



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 27

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET
THERAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE
AU CHU MOHAMED VI
(Étude rétrospective à propos de 159 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE2007

PAR:

Mme. Mouna BELKHAIMA

Née le 16 Juin 1981 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

PROSTATE – CANCER – EPIDEMIOLOGIE – CLINIQUE
TRAITEMENT – HORMONOTHERAPIE

JURY

Mr. D. TOUITI

Maitre de conférence agrégé en urologie

Mr. I. SARF

Maitre de conférence agrégé en urologie

Mr. N. BOURAS

Maitre de conférence agrégé en radiothérapie

Mr. M.S. MOUDOUNI

Maitre de conférence agrégé en urologie

Mr. B. FINECH

Maitre de conférence agrégé en chirurgie viscérale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYENS HONORAIRES : Pr. MEHADJI Badie– azzamann

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH .sabah

: Pr. AIT BEN ALI .said

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq .ALOUY YAZIDI

VICE DOYEN : Pr. Najib . BOURASS

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo–Phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie–Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Boubker	Traumatologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro–Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto–Rhino–Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie–Obstétrique

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. BELAABIDIA	Badia	Anatomie – Pathologique
Pr. BEN ELKHAIAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. BOURASS	Najib	Radiothérapie
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillofaciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie–Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidemiologie – Clinique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. DAHAMI	ZAKARIA	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie
Pr. MAHMAL	Loussine	Hématologie – Clinique
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Anésthésie – Réanimation
Pr. NEJM	Hicham	Traumato – Orthopédie
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. TASSI	Nora	Maladies – Infectueuses
Pr. SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie

Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

DEDICACES

♥ **A mes très chers parents : Mme Amina SOUAB & Mr. Abdelkader BELKHAÏMA.**

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien être. Que dieu, tout puissant, vous protège et vous accorde santé et longue vie. En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves et j'espère ne jamais vous décevoir. JE VOUS AIME

♥ **A mon mari Mr. Nabil ELMANSOURI.**

Tu n'as pas cessé de m'encourager et de m'aider durant les moments difficiles. Je te remercie de ta patience et ton soutien. Que Dieu te garde et te procure santé, bonheur et longue vie. JE T'AIME

♥ **A ma très chère sœur WAFAA, A ma très chère sœur KHADIJA. A mon grand frère ADIL.**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour que je porte pour vous. Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouveriez ici en cette thèse l'expression de mon affection sincère et de ma nostalgie pour tous les moments de joies et de taquineries qu'on ' passé ensemble. Que Dieu nous laisse toujours unis. JE VOUS AIME

♥ **A ma très chère sœur SIHAM et son mari Med Samir ELMIDANE**

Vous avez contribué par votre aide précieuse à la réalisation de ce travail. Je vous dédie ce travail espérant d'en trouver l'expression de mon affection et de ma gratitude. Je vous souhaite bonheur, réussite et prospérité. JE VOUS AIME

♥ **A mes beaux-parents : Mme Amina BENTAMMAR et Mr. Abdelaziz ELMANSOURI.**

Vos prières et vos encouragements ont été pour moi un grand soutien moral. Que ce travail soit un témoignage de mon amour et de mon admiration pour vous. JE VOUS AIME

♥ **A mes cousines : NADIA, KHADIJA, AMINA, HOUDA, Dr.KHADIJA, NADIA, OUMAÏMA...**

Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé, de réussite et de longue vie. Que dieu vous assure une vie pleine de bonheur et de réussite. JE VOUS AIME

♥ **A mes tantes et mes oncles et mes cousins**

Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve. JE VOUS AIME

♥ **A mes amies : RAJA, AZIZA, HIND, SIHAM, MARIAM, HOUDA, HASNA, OUFA, SOUAD, NAJATE, IBTISSAM**

Je vous dédie cette thèse pour l'amitié qui nous lie et en témoignage de tous les moments qu'on a passé ensemble. Que dieu vous protège et vous comble de bonheur et de santé.

⇒ A toute la famille OUNAJEM.

⇒ A toute la famille ELMANSOURI.

⇒ A toute la famille ELMIDANE.

⇒ A toute la famille TALI

⇒ A toute la famille BELKHAÏMA.

⇒ A toute la famille BELHAJEM.

⇒ A toute la famille SOUAB

JE VOUS AIME

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse Mr le professeur D. TOUITI

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A notre maître et rapporteur de thèse Mr I. SARF

Vous avez en permanence suscité notre admiration par votre ardeur et votre amour à exercer votre profession.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A notre maître et juge de thèse Mr le professeur N. BOURAS

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Veillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et notre grande reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse Mr le professeur M.S. MOUDOUNI

Nous vous remercions de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

A notre maître et juge de thèse Mr le professeur B. FINNECH

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Veillez accepter, cher Maître, notre sincère respect.

A notre maître Mr le professeur Z. DAHAMI

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger notre travail.

Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour nous d'une grande aide.

Que votre sérieux, votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Nous vous prions d'accepter ce travail le témoignage de notre profond respect et notre grande estime.

A Mr le Docteur AS. ELHAOUS

Merci infiniment pour vos précieuses recommandations qui ont été pour nous d'une grande aide.

Nous vous prions d'accepter ce travail le témoignage de notre profond respect et notre grande estime.

A TOUS LE SENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARRAKECH

A TOUS LE PERSONNEL DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARRAKECH

A TOUS LE PERSONNEL MEDICAL ET PARAMEDICAL DU CHU MOHAMMED VI

A TOUS CEUX QUI ONT AIDE DE LOIN OU DE PRES 0 L'ELABORATION DE CETRAVAIL

ABREVIATIONS

ACT : Alpha-1 antichymotrypsine.

ADK : Adénocarcinome.

AEG : Altération de l'état générale.

AFU : Association Française d'Urologie.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

AJCC : American Joint Committee on Cancer.

AMG : alpha-2 macro globuline.

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

CaP : cancer de la prostate.

CC : Centimètre Cube (cm³).

CCFAU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'urologie.

CHU : centre hospitalier universitaire.

Echo : Echographie.

EDV : Espérance de Vie.

Gy : Gray.

HBP : Hypertrophie Bénigne de la prostate.

IC : Intervalle de Confiance.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

J : Jour.

LH : Hormone Lutéinisante.

LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

mg : Milligramme.

ng : Nanogramme.

OMS : organisation mondiale de la santé.

P : symbole de statistique exprimant la marge d'erreur.

PAP : Phosphatases Acides Prostatiques.

PBP : Ponction biopsique prostatique.

PIN : néoplasie intra-épithéliale.

PSA : antigène spécifique de la prostate.

RAU : Rétention aiguë d'urine.

RMO : Référence Médicale Opposable.

RTUp : Résection trans-urétrale.

SG : Score de Gleason.

TC99m: technetium 99.

TDM: Tomodensitométrie.

TNM : Taille, Node (ganglion), métastase.

TR : Toucher rectal.

UHN : Urétérohydronéphrose.

UICC : Union International Contre le Cancer.

USA : Etats-Unis d'Amérique.

UV : Rayon Ultraviolets.

VES : Voies Excrétrices supérieures.

VPN : Valeur prédictive négative.

VPP : Valeur prédictive positive.

PLAN

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>RAPPELS</u>	4
I. RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE	5
1 – DEFINITION	5
2 – ANATOMIE ZONALE.....	5
3 – VASCULARISATION ET INNERVATION DE LA PROSTATE.....	8
1-1 Vascularisation artérielle	8
1-2 Drainage veineux	8
1-3 Drainage lymphatique	9
1-4 Innervation	10
4 – PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE	10
II. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DE LA PROSTATE	11
1 – L’extension locale.....	12
2 – LES METASTASES GANGLIONNAIRES.....	13
3 – LES METASTASES HEMATOLOGIQUES	13
III. CLASSIFICATION DU CANCER DE LA PROSTATE	15
1 – CLASSIFICATIONS CLINIQUES.....	15
1-1 La classification TNM 2002	15
1-2 La classification de WHITEMORE-JEWET.....	17
2. CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES	18
2-1 Le score de GLEASON.....	19
2-2 La classification de MOSTOFI	22

<u>PATIENTS ET METHODES</u>	23
--	----

<u>RESULTATS</u>	26
-------------------------------	----

I.EPIDEMIOLOGIE	27
------------------------------	----

1 – FREQUENCE	27
---------------------	----

2– REPARTITION SELON L'AGE	27
----------------------------------	----

3– REPARTITION SELON LE TERRAIN	28
---------------------------------------	----

4– REPARTITION SELON LES SIGNES CLINIQUES	27
---	----

II. EXAMEN CLINIQUE	30
----------------------------------	----

1 – DELAI DE CONSULTATION	30
---------------------------------	----

2– LE TOUCHER RECTAL	30
----------------------------	----

3– LE RESTE DE L'EXAMEN CLINIQUE	30
--	----

III. BILAN RADIOLOGIQUE	31
--------------------------------------	----

1 – ECHOGRAPHIE RENALE	31
------------------------------	----

2– ECHOGRAPHIE VESICO-PROSTATIQUE	31
---	----

3– ECHOGRAPHIE ENDIRECTALE	32
----------------------------------	----

4– RADIOGRAPHIE DU THORAX	32
---------------------------------	----

5– BILAN OSSEUX	32
-----------------------	----

6– UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE UIV	33
---------------------------------------	----

7– TDM PELVIENNE	33
------------------------	----

8– L'IRM	34
----------------	----

9– SCINTIGRAPHIE OSSEUSE	34
--------------------------------	----

10– AUTRES EXAMENS	34
--------------------------	----

IV. BILAN BIOLOGIQUE.....	35
1. PSA	35
2. PSA LIBRE/PSA TOTALE	36
3. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES (ECBU)	37
4. LA NUMERATION FORMULE SANGUINE (NFS)	37
5. FONCTION RENALE	35
6. LA CALCEMIE.....	85
V.ATOMOPATHOLOGIE.....	85
1 – DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	38
2– TYPES ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	38
3– SCORE DE GLEASON.....	39
4– DIFFERENTIATION.....	39
VI.TRAITEMENT.....	41
1. L'ANESTHESIE	41
2. METHODES THERAPEUTIQUES	41
2-1 La chirurgie.....	41
2-2 L'hormonothérapie médicale	42
2-3 La radiothérapie	43
2-4 La chimiothérapie.....	43
2-5 Traitements associés.....	43
3. LA DUREE D'HOSPITALISATION	45
VII. SUIVI DES PATIENTS.....	45

<u>DISCUSSION</u>	46
--------------------------------	----

I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE	47
--	----

1 – EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	47
1-1 Incidence du cancer de la prostate.....	47
1-2 Prévalence du cancer de la prostate	49
1-3 La mortalité du cancer de la prostate.....	50
1-4 Cancer de la prostate et l'âge	51
1-5 Variabilité anatomo-clinique	51
2– FACTEURS DE RISQUE ET CANCER DE LA PROSTATE.....	52
2-1 Facteurs ethniques	52
2-2 Facteurs génétiques	53
2-3 Facteurs environnementaux et alimentaires	55
2-4 Facteurs hormonaux	57
2-5 Autres facteurs.....	58

II.ANATOMOPATHOLOGIE	58
-----------------------------------	----

1 – MACROSCOPIQUE	58
2 – MICROSCOPIQUE	59

III. DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE	60
---	----

1 – CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC.....	60
1-1 Découverte fortuite	60
1-2 Manifestations cliniques	60
1-3 Le toucher rectal	61
2– EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	62

2-1 marqueurs tumoraux	62
2-2 Echographie endorectale	67
2-3 les biopsies prostatiques	68
2-4 Bilan d'extension	73
2-5 Bilans standards	78
IV. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DE LA PROSTATE.....	78
1 – STADE ET VOLUME TUMORALE	79
2 – INVASION ET EFFRACTION DE LA CAPSULE	79
3 – METASTASES	80
4 – GRADE HISTOLOGIQUE	80
5 – MARQUEURS SÉRIQUES ET/OU TISSULAIRES.....	80
6 – TABLES DE PARTIN.....	82
7 – AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES	82
V. TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE.....	84
1 – LES METHODES THERAPEUTIQUES À VISEE CURATIVE.....	85
1-1 La prostatectomie totale.....	85
1-2 Radiothérapie externe	89
1-3 La curiethérapie ou brachythérapie.....	95
1-4 HIFU (high intensity focalized ultrasounds)	98
2 – LES TRAITEMENTS A VISEE PALLIATIVES.....	99
2-1 Le traitement hormonal du cancer de la prostate	99
2-2 La chimiothérapie.....	115
2-3 la thérapie génique	118
2-4 la radiothérapie palliative	119
2-5 Traitement des complications urologiques.....	120

2-6 Traitement de la douleur.....	120
2-7 Traitements adjuvants.....	121
2-8 Prise en charge psychologique.....	122
3- INDICATIONS THERAPEUTIQUES	122
3-1 Stades localisés à la glande (T2 cliniques).....	122
3-2 Stades localement avancés (T3 cliniques).....	126
3-3 Stades métastatiques (ganglions envahis N+ ou métastases osseuses M+)	128
VI. RECOMMANDATIONS ET DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTAT.....	131
1. POURQUOI UN DEPISTAGE ?	131
2. LES MOYENS DE DEPISTAGE.....	132
3. RECMMANDATIONS THERAPEUTIQUES.....	134
<u>CONCLUSION</u>.....	136
<u>RESUMES</u>.....	139
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>.....	145

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) pose un véritable problème de santé publique dans les pays développés mais aussi dans les pays sous médicalisés.

Le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme, après le cancer du poumon. Bien qu'il n'intéresse que les hommes, il représente la quatrième cause de décès par cancer pour l'ensemble de la population. Ce problème de santé publique devient de plus en plus important du fait de l'augmentation de l'espérance de vie. Actuellement en France, un homme sur huit a un risque de découverte d'un cancer de la prostate au cours de sa vie ; et 3% en mourront. Le CaP représente 25% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers masculins (46,199). La mortalité par cancer reste relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence.

C'est un cancer du sujet âgé, il est exceptionnel avant 50ans (0,3%) et 45% des cas sont diagnostiqués après 75ans (164).

L'utilisation du dosage de L'antigène spécifique de la prostate (PSA) comme test de dépistage permet de diagnostiquer les cancers de prostate à un stade plus précoce ou un traitement à visée curative est possible et efficace.

Mais malgré les efforts effectués dans le dépistage et le diagnostic précoce du CaP, ce dernier reste malheureusement souvent découvert à un stade tardif : 20% environ de nouveau cas diagnostiqués en 1999 aux USA étaient déjà au stade métastatique. Plus de 50% des malades qui reçoivent un traitement pour une maladie localisée, vont évoluer au cours de leur existence vers un stade disséminé nécessitant un complément de traitement (135).

Le bilan de stadification différencie les tumeurs localisées des tumeurs localement évoluées ou métastatiques. La recherche de facteurs pronostiques permet d'identifier les tumeurs à haut risque de récurrence.

Pour les formes localisées, la prostatectomie totale et/ou la radiothérapie sont devenues les traitements de référence. Pour les formes métastatiques, l'arsenal thérapeutique s'est nettement enrichi de l'apport des agonistes de la LH-RH, des anti-androgènes, pour la plupart dénués de risque cardio-vasculaire.

Dans les formes évoluées, l'objectif des traitements proposés est l'amélioration de la survie puis de la qualité de vie après apparition de l'hormono-résistance.

Le PSA est l'outil principal du suivi.

L'objectif de ce travail est de mettre en exergue les données épidémiologiques des cas de CaP diagnostiqués dans le service d'urologie et d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, d'évaluer les aspects diagnostics et thérapeutiques du CaP sur une période de cinq ans allant de janvier 2002 à décembre 2006.

Une revue récente de la littérature nous a permis de mettre à jour les nouvelles données de cette pathologie.

Enfin, nous proposons quelques recommandations utiles pour une bonne prise en charge diagnostique et thérapeutique de nos patients.

RAPPELS

I. RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

1 – Définition

La prostate est un corps glandulo-musculaire qui entoure la partie initiale de l'urètre chez l'homme et déverse directement ses sécrétions dans ce dernier par l'intermédiaire de plusieurs petits conduits.

Elle est contenue dans une loge limitée en haut par la vessie, en bas par l'aponévrose moyenne du périnée, en avant par l'expansion pré-prostatique de l'aponévrose moyenne du périnée et latéralement par les aponévroses latérales de la prostate.

La glande prostatique a la forme d'une châtaigne et mesure 3cm de haut, 4cm de large et 2cm de profondeur chez un adulte jeune. Son poids varie de 20 à 25 grammes.

La constitution anatomique de la prostate permet de distinguer, d'une part la glande proprement dite divisée en zones et d'autre part la capsule, fibro-élastique. L'intégrité ou non de cette capsule prostatique est un élément capital à prendre en compte dans le cancer de la prostate.

2 – Anatomie zonale

En 1968, Mc NEAL a subdivisé la prostate selon une anatomie dite zonale, et qui est largement adoptée actuellement, en quatre zones glandulaires et un stroma fibro-musculaire antérieur représentant respectivement 66% et 33% du volume total de la prostate (203) :

- La zone centrale (ZC), entoure les canaux éjaculateurs. Elle représente 15 à 20% du volume total de la prostate. Elle est le siège du CaP dans 1 à 3 % des cas seulement (81,203).
- La 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 (203).

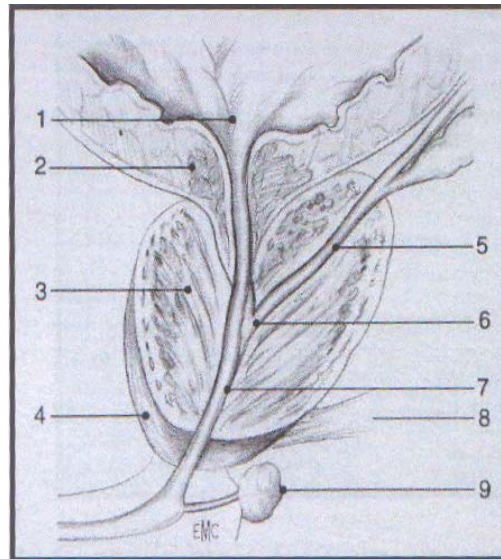


Figure n°1 : Coupe sagittale de la prostate.

1 : col vésical, 2 : sphincter lisse, 3 : prostate, 4 : sphincter strié de l'urètre, 5 : canal éjaculateur, 6 : orifice du canal éjaculateur, 7 : l'urètre prostatique, 8 : muscle recto-urétrale, 9 : glande de Cowper.

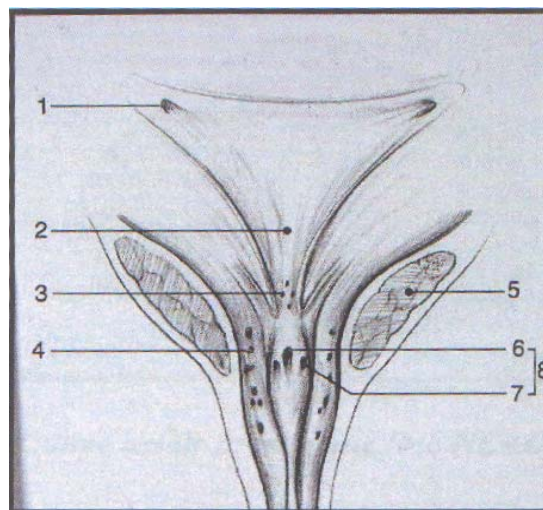


Figure n°2 : Paroi postérieure de l'urètre prostatique.

1 : méat urétéral, 2 : trigone de lieutaud, 3 : orifices des glandes péri urétrales, 4 : orifices des glandes périphériques, 5 : sphincter lisse, 6 : l'orifice de l'utricule prostatique, 7 : orifice du canal éjaculateur gauche, 8 : colliculus seminalis.

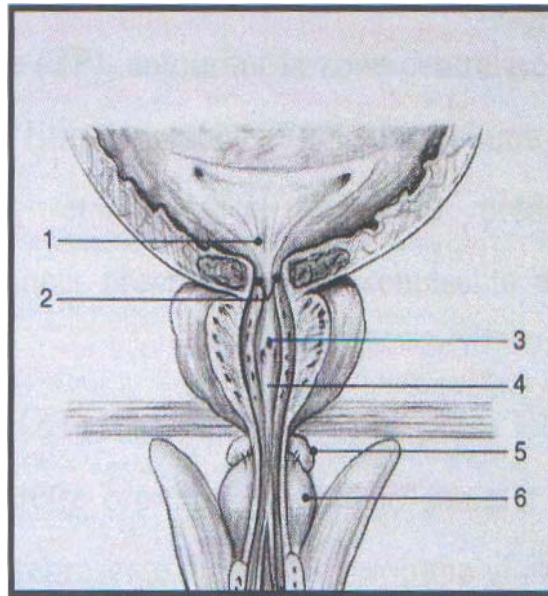


Figure n°3 : Coupe frontale de l'urètre prostatique.

1 : col vésical, 2 : freins du colliculus seminalis (veru mentanum), 3 : colliculus seminalis, 4 : crête urétrale, 5 : glande de cowper, 6 : bulbe du corps spongieux.

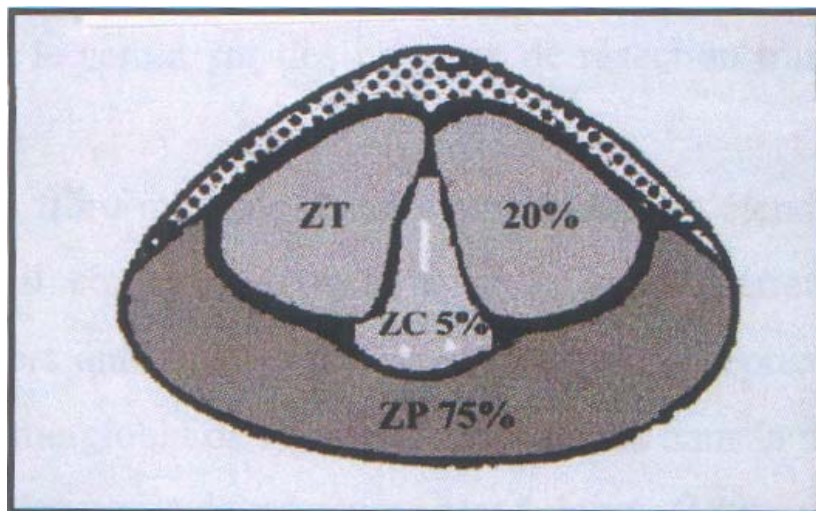


Figure n°4: coupe axiale prostatique (Mc NEAL).

ZP : zone périphérique ; ZC : zone centrale ; ZT : zone de transition.

- La 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 (81,203).
- Enfin, le 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 (203).

3- Vascularisation et innervation de la prostate

1-1 Vascularisation artérielle

L'artère vésico-prostatique, branche de l'artère vésicale supérieure, est l'artère principale de la prostate, elle se divise en une artère vésicale inférieure qui irrigue la base de la vessie et la partie basse de l'urètre, et en une artère prostatique, vascularisant la prostate. Cette dernière va à son tour se diviser en une branche principale postérolatérale, qui va vascularisé la majeure partie de la glande, et une branche antérieure irriguant seulement la portion antérolatérale. 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 (81).

1-2 Drainage veineux

Les petites veines issues du parenchyme prostatique vont former le plexus de Santorini, situé sur les faces antérieures et latérales de la prostate. Ce plexus reçoit en plus des veines rétropubiennes, les veines antérieures de la vessie, les veines de la prostate et de l'urètre

prostatique et périnéal. La majeure partie de ce plexus se draine directement dans la veine vésicale inférieure et la veine hypogastrique (79,81,203).

1-3 Drainage lymphatique

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

- D'une part, les principaux vaisseaux lymphatiques quittent la prostate en suivant les branches de l'artère prostatique, dans le pédicule prostatique. Ils accompagnent également les branches perforantes urétrales de l'artère prostatique entre les zones centrales et de transition où elles peuvent récupérer des cellules tumorales.
- Par ailleurs, des lymphatiques accompagnent l'artère vésiculodéférentielle en traversant la zone centrale avec les canaux éjaculateurs.
- Enfin, les vaisseaux lymphatiques provenant du réseau lymphatique capsulaire, passent sous la gaine du tissu périprostatique et se drainent avec l'artère principale de la prostate.

Ces voies lymphatiques se drainent alors en trois voies principales vers trois sites collecteurs.

Les principaux sites collecteurs sont les ganglions obturateurs et iliaques externes, avec les ganglions iliaques externes qui sont les principaux relais des tumeurs de la prostate. Les ganglions obturateurs longent et pénètrent dans le trou obturateur. Les ganglions iliaques externes, au nombre de huit à dix, sont subdivisés en trois groupes : antérieur, interne et externe.

Les deux autres sites sont des ganglions hypogastriques qui drainent la face antérieure de la prostate, mais aussi le périnée et d'autres organes pelviens, et enfin, des ganglions présacrés et présciatiques (81).

1-4 Innervation (4,81)

L'innervation de la prostate est complexe : sympathique, parasympathique et somatique:

- Les fibres sympathiques ont leur source dans le centre dorsolombaire (D11–D12). Les nerfs hypogastriques en sont les voies efférentes.
- Les fibres parasympathiques ont leur origine dans le centre parasympathique sacré (S2–S3–S4) constituent les nerfs érecteurs. Les nerfs érecteurs et les nerfs hypogastriques se réunissent pour former de chaque côté le plexus hypogastrique.
- Le centre somatique sacré (S2–S3–S4) a pour efférent principal le nerf honteux interne.

4– Physiologie de la prostate

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

- Sur le plan sexuel, la prostate se comporte comme une glande exocrine. Son fluide représente 30% du volume total d'un éjaculat. La sécrétion prostatique est faite d'un fluide laiteux et légèrement acide (PH=6.5) en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations. Le liquide prostatique joue un rôle complémentaire en modifiant le PH trop basique des sécrétions séminales, qui pourrait nuire à la mobilité des spermatozoïdes, en provoquant des modifications de la viscosité et en favorisant la liquéfaction du sperme par son action protéolytique sur le coagulum. Son rôle protéolytique s'exprime également au niveau de la glaire cervicale pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes (103).

- 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 (103).

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 facteur de croissance tels que Epidermal Growth Factor (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 (103).

II. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DE LA PROSTATE

La prostate est embryologiquement formée de deux parties (214) :

- Une partie craniale (ou antérieure ou centrale), riche en glandes et en tissu collagène qui donneront naissance dans la zone de transition à l'adénome prostatique.
- Une partie caudale (ou postérieure ou périphérique) qui est le siège de prédilection du cancer prostatique.

Un ou plusieurs foyers de cellules cancéreuses (adénocarcinome) vont proliférer sans qu'encore aujourd'hui on ne connaisse le mécanisme intime de déclenchement. Les cellules prostatiques vont se diviser au fil du temps jusqu'à atteindre un volume de 0,5ml, qui constitue le seuil du cancer prostatique potentiellement évolutif.

Les cellules malignes vont se développer en périphéries vers la capsule prostatique, le long des gaines des filets nerveux qui pénètrent dans la prostate. C'est donc le plus souvent un développement et une invasion par contiguïté vers les espaces péri-prostatiques, mais aussi vers les vésicules séminales situées à la base de la prostate. Dans quelques cas, on a décrit un envahissement sans continuité entre un foyer initial et des foyers secondaires surtout vers les vésicules séminales. Enfin, on reconnaît également des cas de développement cancéreux vers le centre de la prostate sans extension à la capsule, avec un volume important de cancer souvent non palpable au toucher rectal et responsable d'une élévation importante du taux de PSA (stade T1c) (214).

Une fois la capsule prostatique ou les vésicules séminales atteintes par le cancer, les cellules malignes vont se développer dans l'espace péri-prostatique ou vers le sommet des vésicules séminales où elles vont rencontrer des vaisseaux sanguins d'une part, mais aussi des canaux lymphatiques d'autres part. ces deux rencontres vont être le point de départ de la dissémination métastatique des cellules cancéreuses vers les ganglions du petit bassin ou vers les organes et plus particulièrement vers les os (214).

1 – L'extension locale

Les cellules prostatiques malignes vont proliférer localement à la fois vers l'intérieur de la prostate pour atteindre l'urètre et le col vésical mais aussi vers les espaces péri-prostatique en arrière (vers le rectum) et en haut (vers la base de la vessie appelée trigone) l'extension en dedans vers l'urètre et le col vésical va être responsable de troubles mictionnels, parfois une hématurie.

L'extension en arrière vers le rectum est palpable et explique dans les cas très évolués les troubles de compressions rectales à l'émission des selles (214).

Plus fréquent, est l'envahissement de la base de la vessie ou arrivent les deux uretères. L'envahissement du trigone est souvent asymétrique avec un engainement tumoral d'un bas uretère responsable d'une dilatation urétérale unilatérale (urétéro-hydronéphrose) hautement évocatrice d'un processus cancéreux local. Parfois d'emblée ou avec le temps, l'envahissement des deux méats urétéraux, responsable d'une anurie par obstruction (214).

2- Les métastases ganglionnaires

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie du bilan d'extension du CaP avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate (214).

3- Les métastases hématologiques

Elles se font en général de manière concomitante aux atteintes ganglionnaires en sachant qu'il n'est pas rare de rencontrer des formes à métastases ganglionnaires prépondérantes ou à l'inverse plutôt à extension vasculaire. Ces métastases par voie vasculaire ont un site préférentiel : l'os. L'atteinte métastatique osseuse est encore malheureusement trop souvent révélatrice de ce cancer à développement local sournois qui essaime à bas bruit vers les os du petit bassin, du rachis ou des côtes. Les atteintes osseuses sont caractéristiques de l'origine prostatique car elles se font sur un mode de foyers condensants intra-osseux différents des métastases lytiques d'autres cancers de l'organisme (214).

Cependant, ce n'est pas parce que les métastases sont condensantes qu'il s'agit d'un tissu osseux solide. Ces métastases sont très destructrices pour l'os normal et responsables de douleurs voire de fractures dans les formes évoluées. Les métastases viscérales (poumon, foie, cerveau) sont plus rares, survenant habituellement au stade ultime évolutif de la maladie (214).

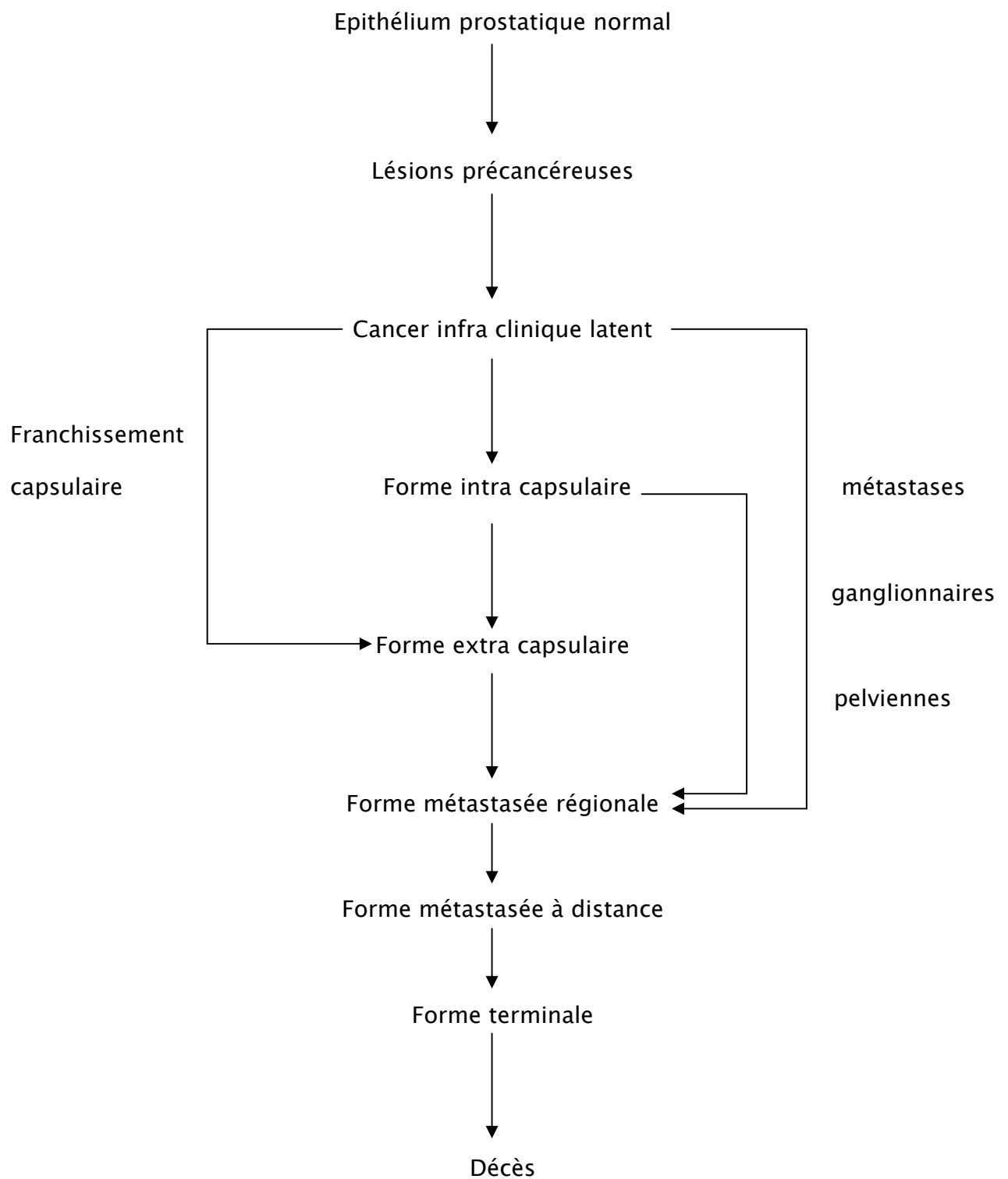


Schéma n°1 : Histoire naturelle des adénocarcinomes prostatiques.

III. CLASSIFICATION DU CANCER DE LA PROSTATE

1- Classifications cliniques

Deux classifications sont principalement utilisées (52,168,173).

1-1 La classification TNM 2002 (Tumor, Node, Metastasis)

❖ Le bilan local : T

T : Tumeur primitive.

T0 : Absence de tumeur.

T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie.

- T1a : < 5% du tissu réséqué.
- T1b : > 5% du tissu réséqué.
- T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies.

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

- T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins.
- T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe.
- T2c : Atteinte des deux lobes.

T3 : Extension au-delà de la capsule.

- T3a : Extension extra-capsulaire.
- T3b : extension aux vésicules séminales.

