

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 80

**PRISE EN CHARGE DES MARGES CHIRURGICALES
POSITIVES APRES PROSTATECTOMIE RADICALE
POUR CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE
(A PROPOS DE 345 CAS SUR UNE PERIODE DE 13 ANS)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Hamza ZEMRANI

Né le 12 Juillet 1990 à Ain Leuh – Ifrane (Maroc)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer localisé de la prostate – Prostatectomie radicale – Marges chirurgicales positives.

JURY

Mr. K. EL KHADER

Professeur d'Urologie

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

Mr. K. HADADI

Professeur de Radiothérapie Oncologie

Mr. H. SIFAT

Professeur de Radiothérapie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا

و شفاء من كل داء و سقم



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

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

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUNINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leïla
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BIIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

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

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

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

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Le parcours a été intéressant,
quoiqu'il ait eu parfois, des moments difficiles!

Mais le bilan est plus que positif!

À vous Dieu très haut, je dédie ce travail!

Mes caprices vous en avez supportés!

Mes ratés, vous en avez supportés!

Mes peines, vous en avez portées!

Mes joies, vous en avez partagées!

Quoi vous dire pour toute votre patience?

Quoi vous dire pour toute cette grâce?

Quoi vous dire pour toute votre miséricorde?

Quoi vous dire pour toute votre protection?

À Vous Dieu Miséricordieux, je dis MERCI

DEDICACES

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE

À la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

À une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour.

Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman...

A MON TRÈS CHER PÈRE

A celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire...sans jamais te plaindre.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.

J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie...

A MES TRÈS CHERS FRÈRES TAOUFIK et MEROUANE

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.
Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis,

Votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

Je remercie spécialement MEROUANE pour sa contribution à la réalisation de ce travail.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et ma grande reconnaissance.

J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE MONSIEUR
LE PROFESSEUR K. EL KHADER Professeur de
l'Enseignement Supérieur d'Urologie CHU Ibn Sina – Rabat

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

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez, Cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR
le PROFESSEUR A. JANANE Professeur de l'Enseignement
Supérieur d'Urologie HMIMV.

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail

Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux, nous vous en remercions.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect.

Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR le
PROFESSEUR K. HADADI Professeur de l'Enseignement
Supérieur de Radiothérapie-Oncologie HMIMV.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien-être de ses patients.

C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le professeur, mais aussi pour l'homme que vous êtes.

Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR le
PROFESSEUR H. SIFAT Professeur de l'Enseignement Supérieur
de Radiothérapie HMIMV.

Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles
vous avez accepté de juger ce travail.

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité
nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous prions, cher Maître,
d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE
PROFESSEUR M. OUKABLI Professeur de l'Enseignement
Supérieur d'Anatomie pathologique HMIMV.**

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez-nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADK : Adénocarcinome

AEG : Altération de l'état général

AFU : Association française d'urologie

AUA : American urologic association

BCR : récurrence biochimique / récurrence biologique

BP : Biopsie prostatique

CaP : Cancer de la prostate

CAT : Conduite à tenir

CU : Continence urinaire

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

EAU : European association of urology

EEP : Extension extra-prostatique

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EMC : Encyclopédie médico-chirurgicale

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GS : Score de Gleason

HMIMV : Hopital Militaire d'instruction Mohammed V

HR : Hazard Ratio

HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut nationale du cancer

InVS : Institut de veille sanitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISUP : International Society of Urological Pathology

MCN : Marges Chirurgicales négatives

MCP : Marges Chirurgicales positives

mm : millimètres

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NCI : National Cancer Institute

ORP : Prostatectomie radicale ouverte

PET : Tomographie par émission de positons

PNV : Préservation neuro-vasculaire

PR : Prostatectomie radicale

PRP : prostatectomie radicale par voie périnéale

PSA : Prostate Specific Antigen

PSAi : PSA initial ou pré-opératoire

PSADT : PSA Doubling Time

pT : Stade anatomopathologique de la pièce opératoire

RARP : Prostatectomie radicale robot assistée

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT : Radiothérapie

RTUP : Résection Trans-urétérale de la prostate

RTE : Radiothérapie externe

RTI : Radiothérapie interne

Sd : Syndrome

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results Program

TR : Toucher Rectal

TDM : Tomodensitométrie

UV : Ultra-violet

VPP : valeur prédictive positive

VS : Vésicules Séminalles

SOMMAIRE

I. Introduction	1
II. Rappel sur la glande prostatique	4
1. Rappel anatomique.....	5
2. Rappel physiologique.....	15
3. Rappel histologique.....	16
4. Rappel biochimique.....	18
III. Etat des connaissances sur le cancer de prostate localisé.....	23
1. Le cancer localisé de la prostate.....	24
1.1. Histoire naturelle du cancer de la prostate.....	24
1.2. Epidémiologie du cancer localisé de la prostate.....	25
1.3. Moyens diagnostiques et du suivi du cancer localisé de la prostate.....	35
1.4. Moyens thérapeutiques actifs du cancer localisé de la prostate.....	49
2. Evaluation du risque de récurrence.....	52
IV. Objectif de la thèse	56
V. Matériels et Méthodes	58
1. Matériels.....	59
1.1. Critères d'inclusion.....	62
1.2. Critères d'exclusion.....	62
1.3. Population.....	62

2. Méthodes.....	62
2.1. Schéma de l'étude.....	62
2.2. Données recueillies.....	62
2.3. Critères de jugement.....	63
VI. Résultats	64
VII. Discussion	81
VIII. Conclusion	111
IX. Résumés	113
X. Références bibliographiques	117
XI. Serment d'Hippocrate	136

I. INTRODUCTION

I. Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) au Maroc est le deuxième cancer chez l'homme en termes de fréquence (16,7%) après le cancer du poumon, avec une incidence qui augmente rapidement avec l'âge pour atteindre près de 300 cas pour 100000 après 75 ans [1]. Son étiopathogénie est comme pour les autres cancers peu élucidée cependant ils existent des facteurs de risque tel que l'âge, la race et la génétique. Plus de 95% des CaP sont des adénocarcinomes qui sont développés à partir de la zone périphérique de la prostate. L'extension métastatique se fait en premier vers les ganglions lymphatiques pelviens et l'os.

Les facteurs pronostics les plus reconnus sont le stade TNM, la classification histopathologique ou le score de Gleason et le taux du PSA.

La sélection des méthodes du traitement optimales dépendent aussi bien du stade du CaP que de l'espérance de vie des patients. Dans le cas du cancer localisé un traitement radical est possible, ces méthodes sont la prostatectomie radicale, la radiothérapie (RT) et l'hormonothérapie qui peuvent être indiquées seules ou combinées.

La prostatectomie Radicale est un des traitements de référence du CaP localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les pathologies associées, est supérieure ou égale à 10 ans. Après 70 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaires, la prostatectomie radicale peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra-capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée à d'autres modalités thérapeutiques [2].

Après prostatectomie radicale, plusieurs caractéristiques histopathologiques ont été trouvées à être associées à un risque élevé de récurrence, y compris les taux de PSA pré et postopératoires, le stade TNM, score de Gleason, l'extension extraprostatique, l'invasion des vésicules séminales, l'invasion des nodules lymphatiques et l'état des marges chirurgicales. A la différence des autres caractéristiques qui sont liés

directement aux caractéristiques de la tumeur, Les marges chirurgicales positives - chez les patients correctement qualifiés pour la chirurgie –sont fréquemment un facteur indésirable et liées aussi à l’acte chirurgical. Elles peuvent être considérées comme un critère de qualité de la chirurgie.

Le pourcentage des MCP est en rapport avec les caractéristiques de la tumeur (infiltration tumorale en dehors des capsules), les paramètres anatomiques du patient (obésité qui cause des difficultés techniques lors de la préparation de la prostate qui est profonde au niveau du petit bassin), l’expérience du chirurgien et l’expérience de l’anatomopathologiste (fausses marges positives).

La présence des marges chirurgicales positives peut impliquer une excision incomplète des tissus malins et serait une indication de traitement adjuvant. Un certain nombre d’études suggèrent que la radiothérapie externe adjuvante améliore le contrôle du cancer en maintenant un taux de PSA indétectable, l’absence de récurrence biologique à 5 ans était de 88% avec radiothérapie contre 59% sans [3]. Cependant, contrairement au traitement chirurgical non radical des tumeurs solides dans d'autres organes, en cas de CaP avec des marges chirurgicales positives, il n'y a pas de régime standard. Selon certains auteurs, les marges chirurgicales positives ne signifient pas nécessairement un mauvais pronostic et ne sont pas, dans tous les cas une indication de traitement adjuvant.

Le but de cette étude est d’individualiser la gestion des marges chirurgicales positives après prostatectomie pour optimiser le contrôle de la maladie et minimiser les interventions inutiles.

II. Rappel sur la glande prostatique

II. Rappel sur la glande prostatique

1-Rappel anatomique

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires.

La prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artère honteuse interne, artères pudendales accessoires ainsi que le plexus veineux de Santorini) [4].

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

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

1.1. Situation et Morphologie externe :

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

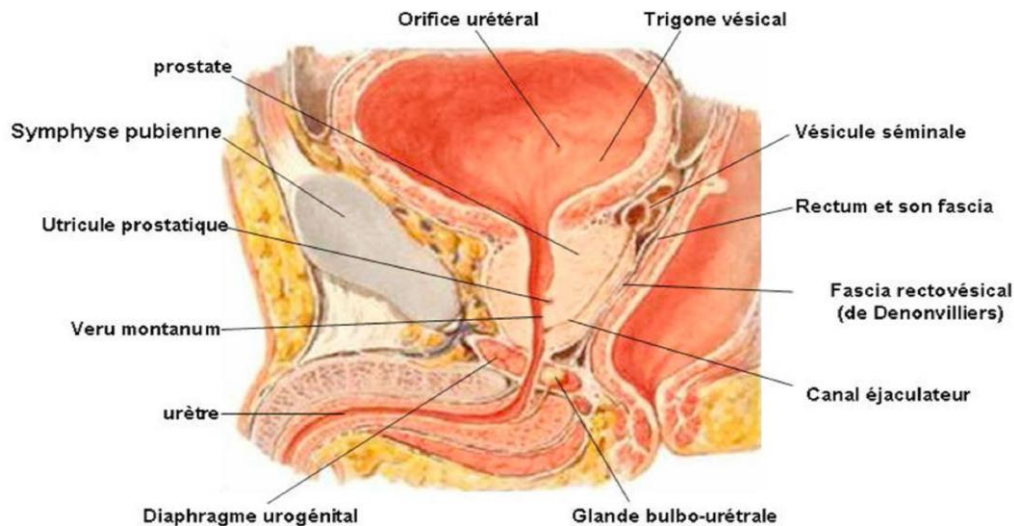


Figure 1 : situation et morphologie de la prostate (NETTER)

Elle est de couleur blanchâtre, ferme au toucher (toucher rectal), élastique et régulière. Elle mesure en moyenne 4 centimètres de largeur, 2 à 3 centimètres d'épaisseur et de 3 à 4 centimètres de hauteur. Son poids est de 20 à 25 grammes chez un adulte de 45 ans [5].

1.2. Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique

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

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun. [4]

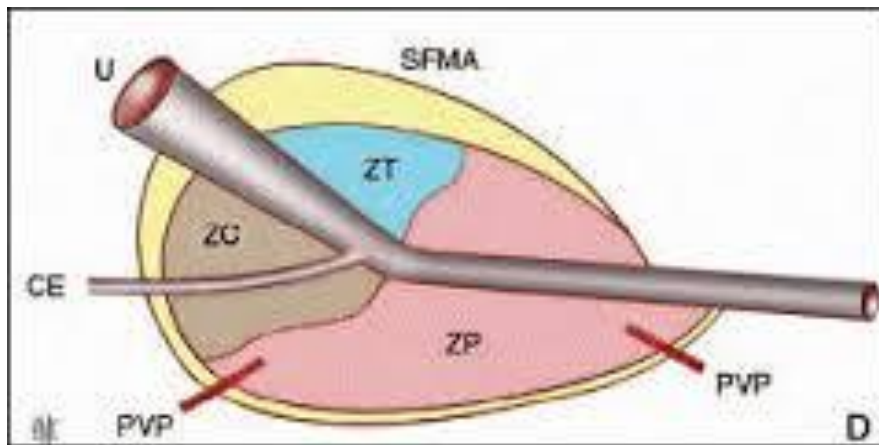


Figure 2: schéma de l'anatomie zonale de la prostate

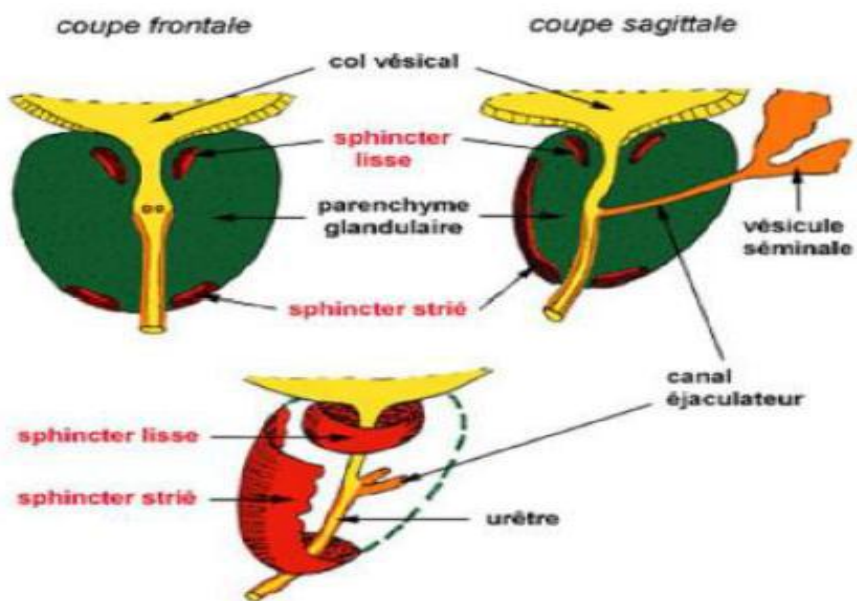


Figure 3: les rapports anatomiques de la prostate

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

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

1.3. Anatomie zonale de la glande prostatique

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. En 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968 [4]. L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [4].

La prostate est répartie en quatre zones :

- La zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal, est constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.
- La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du *veru montanum*.
- La zone périphérique entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal.

Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du *veru motanum*.

- La dernière zone est le stroma fibromusculaire antérieur développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

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

Cependant, la classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies :

L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des CaP sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital, et que les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure [4].

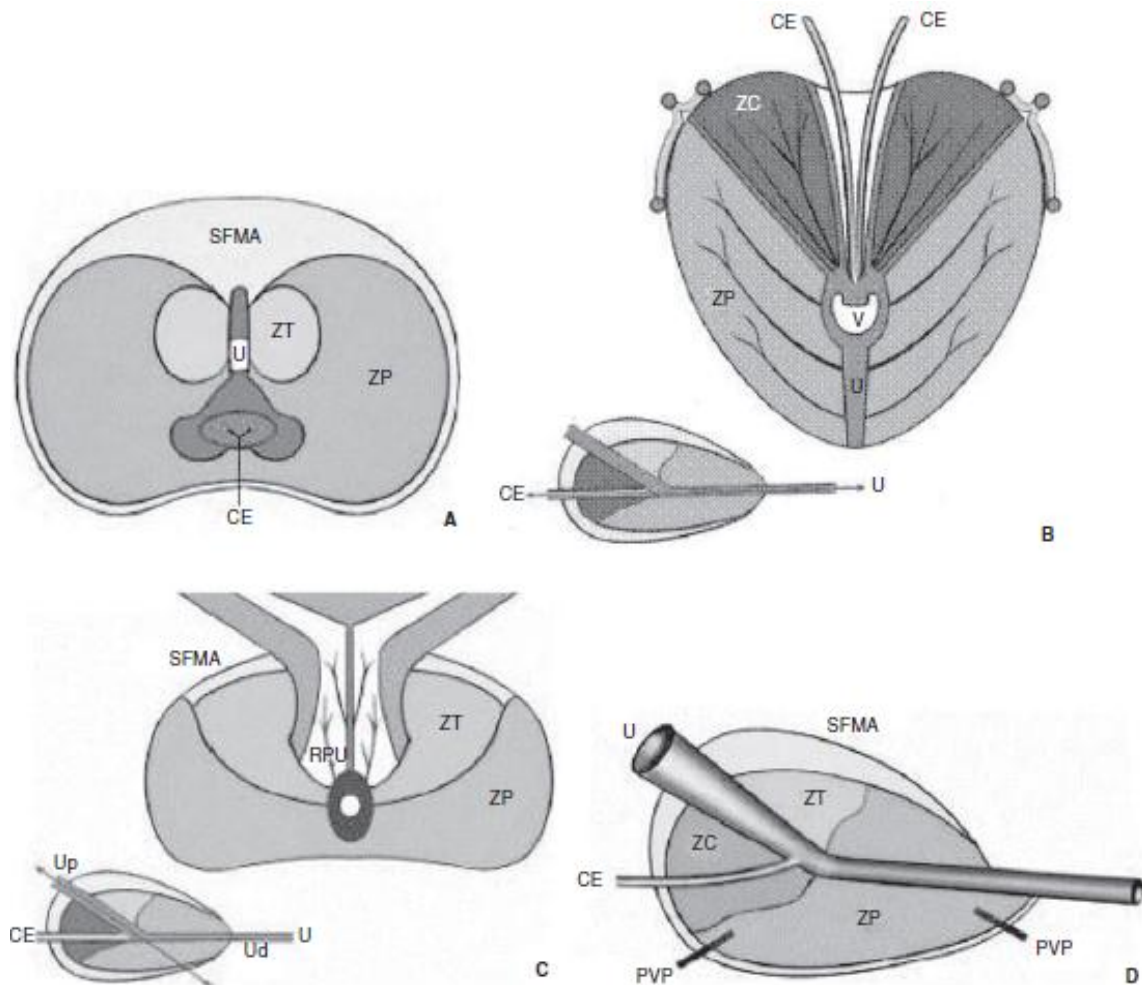


Figure 4 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique (médiane) (C) et sagittale (D) (d'après l'EMC).

U : urètre ; Up : urètre proximal ; Ud : urètre distal ; V : veru montanum ; CE : canal éjaculateur ; RPU: région périurétrale ; PVP : plexus veineux prostatique ; ZP : Zone périphérique ; ZT : zone de transition ; ZC : zone centrale ; SFMA : stroma fibromusculaire antérieur.

1.4. Vascularisation et innervation

La prostate est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène.

Le fascia endopelvien recouvre la prostate et les structures vasculaires et nerveuses périprostatiques. Le fascia péri-prostatique recouvre la pseudocapsule prostatique et se prolonge en arrière par l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers. Les éléments vasculo-nerveux cheminent donc dans ce plan interfascial sur les faces antéro-latérales de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers en arrière.

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis [6].

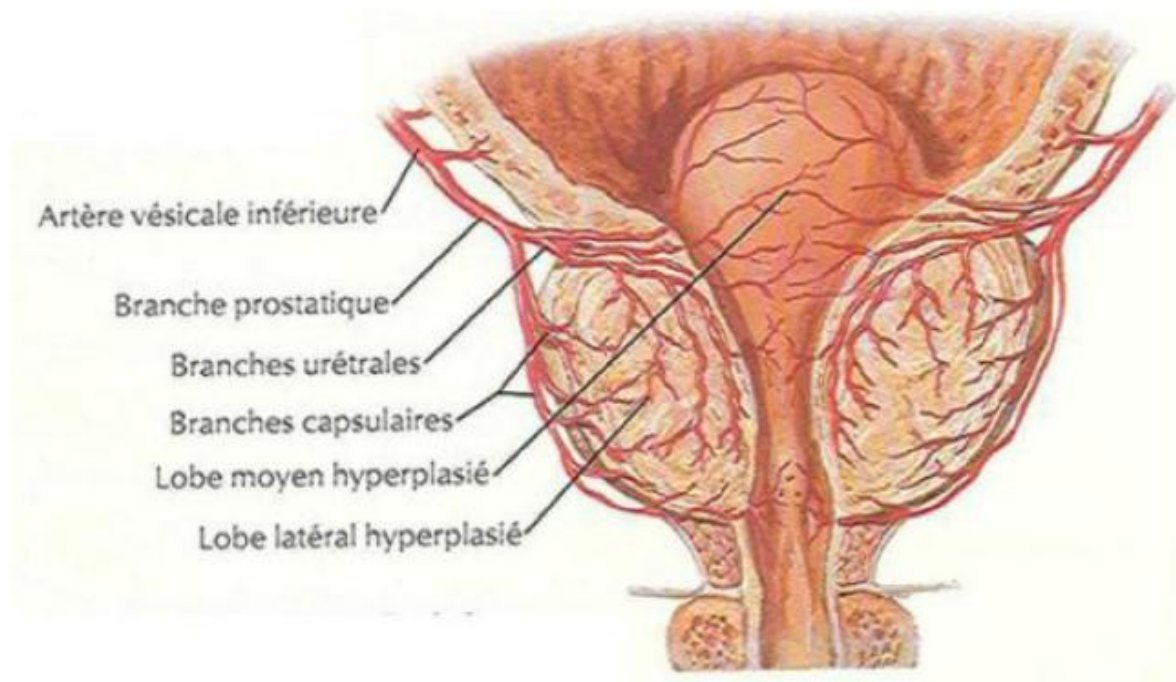


Figure 5: La vascularisation artérielle de la prostate

Le retour veineux prostatique se fait par des veines qui se jettent dans le plexus veineux périprostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI parcourant le fascia préprostatique pour rejoindre les veines iliaques internes) et en plexus latéraux [4].

Les branches terminales des plexus nerveux hypogastriques inférieurs sont situées dans le plan interfascial de chaque côté de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers.

Les nerfs destinés aux corps érectile du pénis issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs s'étalent sur les faces latérales de la prostate dans le plan interfascial et en arrière de la prostate dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers [4].

Les nerfs de l'érection rejoignent alors les corps caverneux en passant de part et d'autre du sphincter strié et de l'urètre membraneux. Aux confins des voies urinaires et séminales, en contact étroit avec les voies nerveuses de la réponse sexuelle masculine, la prostate, au cours de ses modifications pathologiques, est fortement impliquée dans la survenue de troubles de la miction, de la continence et de la sexualité. Au-delà de sa situation anatomique, la prostate partage avec les corps érectiles du pénis une vascularisation proche soumise aux mêmes modifications pathologiques et une innervation de même origine.

1.5. Drainage lymphatique :

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

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

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

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lymphonoeuds pudental situé sous le ligament sacroépineux [8].

