer de la prostate.
J Urol 2002 ; 167 : 2427–34.
76. **GREGORY S. MERRICK, SARAH GUTMAN, HUGO ANDREINI, WALTER TAUBENSLAG, DAVID L. LINDERT, RODNEY CURTIS, EDWARD ADAMOVICH, RICHARD ANDERSON, ZACHARIAH ALLEN, WAYNE BUTLER, KENT WALLNER:**
Prostate Cancer Distribution in Patients Diagnosed by Transperineal Template–Guided Saturation Biopsy. *European Urology* 52 (2007) 715–724.
77. **GUIDE DEL'INSTITUT NATIONAL DU CANCER ET DE ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE (AFU).** Comprendre le cancer de la prostate. Janvier 2005.
78. **GUNNAR AUS, SVANTE BERGDHAL, PAR LODDING, HANS LILJA, JONAS HUGOSSON**
Prostate Cancer Screening Decreases the absolute Risk of Being Diagnosed with Advanced Prostate–Cancer—Results from a Prospective, Population–Based Randomized Controlled Trial.
European Urology 51 (2007) 659–664.
79. **H. ECHO, S. DOMINIQUE, V. RAVERY**
Dépistage du Cancer de la Prostate, les arguments « pour ».
Annales d'Urologie – EMC Urologie (2006)
80. **H.J.LUBOLDT, A.BEX, A.SWOBOD.**
Détection précoce du cancer de prostate en Allemagne. *Eur Urol*, 2001
81. **HAN M, PARTIN AW, POUND CR et al.**
Long term biochemical disease–free and cancer–free specific survival following Anatomic radical retropubic prostatectomy.
Urol Clin North Am; 2001, 167, 528–534.
-
-

- 82. Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T, Corn B, Shipley WU, Lee WR**
Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the Patterns of Care and Radiation Therapy Oncology Group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation.
J Urol 1994; 152(5Pt2): 1775-80.
- 83. HESSELS D, KLEIN GUNNEWIEK JM, VAN OORT I, KARTHOUH HF, VAN LEENDERS GJ VAN BALKEN B, et al.** DD3PCA3-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 8-15.
- 84. HOLMBERG L, BILL-AXELSON A, HELGESEN F, et al**
A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *New Englend. J. Med*; 2002; 347, 781-789
- 85. HONG-QIANG WANG, HAU-SAN WONG, DE-SHUANG HUANG, JUN SHU**
Extracting gene regulation information for cancer classification.
Pattern Recognition 40 (2007) 3379-3392.
- 86. HULL GW, RABBANI F, ABBAS F et al.**
Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients.
J Urol, 2002; 167; 528-534.
- 87. I.ALEXANDRE, O. RIXE**
Cancer de la prostate hormonorésistants.
Annales d'urologie 41 (2007) 47-55.
- 88. J. CHAFIKI, Y. EL HARRECH J. SOSSA, , A.JANANE A. AMEUR, M. ABBAR**
Interet des nouveaux marqueurs immunohistochimiques amacr/ p504s et p63 dans le diagnostic du cancer de la prostate.
Service d'urologie, Hôpital militaire universitaire Mohammed VI, Rabat.
- 89. J. MAUBLANT.**
Aspects méthodologiques de la détection du ganglion sentinelle
Médecine Nucléaire, Centre Jean Perrin - Clermont-Ferrand Revue de l'ACOMEN -
2000 - vol.6 - n°3.
-
-

90. J. WEYLER :

Le dépistage du cancer de la prostate.

Minerva, Octobre 2003, volume 2, numéro 8.

91. JAQUES IRANI

Conditions théoriques pour le dépistage d'un cancer. Exemple d'un cancer prostatique. *Progrès en Urologie (1999), 9, 435-439.*

92. JERÔME PROST, NICOLAS GROS, CYRILLE BASTIDE, FRANK BLADOU, GÉRARD SERMENT, DOMINIQUE ROSSI

Corrélation entre le score de Gleason des biopsies prostatiques et celui de la pièce prostatectomie radicale. *Progrès en Urologie (2001), 11, 45-48.*

93. J-M SIMON,

Oncologie Radiothérapique. *Cancer de la prostate 2007;14 : 56-67*

94. JONATHAN I. EPSTEIN MD, JOHN SRIGLEY MD, DAVID GRIGNON MD, PETER HUMPHRY MD, PHD. Recommendation for the reporting of Prostate Carcinoma.

Human Pathology (2007) 38, 1305-1309.

95. KEETCH DW, CATALONA WJ.

Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values.

J Urol. 1995 Nov; 154(5):1795-7.