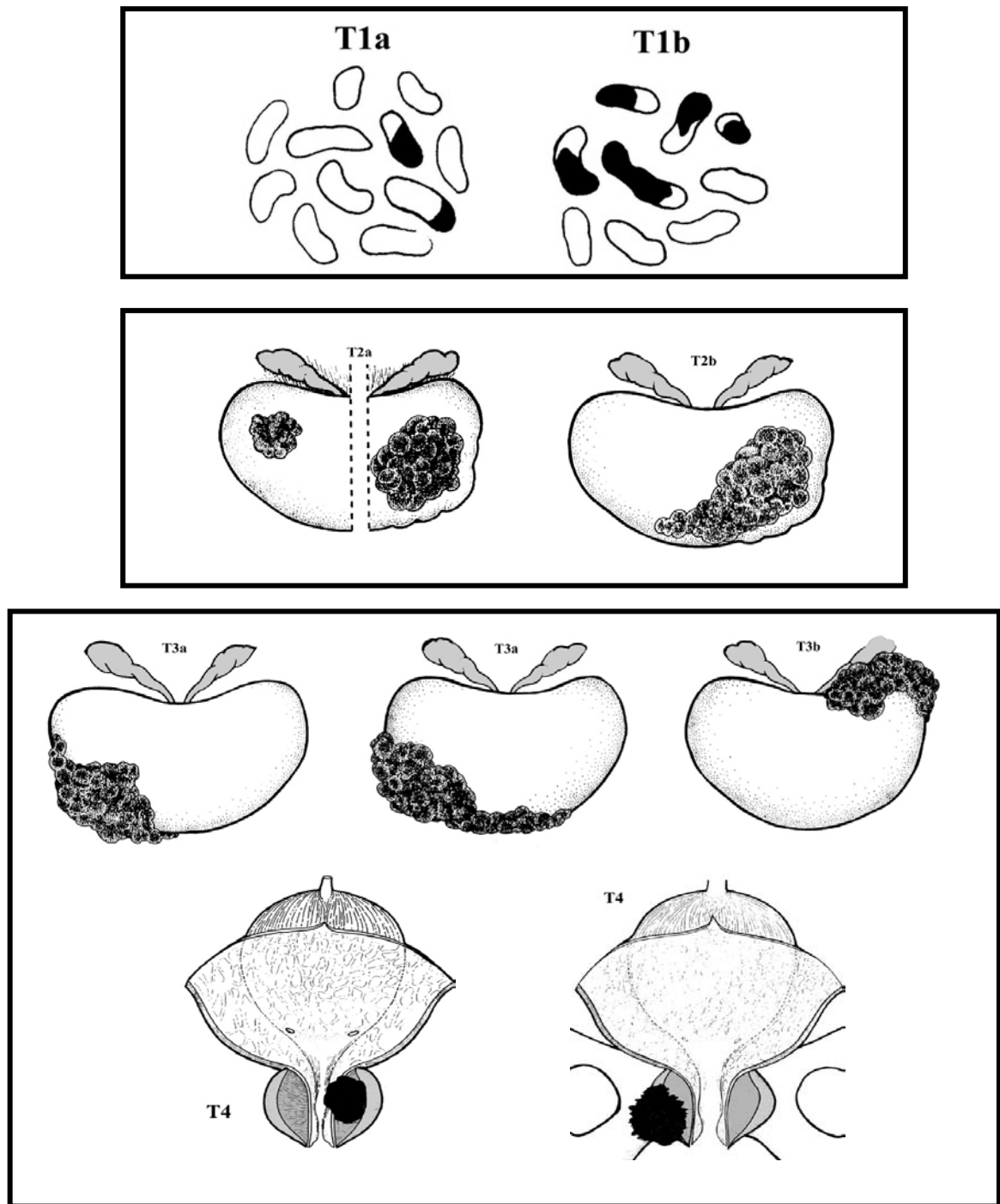


Figure n°5 : Classification TNM.

T4 : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée.

❖ **Le bilan régional : N**

Nx : ganglions régionaux non évaluables.

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale.

N1 : atteinte ganglionnaire régionale.

❖ **Les métastases à distance : M**

Mx : métastases à distance non évaluable.

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

- **M1a** : ganglions non régionaux.
- **M1b** : métastases osseuses.
- **M1c** : autres sites.

2-2 La classification de WHITEMORE-JEWET

Elle distingue quatre stades : A, B, C et D.

- **Stade A** : prostate normale au TR, tumeur découverte de façon fortuite par l'étude histologique des pièces d'adénomectomie ou de résection endoscopique de prostate.
 - **A1** = <3 foyers microscopiques ou bien différenciés (ou <5%).
 - **A2** = >3 foyers microscopiques non palpables ou indifférenciés.

- **Stade B** : tumeur limitée intra-capsulaire décelable au TR.
 - B1 : nodule <1cm entouré de tissus sains.
 - B2 : nodule >1cm limité à un lobe.
 - B3 : deux lobes ou plusieurs nodules.
- **Stade C** : tumeur avec effraction capsulaire.
 - C1 : envahissement capsulaire.
 - C2 : envahissement de la base de la vésicule séminale.
 - C3 : envahissement de la vésicule séminale, des organes voisins, Tumeur fixée.
- **Stade D** : extension à distance.
 - D0 : augmentation des phosphatases acides PAP.
 - D1 : envahissement lymphatique (métastases ganglionnaires).
 - D2 : métastases viscérales.

2. Classifications histologiques

Il existe une corrélation évidente entre l'aspect histologique de la tumeur et son pronostic. Afin de faciliter cette évaluation histopronostic, plusieurs classifications ont été proposées. Certaines s'intéressent au degré de différenciation de la tumeur, d'autres tiennent compte des caractères nucléaires de la cellule tumorale.

Il existe deux principales classifications :

2-1 Le score de GLEASON (123)

La classification de Gleason est celle qui fait actuellement autorité. Proposé par Gleason en 1966, ce système est établi uniquement sur les critères architecturaux de la tumeur, analysés au faible ou au moyen grossissement du microscope.

Cinq grades ont été définis, cotés de 1 à 5 :

- **Grade 1** (bien différencié) : la tumeur est constituée de glandes, rondes ou ovales, de taille uniforme, serrées les unes contre les autres. Elles sont 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, agencées en massifs tumoraux mal limités, infiltrants. Grande variabilité de taille des sections glandulaires par rapport aux deux grades précédents.
- **Grade 4** (peu différencié) : glandes mal structurées, fusionnées, dépourvues de lumière ou remplacées 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 dit «hypernéphroïde»).
- **Grade 5** (indifférencié) : cellules indépendantes ou larges travées de cellules ne comportant pas de formation glandulaire.

Classification de Gleason

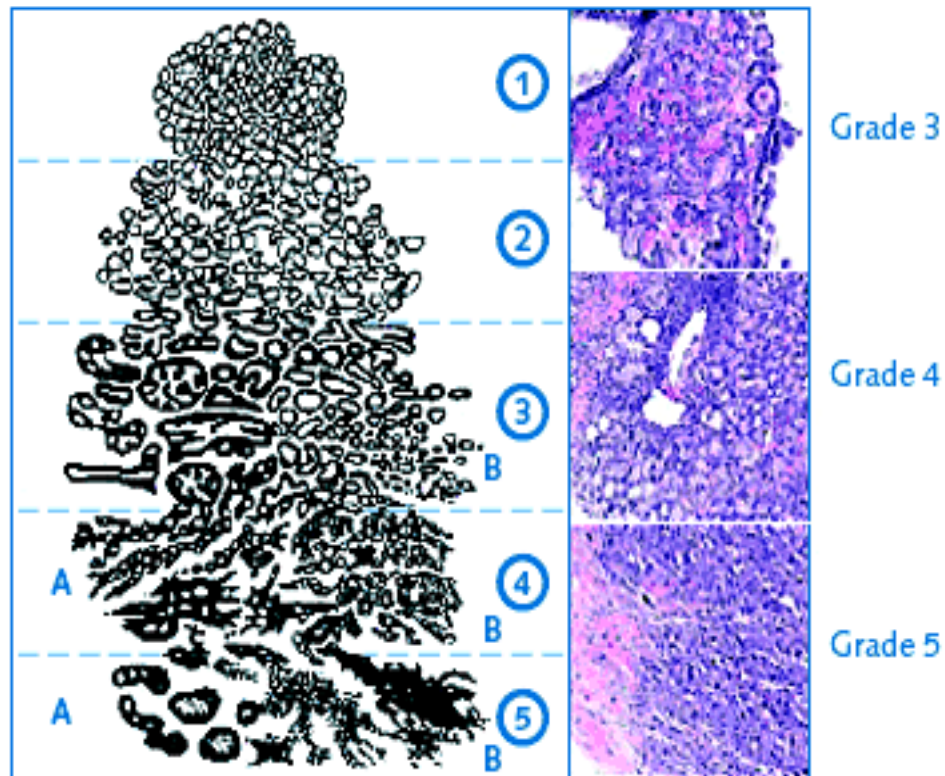


Figure n°6 : Classification de Gleason (123).

Pour tenir compte de l'hétérogénéité de l'adénocarcinome prostatique, les deux contingents tumoraux les plus représentés sont pris en considération :

- Le grade le plus représenté définit le Primary Pattern (aspect ou grade primaire).
- Le grade le mieux représenté définit le Secondary Pattern (aspect ou grade secondaire).

Le score de Gleason correspond à l'addition des chiffres des deux grades retenus, lesquels seront mentionnés dans l'ordre (le grade le plus abondant en premier), ou au double du seul grade présent. Il peut donc varier de 2 (1+1) à 10 (5+5).

Tableau n°1 : classification de Gleason.

Grade	Différentiation	Glandes tumorales	Aspects histologiques
1	Bien	Prolifération monotone de glandes simples arrondies, étroitement regroupées.	Nodules arrondis aux bords bien dessinés.
2		Glandes simples, arrondies, plus dispersées.	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis.
3A	Moyenne	Glandes simples, de taille moyenne, de forme et de taille d'espacement irrégulier.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés.
3B		Glandes simples de très petite taille, de forme et d'espacement irrégulier.	Masses irrégulières constituées de cylindre et de massifs arrondis.
3C		Massifs épithéliaux cribriforme ou papillaires, à bord régulier.	Zones irrégulières constituées de cylindres massifs arrondis.
4A	Peu	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées.	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.
4B		Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires.	Massifs et cordons irréguliers. Aspects d' « hyper-néphrome ».
5A	Très peu	Massifs arrondis, papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale.	Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable avec nécrose. (comédocarcinome)
5B		Adénocarcinome anaplasique.	Massifs très irréguliers.

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 (voir tableau 1) (57).

1-2 La 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 I** : glandes bordées de cellules ne montrant qu'une anaplasie nucléaire légère, tumeur bien différenciée.
- **Grade II** : glandes bordées de cellules à noyaux plus anaplasiques, tumeur moyennement différenciée.
- **Grade III** : 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 CaP. Leur association permet une évaluation plus significative, mais il n'existe actuellement aucun système histopronostic qui peut, à lui seul, prédire l'évolution du CaP ou dicter la conduite thérapeutique. L'histopronostic est d'autant plus valable que la tumeur est de haut ou bas grade histologique, mais il reste aléatoire pour les tumeurs de grade intermédiaire.

PATIENTS ET METHODES

I. PATIENTS ET METHODES

1 – Patients

Notre travail porte sur l'étude rétrospective d'une série de 159 cas de cancer de la prostate, colligés au service d'urologie, d'oncologie et d'anatomopathologie du CHU Mohammed VI de Marrakech durant la période allant de janvier 2002 jusqu'à décembre 2006. 19 patients présentant un adénocarcinome prostatique n'ont pas été inclus dans notre étude car leurs dossiers étaient incomplets.

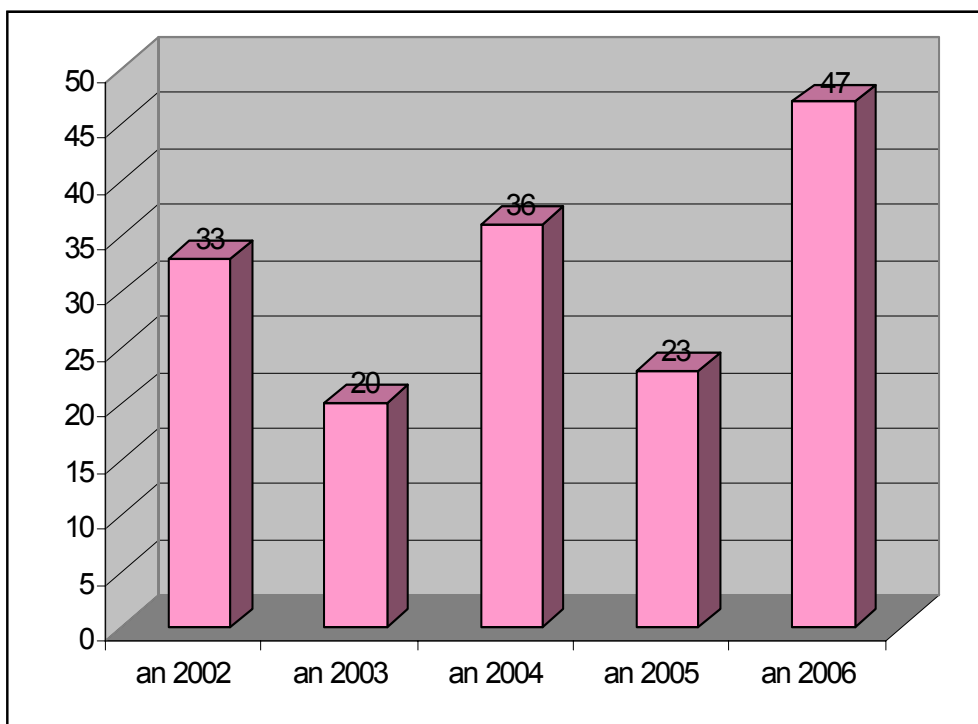


Figure n°7 : Répartition des patients selon les années.

Les malades sont recrutés soit à partir des urgences soit à partir d'une consultation d'urologie ou d'oncologie.

Le matériel utilisé pour la réalisation de notre travail est constitué par les dossiers des patients, rangés dans la salle des archives du service d'urologie ou d'oncologie du CHU Mohammed VI. Pour les patients n'ayant pas de preuve anatomo-pathologique sur leurs dossiers, on a pu récupérer des comptes rendus d'anatomopathologie du service d'anatomopathologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Les suites lointaines ne sont précisées que pour certains patients, car une fois sortis de l'hôpital, les malades sont souvent perdus de vue.

2- Méthodes

La méthode d'exploitation des dossiers a consisté en l'établissement d'une fiche d'exploitation des dossiers. Un seul critère a permis de retenir les dossiers : il s'agit de la preuve anatomopathologique de l'existence d'un cancer de la prostate. La fiche est représentée en annexe 1.

L'analyse des données recueillies des dossiers de nos malades a été réalisée au laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE

1 – Fréquence

Durant notre période d'étude, on a colligé 159 patients atteints du cancer de la prostate.

2 – Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 71,9 ans avec des extrêmes allant de 52 ans à 110 ans. La répartition selon les tranches d'âges est illustrée par le graphique n° 1.

Trente trois patients (soit 20%) étaient âgés de moins de 65 ans. Leur taux de PSA était supérieur à 20ng/ml dans 17 cas, inconnu dans 10 cas. Dans la majorité des cas le score de Gleason était supérieur à 7.

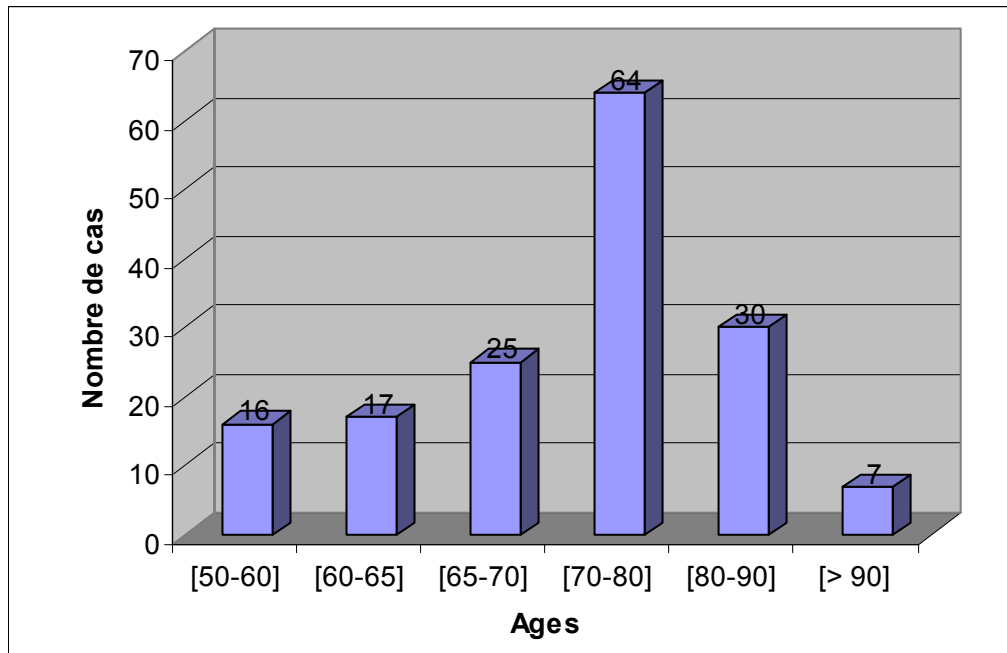


Figure n°8 : Répartition selon l'âge

3- Répartition selon le terrain

30 de nos patients soit 19,3% sont porteurs de maladies chroniques associés.

Tableau n°2 : Maladies chroniques associées

MALADIES ASSOCIEES	NOMBRE DE CAS	TAUX (%)
Diabète	12	7,7
HTA	16	10,3
Diabète +HTA	2	1,3
RAS	126	80,8
TOTAL	156	100

10 patients ont été opérés pour hypertrophie bénigne de la prostate, 4 patients ont subi une laminectomie pour décompression médullaire, 3 ont été traités pour des fractures pathologiques (2 au niveau du fémur et 1 au niveau de l'avant bras), un patient a comme antécédent une néphrectomie et 1 seul était traité pour une tumeur ORL pour laquelle il a bénéficié d'une radiothérapie plus chimiothérapie.

Dans les antécédents familiaux, on a recensé 3 cas de cancers familiaux (deux au niveau de la prostate et un au niveau du colon).

4– Répartition selon les signes cliniques

Aucun patient n'a été hospitalisé pour découverte du CaP 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 2 patients ont présenté une anurie obstructive (1,3%).

Tableau n°3 : Répartition des signes cliniques

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Troubles mictionnels	146	93
RAU	93	59
Douleurs osseuses	32	20,4
Hématurie	29	18,5
AEG	32	20,4
Métastases	23	14,6
Anurie obstructive	2	1,3
Insuffisance rénale	19	12
Anémie	27	17

II. EXAMEN CLINIQUE

1– Le délai de consultation

Le délai de consultation était en moyenne de 10,1 mois avec un minimum de 1 mois et un maximum de 84 mois (7ans).

2– Le toucher rectal

- 132 de nos patients ont présenté une prostate suspecte : indurée dans 122 cas (77%) ; nodulaire dans 7 cas (4%), un blindage vésico-prostatique est retrouvé chez 3 patients (2%).
- 19 cas d'HBP soit 12% et un seul patient a présenté une prostate normale à l'examen.
- Les résultats du TR ne figurent pas sur les dossiers dans 07 cas.

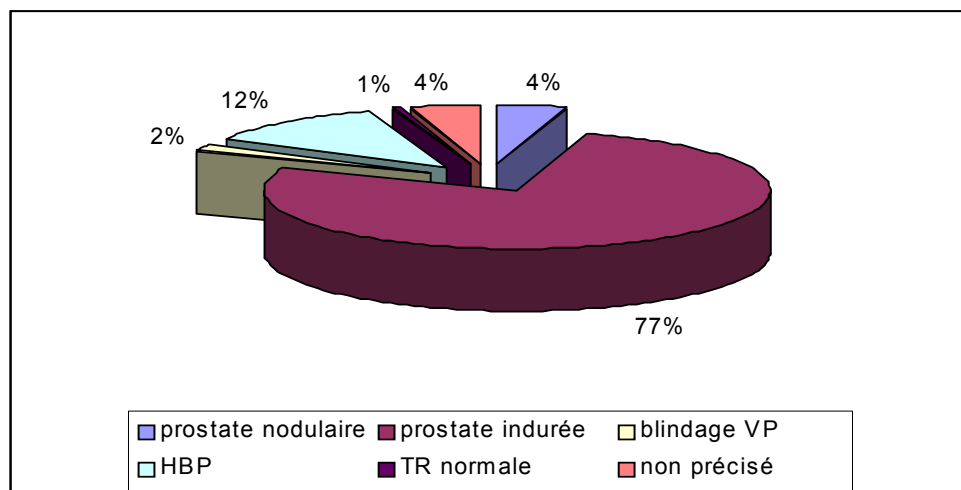


Figure n°9 : Les données du toucher rectal dans notre série.

3– Le reste de l'examen clinique

- Un seul patient a présenté un gros rein à l'examen clinique.
- 3 cas (1,9%) de métastases ganglionnaires sus claviculaires ont été notés.

III. BILAN RADIOLOGIQUE

1– Echographie rénale

133 de nos patients ont bénéficié d'une échographie rénale, elle s'est avérée anormale chez 47 patients. Les résultats sont exprimés dans le tableau n°4.

Tableau n°4 : Résultats de l'échographie rénale.

Echographie rénale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Dilatation des VES	15	11,27
UHN majeure unilatéral	8	6,03
UHN majeure bilatérale	24	18,04
normale	86	64,66
TOTAL	133	100

2– Echographie vésico–prostatique

L'échographie vésico–prostatique est notée chez 128 patients (80,50%). Elle a montré une prostate hétérogène dans 83 cas (64,8%). Le volume prostatique échographique variait entre 20 et 200g.

Une vessie de lutte a été retrouvée chez 69 patients (soit 53,1%) ; une vessie diverticulaire chez 4 patients (soit 3,1%) et une lithiase associée a été retrouvée dans 7 cas.

Tableau n°5 : Aspect échographique de la prostate.

Prostate	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Homogène	45	35,2
Hétérogène	83	64,8
TOTAL	128	100

3– Echographie endorectale

L'échographie endorectale n'a été réalisée que chez un seul patient qui n'a pas montré de lésions suspectes. La capsule était régulière et intacte.

4– Radiographie du thorax

La radiographie pulmonaire a été réalisée chez 146 patients (91,82%) et a montré des métastases pulmonaires dans 13 cas (9%).

Tableau n°6 : Résultats de la radiographie du thorax.

RX thorax	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Métastases	13	9
Normale	133	91
TOTAL	146	100

5– Bilan osseux

Le bilan osseux a été réalisé chez 43 patients (27%) et a montré des métastases osseuses dans 17 cas (soit 39,5%) au niveau du rachis dorsolombaire et du bassin.

6– Urographie intraveineuse UIV

L'UIV est pratiquée chez 5 patients, elle nous a révélé les résultats suivants : Rein gauche non fonctionnel en rapport avec une tumeur de vessie, Lithiase rénale + vésicale + image lacunaire du rein droit, PNC bilatérale + UHN modérée et UHN bilatérale

7– TDM pelvienne

Elle est pratiquée chez 25 patients (16%), les résultats sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau n°7 : Résultats de la TDM pelvienne –envahissement local–

Envahissement local	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Oui	18	72
Non	7	28
TOTAL	25	100

Tableau n°8: Résultats de la TDM pelvienne –présence de métastases ganglionnaires–

Métastases ganglionnaires	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Oui	13	52
Non	12	48
TOTAL	25	100

8- L'IRM

Aucune IRM pelvienne ou avec antenne endorectale n'a été réalisée.

9- Scintigraphie osseuse

Elle est faite chez 12 patients, 8 patients présentaient des métastases osseuses diffuses essentiellement au niveau du rachis, bassin, fémur, cotes, crâne, clavicule, membres supérieurs, et membres inférieurs.

10- Autres examens

Ils sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau n°9 : Autres bilans.

Autres bilans radiologiques	Nombre
Urétro-cystographie rétrograde	2
Urétro -cystoscopie	3
IRM médullaire	2
Rectoscopie	1
TDM cérébrale	3
TDM thoracique	1
TDM thoraco-abdominale	1
TOTAL	13

IV. BILAN BIOLOGIQUE

1 – PSA

Nous n'avons retrouvé la valeur du taux de PSA que chez 125 patients (soit 78,61%). La valeur minimale de PSA dans notre série est de 0,9 ng/ml, la maximale étant de 21000 ng/ml.

Nos résultats sont regroupés en tranches :

- ⇒ Inférieur à 4ng/ml.
- ⇒ De 4 à 10 ng/ml ($4 \leq \text{PSA} \leq 10$).
- ⇒ De 10 à 20 ng/ml ($10 < \text{PSA} \leq 20$).
- ⇒ De 20 à 100 ng/ml ($20 < \text{PSA} \leq 100$).
- ⇒ Supérieur à 100 ng/ml ($\text{PSA} > 100$).

Tableau n°10: Valeurs de PSA au moment du diagnostic.

Valeur de PSA	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Inférieur à 4ng/ml	4	3
De 4 à 10 ng/ml	9	6
De 10 à 20 ng/ml	14	9
De 20 à 100 ng/ml	37	23
Supérieur à 100 ng/ml	61	38
Non précisé	34	21

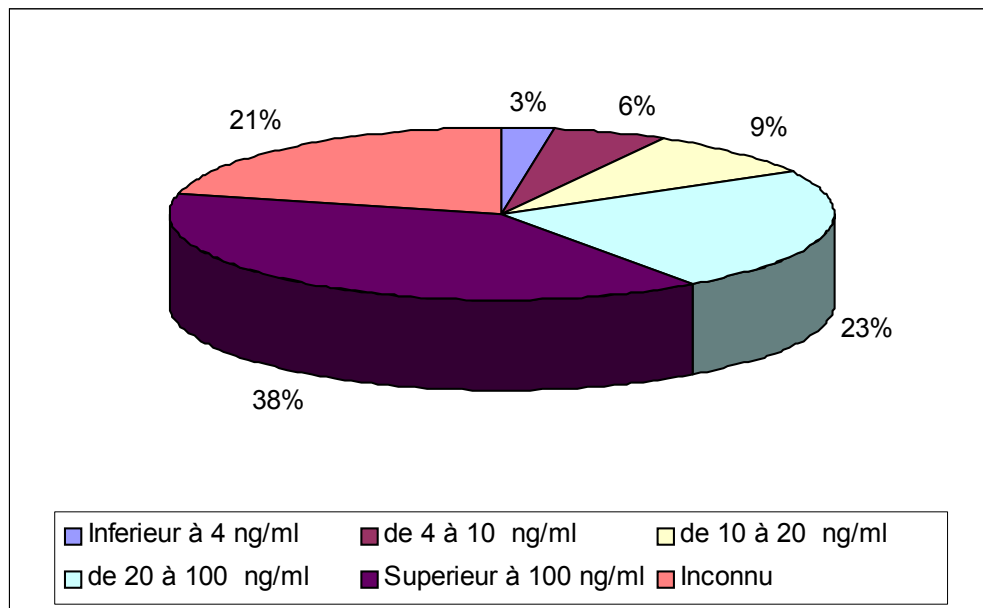


Figure n°10 : Taux de PSA avant l'intervention dans notre série.

Le taux de PSA était inférieur à 20 ng/ml chez 27 patients : 20 étaient âgés de plus de 65 ans, pour les patients âgés de moins de 65 ans, ils présentaient un score de Gleason supérieur ou égal à 8 dans la plupart des cas.

2– PSA libre/PSA total

Le dosage du PSA libre / PSA total est réalisé chez 6 patients, et les résultats sont en faveur du CaP pour les six avec un taux < 15%.

3– Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

Un ECBU a été noté chez 123 patients.

Tableau n°11 : Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

ECBU	Nombre de cas
Positif	64
Stérile	59
Non précisé	36
TOTAL	159

4– La numération formule sanguine (NFS)

150 de nos patients ont eu à leur admission une NFS, 35 d'entre eux ont présenté une anémie et 10 patients ont nécessité une transfusion sanguine.

Tableau n° 12 : Résultats de la NFS

Taux d'hémoglobine	Nombre de cas
Anémie	35
Normale	115
Non précisé	9
TOTAL	159

5–Fonction rénale

Le dosage de l'urée et de la créatinine a été réalisé chez 152 patients. Dans 19 cas (12,5%) on a noté une insuffisance rénale. Parmi ces patients, 6 ont bénéficié d'une dérivation urinaire : 4 par la montée d'une sonde double J et 2 par néphrostomie. Le recours à l'hémodialyse a été nécessaire dans un cas.

6–La calcémie

Le dosage de la calcémie n'a été réalisé que chez 11 patients (soit 6,91%), 3 patients ont présenté une hypocalcémie et 8 une calcémie normale.

V. ATOMOPATHOLOGIE

1 – Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic histologique de CaP a été posé grâce à une biopsie prostatique chez 108 patients, par une résection trans-urétrale chez 39 patients et chez 12 patients suite à une adénomectomie.

8 biopsies ont été effectuées sur différents sites métastatiques : 4 biopsies ostéomédullaires, 2 biopsies pleurales, 1 biopsie ganglionnaire et 1 biopsie au niveau du col du fémur.

2– Types anatomopathologiques

Dans notre série, nous avons obtenu la répartition suivante :

⇒ Adénocarcinome prostatique : 154 cas (96,85%).

⇒ Carcinome prostatique : 05 cas (3,15%).

3– Score de Gleason

Le score de Gleason est précisé dans 152 comptes rendus d'anatomopathologie soit 95,6%.

La répartition se présente comme suit :

Tableau n° 13 : Score de Gleason

Score de Gleason	Nombre de cas	Pourcentage (%)
$SG \leq 5$	14	9,2
$6 \leq SG \leq 7$	70	46,1
$SG \geq 8$	68	44,7
TOTAL	152	100

4– Différentiation nucléaire

Ce paramètre a été étudié chez 154 patients : 49 (31,8%) était peu différenciés, 92 (59,7%) moyennement différenciés et 13 (8,4%) bien différenciés.

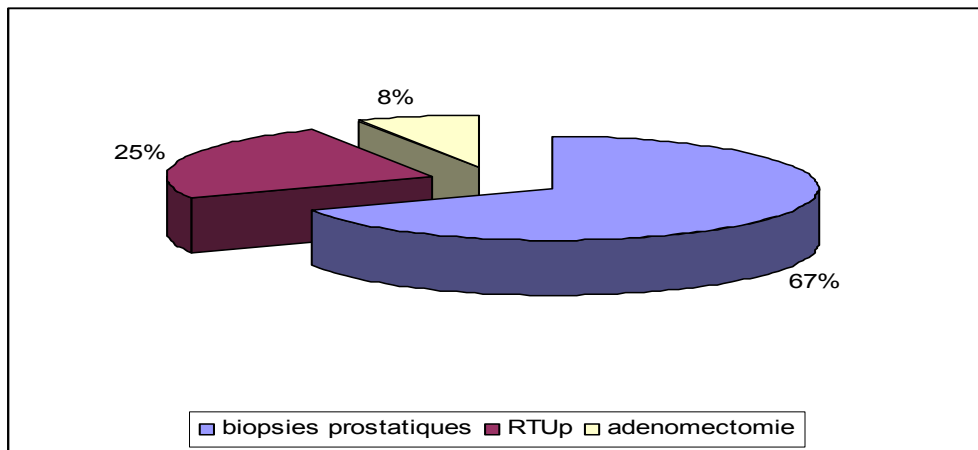


Figure n°11 : Diagnostic anatomopathologique.

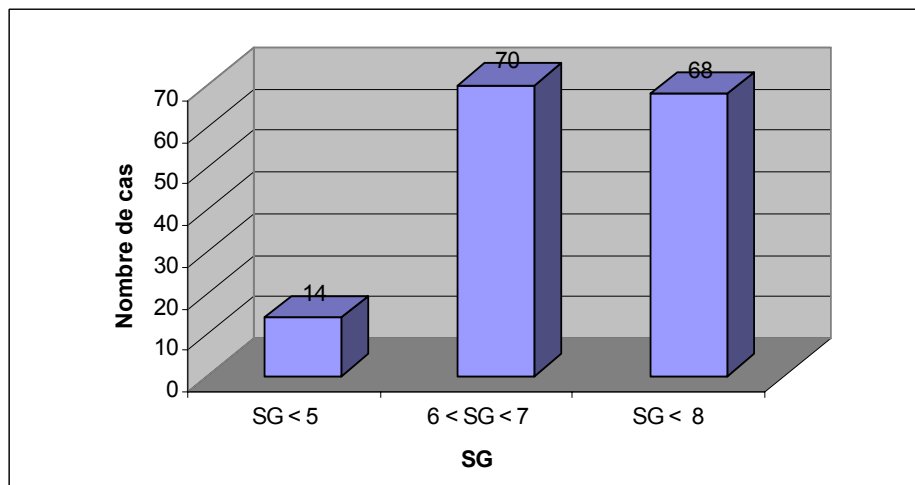


Figure n°12 : Score de Gleason.

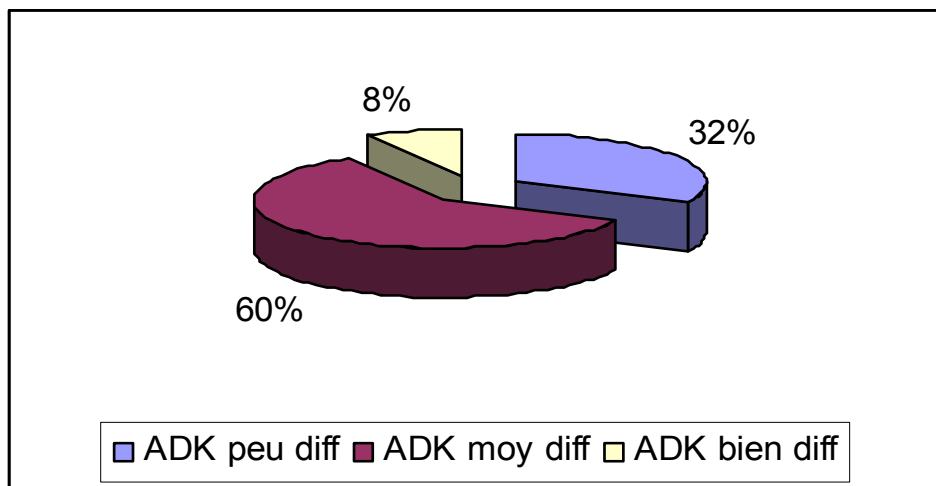


Figure n°13 : La différenciation nucléaire.

VI. TRAITEMENT

1. L'anesthésie

Le type d'anesthésie est résumé dans le tableau suivant :

Tableau n°14 : Type d'anesthésie

Type d'anesthésie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rachianesthésie	87	68
Anesthésie locale	31	24,2
Anesthésie générale	10	7,8
TOTAL	128	100

2. Méthodes thérapeutiques

2-1 La chirurgie

Les résultats sont présentés dans le tableau n°15.

A noter que quatre patients ont refusé la pulpectomie.

Tableau n°15 : Traitements

Traitement chirurgical	Nombre de cas
RTUp + Pulpectomie	57
Pulpectomie seule	47
RTUp +biopsies prostatiques puis Pulpectomie	04
Adénomectomie puis pulpectomie	06
RTUp + biopsies prostatiques	08
RTUp seule	14
Adénomectomie seule (découverte fortuite)	06
Prostatectomie	02
Cystoprostatectomie (découverte fortuite)	01

2-2 L'hormonothérapie médicale

L'hormonothérapie a été prescrite chez 30 patients : seule dans 07 cas ; avec pulpectomie dans quatorze cas ; avec RTUp plus pulpectomie dans 7 cas et après prostatectomie dans deux cas. Les molécules les plus utilisées sont les anti-androgènes et les analogues de la LH-RH et parfois les œstrogènes.

L'hormonothérapie est peu prescrite vu le bas niveau socio-économique de la majorité de nos patients qui sont sans couverture sociale et vu le coût élevé d'un tel traitement.

Tableau n°16 : Traitement hormonal médical.

Médicaments	Nombre de cas
Analogues de la LH-RH	9
anti-androgènes non stéroïdiens	21
anti-androgènes stéroïdiens	04
Œstrogènes	04

2-3 La radiothérapie

La radiothérapie a été recommandée dans 6 cas : quatre fois dans un but antalgique, une fois après prostatectomie et une fois pour association avec une tumeur rectale.

2-4 La chimiothérapie

La chimiothérapie a été pratiquée chez un seul patient qui avait en plus de son cancer de la prostate, une tumeur rectale.

2-5 Traitements associés

- Le traitement analgésique est pratiqué par pallier en se basant sur le paracétamol, le paracétamol+ dextropropoxyphène, les AINS..., le recours aux traitements morphiniques a été noté chez 03 patients.
- Deux néphrostomies ont été pratiquées afin de normaliser la fonction rénale avant l'intervention chirurgicale.
- Quatre patients ont bénéficiés d'une montée d'une sonde double J après résection des méats urétéraux.

- L'extraction d'une lithiase associée a été réalisée chez 6 patients par taille vésicale après RTUp.
- Trois patients n'ont pas pu être opérés en raison d'une contre indication d'anesthésie.
- Deux patients ont présenté une tumeur rectale associée, un seul avait une tumeur rénale associée pour laquelle il a subi une néphrectomie et une seule découverte fortuite d'un CaP après cystoprostatectomie pour une tumeur infiltrante de la vessie.