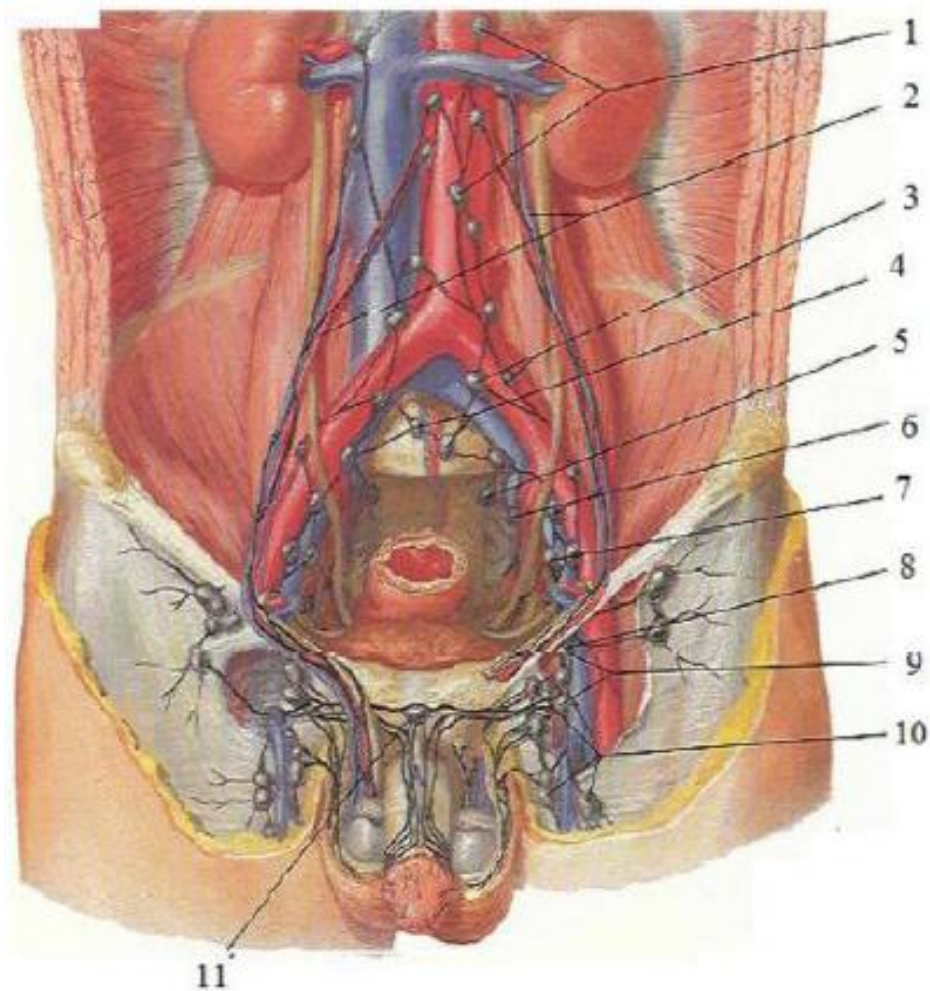


Figure 6 : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme

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

2. Rappel physiologique :

La glande prostatique, située au carrefour des voies urinaires et génitales joue un double rôle, elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction, et elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone) [9].

Le fonctionnement normal de la prostate repose sur les interactions entre épithélium et stroma, sous l'influence des androgènes (et dans une moindre mesure des oestrogènes), qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que sur l'action des facteurs de croissance et des vitamines [9].

Homéostasie prostatique :

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants [10]:

- Des **facteurs endocrines** : qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse. . .), arrivant à la prostate par la circulation sanguine (testostérone, oestradiol, LH, FSH, prolactine, insuline) ;
- Des **signaux neuroendocrines** : provenant d'une stimulation neuronale comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et autres neuropeptides ;
- Des **facteurs paracrines** ou des facteurs de croissance (b-FGF, EGF, IGF...), produits localement par la prostate, diffusent localement vers les cellules adjacentes via la matrice extracellulaire [19], et stimulent ou inhibent la croissance
- Des **facteurs autocrines** ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la fonction ;
- Des **facteurs intracrines**: à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il peut s'agir de produits issus du métabolisme de la testostérone;
- Des **interactions épithélium–membrane basale**, polarisant la cellule, mettent en jeu des facteurs de la matrice extracellulaire qui établissent des contacts directs en

s'attachant par des intégrines à la membrane basale et à des composants de la matrice extracellulaire comme les héparane-sulfates ;

- Des **interactions cellule–cellule** de l'épithélium et du stroma par des jonctions avec des protéines intramembranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM (par exemple, l'ovomoruline) qui couplent les cellules voisines.

Au-delà de l'effet des androgènes et des oestrogènes, les vitamines (principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique [9].

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes, et elle est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation, voire l'apoptose [11,12].

3. Rappel histologique :

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comportent une cinquantaine de **glandes tubulo-alvéolaires** logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [13].

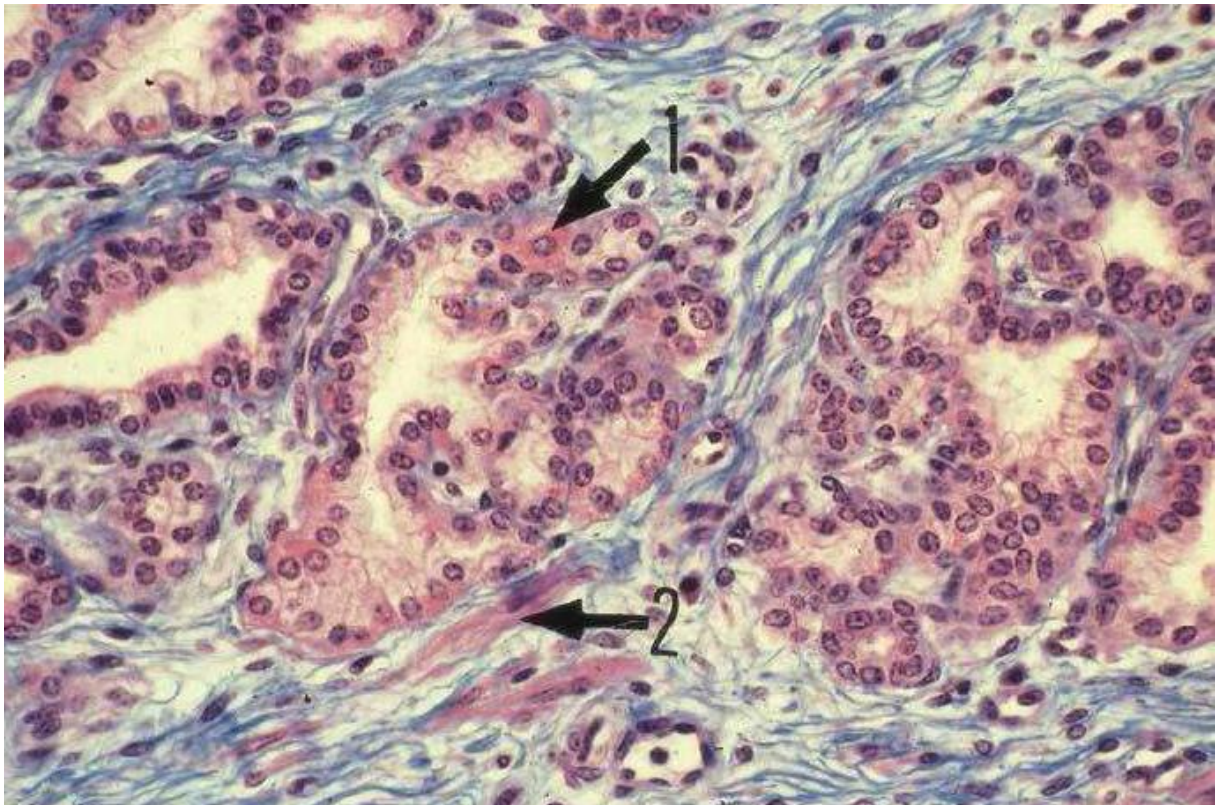


Figure 7 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion.

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

Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des CaP prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale [14].

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

Le *stroma* est constitué de cellules musculaires lisses.

La *capsule* est constituée d'une bande de collagène nettement individualisable sur le plan histologique, notamment au niveau des faces latérales et postérieure.

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

Dans la lumière des tubulo-acini, on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines, appelés **corps de Robin** (ou sympexions). A partir de la quarantaine, ces sympexions ont tendance à se calcifier. On parle de calculs ou ***lithiase prostatique*** [6].

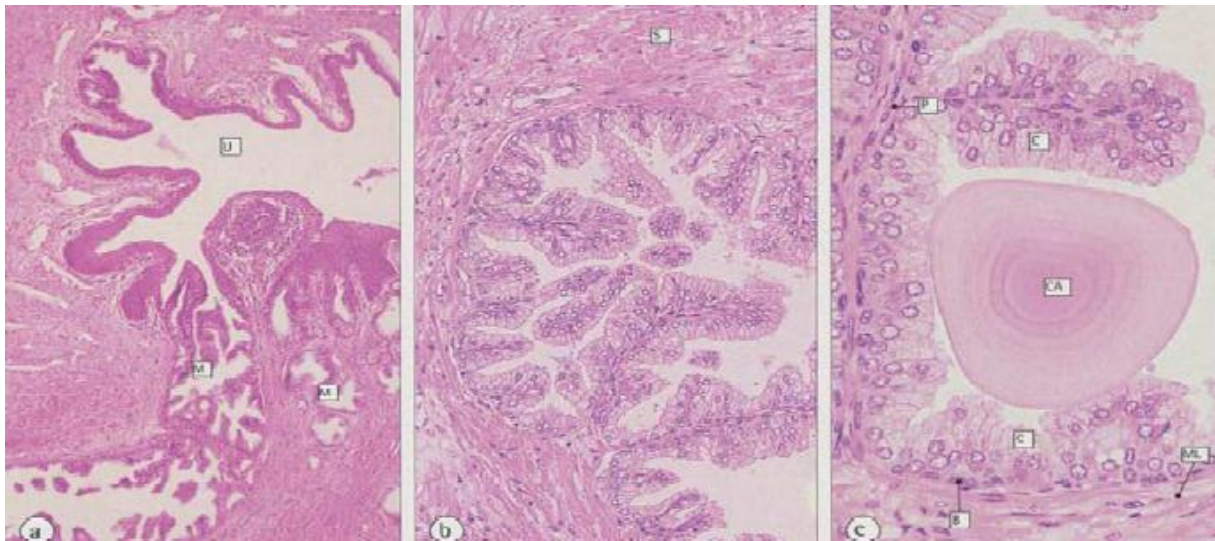


Figure 8 : Histologie de la prostate montrant les corps de robin

4. Rappel biochimique :

PSA initialement décrit sous le nom de gamma-sémino-protéine (Hara, 1971) dans le plasma séminal, l'antigène spécifique de prostate (PSA « prostate specific antigen ») a été isolé du tissu prostatique par Wang en 1979. Il s'agit d'une glycoprotéine de

poids moléculaire 33-34 kD de 240 acides aminés, exclusivement produite chez l'homme dans les cellules épithéliales prostatiques.

Sa concentration dans le fluide prostatique est d'environ 3 g/l (0,7 g/l de plasma sérial). Sa demi-vie est de 2,2 jours. [16]

4.1. Le PSA et ses formes :

a. PSA total et libre :

Une élévation du PSA est observée en cas de CaP, d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), d'inflammation et d'infection prostatique. La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est 4 ng/ml. Dans l'étude PCPT, cette valeur seuil permettait d'obtenir une sensibilité de 93 % et une spécificité de 24 %. La valeur prédictive positive (VPP) du PSA est de 25-35 % pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50-80 % pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml [42]. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA l/t) bas (< 15 %) est corrélé avec la présence d'un cancer. Une méta-analyse retrouvait une sensibilité de 95 % et une spécificité de 18 % pour une valeur seuil PSA l/t de 25 % pour des taux de PSA de 4 à 10 ng/ml [17].

Dans la tranche de PSA de 2 à 4 ng/ml, une valeur seuil à 28 % permettait d'obtenir une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 6 %.

Cette sensibilité de 95 % du rapport PSA l/t est jugée insuffisante et explique que le PSA libre ne soit pas recommandé en première intention. Son dosage reste réservé à une utilisation en deuxième intention par l'urologue en cas de première série de biopsie négative.

b. PSA complexé et pro-PSA

Le PSA complexé (PSA non libre) peut être dosé. Il est plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, dans la détection du CaP, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10 ng/ml [17]. Cependant l'habitude de l'interprétation du PSA total par les cliniciens et le faible gain en spécificité expliquent sa faible utilisation.

Des iso formes moléculaires du PSA libre ont été identifiées : les Pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage des formes moléculaires du PSA peut avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais est toujours en cours d'évaluation. L'association d'un panel de kallikréines (PSA libre, PSA intacte et hK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50 % le nombre de biopsies inutiles, en ne diagnostiquant pas 4 à 6 % de cancers dont 1 % de cancers de mauvais pronostic [18]. Le Prostate Health Index utilisant les 2 Pro PSA est en cours de validation.

c. Densité du PSA :

La densité du PSA rapportant le PSA total au volume prostatique total (PSAd) ou à celui de l'HBP (PSAdtz) améliore l'efficacité du PSA en situation de dépistage, dans la tranche 2,5 à 10 ng/ml [7,19]. L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique exacte et du fait de la variabilité inter-opérateur de cette mesure évaluée entre 15 à 25 % [20].

d. Vitesse du PSA :

Il existe 2 méthodes de mesure de la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps. Le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. La cinétique du PSA est un facteur pronostique de survie après PR et après RT [21,22]. Pour le diagnostic, les valeurs seuil de PSAV > 0,75 ou 0,5 ng/ml/an ont été proposées. L'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic améliore la pertinence diagnostique du PSA total et du rapport PSA libre/PSA totale [23, 24].

e. Le PCA3 :

PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le CaP. C'est l'ARNm du PCA3 qui est dosé dans les urines après massage prostatique : le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du

PSA urinaire. Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs pour le diagnostic du CaP avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA total seul [25]. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives [26]. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un CaP.

Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique clinique, la baisse de son coût et de sa disponibilité devrait le rendre un examen de routine.

4.2. Calcul du temps de doublement du PSA [27]

L'analyse de la cinétique du PSA peut se faire avec deux outils : la vélocité du PSA total (PSAV) en cas d'évolution linéaire et le temps de doublement du PSA (PSADT) qui s'applique en cas d'évolution exponentielle. Le PSADT correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA est l'inverse du PSADT). L'analyse des courbes d'évolution du PSA suivant la pathologie étudiée est donc importante.

Plus précisément, si l'évolution du PSA se fait de façon linéaire, on peut utiliser la PSAV, qui étudie la droite qui relie deux valeurs du PSA dosées à un intervalle de temps connu. Le PSAV se calcule selon la formule suivante :

$PSAV = (PSA(1) - PSA(2)) / \Delta t$. En revanche, si la courbe d'évolution du PSA prend une forme exponentielle (ce qui est le cas par exemple dans le cancer agressif de la prostate), il faut alors utiliser des formules utilisant une fonction logarithme qui permet de transformer une courbe exponentielle en une droite dont la pente est corrélée à la croissance du PSA. C'est à ce type de formule que l'on fait référence lorsque l'on parle de PSADT.

Il existe trois méthodes publiées de calcul du PSADT. Elles reposent sur l'équation suivante : $PSA(t) = PSA(0) e^{Kt}$. Dans cette formule, PSA(0) est le PSA dosé au temps 0, K le taux de croissance calculé, constant (pente) et t le temps. La transformation logarithmique de cette formule (le logarithme népérien ou en base 10 peut être utilisé tant que le même sert à tout le calcul) aboutit à une droite de pente K

passant par l'axe des ordonnées au point PSA(0), dont l'équation est la suivante : $\ln(\text{PSA}) = \text{PSA}(0) + \text{PSA}(1)t$. La pente K de cette droite exprime la vitesse de croissance du PSA.

La méthode la plus classique de calcul n'utilise que le premier et le dernier point de la série et la pente qui les relie. La formule simplifiée est alors $\text{PSADT} = [\ln(2) \times \text{IT}] / [\ln(\text{PSA final}) - \ln(\text{PSA initial})]$, où IT est l'intervalle de temps qui sépare la mesure du PSA final et initial. Une deuxième méthode publiée utilise la pente qui passe par tous les points de la série. Lorsque plus de deux valeurs sont utilisées, le calcul nécessite l'utilisation d'un logiciel. Les résultats des deux méthodes sont comparables.

L'AUA et L'EAU préconisent de n'utiliser que des valeurs de PSA mesurées à au moins 3 semaines d'intervalles avec une élévation d'au moins 0,4 ng/ml entre les lectures, en utilisant au moins 3 valeurs de PSA. L'unité de temps est habituellement le mois en ce qui concerne la pathologie cancéreuse alors qu'elle serait plutôt le jour dans le cadre de la pathologie inflammatoire de la prostate.

III. Etat des connaissances sur le cancer de prostate localisé

III. Etat des connaissances sur le cancer localisé de la prostate

1. le cancer localisé de la prostate

1.1. Histoire naturelle et modalités d'extension :

1.1.1. Comment évoluent les cancers de la prostate :

Le CaP correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est appelée adénocarcinome prostatique. Ces cellules transformées prolifèrent anormalement en envahissant les structures adjacentes et, peuvent acquérir la propriété de migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer des colonies de cellules tumorales prostatiques dans d'autres parties du corps. Ces colonies à distance de la prostate sont appelées métastases. Elles évoluent pour leur propre compte comme des tumeurs secondaires. Elles gardent certaines propriétés des cellules épithéliales prostatiques d'origine, comme la sécrétion de l'antigène prostate spécifique (PSA). Elles sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'homéostasie et la physiologie des organes ou structures qu'elles colonisent. Elles se développent principalement dans les ganglions lymphatiques et dans les os, mais, au cours de l'évolution de la maladie, d'autres sites anatomiques d'implantation sont possibles.[28]

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

Le CaP évolue sur plusieurs années que l'on peut diviser en 3 phases:

1.1.2.1. La phase de cancer occulte :

Une première phase, appelée cancer occulte ou latent, où les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal (TR) ou en imagerie (échographie ou IRM) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin du PSA. A cette phase, le cancer est microscopique. Il n'est pas détectable par les outils morphologiques et biologiques actuels du dépistage. Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé

(résection de la prostate transitionnelle) lors du traitement des troubles mictionnels (difficultés pour uriner) entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate).[28]

1.1.2.2. La phase de cancer localisé :

Une deuxième phase, appelée cancer localisé, est caractérisée par un cancer confiné à la prostate, détectable à un stade précoce par des biopsies prostatiques réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement > 4ng/ml), soit parce que le TR révèle une induration nodulaire de la prostate. Le cancer, de part sa situation a priori exclusivement intraprostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical. [28]

1.1.2.3. La phase de cancer avancé : (Extension via les gaines périnerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins)

La troisième phase correspond à un cancer avancé localement ou à distance (avec métastases) (Stade IV). Le diagnostic, confirmé par les biopsies prostatiques, est généralement facilement évoqué devant des signes cliniques urinaires (difficultés pour uriner, urines sanglantes...) ou les conséquences des métastases (douleurs osseuses...). La prostate est indurée avec une déformation de ses contours. Le taux sanguin du PSA est plus élevé qu'en cas de tumeur localisée. A partir de cette phase, le cancer ne peut plus être guéri définitivement. Une rémission plus au moins longue de la maladie peut être cependant obtenue, en particulier, par un traitement hormonal. [28].

1.2. Epidémiologie du cancer de la prostate

Le CaP est devenu, le long des décades du 2ème millénaire, un véritable problème de santé publique ; Ce qui nous amène à préciser les principaux indicateurs et paramètres épidémiologique de ce cancer.

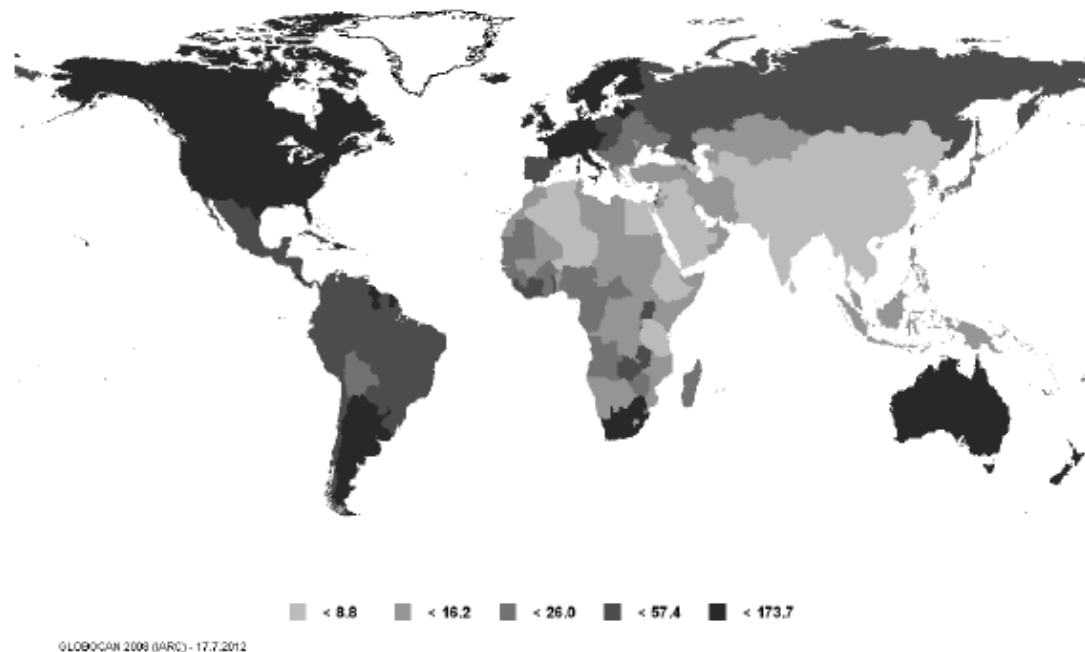


Figure 9 : World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000men). [Source:GLOBOCAN 2008]

1.2.1. Son incidence :

Le CaP constitue un problème de santé publique important par sa fréquence. Dans le monde, plus de 540 000 nouveaux cas de CaP par an étaient recensés en 2000, ce qui le place au troisième rang des cancers masculins dont il représente 10 % (Statistiques Globocan 2000, <http://www-dep.iarc.fr>)[29].

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

L'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis et au Canada. Aux États-Unis, plus de 230 000 nouveaux cas de CaP ont été diagnostiqués en 2004. L'American Cancer Society a estimé l'augmentation de la population de plus

de 65 ans de 12,4% à 19,6% entre 2004 et 2030. Le nombre de cancers de la prostate devrait être multiplié par 4 en 2030 [30,31].

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde. A l'échelle européenne, le CaP représente 390 000 cas/an et 90 000 décès en 2004 [31,32].