96. KURT MILLER, PER-ANDRES ABRAHAMSSON, KOICHIRO AKAKURA, FRANS M.J. DEBRUYNE, CHRISTOPHER P. EVANS, LAURENCE KLOTZ

The Continuing role of PSA in the DETECTION and Management of Prostate Cancer.

European Urology Supplements 6 (2007) 327-333.

97. L. COUSSA, S. MACHUCA, A.-S. GAUCHEZ

Le dépistage du Cancer de la Prostate en 2005, quelle place pour le PSA ? Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 (2006) 105-109.

98. L. JABRI

La Prostatectomie Radicale Vue par la Pathologiste

XVème Congrès National d'Urologie, Rabat, 26-28 Avril 2007

99. L. POISSONNIER, F.-J. MURAT, J.-Y. CHAPELON, A. GELET

Indications, techniques et résultats du traitement par ultrasons focalisés (HIFU) du Cancer localisé de la Prostate. *Annales d'Urologie* 41 (2007) 237-253.

100. L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE (AFU).

Cancer de la prostate un trépied d'action change les données en 2007.

101. LABRIE F, GANDAS B, CUSAN L, GOMEZ JL, BELANGER A, BROUSSEAU G, et al.

Screening decreases prostate cancer mortality : 11-year follow up of the 1988 Quebec Prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004; 59: 311-8.

102. LAURENT BOCCON-GIBOD

Monitoring of Prostate Cancer Patients: Guidelines and Current Practice.

European Urology Supplements 6 (2007) 829-833.

103. LEVINE MA, ITTMAN M, MELMED J, LEPOR H.

Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer.

J Urol. 1998 Feb; 159(2):471-5

104. LIONEL S. LIM, MD, MPH, FACP, KEVIN SHERIN, MD, MPH, FACPM, AND THE ACPM PREVENTION PRACTICE COMMITTEE. Screening for Prostate Cancer in U.S.

American Journal of Preventive Medicine 2008

105. LUI PD, TERRIS MK, McNeal JE, STAMEY TA.

Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol.* 1995 Mar; 153(3 Pt 2):1000-3.

106. M. PEYROMAURE, M. ZERBIB

Traitement hormonal intermittent du Cancer prostatique, état actuel des connaissances. *Annales d'Urologie* 39 (2005) 116-123.

107. M. WALDERT, MD, B. DJAVAN, MD

Cancer de la prostate du sujet âgé.

Annales d'urologie 40 (2006) 336–341.

108. M. ZERBIB, A. DESCAZEAUD

Prise en charge du « rising PSA » après prostatectomie totale.

Annales d'Urologie 41 (2007) 573–576.

109. M. ZERBIB, F. RICHARD

Synthèse de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Annales d'Urologie 40 (2006) 542–543.

110. M.C. MILLER, G.J.O'DOWD, A.W. PARTIN, R.W. VELTRI :

Utilisation actuelle du PSA complexé, du pourcentage calculé de PSA libre pour la détection précoce de la prostate : impact sur les changements démographiques de la maladie. *Urology, 2005, 57 : 1105–1111.*

111. M.REMZI, B. DJAVAN

Réseaux neuronaux artificiels pour la prise de décision en cancérologie urologique.

Annales d'Urologie 41 (2007) 110–115.

112. MAKINEN T, TAMMELA TL, HAKAMA M, STENMAN UH, RANNIKO S, ARO J, et al.

Tumor characteristics in a population based prostate cancer screening trial with Prostate specific antigen.

Clin Cancer Res 2003; 9: 2435–9.

113. MARC ZERBIB

Analogues de la GNRH dans le traitement du cancer de la Prostate.

Annales d'urologie 39 (2005) 566–572.

114. MEID FH, GYGI CM, LEISINGER HJ, BOSMAN FT, BENHATTAR J.

The use of telomerase activity for the detection of prostate cancer cells after prostatic Massage. *J Urol 2001; 165: 1802–5*

115. MENG MV, ELKIN EP, DUCHANE J, CARROLL PR.

Impact of increased number of biopsies on the nature of prostate cancer identified.

J Urol 2006; 176:63-8.

116. MENG MV, FRANKS JH, PRESTI JR JC, SHINOHARA K.

The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection.

Urol Oncol 2003; 21:361-5.

117. MICHEL BOUREL, RAYMOND ARDAILLOU

Sur le dépistage du Cancer de la Prostate par le dosage de l'antigène spécifique de La prostate (PSA) dans le plasma. *Académie Nationale de Médecine*.

118. MICHEL SOULIÉ, NICOLAS MOTTET, LAURENT SALOMON, JAQUES IRANI, FRÉDÉRIC STEARMAN, CLAUDE C. SCHULMAN

What's New in Prostate Cancer, Highlights from Urologic and Oncologic Congresses in 2006. *European Urology Supplements* 6(2007) 404-412.