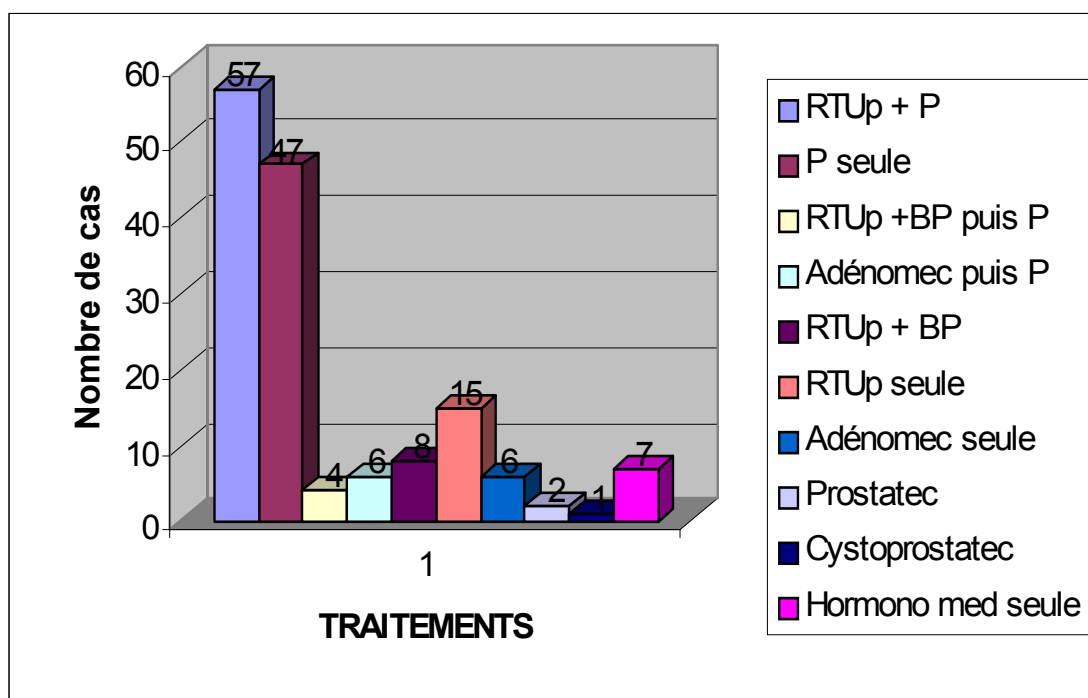


Figure n°13 : Modalités thérapeutiques.

❖ **En post-opératoire :**

- L'ablation de la sonde vésicale se fait à j3 ou j4 post-opératoire.
- Deux cas de décès (soit 1,25%) ont été retrouvés dans notre série : un pour état de choc hémorragique et l'autre dans un tableau d'insuffisance rénale sévère.

3. La durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation est comptée à partir du premier jour jusqu'au jour de sortie inclus.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 11 jours avec un minimum d'hospitalisation de un (01) jour et un maximum de 48 jours.

VII. SUIVI DES PATIENTS

La majorité de nos patients n'ont pas été revus après le traitement ou leur suivi ne figure pas sur le dossier médical car les patients sont vus au centre de diagnostic loin du service d'urologie où on ne dispose pas des dossiers des malades.

Le dosage du PSA de contrôle a été réalisé chez 22 patients seulement, et qui était normal chez 09 cas.

Huit patients ont eu un ECBU de contrôle qui est revenu positif dans trois cas.

À long terme, une deuxième RTUp a été réalisée chez 12 patients soit 7,5%.

07 patients parmi 28 suivis au service d'oncologie ont présenté un échappement hormonal.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

1 – Épidémiologie descriptive

Le CaP est une tumeur maligne hormonodépendante, répondant à l'action hypertrophiante des androgènes.

Le CaP est devenu depuis quelques années le premier cancer de l'homme après 50 ans et représente la deuxième cause de décès par cancer aux états unis et en Europe derrière le cancer du poumon (42).

1-1 Incidence du cancer de la prostate

Il s'agit de la fréquence d'apparition des nouveaux cas de cancers par an.

En France, le CaP est devenu un réel problème de santé publique. Il est actuellement, le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme, dans la plupart des pays développés. L'évolution des pratiques intégrant le dosage régulier du PSA permet d'effectuer aujourd'hui le diagnostic à un stade localisé accessible à un traitement curateur, dans près de 80% des cas, proportion qui était de 60% en 1995 (172).

L'incidence de la pathologie est variable selon les continents et les ethnies. Une forte incidence dans les populations des Etats-Unis, en particulier dans la population noire américaine mais également en Europe de l'ouest. Elle est beaucoup plus faible en Europe de l'Est et en Asie.

Dans une étude portant sur l'incidence en Côte-d'Ivoire entre 1995 et 1997, Antoine K. Echimane et al (13), rapportent 2850 nouveaux cas de cancer. Cela correspond à un taux d'incidence en âge standardisé (population mondiale) de 83,7 pour 10^5 dans la population masculine. Comme rapporté ailleurs en Afrique de l'ouest, les principaux cancers masculins sont les cancers du foie (15%) et de la prostate (15,8%), viennent ensuite le lymphome non hodgkinien (10,5%) et le cancer gastrique (4,5%) (13).

En Europe, la Finlande et la suède qui sont au nord présentent des incidences plus élevées (respectivement de 125 et 123 pour 10^5 sujets) que les pays se trouvant au sud, notamment l'Espagne : 48 pour 10^5 et la Grèce : 46 pour 10^5 (95). La France est comparable aux pays du nord de l'Europe avec une incidence de 140 pour 10^5 hommes. Au Royaume-Uni, le CaP représente 11% de tous les cancers, et 22% des cancers masculins. Un britannique a une chance sur 14 de développer un CaP au cours de sa vie (220). En 2001, 30140 cas de CaP ont été recensés (soit une incidence de $79,2/10^5$), dont plus de 24700 au-delà de 65 ans soit environ 82% (154).

En Amérique, les Etats-Unis et le Canada ont un taux d'incidence respectivement de 125 et 90 pour 10^5 hommes ; alors que le Brésil a un taux d'incidence de 51 pour 10^5 hommes. Aux Etats-Unis, le CaP représente 33% des cancers diagnostiqués en 2004 et, on estime qu'un homme a une chance sur six de développer un CaP au cours de sa vie (45).

En Asie, les taux d'incidence du CaP au Japon, Chine et l'Inde sont respectivement de 5, 1 et 3 pour 10^5 hommes. L'Australie a un taux d'incidence de 77 pour 100000 hommes (96).

Le royaume du MAROC recense 30000 nouveaux cas de cancers par an selon la direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies. Et d'après une étude menée entre 1986 et 1987 par l'institut national d'oncologie de Rabat (INO), le CaP a représenté 2,4% des cancers chez l'homme (2,53). Au cours de l'année 1990, le CaP a représenté 1,3% des cancers de l'appareil génital mâle colligés par le centre d'oncologie du CHU IBN ROCHD de Casablanca (2). 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% (23).

D'après une étude menée entre 1992 et 2002 dans la région de Marrakech-Tensift-Al Haouz (90), et sur un total de 1370 cancers urologique, le CaP était le premier cancer urologique avec un pourcentage de 58,10% suivie du cancer de la vessie (32,91%).

Dans notre série, nous ne disposons pas de données statistiques suffisantes nous permettant de déterminer l'incidence du CaP dans le continent africain en général, et celle du MAROC en particulier par rapport au reste du monde en terme d'incidence et de prévalence.

2-2 Prévalence du cancer de la prostate

La prévalence du CaP est très variable à travers le monde. On remarque des taux plus élevés chez les américains originaires d'Afrique et habitant aux Etats-Unis d'Amérique. La Chine présente le plus bas taux d'incidence suivie des autres pays d'Asie, puis d'Europe (11, 90). Les taux d'incidence en Afrique sub-saharienne sont élevés mais beaucoup moins que les africains américains. Pourtant, ces deux peuples ont les mêmes origines et partagent donc un certain patrimoine génétique. Ainsi, si les facteurs de risque génétique sont évidents, les facteurs environnementaux et l'alimentation jouent également un rôle dans la survenue du CaP (12,93).

La prévalence de la maladie en Afrique se répartirait comme le montre le tableau n° 17.

Tableau n°17 : Prévalence du cancer de la prostate en Afrique (69)

zones	Prévalences (pour 100000 habitants)
Afrique du Nord	2255
Afrique de l'Ouest	7835
Afrique Centrale	3801
Afrique de l'Est	5429
Afrique Australe	3767

Plus spécifiquement, la Tunisie recense 90000 nouveaux cas de cancer par an dont les plus fréquents chez l'homme sont les cancers de poumon (23,6%), de vessie (10, 3%) et de la

peau (6,8%). Le CaP représente 6,5%. Le Zimbabwe présente une incidence de 27 pour 100000 hommes (70).

1-3 La mortalité du cancer de la prostate

En France, le CaP est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon (167). Le taux de mortalité par CaP a augmenté de 0,17% par an de 1980 à 2000 avec 10000 décès en 2000 en France (11% des causes de décès par cancer chez l'homme). En 2000, le taux brut de mortalité était de 35,1 pour 100000 hommes (172). Ce taux augmente régulièrement avec l'âge (65,2 pour les 65–69 ans ; 136,9 pour les 70–74 ans ; 260,5 pour les 75–79 ans ; 459,2 pour les 80–84 ans et 900,9 pour les sujets âgés de plus de 85 ans) (172).

Cette augmentation de la mortalité est due aussi à l'augmentation de l'espérance de vie. La longévité des hommes augmentant, la maladie prostatique a le temps d'évoluer.

Aux Etats-Unis, le CaP représente également la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme. La mortalité par CaP a augmenté de 3,1% par an de 1987 à 1991. Puis elle a diminué de 1,9% par an jusqu'en 1995. Il y a eu 37400 décès en 1999 contre 319000 décès en 2000 (29% de l'ensemble des décès masculins par cancer). Ainsi, on estime que la mortalité par CaP aux Etats-Unis a baissé de 25% depuis le début des années 90 (188).

Tableau n°18 : Mortalité spécifique par cancer de la prostate en 2000 (14)

pays	MORTALITE PAR CANCER DE LA PROSTATE (DECES PAR AN POUR 100 000 HOMMES).
France	19,2/100 000
Etats-Unis	17,9/100 000
Canada	17,07/100 000
Japon	5,47/100 000

1-4 Cancer de la prostate et l'âge

Le cancer de la prostate reste davantage un cancer du sujet âgé qui survient rarement avant 50ans (0,3%). La plupart des études menées sur le CaP, montre une nette augmentation de l'incidence de ce cancer au-delà de 65 ans, elle atteint 33% parmi les hommes de 70 ans (61). Plusieurs facteurs expliquent cette augmentation. D'une part l'usage accru du dosage du PSA dans le dépistage du CaP, surtout depuis le début de l'année 1990 ; d'autre part l'allongement de l'espérance de vie des populations et enfin, par une meilleure information de la population masculine qui consulte le médecin plus spontanément à partir d'un certain âge pour la réalisation d'un dosage du PSA de dépistage. Tout ceci entraîne une augmentation du nombre de patients diagnostiqués porteurs d'un CaP.

Dans notre série, cent vingt six (126) patients ont 65 ans et plus, ce qui représente 71,34% des patients. Ce résultat est en concordance avec ceux de la littérature qui montrent que les patients de plus de 65 ans sont majoritaires parmi les patients porteurs du CaP.

1-5 Variabilité anatomo-clinique

Le cancer de la prostate présente la particularité d'exister à l'état latent chez de nombreux patients. Sur des séries d'autopsies réalisées chez des individus décédés d'une autre maladie, des foyers microscopiques cancéreux ont été observés dans 30% des cas entre 50 et 59 ans, dans 40% des cas entre 70 et 79 ans et dans 70% des cas après 80 ans. En général, le potentiel d'agressivité de ces formes dites "latentes" est très faible. 1% environ des cancers microscopiques évoluera vers le cancer maladie. Stamey a montré que le risque d'avoir ultérieurement un cancer "clinique" était pratiquement nul quant le volume de la lésion intraprostatique était inférieur à 0,2ml (214).

Bien qu'il soit clairement démontré que l'incidence du CaP augmente de façon constante avec l'âge, une étude récente avait révélé que ce cancer existe au stade infraclinique dès la troisième décennie puisque 25% à 30% des patients de 30 à 39 ans décédés de causes traumatiques avaient à l'autopsie un cancer prostatique microscopique (121).

D'autres études autopsiques aux USA et en Europe ont révélé 64% de CaP microscopique chez des sujets entre 60 et 70 ans (89).

Ces cancers latents de la prostate ne seraient pas associés, à la différence du cancer "clinique " à des variations mésologiques ou ethno-géographiques (68).

2- Facteur de risque et cancer de la prostate

1-1 Facteurs ethniques

En dépit d'une incidence infra-clinique 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 (124).

L'incidence du CaP varie selon les pays et les ethnies. L'incidence standardisée (pour 10⁵ habitants) a été évaluée à 35 en France mais varie de 1 à 5 en Chine, à 10 au Japon (68,121), de 40 à 60 pour les américains de race blanche, atteignant 70 à 100 lorsqu'ils sont de race noire. Des données plus récentes, tenant compte probablement de l'utilisation du PSA en routine, ont observé des incidences plus élevées : 149/10⁵ pour les noirs américains (107 pour les américains de race blanche) et de 28/10⁵ en Chine. En France, les antillais ont une incidence de survenue d'un CaP plus élevée que celle de la population française métropolitaine (37, 166,204).

Tableau n°19 : Incidence du CaP chez l'homme en 2000 selon les ethnies, dans le monde (103)

ETHNIE	NOUVEAUX CAS EN 2000
France métropolitaine	56,4 /100000
Etats-Unis	104.3/100000
Etats-Unis caucasiens	100.8/100000
Etats-Unis afro-américains	137/100000
France Guadeloupe	130/100000
Japon	11,05/100000

1-2 Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques dans la carcinogenèse prostatique apparaissent à travers les observations de cancers héréditaires mais aussi par la mise en évidence d'altérations multiples dans le génome des cellules tumorales (66, 117, 151, 152, 200).

Le risque familial : le risque pour un homme de développer un CaP est d'autant plus élevé que le nombre de parents ayant eu un cancer est important, et que ce ou ces cancers ont été détectés avant l'âge de 65 ans (65).

- ✓ La forme héréditaire (5 à 10%) est définie par l'existence de 2 cas de CaP diagnostiqués avant 55 ans chez un parent au 1^{er} degré (père, frère) ; Le risque est alors multiplié par 10 (40,65).
- ✓ La forme familiale (15 à 25%) est définie par l'existence d'un CaP chez 3 apparentés (père, frère, oncle paternel ou maternel) ; Le risque est alors multiplié par 5. Dans les autres cas, il est dit sporadique (65).

L'identification des gènes défectueux, responsables successivement de la transformation de la cellule prostatique normale en cellule cancéreuse puis de la progression tumorale est l'objectif des études génétique en cours.

La transmission du risque, liée aux facteurs génétiques peut se définir schématiquement en deux modes différents :

- ✓ Un mode monogénique à forte pénétrance correspondant aux formes familiales où la transmission de la prédisposition au cancer est héréditaire, et lié pour une famille et un individu, à un seul gène de prédisposition. C'est dans ces formes relativement rares (environ 5% des CaP) que différents loci de prédisposition ont été découverts notamment dans les familles françaises (étude ProGène) (67).

- ✓ Un mode polygénique à faible pénétrance faisant intervenir plusieurs gènes conjointement chez le même individu. L'action conjuguée de ces gènes et la fréquence de leurs mutations délétères dans certaines populations ou certaines familles expliquent les variations de susceptibilité individuelle pour le CaP que l'on rencontre pour les formes sporadiques (67).

Les travaux de CARTER ont abouti à définir une forme rare (5%) de CaP héréditaire à transmission autosomique dominante dans des familles comportant au moins 3 sujets atteints avec lien de parenté de premier ou deuxième degré, d'un CaP dans 3 générations, ou 2 cancers chez des sujets de moins de 55 ans (214).

Ces formes familiales se manifestent souvent chez des hommes jeunes, aux alentours de 50 ans. Ceci justifie un dépistage précoce chez tous les membres des familles concernées.

Dans ces familles, l'étude du génome a abouti à la mise en évidence de 3 gènes autosomiques de prédisposition :

- * HPC1 pour Carter (1996), situé sur le bras long du chromosome 1 en position 1q42.2–43 (186,214);
- * PCAP pour Cussenot (1998), situé sur le bras long du chromosome 1 en position 1q24–5 (201,214).
- * Et en 1999, un troisième gène sur le bras du chromosome 1 (genset) (214).

Sur une étude américaine menée en 2003, sur 772 familles ayant une hérédité de CaP, le lien a été établi avec la présence d'une mutation sur le site HPC1 dans 6% des cas (74).

Par ailleurs, MONROE, sur une étude de cohorte, a décrit un mode de transmission génétique du CaP lié au chromosome X, avec un gène de prédisposition situé sur le bras long du chromosome X dans la région 1q27–28 baptisé HPCX (211,214).

Aucun élément ne permet de penser à ce jour que les formes familiales soient plus agressives que les formes sporadiques (67).

L'étude des cancers familiaux permet de préciser dans les familles à risque, les sujets ayant hérité l'anomalie génétique et donc à haut risque de développer CaP de ceux n'ayant pas l'anomalie et présentant un risque de CaP identique à celui de la population générale. Cette démarche diagnostique génétique permettra de rassurer les uns et de faire bénéficier les autres d'un dépistage ciblé de la maladie (65). En effet, les cancers héréditaires peuvent avoir des particularités cliniques ou évolutives qui peuvent modifier la prise en charge diagnostique ou thérapeutique. Ainsi, le plus souvent, ils surviennent de manière plus précoce d'où l'intérêt du dépistage et les tumeurs sont le plus souvent multifocales (59,193).

1-3 Facteurs environnementaux et alimentaires

Les facteurs environnementaux et alimentaires jouent un rôle indiscutable dans la survenue du CaP. Cette action est clairement mise en évidence chez les communautés asiatiques vivant aux Etats-Unis. On a mis en évidence une augmentation de 10 à 15% de la prévalence du CaP par rapport aux prévalences dans les pays d'origine, et notamment au Japon (74).

a) Facteurs augmentant le risque

⇒ Action des graisses

De nombreuses études ont révélé l'existence de fortes associations positives entre l'incidence du CaP et la consommation de graisses. Une étude de cohortes de Giovannucci et coll. (109) a mis en évidence qu'un régime riche en graisses entraînerait un volume tumoral significativement plus important que dans le cas d'un régime pauvre en graisses.

⇒ Rôle de l'obésité

Les hommes qui ont un IMC (indice de masse corporelle) élevé auraient un risque de CaP plus élevé. Cela est mis en évidence par une étude prospective réalisée sur 400 000 hommes aux Etats-Unis. Le résultat de cette étude montre que les hommes qui ont un IMC entre 35 et 39,9 ont un risque de décéder d'un CaP plus élevé de 34% (104).

D'autres études notamment australiennes n'ont pas confirmé ces résultats.

b) Facteurs protecteurs

⇒ Rôle de la vitamine D

Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence le rôle protecteur des métabolites de la vitamine D vis à vis du CaP. Ainsi, certains polymorphismes du gène de protection intrinsèque de la vitamine D pourraient être liés au risque du CaP (104,124).

⇒ Rôle du soja

Les extraits d'isoflavanoïde du soja ont montré expérimentalement un pouvoir inhibiteur sur la croissance des lignées tumorales prostatiques (74,124). Cette constatation pourrait expliquer la faible incidence du cancer parmi les populations asiatiques ; des essais cliniques sont en cours notamment au Memorial Sloan Institute de New York afin de corrélérer la diminution du risque de cancer avec la prise d'isoflavones ainsi que de préciser la dose optimale journalière (165).

⇒ Rôle des antioxydants

❖ **Les caroténoïdes** : les antioxydants comme la bêta-carotène (la plus fréquente et la plus importante des provitamines A présente dans les fruits et les légumes) et le lycopène (carotène responsable de la couleur rouge des aliments comme la tomate) auraient un rôle protecteur en réduisant le risque du cancer de la prostate (165).

❖ **La vitamine E** : une étude randomisée double aveugle, réalisée en Finlande sur une population de 30 000 personnes avait montré une diminution de l'incidence de CaP dans le groupe traité par la vitamine E (124).

❖ **Le sélénium** : Le sélénium est un oligo-élément ayant des propriétés antioxydantes, ils auraient des propriétés protectrices selon un essai comparatif randomisé lors d'administration de supplément de sélénium (124,165,74).

❖ Pour la vitamine A et les autres caroténoïdes, leur rôle est discuté dans la protection du risque carcinogène (124,74).

Ces données restent cependant insuffisantes pour pouvoir envisager une véritable stratégie de prévention comme pour le tabac et le cancer de poumon par exemple, en sachant que des études prospectives diététiques sont en cours et qu'il est désormais établi que certains régimes sont bénéfiques avec une faible proportion de graisse (15%) dont une part importante d'insaturées, contenant des extraits de soja, des fruits et des légumes (78, 122,165).

1-4 Facteurs hormonaux

Bien que le rôle de la testostérone dans la survenue du cancer ne soit pas clair, on observe une absence de cancer chez les individus castrés avant la puberté dûe au déficit en testostérone, ainsi que lors d'un déficit en 5 alfa réductase (responsable de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone active qui se fixe sur la cellule prostatique) (47,196).

Les médicaments contenant un inhibiteur de la 5 alfa réductase tel que le Finastéride seraient protecteur du cancer de la prostate mais par contre sélectionneraient des cancers prostatiques plus agressifs (tumeurs peu ou moyennement différenciées) (89,196).

Au contraire, l'administration d'hormones mâles favorise l'induction du cancer chez les animaux génétiquement prédisposés.

Enfin, la testostérone est plus élevée chez les individus d'origine noire africaine (47).

1-5 Autres facteurs

De très nombreux facteurs, comme le groupe sanguin (A), la consommation de drogues, l'activité sexuelle, l'âge de la puberté, la prise de tabac et d'alcool, la vasectomie, le statut marital, ont été évoqués. Aucune corrélation n'a été trouvée (214).

II. ANATOMOPATHOLOGIE

1 – Macroscopique

La localisation tumorale siège dans 70% au niveau de la zone périphérique prostatique, accessible au toucher rectal, 10% dans la zone centrale, et 20% dans la zone de transition (siège du développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate) souvent diagnostiquée fortuitement sur les copeaux de résection endoscopique (203).

Des localisations néoplasiques multiples sont observées dans plus de 85% des cas au sein du même lobe ou de façon bilatérale (47).

Les cellules néoplasiques vont se développer en périphérie vers la capsule prostatique, le long des gaines des filets nerveux qui pénètrent la prostate. C'est donc une invasion par contiguïté vers les espaces péri-prostatiques mais aussi vers les vésicules séminales situées à la base prostatique. Puis, ce sera le départ d'une dissémination métastatique vers les ganglions ilio-obturbateurs ou vers les organes de voisinage et plus particulièrement l'os par voie hématogène touchant préférentiellement le squelette axial, le bassin, le rachis. Enfin, l'atteinte pulmonaire est rarement détectée en clinique bien que fréquente en études autopsique ; les autres localisations sont rares (47).

2– Microscopique

Le cancer de la prostate est dans 95% un adénocarcinome à degrés divers de différenciation histologique selon la classification histo-pronostique de GLEASON, dont le point de départ est attribué aux cellules sécrétoires des acinus prostatiques hormonosensibles, productrices de l'antigène spécifique de la prostate (112).

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

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

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

On distingue les tumeurs bien différenciées de score de 2 à 4, Moyennement différenciées de 5 à 6, les scores de 7 ont un pronostic intermédiaire entre les précédentes et les tumeurs peu ou pas différenciées de score de 8 à 10.

Le score de Gleason a une valeur pronostique statistique pour une population de malades atteints de cancer de prostate (142).

Les 5% restants se répartissent en d'autres formes de carcinomes tels que le carcinome endométriode ou adénocarcinome intraductal (107), carcinome urothelial primitif, carcinome des gros canaux prostatiques, carcinome mucineux, carcinome a différenciation endocrine, ou très rarement un carcinosarcome (23, 24, 25,173).

III. DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE

1 – Circonstances de diagnostic

1-1 Découverte fortuite (47,148)

Les circonstances de découverte d'un CaP sont :

- Lors d'anomalie au toucher rectal effectué chez un patient asymptomatique pour un examen systématique ou pour une autre cause.
- Devant un dosage élevé de PSA et/ou d'un rapport libre/total <15% demandé à titre systématique ou lors d'un bilan de dépistage recommandé par le CCAFU 2003.
- Découverte anatomopathologique sur pièces prostatiques après une chirurgie pour HBP (résection endoscopique ou adénomectomie).

1-2 Manifestations cliniques

- Des symptômes urinaires peuvent exister dans 80% des cas (dysurie, rétention d'urine, pollakiurie, impériosité, hématurie initiale) qui ne sont pas spécifiques mais qui peuvent orienter vers la sphère urologique. Notons qu'une insuffisance rénale en cas d'obstruction urétérale peut aussi révéler une néoplasie déjà bien avancée.
- Des manifestations métastatiques avec, en particulier, des douleurs osseuses, des signes neurologiques par compression médullaire ou radiculaire en rapport avec une atteinte vertébrale et/ou une épidurite métastatique sont parfois révélatrices et imposent une prise en charge urgente.
- Une Phlébite, des œdèmes des membres inférieurs par obstacle veineux, lymphatique (adénopathies), une altération de l'état général, un amaigrissement, une anorexie peuvent être révélateurs de CaP (47,168,185).

1-3 Le toucher rectal

Le toucher rectal peut être non suspect, évoquant même une hyperplasie ceci n'éliminant pas pour autant le diagnostic.

Par ailleurs, un toucher suspect peut trouver une prostate ferme, asymétrique, un nodule dur indolore voire même une extension extra-prostatique et à l'extrême une glande fixée dans le petit bassin.

La valeur prédictive positive du TR seul est de l'ordre de 25% (148).

Dans tous les cas, le diagnostic est confirmé par les biopsies prostatiques.

Une étude épidémiologique menée en Jamaïque entre 1989 et 1994 a montré que plus de 30% des patients présentaient une RAU, 16% avaient des métastases à l'heure du diagnostic et 15% ont eu des hématuries. Le toucher rectal était anormal chez 42% des patients (113).

Au Sénégal, une étude faite à Dakar dans deux hôpitaux entre 1997 et 2002, a montré que les tumeurs localisées étaient d'une fréquence de 43,8% et sont dominées par les stades T2 (42,1%) avec 41,3% de formes avancées (T3-T4). Les métastases existaient dans 15,7% avec 78% de formes indéterminés. Les circonstances de diagnostic étaient dominées par les symptômes liés à la prostate ou au CaP représentant 49,6%. L'association symptômes et élévation du taux de PSA représentait 16,5% (120).

En France, d'après les résultats de l'enquête CCAFU-FRANCIM, près de trois-quarts des patients (73,2%) étaient symptomatiques au moment du diagnostic. Les signes présentés étaient de type uro-génital dans 90% et liés à une métastase (essentiellement osseuse) dans 4,6% des cas. Leur fréquence augmentait avec l'âge (187).

Dans notre série, 93% de nos patients présentaient des troubles mictionnels ; 59% une RAU; 18,5% une hématurie, 12,5% une insuffisance rénale, 20,4% ont eu une AEG;

14,6% des métastases essentiellement osseuses et 2 patients ont présenté une anurie obstructive (1,3%). Le toucher rectal était en faveur d'un CaP chez 132 patients (83%). Ces chiffres sont plus élevés que ce qui est décrit dans la littérature, parce que nos patients consultent à un stade tumoral avancé déjà symptomatique voire métastatique.

2- Examens complémentaires

2-1 marqueurs tumoraux

a) L'antigène prostatique spécifique (PSA)

L'antigène prostatique spécifique (PSA) est une protéine qui a été mise en évidence pour la première fois en 1971 dans le liquide séminal par Harra et Coll. C'est une glycoprotéine, de la famille des kallikréines, produite exclusivement par les cellules prostatiques (44, 175,214).

L'augmentation du PSA est possible au cours de toute pathologie prostatique : HBP, prostatite aiguë, et cancer de prostate. Par ailleurs, toute manipulation de la glande peut élever de manière transitoire le taux sérique de PSA : toucher rectale, cystoscopie, biopsie prostatique, résection endoscopique de la prostate. C'est pourquoi un délai de 8 à 10 jours est recommandé après chaque acte susceptible de modifier le taux. Le PSA est donc spécifique de la prostate mais pas du cancer (44,214).

Deux préparations sont couramment utilisées (175):

- ◆ Le test Tandem-R : dosage radio-immunologique. Le taux normal est entre 0 et 4 ng/ml.
- ◆ Le test Pros-check : dosage immuno-enzymatique. Le taux normal est entre 0 et 2,5 ng/ml.

Le même test doit être utilisé pour le même patient.

L'explosion en début des années 1990, de l'utilisation du PSA a amélioré le diagnostic précoce du CaP ainsi que le suivi des patients après le traitement. Les différents essais et expériences ont abouti à un consensus sur la valeur de 4 ng/ml comme seuil pour la détection du CaP.

La sensibilité du dosage de PSA dans le diagnostic du CaP est de 57% si celui-ci est supérieur à 4ng/ml. La spécificité est de 68% si le taux de PSA est supérieur à 4ng/ml et de 96% si le PSA est supérieur à 10ng/ml (44).

La valeur prédictive positive du PSA est de 49% si le PSA supérieur à 4ng/ml et de 75% si le PSA est supérieur à 10ng/ml (44).

La définition du niveau seuil minimum présente de nombreuses difficultés.

Selon une étude de John R et al (133), les hommes ayant un taux de $PSA > 2,5 \text{ ng/ml}$ ont plus de 20% de risque de présenter un CaP sur spécimen de biopsie à l'aiguille. De même, de nombreux essais ont montré qu'un homme ayant un taux de $PSA < 2,5 \text{ ng/ml}$ a 1% de risque d'être diagnostiqué porteur de CaP dans les quatre ans qui suivent cet examen. Ce taux passe à 10% pour les valeurs de PSA comprises entre 2,6 et 4 ng/ml ; et à 38,4% si la valeur du PSA est comprise entre 4,1 et 10 ng/ml.

D'après une étude menée par Ian M. Thompson et al (132) sur 2950 hommes âgés de 62 à 91 ans, suivis pendant sept ans ; dans le but de déterminer la prévalence du CaP parmi les hommes ayant une valeur de $PSA < 4 \text{ ng/ml}$, les résultats suivants ont été obtenus.

Tableau n°20 : Prévalence du CaP selon le taux de PSA

Valeur du PSA (ng/ml)	Prévalence du cancer de la prostate en %
≤ 0,5	6,6
0,6 – 1	10,1
1,1 – 2	17
2,1 – 3	23,9
3,1 – 4	26,9

La prévalence des cancers à haut grade augmente progressivement de 12,5% pour les tumeurs avec PSA ≤ 0,5 ng/ml jusqu'à 25% pour les tumeurs associées à un taux de PSA variant entre 3,1 et 4 ng/ml.

Le PSA seul, ayant présenté des limites, les auteurs ont recherché d'autres moyens pour améliorer son utilisation. Ainsi, les dérivés du PSA seront utilisés pour diminuer le nombre de biopsies inutiles sans pour autant manquer un nombre significatif de cancer. Ce sont entre autres : la vélocité du PSA, la densité du PSA (taux du PSA total / volume prostatique), le dosage de la fraction libre du PSA plasmatique, de la kallikréine II plasmatique. Les plus utilisés sont le pourcentage de PSA libre plasmatique et la densité du PSA.

La vélocité du PSA (PSAV) est l'augmentation du PSA au fil du temps, traduisant une activité importante des cellules prostatiques et faisant suspecter un éventuel foyer de cellules cancéreuses débutante. L'étude princeps a montré qu'une PSAV supérieure de 0,75ng/ml/an permet d'identifier 72% des cancers, et inclut à tort 10% des hyperplasies bénignes (97).

L'utilisation du pourcentage de PSA libre plasmatique chez les hommes présentant un taux de PSA total entre 4 et 10ng/ml réduirait de 20 à 30% les biopsies inutiles et ne manquerait que 5 à 10% des cancers (137).

Une étude japonaise menée par Ryusei Sasaki et al (182) sur 316 hommes a montré que pour un PSA total compris entre 4 et 10 ng/ml, la densité du PSA est plus juste que le taux de PSA total ($p < 0,005$) ; que la γ -séminoprotéine ; que le rapport γ -séminoprotéine sur PSA total pour la détection du CaP. La valeur de 0,18 a été choisie comme valeur optimale car elle réunit les meilleures sensibilité (92%) et spécificité (54%). Avec l'utilisation de cette valeur optimale, le nombre de biopsies a été ramené de 63% à 57% en comparaison à une densité de 0,15%.

En France, J. Irani et al (134) ont montré une supériorité du ratio PSA urinaire / PSA sanguin dans la distinction entre hyperplasie bénigne de la prostate et CaP pour des valeurs de PSA comprises entre 4 et 10 ng/ml.

ROGERS GRAIG G. et al. (178) ont montré l'utilité de l' α -Méthylacyl Coenzyme A (protéine non prostatique) en complément du PSA et du toucher rectal pour reconnaître les patients à faible risque ou à haut risque permettant une meilleure surveillance ou une répétition des biopsies.

Catalona (49) a montré que 22% des hommes ne présentant aucun symptôme prostatique et dont le taux de PSA est entre 2,6 et 4 ng/ml ont des biopsies positives et 81% de ces cancers sont limités à la prostate. Cela a poussé certains chercheurs à évoquer l'idée du simple abaissement du seuil de PSA de 4 à 2,5 ng/ml pour augmenter les chances de détection du cancer un stade curable. Cette stratégie présente le risque de surdéttection de cancers qui n'auraient pas pu évoluer et nécessiter un traitement.

Ramma et coll. ont montré que si la concentration sérique du PSA est supérieure à 100 ng/ml, la valeur prédictive positive de trouver des métastases est de 100%. (44)

Une fois le diagnostic formulé et le traitement instauré, le PSA est un bon élément post-thérapeutique. Aussi bien après prostatectomie qui le rend indétectable, qu'après traitement hormonal palliatif. Sa réapparition ou son augmentation traduit une reprise de la maladie, voire un échappement hormonal. D'après ce qui précède, on reconnaît donc au PSA un triple intérêt :

- Un bon marqueur pour le dépistage du carcinome de la prostate.
- Une valeur prédictive du stade tumoral et donc du pronostic de la maladie.
- Et surtout, un excellent moyen pour la surveillance des malades traités car un retour à une valeur normale sous traitement du taux de PSA est un élément favorable de la réponse thérapeutique et donc d'excellent pronostic à moyen et long terme.

Dans notre série, le taux de PSA a pu être dosé chez 125 patients, 04 patients soit 2,51% ont un taux de PSA inférieur à 4ng/ml. 09 (5,66%) ont un PSA entre 4 et 10 ng/ml ; 14 (8,80%) patients ont des valeurs entre 10 et 20 ; 37 (23,27%) patients ont un PSA entre 20 et 100 ng/ml et 61 patients soit 38,36% ont des valeurs supérieures à 100 ng/ml et 34 patients soit 21,36% n'ont pas pu bénéficier du dosage du PSA. Ces résultats traduisent un faible niveau économique de nos patients, qui sont vus à un stade avancé de la maladie. D'autre part, ces résultats montrent l'absence d'un système de dépistage généralisé du CaP permettant de prévenir ces stades métastatiques.

b) Les phosphatases acides prostatiques

Il s'agit d'un marqueur classique du CaP qui était utilisé avant l'ère du PSA. C'est en fait un marqueur parfois spécifique mais par contre trop peu sensible pour être utilisé d'une manière fiable. Il a été récemment retiré de la nomenclature.

c) Les phosphatases alcalines

Il s'agit d'un marqueur non pas du CaP localisé mais des métastases osseuses du cancer de la prostate. Ce marqueur n'est donc pas utilisé en pratique quotidienne à un stade précoce de la maladie mais peut être très utile à un stade plus évolué pour suivre en particulier la réponse au traitement.

2-2 Echographie endorectale (165,89)

Réalisée à l'aide d'une sonde endorectale, cet examen permet l'analyse du tissu prostatique d'une part mais surtout de guider les biopsies prostatiques, étape indispensable pour affirmer le diagnostic de CaP. C'est un examen peu douloureux.

L'image caractéristique d'un adénocarcinome prostatique est constituée d'un ou plusieurs nodules hypoéchogènes parfois hyper-vascularisés en doppler couleur en sachant que 75% correspond à du tissu prostatique normal.

Il est possible de rechercher des signes d'extension capsulaire : en coupes transversales, existent un bombement et irrégularité des contours prostatiques en regard de la tumeur et une interruption de l'écho capsulaire périprostatique, avec sensibilité de 48% à 68%, une spécificité de 90%, une VPP de 71 à 89% et VPN de 70 à 85%. L'atteinte des vésicules séminales est difficile à mettre en évidence avec une sensibilité de 16%, une spécificité de 91%, une VVP de 93%.