En France, il est le plus fréquent des cancers masculins (environ 71 000 cas sur 206 000 cancers affectant l'homme) l'incidence atteignait 28 342 nouveaux cas en 2000 selon les statistiques Globocan 2000 et 53 465 nouveaux cas estimés en 2009 selon les statistiques du réseau français FRANCIM. Les données sur le CaP dans les pays du Maghreb sont rares. Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique [33,34]. Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de HMIMV de Rabat. Elle avait comme objectif d'établir le profil épidémiologique des cancers de la prostate diagnostiqués dans le service. Cette série était la première à rapporter des caractéristiques locales de cette affection, sur un échantillon de 258 cas [35]. Sur une période de 6 ans, 258 patients sur 1070 avaient un adénocarcinome prostatique ce qui correspond à un taux d'incidence de 24,11%. Selon le registre des cancers de Rabat publié en 2009, l'incidence brute du CaP en 2005 était de 20,9/100000. [1]

Tableau I : cancer de la prostate : comparaison avec d'autres registres (registre des cancers de Rabat : Incidence des cancers à Rabat Année 2005).[1]

	Incidence standardisée*
	Hommes
USA, SEER (9): Blancs (1998-2002)	116,0
France, Bas-Rhin (1998-2002)	87,7
Suisse, Genève (1998-2002)	85,4
Suède (1998-2002)	84,6
Italie, Modena (1998-2002)	58,9
Zimbabwe, Harare (1998-2002)	38,1
Maroc, Rabat (2005)	23,3
Japon, Nagasaki (1998-2002)	20,0
Libye, Benghazi (2004)	9,8
Maroc, Casablanca (2004)	9,6
Tunisie, Nord (1995-1998)	8,3
Algérie, Sétif (1998-2002)	7,5
Chine, Shanghai (1998-2002)	6,9

Ses variations avec l'âge:

Le CaP est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans [29,30].

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans et la probabilité d'être atteint d'un CaP croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans [31].

Le CaP est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue, il représente 15 % des cancers

chez l'homme dans ces pays contre 4 % dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre [29].

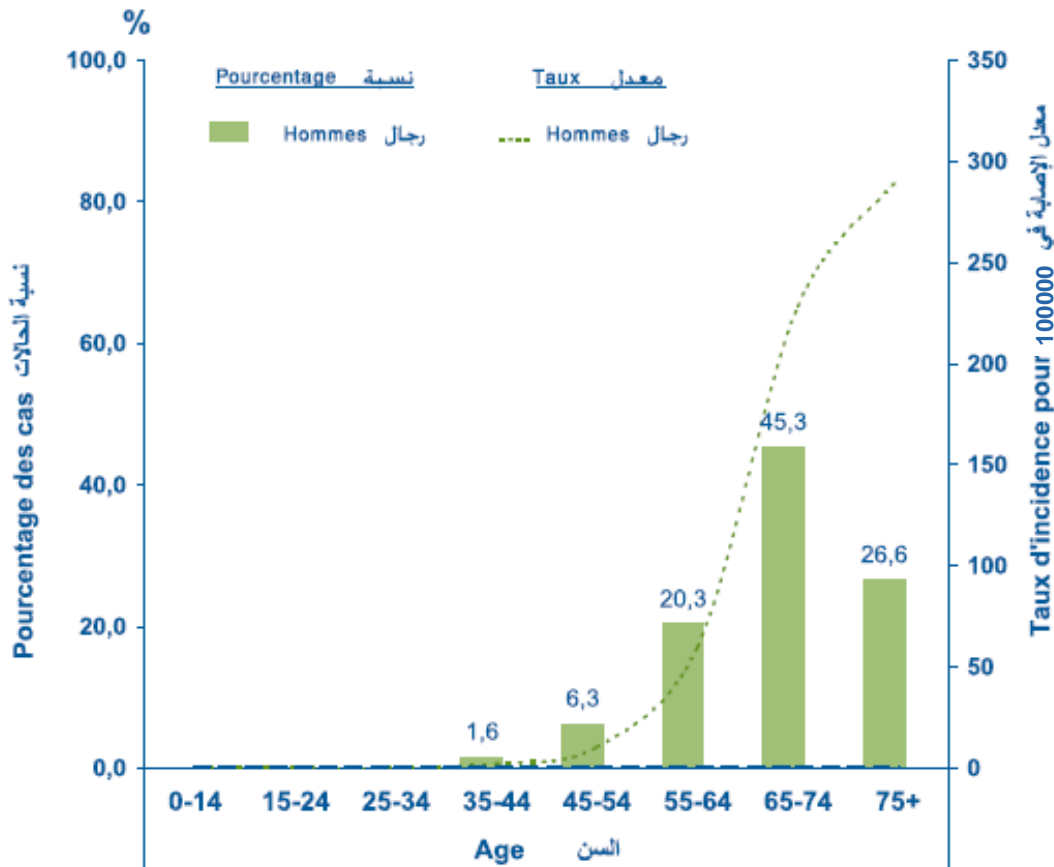


Figure 10 : Distribution et incidence du cancer de la prostate par tranche d'âge (registre des cancers de Rabat : Incidence des cancers à Rabat Année 2005). [1]

1.2.2. Sa mortalité :

La mortalité induite par le CaP est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Fig. 3) [36,37].

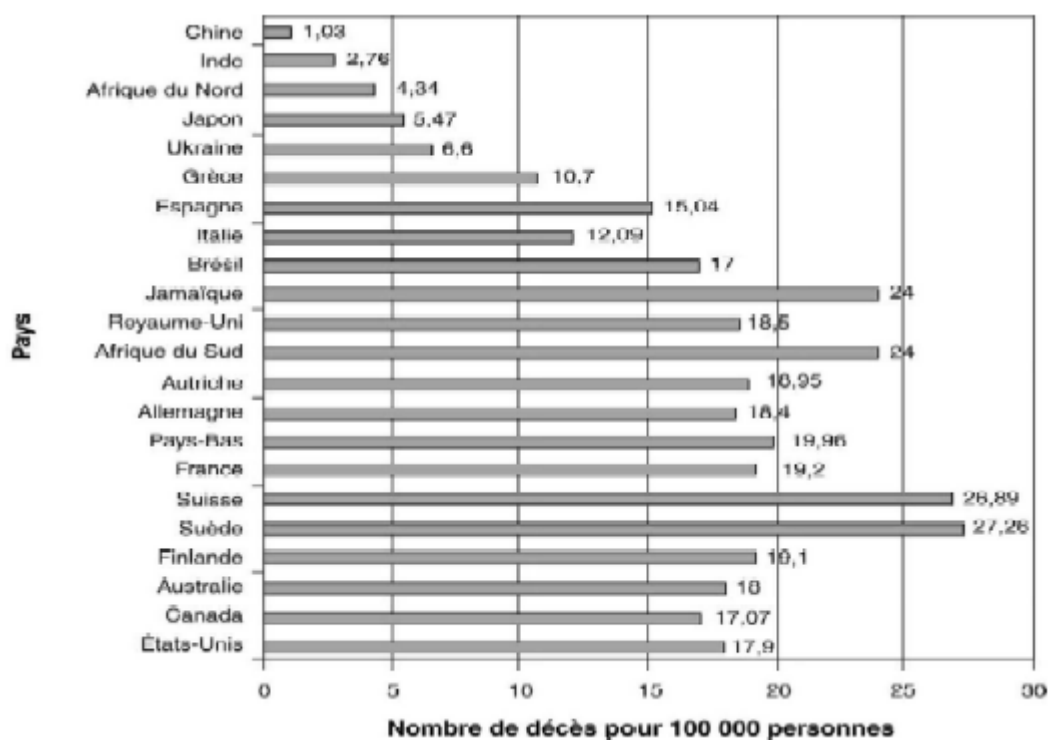


Figure 11 : Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge)(statistiques année 2000)

Aux États-Unis, 3 % des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du CaP. En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000. Avec 8 950 décès en 2009, le CaP est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon.

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par CaP se situe après 80 ans.

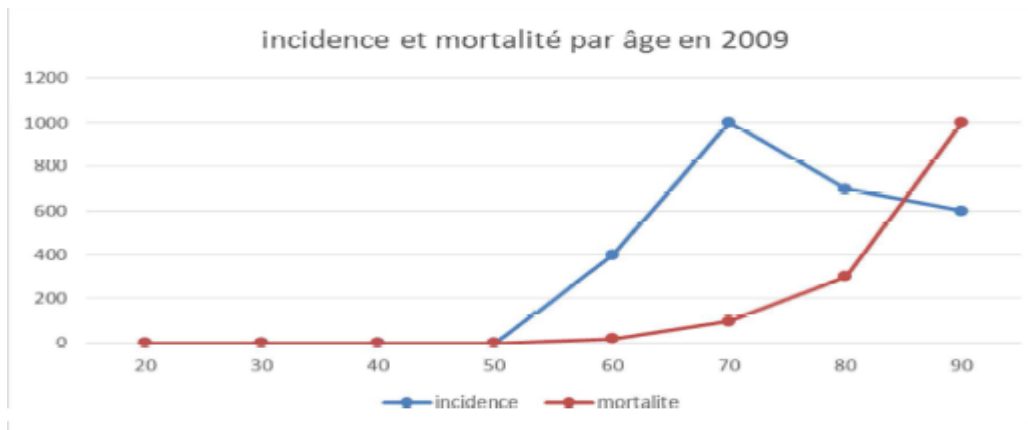


Figure 12: Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009.

1.2.3. Ses facteurs de risque :

Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de CaP ou du sein et l'origine ethnique. D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement.

La biologie moléculaire a permis une nouvelle approche de ces facteurs de risques, en montrant que les individus avaient un risque différent selon leur profil génétique. Ainsi la constitution génétique particulière d'un individu (selon les polymorphismes dont il est porteur) l'expose ou au contraire le protège de l'effet des carcinogènes [38].

1.2.3.1. Facteurs familiaux et hérédité

a. Formes familiales et risque pour les apparentés

Dès les années 1950, les travaux de Morganti avaient relevé l'existence d'agrégation familiale pour le CaP. Ultérieurement, des études cas-témoins [39] et des analyses de ségrégation [40,41], ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie [37 ,42].

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère)

variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1er degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer [43].

b. Gènes de prédisposition

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au CaP (*HPC1*) [42]. En Europe, ils ont identifié en 1998 un locus de prédisposition nommé PCaP (pour gène prédisposant au CaP/*predisposing for cancer of the prostate*) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43) [31,40]. Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de CaP ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23).

c. Cancer de la prostate et cancer du sein

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au 1er et au 2e degré à une femme présentant un cancer du sein. La comparaison, dans différents pays, des taux de mortalité par CaP et cancer du sein a montré une corrélation : il existe un rapport de 0,6 entre le taux de mortalité du CaP et celui du cancer du sein, ce chiffre étant assez constant d'un pays à l'autre [44,45].

1.2.3.2. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le CaP d'autre part. Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux. Le CaP a la particularité d'être hormonodépendant.

a. Androgènes

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de CaP.

Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale [46].

b. Vitamine D

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de CaP, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement [47]. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

1.2.3.3. Facteurs environnementaux

Le CaP répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié.

Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type oestrogénique. Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de CaP chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone élevée [48].

a. Aliments à risque

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température [49]. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha-linolénique) [50].

b. Aliments protecteurs

Certains aliments ont été promus au rang de facteurs protecteurs, voire de véritables alicaments pour la prévention du CaP, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de CaP [43].

-Polyphénols du thé vert

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (*epigallocatechin-3-gallate* – EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement [43] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le CaP [51]. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

-Phyto-estrogènes

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [52].

-Lycopène

Présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur. La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de CaP varie selon les études [53].

-Sélénium

Ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200 µg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer [54].

-Vitamine E

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme proapoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [55,56].

1.3. Les moyens diagnostics

1.3.1. L'examen Clinique :

Toucher rectal (TR) :

Le diagnostic est évoqué généralement à partir des données du TR fait systématiquement, dans le cadre du dépistage ou bien du bilan d'une affection de voisinage (affection digestive, hernie inguinale) et/ou, de plus en plus souvent, devant une élévation du PSA ou, plus rarement, à l'occasion de signes locaux urinaires (pollakiurie, dysurie), sexuels (impuissance), devant une hémospemie ou une hématurie, ou lors d'un bilan de métastases osseuses. Le cancer peut être découvert par une anomalie au TR. La prostate est suspecte lorsqu'elle est de consistance ferme, voire dure (nodule ou lobe pierreux) déformée et asymétrique, ou simplement augmentée de volume. En cas de cancer localement avancé, la glande peut être dure et fixée dans le petit bassin. Dans tous les cas, des biopsies prostatiques sont nécessaires car la spécificité du TR seul est moyenne.

En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de TR suspect. Néanmoins, le PSA peut être normal, ce qui n'élimine pas le diagnostic.

Un TR suspect conduit par conséquent à des biopsies prostatiques systématiquement quelle que soit la valeur du PSA.

1.3.2. Les examens paracliniques :

1.3.2.1. Biologie

Le mode d'entrée dans la maladie est actuellement le plus souvent une augmentation du PSA, le dosage ayant été réalisé dans le cadre d'un dépistage (homme de 50 à 70-75 ans) ou devant des troubles mictionnels (quel que soit l'âge).

Le PSA sanguin se retrouve sous deux formes : libre ou conjuguée (PSA total).

Des concentrations de PSA total élevées suggèrent la présence d'un CaP [57].

La maladie ne stimule pas la production de PSA mais elle en facilite le passage de la lumière spermatique vers le compartiment sanguin par désorganisation de la membrane basale des glandes prostatiques [58].

-Dosage de l'antigène prostatique (PSA)

Sa demi-vie dans le sérum est de 2 à 3 jours.

Sa sensibilité varie de 43 à 80%, sa spécificité de 60 à 90%, sa VPP de 30 à 50% et sa valeur prédictive négative de 80 à 95% [60].

La concentration normale du PSA augmente avec l'âge :

40-49 ans, 0,0-2,5 ng/ml ;

50-59 ans, 0,0-3,5ng/ml ;

60-69 ans, 0,0-4,5 ng/ml ;

70-79 ans, 0,0-6,5 ng/ml.

Une augmentation de la concentration du PSA n'est pas forcément synonyme de CaP et peut se voir aussi dans de nombreuses situations. Certaines maladies bénignes comme une infection urinaire, une prostatite, une hypertrophie bénigne, ou une rétention aiguë d'urine ou la réalisation de biopsies prostatiques ou d'un geste endo-urétral peuvent entraîner une élévation significative du PSA.

Le rapport PSA libre/PSA total est le paramètre le plus utilisé actuellement.

Il correspond au fait que la fraction liée du PSA augmente en cas de cancer et donc, le ratio PSA libre/total diminue. Pour un PSA total (fractions libre + liées) entre 4 et 10 ng/ml, le rapport PSA libre/total est en faveur d'un cancer prostatique pour des valeurs inférieures à 15-25% [59]. Il est donc possible d'avoir une concentration sérique de PSA supérieure à la normale en l'absence de tout CaP, comme il est également possible d'avoir un CaP avec une concentration de PSA normale.

Le PSA est un élément ***fondamental de la surveillance de la maladie***. Il permet de ***suivre la réponse au traitement***. Ainsi, après prostatectomie radicale, il doit se normaliser et devenir à un taux indétectable. S'il reste élevé ou s'il réaugmente après être négative, il faut suspecter une ***maladie résiduelle ou une dissémination métastatique***.

1.3.2.2. La biopsie prostatique

La technique recommandée est la biopsie par voie endorectale sous contrôle échographique après préparation par lavement et prescription d'une antibioprophylaxie. Les complications sont rares. Les plus graves sont de type infectieux : bactériémie accompagnée ou non de septicémie avec risque de choc septique en l'absence d'une antibiothérapie précoce [60].

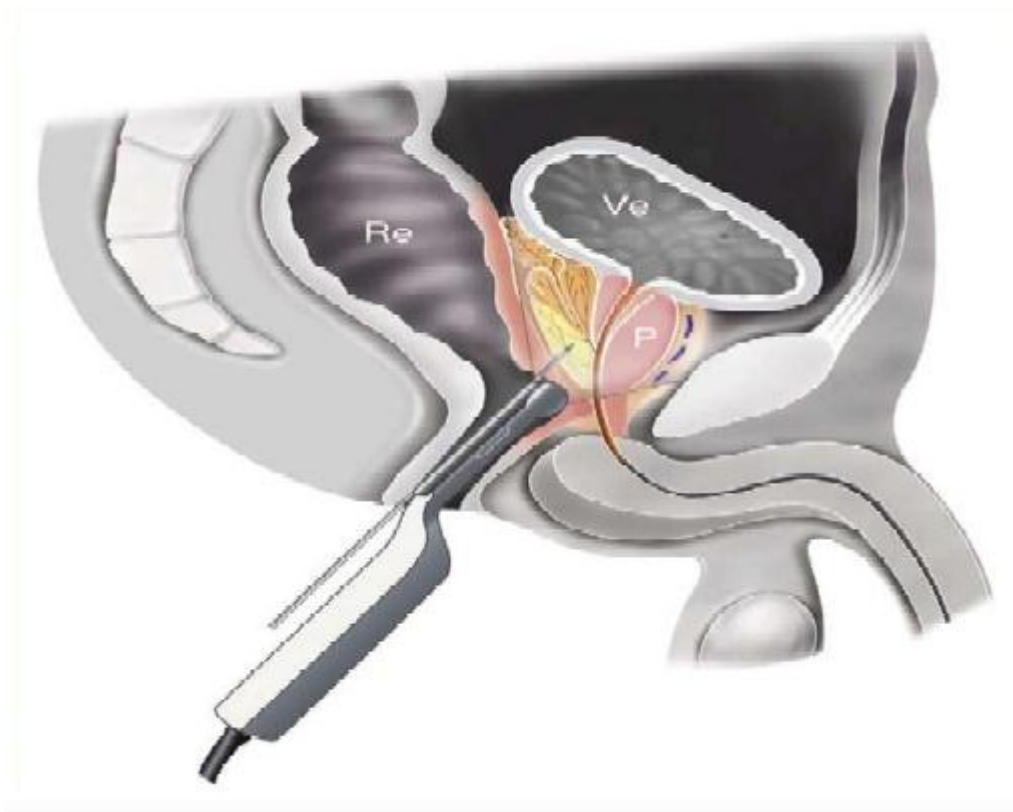


Figure 13 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Ve : vessie.

a. Indications

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans et qui ont une suspicion clinique et/ou biologique de CaP : anomalie suspecte au TR, élévation du PSA [61].

Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique et de la valeur du PSA.

b. Technique

b.1 Phase de préparation

Cette étape a un double objectif : celui d'informer le patient et celui de diminuer les risques de la biopsie prostatique.

-Information du patient

Une information préalable à l'acte de biopsie doit être délivrée en consultation.

Elle doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des biopsies.

-Recherche de facteurs de risque

Un interrogatoire ciblé permet de rechercher des facteurs de risque et ainsi vérifier l'absence de contre-indications. Il doit rechercher notamment des troubles innés ou acquis (prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires) de la coagulation, des antécédents de prostatites aiguës, une infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital.

b.2. Préparation du patient

Elle a pour objectif de diminuer le risque infectieux.

-Préparation rectale

Le lavement rectal avant les biopsies diminue le risque de bactériémie et de bactériurie. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol® ou d'un suppositoire type Édectyl® est optionnelle [59].

-Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie est recommandée avant les biopsies pour limiter le risque infectieux. Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacine 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte [60].

c. Phase opératoire

Cette étape a également un double objectif : celui d'optimiser la sensibilité diagnostique de la biopsie prostatique et celui de diminuer ses risques.

-Voie d'abord

La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés pour la réalisation des biopsies prostatiques. La voie transpérinéale avec guidage échographique est utilisée en cas d'un accès rectal impossible [62].

-Matériel

La sonde d'échographie endorectale décontaminée et enduite de gel d'échographie stérile est ensuite protégée par une gaine adaptée. Le guide de ponction doit être mis à l'extérieur de la gaine de protection.

L'aiguille de ponction de 18 Gauge est manipulée par un mécanisme à déclenchement automatique. L'avancement de l'aiguille est de 23mm, prélevant une carotte de 17mm [62].

-Analgésie

Une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1 % est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers représentant moins de 10 % des actes : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie rectale, voie d'abord périnéale.

-Modalités de réalisation

Pendant l'examen, le patient peut être placé indifféremment en décubitus latéral ou en position de la taille. L'examen commence par un TR puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection lubrifiée est introduite par voie transrectale.

L'échographie prostatique endorectale permet une analyse complète de la glande

(Dimensions, échostructure et anomalies des contours).

Cette analyse préalable aux biopsies conditionne en partie le protocole de prélèvement. Les biopsies peuvent être réalisées sous contrôle échographique en coupes axiales ou sagittales.

Les carottes biopsiques doivent être conditionnées de façon à pouvoir être clairement identifiées et envoyées au pathologiste avec des renseignements cliniques (données du TR, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase).

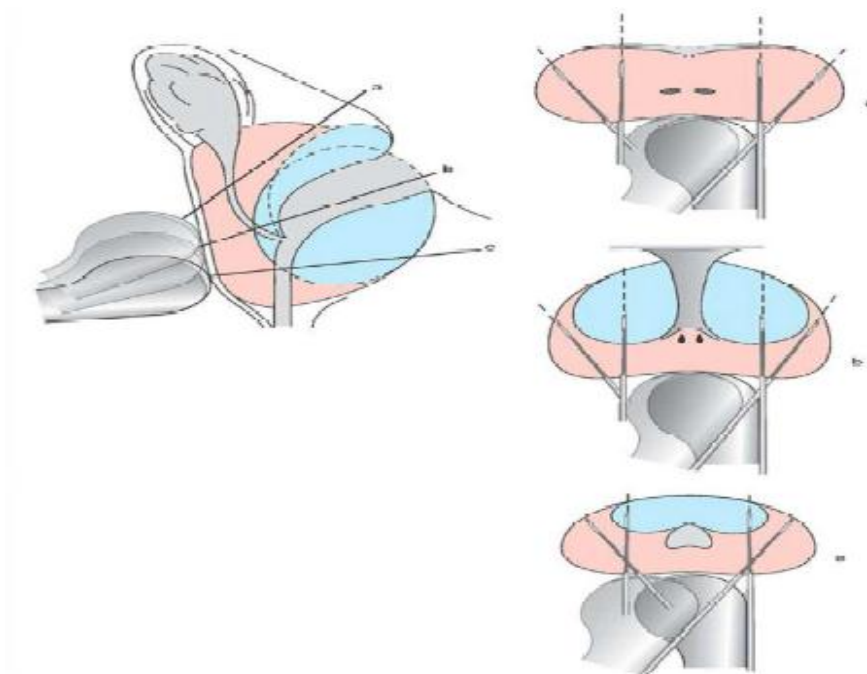


Figure 14 : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontalesobliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les prélèvements se font au niveau de chaque secteur postérieur, à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate, (site médiolobaire) et latéralement (site latéral), suivant l'axe postéro antérieur de la sonde, oblique vers le haut. La sonde est tournée de 180° sur son axe pour biopsier

le lobe controlatéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en rose). Les biopsies médiolobaires prélèvent la zone périphérique et la zone de transition antérieure (en bleu).

-Protocoles de biopsies

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du TR, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies [63].