119. MIKOLAJCZYK SD, MILLAR LS, WANG TJ, RITTENHOUSE HG, MARKS LS, SONG W, et al.

A precursor form of PSA is highly elevated in prostate cancer compared with benign Transitional zone prostate tissue.

Cancer Res 2000; 60: 756-9

120. MOHAMMED ATMAN

Dépistage du cancer de la prostate

Thèse 13, Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.2002

121. MOURAVIEV V, MAYES JM, Sun L, MOUL JW.

Using PSA, PSAV, to determine when to stop Prostate cancer Screening in Men Older 70 years. *J Urol* 2007; 177 Suppl 4. Abstract 1744.

122. NUMIKKO P, PETTERSON K, PIIRONEN T, HUGOSSON J, LILJA H.

Discrimination of prostate cancer from benign disease by plasma measurement Of intact, free PSA lacking an internal cleavage site at LYS145-LYS146.

Clin Chem 2001; 47: 1415-23

123. OLIVIER HAILLOT, ARNAULD VILLERS, MICHEL SOULIE, JEAN-CHRISTOPHE BARON

Dépistage du Cancer de la Prostate (IV). Approche économique, les coûts des testes de dépistage et des traitements. *Progrès en Urologie* (1998), 8, 517-523.

124. P. GUILBERTA, C. WOLFB, H. LEISINGER, H. STALDERA

Le dépistage du cancer de la prostate Stratégies en médecine ambulatoire page1-5

125. P. MONIGAT-ARTUS, P. TEILLAC

Dépistage du Cancer de la Prostate, synthèse.

Annales d'Urologie - EMC Urologie 40 (2004) 106-110.

126. P. PERRIN

Surveillance active des cancers de la prostate .*Annales d'urologie 40-2004*

127. P. PERRIN

Dépistage du Cancer de la Prostate, les arguments « contre ».

Annales d'Urologie- EMC Urologie 40 (2004) 101-105.

128. P.YOUNES, N. CHEMLA, B. HAMZé, J.MANI, J.-F. NAOURI :

Spectroscopie par résonance magnétique de la prostate.

Annales d'Urologie 41 (2007) 145-157.

129. PARTIN AW, CATALONA WJ, SMITH DS.

Use of human glandular kallikrein 2 for detection of prostate cancer: preliminary Analysis. *Urology* 1999; 54: 839-45.

130. PENG ZHAO, YING-HUI ZHU, JIANG-XUE WU, RAN-YI LIU, XIU-YUN ZHU, XIA XIAO, HONG-LI LI, BI-JUN HUANG, FA-JUN XIE, JIE-MIN CHEN, MIAO-LA KE, WENLIN HUANG

Adenovirus-mediated delivery of human IFN γ gene inhibits Prostate Cancer Growth. *Life Sciences* 81 (2007) 695-701.

131. PEREZ CA, PILEPICH MV, GARCIA D, SIMPSON JR, ZIVNUSKA F, HEDERMAN MA.

Definitive radiation therapy in carcinoma of the prostate localized to the pelvis: Experience at the Mallinckrodt Institute of Radiology.

NCI Manogr 1988; 7: 85-94.

132. PETER ALBERSTEN

What do we really know about prostate cancer?

European Urology 52 (2007) 948–950.

133. PEYROMAUR M, RAVERY V, BOCCON-GIBODL.

[Biopsies of the transitional zone: impact on the detection of prostatic cancer and prognostic value]. *Prog Urol.* 2002 Feb; 12(1):8–14.

134. PIERRE COLOMBEAU, PIERRE-MARIE PREUX, PASCALE PAULHAC

Epidémiologie des cancers de la prostate en limousin.

Progrès en Urologie (2002), 12, 226–231.

135. PIERRE TEILLAC, PIERRE MONGIAT-ATRUS

Prostate Cancer, Highlights from 2006.

European Urology Supplements 6 (2007) 728–736.

136. PLATZ EA, LEITZMANN MF, VISVANATHAN K, RIMM EB, STAMPFER MJ, WILLET WC, GIOVANNUCCI E: RE

Statin Drugs an Risk of Advanced Prostate Cancer (PC).

European Urology 52 (2007) 1258–1261.

137. POLYCOPIE d'urologie de Lyon Cancer de prostate [Question 156] 2004

138. PRANDO A, KURHANEWICZ J, BORGES AP, OLIVEIRA JR.

Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated PSA levels and prior negative biopsy findings: early experience.