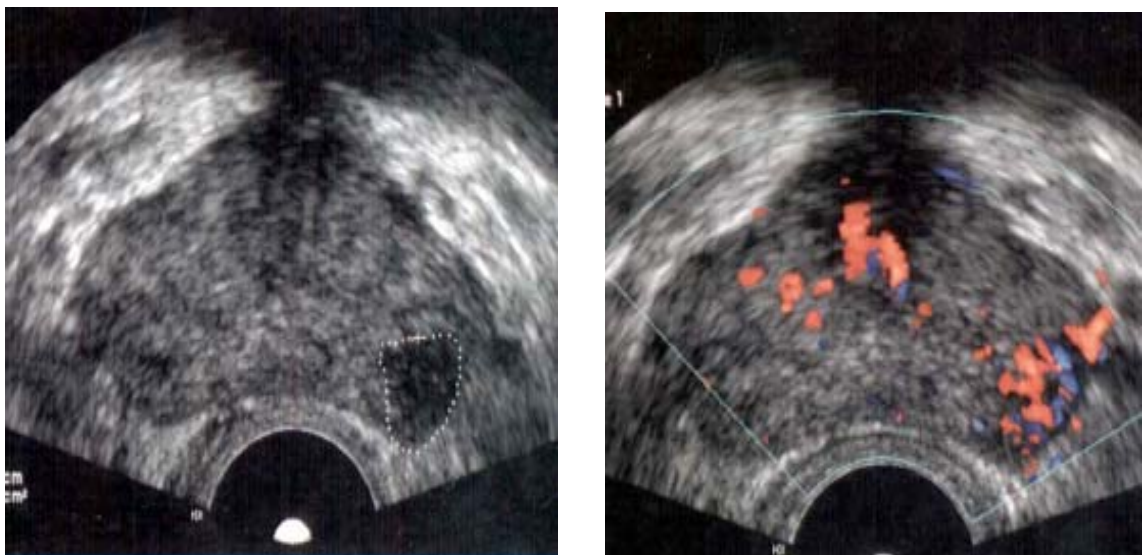


Figure n°14 : Image d'échographie endorectale montrant un cancer hyperéchogène de la prostate.

Dans notre série, l'imagerie réalisée dans le cadre du diagnostique se limite à l'échographie vésico-prostatique associée à une exploration des reins, elle est réalisée chez 128 patients et elle a montré une prostate hétérogène dans 83 cas soit 64,8%. L'échographie endorectale a été réalisée chez un seul patient.

2-3 les biopsies prostatiques

Les biopsies prostatiques permettent de faire un diagnostic histologique de CaP. La première référence opposable de l'ANAES précise «qu'il n'y a pas lieu de commencer le traitement d'un cancer localisé de la prostate, sans diagnostic certain, affirmé par un examen anatomopathologique ».

Les biopsies sont indiquées dans 85% des cas devant une anomalie du toucher rectal ou une élévation du PSA dans une situation de dépistage. Il est recommandé de réaliser les ponctions biopsiques prostatiques par voie transrectale et sous contrôle échoguidé avec une aiguille automatique (biopty), surtout en l'absence de lésion palpable (169,166,214).

La PBP est un examen qui peut être réalisée en ambulatoire dans le cadre d'une consultation externe. Habituellement, une préparation par lavement est effectuée la veille. Une antibioprophylaxie de 24h à 3 jours est systématique mais non standardisée (165).

Autrefois un nombre de 6 biopsies était réalisé. Cette méthode méconnaît 30% des cancers ; c'est pourquoi on recommande actuellement la réalisation de 8 à 12 biopsies. Ces biopsies sont réalisées en sextant puis intéressant la zone périphérique. De plus, on réalise des biopsies supplémentaires dans des zones hypo-échogènes.

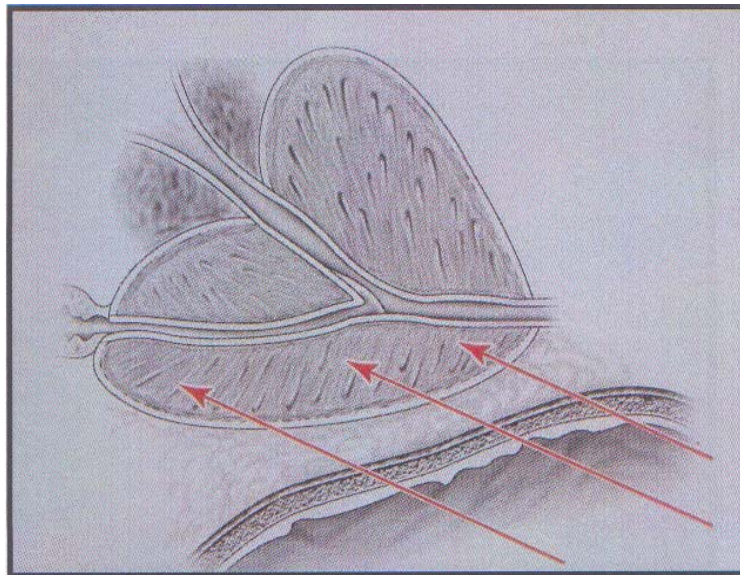
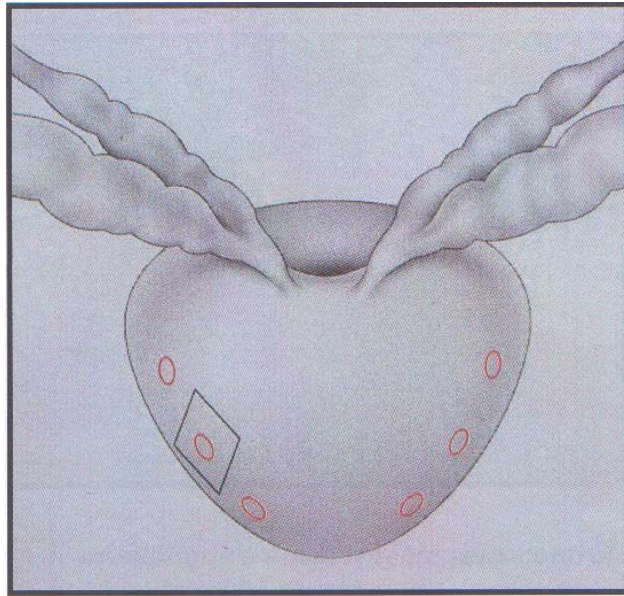


Figure n°15 : Technique de biopsie prostatique en sextant (6 biopsies).

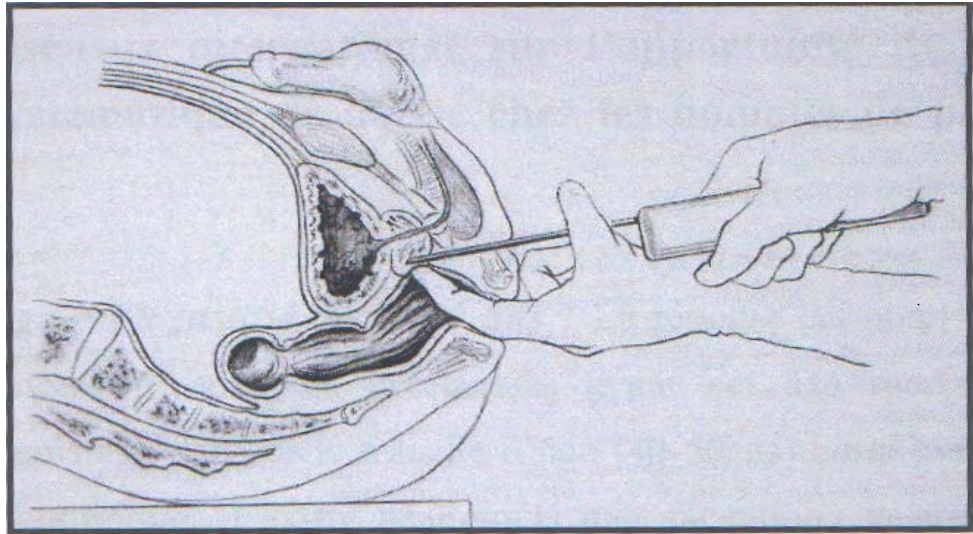


Figure n°16 : biopsie prostatique transpérinéale sous contrôle endorectale.

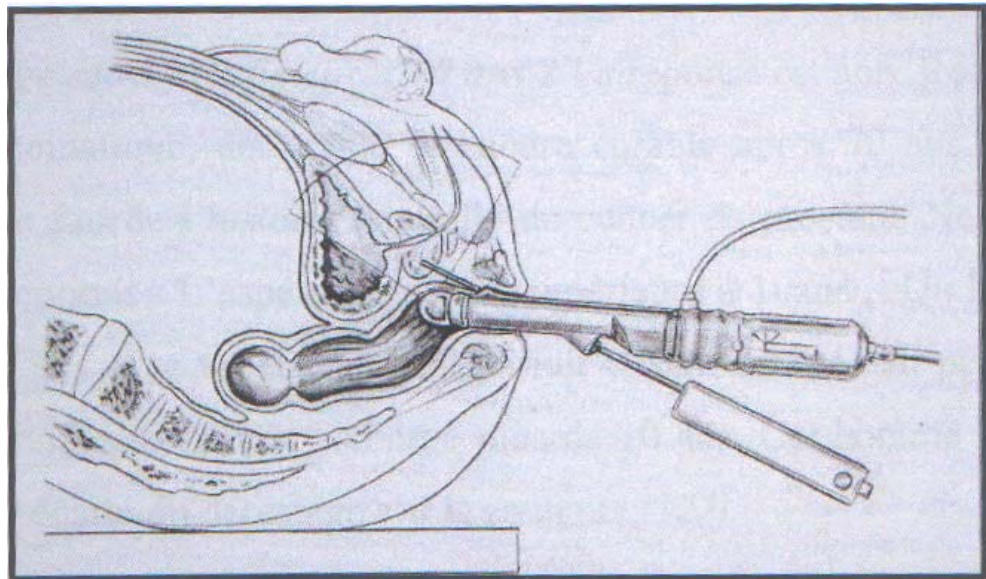


Figure n°17 : Biopsie prostatique par voie endorectale sous contrôle échographique.

Elles apportent la preuve histologique du cancer de la prostate réalisant une véritable cartographie prostatique en montrant le caractère uni ou multifocale du cancer, le franchissement capsulaire, l'invasion des vésicules séminales, et le degré de différenciation cytologique qui permettra d'avoir une notion pronostique de l'adénocarcinome en tenant d'évaluer approximativement le volume tumoral par la longueur en mm ou par le pourcentage de cancer sur l'ensemble des carottes de tissu prostatique étudiées et enfin par le nombre de biopsies tumorales par rapport au nombre total de biopsies (47,165,214).

Ce type de biopsies permet de détecter les stades T1c non palpables et non visibles et de donner des renseignements pronostiques.

Eskicorapci, Saadenttin Yilmaz et al (92), ont mené une étude sur l'individualisation de la pratique de la biopsie prostatique selon le volume de la glande. Il s'agit d'une étude prospective portant sur 503 hommes d'âges moyen de 63 ans, ayant un TR suspect, et/ou un PSA >2,5 ng/ml.

Les auteurs ont considéré quatre (04) paliers de volume de la prostate :

- 14,9 à 35 CC.
- 35,1 à 50 CC.
- 50,1 à 65 CC.
- 65,1 à 150 CC.

Trois protocoles de biopsies sont comparés :

- La biopsie en sextant (prélèvement de six fragments)
- La biopsie de huit (08) fragments, et
- La biopsie de dix (10) fragments.

Le CaP a été retrouvé chez 159 patients soit 31,6%. Le plus faible taux de détection se voit parmi les biopsies se faisant directement sur les zones suspectes (0 à 3% en fonction des paliers de volumes). Les taux de détection du CaP diminuent de 49,6% à 20,8% au fur et à mesure que le volume de la prostate augmente de pallier en pallier. Le taux de détection des biopsies en sextant varie de 81 à 95% ; celui de 8 biopsies est inférieur à 1% à celui de 10 biopsies qui est de 97%.

Les auteurs concluent que le protocole de biopsies de 10 fragments doit être utilisé dans tous les groupes de volumes prostatiques en dehors, du groupe de 14,9 à 35 CC. Dans ce dernier groupe, le protocole de biopsie de 8 fragments, peut être utilisé puisqu'il a montré des résultats similaires à ceux de 10 fragments. Le classique sextant est inadéquat pour tout volume prostatique. Les patients ayant des prostates larges ont les taux de détection les plus bas.

L'intérêt des biopsies itératives a été mis en évidence pour :

- * Les histologies douteuses.
- * Les fortes suspicions d'adénocarcinome prostatique devant les chiffres de PSA élevés et une vélocité d'augmentation de ce dernier avec première série biopsies négatives,
- * Et, les lésions de néoplasies intra épithéliales de haut grade (2-3).

Dans notre série, la plupart de nos patients ont eu la biopsie en sextant.

2-4 Bilan d'extension

a) L'IRM endorectal

À ce jour, son but est de permettre la détection d'une extension extra-capsulaire pour laquelle elle est hautement sensible.

L'IRM permet de distinguer les stades T2 et T3 avec une exactitude diagnostique de 85% à 91%, une sensibilité de 87% à 100% et une spécificité de 84% à 90% (60).

L'IRM permet aussi d'évaluer l'envahissement des vésicules séminales avec une sensibilité de 45 à 85%, elle est utile pour le diagnostic des adénopathies des chaînes de drainage ilio-obturatrices, et permet de vérifier le plus souvent l'absence de ganglions pelviens hypertrophiés (89). Cependant, les performances de l'IRM sont inégales en fonction de la localisation de la tumeur puisque la sensibilité est beaucoup moins importante à l'apex.

De plus, l'IRM ne peut pas prédire l'envahissement microscopique et les images ne permettent qu'une estimation macroscopique de la capsule.

Mais la spectroscopie par résonance magnétique est considérée comme l'une des meilleures pistes de recherche en imagerie. Le spectre des protons du CaP révèle une déplétion de citrate par rapport à d'autres substances comme la choline ou la créatine. Le codage couleur des pixels en trois dimensions (3D) reflète un ratio anormal des métabolites pouvant être considéré comme une carte de la tumeur, surtout lorsqu'elle est couplée avec une IRM anatomique. Ainsi la spectroscopie par résonance magnétique a été vue comme pouvant améliorer la détection, la localisation et la stadification du CaP ainsi qu'une récurrence de la tumeur après le traitement. La valeur ratio créatine-citrate pourrait avoir une valeur pronostique (63,122).



Figure n° 18 : IRM endorectale ; zone d'hyposignal en Sp T2 de la vésicule séminale gauche traduisant un envahissement (coupe frontale).

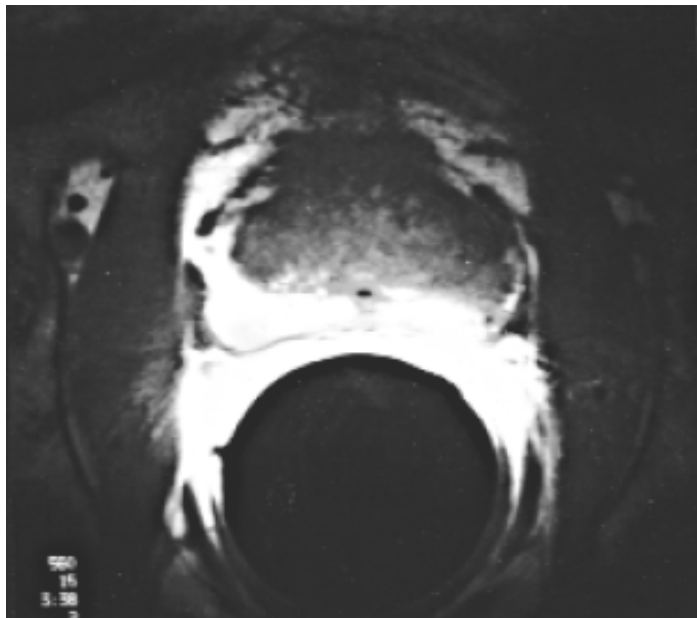


Figure n°19 : Signes indirect d'effraction au niveau de la capsule : débord du contour de la glande irrégulier et comblement du triangle graisseux interprostato-rectal postéro-latéral.

L'une des limites de cette méthode est sa relative faible résolution spatiale (> 4mm). Aussi, techniquement elle nécessite des matériels spécialisés et une expertise pour la production et l'interprétation des spectres.

Descazead et col. (125) ont étudié la corrélation entre la localisation de la tumeur sur un protocole de 21 biopsies, l'IRM et l'analyse de la pièce opératoire. Les résultats préliminaires montrent des taux de corrélation de 22% pour l'IRM versus la pièce opératoire, de 58% pour les 21 biopsies versus la pièce opératoire. L'analyse couplée des 21 biopsies à l'IRM apparaît assez fiable avec un taux de corrélation avec la pièce opératoire de 80%. Cela pourrait aider le chirurgien dans la localisation de la tumeur et la décision de conserver ou non les bandelettes neuro-vasculaire. (89)

b) La tomодensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne (61,214)

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

- Rechercher un envahissement métastatique ganglionnaire ilio-obturateur (un ganglion est considéré comme anormal s'il est augmenté de volume : > 1cm), en sachant que le caractère négatif de l'examen n'élimine pas l'envahissement microscopique des ganglions.
- Analyser l'aspect local de la prostate et aussi l'envahissement des organes de voisinages ou des muscles releveurs de l'anous ainsi que le retentissement sur le haut appareil (images TDM couplées avec les clichés d'UIV en fin de procédure)
- Rechercher des métastases hépatiques.
- Rechercher des anomalies osseuses (petit bassin, rachis lombaire).

c) La scintigraphie osseuse

La scintigraphie corps entier au Tc99m recherche les localisations ostéophiles de la néoplasie prostatique dont les localisations les plus fréquentes sont le rachis lombo-sacré, le bassin, les côtes. Cet examen a une sensibilité de 98% dans la détection des métastases osseuses, souvent à un stade infra-clinique, 3 à 6 mois avant l'apparition des signes radiologiques. Parfois une hyperfixation douteuse orientera vers une localisation secondaire et des clichés centrés (radiographies simples et surtout scanner et IRM) voire une biopsie osseuse seront nécessaires pour affirmer le diagnostic (44).

d) L'Imagerie nucléaire

Technique anatomique plutôt que fonctionnelle, sa plus récente incursion dans le domaine du CaP est l'utilisation de "l'Indium-111 capromab pendetide". Ce composé est utilisé pour détecter une extension extra-capsulaire de la tumeur à un stade précoce (envahissement ganglionnaire) et détecter le site de récurrence après chirurgie. L'anticorps est dirigé contre un antigène spécifique de la membrane prostatique. La sensibilité de cette méthode dans l'envahissement ganglionnaire varie de 52 à 62% ; et sa spécificité de 72 à 92%. Sa sensibilité dans la récurrence locale varie de 49% à 77% ; pour une spécificité de 35 à 71%.

Il faut signaler que ces nouvelles techniques d'imagerie sont encore du domaine de l'expérimental.

e) Autres

- Echographie abdomino-pelvienne à la recherche d'une localisation hépatique ou d'une atteinte rénale.
- Radiographie pulmonaire à la recherche d'éventuelles métastases pulmonaires, et fait partie du bilan systématique.
- Le reste du bilan est en fonction du contexte clinique.

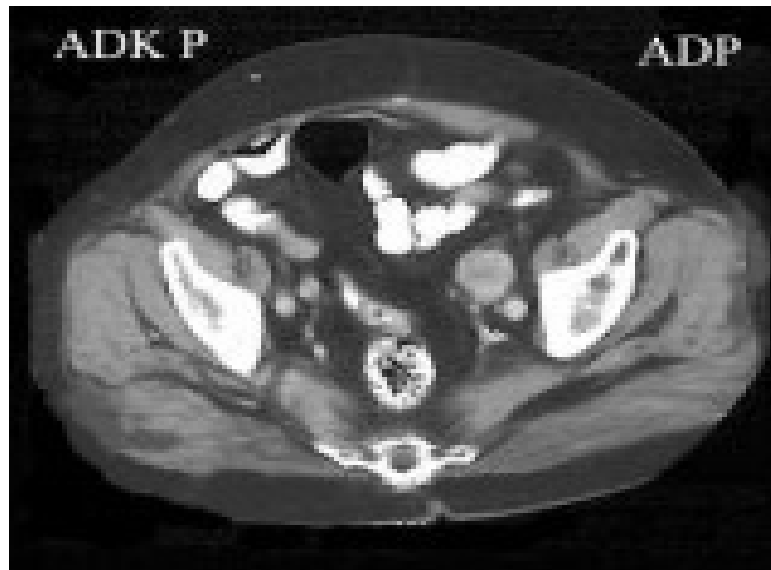


Figure n°20 : TDM pelvienne ; métastase ganglionnaire iliaque gauche.



Figure n°21 : scintigraphie osseuse montrant des localisations métastatiques diffuses.

2-4 Bilans standards

Le bilan biologique standard réalisé dans le cadre du CaP comporte : un bilan rénal avec dosage de la créatinine et de l'urée pour étiqueter une éventuelle insuffisance rénale, une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, un ionogramme sanguin et urinaire....

Dans notre série, l'imagerie réalisée dans le cadre du bilan d'extension de la tumeur se limite à :

- La radiographie thoracique : réalisé chez 146 patients (91%) qui a montré des métastases pulmonaires dans 9% des cas.
- La TDM pelvienne : qui est pratiqué chez 15% des cas et qui a montré un envahissement locorégional dans 72% des cas et des ADP profondes dans 52% des cas.
- La scintigraphie osseuse : qui est réalisé chez 12 patients (7,5%), elle a montré des métastases osseuses diffuses dans 8 cas.
- Un bilan osseux : fait essentiellement – en fonction des signes d'appels– de radiographies du rachis et du bassin. Ce bilan a été réalisé chez 43 patients et a montré des métastases chez 17 patients (39,5%).
- L'IRM n'a été réalisé chez aucun de nos patients.

IV. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DE LA PROSTATE

Parmi les facteurs pronostiques du potentiel malin du cancer prostatique, les études du grade, du stade et de la taille tumorale sont les plus importantes. 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 (68).

1– stade et volume tumorale

Actuellement, la classification retenue par le comité de cancérologie de l'association française d'urologie 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 pronostique 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 (68). Il est admis généralement que la probabilité de progression d'un CaP est reliée à l'âge du patient lors du diagnostic, au volume tumoral et au grade tumoral.

Johansson et Thompson (44) 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 leur cancer après un suivi de 10 ans. Pour ces auteurs, le grade tumoral est le facteur déterminant, l'âge n'intervenant pas comme facteur prédictif.

2– invasion et effraction de la capsule

L'importance de l'envahissement capsulaire apparaît être un élément pronostique charnière. Les études sur pièces de prostatectomie ont démontré qu'un envahissement microscopique de la capsule est suivi de 3% de progression à 8 ans, contre 50% si l'infiltration dépasse la capsule. Une fois la capsule dépassée, la progression s'élève à 50 à 60% en 9 ans et la survie à 15 ans 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 est pas de même sur les biopsies, puisque la capsule est une zone histologiquement mal définie (44,68).

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 5 ans) 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 10 ans est de 17% en l'absence d'envahissement ganglionnaires et de 57% en cas d'adénopathies métastatiques. Dans les stades très avancés avec métastases osseuses stade D2, 50 à 80% de mortalité à 3 et 5 ans, ou extension loco-régionale obstructive, le pronostic est déterminé par la réponse au traitement hormonal, par un taux de testostéronémie élevé avant traitement hormonal ainsi que par une vitesse de sédimentation basse. Lors de l'échappement hormonal, un bon statut de performance (OMS ou karnofski) semble être un meilleur indicateur pronostique (44,68).

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 survie des patients (68).

5- marqueurs sériques et/ou tissulaires

5-1 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 (68).

5-2 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 1 ng/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 déceler une récurrence locale (68).

5-3 Chromogranine A et la différenciation neuro-endocrinienne des cancers prostatiques

La Chromogranine A est un marqueur neuro-endocrine tissulaire. Les cellules neuroendocrines sont présentes, pour certains, dans quasiment 100% des cas de prostate normale, d'hypertrophie glandulaire bénigne, 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, ces cellules étant hormono-indépendantes et nécessitent d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques (37,43,68).

6- Tables de PARTIN

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 s'il existe des métastase ganglionnaires.

7- Autres facteurs pronostiques

6-1 L'ADN-ploidie

L'analyse du caractère diploïdie ou aneuploïdie des cancers prostatiques a montré une corrélation étroite entre l'ADN-ploidie et d'autres paramètres tels que le stade et le grade. Il ne s'agit donc pas d'un facteur pronostique indépendant (44,68).

6-2 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 (68).

6-3 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 récidence ou de progression après chirurgie. Cependant, des études plus récentes ont montré une corrélation avec la durée de survie.

Les corps apoptotiques, sont présents dans les glandes prostatiques normales, hyperplasique, mais aussi dans les PIN et les cancers de la prostate, leur nombre croissant entre ces diverses lésions. Le nombre moyen de corps apoptotiques dans le CaP semble corrélér avec le risque de récidence 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 (68).

6-4 Les lésions pré néoplasiques

Appelées actuellement néoplasie prostatique intra-épithéliale (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 des aspects de PIN2-3 et des images de cancer.
- Il existe des associations non fortuites entre des images de PIN et des lésions cancéreuses.
- 32% des PIN présentaient une aneuploïdie, celle-ci présente dans 55% des cancers.
- Enfin, seules les lésions de PIN2-3 ou lésions pré-néoplasiques de haut grade jouent réellement un rôle dans la survenue du cancer (68).

6-5 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 (68).

6-5 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'engainement périnerveux dans ses recommandations concernant la formulation des comptes rendus histologiques (68).

V. TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

Malgré les efforts réalisés pour un dépistage plus précoce, le CaP reste malheureusement le plus souvent découvert à un stade où sont déjà présentes des métastases (68,101).

Les indications thérapeutiques du CaP ont considérablement changé ces dernières années. Alors que la prostatectomie radicale et la radiothérapie sont les modalités thérapeutiques potentiellement curatives pour les cancers limités à la glande, le traitement du cancer métastatique de la prostate reste, quant à lui, palliatif ayant pour buts essentiels de : stabiliser la maladie métastatique, améliorer la qualité de vie des patients, avoir le moins d'effets toxiques et avoir un coût thérapeutique le plus raisonnable possible.

La multiplicité des moyens thérapeutiques utilisés témoigne de la difficulté de la prise en charge de cette maladie (68). Elle témoigne aussi du fait que, en matière du CaP, beaucoup de questions restent encore sans réponse, et que nous sommes loin de maîtriser tous ses aspects.

1 – Les méthodes thérapeutiques à visée curative

Plusieurs techniques sont proposées au patient pour stopper de façon définitive l'évolution de la maladie. Ces traitements sont proposés pour des cancers localisés.

1-1 La prostatectomie totale

a) Historique (47)

La prostatectomie totale est l'un des traitements curatifs du cancer localisé de la prostate. Plusieurs voies d'abord ont été décrites : la plus ancienne a été effectuée par voie périnéale par Young en 1905, puis en 1945 Millin décrivait la voie d'abord rétropubienne de la prostate. Ce n'est qu'en 1983 que Walsh décrit sa technique de prostatectomie totale par voie rétropubienne permettant de préserver les nerfs érecteurs, et c'est en 1997 que Raboy puis suivant la technique initiale de R. Gaston, Guillonnet décrivait la technique de la prostatectomie par voie laparoscopique.

Les objectifs de la prostatectomie totale sont d'assurer le contrôle carcinologique de la tumeur, le maintien de la continence, celui de la puissance sexuelle lorsque cela est possible, avec la morbidité la plus faible possible.

b) Techniques chirurgicales (214)

C'est une intervention chirurgicale qui réalise l'ablation de la prostate et des vésicules séminales avec rétablissement de la continuité urinaire par une suture de la vessie à l'urètre juste au-dessus du sphincter strié qui permet la continence. Cette intervention est réalisée par voie rétro-pubienne, par voie périnéale, et plus récemment par voie coelioscopique.

Réalisé par voie rétro-pubienne, l'intervention commence par l'ablation bilatérale des ganglions ilio-obturateur avec leur analyse histologique «en extemporanée» afin de vérifier l'absence d'envahissement cancéreux. Effectivement, s'il existe sur l'examen histologique extemporané des ganglions un envahissement même microscopique par le processus cancéreux, il ne s'agit plus d'une maladie localisée à la prostate mais d'une maladie extra-prostatique pour laquelle un traitement autre que la prostatectomie radicale est à préconiser. Par contre, en l'absence de métastases ganglionnaires, l'intervention peut se poursuivre avec réalisation de l'ablation du bloc prostatoséminale. La plupart des équipes urologiques pratiquent la prostatectomie radicale avec préservation des nerfs de l'érection qui courent dans les bandelettes le long de la prostate sur son bord latéral droit et gauche pour rejoindre la racine de la verge. En pratique, il est impossible en préopératoire de garantir au patient que les nerfs de l'érection pourront être sauvegardés au cours de la chirurgie d'ablation de la prostate. Le but de l'intervention est essentiellement de retirer la prostate malade et d'avoir des limites d'exérèse en zone saine (214).

c) Complications de la prostatectomie totale

- L'hémorragie peropératoire : Il s'agit d'une complication classique de ce type de chirurgie.
- Les complications thrombo-emboliques : comme toute chirurgie du petit bassin, la prostatectomie radicale est une chirurgie à risque de phlébite et nécessite une prévention par des anticoagulants. Le risque de phlébite post-opératoire et d'embolie pulmonaire est estimé globalement à 1 à 2% (214).
- L'incontinence urinaire : c'est le risque principal de cette chirurgie d'exérèse radicale de la prostate. Classiquement le risque d'incontinence urinaire au moindre effort et à la marche était présent dans près de 15% des cas. En pratique, ces dernières années les progrès

techniques chirurgicaux sont tels que ce risque d'incontinence grave orthostatique persistante à plus de 6mois de l'intervention est estimée à environ 2 à 4% (207).

Par contre ce qui est plus fréquent c'est une période d'incontinence transitoire essentiellement à l'effort et aux changements de position. Cette incontinence post-opératoire est généralement réversible en quelques semaines, aidée par une rééducation vésico-sphinctérienne avec elctro-stimulation des muscles du périnée permettant un renforcement de leur puissance et un meilleur contrôle de la continence. En cas d'incontinence totale persistante à plus de 6mois, l'implantation d'un sphincter artificiel permet de traiter avec beaucoup d'efficacité cette infirmité postopératoire majeure (214).

- L'impuissance sexuelle : globalement que l'on est pratiqué ou non une intervention préservant les nerfs de l'érection, l'impuissance sexuelle post-opératoire varie selon les séries de 30 à 90% des cas. Le facteur essentiel semble l'âge du patient au moment de l'intervention. Avant 60 ans les patients opérés ont une chance de conserver une érection post-opératoire dans 40 à 50% des cas. Au-delà de l'âge de 60 ans, le risque d'impuissance sexuelle post-opératoire est majeur pouvant atteindre 100% des cas (214).

Penson, David F. et al (153), ont suivi sur 05 ans, 1288 patients ayant subi une prostatectomie radicale afin d'analyser les conséquences urinaires et sexuelles. Ils rapportent que 14% des patients ont présenté une fuite urinaire ou une perte de contrôle urinaire 60 mois après le diagnostic ; ce qui est légèrement plus élevé que le 10% ayant rapporté une incontinence à 24 mois ($p < 0,003$). Le Sildénafil est rapporté par les patients comme le médicament d'aide à l'érection le plus utilisé, 43% des patients l'utilisent toujours et 45% souvent à assez souvent.

- L'infection : <à 6%.
- Les fistules et lâchages de sutures.

Prostatectomie totale par voie rétropubienne

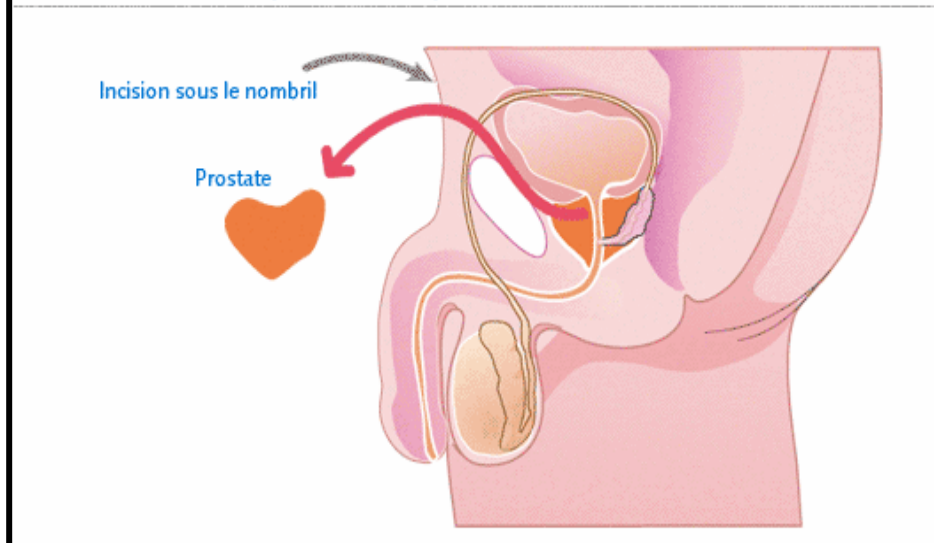


Figure n°22 : prostatectomie totale par voie rétropubienne

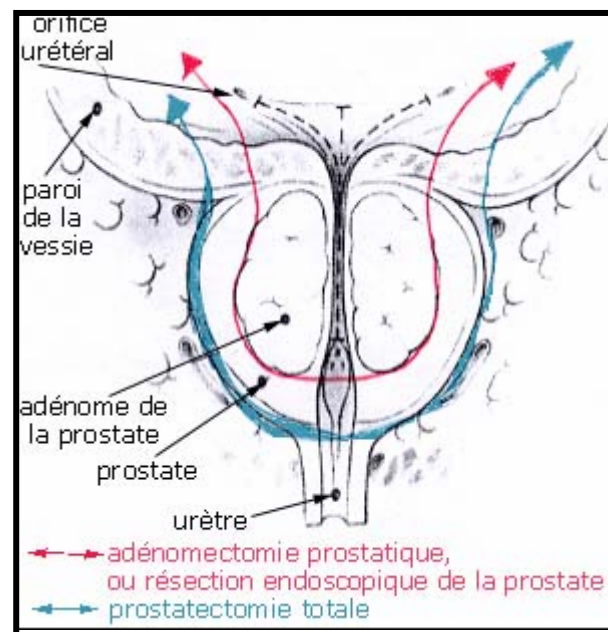


Figure n°23 : prostatectomie totale

d) Les résultats carcinologiques

Ils sont fonction de l'étendue de la maladie (214).:

- Cancer totalement confiné à la glande sans franchissement, ou avec franchissement ponctuel de la capsule, sans atteinte de vésicules séminale et des marges d'exérèses négatives (pT2–pT3A N0 M0) : le pronostic à 5,10 et 15 ans est bon avec une espérance de vie post-opératoire qui rejoint les hommes de leur génération indemnes de ce cancer. La surveillance montre que le PSA reste à des taux très faibles, inférieur à 0.5ng/ml.
- Cancer avec des marges d'exérèses chirurgicales positives ou atteinte des vésicules séminales : le risque de récurrence locale ou d'apparition de métastases à distance varient selon les séries publiées dans la littérature respectivement de 5 à 10% pour les récurrences locales et de 15 à 25% pour les métastases à distance. La surveillance sera basée sur le dosage du PSA à distance de l'intervention à 6 semaines, 3 mois, puis tous les 6 mois pendant plusieurs années (214).

1-2 Radiothérapie externe

a) Historique

Avant 1950, les rayonnements utilisés en radiothérapie étaient de faible énergie (150 à 300 Kv). Leur utilisation pour le traitement des tumeurs profondes était impossible en raison de leur absorption rapide par les tissus superficiels. Dans les années 1950–1960, avec la bombe au cobalt et les accélérateurs linéaires qui délivrent des photons de haute énergie, la dose d'irradiation était limitée par la tolérance des tissus sains voisins du tissu cible. La possibilité de faire tourner la source autour du patient, tout en gardant la focalisation du rayonnement sur le volume cible a permis de multiplier les angles d'incidence et donc le nombre de faisceaux utilisés pour délivrer la même dose (131).