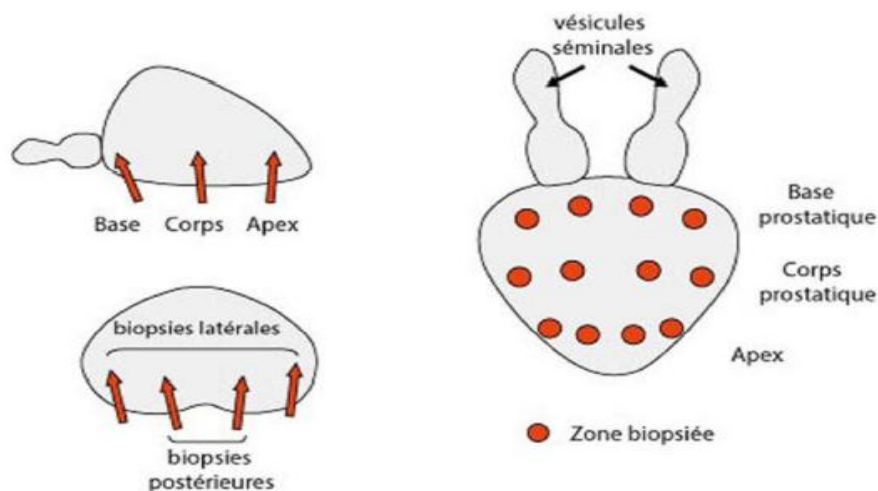


Figure 15: schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement En l'absence d'anomalie clinique (stade T1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM),

Après la séance de biopsie, on prévient le patient des risques possibles de saignement par l'anus ou la verge pendant les quelques heures suivant l'examen. On lui recommande également de signaler tout accès fébrile ou saignement persistant.

Les informations fournies par l'examen anatomopathologique sont :

- Le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent)
- Le nombre de biopsies envahies et leur siège
- La longueur du cancer

- Le score histopronostique de Gleason
- L'extension du cancer en dehors de la prostate (si tissu périprostatique observé) : oui/non
- L'infiltration périnerveuse : oui/non

Un adénocarcinome plus ou moins différencié est constaté dans 95 % des cas. Il se développe à partir de la zone périphérique (75%) ou de la zone de transition (25%). Les adénocarcinomes font preuve d'un grand polymorphisme architectural et cytologique. La différenciation, définie selon le score de Gleason, a une valeur pronostique importante [7].

1.3.3. Diagnostic de certitude :

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

1.3.4. Bilan D'extension :

a. Echographie prostatique :

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du CaP. Elle est utilisée avant tout pour l'évaluation du volume prostatique et reste l'examen de référence pour la réalisation des biopsies de la prostate.

b. L'IRM pelvienne : siège étendu du cancer (capsule, vésicule séminale et ganglionnaire)

Les signes de franchissement capsulaire sont l'oblitération de l'angle prostatorectal, l'asymétrie des pédicules vasculaires et nerveux latéraux, l'irrégularité de la capsule en regard de la tumeur. La spécificité de cet examen est de l'ordre de 85% comparable à celle de l'échographie endorectale mais sa sensibilité supérieure à 90% dans des mains expérimentées prend sa place largement devant l'échographie [7]

L'extension aux vésicules séminales est identifiée par une diminution de l'hypersignal normal en T2.

L'IRM prostatique fonctionnelle doit être multiparamétrique et associe les séquences morphologiques T2 (plans axial et sagittal) aux séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion

Indications de l'IRM :

- Détection tumorale après une première série de biopsies négatives

En cas de suspicion clinique ou biologique de CaP, la réalisation d'une IRM avant des nouvelles biopsies prostatiques permet d'orienter les prélèvements sur les zones considérées comme suspectes.

- Détection tumorale avant une première série de biopsies

La détection tumorale par IRM avant une première série de biopsies est en cours d'évaluation.

- Planification thérapeutique

La cartographie tumorale obtenue peut aider à la planification du traitement avant chirurgie (mode de dissection, préservation ou non des bandelettes), avant RT (franchissement de la capsule, envahissement des vésicules séminales), avant thérapie focale (contourage des lésions, évaluation précoce et tardive du traitement) ou dans le cas d'une surveillance active (éliminer une lésion agressive, monitoring des patients).

Résultats de l'IRM : données indispensables dans le compte rendu radiologique

Outre l'identification des zones suspectes de cancer, le compte rendu doit citer et identifier le siège des lésions selon un schéma spécifique et donner le score ESUR (de suspicion tumorale) [7].

b. TDM :

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

c. La scintigraphie osseuse

Du fait de la fréquence de la dissémination osseuse, la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au Technetium-99 est l'examen de choix pour la détection des métastases osseuses d'origine prostatique : son taux de faux négatifs est de l'ordre de 1 %. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition des métastases visibles à la radiographie. Dans l'évaluation initiale de la maladie, elle est indiquée dans tous les cas de douleurs osseuses, mais également très largement pour les patients dont le taux de PSA est supérieur à 10ng/ml. En dessous de ce taux, les fréquences observées de métastases osseuses sont inférieures à 3% [65].

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de préciser les indications thérapeutiques. La tumeur est ensuite systématiquement « classée » à l'aide de la classification TNM.

d. Le système TNM de la classification du cancer de la prostate :

Il est réalisé à la lumière des données cliniques imageriques, biologique et histologique du cancer

Classification TNM du cancer de la prostate 2010 non modifiée en 2014 [7]

T Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée

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

N Ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire < OU = 0,2 cm (optionnel)

Métastases à distance

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance

- M1 : métastases à distance

M1a : atteinte des ganglions non régionaux

M1b : atteinte osseuse

M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Classification pathologique (pTNM)*

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale

- pT2 : tumeur limitée à la prostate

pT2a : tumeur limitée à un demi- lobe ou moins

pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi- lobe, mais pas des 2 lobes

pT2c : tumeur bilatérale

- pT3 : extension extra prostatique

pT3a : extension extra prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical**

pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale

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

* pas de classification pT pour le stade T1

R Reliquat tumoral postopératoire

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée

- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)

- R2 : reliquat tumoral macroscopique [7].

Classification de D'Amico : toujours valable depuis 1996

- Faible risque :

PSA \leq 10 ng/ml (et)

Score de Gleason \leq 6 (et)

Stade clinique T1c ou T2a.

- Risque intermédiaire :

PSA entre 10 et 20 ng/ml (ou)

Score de Gleason 7 (ou)

Stade clinique T2b.

- Risque élevé :

PSA $>$ 20 ng/ml (ou)

Score de Gleason $>$ 7 (8, 9 ou 10) (ou)

Stade clinique T2c.

Une distinction existerait au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3+4 et les tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [7].

1.4. Moyens Thérapeutiques actifs du cancer localisé de la prostate:

1.4.1. Prostatectomie radicale : (Rétropubienne ou périnéale)

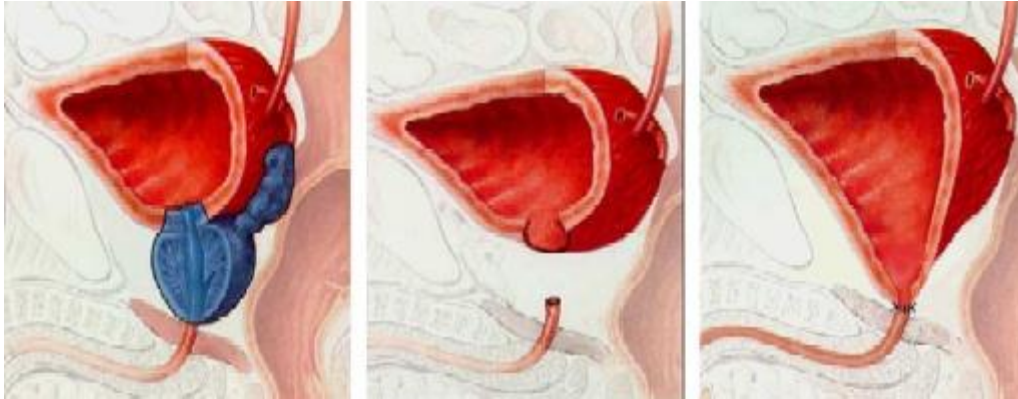


Figure 16: Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale

La première PR pour cancer a été réalisé par voie périnéale en 1902. En 1945, Millin décrivait la voie d'abord rétropubienne de la prostate. Ce n'est qu'en 1983, soit 38 ans après, que Walsh a défini de manière beaucoup plus précise et reproductible les bases de cette chirurgie qui était restée jusqu'alors confidentielle et à très haut risque hémorragique [64].

Sa technique reposait sur étude anatomique précise du sphincter urétral et des bandelettes vasculo-nerveuses où cheminent les nerfs érecteurs, expliquant leur rapport avec la prostate et l'urètre et la manière de les préserver. La PR correspond à l'ablation totale de la glande prostatique mais également des vésicules séminales situées à sa base. Une fois la glande prostatique retirée, une anastomose est réalisée entre la vessie et l'urètre.

La prostatectomie radicale est le traitement le plus ancien à visée curative des cancers de la prostate à un stade localisé. Elle est généralement associée à un curage ganglionnaire iléo-obturateur. La mortalité est quasi nulle (< 1 %). La plus

importante des complications tardives est l'incontinence urinaire de degré variable < 25% légère à totale [64].

La dysfonction érectile est l'autre complication tardive majeure dont l'incidence varie avec de nombreux facteurs, en particulier l'âge et la possibilité de conserver les nerfs érecteurs (en moyenne 50 à 60 % d'impuissance) [7].

1.4.2. Radiothérapie :

a. La radiothérapie externe :

Elle peut être utilisée en première ligne (à visée curative) ou bien en postopératoire soit à titre adjuvant soit lors d'une récurrence locale diagnostiquée (elle est dite RT de rattrapage).

La toxicité aiguë, constante, est principalement urinaire avec une pollakiurie et une dysurie, une rectite et une diarrhée. Cette toxicité chez certains malades est réversible en quelques semaines après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de rectorragies (5 à 10 %) pouvant nécessiter un traitement local, de sténose urétrale (moins de 5 % des cas), d'hématurie ou de pollakiurie avec une vessie de petit volume (moins de 5 % des cas) [7].

La mortalité est nulle et l'incontinence est peu fréquente par rapport à la PRR < 12%. Dans 40 à 60% des cas il apparaît une impuissance qui s'installe progressivement en quelques années.

b. La curiethérapie

Son indication est réservée à des formes de bon pronostic (T < 2b, Gleason < 6, PSA < 10ng/ml), avec un volume prostatique de moins de 50cm³.

Les effets secondaires sont retardés de quelques semaines, à type de difficultés mictionnelles et de douleurs pelviennes. Les risques d'incontinence sont très faibles < 11% et seulement 20 à 28% des patients présentent une DE séquellaire dans les années qui suivent le traitement [7].

1.4.3. Hormonothérapie :

Elle est réservée aux sujets multi-tarés âgés de plus de 75 ans avec découverte fortuite d'un CaP. Le CaP est androgénodépendant dans 80 % des cas. La diminution de l'action des androgènes peut être obtenue par plusieurs voies. Les analogues de la LH-RH ont remplacé la castration chirurgicale pour la suppression des sécrétions testiculaires de testostérone. Les oestrogènes ne sont plus prescrits en raison de leurs complications cardiovasculaires. Les antiandrogènes (stéroïdiens ou non) bloquent au niveau cellulaire l'action des androgènes. Ils sont parfois utilisés conjointement aux analogues de la LHRH pour obtenir un blocage androgénique complet. Les effets secondaires des traitements hormonaux sont l'impuissance avec baisse de la libido et les risques thrombo emboliques [7].

L'hormonothérapie est indiquée également à titre adjuvant associée à une RT locale pelvienne après échec biologique et augmentation progressive du PSA annonçant l'arrivée des métastases.

1.4.4. Suivi thérapeutique :

Après un traitement à visée curative, la surveillance du patient est indispensable afin d'évaluer l'efficacité du traitement (Résultats carcinologiques et fonctionnelles) et sa toxicité. Après une prostatectomie ou une irradiation, la récurrence tumorale peut se traduire par une élévation du PSA, une anomalie locale (au TR) ou une évolution métastatique (clinique, biologique ou morphologique). En conséquence, la surveillance repose sur l'examen clinique et le TR.

Le TR sera biannuel à la recherche d'une anomalie pelvienne, péri cicatricielle ou d'une modification de volume et de consistance de la prostate après irradiation. Le dosage du PSA sera systématique selon le calendrier suivant.

Après une prostatectomie le PSA doit être indétectable (<0,1ng/ml). Le premier dosage sera effectué 2 à 3 mois après la prostatectomie puis il sera trimestriel pendant les 2 premières années, semestriel pendant les 5 années suivantes puis annuel si le taux reste indétectable.

2. Evaluation du risque de récurrence

La PR est un traitement de choix pour les patients avec CaP localisé qui a montré son efficacité en termes de réduction du risque de mortalité par CaP.

Après une PR, une surveillance étroite est systématique devant le risque de récurrence, celle-ci est définie par une élévation du PSA, une anomalie locale (au TR) ou une évolution métastatique.

La détermination du risque de récurrence n'est pas simple. Dans ce sens, sont discutés trois facteurs de risque principaux dits facteurs pronostiques ; le taux du PSA, GS, et le stade clinique. Cependant il existe des sous-groupes liés à un risque élevé de récurrence : l'invasion des vésicules séminales, les marges chirurgicales positives, le stade anatomopathologique et l'extension extra prostatique.

D'autres facteurs connus comme facteurs modifiants, semblent avoir un effet sur la récurrence tel que l'Age, la race, l'invasion péri neurale, volume tumoral, la densité micro vasculaire et la ploïdie de l'ADN tumoral. [66]

Tableau II : Caractéristiques et valeur pronostique des différents facteurs de risque de récurrence. [67]

Facteurs de risque	Importance Pronostique
Score de Gleason	<ul style="list-style-type: none"> - Facteur pronostique bien établie. - GS : 8-10 Facteur de mauvais pronostic.
Marges chirurgicales positives	<ul style="list-style-type: none"> - Prédicteur indépendant de récurrence biochimique - Sa puissance pronostique reste controversée en analyses multivariées.
Extension Extra prostatique	<ul style="list-style-type: none"> - Facteur pronostique bien établie - association significative entre PCM et EEP - Sa valeur prédictive indépendante n'est pas certaine
Invasion des vésicules séminales	<ul style="list-style-type: none"> - sa valeur pronostique a été débattue et est pas encore élucidée - son rôle en tant que facteur pronostique indépendant est controversé - En analyse univariée, il est considéré comme prédicteur de progression - N'a pas de valeur pronostique en analyses multivariées
Invasion péri neurale	N'est pas considéré comme un indépendant et puissant prédicteur de récurrence
Invasion lympho vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> - il est associé à d'autres facteurs pronostiques - son rôle indépendant dans la récurrence de la maladie est controversé

	- A une valeur pronostique non significative en analyse multivariée.
PSA	<ul style="list-style-type: none"> - Le prédicteur le plus puissant de métastases - il est fortement corrélé avec la progression clinique et la mortalité spécifique du CaP. - Evaluation du risque ne devrait pas être basée sur PSA-DT uniquement.

D'Amico a ainsi proposé une classification des formes localisées de CaP en fonction de leur risque évolutif. Cette classification fait référence aujourd'hui [7]. Elle s'appuie sur les 3 facteurs pronostiques que nous venons de voir. Elle établit 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé.

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

Le cancer de la prostate localisé à faible risque :

- Valeur du PSA (ng/ml) : ≤ 10 (et)
- TNM : $\leq T2a$ (et)
- Score de Gleason : ≤ 6

Le cancer de la prostate à risque intermédiaire :

- Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20 (ou)
- TNM : T2b (ou)
- Score de Gleason : 7

Le cancer de la prostate localisé à risque élevé :

- Valeur du PSA (ng/ml) : > 20 (ou)
- TNM : \geq T2c (ou)
- Score de Gleason : \geq 8

IV. L'OBJECTIF DE LA THESE

IV. L'Objectif de la thèse

L'objectif principal de cette étude était de mettre le point sur la prise en charge des marges chirurgicales positives après prostatectomie radicale pour cancer localisé de la prostate.

L'objectif secondaire était de définir les patients à surveiller et les patients nécessitant un traitement adjuvant après prostatectomie radicale pour cancer localisé de la prostate.

V. MATERIEL ET METHODES

V. MATERIELS ET METHODES

1. Matériels :

Notre étude comporte un effectif de 345 patients qui avaient subi une PR associée à un curage ganglionnaire, au service d'urologie de l'HMIMV de Rabat entre janvier 2001 et janvier 2014. Tous les CaP localisés avaient été diagnostiqués suite à la découverte d'une anomalie au TR et/ou un PSA jugé élevé soit par rapport à l'âge du malade soit par rapport au volume de la glande prostatique. Nous avons exploité les dossiers des malades via la fiche d'exploitation suivante :

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

Nom :

Prénom :

Age :

Origine ethnique :

Maghrébine

Africaine noire

Antécédents :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Taux de PSA au moment du diagnostic :

<4ng/ml

entre 4- 10ng/ml

entre 10-20ng/ml

entre 20-25ng/ml

Stade pathologique (pTNM) à l'analyse définitive de la pièce :

pT2a

pT2b

pT2c

pT3a

pT3b

Score de Gleason définitif :

< 7

≥ 7

Marges chirurgicales :

- Statut des marges chirurgicales :

MCP

MCN

- Nombres de MCP :

1MCP

≥2MCP

- Localisations des MCP :

Apex seul apex + autres sites base + autres sites

Récidive Biologique :

Oui Non

Nature de la récidive :

Locale à distance

Traitement adjuvant ou de rattrapage :

Oui Non

Nature du traitement adjuvant :

Radiothérapie Hormonothérapie

1.1 Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient :

- La présence d'un CaP localisé sur la biopsie, suite à une anomalie au TR et/ou du PSA.
- L'absence d'un traitement néo-adjuvant.
- L'absence de résection antérieure de la prostate.

1.2 Critères d'exclusion :

- La présence d'un CaP localement avancé ou métastatique sur le bilan d'extension.
- Les malades qui avaient refusé la chirurgie, préférant un traitement physique.
- L'âge >75ans, la morbidité répétitive altérant les grandes fonctions physiologiques de l'organisme.

1.3 Population retenue pour l'étude :

Nous avons diagnostiqué et traité 345 hommes entre janvier 2001 et janvier 2014. Le diagnostic de CaP localisé était retenu sur des données cliniques, biologiques et morphologiques (IRM pelvienne, scintigraphie osseuse).

2. Méthodes :

2.1 Schéma de l'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective (cas-témoins) réalisée au service d'urologie de l'HMIMV de Rabat

2.2 Données recueillies :

Le recueil des données a été effectué d'une manière standardisée, adaptée à notre conjoncture sanitaire, à partir des dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques

a. Données préopératoires :

Les données cliniques et paracliniques recueillies étaient les suivantes : l'âge, les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'origine ethnique, le taux du PSA au moment du diagnostic, le Stade pathologique et le GS biopsique.

b. Données postopératoires :

Les données recueillies étaient les suivantes : le taux du PSA post-PR, le statut des marges chirurgicales, leurs nombres et leurs localisations et l'analyse minutieuse des données histologiques de la pièce opératoire (état de la capsule et des VS et l'histologie du curage ganglionnaire) ainsi que la nécessité d'un traitement adjuvant ou de rattrapage.

2.3 Critère de jugement :

- Le critère de jugement principal était la survenue d'une récurrence biologique.
- La récurrence biologique était définie par un taux de PSA ≥ 0.2 ng/ml à 8 semaines après prostatectomie radicale, confirmée sur 2 dosages consécutifs [4].
- La récurrence locale était retenue sur les critères suivants : élévation tardive du PSA (délai >1an), PSADT >6mois, vitesse <0.75ng/ml/an, atteinte capsulaire ou MCP, GS <7.
- La récurrence à distance était retenue sur les critères suivants : élévation précoce du PSA (délai <1an), PSADT <6mois, vitesse >0.75ng/ml/an, invasion des VS et/ou des ganglions, GS >7.
- Les tableaux et les graphiques ont été obtenus à l'aide du Tableur Excel ; et les statistiques ont été réalisées à l'aide du programme SPSS.

VI. RESULTATS

VI. RESULTATS

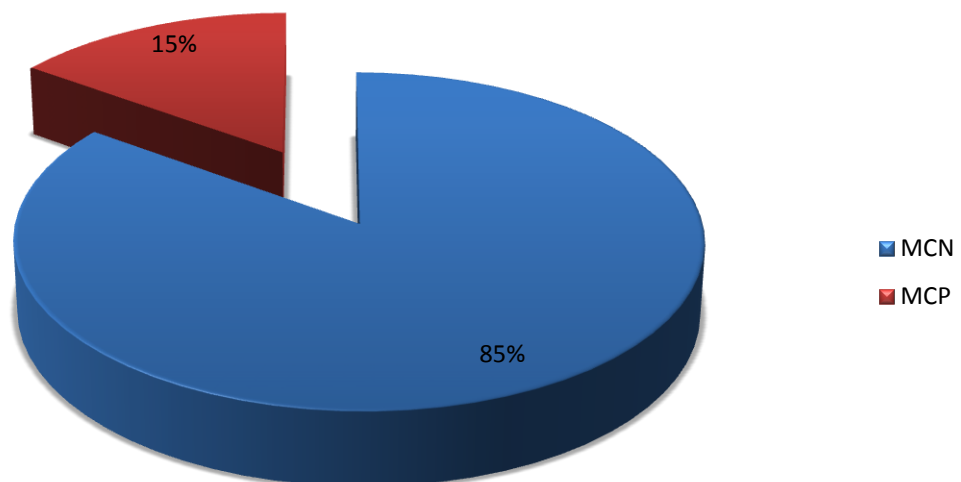
A. Résultats selon le statut des marges chirurgicales :

1. Fréquence des MCP :

Cette étude a inclus 345 patients ayant subi une PR pour un CaP localisé.