Radiology 2005; 236: 903–10

139. PRESTI JC JR, CHANG JJ, BHARGAVA V, SHINOHARA K.

The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial.

J Urol. 2000 Jan;163(1):163–6

140. 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

141. R. LAUNOIS, L.ALEXANDRE

Analyse, coûts et efficacité des stratégies de dépistage du Cancer de la Prostate.
Actes du 30^{ème} Colloque International d'Econométrie Appliquée, économétrie de la
santé. *AEA-Université Bilkent, Ankara 1990. pp. 355-361.*

142. RAFAEL LLOBET, JUAN C. PÉREZ CORTÉS, ALEJANDRO H. TOSELLI, ALFONS JUAN

Computer-aided détection of Prostate Cancer.

International journal of Medical Informatics 76 (2007) 547-556.

143. RAVERY .V, FONTAINE .E, VILLERS.

Biopsies prostatiques modalités techniques et conditions de l'examen.

Progrès en Urologie (2000), 10, 1271-12761271

**144. RENSKE POSTMA, FRITZ H. SCHRODER, GREET J.L.H. VAN LEENDERS, ROBERT F.
HOEDEMAKER, ANDRE N. VIS, MONIQUE J. ROOBOL, THEODRORUS H. VAN DER KWAST**

Cancer Detection and Cancer Characteristics in the European Randomized Study of
Screening for Prostate Cancer (ERSPC)- Section Rotterdam, a Comparison of Two
Rounds of Screening. *European Urology* 52 (2007) 89-97.

145. RICHARD J. BRAYANT, FREDDIE C. HAMDY

Screening for Prostate Cancer, an update. *European Urology* (2007).

146. ROBERTS RO, BEGSTRHALH EJ, KATUSIC SK, LIEBER MM, JACOBSON SJ.

Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence
trends in Olmsted County, Minnesota.

J Urol 1999; 161: 529-33

147. SCATTONI, ZLOTTA A, MONTIRONI .R, SCHULMAN D,PATRIZIO .R, MONTORSI .F

Extended and Saturation Prostatic Biopsy in the Diagnosis and Characterisation of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature.

European urology 2007 EURURO-2156; No of Pages 14

148. SHUKLA-DAVE A, HRIKAK H, EBRHARDET SC, OLGAC S, SCARDINO PT, et al.

Chronic prostatitis: MR imaging and 1H MR spectroscopic imaging. Findings initial observations.

Radiology 2004; 231: 717-24.

149. STIJN W.T.P.J. HEIJMINK, JELLE O. BARENTSZ

Contrast-enhanced versus systematic transrectal ultrasound-guided prostate cancer detection: An overview of techniques and a systematic review.

European Journal of Radiology (2007).

150. STING H DE VARIES, RENSKE POSTMA, RENÉ RAAIJMAKERS, STIJN ROEMELING, SUZIE OTTO, HARRY J. DE KONING, FRITZ H. SCHROEDER

Overall and Disease-Specific Survival of Patients With Screen-Detected Prostate Cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Section Rotterdam. *European Urology 51 (2007) 366-374.*

151. T. CULTY, F. RICHARD

Cancer de la Prostate : L'essentiel du congrès de l'American Urological Association (AUA) 2006. *Annales d'Urologie 40 (2006) S107-S122.*

152. TIONG HY, LIEW LC, SAMUEL M, CONSIGLIERE D, ESUVARANATHAN K.

A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostatic Dis 2007; 10:127-36.*

153. UZZO RG, WEI JT, WALDBAUM RS, PERLMUTTER AP, BYME JC, VAUGHAN ED JR.

The influence of prostate size on cancer detection.

Urology. 1995 Dec; 46(6):831-6.

154. VIS AN, BOERMA MO, CIATTO S, HOEDEMAEKER RF, SCHRODER FH, VAN DER KWAST TH. Detection of prostate cancer: a comparative study of the diagnostic efficacy of sextant detection. *Eur Urol*.2007.02.031.
155. WILSON JM, JUNGNER G. Principles and practice of screening for disease.
Geneva: World Health Organisation; 1968 (Public health papers N° 34)
156. YEAGER M, ORR N, HAYES RB, KRAFT P, WACHOLDER S, MINICHIELLO MJ,
Genome-wide Association Study of Prostate Cancer Identifies a Second Risk Locus at 8q24. *European Urology* 52 (2007) 918–922.
157. ZACKRISSON B, AUS G, BERGDHL S, LILJA H, LODDING P, PIHL CG, et al
The risk of finding focal cancer (less than 3mm) remains high on re-biopsy
Of patients with persistently increased PSA but the clinical significance is
questionable. *J Urol* 2004; 171: 1500–3
-
-