Il faut attendre 1969 pour que la radiothérapie externe au cobalt soit validée dans l'irradiation du cancer de la prostate par Bagshaw (18).

Au début des années 70, l'apport du calcul dosimétrique par ordinateur a amené un nouveau progrès. Cependant, le traitement était calculé sur une coupe transversale unique passant par le centre du volume cible, et les courbes isodoses étaient déterminées comme si cette seule coupe était représentative de tout le volume irradié.

À la fin des années 70, les courbes isodoses ont pu être calculées à partir de plusieurs coupes axiales de tomодensitométrie (3 coupes pour la prostate, une au niveau du trigone, une au milieu de la glande et une à l'apex).

À la fin des années 80, l'augmentation de la puissance des logiciels et le perfectionnement de scanner ont permis de :

- Développer une véritable représentation tri-dimensionnelle des structures traversées et des volumes cibles.
- Représenter en trois dimensions (3D) les faisceaux d'irradiation.
- Calculer et représenter en 3D les doses délivrées, permettant d'envisager la conformation du volume irradié au plus près du volume cible.
- Calculer les histogrammes dose-volume pour les différents volumes cibles et les structures critiques.

Avec ces différentes avancées technologiques, la radiothérapie conformationnelle proprement dite est devenue possible.

Sandler a été le premier à traiter le cancer de la prostate par radiothérapie conformationnelle en 1987 dans l'université de Michigan (47).

b) Méthode

La dose totale de la radiothérapie délivrée sur la prostate et éventuellement sur les ganglions latéroprostatique au niveau du petit bassin est de 65 à 70 grays. La radiothérapie a bénéficié ces dernières années des progrès technologiques de l'imagerie médicale. La TDM tridimensionnelle permet un repérage beaucoup plus précis de la prostate afin que le maximum de l'irradiation ait lieu sur l'organe en évitant les structures viscérales voisines (rectum, vessie) (214).

Ainsi, une technique de radiothérapie externe dite conformationnelle a été mise au point afin de s'adapter à la conformation du patient et plus particulièrement de sa prostate, et délivrer des doses de radiothérapie ciblées sur l'organe. Ces progrès techniques vont vraisemblablement permettre dans les années futures de diminuer considérablement les effets secondaires de la radiothérapie sur les structures adjacentes digestives et urinaires (214).

Parfois, certains patients ont subi une prostatectomie radicale et sur la pièce, il est constaté des marges chirurgicales positives ou effraction du cancer au-delà de la capsule prostatique voire au niveau des vésicules séminales. Dans ces cas et si le PSA postopératoire ne s'est pas normalisé, il peut être indiqué de pratiquer une radiothérapie complémentaire post-opératoire, en général au moins 3 mois après la prostatectomie radicale. Dans ces cas de radiothérapie post-opératoire adjuvante, les doses sont de l'ordre de 50 à 60 Grays et uniquement centrées sur la loge de prostatectomie radicale (214).

Les buts recherchés sont de deux ordres : diminuer la toxicité aiguë et tardive de l'irradiation en protégeant l'organe à risque maximum : le rectum.

Des études randomisées ont montré la capacité de la radiothérapie conformationnelle à protéger les structures de voisinage (vessie, rectum, grêle) en évaluant la toxicité tardive rectale aux mêmes doses qu'en radiothérapie conventionnelle en terme de rectite radique et de tumeurs vésicales radio-induites (47,74).

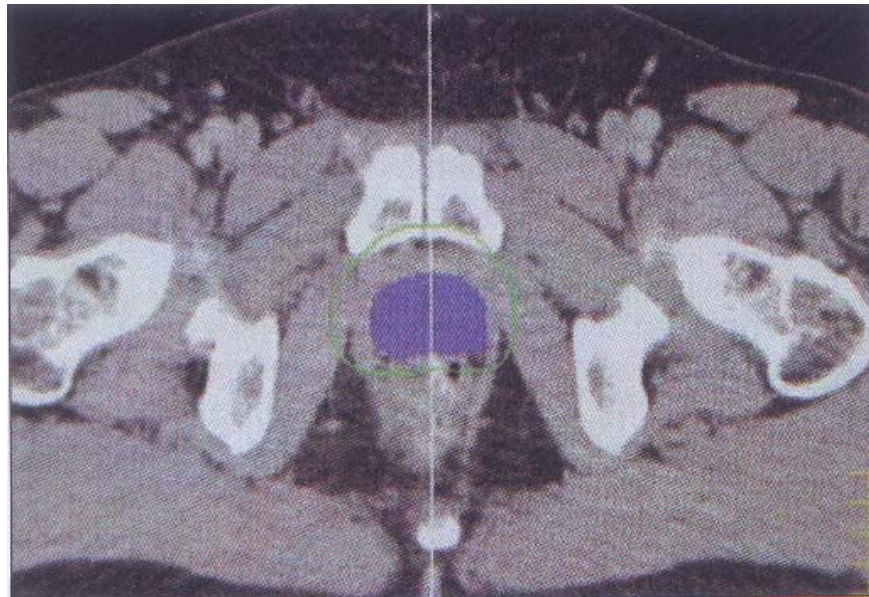


Figure
n°24 :
Contour
bleu
d'une
prostate
sur une
coupe

tomodensitométrie. Le contour vert correspond à une marge de sécurité tenant compte des incertitudes de positionnements et des mouvements des organes.

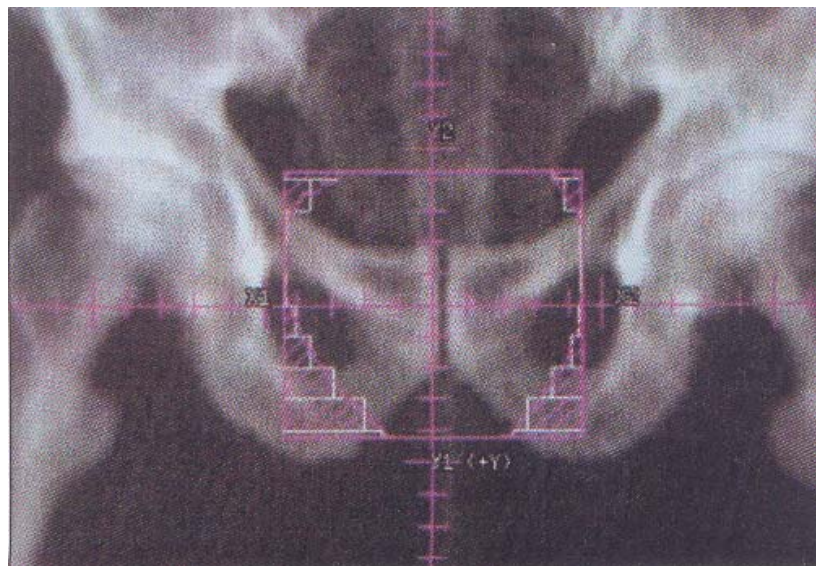


Figure n°25 : Représentation sur une reconstruction osseuse faite à partir du scanner de dosimétrie, du champ d'irradiation antérieur. La zone striée correspond aux zones cachées non irradiées.

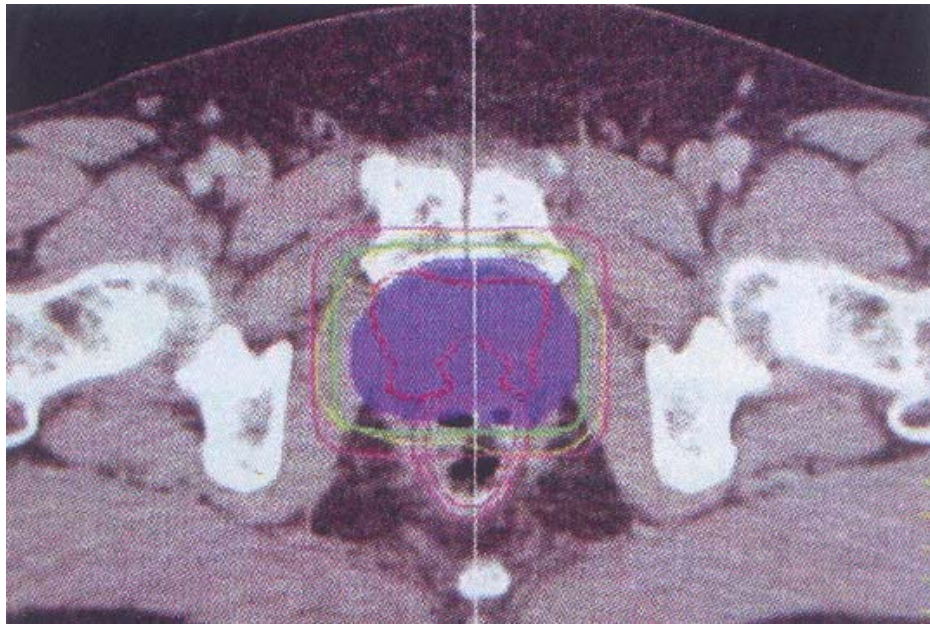


Figure n°26: dosimétrie complète de prostate avec visualisation des isodoses qui Permettent de visualiser la dose de radiothérapie. (à l'intérieur de la courbe violette, la dose reçue est de 54Gy, à l'intérieur de la courbe verte, la dose est de 68,4Gy).

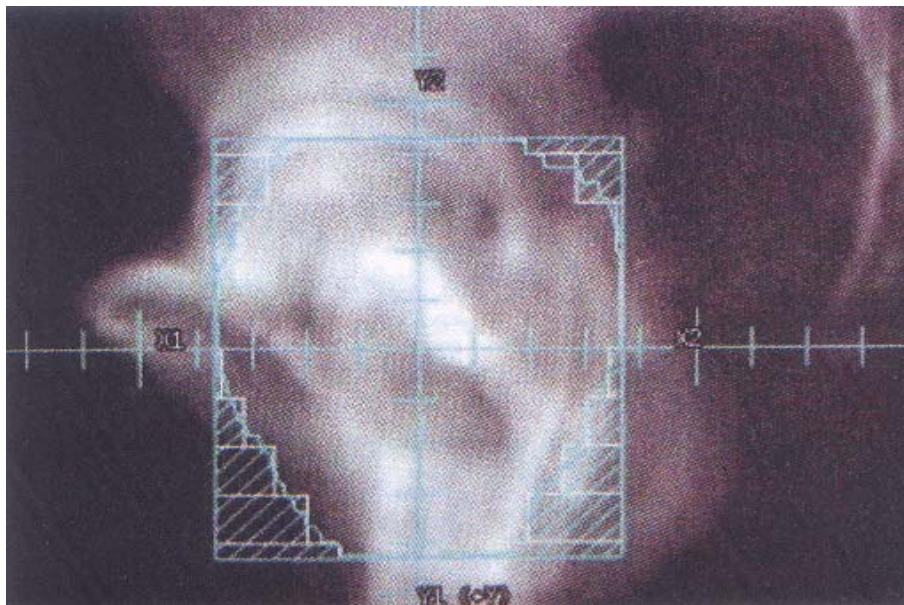


Figure n°27 : Représentation sur une reconstruction osseuse faite à partir d'une TDM dosimétrique, du champ d'irradiation latéral gauche. La zone striée correspond aux zones cachées non irradiées.

Le second but est d'améliorer le contrôle local et par là même la survie en augmentant la dose à la prostate en sachant qu'un effet dose n'a pas été formellement démontré mais que quelques études rétrospectives sont en faveur de son existence (165) notamment pour les risques intermédiaires et les hauts risques.

c) Complications de la radiothérapie externe (214)

➤ Complications en cours de la radiothérapie

Les troubles intestinaux sont présents dans 30 à 50% des cas à type de diarrhée, des selles impérieuses et parfois même légèrement sanglantes. Ces symptômes régressent bien sous traitement symptomatique à base de régime alimentaire, d'antispasmodiques et de pansements intestinaux. Parallèlement il peut exister une certaine dysurie voire pollakiurie plus ou moins douloureuse liées à l'inflammation secondaire au traitement. Les troubles mictionnels cèdent également très vite par les traitements symptomatiques à type d'alphabloquant le plus souvent.

➤ Les complications à distance :

- Intestinales : sont présents dans 1 à 2 % des cas, variant d'une simple fragilité rectale avec quelques selles sanglantes et glaireuses jusqu'aux véritables rectites ulcéreuses qui sont moins fréquentes ces dernières années du fait du progrès technique de la radiothérapie.
- Urinaires : l'apparition d'une petite vessie rétractée, responsable d'une pollakiurie quasi permanente avec parfois même incontinence, a disparu des séries de radiothérapie moderne.
- Sexuelle : sont dominées par l'impuissance. Celle-ci n'est pas immédiate après la radiothérapie, mais apparaît plus ou moins tardivement dans 30 à 50% des cas selon les séries.

c) Résultats de la radiothérapie externe

Les résultats de la radiothérapie ne peuvent être appréciés qu'à partir du sixième mois, par le taux de PSA qui diminuent progressivement, prouvant que l'effet post-radique est décalé. Il s'agit là de la grande différence avec la prostatectomie radicale où l'effondrement du taux de PSA postopératoire doit être maximal d'emblée pour être considéré comme bon pronostic. Après radiothérapie externe, la diminution lente au fil du temps et de plus en plus marquée du PSA est un gage de bonne réponse thérapeutique et donc finalement de bon pronostic. Les résultats à 5, 10, 15 ans de la radiothérapie sont satisfaisants pour les patients dont le cancer présente une bonne radiosensibilité. Globalement, on considère qu'à 5 ans les résultats sont quasi équivalents à ceux obtenus par la prostatectomie radicale.

Avec 10 et 15 ans de recul, il semble tout de même inférieurs à ceux de la chirurgie pour tous les stades confondus (214).

- Pour les tumeurs localisées à la prostate sans extension importante extra-capsulaire, les résultats à 5 ans sont de l'ordre de 70% de bonnes réponses et atteignent plus de 50% à 10 ans.
- Pour les lésions ayant débordé la prostate, le taux de réponse après radiothérapie est de l'ordre de 60% à 5 ans et de 40% à 10 ans.

1-3 La curiethérapie ou brachythérapie

a) Méthode

Mise en place de sources radioactives dans le parenchyme prostatique (en périphérie) par voie transpérinéale sous contrôle échographique. Les implants utilisés sont de l'iode 125 ou du palladium 103 avec une demi-vie respective de 50 et 17 jours. Le traitement est pratiqué sous anesthésie générale chez un patient sondé. Ce traitement doit être réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant : urologues, radiothérapeute et physiciens (125).

Cette technique s'adresse aux patients ayant un cancer de la prostate localisé à risque faible ou intermédiaire (125).

Lors du traitement de tumeurs à risque intermédiaire, le bilan pré-thérapeutique comprendra, en plus du bilan standard, de façon systématique une IRM endo-rectale, des biopsies des vésicules séminales et de la capsule, un curage ilio-obturateur.

L'ablation de la sonde urinaire se fait à j1 et la sortie après la première miction, en ayant pris soin de donner au patient les recommandations d'usage concernant la radio-protection et après l'avoir informé des effets secondaires éventuels (125).

b) Complications de la curiethérapie

- Rétentions d'urines : <10%.
- Incontinence urinaire : 0 à 20%.
- Impuissance : <30%.
- Rectite radique : 1 à 20%.
- Fistule urinaire : 0 à 2%.

c) Résultats de la curiethérapie

Les résultats à 1 an montraient un contrôle satisfaisant de la maladie avec une diminution durable du taux de PSA observée chez la plupart des patients et un taux d'échec biologique (absence de diminution du taux de PSA) de seulement de 3,7%.

À l'avenir, on peut imaginer que l'amélioration des techniques d'évaluation et de traitement devrait permettre d'optimiser la technique. En cas d'échec du traitement, on peut avoir recours à des protocoles associant radiothérapie et curiethérapie ou hormonothérapie et curiethérapie.

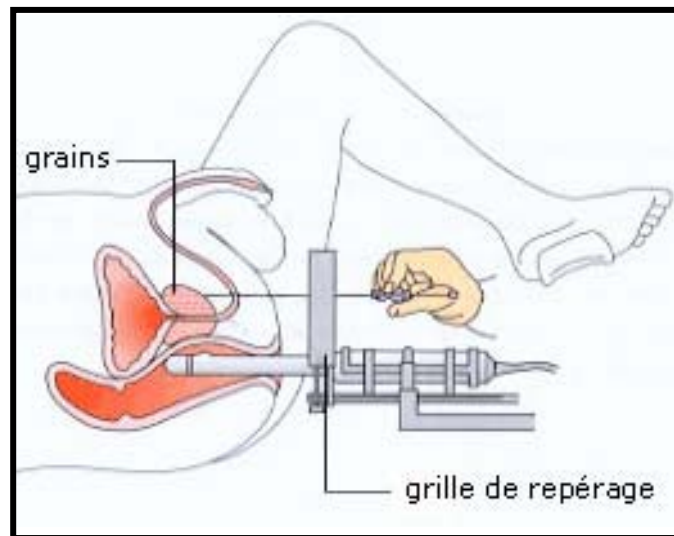


Figure n°28 : Mise en place des grains de curiethérapie.

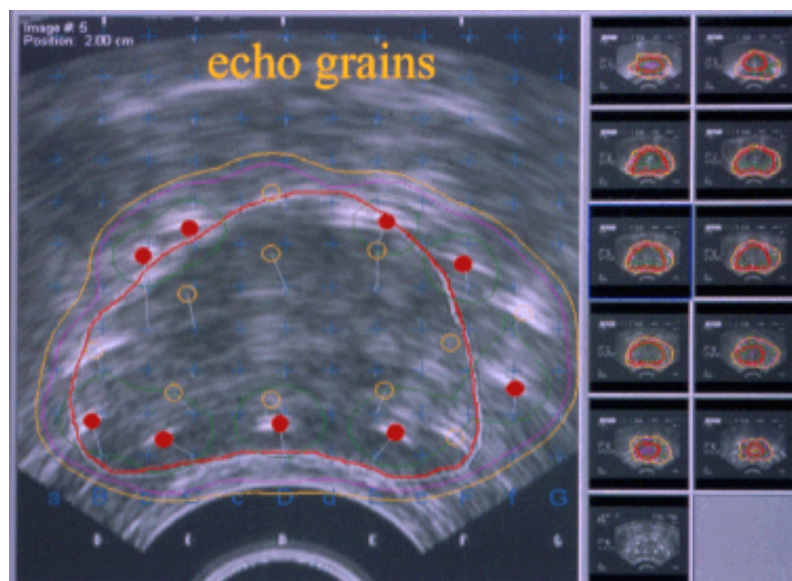


Figure n°29 : Échographie dosimétrie en temps réel.

1-4 HIFU (high intensity focalized ultrasounds)

a) Méthode

Une sonde est placée dans le rectum, sous rachi-anesthésie ou anesthésie générale, émet des ultrasons focalisés de haute intensité. Au point focal, le faisceau d'ultrasons crée une élévation brutale de la température (entre 85° et 100°), d'où une nécrose de coagulation du tissu prostatique. Une résection trans-urétrale de prostate est systématiquement pratiquée dans le même temps afin de diminuer le risque de troubles mictionnels et de complications infectieuses post-traitement. La sonde vésicale est retirée au sixième jour post-opératoire (125).

Les indications sont identiques à celle de la curiethérapie : patients ayant un cancer de la prostate localisé à risque faible ou intermédiaire. Cette technique s'adresse actuellement aux patients non candidats à la chirurgie ou la refusant, âgés de plus de 70 ans ou avec une espérance de vie inférieure à 10 ans ou à haut risque de marges positives (125).

Pour le suivi, le PSA nadir est obtenu à 3 mois. Les critères de réponse au traitement sont jugés sur la diminution du taux de PSA et des biopsies prostatiques négatives.

En cas de récurrence biologique ou de tumeur résiduelle sur les biopsies, cette technique présente l'avantage de pouvoir être réalisée de manière itérative. Une radiothérapie externe peut être proposée après Ablatherm chez les patients qui répondent mal au traitement (125).

b) Complications des ultrasons focalisés (HIFU)

- L'incontinence urinaire : 20%.
- Sténose du col : 9%.
- Impuissance : 66%.
- Fistule recto-urétrale : 0.6%.

c) Résultats de la HIFU

La technique des ultrasons focalisés transrectaux est innovante et fiable pour le traitement du cancer de la prostate localisé son apprentissage est simple et sa tolérance est bonne. L'évaluation est rapide avec un PSA nadir à 3mois. À 6 mois, 73% des patients sont contrôlés carcinologiquement après une seule séance.

Enfin, un traitement par les ultrasons transrectaux est possible chez les patients sélectionnés en récurrence locale après radiothérapie externe, au prix d'une morbidité limitée.

2- Les traitements à visée palliatives

2-1 Le traitement hormonal du cancer de la prostate

a) Rappel sur le contrôle endocrinien

Le traitement hormonal ou plutôt à visée de suppression hormonale du cancer de la prostate est basé sur la notion d'hormono-dépendance de la prostate. Cette notion a été établie dès 1941 par Huggins et Hodges (prix Nobel 1946) (214).

- Origine des androgènes : Les androgènes ont une double origine, testiculaire (92 à 95%) et surrénalienne (3 à 7%). Les testicules secrètent principalement la testostérone (Te), ainsi que l'androstènedione et la dihydrotestostérone en quantités minimes. Les surrénales secrètent principalement l'androstènedione delta4 et le sulfate de déhydro-épiandrostérone (SDHA). Ces androgènes sont synthétisés à partir d'un précurseur commun : le cholestérol. Ils sont transformés en testostérone dans les cellules cibles (peau, prostate) (141,173).

- Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire : La testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig du testicule sous le contrôle de l'antéhypophyse (secrète l'hormone lutéinisante LH) elle-même régulée par l'hypothalamus par le moyen de la LH-RH. Il s'agit d'une sécrétion pulsatile régulée par le rétrocontrôle selon le taux de testostérone. Les androgènes surrénaliens, quant à eux, sont sous l'influence de la corticotropine ou ACTH, elle-même sous la dépendance d'un facteur de sécrétion hypothalamique, le CRF (141,214).

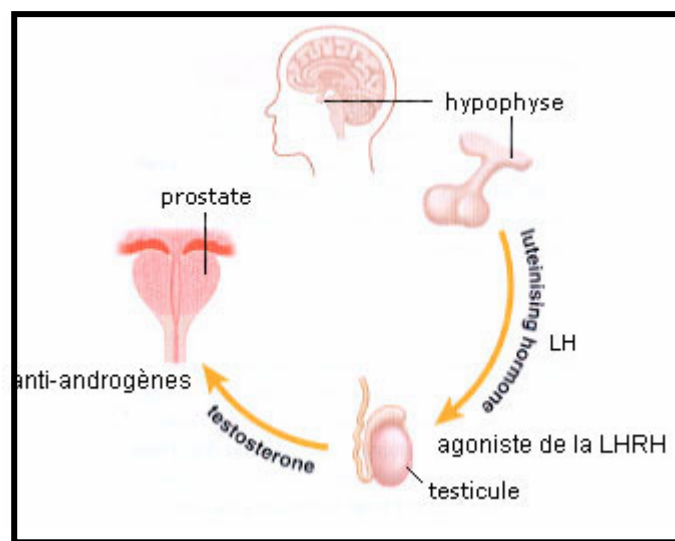


Figure n°30 : L'axe hormonal agissant sur la prostate.

- Mécanisme d'action de la testostérone (141,214): La testostérone ne peut agir au niveau cellulaire que par l'intermédiaire de son métabolite actif, la dihydrotestostérone (DHT). Cette conversion a lieu au niveau de la membrane nucléaire des cellules cibles, grâce à une enzyme la 5alpha-réductase. Près de 98% de la testostérone et de la DHT plasmatique sont liées à une protéine plasmatique, principalement la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) dans 57% et à l'albumine dans 40%. Seule la forme libre est physiologiquement active, elle diffuse passivement aux cellules prostatiques.

Il est également établi que la DHT est l'androgène intracellulaire le plus efficace. Elle se fixe sélectivement à un récepteur nucléaire des androgènes (RA) pour former le complexe DHT-RA. Le récepteur activé peut alors s'attacher à des régions spécifiques du génome. L'interaction du DHT-RA avec l'ADN du noyau influence l'expression des gènes. Ceci entraîne la synthèse de protéines spécifiques des fonctions de la cellule. Ces dernières sont responsables de la réponse cellulaire spécifique à la stimulation hormonale.

- Evolution physiologique du taux des androgènes : Les taux plasmatiques de la Testostérone et de la DHT restent aux environs de $5 \pm 2.7\text{ng/ml}$, de 20 à 60 ans. Après cet âge, les taux commencent à baisser de façon graduelle et constante. Cette baisse s'accompagne d'une augmentation des taux d'oestradiol. Le rapport oestradiol/Testostérone a tendance à augmenter après 60 ans (141).
- Rôle des œstrogènes : Les œstrogènes sont présents en petite quantité chez l'homme (0.1ng/ml). Ils proviennent principalement de l'aromatisation de la testostérone dans la prostate et d'autres cellules cibles. Les œstrogènes semblent jouer un rôle synergique vis-à-vis de l'action des androgènes sur la prostate. Le mécanisme de cette synergie est mal connu. Il semble dû à une augmentation de la production de facteurs régulateurs de la croissance principalement dans le stroma prostatique et probablement aussi en augmentant le taux des récepteurs androgéniques cellulaires (141).

b) Les méthodes thérapeutiques

L'objectif du traitement à visée hormonale est de s'opposer à l'action des androgènes qui stimulent les cellules prostatiques. Cet objectif peut être réalisé soit par une castration, qu'elle soit chirurgicale ou chimique, soit par le recours à un antiandrogène ou plus rarement actuellement à des œstrogènes.

❖ **Castration chirurgicale**

Elle a pour but de supprimer les androgènes testiculaires (95% de la production de testostérone) par ablation des testicules. Les techniques employées sont (43,141) :

- **Orchidectomie bilatérale** : réalisée de préférence sous anesthésie locale. Des prothèses testiculaires peuvent être insérées en fin d'opération si le malade le désire.
- **La pulpectomie bilatérale** : consiste à enlever la pulpe sécrétoire du testicule, tandis que l'albuginée est refermée et laissée en place.
- **La castration extra-épididymaire** : cette technique donne les mêmes effets esthétiques que la pulpectomie. Elle semble préférable car elle évite de laisser en place des îlots de cellules de Leydig.

Quelle que soit la technique employée les résultats sont les mêmes, la pulpectomie étant la mieux supportée psychologiquement. La Te circulante est baissée de 95% avec des taux plasmatiques de 5ng/ml à environ 0,5ng/ml. Cette valeur constitue le taux de castration de référence (43,141).

Une étude a été réalisée par Brisset et Coll à propos de 44 patients ayant un CaP métastatique traités par orchidectomie a révélé que les douleurs osseuses ont régressé de 63% des cas pendant un mois puis 44% pendant 6 mois (63).

La castration chirurgicale est un geste relativement simple, peu coûteux et qui assure une suppression androgénique définitive au prix d'une faible morbidité, le seul écueil étant d'ordre psychologique.

L'impact psychologique mis à part, les effets secondaires de cette castration chirurgicale sont représentés par une impuissance sexuelle totale définitive et irréversible. Cette impuissance sexuelle s'accompagne également d'une disparition de la libido. Des bouffées de chaleur sont fréquentes après pulpectomie liées à la privation hormonale brutale.

❖ Castration médicale

⇒ Les analogues de la LH-RH

Le principe de la castration chimique utilisant les agonistes de la LH-RH est basé sur la découverte de la structure de cette hormone. Effectivement, la connaissance de la structure chimique de la LH-RH a permis la mise au point d'analogues synthétiques très puissants induisant une désensibilisation des cellules hypophysaires gonadotropes. Ainsi bloquée, l'hypophyse ne pourra plus stimuler la sécrétion de testostérone par le testicule. L'effet est donc

«in fine» identique à celui de la pulpectomie chirurgicale mais utilisant une voie médicamenteuse qui a l'avantage théorique d'être réversible à l'éventuel arrêt du traitement (44,86,98,173,214). Les analogues de la LH-RH provoquent donc une chute de la testostérone circulante au seuil de la castration (inférieur à 0,5ng/ml) en 21jours et sous traitement cet abaissement se maintient avec le temps. Cette castration sera précédée dans les tous premiers jours du traitement par une augmentation de la testostérone circulante. Effectivement, l'agoniste de la LH-RH va d'abord provoquer une stimulation de l'hypophyse et donc une hypersécrétion de LH puis de testostérone avant que l'effet inhibiteur n'apparaisse tel que nous l'avons décrit. C'est pourquoi toute prescription d'agoniste de la LH-RH doit être précédée par l'administration préalable d'un anti-androgène pendant environ 15 jours pour bloquer l'hypersécrétion transitoire de testostérone (214).

La castration médicamenteuse obtenue par les analogues de la LH-RH permet une efficacité thérapeutique équivalente à celle obtenue par orchidectomie ou oestrogénothérapie, avec une bonne tolérance et l'avantage d'une action transitoire. Du fait de son coût thérapeutique assez élevé, ce traitement ne peut être généralisé que dans les pays développés ayant une couverture médicale (214,80,14137).

Les effets secondaires sont donc identiques, en particulier concernant l'impuissance sexuelle totale, la baisse de la libido ainsi que les bouffées de chaleur et la gynécomastie (137,

167,207). Plusieurs agonistes de la LH-RH sont actuellement commercialisés. Ce sont des produits à effet-retard qui agissent par une injection tous les 28 jours, 2mois ou 3mois selon les produits et les doses utilisées. (44, 86, 98, 171,214).

Deux études menées avec Goséréline versus orchidectomie comme traitement initial d'un CaP métastatique ont permis de montrer que dans environ 80% des cas (respectivement 78% dans l'étude Cassileth et dans 86% dans l'étude Lunglmayr), le choix du patient se reportait sur Goséréline (80).

Tableau n°21 : Les différents produits des analogues de la LH-RH (98)

DCI	Nom commercial	Présentation	posologie	Coût (Dh)
<i>Triptoréline</i>	DECAPEPTYL®	3,75mg amp à libération prolongée	1 IM/mois	2847,00
	DECAPEPTYL® LP	11,25mg à libération prolongée	1 IM/3mois	
<i>Leuproréline</i>	ENANTONEL® LP	3,75mg à libération prolongée	1inj SC/mois	
		11,25mg.	en SC /3mois	
<i>Buséréline</i>	BIGONIST®	6,3mg implant SC à effet prolongé	1inj/2mois	
	SUPREFACT®	sous cutané nasale	1inj/j 3 application de 400mg/j	
<i>Goséréline</i>	ZOLADEX®	Implant SC à effet prolongé	1inj/mois	2505,5
	ZOLADEX ®	3,6mg 10,8mg	1inj/3mois	

⇒ Les anti-androgènes

Ce sont des substances capables de bloquer l'action de la testostérone au niveau des organes cibles, en particulier la prostate.

Les anti-androgènes inhibent l'effet des androgènes au niveau de la cellule cible, en entrant en compétition avec eux pour la liaison avec le récepteur d'androgènes. À la différence du complexe androgène-récepteur qui n'a pas la capacité d'interagir avec la chromatine et ne peut donc mettre en route le processus de régulation génique entraîné par les androgènes. De ce fait, les anti-androgènes sont des antagonistes des androgènes (173).

Les anti-androgènes sont souvent utilisés en combinaison avec la castration chirurgicale ou la prescription d'analogues de la LH-RH car ils bloquent ainsi la petite part de sécrétion de testostérone due aux glandes surrénales. Cette combinaison est appelée blocage androgénique complet (BAC).

On distingue 2 catégories d'anti-androgènes :

➤ Les anti-androgènes stéroïdiens (AAS)

Ils ont une action anti-androgène périphérique par blocage des récepteurs prostatiques à la testostérone, associée à une action type progestatif au niveau central, avec diminution de la sécrétion des gonadotrophines (98,141,173).

Tableau n°22 : Le principal produits des anti-androgènes stéroïdiens (89)

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie	Coût (DH)
<i>Cyprotérone</i>	ANDROCUR®	Cp. 50mg (20cp)	4-6 cps /j	289,50
<i>acétate (ACP)</i>		Cp. 100mg (60cp)	2-3 cps/j	

Les effets secondaires de ce traitement sont l'impuissance sexuelle, parfois une gynécomastie, exceptionnellement une hépatite médicamenteuse, plus rarement des cas d'accidents thrombo-emboliques, une phlébite (171,214).

Leur association avec d'autres classes thérapeutiques nécessite des précautions d'emploi, surtout avec les antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants), car ils ont un effet diabétogène des progestatifs macrodosés (171).

➤ Les anti-androgènes non stéroïdiens (AANS)

Ils ont une action essentiellement de blocage des récepteurs périphériques aux androgènes testiculaires et surrénaliens. Ils régulent ainsi l'action de la testostérone au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, provoquant une augmentation des taux de LH et des taux de testostérone. En général, les taux de testostérone sérique sont augmentés en moyenne de 50 à 100% (131). Ils ne sont en principe pas responsable d'impuissance sexuelle lorsqu'ils sont utilisés seuls, par contre gynécomastie douloureuse est fréquente. En pratique, le plus souvent ils sont associés à une castration chimique ou chirurgicale pour amplifier l'effet anti-androgénique au niveau de la cellule prostatique (214).

Les produits utilisés : voir tableau n°23.

Tableau n°23 : les principaux produits des anti-androgènes purs (89)

DCI	Nom commercial	Demi-vie	posologie	Coût (Dh)
<i>Flutamide</i>	EULEXINE® Cp.250MG	5,2 heures	1 Cp x 3/j aux repas	626,90
<i>Nilutamide</i>	ANANDRON® Cp.50mg ANANDRON® 150 Cp.150mg	40 heures	300mg/j x 1 mois puis 150mg/j	1797,00
<i>Bicalutamide</i>	CASODEX® Cp.50mg	5 à 7 jours	1 Cp/j	

Les effets secondaires rencontrés avec les anti-androgènes non stéroïdiens sont variables suivant les produits. Parmi ces effets secondaires ont été décrits :

- Des diarrhées plus ou moins marquées.
- Des troubles de l'accommodation oculaire qui peuvent être gênants lors des passages à l'ombre.

- Quelques rares cas de fibrose interstitielle, pulmonaire ou d'hépatite médicamenteuse imposant la surveillance des transaminases.

Une étude faite par Sciarra et son équipe du département d'urologie de l'université La Sapienza sur les anti-androgènes en monothérapie janvier 2004 (184), a montré que les anti-androgènes en monothérapie seraient plus efficaces et plus tolérés. Puisque l'étude a comparé en particulier le Bicalutamide en monothérapie avec la castration sans son large essai, les résultats ont montré un bénéfice dans la qualité de vie, surtout l'activité sexuelle et l'activité physique, pour le Bicalutamide. Ainsi, une équivalence est constatée à propos de la médiane de survie pour les deux groupes.

Les résultats du programme " Early Prostate Cancer " ont été présentés par FOURCADE et col. (Cancer de la prostate précoce). La bicalutamide 150 mg entraîne une réduction significative du risque de progression clinique objective et de progression du taux de PSA dans le CaP non métastasé, à 3 ans de suivi médian, quel que soit le stade clinique, le grade histologique et la prise en charge initiale. Cette réduction du risque est d'autant plus importante que la maladie est plus avancée et qu'il existe des facteurs de mauvais pronostic. Les données de survie n'ont pas atteint leur maturité (125).

⇒ **Les antagonistes de LH-RH :**

Depuis les années 80, les agonistes ou analogues de la LH-RH ont été largement utilisés comme modalité thérapeutique pour une suppression androgénique réversible.

L'inconvénient majeur des analogues de la LH-RH est en rapport avec une stimulation initiale des récepteurs hypophysaires de la LH-RH avec comme conséquence une élévation initiale de la LH, de la FSH et de la testostérone. Par conséquent, le taux de castration n'est atteint que 3 à 4 semaines après le début du traitement.

Pour éviter ce «flare up » avec un risque de complications graves, on est dans l'obligation d'associer un anti-androgène pendant les premières semaines de la thérapie, au dépend d'effet secondaire en plus et un coût thérapeutique plus élevé.

D'où l'idée d'utiliser les antagonistes de la LH-RH qui agissent par blocage direct des récepteurs de la LH-RH. Les antagonistes de la LH-RH auraient également une action inhibitrice potentielle de la prolifération des cellules androgéno-indépendantes par blocage des récepteurs de la LH-RH localement au niveau de la prostate et une suppression de la FSH (27).