Parmi ces malades, 293 hommes avaient des MCN (soit 85%), alors que 52 patients avaient des MCP (soit 15%)

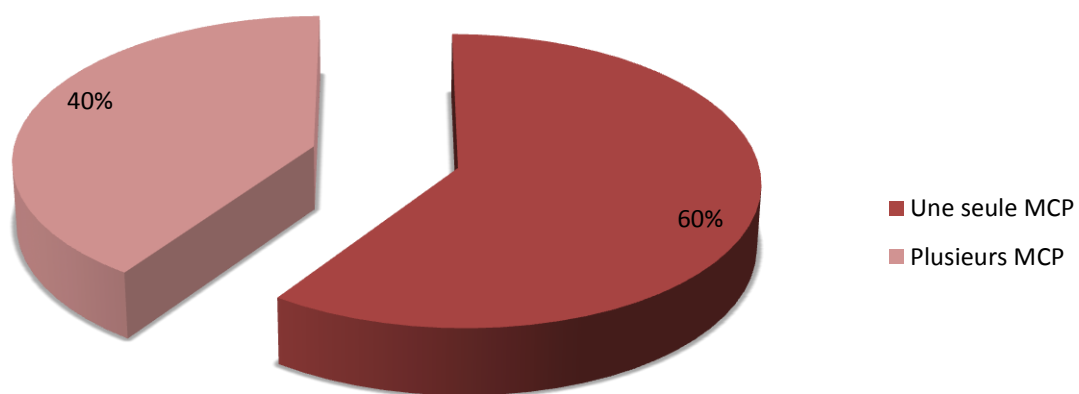
Graphique 1 : Fréquence des MCP



2. Nombre de MCP :

Parmi les patients ayant des MCP, 31 hommes (soit 60%) avaient une seule MCP alors que 21 malades (soit 40%) avaient 2 MCP ou plus

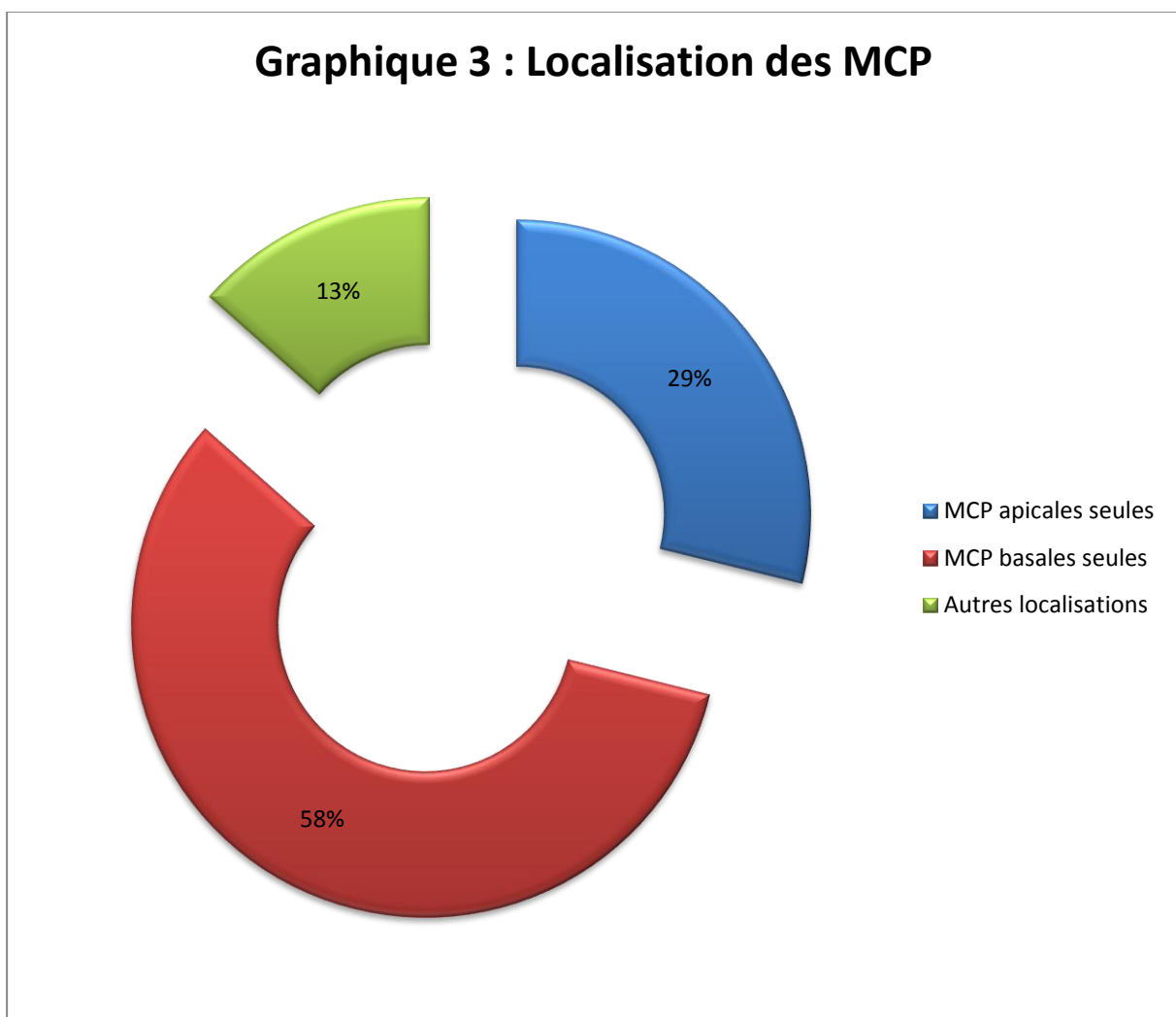
Graphique 2 : Répartition des patients ayant des MCP selon le nombre de site de MCP



3. Localisation des MCP :

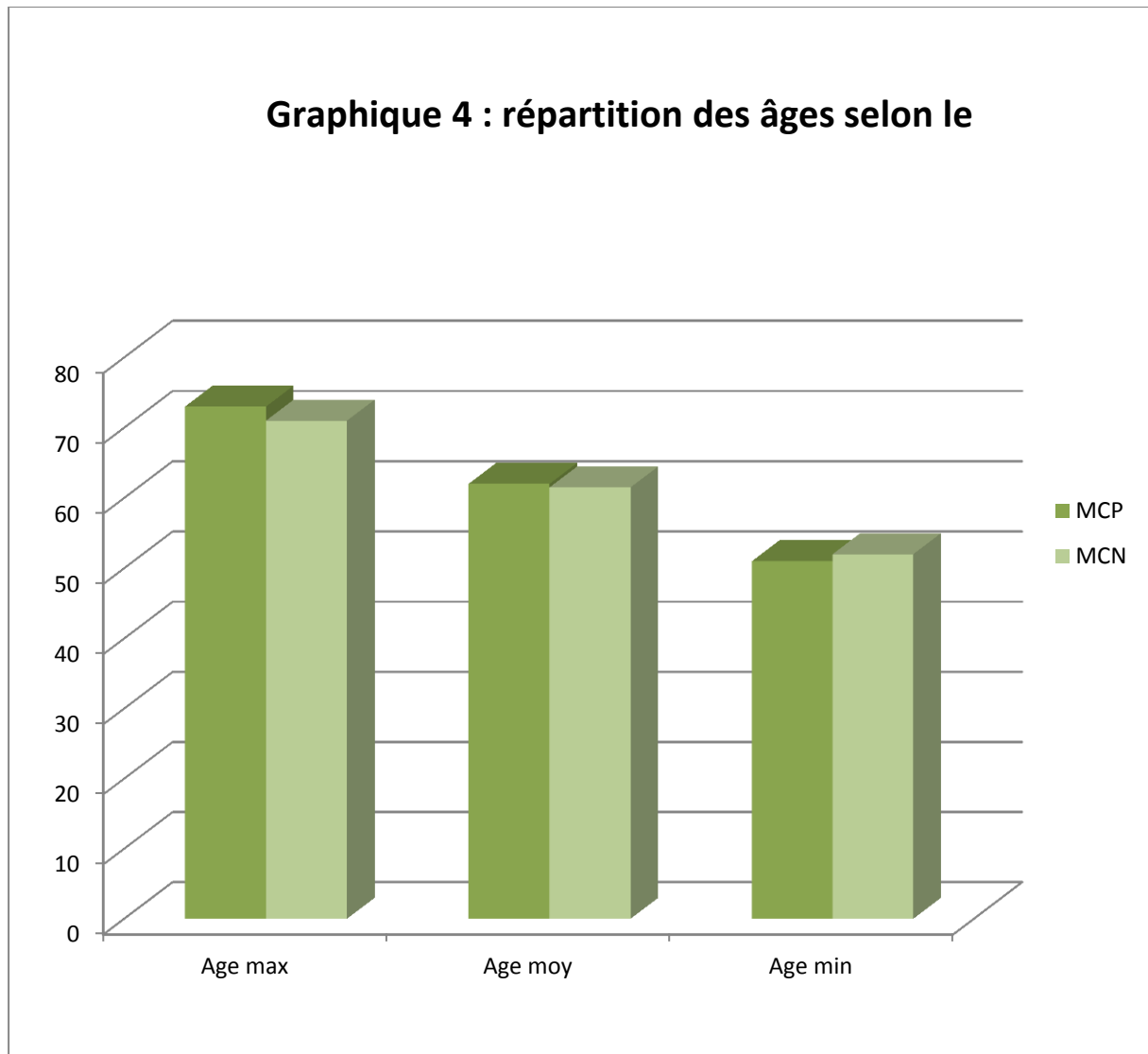
Les patients ayant des MCP ont été divisés en 3 groupes selon la localisation des marges :

- Localisation au niveau de l'apex uniquement : 15 patients (soit 28.84% des MCP)
- Localisation au niveau de la base uniquement : 30 malades (soit 57.70%des MCP)
- Autres localisations y compris ceux combinant une localisation apicale et/ou basale avec un autre site : 7 hommes (soit 13.46% des MCP).



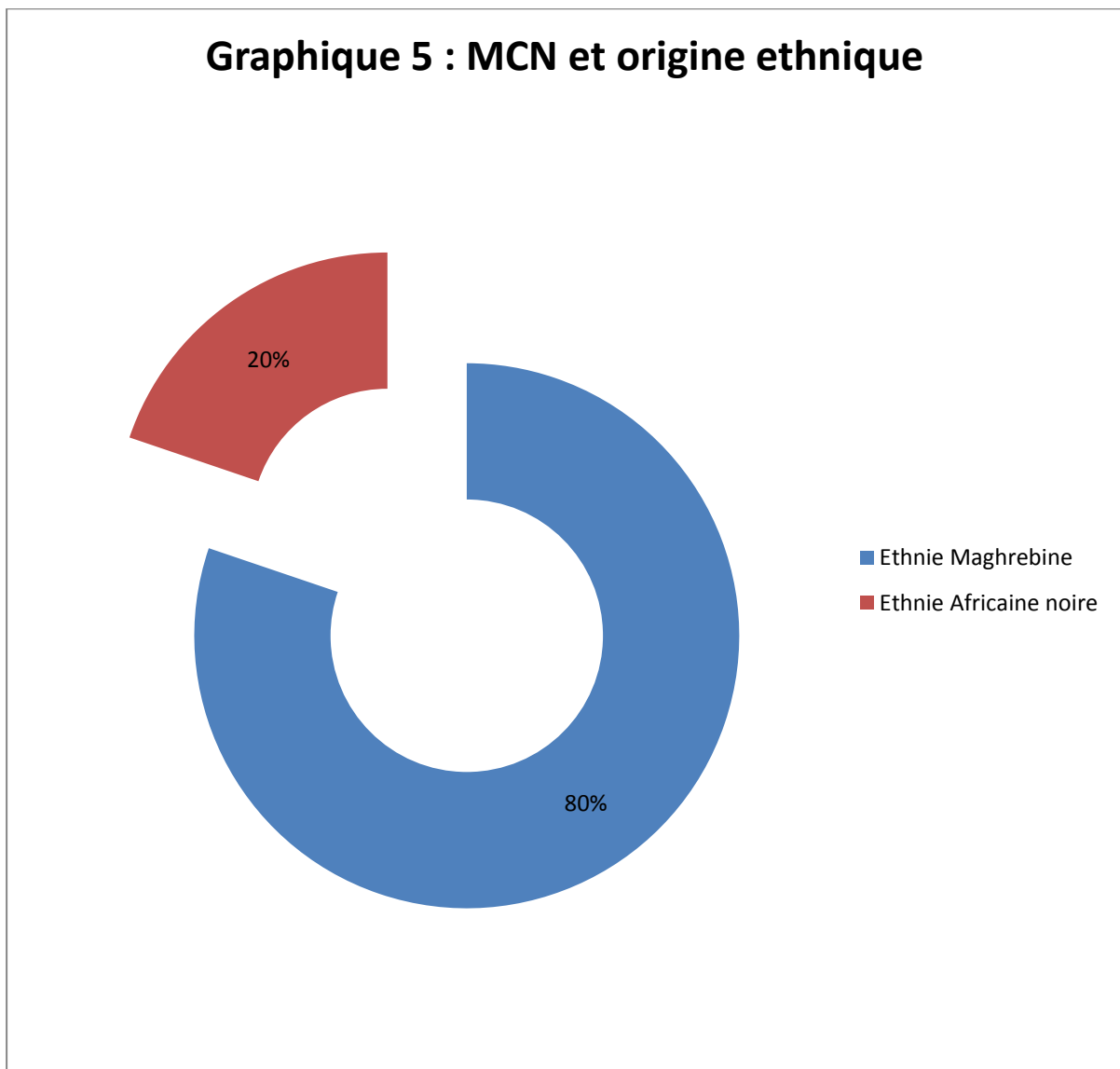
4. Age :

L'âge moyen était de 61.5 ans (de 52 à 71 ans) pour les patients ayant des MCN, et de 62 ans (entre 51 et 73 ans) pour les patients ayant des MCP.

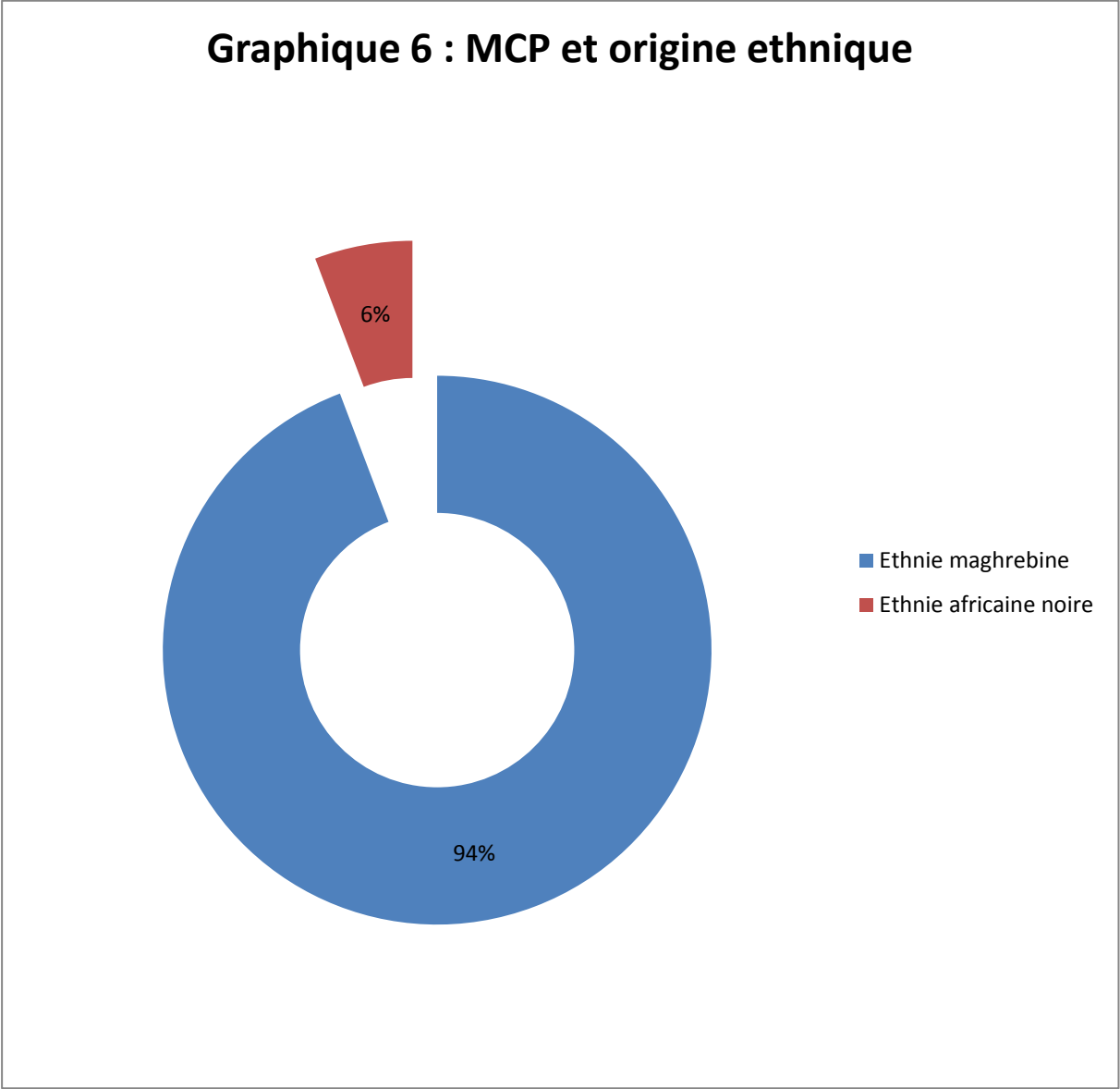


5. Origine ethnique :

- Parmi les patients ayant des MCN, 235 étaient d'ethnie maghrébine (soit 80%) alors que 58 étaient d'ethnie africaine noire (20%)

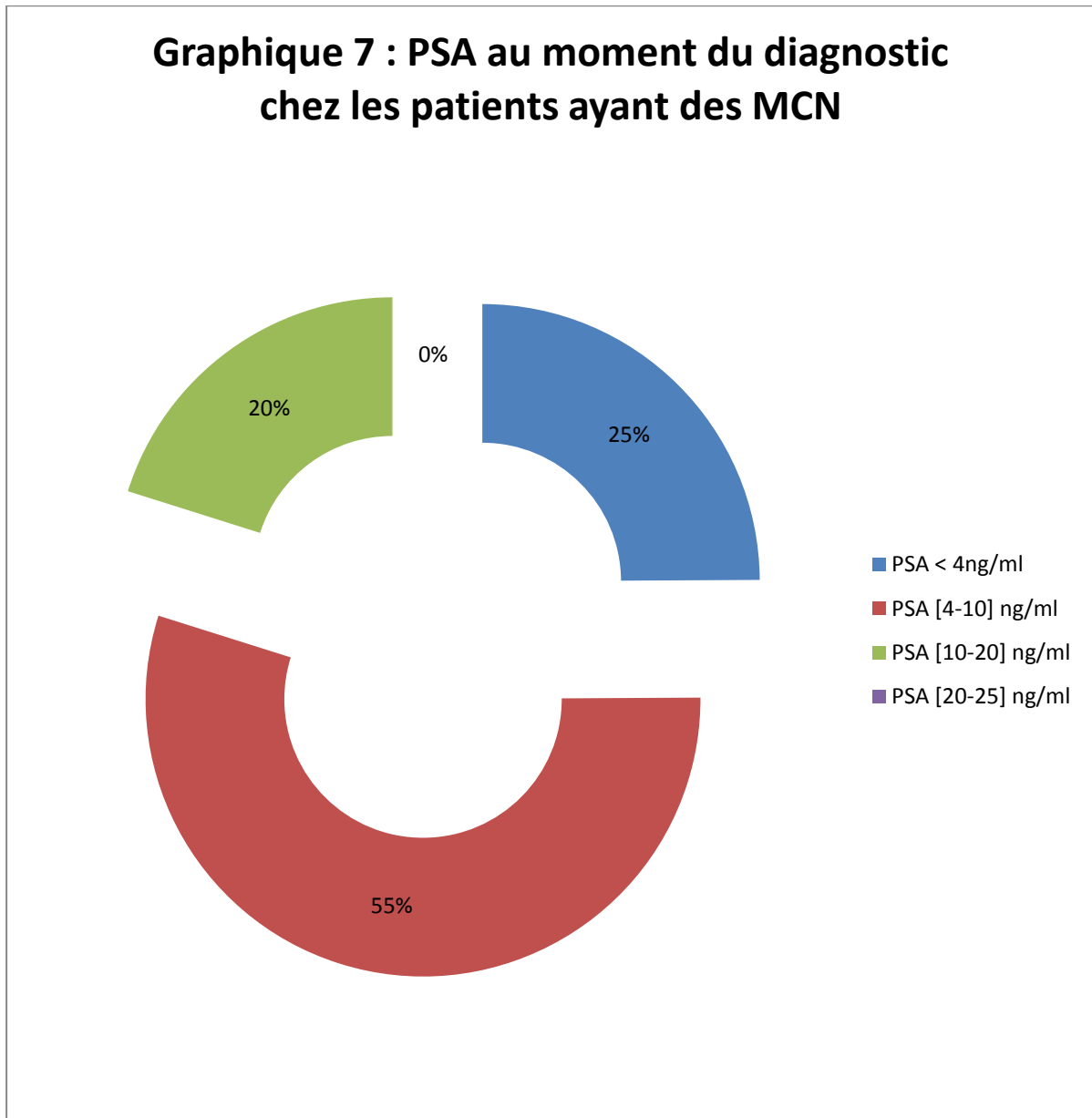


- Chez les patients ayant des MCP, 49 étaient d'ethnie maghrébine (94%) alors que 3 étaient d'ethnie africaine noire (6%)



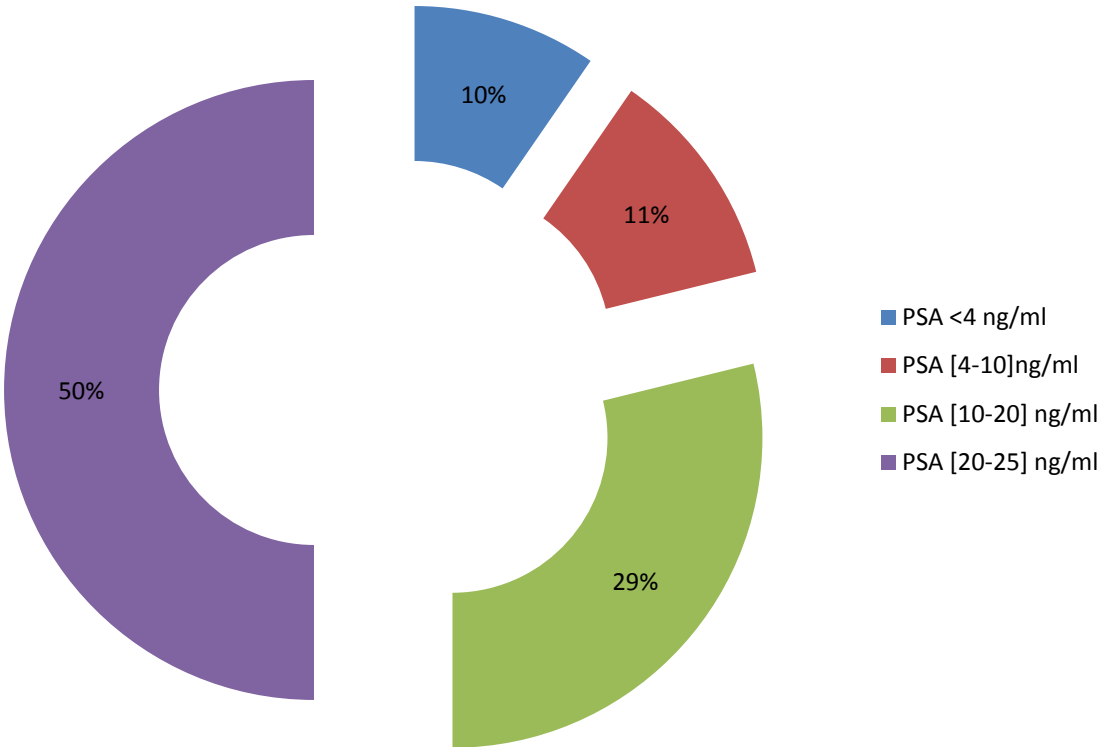
6. Taux de PSAi :

- Chez les patients ayant des MCN, 73 patients avaient un PSAi <4ng/ml, 161 avaient un PSAi entre 4ng/ml et 10ng/ml, 59 avaient un PSAi entre 10ng/ml et 20ng/ml, enfin aucun patient n'avait un PSAi entre 20 et 25ng/ml.



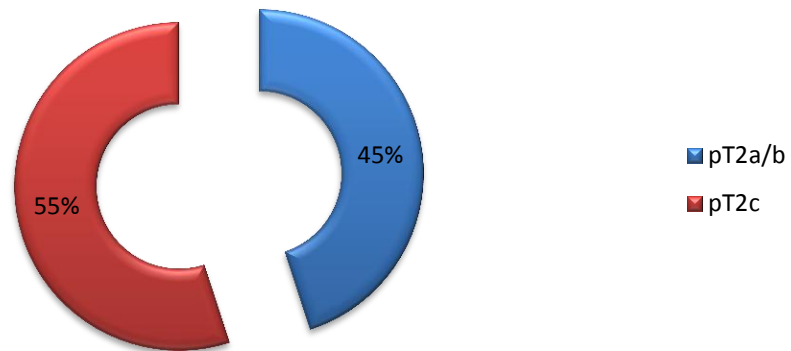
- Chez les patients ayant des MCP, 5 avaient un PSAi < 4ng/ml, 6 avaient un PSAi entre 4ng/ml et 10ng/ml, 15 avaient un PSAi entre 10ng/ml et 20ng/ml et 26 avaient un PSAi entre 20 et 25 ng/ml.

Graphique 8 : PSA au moment du diagnostic chez les patients ayant des MCP

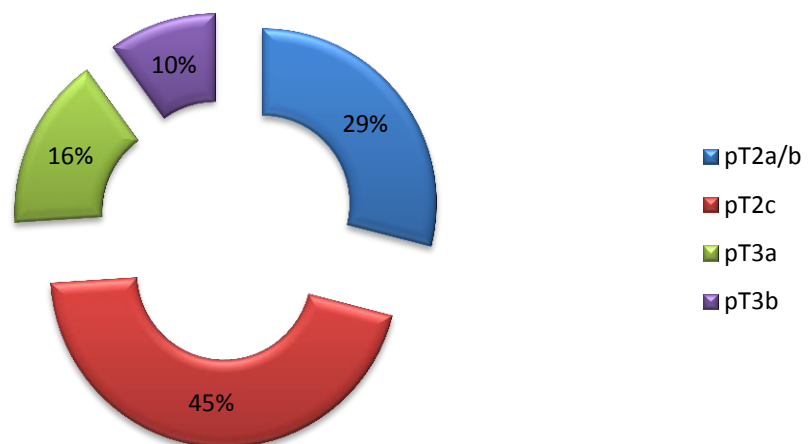


7. Stade pathologique :

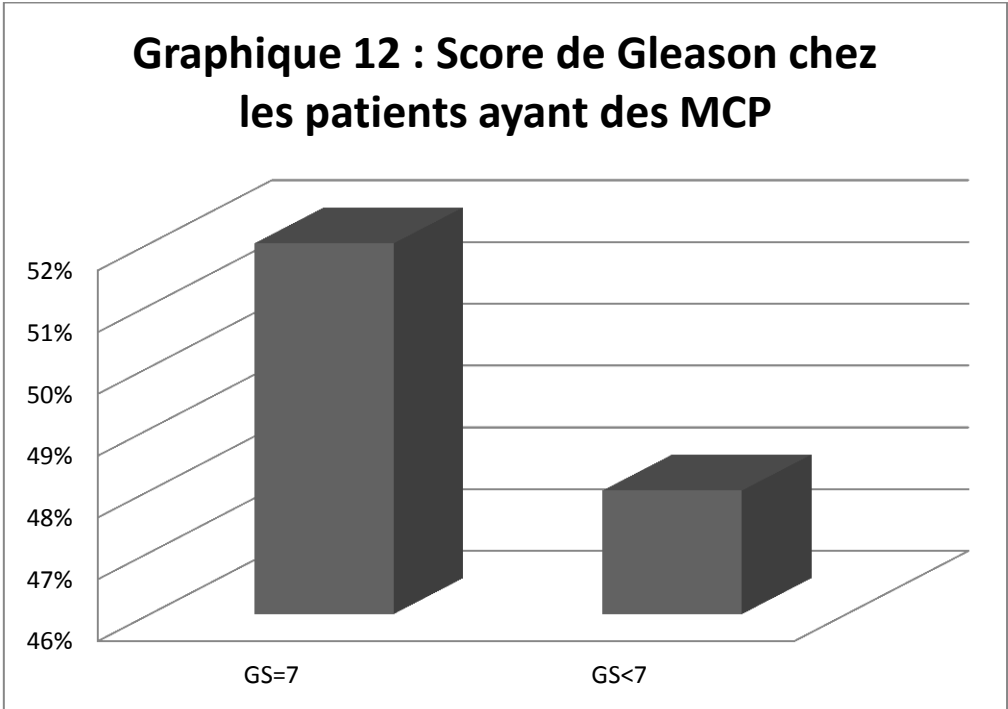
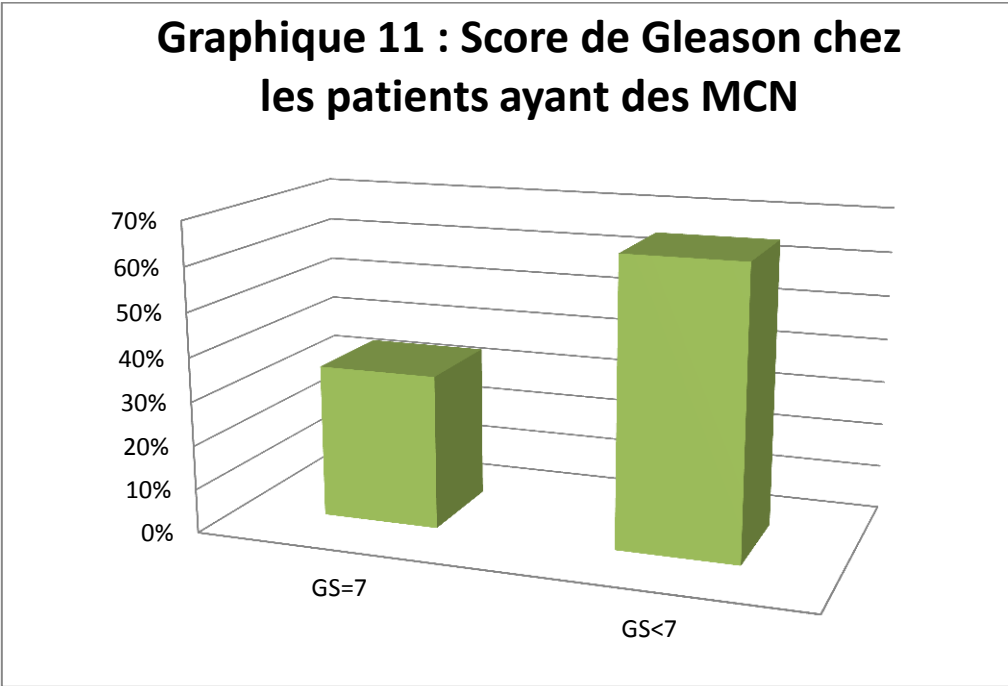
Graphique 9 : stade pathologique chez les patients ayant des MCN



Graphique 10 : Stades pathologiques en cas de MCP

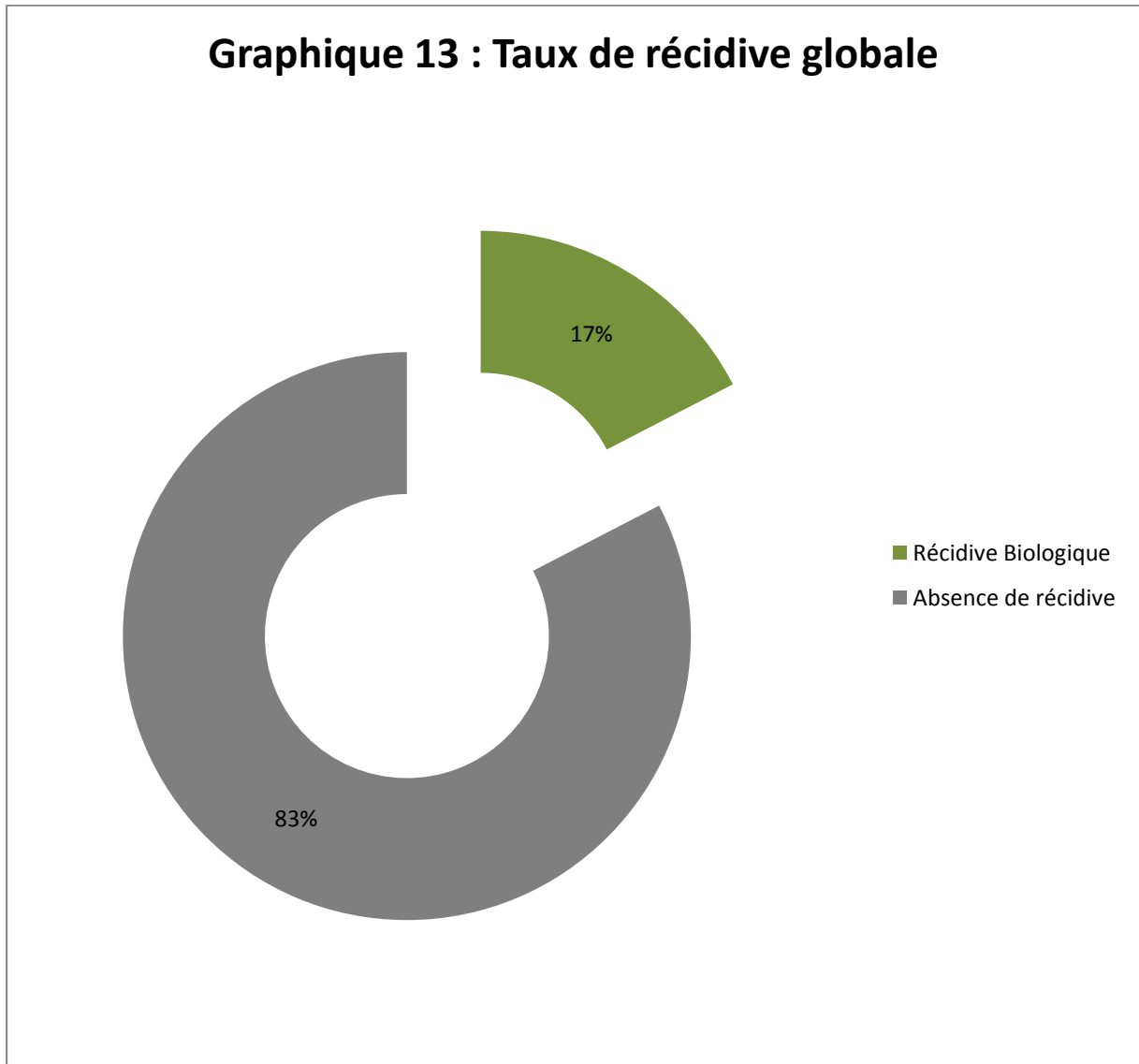


8. Score de Gleason (GS) :



B. Taux de récurrence biologique :

1. Taux de récurrence globale :

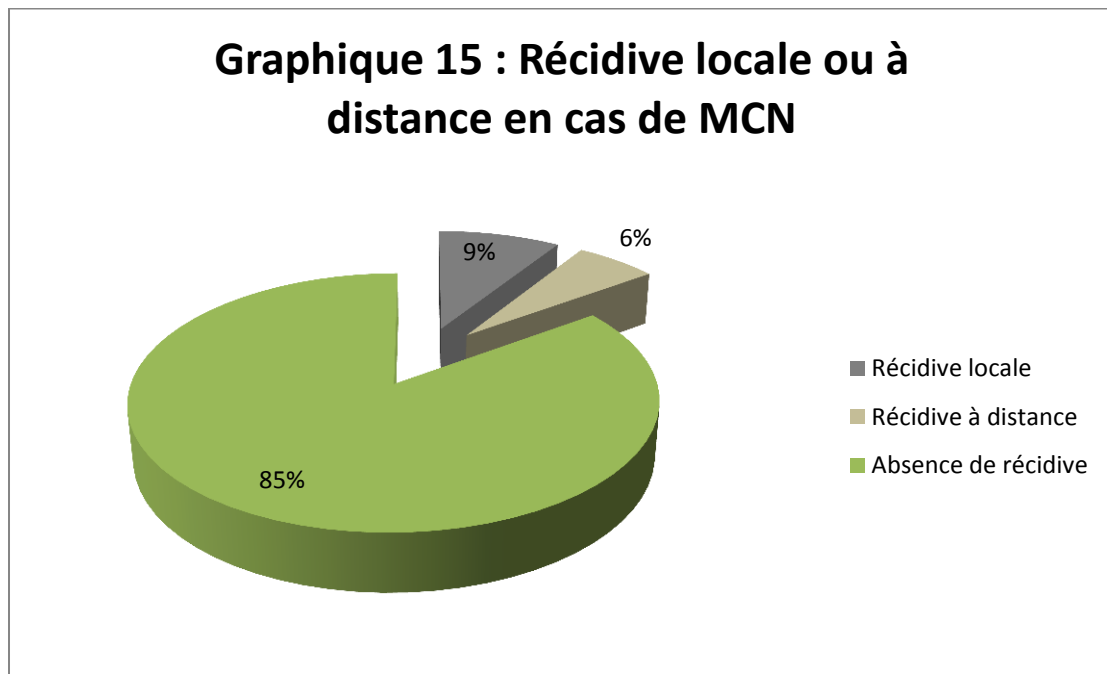
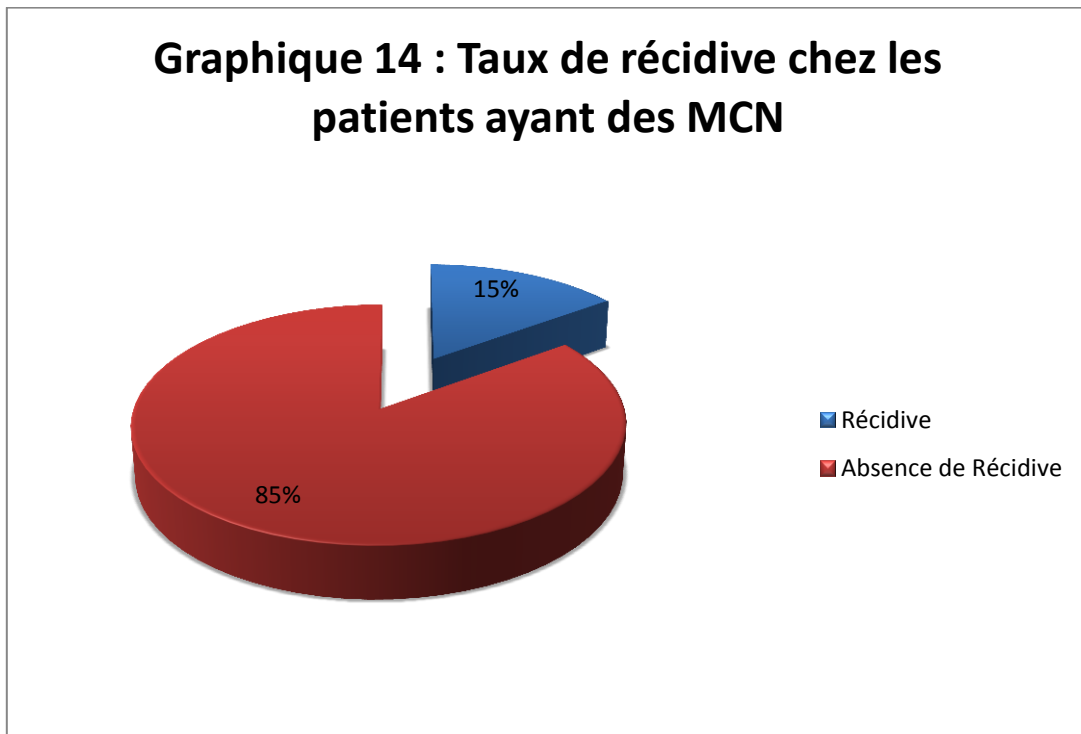


2. Selon l'âge et l'origine ethnique :

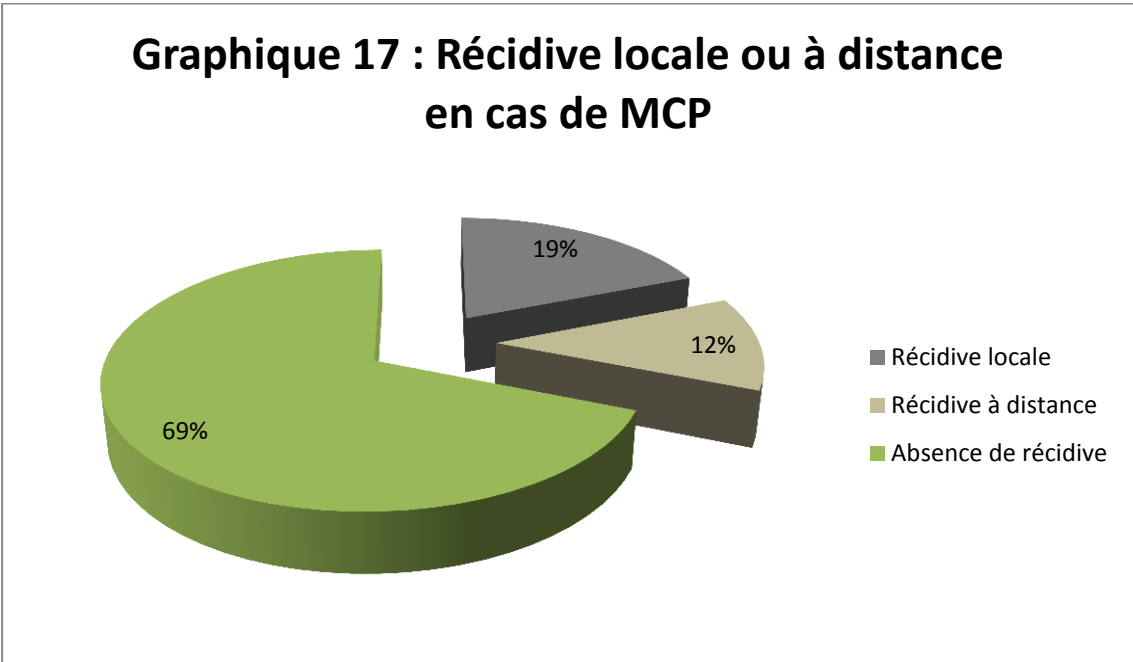
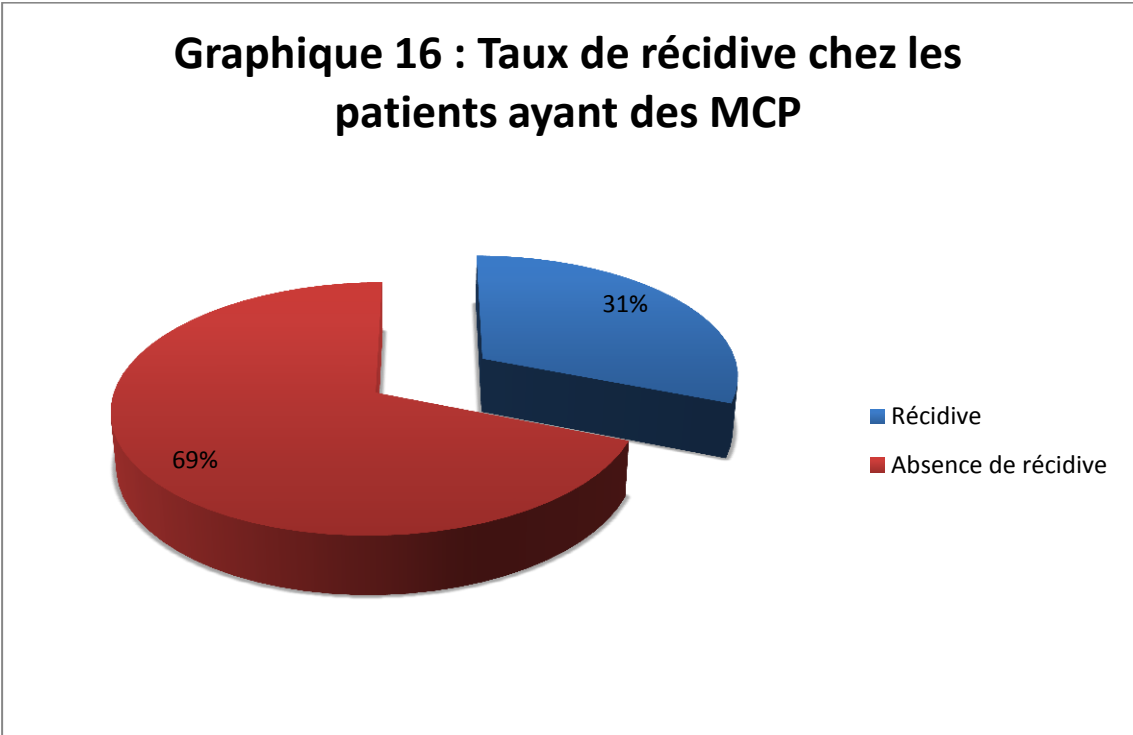
L'âge et l'origine ethnique n'avaient pas d'influence sur le taux de récurrence