Abarelix® est actuellement l'antagoniste de la LH-RH le plus étudié en essais cliniques dans le traitement du CaP. Des essais cliniques randomisés de phase III sont en cours.

Abarelix® est utilisé sous forme de dépôt intramusculaire à 100mg/mois avec une deuxième administration 15 jours après le premier mois (27).

⇒ **Les œstrogènes**

Ils ont longtemps été l'unique traitement du cancer de la prostate (95,207).

Les œstrogènes agissent à deux niveaux : au niveau central, en bloquant la sécrétion de la LH-RH et par conséquent de la LH, ce qui permet de supprimer la sécrétion de testostérone par les testicules. C'est le mode principal d'action des œstrogènes. Et Au niveau périphérique, où les œstrogènes exercent : une action directe au niveau du testicule en diminuant la sécrétion de testostérone : une action anti-androgène directe sur la prostate et aussi bien sur le tissu prostatique métastatique ; une augmentation de la SHBG, diminuant ainsi la testostérone libre plasmatique (141).

Ils augmentent aussi la sécrétion de la prolactine hypophysaire. Le taux de celle-ci s'élève chez les patients traités par les œstrogènes.

Leur principal inconvénient est de favoriser la survenue d'accidents cardio-vasculaires et thrombo-emboliques parfois mortels. Les œstrogènes ne sont plus utilisés actuellement, sauf exceptionnellement pour le traitement des échappements hormonaux où un certain nombre de réponses cliniques et biologiques ont pu être rapportées. Toute utilisation des œstrogènes nécessite une prévention des complications thrombo-emboliques et cardio-vasculaires par anticoagulants ou aspirine. Enfin, signalons l'estramustine phosphate qui est un œstrogène associé à une chimiothérapie à base de moutarde azotée. Ce médicament est utilisé avec des résultats parfois favorables dans les formes hormono-résistantes au stade d'échappement hormonal du cancer de la prostate (171,214).

⇒ **Autres médicaments**

» L'aminoglutéthimide (ORIMETENE®) : initialement agent anticonvulsivant, il fut à l'origine d'insuffisance surrénalienne par blocage de la transformation du cholestérol en prégnénolone, précurseur des corticostéroïdes, d'où l'idée d'utiliser cet effet dans le traitement du cancer de la prostate. Donné à la dose de 0,5 à 1g/j et associé à l'hydrocortisone de façon à éviter l'élévation de l'ACTH initié par le biofeedback, il est considéré comme un traitement de rattrapage après échappement à l'hormonothérapie (173).

» Le kétoconazole (NIZORAL®) : dérivé imidazolé utilisé de longue date comme antifongique, à fortes doses (1200mg/j) inhibe la 17-20 lipase et la 11β-hydroxylase. Dans l'étude de FIGG et coll., il est démontré que l'utilisation du kétoconazole est plus efficace s'il est utilisé après le traitement par le vinblastine dans l'arrêt de la progression des cellules tumorales prostatiques, aussi le kétoconazole est utilisé en deuxième ligne dans le traitement du cancer métastatique de la prostate (82).

» Les inhibiteurs de la 5-α-réductase : le Finastéride (CHIBROPROSCAR ®) agit dans le même site prostatique que les anti-androgènes, inhibe la sécrétion de DHT sans affecter la testostéronémie ni la libido (44).

c) Les modalités de l'hormonothérapie

❖ **Castration chirurgicale ou médicamenteuse**

Le choix se discute entre castration chirurgicale ou chimique par un analogue de la LH-RH. Tout d'abord insistons sur le fait que le résultat de ces deux modalités est identique concernant l'efficacité thérapeutique. La castration chirurgicale a comme avantage d'être peu onéreuse, définitive, ne posant pas la question de l'observance thérapeutique médicamenteuse. L'inconvénient majeur est d'ordre psychologique et symbolique par rapport au vécu de cette castration physique. La castration médicale est certes beaucoup plus onéreuse, mais a l'avantage théorique de la réversibilité à l'éventuel arrêt thérapeutique. Elle nécessite une observance médicamenteuse rigoureuse pour maintenir son efficacité au long cours (214).

❖ **Le blocage androgénique complet (BAC)**

Le BAC associe la suppression des androgènes testiculaires (pulpéctomie ou castration chimique par un agoniste de la LH-RH) et un anti-androgène (flutamide, nilutamide, acétate de cyprotérone) apparaît la solution la plus efficace. L'idée de ce traitement combiné est d'obtenir un état de castration avec une testostéronémie effondrée associée à un blocage des récepteurs périphériques afin de supprimer l'action des androgènes surrenaliens (41,44,214).

Le BAC est-il efficace en terme de survie ? C'est probablement l'absence d'alternative thérapeutique à l'hormonothérapie qui explique le grand nombre d'essais thérapeutiques évaluant les différentes associations médicamenteuses par rapport à un groupe contrôle sous castration standard (orchidectomie ou analogue). Sur l'ensemble des études publiées à ce jour, trois seulement ont rapporté une amélioration statistiquement significative de la survie des patients sous BAC (106).

L'étude du National Cancer Institute (INT-0036), débutée en 1985, comparait le blocage hormonal par leuprolide et flutamide au blocage par leuprolide et placebo chez 603 patients.

Au final, les investigations rapportèrent une survie globale plus élevée de 6 mois pour les patients sous BAC. Ces bénéfices paraissaient un peu plus significatifs encore chez les patients sans métastases lors de l'inclusion. On a reproché à cette étude le fait que les patients n'aient pas reçu anti-androgènes lors de l'initiation du traitement par analogues. Par ailleurs, on pouvait se poser la question de la réelle observance du traitement par leuprolide, puisqu'il était à l'époque administré en une injection sous cutanée quotidienne. L'association du flutamide aurait donc pu artificiellement favoriser le groupe BAC en évitant les effets délétères du flare-up initial et en masquant ensuite la castration inefficace d'un certain nombre de patients par leuprolide seul (101,102,106).

Pour que ces deux hypothèses de biais éventuels soient levées, une nouvelle étude était donc décidée, utilisant l'orchidectomie comme groupe contrôle. Or, cette étude (INT-105 en 1997) portant sur 1371 patients n'a pas retrouvé de différence significative de survie (globale ou sans progression) entre le groupe orchidectomie plus placebo et le groupe orchidectomie plus flutamide (89,106).

Une étude faite sur des patients japonais par Akaza et autres (5), en comparant Bicalutamide de 80mg en association avec un agoniste de LH-RH et un agoniste de LH-RH en monothérapie, a montré une supériorité de la combinaison Bicalutamide + agoniste de LH-RH que l'agoniste de LH-RH seul puisque après 12 semaines la normalisation de la PSA était respectivement de 79,4% et 38,9% ($p < 0,001$), le taux de réponse tumorale respectivement était de 77,5% et 65,3%.

❖ **Traitement d'emblée ou différé**

Cette question ne concerne que les patients asymptomatiques avec un cancer métastatique de la prostate, car ceux qui ont des symptômes (douleurs osseuses, compressions tumorales, troubles mictionnels intenses...) doivent naturellement être traités dès le diagnostic compte tenu de l'efficacité reconnue du traitement hormonal dans cette situation. Le taux de réponse est de l'ordre de 70 à 80% (89,106).

La privation androgénique «simple» n'a que d'effets néfastes dans les premières années de traitement (16,89,106). Le seul effet indiscutable du traitement hormonal chez les patients métastatiques est l'augmentation de la survie sans symptômes.

Pour les patients avec des métastases détectables radiologiquement et pour les patients N1 porteurs d'une tumeur avec un score de Gleason supérieur ou égal à 8, le taux élevé de progression symptomatiques est un argument pour une hormonothérapie précoce.

Pour les patients N1 dont la tumeur est bien ou moyennement différenciée, l'intérêt d'une hormonothérapie précoce n'est pas établi formellement et reste une option (16,89,106).

❖ **Traitement continu ou intermittent (76,106,214)**

L'idée de l'hormonothérapie intermittente repose sur le concept de «pression de sélection» des cellules tumorales les plus agressives lorsqu'un traitement est mis en place de façon continue sur une longue période, permettant ainsi de retarder la survenue de la phase de l'hormonorésistance (76,106,214).

La série de Goldenberg (1995–1997) comporte 62 patients pour lesquels le traitement a été arrêté 6 mois après obtention du nadir du PSA et repris dès lors que le PSA atteignait 10ng/ml. Dans son expérience, les cycles comportent en moyenne 73 semaines de traitement pour 30 semaines d'arrêt, période pour laquelle l'amélioration du bien-être est très rapide de même que la reprise d'une vie sexuelle chez les patients qui ne présentaient pas de trouble avant le début du traitement. L'obtention du nadir du PSA dans un délai compris entre 24 et 32 semaines du premier traitement leur semble être un facteur pronostique essentiel. En effet, seul les patients présentant une hormonosensibilité complète avec PSA normalisé en 3 à 6 mois peuvent bénéficier d'un traitement intermittent.

Après une phase initiale du traitement, celui ci est interrompu après régression des symptômes et normalisation du PSA. Le traitement est réinstitué lors de la reprise évolutive jugée sur la réascension du PSA. C'est la réversibilité de l'action des analogues de la LH-RH qui permet ce traitement.

Dans le CaP métastatique, aucun allongement de la durée avant survenue d'une hormono-résistance n'a été rapporté. A l'inverse, aucun effet néfaste de ce type de traitement n'a non plus été mis en évidence. Finalement, si l'on prend toutes les études récentes sur ce thème, les deux arguments restant en faveur de l'hormonothérapie intermittente sont celui du coût du traitement et celui du confort en phase «off », qui dure en moyenne 6 à 8 mois lors de la première phase, beaucoup moins longtemps lors de la deuxième. Cette phase sans traitement semble cependant plus courte chez les patients métastatiques (163).

L'hormonothérapie intermittente a été étudiée par DE LA TAILLE et col dans une série de 74 patients ayant une récurrence biologique après le traitement radical. Les périodes sans traitement représentaient entre 52 et 47% des cycles (périodes entre deux débuts de traitement). La durée du premier cycle était en moyenne de 18,2 mois. La survie sans progression à 5 ans était de 54,6%.

Olivier et al. En 1997, ont montré d'après une étude rétrospective sur 20 patients, que le traitement hormonal intermittent réduit l'induction de l'hormonorésistance du CaP sans risque majeur de son utilisation (163).

d) L'hormono-résistance

L'hormono-résistance d'in CaP est un phénomène qui se définit par la poursuite ou la reprise de l'évolution de la maladie néoplasique après un traitement hormonal bien conduit. Cela peut se voir dans 25% des cas d'emblée ou après une certaine période de dépendance hormonale qui définit «l'échappement hormonal ». Cette évolution est inéluctable et tend à montrer les limites de l'hormonothérapie (128).

L'acquisition de l'hormono-résistance est un phénomène constant qui s'exprime biologiquement (élévation du PSA) et cliniquement (augmentation du nombre de métastases et des douleurs) après un délai de 2 ans, alors que l'hormonosuppression est maintenue et que la testostéronémie est effondrée. Le mécanisme est complexe et fait intervenir des modifications de structure et d'expression des récepteurs androgéniques, des modifications de la signalisation intracellulaire et l'interaction avec d'autres voies de transduction du signal (89).

Pour expliquer la survenue de ce phénomène, deux théories existent et pourraient être intriquées. Il s'agit des phénomènes de l'adaptation et de la sélection :

- L'adaptation suppose que l'ensemble des cellules tumorales est homogène quant à ses besoins en androgènes. Cependant, une proportion cellulaire plus ou moins importante parvient à s'adapter aux faibles concentrations résiduelles d'androgènes et donc à proliférer.
- La sélection suppose, à l'opposé, que la population cellulaire est hétérogène quant à ses besoins en androgènes. Cela signifie que certaine population est androgéno-indépendante et demeure impassible face au traitement hormonal. Cette population cellulaire existe d'emblée dans la prostate normale mais sous forme de clones cellulaires à un nombre limité maintenu ainsi grâce à l'équilibre de croissance cellulaire. La rupture de cet équilibre, et donc une croissance expansive des cellules androgéno-indépendantes, serait due à un certain nombre d'événements telle qu'une instabilité génétique. Cette dernière serait la conséquence de modifications du microenvironnement, l'activité d'oncogènes et/ou l'amplification des récepteurs androgéniques (128).

Pour les patients en échappement hormonal, le meilleur paramètre pronostique semble être le performance status (OMS ou Karnovsky). (,68,155)

2-2 La chimiothérapie

Le cancer de la prostate est peu chimiosensible. Effectivement, les cellules cancéreuses prostatiques répondent mal à une action destructrice des produits de chimiothérapie, essentiellement en raison de leur métabolisme interne avec des temps de division cellulaires très longs et non synchronisés. D'autres part l'androgéno-dépendance des cellules prostatiques fait que le traitement à visée hormonale est celui qui est utilisé de première intention. La chimiothérapie ne deviendra indiquée qu'au stade d'échappement hormonal du cancer de la prostate, quand les cellules tumorales seront devenues hormonorésistantes. De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été utilisés depuis plus de 30 ans sans que l'on ait pu mettre en évidence de réponse nette et durable. Actuellement des protocoles utilisant de nouveaux produits sont en cours, laissant espérer un pourcentage de réponses plus important (214).

Les principaux agents anticancéreux qui sont utilisés sont (89,139,155,156):

➤ **La doxorubicine, avec l'Epirubicine et l'Idarubicine** : Ce sont des anthracyclines. En terme d'efficacité, le taux de réponse objective est de 21% et la médiane de survie de 8,2 mois. Sur le plan de la tolérance, ils sont tous les trois hématotoxiques, alopeciants et émétisants. C'est la toxicité cardiaque qui est limitante : toxicité aiguë sous forme de troubles de rythme, mais surtout toxicité cumulative, conduisant à l'insuffisance cardiaque. Ceci impose une évaluation de la fonction cardiaque avant le traitement et une surveillance en cours de chimiothérapie.

➤ **La Mitoxantrone (Novantrone®)** : IL appartient à la famille des anthracènediones de synthèse ; elle est la seule à avoir reçu l'AMM dans cette indication. Elle s'intercale entre deux paires de base de l'ADN stabilisant les complexes clivables ADN-topo-isomérase II provoquant ainsi des coupures du double brin de l'ADN. In vitro, son action cytotoxique s'exerce sur les cellules tant en phase de prolifération qu'en phase de repos. Sa toxicité est principalement hématologique.

➤ **Le Cyclophosphamide (Endoxan®) , l'ifosfamide (Holoxan®) :** Ils font partie de la famille des alkylants qui agissent en formant des ponts chimiques entre 2 sites d'un même brin d'ADN ou 2 brins d'ADN voisins. Ces ponts vont gêner la réplication de l'ADN. ce sont des médicaments hématotoxiques, alopeciants et émétisants. De plus, ils ont une toxicité particulière, du fait de l'élimination urinaire d'un métabolite toxique, l'acroleine, responsable de cystites hémalogiques. La prévention est possible par l'utilisation du Mesna®, systématique avec l'Holoxan®, et les fortes doses d'Endoxan®.

➤ **La Cisplatine® :** peu hématotoxique, peu alopeciant, mais très émétisant, néphrotoxique et neurotoxique. Sa toxicité rénale explique ses conditions particulières d'administration (hyerhydratation) et la surveillance attentive de la créatine sanguine.

➤ **Le Carboplatine (paraplatine®) :** Non néphrotoxique et non neurotoxique, il est par contre hématotoxique.

➤ **La Vinblastine (velbé®) :** est un alcaloïde dont la cytotoxicité est attribuée à une inhibition des microtubules. Elle agit en se fixant à la sous-unité bêta du tubuline, un composant des microtubules. Elle est surtout utilisée en association avec l'Estracyt®.

➤ **La Navelbine (Vinorelbine®)** est une molécule récente issue de la recherche française, elle appartient à la famille des poisons de fuseau, a démontré un intérêt dans les cancers de la prostate.

➤ **Le Paclitaxel (Taxol®) :** Inhibe le désassemblage des microtubules et bloque la mitose cellulaire. Il ne présente pas d'activité en monothérapie dans les cancers de la prostate. En plus de sa toxicité hématologique et de l'alopecie, il peut provoquer des réactions allergiques, des myalgies, des troubles cardiaques (bradycardie). Cependant son intérêt réside dans les schémas associatifs avec l'Estracyt®.

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

➤ **L'Etoposide (VP16)** : Un inhibiteur de la topo-isomérase II, inhibe sélectivement la réplication de l'ADN au niveau de la matrice nucléaire, en plus de son action inhibitrice des protéines associées aux microtubules. Il a l'avantage de pouvoir se prescrire per os. Son association avec l'estracyt® ou l'Endoxan® permet d'obtenir des associations totalement ambulatoires et intéressantes en pratique clinique.

➤ **La suramine** : Un polysulfuré naphtyluré, est le premier d'une nouvelle classe d'antagonistes de facteurs de croissance avec une demi-vie sérique de 55 jours. La suramine fut évaluée dans le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant en se basant sur son action inhibitrice sur la prolifération induite par les facteurs de croissance. La toxicité liée au traitement par la suramine est représentée par la fatigue, faiblesse, anorexie et la neurotoxicité, observés chez environ 50% des patients.

Une étude italienne (28) associant le mitoxantrone, vinorelbine et prednisone dans le traitement du CaP métastatique hormono-résistant en phase III, a montré sur les 2_ patients traités par l'association toutes les 3 semaines que 11 patients (46%) ont une diminution significative du taux de PSA dans une durée moyenne de 11,4 mois, 8 patients (33%) ont obtenu une réponse partielle de la douleur et 7 patients (29%) une stabilisation des symptômes. La durée moyenne de la réponse était de 9,5 mois, la toxicité de cette association est tolérable.

Hudes et al. (in16) Ont comparé dans une étude randomisée 192 patients en deuxième ligne, la viblastine seule à une association avec Estracyt®. Ils obtiennent respectivement des réponses mesurables de 6 et 18%, une médiane sans progression de 1,9 et 3,7 mois et une survie globale de 9,2 et 11,9 mois ($p=0,18$), qui bien que non significative, correspond à un bénéfice en survie de 25%.

2-3 la thérapie génique (89,107)

La thérapie génique est basée sur le transfert de gènes. Cette technique consiste en l'introduction dans une cellule, dite cible, d'un matériel génétique constitué d'un gène sous la dépendance d'une séquence de régulation. Cette séquence de régulation est habituellement un promoteur. Le gène est introduit soit directement tel quel, soit sous forme d'un insert intégré dans un vecteur. L'ensemble de l'insert (transgène à visée thérapeutique) et du vecteur (véhicule de transfert) est alors appelé plasmide. L'expression de ce gène modifiera les propriétés fonctionnelles de la cellule, appelé alors cellule transduite ou transgénique. Cette expression, soit restaurera une fonction perdue ou altérée, soit lui fera acquérir une fonction nouvelle (107).

Plusieurs voies d'administration in vivo ont été testées, la meilleure rentabilité étant obtenue par injection intra prostatique directe.

On distingue deux catégories majeures de thérapie génique (107) :

- **La thérapie génique corrective** : Elle a pour but de remplacer ou d'inactiver des gènes défectueux dans des cellules néoplasiques ou préneoplasiques. Pour ce fait, on utilise des gènes qui peuvent ralentir ou inverser la perte des mécanismes de contrôle de la croissance, par exemple, les gènes suppresseurs des tumeurs. Ces modifications peuvent être réalisées en ex-vivo ou in vivo, en fonction de l'accessibilité de cellules à cibler. Une étude s'est fixée pour un but de corriger les altérations de la p16 (protéine impliqué dans le système de sauvegarde orchestré par p53). Elle a permis une diminution de la prolifération cellulaire in vitro et une augmentation de la survie des animaux traités in vivo chez la souris immuno-déficiente nude.

- **La thérapie génique cytoréductive** : Cette thérapie comporte des stratégies thérapeutiques destinées à réduire sélectivement les cellules néoplasiques soit directement (par exemple, par introduction de gènes toxiques) ou indirectement (suite à l'introduction de gènes qui stimulent les réponses immunitaires). Des protocoles de phase I sont en cours, où le promoteur du PSA régule l'expression intra-prostatique des gènes cytotoxiques (TK et cytosine

deaminase entre autres). L'un d'entre eux est parvenu à démontrer l'innocuité d'une telle stratégie par injection intra-prostatique chez des patients en récurrence locale après irradiation. Trois patients ont vu leur taux de PSA décroître de 50% pendant 6 à 12 mois. Par ailleurs, l'injection répétée d'un Adv-HSV-Tk en intra-prostatique chez 52 patients présentant un adénocarcinome localisé ne s'est compliquée que d'effets secondaires transitoires.

L'immunothérapie dans le CaP peut être un nouveau traitement prometteur dans la prise en charge du CaP métastatique en l'ajoutant aux traditionnels traitements. Cependant, le manque de connaissance d'antigènes tumoraux reste l'obstacle majeur pour les projets de vaccins. Le vaccin antitumoral "RESAN", dans le cadre de CaP donne de meilleurs résultats lorsqu'il est associé à la chirurgie. Il freine ou ralentit le développement des métastases, détruit les micrométastases et prévient les rechutes résultant d'une rémission à long terme. Dans le cas où la chirurgie est impossible ou présente trop de risque, le "RESAN" peut être un traitement alternatif non invasif, non toxique qui aide à une amélioration suffisante du système immunitaire propre du patient permettant de résoudre les problèmes cliniques.

Dans le cas où la valeur du PSA varie entre 4 et 10ng/mln et que la prise de décision est difficile (HBP ou CaP), l'utilisation du vaccin "RESAN", est plus efficace pour contrôler ou prévenir le développement du cancer (Vaccination pour prévenir le CaP) par normalisation du niveau de PSA chez 90% des patients 1 à 2 mois après introduction du vaccin (219)

2-4 la radiothérapie palliative (214)

Il s'agit d'utiliser la radiothérapie à visée antalgique pour traiter les métastases osseuses douloureuses. Ainsi l'irradiation transcutanée représente le traitement classique et bien codifié des métastases osseuses douloureuses.

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés pour des doses allant jusqu'à 20 grays et fractionnées entre 7 et 15 jours selon le cas. La radiothérapie à visée antalgique donne de bons résultats puisque 60 à 70% des patients présentent dans les semaines qui suivent une

diminution nette voire une disparition de leurs douleurs. Cette radiothérapie transcutanée est surtout indiquée pour des métastases uniques douloureuses et peut être répétée sur différents sites si les douleurs apparaissent d'une manière successive.

La radiothérapie externe palliative peut-être aussi utilisée en prévention des fractures, même en l'absence de douleurs et en association avec les biphosphanates (89).

Par contre, si les douleurs sont diffuses, intéressant plusieurs zones osseuses, l'irradiation métabolique, par injection intraveineuse de strontium ou de samarium radioactifs se fixant sur les zones douloureuses hypervascularisées, est utilisée. Cette irradiation métabolique permet une diminution des douleurs en 8 à 15 jours et peut durer plus de 6 mois (89,61,214).

Enfin, la radiothérapie hémi-corporelle est effectuée en cas de cancer hormono-résistant avec des douleurs diffuses, et chez des patients avec des douleurs diffuses, et chez des patients avec une espérance de vie limitée et qui veulent un soulagement rapide (44,89).

2-5 Traitement des complications urologiques (89,214)

- ◆ Résection endoscopique de prostate en cas de dysurie sévère.
- ◆ Mise en place par voie percutanée d'une sonde de néphrostomie en cas d'insuffisance rénale par obstruction ou d'anurie.
- ◆ Mise en place de sondes en JJ, permettant le drainage interne des urines après reperméabilisation endoscopique des uretères au niveau de leur implantation vésicale.

2-6 Traitement de la douleur

Au stade d'échappement hormonal et thérapeutique du CaP, les phénomènes douloureux sont souvent au premier plan, habituellement secondaires aux métastases osseuses. Le traitement à visée antalgique doit permettre au patient d'avoir le meilleur confort possible. Il ne

faut pas hésiter à recourir aux dérivés de la morphine, utilisables par voie orale. Ils ont un effet remarquable sur la douleur à la condition d'être pris d'une manière systématique avant que cette douleur ne soit au sommet de son intensité. Actuellement et de plus en plus souvent, il est conseillé à ce stade d'échappement thérapeutique, de confier le patient à un centre de soins palliatifs où une meilleure prise en charge pourra être effectuée. A côté des dérivés morphiniques, une prise en charge psychologique du patient et de sa famille aide également à un meilleur confort (214).

Tazi et col (in 125) ont analysé les traitements et leurs résultats chez les patients atteints de CaP métastatique compliqué de compressions médullaires. De meilleurs résultats sont obtenus avec la laminectomie associée à la radiothérapie que par la radiothérapie seule. Le pronostic est fonction de :

- * Etat neurologique avant le traitement
- * Délai entre l'apparition des signes neurologiques et le traitement
- * Existence d'une hormono-résistance.

Après traitement, une récupération neurologique est possible dans près de 40% des cas.

Fred Saad et al (105), ont montré que l'administration de l'acide Zélodronique à la dose de 4mg en intraveineux toutes les trois semaines pendant 15 mois, réduit les manifestations osseuses chez les patients ayant un cancer métastatique.

2-7 Traitements adjuvants

- * La prise en charge des bouffées de chaleur peut faire appel à plusieurs types de traitement : l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®), les œstrogènes, l'acétate de mégestrol, la clonidine.
- * La gynécomastie peut être prévenue par irradiation à faible dose des glandes mammaires.

- * Le traitement de l'ostéoporose fait appel aux biphosphonates (ZOMETA®) qui sont utiles à la fois sur les symptômes et les événements osseux et permettent une diminution de posologie des antalgiques pour une durée moyenne d'action de 9 semaines (66,180).
- * En ce qui concerne les troubles sexuels, des injections intra-caverneuses ou un traitement médical à base de sildénafil, tadalafil ou vardenafil peut être proposé.

2-8 Prise en charge psychologique

La maladie et le traitement peuvent affecter l'ensemble des éléments qui constituent la qualité de vie et en particulier le côté psychoaffectif. Les patients atteints de CaP font face, lors du diagnostic, à une série de décisions difficiles qui pourront avoir un impact ultérieur majeur sur leur vie d'où l'intérêt d'un accompagnement psychologique des malades.

3- Indications thérapeutiques

Nous distinguerons les stades localisés à la glande (T2 cliniques), les stades localement avancés (T3 cliniques) sans métastase à distance et les stades métastatiques.

3-1 Stades localisés à la glande (T2 cliniques)

A ce stade le but du traitement est d'être curatif.

Les indications thérapeutiques dépendent donc essentiellement de l'âge du patient, de son état général et d'éventuelles contre-indications d'ordre cardio-vasculaires essentiellement. Indépendamment des facteurs précités, l'avis du patient et sa partenaire sont également fondamentaux pour la décision thérapeutique en particulier concernant les effets secondaires d'ordre sexuel (214).

a) Schématiquement, on conseille les indications suivantes :

- Prostatectomie radicale : pour les patients âgés de moins de 70 ans, ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans, sans contre-indication médicale à un geste chirurgical et acceptant le risque d'impuissance sexuelle post-opératoire. La prostatectomie est actuellement la seule méthode thérapeutique laissant espérer en cas de cancer intra-glandulaire, une guérison de la maladie avec un recul supérieur à 10 ans (143,214).
- Radiothérapie externe : elle est indiquée pour les patients présentant une contre-indication à la chirurgie ou n'acceptant pas quel que soit leur âge les risques fonctionnels de la prostatectomie radicale (143,214).
- Abstention-surveillance : elle ne se justifie que pour les patients âgés de plus de 75 à 80 ans, présentant un cancer bien différencié (SG <6) et peu évolutifs avec un taux de PSA stable ou à peine ascendant au fil du temps. Dans les cas de lésions pT1a, concernant la découverte d'un CaP après résection endoscopique ou adénomectomie prostatique, l'abstention-surveillance peut être indiquée avec mise en route d'un traitement à visée curative en cas d'évolutivité dans le temps du taux de PSA (143,214).
- La brachythérapie et les HIFU : sont en cours d'évaluation avec des protocoles intéressant les stades localisés (143,214).

Katsumasa et al. (138), ont suivi deux cohortes de patients l'une entre 1996 et 1998 portant sur 311 patients, et l'autre entre 1999 et 2001 portant sur 284 patients. Le but de cette étude est de dégager la tendance dans la pratique de la radiothérapie dans le CaP.

Entre 1996 et 1998, la radiothérapie était administrée en raison du stade avancé du cancer, par contre entre 1999 et 2000, ce seront les patients ayant préféré la radiothérapie qui seront plus nombreux.

Dans le cancer cliniquement localisé, l'association avec l'hormonothérapie est en augmentation à tous les stades de la radiothérapie (avant, pendant et après). Il y a une baisse de l'utilisation des faibles doses (60Gy) délivrées en radiothérapie conventionnelle, jugées inadéquates au profit de doses plus élevées délivrées par la technique conformationnelle. En particulier, le pourcentage des patients ayant reçu une dose ≥ 70 Gy est passé de 16,4 à 36,3%. La dose moyenne délivrée est ainsi en augmentation : 65Gy entre 1996 et 1999 contre 69Gy entre 1999 et 2001.

L'étude a montré une progression du début de la radiothérapie après prostatectomie, dans l'intervalle de 6 à 12 mois, passant de 6,2% entre 1996 et 1999 à 23,9% entre 1999 et 2001. Les résultats entre 1999 et 2001 montrent une baisse des doses de moins de 60Gy. La dose moyenne délivrée est restée stable à 60Gy. Cette radiothérapie est également associée à une hormonothérapie (132).

Il y a également une augmentation de la dose de 60 à 67Gy dans les cancers localisés hormono-indépendants.

Edward M. Messing MD et al (87) ont montré qu'une hormonothérapie antiandrogène immédiate après prostatectomie et lymphadénectomie, améliorait la survie et réduisait les risques d'une récurrence chez les patients ayant un CaP avec envahissement ganglionnaire.

Potters, Louis et al. (162), rapportent les résultats d'un suivi de 12 ans d'une brachythérapie permanente chez 1449 patients porteurs d'une tumeur limitée à la prostate. Les patients ont un PSA pré thérapeutique $< 10,1$ ng/ml, 55% ont un score de Gleason à 6 et 28% à 7. 400 patients (27%) reçoivent une hormonothérapie néo-adjuvante ; 301 (20%) reçoivent une radiothérapie et une brachythérapie prostatique. L'évolution biologique sans progression de la maladie selon différentes définitions est :

- ASTRO : 81%
- ASTRO-Kattan : 78%
- ASTRO-Last Call : 74%
- Définition de Houston : 77%

La survie spécifique de la maladie à 5 ans est de 44% chez les patients dont le temps de doublement du PSA est inférieur à 12 mois ; et de 88% chez ceux dont le temps de doublement est supérieur ou égal à 12 mois. Les résultats à 12 ans montrent une survie globale de 81% et une survie spécifique de la maladie de 93%.

b) Surveillance des patients traités pour un stade localisé de cancer prostatique

Cette surveillance est essentiellement basée sur le dosage du PSA et sur les données de l'examen clinique.

♦ Après prostatectomie radicale :

- Si le cancer est intra-glandulaire, sans effraction de la capsule prostatique ni marge chirurgicale positive, le PSA postopératoire s'effondre à un taux inférieur à 0,5 ng/ml. Dans ces formes d'excellent pronostic, une surveillance semestrielle du PSA pendant plusieurs années est conseillée afin de confirmer la guérison clinique (214).
- Si le cancer a dépassé la capsule voire atteint les marges chirurgicales ou les vésicules séminales, c'est encore le PSA post-opératoire et à distance qui sera l'élément fondamental de la surveillance. Si le PSA reste stable à un taux inférieur à 0,5 ng/ml voire légèrement plus élevé mais non évolutif au fil du temps, une simple surveillance sera préconisée. Si par contre le PSA ne s'est pas normalisé ou a tendance à ré-augmenter en quelques mois, une radiothérapie adjuvante voire une hormonothérapie continue ou intermittente pourront être nécessaire (214).

♦ Après radiothérapie : (143, 214)

- En cas de réascension à distance de la radiothérapie, il est habituel de traiter les patients par une hormonothérapie continue ou intermittente.
- La prostatectomie de rattrapage après radiothérapie est exceptionnellement proposée car le pourcentage des complications urinaires (incontinence) voire digestives (plaies du rectum) est très élevé. En tout état de cause, cette prostatectomie de rattrapage ne se conçoit que pour les patients jeunes (inférieur à 70 ans) qui avaient au moment du diagnostic initial préféré pour des raisons sexuelles la radiothérapie.

♦ Après abstention-surveillance : (143,214)

Une élévation du taux de PSA rapidement croissante oblige le plus souvent à un traitement hormonal continu ou intermittent. En cas d'évolution purement locale, une radiothérapie externe sera parfois indiquée.

3-2 Stades localement avancés (T3 cliniques)

Patients chez lesquels l'examen clinique montre un cancer prostatique ayant dépassé les limites de la glande. Ce diagnostic clinique étant confirmé par le bilan d'extension locale (cartographie prostatique, IRM endorectale) avec un bilan d'extension régionale (absence de ganglion pathologique au scanner voire après curage ganglionnaire, chirurgical ou coelioscopique) et général (scintigraphie osseuse) négatif (214).

L'association hormonothérapie-radiothérapie est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs localement avancés (T3). (Pour deux études : EORTC 22863 et RTOG 8531).

Gottschalk AR. Et M Roach III (114) ont comparé les résultats de cinq études (EORTC, RTOG 86-10, RTOG 92-2 et RTOG 94-13) sur l'hormonothérapie et la radiothérapie du CaP. la radiothérapie est double : une sur tout le bassin et une autre sur la prostate seule. Le tableau n° montre les résultats de la comparaison.

Tableau n°24 : montrant la comparaison des cinq (05) études

	EORTC	RTOG 85-31	RTOG 86-10	RTOG 92-02	RTOG 94-13
n	415	977	471	1554	1323
Eligibility	T1-2, WHO grade 3 T3-4, any grade	cT3,pT3 or N1	T2-4 with palpable tumor 25 cm3	T2c-4 PSA<150	PSA<100 Risk of LN involvement >15%
median follow -up	66 months	7,3 years (all) 10 years (alive)	6,7 years (all) 8,6 years (alive)	4,8 years	5 years
Arms	XRT vs XRT+goserelin starting day 1 for 3 years	XRT vs XRT+adjuvant goserili for life	XRT vs XRT+CAB 2 months before + 2 months during	XRT+CAB 2 months before + 2 months during vs same+2 years adjuvant goserelin yes	WP+N&CHT vs PO+N&CHT vs WP+AHT vs PO+AHT
Whole pelvis (WP)	yes	yes	yes	yes	yes
Dose	50 Gy wp 70 Gy prostate	44-46 Gy wp 65-70 Gy p	44-46 Gy wp 65-70 Gy p	44-50 Gy wp 65-70 Gy p	Arms 1 and 3 50,4 Gy wp 70,2 Gy p
local-regional control	72 vs 97%	61 vs 77%	42 vs 30%	94 vs 87%	NR
Distant mets	56 vs 22%	39 vs 25%	34 vs 45%	11 vs 17%	NR
Disease-free survival	40 vs 74%	39 vs 25%	33 vs 21%	54 vs 34%	60 vs 44%
overall survival	62 vs 78% all patients	38 vs 53% patients	all 70 vs 52% for GS 2-6	80 vs 69% for GS 8-10	49 vs 50% NR
P-value	0,0002	0,0043	0,015	0,007	

XRT=radiation therapy ;CAB=combined androgen blockage ;GS=Gleason score ;AHT=adjuvant hormon therapy ;LN=lymph node
WHO=OMS ;PO=prostate only ;N&CHT=flutamide 250mg per os and either leuprolide or goserelin acetate ;NR=not reposted

A l'issue de la revue, les auteurs reconnaissent deux catégories d'hormonothérapie pouvant être administrées avec la radiothérapie. Une de courte durée : deux mois avant la radiothérapie et deux mois durant la radiothérapie. Les patients pouvant bénéficier de ce traitement sont ceux ayant un risque d'atteinte ganglionnaire > 15%, ou ceux ayant une volumineuse tumeur ou biopsies positives > 50%, ou un T3 (selon OMS). Ce traitement réduit le risque de la récurrence loco-régionale (42 vs 30% pour RTOG 86-10 ; 94 vs 87% pour RTOG 92-02). L'autre, de longue durée est proposée aux patients ayant un SG entre 8 et 10, ou un T3+SG=7. Le traitement proposé est identique au précédent plus une hormonothérapie adjuvante de deux ans. Ce traitement est efficace dans le traitement de la maladie systémique (56 vs 22% pour EORTC ; 39 vs 25% pour RTOG 85-31).