3. Selon le statut des marges chirurgicales :

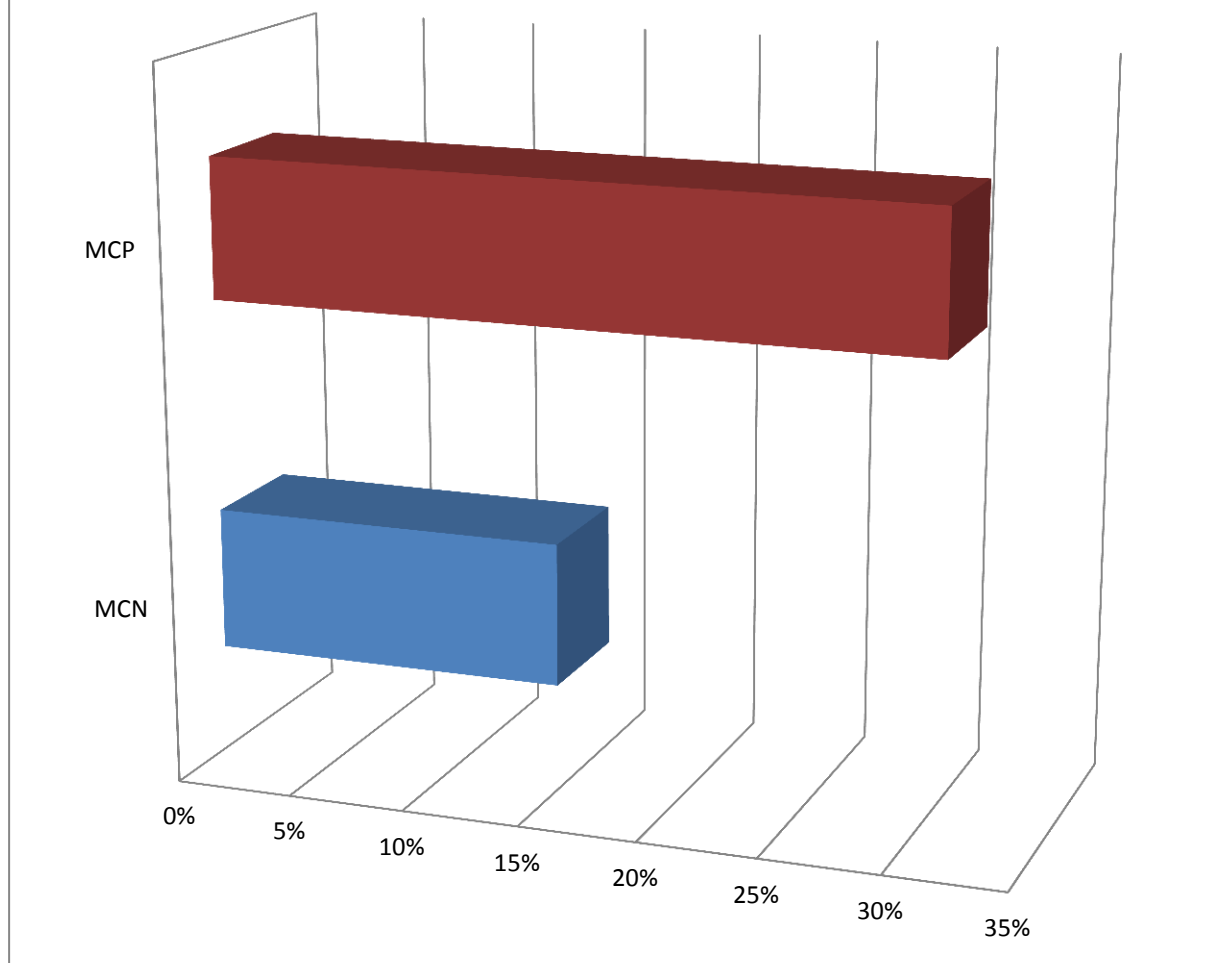
3.1. Taux de récurrence en cas de MCN :



3.2. Taux de récurrence en cas de MCP :



Graphique 18 : Taux de récurrence biologique selon le statut des marges chirurgicales

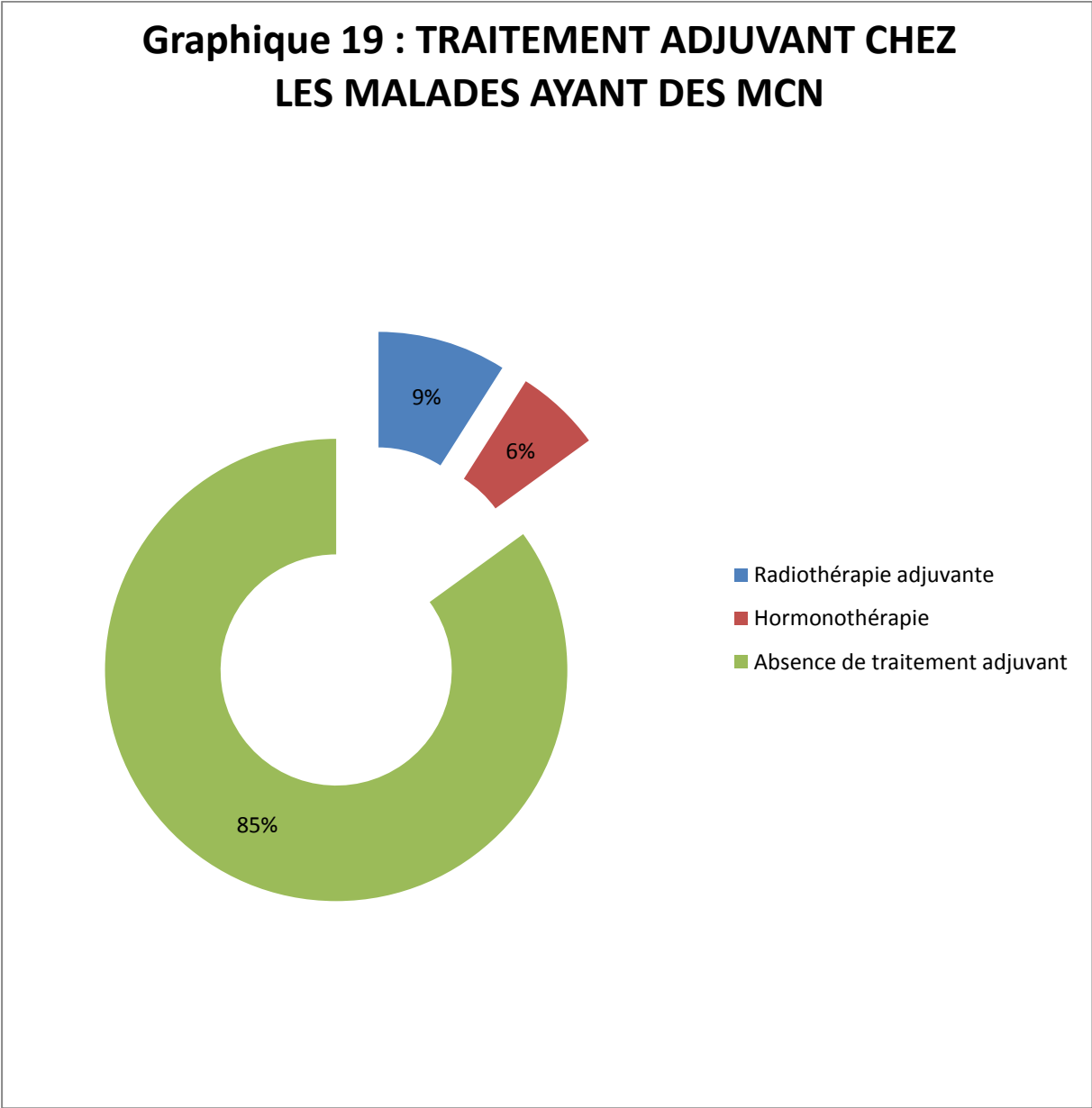


4. Taux de récurrence moyen :

Le taux de récurrence moyen était de 22.7%

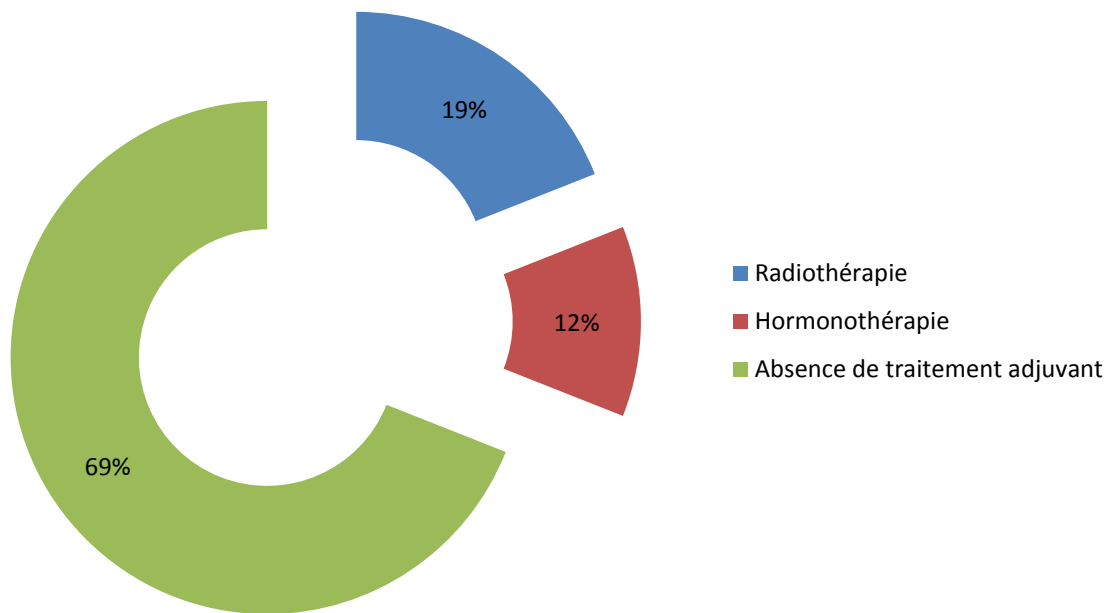
C. Traitement adjuvant reçu selon le statut des marges chirurgicales :

1. En cas de MCN :



2. En cas de MCP :

Graphique 20 : TRAITEMENT ADJUVANT CHEZ LES PATIENTS AYANT DES MCP



VII. DISCUSSION

VII. DISCUSSION

La MCP est définie par la présence de cellules tumorales au contact de la limite d'encre de la pièce de prostatectomie [69]. Elle peut correspondre à deux situations :

- tumeur intra-capsulaire (pT2) : la section chirurgicale est passée dans la capsule et expose la tumeur (MCP inhérente à la chirurgie).
- tumeur extra-capsulaire (pT3) : la section chirurgicale est passée à distance de la capsule mais expose la tumeur (MCP inhérente à la maladie).

Le problème posé par la positivité d'une marge chirurgicale est de savoir (ou de prévoir) s'il reste un résidu tumoral; deux hypothèses sont plausibles :

- la section chirurgicale est passée simplement au contact du périmètre de la tumeur (il pourrait exister ou non un résidu microscopique dans la loge prostatique)
- La section chirurgicale est passée au sein du tissu malin résiduel (ceci prédispose à coup sûr à un résidu tumoral macroscopique dans le pelvis).

La constatation anatomopathologique de MCP après PR est une situation complexe dont la fréquence varie de moins de 10% à plus de 40%, selon le stade pathologique et les opérateurs [70-73]. La conduite à tenir thérapeutique dans cette situation, pourtant routinière, demeure controversée.

Certains auteurs considèrent que les MCP sont un facteur de risque de récurrence surtout locale pour proposer une radiothérapie adjuvante systématique [71-76]. En tenant compte de tous les autres paramètres (PSAi, GS et stade pathologique), le risque théorique de récurrence biologique est 2 à 3 fois plus fréquent que chez les patients ayant des MCN [74]. Cependant, 46 à 50% des patients présentant des MCP ne récidiveront jamais [77].

D'autre part, les recommandations de l'EAU 2014 stipulent que : si la récurrence survient tardivement la radiothérapie de rattrapage donne de bons résultats sur la survie, comparables à ceux de la radiothérapie adjuvante [78-82].

A travers l'étude observationnelle de notre modeste travail, et à la lumière des données de la littérature nous essayerons de clarifier la confusion que suscite la MCP en matière de décision thérapeutique.

L'enjeu de notre travail est de dégager la fréquence réelle des MCP dans les centres pionniers, d'expliquer les raisons de sa survenue, et d'évaluer l'impact de la MCP sur la récurrence biologique ainsi que l'influence des autres facteurs histopronostiques de la pièce opératoire sur l'échec thérapeutique et la récurrence locale ou systémique du cancer.

Nous allons également élucider l'attitude thérapeutique devant une MCP avant de conclure sur les possibilités de prévenir la survenue de celle-ci.

1. Fréquence des MCP :

La fréquence des MCP varie de moins de 10% à 42% selon les séries [70, 73,74, 84, 85].

Représentant plus de 48% des patients opérés dans les années 80 et 90, la fréquence des MCP a chuté de façon spectaculaire dans toutes les séries rapportées depuis 10 ans : Le diagnostic plus précoce, la migration des stades cliniques observés ces dernières années (vulgarisation du PSA comme bilan devant des troubles mictionnels du bas appareil urinaire) et les améliorations apportées aux techniques chirurgicales ont également contribué à cette situation, surtout que cette diminution de fréquence est surtout observée pour les tumeurs intra-capsulaires [72, 86, 87].

Les taux de MCP demeurent stables dans le temps en cas d'extension extracapsulaire (stade pT3), entre 25 à 40% [72, 83]. Le développement du concept de préservation des bandelettes neuro-vasculaires (PNV) et l'exérèse de tumeurs plus agressives (GS entre 7-10) ont contribué à maintenir cette fréquence constante [88].

Dans l'étude longitudinale CaPSURE, Grossfeld, Estham et Scardino ont rapporté des taux de MCP pour le haut risque de D'Amico de 23% à 36% [74].

Les travaux de Blute, Karakiewicz et Hull (rapport de l'EAU 2013) n'ont pas noté de différence significative sur le taux de MCP selon la voie d'abord (open, laparoscopie ou robot-assistée). Les taux étaient respectivement 6 à 9% pour les cancers de bas risque, 13 à 21% pour les cancers de risque intermédiaire et 18 à 39% pour les cancers de haut risque [89].

Dans notre série 15% des patients avaient des MCP.

Tableau III : comparaison des taux de MCP des différentes séries

	Année de publication	Taille de l'échantillon	Recul	Taux de MCP
Grossfeld et al	2000	1338 cas	2 ans	23%
Han et al	2004	9035 cas	12 ans	26%*
Julian et al	2013	1712 cas	7 ans	34,5%
Lee et al	2013	367 cas	2 ans	45,5 %
Blute et al	2013	2518 cas	6 ans	14,5 %*
J.D. Sammon et al	2013	794cas	4,5ans	20,4%
F.Herranz-Amo et al	2016	629cas	7,25ans	26,3%
Notre série	2015	345 cas	7 ans	15%

(* : En moyenne)

Après avoir relaté et élucidé la zone d'ombre concernant le taux de MCP, il devient légitime de poser la question suivante : comment expliquer la présence et la fréquence des MCP ?

La présence de MCP serait due à 2 principaux facteurs: la technique chirurgicale et la sous-stadification induite par l'IRM

1.1. L'influence des techniques chirurgicales et des voies d'abord

Le rapport de l'AUA 2013 sur 5380 PR réalisées dans des centres américains par trois voies d'abord (open, laparoscopie, robot-assistée) (1840 VO, 1190 VL, 2350 VR), concernant des tumeurs intra-prostatiques (pT2), où la marge d'exérèse dépend avant tout du geste chirurgical et où l'influence de la tumeur est de moindre importance, les taux des MCP étaient respectivement de 13,9% ; 16,7% et 19,2%. Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives [90].

Les derniers résultats du MSKCC avaient confirmé ces données sur 1000 patients opérés (681 VO, 319 VL). L'analyse des résultats n'a pas mis en évidence de différence significative sur le taux de MCP (16% vs 19.2% ; $p = 0,53$). Les deux groupes de patients étaient comparables et presque similaires concernant le stade pathologique, le GS de pièce et l'appartenance au groupe de D'Amico [92].

En 2012, BOCCON-GIBBOD rapporte un travail rétrospectif mono-centrique sur 94 patients. Quarante-huit patients opérés par voie périnéale et 46 malades par voie rétropubienne. Le taux de MCP et d'incision capsulaire était significativement plus élevé ($p < 0,05$) pour les patients pT2 opérés par voie périnéale (43%) par rapport à ceux opérés par voie rétropubienne (29%) [91]. La majorité des malades ayant eu des MCP par voie périnéale avaient des tumeurs arrivant à l'apex.

Le rapport de l'AFU 2010 stipule que l'immense majorité des séries de PR par voie rétropubienne rapportent une localisation des MCP majoritairement à l'apex avec des taux oscillants entre 30 et 48% [102, 90, 93]. L'AFU évoque les explications anatomiques et techniques pour expliquer cette localisation préférentielle [90]. L'évolution naturelle du CaP se fait le long des gaines périnerveuses qui sont très

denses à l'apex. Il existe souvent un débord de la lèvre postérieure prostatique au niveau de l'apex ce qui facilite l'expansion du néoplasme à ce niveau. Il n'existe jamais de capsule individualisable au niveau de l'apex.

Le chirurgien a la hantise et l'obsession de préserver au maximum le sphincter strié et une longueur d'urètre suffisante, pour pouvoir réaliser une anastomose entre la vessie et un manchon uréthro-sphinctérien correct.

Concernant la voie laparoscopique, une 2ème localisation préférentielle des MCP au niveau postérolatérale a été constatée.

GUILLOMNEAU et VALLANCIEN rapporte sur 3000 PR par voie laparoscopique 54% de MCP à l'apex, 33% en postéro-latérale et 13% à la base [94].

Le rapport de l'AUA 2014 rapporte un taux comparable de MCP à l'apex (52,4% ; 16.9% à la base et 30.7% en postéro-latéral) sur une série de 8206 PR.

Dans le rapport de l'AFU 2014, comparant les caractéristiques de la MCP au 2ème et au 3ème millénaire; l'apex est le premier site de MCP dans la PR par voie laparoscopique et rétropubienne. Dans la voie périnéale, la base semble être le premier site de marges positives (pratiquée pendant le 2ème millénaire)

1.2. Le coût de la préservation des bandelettes neuro-vasculaires

Dans les années 90, CATALONA avait montré (sur l'analyse des résultats de son centre) que tous les patients avec une EEP dans la région des bandelettes neuro-vasculaires avaient des MCP en cas de préservation de celles-ci [70].

De même, SMITH a rapporté une diminution de 10 à 18% % du taux de MCP après excision large des bandelettes neuro-vasculaires surtout chez les malades à haut risque ou risque intermédiaire de D'Amico [95].

Pour Walsh, le développement de la chirurgie conservatrice des nerfs érecteurs et la PNV favoriseraient la survenue des MCP dans 8 à 17% selon le siège de la tumeur, son EEP et selon le groupe à risque de D'Amico.

En l'absence de malfaçon technique, la pertinence carcinologique de l'intervention ne peut pas être compromise si la tumeur est intra-capsulaire, Chez des patients sélectionnés, naquit la notion de préservation d'une ou des deux bandelettes neuro-vasculaires surtout dans le groupe à bas risque de D'Amico.

BARRE et CHAUVEAU ont rapporté une réduction du risque de MCP postérolatérales de 15 à 4% dans les pT2 et de 43 à 9,6 % dans les pT3 en modifiant la technique de dissection de façon à emporter les bandelettes dans le groupe intermédiaire et haut risque de D'Amico [96].

Stamey et Briganti, dans un travail multicentrique sur la PNV, avaient comparé les résultats des MCP chez 2409 patients opérés avec PNV (1456 bilatérale et 953 unilatérale) versus 4948 patients sans PNV. Le taux de MCP était de : 31% en cas de PNV contre 22% en cas de non PNV ($p = 0,12$).

Dans cette étude, il y avait un bémol flagrant pouvant influencer le taux de MCP : Le groupe sans PNV avait un PSA pré-thérapeutique, un stade clinique, un GS pathologique et un taux envahissement de la capsule statistiquement plus élevés [97].

PALISAAR a également comparé les résultats de deux séries historiques. La première comportait 723 patients avec PNV (unilatérale : 364, bilatérale : 359). La deuxième comptait 620 patients sans PNV. Les taux de MCP étaient équivalents chez les 2 groupes avec ou sans PNV.

L'explication de la majoration du taux de MCP, chez les malades avec PNV, était la suivante : le PSA pré thérapeutique, le stade clinique, le GS et le pourcentage de stade pT3 étaient significativement plus favorables dans le groupe avec PNV [98].

Thorsten Schlomm et al. Ont montré l'intérêt de l'examen extemporané des structures neuro vasculaires adjacentes (Neuro SAFE= Neuro vascular structure adjacente Frozen-section Examination). Cette procédure peut améliorer la chirurgie d'épargne nerveuse, en plus, les patients avec MCP peuvent avoir un pronostic

favorable de MCN par résection secondaire du tissu neuro vasculaire ipsilatéral. [140]

1.3. Sous-stadification imagerie :

L'imagerie classique de la prostate (échographie, TDM) n'a jamais fait la preuve de son intérêt dans le bilan d'extension locale du cancer localisé de la prostate. L'IRM avec antenne endo-rectale et/ou pelvienne de surface (3Tesla) permet d'améliorer la stadification préopératoire notamment sur l'EEP et les VS [99]. Pour l'atteinte capsulaire la probabilité de MCP, la sensibilité de l'IRM rapportée dans le rapport de l'association française de radiologie a été de 67 % et la spécificité de 79% [87]. Il reste néanmoins un taux élevé de faux positifs et une grande variabilité inter-opérateurs surtout que l'IRM est faite en post-biopsique [100].

La place de l'IRM endo-rectale dans le bilan pré-opératoire est encore limitée pour la gestion spécifique du risque de MCP et d'EEP.

Erik Rud et al ont fait une étude randomisée sur un totale 438 patients divisés en deux groupes ; 222 patients avec IRM (IRM) avant la PR pour CaP localisé présentant 23% de MCP et 216 sans IRM (non-IRM) présentant 19% de MCP, la réduction relative et absolue étaient de 15% (0.85; 95% CI, 0.6–1.2) et 4% respectivement (95% CI, -4 to 10; p = 0.4) (p=0,4). En analyse de sous-groupe, IRM ne réduisait pas le taux des MCP chez les T2c-T3c, cependant chez les T1c, la réduction relative et absolue étaient respectivement 41% (0.59;95% CI, 0.4–0.9) et 11% (95% CI, 2–22; p = 0.035) [137]

L'adjonction de la spectroscopie aux séquences dynamiques est en cours de validation pour prédire avec exactitude le risque de MCP en cas de PNV.

D'autres facteurs sont évoqués dans le rapport de l'EAU (2006-2014) pour expliquer la raison de survenue de la MCP :

1.4. La technique de lecture anatomo-pathologique

Si l'inclusion de la pièce opératoire n'est pas faite en totalité (recommandations anatomo-pathologiques de 2006 jusqu'en 2014), la mise en évidence des MCP ne peut être réalisée de manière objective et exhaustive [99]. Il s'agit là d'une des principales causes à la grande disparité des taux de MCP rapportés dans les séries mondiales [73]. Il est estimé que 12% des MCP passeront inaperçus si les sections sont pratiquées tous les 5 mm par rapport aux sections de 2-3 mm, selon la technique de Stanford [101].

Au niveau de l'apex, les difficultés de lecture sont liées à l'axe de section.

EPSTEIN préconise une étude longitudinale sur les 5 derniers mm pour éviter les fausses MCP induites sur des coupes perpendiculaires par phénomène de rétraction de l'urètre [71].