Ryan CJ et al (181), rapportent qu'une hormonothérapie adjuvante de six mois chez des patients ayant reçu une radiothérapie apportait un bénéfice en terme de survie.

Les indications dépendent de l'âge du patient, de son état général et de ses désirs, en particulier concernant l'activité sexuelle. En fonction de ces critères, certains patients âgés ne seront traités que par hormonothérapie, d'autres patients plus jeunes ou désireux de conserver une activité sexuelle n'auront qu'une radiothérapie uniquement précédée de quelques semaines d'hormonothérapie qui ne sera pas poursuivie au long cours. Là encore la surveillance post-thérapeutique sera essentiellement fondée sur le taux de PSA. En cas d'échappement biologique (augmentation du PSA), une hormonothérapie continue ou intermittente sera prescrite.

3-3 Stades métastatiques (ganglions envahis N+ ou métastases osseuses M+)

A ce stade le traitement ne peut être que palliatif et fait appel essentiellement aux thérapeutiques à visée hormonale. L'efficacité de ce traitement hormonal au stade métastatique est conditionnée par le fait que les cellules cancéreuses prostatiques, même disséminées dans l'organisme, gardent certaines caractéristiques des cellules prostatiques normales, et en particulier l'hormono-dépendance vis à vis de la testostérone. Le sevrage androgénique peut

être obtenu soit par une castration chirurgicale ou médicamenteuse (analogue de la LH-RH,œstrogène...). En France, l'attitude est de traiter d'emblée tels patients (214).

Ce traitement hormonal palliatif du cancer évolué de la prostate permet dans 70% des cas d'obtenir une réponse bénéfique subjective ou objective souvent spectaculaire au début (54). Dans un deuxième temps, tôt ou tard la maladie reprend malgré la poursuite du traitement au long cours. C'est la phase d'échappement hormonal du CaP dont la signification pronostique est défavorable. A ce stade d'échappement hormonal, une escalade thérapeutique doit être proposée tout en maintenant une castration avec un taux de testostérone qui doit être inférieur à 0,5 ng/ml. On pourra alors utiliser les œstrogènes à fortes doses (ST52), les anti-androgènes s'ils n'avaient pas déjà été utilisés. Certains recommandent l'arrêt des anti-androgènes s'ils avaient été utilisés. En effet, on a pu constater une diminution du PSA à l'arrêt des anti-androgènes, situation décrite sous le nom de "syndrome d'arrêt des anti-androgènes" (68,79).

A ce stade d'échappement hormonal, on peut également avoir recours à une chimiothérapie qui donne un certain nombre de réponses d'une durée plus ou moins longue. C'est également à ce stade que le traitement des douleurs est fondamental pour le confort de survie de tels patients. On pourra alors utiliser outre les dérivés morphiniques, la radiothérapie à visée antalgique sur les zones douloureuses osseuses localisées. C'est aussi la possibilité d'utiliser l'irradiation métabolique par le strontium ou le samarium radioactifs. Enfin, exceptionnellement, on peut avoir recours à la neurochirurgie pour traiter une compression de la moelle épinière à partir d'une métastase osseuse du rachis (68,55).

Enfin, au stade d'échappement hormonal il n'est pas rare d'avoir à traiter des troubles urologiques, que ce soit une obstruction cervico-prostatique par résection endoscopique de la prostate ou plus souvent une obstruction urétérale unie ou bilatérale en utilisant les sondes JJ ou dans les cas extrêmes d'anurie, la néphrostomie percutanée (68,55).

Dans notre série, la majorité de nos patients arrivent à un stade avancé du CaP et donc le traitement proposé ne peut être que palliatif. Seulement deux patients ont bénéficié d'une prostatectomie radicale dont un seul a bénéficié d'une radiothérapie associée, mais malheureusement pour les deux cas, l'évolution du cancer ne s'est pas arrêtée et ils présentent des métastases à l'heure actuelle. Et chez un seul patient la découverte du CaP a été faite suite à une cystoprostatectomie pour tumeur vésicale.

Pour le reste, une hormonothérapie par castration chirurgicale a été proposée chez 114 (71,69%) patients, et par castration médicale seule chez 7(4,4%) patients. Le blocage androgénique complet était réalisé chez 25 (15,72%) patients : analogues de la LH-RH plus antiandrogène non stéroïdiens chez trois (03) patients et pulpectomie plus anti-androgène chez 22 patients. Les analogues de la LH-RH ont été prescrits pour 9 patients, les anti-androgènes stéroïdiens pour 4 patients et non stéroïdiens pour 21 patients, les œstrogènes étaient recommandés pour 4 patients.

La résection trans-urétrale a été réalisée chez 87 patients.

La dérivation urinaire est réalisée chez 6 patients pour insuffisance rénale : 2 néphrostomie et 4 montées de sonde JJ.

Quatre patients ont été opérés pour compression médullaire (métastases rachidiennes du CaP) et ont bénéficié d'une laminectomie, et trois patients ont été opérés pour fractures pathologiques au niveau fémur et de l'avant bras.

Sept patients parmi 28 suivis au service d'oncologie ont présenté un échappement hormonal.

VI. RECOMMANDATIONS ET DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Le dépistage du CaP a pour objectif la détection du CaP à un stade précoce et asymptomatique. Plus le diagnostic du cancer est fait à un stade précoce, plus les chances de guérison du patient sont élevées. Le dépistage du CaP reste néanmoins un sujet de controverse et les recommandations sur ce dépistage varient d'un pays à l'autre. L'association Française d'Urologie (AFU) recommande le dépistage du CaP par le dosage du PSA et un toucher rectal tous les ans entre 50 et 75 ans et dès 45 ans s'il existe un risque familial ou ethnique (170,206).

1. Pourquoi un dépistage ?

Seul un dépistage permet le diagnostic d'un CaP au stade localisé et la réduction de la mortalité liée au CaP. Un CaP diagnostiqué avant 65 ans, tue 3 fois sur 4 s'il n'est pas traité.

Le stade de révélation du cancer corrélé à la valeur du PSA initiale comme le montre le tableau 26.

Tableau n°25 : Corrélation entre la valeur du PSA et le stade tumoral (164,206)

Valeur du PSA (ng/ml)	Risque de cancer	Stade du cancer
3 à 7	25%	Très précoce et curable dans plus de 8/10 des cas.
7 à 30	65%	Précoce mais curable dans moins de 5/10 des cas.
30 à 100	90%	Avancé non curable, présence de métastases ganglionnaires.
100 à 1000	100%	Tardif non curable, présence de métastases osseuses.

Ce dépistage s'adresse aux hommes âgés de 50 ans à 75 ans, dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Les hommes à risque justifient un dépistage plus précoce à partir de 45 ans (2 parents proches (ou plus) atteints de CaP ou Origine africaine ou antillaise).

2- Les moyens de dépistage

❖ *Le toucher rectal :*

Le toucher rectal reste nécessaire car 10% des cancers sont révélés par cet examen clinique alors que la valeur du PSA total est inférieure à la valeur seuil de normalité qui varie en fonction du laboratoire.

❖ *Le dosage du PSA*

Un dosage du PSA sérique total suffit en première intention. L'élévation de la valeur du PSA total n'est pas spécifique du CaP. Une élévation transitoire est possible en cas d'infection prostatique ou d'hypertrophie prostatique bénigne. Le volume de la prostate ne peut expliquer à lui seul l'élévation du PSA. Il existe une variabilité individuelle des valeurs de PSA à 2 dosages successifs pouvant atteindre 30%. Le dosage associé de la fraction libre du PSA ou du PSA complexé n'est pas indiqué en routine.

La valeur du PSA varie selon le test utilisé. La norme la plus commune est inférieure à 4ng/ml. Le dépistage par le PSA à un seuil de 4ng/ml présente une sensibilité et une spécificité maximale chez les hommes de moins de 70 ans, comparés aux hommes plus âgés.

L'interprétation des résultats du dosage du PSA a changé. Récemment encore, pour des valeurs de PSA situées entre 4 et 10ng/ml, un dosage comparatif du PSA était proposé six mois ou un an plus tard (vélocité du PSA) afin de confirmer son caractère suspect. Cette pratique est controversée aujourd'hui car elle peut faire perdre une chance de détection à un stade précoce. En effet, plus de 50% des patients ayant une valeur initiale de PSA supérieure à 7ng/ml voient leur cancer révélé à un stade non curable. Une valeur de PSA au-dessus de 3 ou 4 ng/ml doit

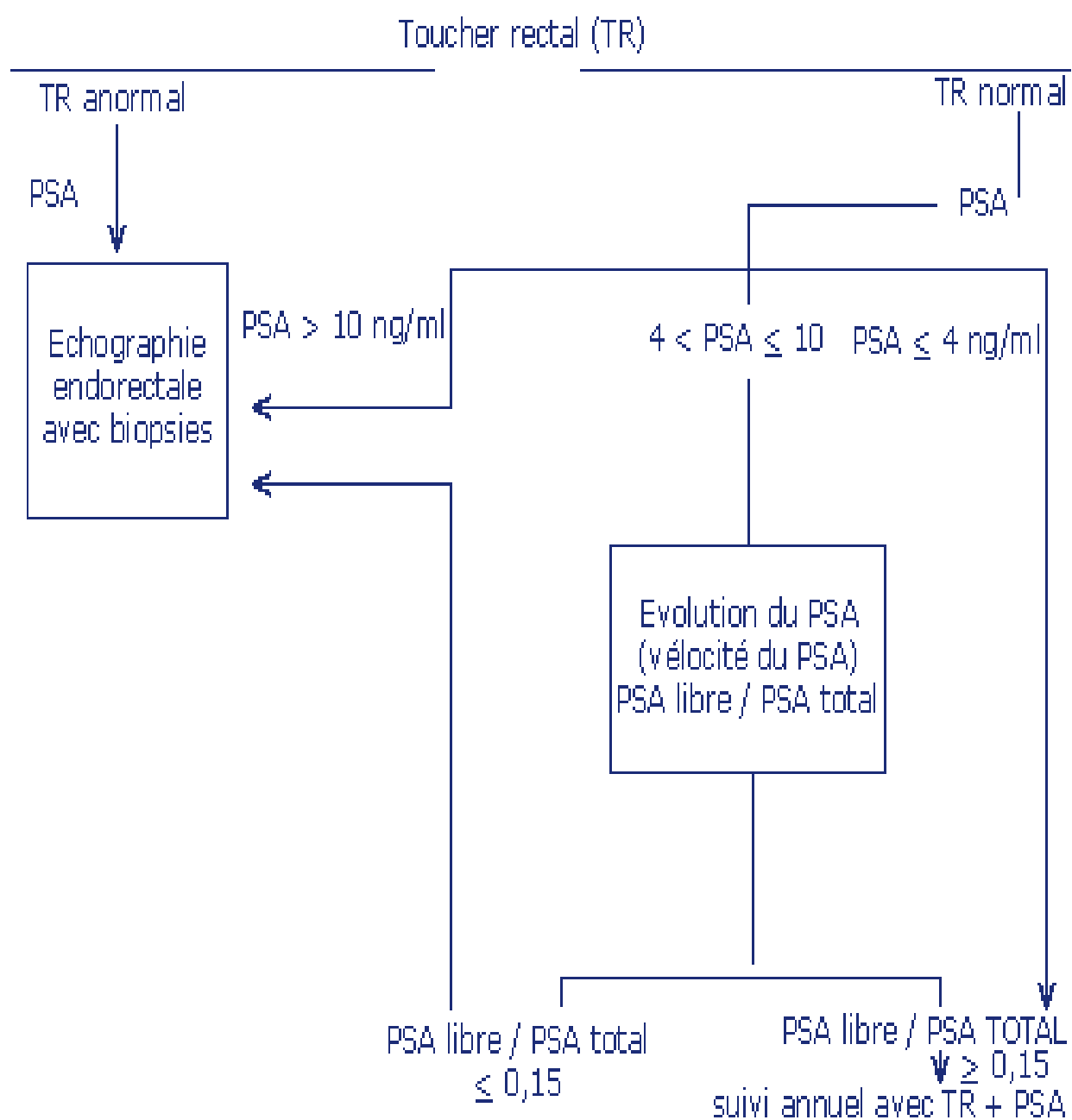


Schéma n°2 : Démarche diagnostique devant un toucher rectal anormal.

faire suspecter l'existence d'un CaP. Le dépistage doit donc être réalisé à partir de 50 ans et la biopsie recommandée en cas d'élévation de la valeur de PSA au-delà de 4 ng/ml pour accroître la possibilité de détecter le cancer à un stade précoce.

Une valeur inférieure au seuil de normalité justifie une prescription annuelle dans un même laboratoire pour pouvoir interpréter les variations des résultats successifs.

Une valeur du PSA supérieure au seuil de normalité nécessite l'avis de l'urologue pour juger de l'opportunité de biopsies prostatiques.

Une augmentation du taux de PSA de 0,75 ng/ml par an est suspecte et fait discuter la réalisation de biopsies même si la dernière valeur est en dessous de 4ng/ml.

Si le taux du PSA total est au-dessus de la valeur normale du test ou si le toucher rectal est normal, une consultation auprès d'un urologue est recommandée.

Il n'y a pas d'intérêt à dépister avant 50 ans car le taux de détection est inférieur à 0,5%.

3. Recommandations thérapeutiques (CCAFU 2002)

3-1 Stade localisé T1-T2, N0, MO (et pT3 biopsique)

■ Espérance de vie >10 ans

- Surveillance si stade T1a (absence de grade 4) et réévaluation négative.
- Prostatectomie.
- Radiothérapie si âge >70-75 ans, ou contre-indication à la chirurgie ou préférence du patient.
- Curiethérapie (en évaluation) si stade < T2a, score de Gleason ≤ 7 (3+4) ou grade 4 < 50%, PSA < 15ng/ml, volume prostatique < 50cc.

■ Espérance de vie <10 ans

- Surveillance puis Hormonothérapie en cas de progression
- Radiothérapie +/- Hormonothérapie si EDV 5 -10 ans et grade >7

3-2 Stade localement avancé : T3-T4, N0-N1, M0

■ Espérance de vie >10 ans

⇒ **T3, N0 :**

- Radiothérapie + Hormonothérapie +/- Radiothérapie des aires ganglionnaires si pN1.
- Prostatectomie +/- Radiothérapie +/- Hormonothérapie si T3 limité ou pN1 limité.

⇒ **T3, pN1 ou N1 :** Hormonothérapie.

■ Espérance de vie <10 ans

- Surveillance puis Hormonothérapie en cas de progression
- Hormonothérapie
- Radiothérapie +/- Hormonothérapie si EDV 5 – 10 ans et grade >7.

3-3 Stade T4

- Hormonothérapie.
- Résection endoscopique palliative.
- Dérivation interne / externe du haut appareil.

3-4 Stade métastatique M1

- Surveillance.
- Hormonothérapie.

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent. Il pose actuellement un problème de santé publique dans les pays développés, il est encore souvent découvert à un stade métastatique dans notre pays.

Les facteurs de risque formellement reconnus sont, l'âge avancé, l'antécédent familial de CaP et, l'ascendance africaine. D'autres facteurs sont en cours d'analyse notamment l'alimentation, les facteurs d'environnement et le métabolisme hormonal.

Le dépistage du cancer de la prostate devrait être systématique à partir de 45 ans en cas d'existence de facteurs de risque, et de 50 ans le cas échéant. Il fait appel au couple TR / PSA.

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

Au stade débutant du cancer, un traitement curatif s'impose faisant appel à la prostatectomie radicale et/ou la radiothérapie.

Le cancer de la prostate a la particularité d'être hormono-dépendant, répondant à l'action hypertrophiante des androgènes. Ainsi, la suppression androgénique représente la base du traitement du cancer métastatique de la prostate.

Les modalités de l'hormonothérapie ont évolué durant ces dernières années : précoce ou différé, totale, intermittente voire même ciblée sur la prostate avec l'utilisation des anti-androgènes non stéroïdiens seuls.

Le cancer de la prostate métastatique est une maladie incurable, seule une prise en charge multidisciplinaire et compétente permet un accompagnement adapté du patient et des prises de décisions thérapeutiques dont l'objectif est le soulagement des symptômes, la préservation de l'autonomie du patient et l'amélioration de la qualité de vie.

L'espoir d'un traitement génique est réaliste et constitue une des pistes prometteuses de recherche sur le cancer de la prostate.

Notre étude a permis de comprendre que la majorité de nos patients ne sont pas vus au stade débutant de la maladie. Ceci serait dû à un déficit du dépistage du CaP. Il faudrait donc procéder à des campagnes d'information, en mettant en évidence le bénéfice d'un diagnostic précoce de la maladie.

L'intérêt d'impliquer tout le monde : chirurgien urologue, médecin généraliste, étudiants en médecine, la conjointe, médias, la sécurité sociale... afin de dépister le CaP à un stade précoce et curable est primordiale.

RESUMES

RESUME

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et la deuxième cause de mortalité après le cancer du poumon. C'est un cancer du sujet âgé, il est exceptionnel avant l'âge de 50 ans.

Ce travail est basé sur une étude rétrospective de 159 dossiers de patients atteints de cancer de la prostate au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de cinq ans (Janvier 2002– Décembre 2006).

L'âge moyen de nos patients était de 71 ans (52 à 110 ans), 127 patients (71,34%) ont plus de 65 ans.

La majorité de nos patients sont vus à un stade avancé de la maladie, tous étaient symptomatiques : troubles mictionnels dans 93% des cas ; une RAU dans 59% des cas; des douleurs dans 20,4%; une AEG dans 20,4%; une hématurie dans 18,5% ; une anémie dans 17% ; une insuffisance rénale dans 12% ; des métastases dans 14,6% et 2 patients ont présenté une anurie obstructive (1,3%). Le délai de consultation était en moyenne de 10,1 mois.

L'examen clinique a trouvé une prostate tumorale chez 132 patients : nodulaire chez 7 patients (4%), indurée chez 122 patients (77%), un blindage vésico-prostatique est retrouvé chez 3 patients. Le TR était non suspect chez 20 cas : 19 (12%) cas d'HBP et un seul TR normal. quatre (04) de nos patients ont présenté des ADP sus-claviculaires et un seul avait à l'examen clinique un gros rein.

Le dosage de PSA a été réalisé chez 125 patients (soit 78,61%). La valeur minimale de PSA dans notre série est de 0,9 ng/ml, la maximale étant de 21000 ng/ml. 61% de nos patients avaient un taux de PSA supérieur à 20ng/ml et chez 21%, le taux de PSA n'était pas précisé.

Le type anatomopathologique le plus fréquent est l'adénocarcinome prostatique (96,85%) et 91% des patients avaient un score de Gleason $\geq$ à 6.

Le traitement le plus fréquemment pratiqué est la résection trans-urétrale avec pulpectomie (35,84%), la pulpectomie seule étaient pratiquée chez 33,33%. Deux patients seulement (1,25%) ont bénéficié d'une prostatectomie et un seul patient a bénéficié d'une cystoprostatectomie. La radiothérapie et l'hormonothérapie médicale sont peu prescrites car leur coût est élevé. Seulement deux cas de décès sont à déplorer dans notre série car la majorité de nos patients n'ont pas été revus après le traitement.

La majorité de nos patients sont vus à un stade avancé de la maladie car le diagnostic précoce est non généralisé dans notre contexte du fait de son coût, d'où l'intérêt d'instaurer un programme de dépistage du CaP afin de traiter nos malades à un stade précoce qui apporte une survie à cinq ans dépassant 95%.

SUMMARY

The cancer of the prostate represents the first cancer for the man and the second cause of mortality. This cancer concerns the old people. It is exceptional before the 50 years age.

This work is based on a retrospective study of 159 files of patients who had the cancer of the prostate in the Hospital complex University Mohammed VI of Marrakech during a period of five year (January 2002 – December 2006).

The average age of our patients was 71 years (52 to 110 years). 127 patients (71,34%) have more than 65 years.

The majority of our patients are seen at a advanced stage of the disease, all were symptomatic: disorders mictionnels in 93% of the cases; a RAU in 59% of the cases; pains in 20,4%; an AEG in 20,4%; a hematuria in 18,5%; an anaemia in 17%; a renal insufficiency in 12% ; a metastases in 14,6% and 2 patients presented an obstructive anurie (1,3%). The average time of consultation was 10,1 months.

The clinical examination found a prostate tumoral for 132 patients: nodular for 7 patients (4%), hardened for 122 patients (77%), a shielding vesico–prostate sufferer is found for 3 patients. The examination rectal was not suspected at 20 cases: 19 (12%) case of HBP and only one normal TR. Four (04) of our patients presented known–claviclars ADP and only one, had with the clinical examination a large kidney.

The proportioning of PSA was carried out for 125 patients (78,61%). The minimal value of PSA in our series is of 0,9 ng/ml, the maximum one was of 21000 ng/ml. 61% of our patients had a rate of PSA higher than 20ng/ml.

The most frequent anatomopathologic type is the prostatic adenocarcinoma (96,85%), and 91% of the patients had a score of Gleason $\geq$ to 6.

The treatment most frequently practised is the trans-urethral résection with pulpectomy (35,84%), the pulpectomy alone were practised at 33,33%. Only two patients (1,25%) profited from a prostatectomy and only one patient profited from a cystoprostatectomy. The radiotherapy and the medical hormonothérapie are prescribed a little because their cost is high. Only two cases of death are to be regretted in our series because the majority of our patients were not re-examined after the treatment.

The majority of our patients are seen at a advanced stage of the disease because the early diagnosis is not generalized in our context because of its cost, It's why we must find a tracing routine of the cancer of prostate in order to treat our patients at an early stage which permit a survival to five years exceeding 95%.

ملخص

يعتبر سرطان الموتة أول سرطان عند الرجل وثاني سبب للوفاة ، وهو سرطان الرجل المسن، وهو استثنائي قبل 50 سنة .
قمنا بدراسة رجعية لمائة و تسعة و خمسين 159 ملف لمرضى مصابين بسرطان الموتة بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس
بمراكش لمدة خمس سنوات من يناير 2002 إلى دجمبر.2006
متوسط عمر مرضانا هو 71 سنة) من 52 إلى 110 سنة (عمر 127 مريض 34, 71) % (أكثر من 65 عاما .
غالبية المرضى يكشفون في مرحلة متأخرة من المرض ، كلهم مصابون بأعراض : اضطرابات بولية في 93 % من الحالات .انحصار
بولي حاد في 59 % من الحالات . آلام في 20,4 % .تدهور الحالة العامة في 20,4 % .تبول الدم في 18.5 % . فقر الدم عند 17 % .
القصور الكلوي في 12 % و انبثاث عند 14,6 % و زرام ناتج عن إعاقة في المسالك البولية 1,3 % . الوقت المتوسط للتشاور هو 1,01 شهرا .
الفحص السريري وجد الموتة متورمة عند 132 مريض : عقدية عند 7 مرضى (4%) متصلبة عند 122 مريضا ((7%) ، و وجد
تحجر المثانة و الموتة عند 3 مرضى .لم يكن فحص الموتة مشتبه به في (12 : 19) (20%) تضخم حميد للموتة و كان الفحص عاديا في حالة
واحدة .الفحص السريري وجد أربعة (04) حالات مصابين بمرض الغدد فوق ترقوي و حالة واحدة لانتفاخ الكلية.
تم قياس قيمة مستضد الموتة النوعي عند 125 مريضا (78,61) % .(أدنى قيمة هي 0,9 نغ / مل ، و أعلاها هي 21 نانوغرام /
مليتر .بلغت قيمة ب س ا أكثر من 20 نغ / مل عند 61 % من المرضى.
التشريح الدقيق وجد أن النوع الأكثر شيوعا هو ادنوكارسينوم (96,85) % و أن مقياس غليبسون كان اكثر من 6 عند 91 % من
المرضى .
العلاج الأكثر استعمالا هي إزالة جزئية للموتة عبر الإحليل مع البوليبيكتومي (35,84%) متبوعة بالبوليبيكتومي 33,33 % . مريضين
فقط (1,25 %) استفادوا من استئصال الموتة و مريض واحد فقط من استئصال الموتة و المثانة .استعملت المعالجة بالإشعاع و بالهرمونات عند
أقلية من المرضى بسبب كلفتها المرتفعة .لاحظنا حالي وفاة لأن معظم المرضى انقطعت أخبارهم بعد العلاج.
جل مرضانا يكشفون في مرحلة متأخرة من المرض لأن التشخيص المبكر ليس معم في بلدنا بسبب تكلفته العالية .لهذا يجب الاهتمام
بتأسيس برنامج للتشخيص المبكر لسرطان الموتة للتمكن من علاجه في وقت مبكر حيث أن هذا الأخير يمكن من البقاء على قيد الحياة لأكثر من
خمس سنوات في أكثر من 95 %.

1. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE

FICHE D'EXPLOITATION

♦ IDENTITÉ :

- Nom et prénom :	N° du dossier :
- Age :	N° d'ordre :

♦ ANTÉCÉDENTS :

- Médicaux :	
- Chirurgicaux :	
- Familiaux :	

♦ MOTIF DE CONSULTATION :

- RAU	- Insuffisance rénale	
- Troubles mictionnelles	- AEG	
- Douleurs osseuses	- Elévation du PSA	
- Anurie obstructive	- Métastases	
- Anémie	- Hématurie	

- Début de la symptomatologie	
- Signes associés :	

♦ EXAMEN CLINIQUE :

- Toucher rectal :	
- Examen abdominal	
- Gros rein :	
- Adénopathies :	
- Autres :	

♦ BILAN RADIOLOGIQUE :

- Écho vésico-prostatique :	
- Écho rénale :	
- Écho endorectale :	
- Rx du thorax :	
- Bilan osseux :	
- IRM :	
- TDM pelvienne :	
- Scintigraphie osseuse :	
- UIV :	
- Autres :	

♦ BILAN BIOLOGIQUE :

- PSA	
- PSA l /PSA t	
- ECBU	
- NFS	
- UREE	
- CREATININE	
- CALCEMIE	

♦ RÉSULTAT DE L'ANATOMOPATHOLOGIE :

Type de prélèvement	- Biopsies prostatiques	
	- RTUp	
	- Adénomectomie	

- Nombre de carottes	
- Type histologique	
- Score de Gleason	
- Différentiation nucléaire	

- Biopsie d'une métastase	
---------------------------	--

♦ TRAITEMENT :

- Anesthésie :	Générale		Rachianesthésie		locale	
- Prostatectomie radicale :						
- RTUp+pulpectomie :						
- Pulpectomie :						
- RTUp+biopsie puis pulpectomie :						
- Drainage: - sonde vésicale à 3 voies :						
- Cystostomie à minima :						
- Hormonothérapie		Type:				
- Radiothérapie		Type:				
- Chimiothérapie		Type:				
- Analgésie		Type:				
- Dérivation urinaire		type :	- Néphrostomie :			
			- Montée de sonde JJ :			
			- Sonde urétérale simple :		:	
			-urétérostomie :			

♦ POST OPÉRATOIRE ET SUIVI :

Ablation de la sonde vésicale à j.... Post op	
PSA de contrôle :	
ECBU de contrôle :	:
Durée d'hospitalisation :	
association à une tumeur vésicale :	

♦ REcul :

Annexe II : Indice de performance OMS.

	Indice de performance OMS
degré	Etat de patient
0	Capable d'activité normale sans restriction.
1	Restreint dans les activités éprouvantes, mais ambulatoire et capable d'un travail léger.
2	Ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable de travailler debout et actif de 50% d'éveil.
3	Prise en charge réduite. Au lit ou à la chaise plus de 50% du temps d'éveil.
4	Totalement dépendant, totalement confiné au lit ou à la chaise.

Annexe III : indice de Karnovsky

Indice de Karnofsky
100 Normal, pas de plaintes, pas de symptômes évidents de maladie
90 Capable d'avoir une activité normale. Signes ou symptômes mineurs de la maladie.
80 Activité normale mais avec peine. Quelques signes ou symptômes mineurs de la maladie.
70 Subvient à ses propres besoins, incapable de poursuivre une activité normale ou un travail actif.
60 Nécessite une aide occasionnelle, mais est capable de subvenir à la plupart de ces besoins.
50 Nécessite une aide importante et des soins médicaux fréquents.
40 Invalide nécessite une aide et des soins spéciaux.
30 Très invalide, l'hospitalisation conseillée, bien que la mort ne soit pas imminente.
20 Très gravement malade, hospitalisation nécessaire, traitement actif nécessaire.
10 Etat pré-mortem, processus fatal d'évolution rapide.
0 Mort.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ABBAS F., SCARDINO PT.** Histoire naturelle du cancer de prostate cliniquement localisé. *Cancer*, 1997, 80, p : 827.
2. **ACHARKI A.** Répartition des cancers. Expérience du service d'oncologie du CHU Ibn Roch de Casablanca (19275 cas). Thèse Médecine, Rabat, 1993, n°14bis
3. **Actualités du cancer de la prostate : Prévention et nutrition, dépistage, nouvelles thérapeutiques.** Décembre 2002
4. **AGARWAL, PIYUSH K., OEFFELEIN, MICHAEL G.,** (Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *Journal of Urology*. 173 (2): 533–536, february 2005.
5. **AKAZA H., YAMAGUCHI A, MATSUDA T, IGAWA M, KUMON H, SOEDA A, USAMU M, KANETAKEH H, OSASHI Y.** Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80mg in combinaison with a LH–RH agonist versus LH–RH agonist monotherapy as first line treatment for advanced prostate cancer: interim results study in japanese patients. *Japanese Journal Of Clinical Oncology* 34: 20–28, 2004.
6. **AKPO CE., HODONOU R., NWAFO KAMGA H., HOUNNASSO PP.** Apport du toucher rectal, du dosage du PSA, de l'échographie et de la biopsie dans le diagnostic des tumeurs prostatiques au CNHU de Cotonou (à propos de 64 cas en deux ans : 1994 et 1995. *Médecine d'Afrique Noire* : 1999, 46 (5)
7. **ALAIN YM., GIRAUD B., LABRIE F., MALKANI K., PORTER AT., ROZEN R.** Cancer de la prostate. Approches stratégiques et thérapeutiques. Paris 1994.
8. **ALBERT C., TIZZANI A.** Prostate cancer-related metastatic bone disease. Some new acquisitions about pathogenesis and therapeutic approaches. *Minerva Urol. Nefrol.* 2003 sep ; 55 (3) : 147–55.
9. **ALBETSEN PC, HANLEY JA, GLEASON DF, BARRY MJ.** Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer.. *JAMA* 1998 ; 280 : 975–980
10. **ANOUKOUM T. ; ATTIPOU K. K.; NAPO-KOURA A. G. ; AYITE A. ; SAFWAT Y.; JAMES K.** Fréquence et épidémiologie du cancer de la prostate au service d'urologie du CHU-Tokoin (Lome-Togo). *Tunisie médicale* 1998, vol.76, n°2, pp. 1061–1064 (15 ref.).
11. **ANCELLE PARK R., ASSICOT M., CLAVEIROLE P., COLOBY P., DOUBLET JD., DE BELS F., DOSQUET P., MAISONNEUVE P., MAY-LEVIN F., RUMEAU-PICHON C., SHOJAEI-BROSSEAU T.** Elément d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document à l'usage des professionnels de santé. ANAES septembre 2004.

12. **ANGWAFO FF.** Migration and prostate cancer: an international perspective. J Nalt Med Assoc, November 1, 1998; 90 (11 suppl): S720–3.
13. **ANTOINE K., ECHIMANE, MD., ANTOINE A., AHNOUX MD., INNOCENT ADOUBI MD., SOLANGE HIEN MD., KOUASSI M'BRA MD., AHOUA D'HORPOCK MD., et al.** Cancer incidence in Abidjan, ivory coast. First result from the cancer registry, 1995–1997; cancer volume 89, issue 3, pages 653–663.
14. **ATMAN M.** Dépistage du cancer de la prostate. Thèse 13, médecine Casablanca 2002.
15. **AUBERT J., DORE B., BON D.** Métastase orbitaire d'un cancer prostatique. Une urgence thérapeutique. Progrès en urologie 1997 ; 7 : 81–84.
16. **AUCLER G.** Traitements généraux des cancers de la prostate métastatique. Annales d'Urologie 2000 ; 34 : 39–48.
17. **AVI S. RETTER, JAMES L. GULLEY and WILLIAM L. DAHUT.** Novel therapeutic stratégies in prostate cancer. Cancer Biol. Ther., April 1, 2004; 3 (4).
18. **BAGSHAW MA.** Definitive radiotherapy in carcinoma of the prostate. JAMA 1969 ; 210 (2) : 326–327.
19. **BAILLET F.** Le traitement du cancer de la prostate. 1991
20. **BAUVIN E., REMONTET L., GROSCLAUDE P., le réseau FRANCIM, cépiDc.** Incidence et mortalité du cancer de la prostate en France : tendances évolutives entre 1978 et 2000. Progrès en urologie 2003, 13, 1334–1339.
21. **BAWA AS., SINGH R., BANSAL VK., PUNIA RS.** Bilateral epididymal metastases from primary adenocarcinoma of the prostate West Indian Med J. 2003 Sep ; 52 (3) : 253–4
22. **BEER TM., GARZOTTO M., HENNER WD., ELIRS KM., WERSINGER EM.** Intermittent chimiotherapy in metastatic androgen–independant prostate cancer. British Journal Cancer. 2003 Sep 15 ; 89(6) : 969–70.
23. **BENAISSA A.** Le cancer de la prostate de 249 cas colligés au service d'anatomie pathologique du CHU de Rabat. Thèse 165/1996 Rabat.
24. **BENCHEKROUN A., ZANNOUD M., GHADOUANE M., ALAMI M., BELAHNECH Z., FAIK M.** Carcinome sarcomatoïde de la prostate Progrès en urologie 2001, 11 : 327–330.

25. **BENCHEKROUN A., LACHKAR A., SOUMANA A., FARIH MH., BELAHNECH Z ., MARZOUK M., FAIK M.** Le carcinosarcome de la prostate. A propos d'un cas. *Annales d'urologie*, 1999, 33, n°4 : 263-267.
26. **BENNANI-BAITI N.** Traitement du cancer de la prostate métastatique. Thèse 2000, Rabat.
27. **BENSLIMANE L.** Prise en charge de l'échappement au traitement hormonal Xe congrès national de la société marocaine d'urologie 2002.
28. **BERNADI D., TALAMINI R., ZANETTI M., VACCHER E., SPINA M., TIRELLI U.** Mitoxantrone, vinorelbine and prednisone (MVD) in the treatment of metastatic hormonoresistant prostate cancer- a phase II trial. *Prostate cancer prostatic Dis*, January 1, 2004 ; 7 (1) : 45-9
29. **BLAGOSKLONNY MV., DIXON SC., FIGG WD.** Efficacy of microtubule-active drugs followed by ketoconazole in human metastatic prostate cancer cell lines. *The journal of urology*, vol. 163, 1022-1026, march 2000.
30. **BLANCO DIEZ A., et al.** Metastasis of prostatic carcinoma to the urethra: a report of case. *Actas Urol. Esp.* 2003 Oct ; 27 (9) : 735-8.
31. **BOCCON-GIBOD L.** Cancer de la prostate et curiethérapie. Cycle1 - 2002, 858-312.0
32. **BOCCON-GIBOD L.** Cancer de la prostate et prostatectomie totale. Cycle 2-2001, 859-476. 2
33. **BOCCON-GIBOD L., FOURNIER G., BOTTET P., MARECHALJ.M., RISHMANN P., HUBERT J., SORET J.Y., MANGIN P., MALLO C., FRAYSSE C.E.** Flutamide versus orchidectomie in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur. Urol.*, 32 : 391-395.
34. **BOLLA M., COLLETTE L., BLANK L., et al.** Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study) : a phase III randomised trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 103-6.
35. **BOLLA M., GONZALES D., WARDE P. et al.** Improvised survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N. Engl. Med.* 1997 ; 337 : 295-300.
36. **BONO AV.,** The global state of prostate cancer : epidemiology and screening in the second millenium *BJU international* volume 94 issue s3 page 1- December 2004 ; doi : 10.1111/j.1464-410X.2004.05133.

37. **BOUZEBOC PH.** Actualités 2000 dans les tumeurs urologiques. La lettre du cancérologue 2000 ; IX, 6.
38. **BOYLE O., SEVERI G., GILES GG.** The epidemiology of prostate cancer. Urol. Clin. North Am. 2003 ; 30 : 209–17.
39. **BOYLE P., LEVI F., LUCCHINI F., et al.** Trends in diet-related cancer japan : a conundrum ? Lancet 1993 ; 342 ; 752.
40. **BRATT O., DAMBER JE., EMANUELSSON M. and GRONBERG H.** Hereditary prostate cancer : clinical characteristics and survival. J. Urol., june 1, 2002 ; 167 (6) : 2423–6.
41. **BREAU JL.** Métastases des cancers de la prostate. Mécanismes et sites, conduite thérapeutique et revue des résultats publiés. Stratégie de prévention des métastases lors du traitement initial. Annales d'urologie 1991, 25, n°6–7 : 291–303.
42. **BRON JL.** Cancer de la prostate 2000.
43. **BRUCE I., GERALD L., ANDRIDE.** The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer 2000; 88: 2989–94.
44. **Cancer de la prostate.** La revue du praticien 1994, 44,5 : 573–622.
45. **Cancer statistics 2004. A presentation from the American Cancer Society 2004,** American cancer society, Inc
46. **CANTRELL BB., DE KLERK DP., EGGLESTON JC., BOINOTT JK., and WALSH PC.** Pathologic factors that influence prognosis in stage a prostatic cancer: the influence of extend versus grade. Journal of Urology 1981, 125, 516.
47. **CALLIER C.** la radiothérapie dans le traitement du cancer localisé et localement avancé de prostate. thèse médecine, bordeaux 2004, N° 3054
48. **CATALONA WJ., PARTIN AW., SLAWIN KM., et al.** Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of the prostate cancer from benign prostatic disease : a prospective multicenter clinical trial. JAMMA 1998, 279 : 1542–7.
49. **CATALONA WJ, SMITH DS., ORNSTEIN DK.** Prostate cancer detection in men with serum PSA concentration of 2.6 to 4 ng/ml and benign prostate examination : enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997 ; 277 : 1452–1455

50. **CATTON C., GOSPODAROWICZ M., WARDE P., PANZARELLA T., CATTON P., Mc LEAN M., MILOSEVIC M.** Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Onco.* 2001 Apr ; 59 (1) : 51–60.
51. **CAVACINI LA., DUVAL M., EDER JP, POSNER MR, BETH ISRAEL DEACONESS.** Evidence of determinant spreading in the antibody responses to prostate cell surface antigens in patients immunized with prostate-specific antigen. *Clin cancer res* 2002 Feb ; 8 (2) : 368–73.
52. **CCFAU** Classification TNM 1997 et recommandations : cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, 1998, 9, 53.
53. **CHANG BL., ZHENG SL., ISAACS SD et al. (105R)** Polymorphismis in the CYP1B1 gene are associated with increased risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2003 ; 89 ; 1524–9
54. **CHAOUKI N., ELGUEDDARI B.** Approche épidémiologique descriptive du cancer au Maroc à travers l'activité de l'institut national d'oncologie, 1986–1987. *Bulletin du cancer*, 1991, 78 : 603–609.
55. **CHAPPARD D., LEGRAND E., MASSIN P., BASLE MF., AUDRAN M.** Pathophysiologie des métastases osseuses. *Progrès en urologie*, 2003, vol 13 n°1, 9–17
56. **CHAUTARD D., BOCQUILLON V., DAVER A., COLLS P., SORET JY.** Est-il possible de définir un seuil de l'index de PSA libre utile en pratique urologique quotidienne ? *Progrès en urologie* 2000, 10, 571–577.
57. **CHEVILLE JC., et al.** Metastaics prostate carcinoma to bone. Chirurgical and pathologic features associated with cancer-spécific survival. *Cancer* 2002, vol 95, n°5 : 1028–36.
58. **CHU, FRANKLIN M, JAYSON, MAURY, DINEEN, MARTIN K, PEREZ, RAMON, HARKAWAY, RICHARD, TYLER, ROBERT C.** A clinical study of 22,5 mg. La-2550 : a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of the prostate cancer. *Journal oh urology*. 168 (3): 1199–1203, september 2002.
59. **COLEMAN MP., ESTEVE J., DAMIECKI P. & al.** Trends in cancer incidence and mortality. 1993, *IARC Sci Pub* ; 121.
60. **CORNUD F., FLAM T., CHAUVEINC L., et al.** Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT53 tumor and positive endorectal MR imaging examinations results. *Radiology* 2002, 224 : 203–10.
61. **CORICA FA., BOSTWICK DG.** Unsuspected and undetected (clinical stage T0) prostate cancer diagnosed on random needle biopsy. *Urology* 1999 ; 53 :557–62.

62. **COSSET J.M., HELFRE S., PONTVERT D.** La radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate : quelle technique, quelle toxicité, quels résultats ? Expertise et Pratique en Urologie, 1999, N°5
63. **COSTELLO LC., FRANKLIN RB., NARAYAN P.,** Citrate in the diagnosis of prostate cancer. Prostate 1999, 38 : 237–24.
64. **COULANGE C.** Interet du dépistage du cancer de la prostate. Mémoires de l'académie nationale de chirurgie, 2002 ;
65. **CUSSENOT O.** Cancers héréditaires en urologie de l'adulte. Progrès en urologie 2002,12: 8–6.
66. **CUSSENOT O.,FOURNIER G.** Cancer de la prostate. Progrès en urologie 2000, 10, 5 : 863–895.
67. **CUSSENOT O., FOURNIER G.** Génétique et urologie Rapport du congrès AFU 2000 : 863–871
68. **CUSSENOT O., TEILLAC P.** le cancer de la prostate, édition 1999.
69. **Current estimates from the national health interview survey, 1996. Atlanta, GA :** National center for health statistctics (NCHS), centers for disease control and prevention (CDC), U.S. Dept of health and human dervices (DHHS) ; october 1999. Vital health statistics. Series 10, N°200.
70. **DADJO AHANDOGBE Bernardin Y.F.** Le cancer de la prostate, étude rétrospective à propos de 164 cas (1991 à 2000) dans le service d'urologie à l'hôpital IBN SINA RABAT. Thèse n°227, médecine Rabat 2005
71. **DANIEL P. PETRULAK, MD., CATHERINE M. TANGEN, DR.P.H., MAHA H.A. HUSSAIN, MD., PRIMO N. LARA, JR., MD., JEFFREY A. JONES, MD., MARY ELLEN TAPLIN, MD. Et al.** Docetaxel and Estramustine compared with Mitoxantrone and Prednisone for advanced Refractory prostate cancer; vol 351: 1513–1520 october 7, 2004 number 15.
72. **DAVIN JL.** Cancer de la prostate et atteinte ganglionnaire pelvienne : une maladie univoque – introduction : Epidémiologie et définition de la situation vlinique. Prog Urol, 2006, 1601, 239–239.
73. **DANULLI J., DIENNER PA., PRICKLER L., et al.** Prostate cancer stem cell antigen is a promising candidate for immunotherapy of advanced prostate cancer.. Cancer research 60, October 1 2000 : 5522–5528.
74. **DAVID CRAWFORD:** Epidemiology of prostate cancer. University of Colorado. Urology 2003.

75. **DE LA TAILLE A., OUDARD S.** Traitement du cancer de la prostate en hormo-échappement par hormonothérapie de seconde ligne et par chimiothérapie. Cycle 2-2002 – 21100300
76. **DE LA TAILLE A., ZERBIB M., CONQUY S., et al.** Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. BJU Int. 2003, 01 : 18-22.
77. **DEARLANEY DP., KHOO VS., NORMAN AR., MEYER L., NAHUM A., TAIT D., YARNOLD J., HORWICH A.** A comparaison of side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999 ; 353 (9149) : 267-327.
78. **DEBRE B., TEYSSIER P.** Traité d'urologie. Edition pierre Fabre 1993 : 82-92.
79. **DELMAS A.** Anatomie humaine, tronc. Masson 1992.
80. **DENIS L.** Prostate cancer, primary hormonal treatment.. Cancer 1993, 71 : 1083-8
81. **DESGRIPPES A., MERIA P., CUSSENOT O.** Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la prostate. Encyclo. Méd. Chir., Techniques chirurgicales-Urologie, 41-260, 1998, 11 p.
82. **DESGRANDCHAMPS F.** Diététique et cancer de la prostate. Cycle 1 – 2001 – 859 567.2
83. **DILLEY J, REDDY S, KO D, NGUYEN N, ROJAS J, WORKING P, YU DC.** Oncolytic adenovirus CG7870 in combination with radiation demonstrates synergistic enhancements of antitumor efficacy without loss of specificity. Cancer Gen ther. 2005 Apr 15.
84. **DOMINIQUE S.** Le cancer de la prostate des afro-antillais résidant en France. thèse médecine, paris7, 2002, N° 2072
85. **DOUGLAS LL.** Prostate cancer and prostate specific antigen: a jamaican perspective. West Indian Med J. 1999; 48 (2): 47.
86. **DROZ JP., FLECHON A., TERRET C.** Cancer métastatique de la prostate. La revue du praticien 2003, 53 : 2258-2262
87. **EDWARD M, MESSING MD, JUDITH MANOLA MS, MICHAEL SAROSDY MD, GEORGE WILDING MD, E ; DAVID CRAWFORD MD, and DONALD TRUMP MD.** Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. The new england journal of medecine ; volume 341 : 1781-1788 December 9, 1999 Number 24.

88. **ELIZABETH A. PLATZ, MICHAEL F. LEITZMANN, ERIC B. RIMM, WALTER C. WILLETT and EDWARD GIOVANNUCCI.** Alcohol intake, drinking patterns, and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2004 ; 159 : 444–453.
89. **EL OUAZZANI I.** Le cancer de la prostate métastatique. Thèse médecine, 2004, N°298
90. **ELHAOUS A.** Aspect épidémiologiques des cancers urologiques dans la région de Marrakech. Thèse n°315, médecine, Casablanca, 2004
91. **ELLISSON L., STOCKES J., GIBBONS L., LINDSAY J., LEVY I., MORRISON H.** Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : cancer de la prostate. Santé Canada. Maladies chroniques au Canada, vol 19, n°1, 1998.
92. **ESKICORAPCI, SAADETTIN Y., GULIYEV, FUAD, AKDOGAN, BULENT, DOGAN, HASAN SERKAN, ERGEN, ALI OZEN, HALUK (120R).** Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *Journal of Urology.* 173 (5) : 1536–1540, May 2005.
93. **FARKAS A., MARCELLA S., RHOADS GG.** Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality. *Ethn Dis* 2000; 10: 69–75.
94. **FARNINGTON SM., CUNNINGHAM C., BOYLE SM et al.** Detailed physical and deletion mapping of 8p with isolation of YAC clones from tumour suppressor loci involved in colorectal cancer.. *Oncogene* 1996; 12: 1803–8.
95. **FERLAY J. et al.** EUCAN: cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1998. version 5.0.2003 : IARCPress
96. **FERLAY J et al.** Globocan 2002 : Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0
97. **FLAM Thierry.** Le PSA : mode d'emploi. 04 00 PSC 99 F 474 B – septembre 1999.
98. **FLAM THIERRY.** Maladies de la prostate
99. **FLAM Thierry.** traitement androgénique substitutif et cancer prostatique *Andrologie* 2002, vol. 12, n°2, pp. 136–137
100. **FOURCADE R.V.** La prostate
101. **FOURNIER G.** Attitude thérapeutique dans le cancer prostatique évolué. *La revue du praticien* 1994,44, n°5.

102. **FOURNIER G., VALLERI A., MANGIN O., CUSSENOT O.** Cancer de la prostate, diagnostic et bilan d'extension.Science direct– Annales d'Urologie, août 2003.
103. **FOURNIER G., VALLERI A., CUSSENOT O.** Cancer de la prostate. Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie 2004.
104. **FRANKLIN LOWE C., SCOTT M. GILBERT, HILLEL KAHANE.** Evidence of increased prostate cancer detection in men aged 50 to 59 : a review of 324 684 biopsies performed between 1995 and 2002. Adult urology july 2003.
105. **FRED SAAD, DONALD M. GLEASON, ROBIN MURRAY, SIMON TCHEKMEDYI AN, PETER VENNER, LOUIS LACOMBE.** A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Journal of the national cancer institute ; vol 94, n°19, october 2, 2002.
106. **FUFFION A., FONTAINE E., STAERMAN F.** Traitement hormonal du cancer de la prostate métastatique. Progrès en urologie 2003, 13 : 334-341.
107. **Génétiques** : thérapie génique, principes et applications en urologie. Progrès en urologie, vol 10 ; n°5 ; nov. 2000 : 1023-1040.
108. **GERBER GS, THISTED RA, SCARDINO PT, et al (126R).** Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. JAMA 1996 ; 276 : 615-619.
109. **GIOVANNUCCI E.,GANN PH., HENNEKENS CH., SAKS FM., GRODSTEIN F., STAMPFER MJ.** Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. J. Nath Inst. 1994; 86: 281-6.
110. **GIOVANNUCCI E., RIMM E., ASCHERIO A.,GOLIDITZ G., SPIGELMAN D., STAMPFER M., WILTTET C.** Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in unitated states health professionals.. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention vol.8, april 1999.
111. **GIOVANNUCCI E., RIMM E., COLDITZ GE..** Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in adventisi men. Cancer 1989 ; 64 : 598-604.
112. **GLEASON DF., MELLINGER GT.** Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.. J. Urol. 1974 ; 111 (1) : 58-64.
113. **GLOVER FE., COFFEY D. S., DOUGLAS LL., CADOGAN M., RUSSELL H., TULLOCH T., BAKER TD., WAN RL., WALSH P. C., MOUL JW. .** The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. . The Journal of urology 1998, vol. 159, n°6, pp. 1984-1987

114. **GOTTSCHALK AR and ROACH M III.** Minireview : the use of hormonal therapy with radiotherapy for prostate cancer : analysis of prospective randomised trials .. British Journal of Cancer (2004) 90, 950–954.
115. **GREENLEE RT., MURRAY T., BOLDEN S & al.** Cancer statistics 2000. .CA Cancer J. Clin. 2000; 50: 7.
116. **GREENLEE RT., HILL-HARMON MB. MURRAY T., THUN M. (4R).** Cancer statistics, 2001. Cancer J. Clin. 2001; 51: 15–36.
117. **GROSCLAUDE P., ROUMAGNAG M.** Epidémiologie du cancer de la prostate. Annales d'urologie 1992, 26, n°5.
118. **GROSCLAUDE P., DAVIN JL., NEUZILLET Y., COULANGE C.** Evolution de l'épidémiologie du cancer de la prostate depuis 20 ans. Prog urol, 2006, 16, 653–660
119. **GROSCLAUDE P., MENEGOUZ F., SCHAFER P., MACE LESEC'H J., ARVEUX P., LE MAB G., SOULIE M., VILLERS A.** Le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique ? Actualisation des chiffres d'incidence, de mortalité et de survie en France de 1982 à 1990. Prog. Urol. 1997 ; 7 : 647–654.
120. **GUEYE SM., JALLOH M., LABOU I., NIANG L., KANE R., NDOYE M.** Profil clinique du cancer de la prostate au Sénégal. African Journal of Urology, Vol. 10, No. 3 (2004).
121. **GUILLEMET C.** Hydrocortisone et aminogluthétimide en traitement du cancer de la prostate métastatiques en échappement hormonal (étude rétrospective à propos de 37 cas).. Thèse Méd. Strasbourg 1998, n°169.
122. **GUILLONNEAU B., VALLANCIEN G.** Urologie. Inter-Med édition Doin 1999 : 117–141.
123. **GUITER J., BALDET P.** Tumeurs de l'appareil uro-génital de l'adulte. Cycle 1– 2002– 859.470.3
124. **GUY L., REMSEY C., E C., BOITEUX JP.** Nutrition et cancer de la prostate. Progrès en urologie 2000, 10 :505–512.
125. **HABER G.P., BARRET E., VILLERS A.** Compte-rendu du 96eme congrès de l'AFU, 20–30 Novembre 2002– Paris ; Medexpert 02/03 – 2702849.
126. **HAHN P, SMITH ICP, LEBOLDUS L et al.** The classification of benign and malignant human prostate tissue by multivariate analysis of H-1 magnetic resonance spectra.. Cancer Res 1997 ; 57 : 3398–3401.

127. **HAILLOT O., BRUYERE F.** Dépistage du cancer de la prostate : les obstacles à sa généralisation. Progrès en urologie, 2005, 15, supp. N°1, 1240–1250.
128. **HEINDENREICH A., VONKNOBLOCH R., HOFMANN R.,** Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. Eur. Urol.2001 ; 39 : 121–130.
129. **HEYNS CF., NAUDE AM., VISSER AJ & al.** Early diagnosis of prostate cancer in the western cape. SAMJ. 2001 ; 91 (8) : 679
130. **HOSTYN N.** Epidémiologie et dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA chez les hommes de plus de 50 ans.. Thèse médecine, bordeaux 2006, N° 49
131. **HUBERT J., ROSSI D., BECKENDORF V.** Radiothérapie conformationnelle.. Prog. Urol. 1999 ; 9 : 544–551.
132. **IAN M., THOMPSON MD., DONNA K., PAULER PH., PHYLLIS J., GOODMAN MS., et al.** Prevalence of prostate cancer among Men with Prostate-Specific Antigen level ≤ 4 ng/ml.. N Engl J Med 2004 : volume 350 :2239–2246 May 27, 2004 Number 22
133. **IAN M., THOMPSON MD., PHYLLIS J., GOODMAN MS, CATHERINE M, TANGEN DR, et al.** The influence of Finastéride on the developpement of prostate cancer. The New England journal of medecine, volume 349: 215–224. July 17, 2003. Number 3.
134. **IRANI J, MILLET C, LEVILLAIN P, DORE B, BEGON F, and AUBERT J .** Serum- to - urinary prostate specific antigen ratio: its impact in the distinguishing prostate cancer when serum prostate specific antigen level is 4 to 10 ng/ml. J Urol, january 1, 1997 ; 157 (1) : 185–8.
135. **IVERSON P., MELEZINEK I., SCHUMIDT A.** Anti-androgènes non stéroïdiens : une option thérapeutique pour les patients ayant un cancer de la prostate avancé qui souhaitent garder une fonction sexuelle satisfaisante. British Journal of Urologie, 2001, 87 : 47–56.
136. **IVERSON P, TYRELL CJ, KAIRSARY AV, et al.** Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non metastatic prostate cancer : results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years.. Urology 1998, 51 : 389–96.
137. **JOHN R., THORNBURY, DAVID K., PETER L., CHOYKE, CURTIS P., LANGOTZ and JEFFREY C.** Prostate cancer what in the Future Role for Imaging ?. AJR 2001; 176: 17–22.
138. **KATSUMASA NAKAMURA, KAZUHIKO OGAWA, TOKIHIRO YAMAMOTO, TOMONARI SASAKI, MASAHIKO KOIZUMI et al.** Trends in the practice of radiotherapy for localized prostate cancer in japan : a preliminary patterns of care study report ; Jpn J Clin Oncol 2003 ; 33 (10) 527–532.

139. **KHALAF A., PFISTER C., HELLOT MF., DUNET F., MOUSSU J., GRISE P.** Intérêt de la mitoxantrone dans le cancer de la prostate métastasé hormono-résistant.. Progrès en urologie 2002, 12 : 37-42.
140. **KHOUAJA K., BEN SORBA N., BOUSLAMA A., YOUSSEF A., TAHER MOSBAH A.** Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans le centre de la Tunisie. Progrès en urologie, 2005, vol 15, n°2, pp. 255-259
141. **KHOURY S., CHATELI C., MURPHY G., DENIS L., MECHELI P.** Le cancer de la prostate en questions : traitements et méthodes. Edition 1997
142. **KUPELIAN PA., BUCHSBAUM JC., ELSHAIKH MA., REDDY CA., KLEIN EA.** Improvement in relapse-free survival throughout the PSA era in patients with localized prostate cancer treated with definitive radiotherapy: year of treatment an independent predictor of outcome.. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003; 57 (3): 629-634.
143. **LEBRET T., KOURY S.** cancer de la prostate. Document medscape-1999.
144. **LI C., LARSSON C., FUTREAL A., et al.** Identification of two distinct deleted regions on chromosome 13 in prostate cancer. . Oncogene 1998 ; 16 : 481-7
145. **LONG J.A., LEBRET T., SAPORTA F., HERVE J.M., LUGAGNE P.M., POULAIN J.E., YONNEAU L., LOISON G., ORSONI J.L., BOTTO H.** Evaluation de la sexualité et de la fonction érectile des patients candidats à une prostatectomie radicale. . Prog Urol, 2006, 16, 450 – 456.
146. **LOWE BA., LISTOM MB.** Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of production. The journal of urology 1998, 140: 1340-1344.
147. **MACHIELS JP.** Traitement du cancer de la prostate hormono-résistant. Louvain Med. 122 : S68- S74, 2003
148. **MANGIN P., CORMIER L., VALERI A.** Faut-il dépister le cancer de la prostate. Annales d'urologie 1998, 32, 2 : 63-7.
149. **MENEGOS F., COLONNA M., EXBRAYAT C., MOUSSEAU M., ORFEUVE H., SCHAEERER R.** A recent increase in the incidence of prostatic carcinoma in a french population: role of ultrasonography and prostatic specific antigen.. Eur. J. Cancer, 1995 ; 1 : 55-58
150. **MCEWAN AJ.** Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. Semin. Radiat. Oncol. 2000, 10 (2) : 103-114.

151. **MOTTET AUSSELO N., COSTA P., LEPELLEC L., LOUIS JF., NAVRATIL H.** Cancer de la prostate.1. Epidémiologie.. Progrès en urologie 1995, 5 : 31–37.
152. **MURPHY G., DENIS L., CHATELAIN C., GRIFFITHS K., KHOURY S., COCHETT AT.** First international consultation on prostate cancer. Monaco, june 20–21–22 1996. Chairman : G. Murphy.
153. **NATHAN L., KOBRINSKY, MARILYN G. KLUG, PEGGY JO., HOKANSON, DIANE E.SJOLANDER, BURDI L.** impact of smoking on cancer stage at diagnosis. Journal of Clinical Oncology 2003, vol. 21, 5: 907–913.
154. **Office for National Statistics, Cancer Statistics registrations: Registrations of cancer diagnosed in 2001**, England. Series MB1 n° 32. 2004, National statistics : London
155. **LOUDARD S.** chimiothérapie : principe pratiques. Cancer de la prostate hormono-indépendant. Progrès en urologie fevrier 2002, suppl. n°2, n°1 : 19–30.
156. **LOUDARD S., CATY A., HUMBLET A., WILDING G. et al .** Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer.. Ann. Oncol. 2001,12 : 847–852.
157. **PATEL N., TEH BS., POWELL S., LU HH., AMATO R., BUTLER EB..** Rare case of metastatic prostate adenocarcinoma to the pituitary.. Urology aug. 2003, 62 (2) : 352.
158. **PENSON, DAVID, MC LERRAN, DALE, FENG, ZIDING, LI, LIN, ALBERSTEN, PETER C, et al.** 5 yrs urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. Journal of Urology. 173 (5): 1701–1705, May 2005.
159. **PENEAU M, PIECHAUD, CARIOU G, RAGNI E, FONTAINE E, FOURNIER G et les membres du CCAFU.** Cancer de prostate de stade T3 clinique : histoire naturelle, les choix thérapeutiques et leurs résultats. Progrès en urologie 1998, 8 : 977–993.
160. **PEREZ G, MANGA.** Tratamiento medico del cancer de prostate.. Editorial medica internacional S.A 1991.
161. **PETRYLAK D, SHELTON G, ENGLAND OWEN C., et al.** Response and preliminary survival results of phase II study of Docetaxel plus Estramustine in patients with androgen independent prostate cancer
162. **POTTERS, LOUIS, MORGENSTERN, CAROL, CALUGARU, EMIL, FEARN, PAUL, JASSAL, ANNUP, PRESSER, JOSEPH et al. (130R).** 12 years outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. Journal of urology. 173 (5): 1562–1566, May 2005.

163. **RAMBEAUD JJ.** Intermittent complete androgen blockade in metastatic prostate cancer. European Urology 1999, 35 (suppl.1) : 32–36.
164. **RAVERY V.** Traitement hormonal immédiat ou différé dans la prise en charge du cancer de la prostate. zoom n°10
165. **RAVERY V.** Cancer de la prostate. Monographie en urologie. Edition springer.
166. **RAVERY V., FONTAINE E., VILLERS A.** Biopsies prostatiques : modalités techniques et conditions de l'examen. Progrès en urologie 2000, 10 : 1271–1276.
167. **RAVERY V., JAVERLIAT I., TOUBLANC M., BOUCCOU-GIBBOND L., DELMMAS V..** Caractéristiques des cancers prostatiques chez les Français d'origine afro-antillaise.. Progrès en urologie 2000, 10 : 231–6.
168. **REBILLARD X., TRETARRE B., VILLERS A.,.** Epidémiologie du cancre de la prostate.. La revue du praticien 2003, n°53 : 2224–2228.
169. **REBILLARD X., VILLERS A., RUFFION A., et al.** Comité de cancérologie de l'association française d'urologie : cancer de la prostate. Progrès en urologie 2002,12 : 31–67.
170. **REBILLARD X., VILLERS A. RUFFION A, BEUZEBOC P.** Cancer de la prostate. Progrès en urologie (2002), 12, N°5, supp 2
171. **Recommandations et références médicales, 1998. Cancer non localisé de la prostate.** VII. Que sait-on des effets indésirables de ces moyens et stratégies thérapeutiques ?
172. **REMONTET L., ESTEVE J., BOUVIER AM., GROSCLAUDE P. et al.** Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. Rev Epidemiol sante public 2003 ; 51 : 3–30
173. **RICHARD F., BOTTO H.** Cancer de la prostate. EMC (paris, France), néphrologie–urologie, 18–560–A–10, Cancérologie, 60, 18–800–A–10, 1993
174. **RICHAUD P., SOULIE M.** Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate de stade T3a chez l'homme de moins de 70 ans ; 27 03 383 – Novembre 2004
175. **RIGAUD J., BOUCHOT O.** Cancer de la prostate : antigène spécifique de la prostate et diagnostic des cancers prostatiques.. La revue du praticien 2003, 53 : 2229–2236.
176. **RICHAUD P., MOREAU J.L., B EUZEBOC P., REBILLARD X., VILLERS A., PEYROMAURE M., CORNUD F., SOULIE M., DAVIN J.L.** Suivi du cancer de la prostate. Prog Urol, 2005, 15, 586 – 592.

177. **RISHI I., BAIDOURI H., ABBASI JA., BULLARD-DILLARD R., KAJDACSY-BALLA A., PESTANER JP., SKASEL M., TUBBS R., BAGASRA O. (99 R).** Prostate cancer in African American men is associated with downregulation of zinc transporters. *Appl Immunohistochem mol morphol*, septembre 1 ; 2003 ; 11 (3) : 253-60
178. **ROGERS, GRAIG G. YAN, GAI, SHAN, GONZALGO, MARK L, et al.** Prostate cancer detection on urinalysis for alpha methylacyl coenzyme a racemase protein. *Journal of urology*. 172 (4, part 1 of 2): 1501-1503, october 2004.
179. **ROSS RK., BERNSTEIN L., LOBO RA.,et al.** 5 alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males.. *Lancet* 1992; 339:887-9.
180. **ROUX C.** Ostéoporose chez les patients traités pour cancer de la prostate. *Progrès en urologie* 2003, vol 13, n°1: 24-27
181. **RYAN CJ, SMALL EJ.** Progress in detection and treatment of prostate cancer.. *Curr Opin Oncol*. 2005 May; 17 (3): 257-60.
182. **RYUSEI SASAKI, TOMONORI HABUCHI, KAZUNARI SATO, et al.** The clinical utility of measuring total PSA, PSA density, γ -seminoprotein and γ -seminoprotein/ total PSA in prostate cancer prediction. . *Japanese journal of clinical oncology* 30; 337-342 (2000).
183. **SANDA MG, AYYAGARI SR, JAFEE EM, EPSTEIN JI, CLIFT SL, COHEN LK.** Démonstration d'une stratégie rationnelle pour une thérapie génique du cancer prostatique chez l'homme. *J Urol*, 1994, 151, 622.
184. **SCIARRA A, CARDI A, and DI SILVERO F.** antiandrogen monotherapy : recommendations for the treatment of prostate cancer. *Urol. Int.*, January 1, 2004, 72 (2) : 91-8.
185. **SMALETZ O., SHER H.** Outcome predictions for patients with metastatic prostate cancer. *Seminars in urologic oncology*, may 2002, vol.20, n°2.
186. **SMITH JR., FREJE D., CARPEN JD., GRONBERG H.,XU J., et al.** Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996 ; 274 (5291) : 1371-1374.
187. **SOULIE M., VILLERS A., GROSCLAUDE P., MNEGOZ F., SCHAFFER P., MACE-LESEC'H J., SAUVAGE-MACHELARD M., MOLINIER L., GRAND A.** Le cancer de la prostate en France : résultat de l'enquête CCAFU-FRANCIM. *Progrès en urologie* 2001, 11, 478-485
188. **SOULIE M., VILLERS A., CULINES S.** Epidémiologie et dépistage du cancer de la prostate.. *Oncologie* 2004.

189. **Soulié M, Barré C, Beuzedoc P, Chautard D, Cornud F et al. .** CANCER DE LA PROSTATE. . Prog Urol, 2004, 1402, 913 – 956.
190. **SOW M., ESSAME OYONDO J.L., NKEGOUN B., MBAKOP A.** La biopsie de la prostate : indications, technique et résultats (à propos de 161 cas colligés au service d’Urologie de l’Hopital Central de Yaoundé). Médecine d’afrique noire 2001–48 (4)
191. **SOW M., NKEGOUN B., ESSAME OYONO J.L..** Aspect épidémiologique et histopathologique des tumeurs urogénitales au Cameroun. Prog Urol, 2006, 16, 36–39.
192. **STAERMAN F., SOULIE M., TOSTATIN J., de FROMONT M., DAVIN J.L., COULANGE C.** Prise en charge des marges positives après prostatectomie totale pour cancer localisé de la prostate. Prog Urol, 2006, 16, 286 – 291.
193. **STAMEY T.** Histoire naturelle du cancer de la prostate. Conf. 87 congrès français d’urologie. Paris, 20 novembre 1993.
194. **STUART G. BAKER.** Identifying Combinations of Cancer Markers for Further Study as Triggers of Early Intervention. Biometrics : vol. 56, N°4, pp. 1082–1087
195. **SUZUKI K., NAKAZATO H., MATSUI H et al.** Genetic polymorphisms of estrogen receptor alpha, CYP19, catechol-O-methyltransferase are associated with familial prostate carcinoma risk in a Japanese population. Cancer 2003; 98: 1411–6.
196. **THOMPSONIM., GOODMAN PJ., TANGEN CM., LUCIA MS. Et al.** The influence of finasteride on the development of prostate cancer.. N. Engl. Med. 2003 Jul 17; 349 (3): 215–224.
197. **TRACHENBERG J, GITTLEMAN M, STEIDLE C, BARZELL W, FRIEDEL W, PESSIS D, FOTHERINGHAM N, CAMPION M, GARNICK MB.** A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. The Journal of Urology 2002, 167 : 1670–1674.
198. **VALERI A., MANGIN P.** Epidémiogénétique et diagnostic préclinique du cancer de la prostate. Médecine thérapeutique, volume 4, N° 5, 359–68, Mai 1998
199. **VALLERI A, BARTHON PH, FOURNIER B, BUZZI JC, BRIOLLAIS L, MARIA P, BLANCHE H, BELLANE-CHANTELLOT C, TEILLAC P, DEMENAI F, MANGIN F, COHEN N, LE DUC A, CUSSENOT O.** étude « progène » projet français d’analyse génétique du cancer de la prostate familial : recrutement et analyse. Progrès en urologie 1996, 6 : 226–235.

200. **VALLERI A., DRELON E., AZZOUZI R., DELANNOY A., TEILLAC P., FOURNIER G., MANGIN P., BERTHON P., CUSSENOT O.** Epidémiologie du cancer de la prostate familial : bilan à 4 ans des études françaises. *Progrès en urologie* 1999, 9 : 672–679.
201. **VALERI A., BERTHON P., FOURNIER G., BUZZI JC., BRIOLLAIS L., et al.** The PROGENE study, the french project of genetic analysis of familial pronostic cancer: recruitment and analysis.. *Prog. Urol.* 1996 ; 6 (2) : 226–235.
202. **VILLERS Arnould.** Chirurgie du cancer de la prostate : La prostatectomie totale : la dissection du col et l'anastomose uréthro-vésicale. *Prog Urol*, 2005, 1521, 1111 – 1112.
203. **VILLERS A., et al.** Ultrasound anatomy of the prostate: the normal gland and anatomie variations. *The Journal of Urologie* 1989, 143 : 732.
204. **VILLERS A., CHAUTARD D.** PSA libre : l'utilisation en routine est prématurée pour le dépistage du cancer de la prostate.. *Progrès en urologie* 2000, 10 : 618–621.
205. **VILLERS A., HAFFNER J., TAIBIA., LUCAS C., WIBAULT P.** Prise en charge thérapeutique de l'adénocarcinome de la prostate localement avancé en France. Enquête observationnelle OCTAVE. *Prog. Urol*, 2006, 16, 316–319
206. **VILLERS A., REBILLARD X., SOULIE M., DAVIN JL., COLOBY P., MOREAU JL., MEJEAN., IRANI J., COULANGE C., MANGUIN P.** Dépistage du cancer de la prostate. *Progrès en urologie* (2003), 13, 209–214
207. **VILLERS A., MOUTON D., REBILLARD X., CHAUTARD D et al.** Conditions de réalisation et schéma de ponction lors d'une première série de biopsie prostatiques. *Progr. Urol.* 2004 ; 14 : 144–153.
208. **VILLERS A., SOULIE M., HAILLOT O., BOCCON-GIBOD L.** Dépistage du cancer de la prostate. (III): Facteurs de risque, histoire naturelle, évolution sans traitement. Caractéristiques des cancers dépistés. *Progrès en urologie* (Paris), 1997, vol.7, n°4, pp.655–661 (56 ref)
209. **VISAKORPI T., HYYTINEN E., KOIVISTO P et al.** In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 401–6
210. **WHITMORE WF.** Histoire naturelle du cancer de la prostate. *Cancer prostate. Sumposium IBSEN-BIOTECH*, Montreux, 1990
211. **XU J., MEYERS D., FREIJE D., ISAACS S., WILEY K., et al.** Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome..*Nat. Genet.* 1998 ; 20 (2) : 175–179.

212. **ZAGARS GK., POLLACK A., VON ESCHENBACH AC.** Management of unfavorable locoregional prostate carcinoma with radiation and androgen ablation. *Cancer* 1997; 80 (4): 764–775.
213. **ZERBIB Marc, CONQUY Sophie.** Le traitement hormonal intermittent dans le cancer de la prostate. *progrès en urologie* (1997), 7, 1026 –1027
214. **ZERBIB M.** Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
215. **ZERBIB M.** Le cancer de la prostate. Les éditions des universités d'été européennes en oncologie, expression française, 1999.
216. **ZHANG G., WASSERMAN NF., SIDI AM., et coll.** Long-term follow-up results after expectant management of stage A1 pronostic cancer. *The journal of urology* 1991, 146: 99–102.
217. **ZINCKE H., LAU W., BERGSTRALH E., BLUTE M.** Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *The journal of urology*, december 2001, vol. 166 : 2208–2215.
218. **ZINI L., VILLERS A., LEROY X., BALLEREAU C., LEMAITRE L., BISERTE J.** Cancer de prostate de forme kystique : une entité clinique de carcinome ductal. *Prog Urol*, 2004, 14, 411 – 413.
219. [http : //www.anticancer.net/vaccine.html](http://www.anticancer.net/vaccine.html)
220. [http : //www.statistics.gov.uk/](http://www.statistics.gov.uk/)
221. [http : //www.doctissimo.fr/santé/cancer/cancer de la prostate/facteur_risque.htm](http://www.doctissimo.fr/santé/cancer/cancer de la prostate/facteur_risque.htm)
222. [http : //www.prostatecancerslides.com/index.asp](http://www.prostatecancerslides.com/index.asp)
223. [http : //www.zoomcancer.com](http://www.zoomcancer.com)