Dans une série de L.C. Fadul et al. de 146 patients, le taux de MCP et EEP étaient de 26% et 16% respectivement avant examen des sections supplémentaires des marges et des tissus extra prostatiques, et augmentaient respectivement à 37% et 20% après étude des lames supplémentaires, d'une autre manière, 29% des cas de MCP et 20% des d'EEP auraient été manqués sans étude de tous les tissus périphériques de la prostate. Dans le même travail, 52% et 38% des cas qui auraient été étiquetés respectivement comme des MCP focales et EEP focale avant examen des sections supplémentaires des marges et des tissus extra prostatiques, s'est avéré qu'ils avaient un caractère extensif. En conclusion ces résultats indiquent l'importance de l'inclusion de tous les tissus périphériques de la prostate pour l'analyse microscopique lorsque les méthodes d'incorporation partielles sont adoptées [139]

1.5. La technique et la dextérité chirurgicale

Dans la série du Baylor Hospital, l'amélioration de la technicité des séniors urologues a permis une diminution de la fréquence des MCP de 24 à 16% puis à 8% au bout de chaque 24 PR réalisées [83].

Dans cet hôpital l'augmentation de la fréquence des MCP au milieu des années 90 était expliquée par la plus grande fréquence de la PNV et par l'évolution de la courbe d'apprentissage [70].

La présence de MCP est indirectement le reflet de la dextérité du chirurgien comme de l'équipe anatomo-pathologique.

Une grande variabilité inter-opérateurs sur la fréquence des MCP a été observée au MSKCC [84] : la fréquence de MCP variait de 10 à 48% selon l'expertise des chirurgiens pratiquant un nombre de PR/an allant de 5 à plus de 100.

1.6. Le stade pathologique en cas de MCP

La fréquence des MCP est d'autant plus élevée que le volume tumoral est important et que le stade pathologique est extra-capsulaire (pT3) sur l'analyse de la pièce opératoire [102]. La présence de MCP pour des tumeurs intra-capsulaires (pT2) demeure une réalité avec des taux variants de moins de 7% à 19% [72, 83, 102]. Cette situation est imputable à la technique chirurgicale donc au chirurgien.

La migration des stades, au moment du diagnostic depuis le milieu des années 90 à l'année 2015, a fait apparaître une plus grande fréquence de stades intracapsulaire, ce qui explique la diminution du taux de MCP dans les séries récentes : stade pT2 : 6-18%, stade pT3 : 19-38% [72, 74, 88,89].

2. Impact des MCP sur la récurrence biologique du CaP localisé :

La recherche de MCN est l'objectif du chirurgien, mais ce facteur à lui seul n'est pas suffisant pour garantir le succès de la PR et l'obtention de PSA indétectable et durable.

Le rapport des sociétés savantes (2006-2014) offre un consensus sur l'influence des MCP sur la récurrence biologique. En effet, les différentes analyses effectuées montrent qu'elles sont systématiquement un facteur indépendant de récurrence biologique non seulement en analyse univariée mais également en analyse multivariée.

La MCP doit être interprétée inséparablement d'autres indices pronostiques :

Le PSAi, le stade pathologique et le GS sont des éléments pronostiques reconnus qui influencent l'évolution post-opératoire des MCP. De nombreuses études ont tenté de savoir si la positivité des marges était un facteur pronostique indépendant de récurrence ou simplement une association à d'autres facteurs plus péjoratifs.

D'AMICO a montré qu'en l'absence d'atteinte des VS ou d'un GS supérieur ou égale à 7, le statut des marges était un facteur prédictif indépendant de récurrence [77]. EPSTEIN a retrouvé la même information dans le cas du GS à 7 [71]. Pour la plupart des auteurs, la présence de MCP est un facteur indépendant de récurrence avec un risque de récurrence biologique multiplié par 2 à 3 [74, 73, 83, 101]. **Cette constatation se confirme dans notre série.**

Dans l'étude longitudinale CaPSURE, Grossfeld et al rapportent que les patients avec MCP avaient plus de récurrence biologique ($p < 0,0001$). Cela se retrouvait en analyse multivariée en prenant en compte d'autres facteurs comme le GS, le PSAi [74]. Le risque de récurrence biologique était 2.6 fois comparant la MCP et la MCN.

Blute et al ont rapporté que le taux de survie sans récurrence biologique était moins important pour les patients avec MCP que pour ceux avec MCN pour un risque intermédiaire de D'Amico (67% versus 84%, $p < 0.001$). En analyse multivariée, les MCP étaient un facteur indépendant de récurrence biologique avec un HR = 1.72 ($p < 0.001$) [90].

Hull et al montrait sur 1000 patients que les MCP en analyse univariée étaient un facteur de récurrence biologique par rapport aux MCN (42% vs 26.4%) de haut risque de D'Amico ($p < 0,0001$).

Dans cette étude les principaux facteurs de risque indépendants de récurrence biologique en analyse multivariée étaient un $PSA > 20 \text{ ng/ml}$, ($p < 0,0001$) comme le $GS > 7$ ($p < 0,0001$), l'invasion des VS ($p < 0,0001$) et l'invasion ganglionnaire ($p < 0,0001$) [89].

Julian Mauermann et al ont montré sur une étude de 1712 patients pT2-4 N0, un taux de MCP de 34,5% (16,4% et 18,1% pour MCP seule et MCP multiples respectivement) , un taux de récurrence globale de 16,4% et un taux de récurrence de 10,9%, 22,1% et 31,1% pour MCN, MCP seule et MCP multiples respectivement, la survie sans récurrence était de 82%, 72%, 59% pour respectivement MCN, MCP seule et MCP multiples ($P < 0,0001$). En analyse multivariée MCP seule et MCP multiples étaient associées à la récurrence biologique mais pas aux métastases. [129]

Lee et al. ont fait une étude sur un échantillon de 367 patients avec un recul de 2 ans. L'incidence de MCP était de 45,5%, le taux de récurrence globale était de 27,5%, Le taux de récurrence spécifique était de 47,3% (45,2 mois) et 11% (82,8 mois) pour MCP et MCN respectivement. Chez le groupe avec pT2 et/ou $PSA < 20 \text{ ng/ml}$ et/ou $GS \leq 7$, MCP était un facteur prédictif de récurrence ($p < 0,001$) par contre chez le groupe avec pT3 et $GCS \geq 8$ et $PSA > 20 \text{ ng/ml}$, MCP n'avait pas une valeur prédictive significative. [130]

Dans notre série, le taux de récurrence biologique en cas de MCP était de 31% ($p=0.011$).

Tableau IV : tableau récapitulatif du taux de récurrence biologique chez les patients ayant des MCP dans différentes séries

	Année	Taille de l'échantillon	Recul	Taux de récurrence
Grossfeld et al	2000	1338 cas	2 ans	22%
Hull et al	2002	1000 cas	15 ans	42%
Julian et al	2013	1712 cas	7 ans	16,4%
Lee et al	2013	367 cas	2 ans	27,5%
J.D.Sammon et al	2013	794 cas	4,5ans	13,5%
F.Herranz-Amo et al	2016	629 cas	7ans	26,6%
Notre série	2015	345 cas	7 ans	31%

2.1. Influence du PSA pré-opératoire (PSAi) sur la récurrence biologique en cas de MCP :

En effet, les données de la littérature montraient un consensus quant à son influence sur la récurrence biologique, locale et à distance. Il apparaissait comme un puissant facteur indépendant de récurrence dans toutes les analyses multivariées.

L'étude rétrospective de D'Amico et al a permis le suivi de 3470 patients de haut risque de D'Amico opérés d'une PR entre 1999 et 2006 pour un stade clinique

localisé. Certains patients avaient reçu une hormonothérapie adjuvante pour une récurrence biologique avec un PSADT < 3 mois. Entre 2 et 5 ans, la récurrence biologique était de 28%. Un PSAi de 20 ng/mL ou plus était le principal facteur pronostique de récurrence biologique ($p < 0,0001$) en analyse multivariée [77].

Catalona et al ont étudié une large cohorte de 1778 patients à haut risque (PSA > 20 ng/ml) opérés d'une PR entre mai 2000 et août 2014. Cette étude évaluait les facteurs de récurrence biologique avec un recul de 7 ans. Trente et un pour cent des patients (338 patients) ont eu une récurrence biologique à 7 ans.

Le rapport de l'EAU 2014 précise que la récurrence biologique à 7 ans était répartie respectivement ainsi :

- 93% pour un PSAi entre 0 et 2,5 ;
- 89% pour un PSAi entre 2,6 et 4 ;
- 82% pour un PSAi entre 4,1 et 9,9
- et 69% pour un PSAi entre 10 et 3ng/ml.

En analyse multivariée, le PSAi était un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique avec un risque relatif de 3.7 (3.1-4.3) pour un PSAi ≥ 10 ng/ml [103].

En 2013 l'étude Mayo-clinic chez les prostatectomisés avec PSA < 10 ng/ml tout GS confondu : l'analyse de Kaplan-Meier montrait à 5 ans, 10 ans et 15 ans, une absence de récurrence biologique de respectivement 92%, 85% et 79%. Le PSAi était un facteur de risque de récurrence biologique [104].

2.2. Influence de la MCP selon le stade pathologique sur la récurrence biologique

Dans l'étude de Briganti sur l'influence du stade pathologique de la tumeur. Sur les 830 patients opérés d'une PR entre 1999 et 2008, 19% des pT2a/b avec MCP présentaient une récurrence contre 38.7% des pT2c. Dans cette étude, le stade pathologique chez les patients ayant des MCP était un facteur prédictif de la récurrence biologique à 5 ans [107].

Pour les cancers classés pT2, PALISAAR sur 2034 prostatectomisés de risque intermédiaire de D'Amico n'a pas retrouvé d'influence du statut des marges sur l'évolution biologique post-opératoire (PSA > 0,1 ng/ml dans 14% chez les MCN contre 14,8% chez les MCP) avec un recul médian de 36 mois [102]. A 5 ans, cet auteur confirme l'absence de caractère péjoratif de MCP pour les pT2 avec GS définitif <7 [102].

En revanche, CHENG note un taux de progression à 5 ans de 13 et 22% lorsque les marges sont respectivement négatives ou positives pour les tumeurs pT2a/b de risque intermédiaire [108]. Ces différences apparentes sont probablement dues au contenu hétérogène des différentes cohortes comprises dans la littérature.

Pour les cancers classés pT2c, une récurrence biologique est constatée dans 45% des cas si la marge est positive vs 42% des cas si la marge est négative [108].

Il semble que la MCP est influente de façon statistiquement significative quand le GS est de 7 (groupe mitigé), le PSA est entre 10 et 20 ng/ml (groupe mitigé), la capsule est intacte et les VS sont indemnes ainsi que le curage ganglionnaire est négatif.

En revanche la MCP ne change pas le risque de progression de la maladie chez les patients à bas risque de D'Amico et augmente de façon peu significative le risque de récurrence ou de progression à distance chez les malades à haut risque de D'Amico ou ayant une VS atteinte ou un curage ganglionnaire positif.

2.3. Influence du GS sur la récurrence biologique en cas de MCP

Les résultats des études asiatiques, américaines et européennes précisent que le risque de récurrence dépend surtout du GS sur la pièce (notamment du pourcentage de grade 4 ou 5) ainsi que du volume tumoral [71, 105]. Ces concepts sont bien entendu valables pour les stades pT2 comme pour les pT3.

L'AFU 2013, dans ses rapports, divise les patients prostatectomisés en 3 groupes : inférieur ou égal à 6, égal à 7, supérieur ou égal à 8.

Le GS supérieur ou égal à 8 était retrouvé systématiquement comme un facteur prédictif indépendant de récurrence biologique et de récurrence clinique sous forme systémique ou métastatique.

Le groupe avec un GS inférieur ou égal à 6 était un facteur de récurrence biologique et de récurrence clinique de meilleur pronostic. Le groupe avec GS définitif égal à 7 est un groupe mitigé comprenant la récurrence locale et systémique pouvant être divisé en 2 catégories : 3+4 et 4+3.

Le groupe 3+4 ayant un meilleur pronostic que le groupe 4+3 en terme de la récurrence biologique, la nature de la récurrence et la survie à 10 ans. Le GS de la marge semblait être également déterminant mais était insuffisamment étudié pour le moment, des travaux de l'équipe Mayo-clinic sont en cours pour déterminer l'impact pronostique du GS au niveau des MCP [106].

L'étude rétrospective de Hull étudiait 2000 patients présentant un cancer prostatique T1 ou T2 et opérés d'une PR entre juin 1993 et avril 2008. Le suivi moyen était de 53,2 mois avec un taux de récurrence de 14,7%. En analyse univariée, les patients avec un GS de 7 et 8-10 avaient un risque relatif de 7,79 et 13,88 par rapport aux patients GS 5-6 de présenter une récurrence biologique ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, ce risque était de 1,6 ($p < 0,0001$) pour les GS <7 [90].

Les points forts qui se dégagent de ces études sont les suivantes :

- La MCP influence peu le risque de récurrence biologique chez les malades de faible risque de D'Amico
- La MCP majore le risque de récurrence biologique chez les malades de haut risque et de risque intermédiaire de D'Amico

3. Impact du nombre et du siège des MCP sur la récurrence biologique du CaP localisé

Le rapport de l'AFU 2014 n'a pas trouvé d'influence du nombre et du site des MCP sur la récurrence biologique ou la fréquence d'un traitement complémentaire après PR, sur la base de données de CaPSURE [74].

Sur 1510 patients avec MCP, OBEK rapporte une atteinte de l'apex dans 59 % des cas alors qu'elle n'est que de 11 et 17% respectivement en postéro-latéral et au niveau du col vésical. De même, 47% et 38% des patients avec MCP au col ou en situation postéro-latérale ont eu une récurrence biologique contre uniquement 19% pour l'atteinte de l'apex [109].

Dans le même travail, le risque de récurrence biologique double lorsque les MCP sont multifocales comparées aux MCP unifocales témoignant d'un volume tumoral plus important et pourrait expliquer ainsi une récurrence plus précoce.

Enfin, le rapport de l'EAU 2013 sur 9040 patients avec MCP. La présence de MCP multiples était un facteur pronostique retenu par les sociétés savantes pour prédire le risque de récurrence biologique (HR, 3,24 IC :1,76-4,59) [110].

Dans l'étude de Julian Mauermann et al. les MCP multiples semblent avoir un taux de récurrence élevé à 31,1% contre 22,1% pour la MCP seule. [129]

Dans l'étude de Lee et al. Le groupe avec MCP multiples avait un PSA élevé $p=0,017$, un stade anatomopathologique élevé $p=0,013$, un GS élevé $p=0,018$ et une BCR augmentée 66,1% contre 36,2% chez le groupe avec MCP seules ($p<0,001$). [130].

4. Impact de la localisation des MCP sur la récurrence biologique

Choo et al ont étudié 5874 patients avec des stades pT2-pT3a entre 2000 et 2014, sur un papier pertinent. Leurs patients étaient classés en 3 catégories selon D'Amico: bas risque, risque intermédiaire, haut risque avec un suivi moyen de 43 mois.

Les MCP étaient un facteur de risque de récurrence biologique dans les groupes à risque intermédiaire et à haut risque ($p = 0,001$, HR 2,1, 95 % IC [1,3-3,4]; $p < 0,001$, HR 2,8, 95 % IC [2,0 4,1]).

Les MCP au niveau de l'apex étaient un facteur de récurrence dans le groupe à haut risque ($p = 0,003$, HR 2,0, 95 % IC [1,2-3,3]), mais pas dans le groupe à risque intermédiaire ($p = 0,06$, HR 1,7, 95 % IC [0,9-3,1]).

Les MCP au niveau du col vésical étaient un facteur de risque de récurrence dans les 2 groupes à risque intermédiaire et à haut risque ($p < 0,001$, HR 5,4, 95 % IC [2,1-13,8]; $p = 0,001$, HR 4,5, 95 % IC [1,8-11,4]) [111].

L'équipe de la Mayo Clinic s'intéressait à l'influence du site des MCP sur la récurrence biologique chez 12712 patients pT2NO. 26% des patients avaient des MCP. Parmi eux 58% étaient positives à l'apex ou au niveau de l'urètre, 19% à la base prostatique, 2.5% à la partie antérieure, et 40% à la partie postérieure. 20% avaient 2 marges et 8.3% plus de 2.

En analyse multivariée, la présence de MCP était un facteur prédictif de récurrence (RR = 1,65 ; IC [1,24-2,18]) après contrôle du GS, du PSAi, et de la ploïdie de l'ADN. La base de la prostate était le seul site anatomique le plus péjoratif de manière statistiquement significative [112].

L'équipe de Baylor s'intéressait à 1442 patients avec stade clinique T1-T3 traités par prostatectomie radicale entre 1993 et 2010.

Les sites de marges positives étaient définis par 6 localisations : apex, col vésical, vésicule séminale, antérieure, postéro-latérale, et postérieure. Parmi les 2442 patients, 8,2% avaient une marge positive unique et 3% multiple.

Parmi toutes les localisations des MCP, la présence d'une MCP au niveau postéro-latéral était significativement associée avec une récurrence biologique (HR 2,80 pour MCP contre MCN au niveau postéro-latéral ; 95% IC [1,76-4,44]) [113].

Jusqu'à ce jour il n'existe pas une unanimité des sociétés savantes sur la localisation de marges positives la plus péjorative.

Cependant, l'anatomopathologiste doit mentionner la localisation des marges chirurgicales lors de son analyse.

La base et la face postéro-latérale semblent les plus influençantes sur la récurrence en comparaison aux autres sites de MCP.

Sur une cohorte de 794 patients avec un recul de 54mois, J.D. Sammon et al. ont étudié l'impact de l'étendue et de la localisation des MCP sur la récurrence biologique, le taux des MCP était de 20,4% et de récurrence de 13,5%, parmi les MCP 51.2% étaient focales (≤ 1 mm) tandis que 48.8% étaient larges (>1 mm). La localisation des MCP était: antérieure 10.5%, postérieure ou latérale 14.8%, au niveau du col 23.5%, apicale 32.1%, et multifocale 19.1%. Selon l'étendue des MCP la probabilité de survie sans BCR à 5 ans était de 90.8% pour les patients avec MCN, 77.5% pour les patients avec MCP focale, et 47.5% pour les patients avec MCP large ($P < 0.001$). Selon la localisation, la probabilité de survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 80.2% pour MCP postéro latérales, apicale 78.0%, base de la vessie 54.1%, antérieure 47.3%, et 43.3% pour MCP multifocales. En conclusion les MCP larges et antérieures étaient associées avec un risque élevé de récurrence après PRP. [136]

5. Valeur pronostique de la MCP en cas d'envahissement des VS

SALOMON rapporte sur une série de 137 patients classés pT3bN0, l'absence totale d'influence du statut des marges sur la récurrence biologique [97]. Il s'agit d'une étude monocentrique qui pêche par sa cohorte limitée et le recul non suffisant.

A l'inverse KARAKIEWICZ sur une méta-analyse de 1806 malades classés pT3b avec MCP versus 1352 hommes classés pT3b avec MCN. Une analyse de résultats multicentriques (8 institutions) avec recul plus de 10 ans. Le risque de récurrence biologique était significativement plus élevé en cas de MCP 49.4% vs 27.1% chez les pT3b subdivisés selon le statut des marges ($p = 0,05$) Aucun patient n'avait reçu de traitement néoadjuvant ou adjuvant [114].

Cependant, les auteurs n'ont pas rapporté le pourcentage d'envahissement ganglionnaire.

Vue les disparités évolutives des pT3b, tout état de marge confondu, Ohori et Karakweicz ont classé l'invasion des VS selon 3 voies de dissémination :

Type 1 : invasion de la gaine des canaux éjaculateurs, puis du muscle des canaux éjaculateurs, puis extension ascendante vers les VS

Type 2 : invasion directe des VS

Type 3 : métastases

Ces mêmes auteurs trouvent que le type 3 était associé au meilleur pronostic comparés aux 2 autres types ($p = 0,09$) et avait la même courbe de survie que les patients avec EEP sans invasion des VS.

L'influence sur la récurrence de l'invasion des VS dépendait du mécanisme initial de l'envahissement des VS [115].

Une étude rétrospective australienne s'intéressait également aux mécanismes d'invasion des VS chez 2490 patients opérés d'une PR avec un stade pT3 entre 2002 et 2010. Quatre cent six malades avaient une invasion des VS, 83% par extension directe et 13% métastatique. En analyse univariée, l'invasion des VS était un facteur prédictif de récurrence. En analyse multivariée, après appariement sur le GS, le volume tumoral et le PSA : l'invasion des VS n'était pas un facteur indépendant de récurrence.

Le groupe avec invasion des VS par extension directe avait un taux plus important de MCP que celui avec invasion par métastases (55% contre 0, $p = 0,022$) [116].

Au total le risque de récurrence biologique chez les pT3b sont plus éminent en cas de MCP, ce risque est d'autant plus évident quand l'invasion de la VS se fait par contiguïté, on voit que l'invasion des VS avec une définition claire est le plus souvent un facteur de récurrence biologique. D'autres études plus longues sont nécessaires pour corroborer cette hypothèse.

6. Valeur pronostique de la MCP en cas d'EEP

Ceci a été confirmé par KARAKIEWICZ dans une étude multicentrique (941 pT3a marge positive versus 2083 pT3a marge négative). La présence d'une MCP était significativement corrélée au risque de récurrence biologique ($p=0,05$). Il s'agit d'une étude multicentrique (8 institutions) [114].

CHENG va dans le même sens en rapportant un travail rétrospectif sur 71 pT3aN0 (sans traitement adjuvant). La survie sans progression à 5 ans était de 80% en cas de MCN versus 59% en cas de MCP ($p < 0,001$) [108].

L'étude de Hull et al montrait que sur les 1000 patients observés, 251 présentaient une EEP avec MCP (25%). Dans ce groupe, la survie sans récurrence biologique était de 76,3% à 5 ans et de 71,4% à 10 ans.

L'étude distinguait 2 types de MCP : l'extension focale qui correspond à la présence de seulement quelques glandes en dehors de la prostate et l'extension établie qui correspond à une MCP. En analyse univariée, le RR de récurrence biologique pour le groupe avec MCP focale était de 3,62 par rapport au groupe sans MCP ($p < 0,0001$).

Le RR de récurrence biologique pour le groupe MCP étendue était de 9,8 par rapport au groupe sans MCP avec une valeur significative ($p < 0,0001$). Enfin en analyse multivariée, l'EEP et la MCP étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence biologique ($p = 0,002$) [91].

7. CAT devant la présence de MCP

Les sociétés savantes ne proposent pas une seule attitude optimale avec un haut niveau de preuve scientifique (evidence based medicine) devant une MCP. En revanche, les options thérapeutiques plausibles peuvent varier de la surveillance, la radiothérapie et/ou l'hormonothérapie adjuvante ou une thérapie de rattrapage lors que la récurrence biologique et la progression de la maladie est évidente.

En l'absence d'études prospectives randomisées comparant les différentes options thérapeutiques et l'impact sur la survie spécifique du cancer ainsi que la qualité de vie des patients. L'EAU 2010 à 2014 recommande les attitudes suivantes :

7.1. La surveillance

Cette attitude serait licite pour une MCP (Grade A) chez un malade de bas risque de D'Amico avec un stade \leq pT2c sur la pièce, une absence de Grade 4 majoritaire sur la pièce, un curage ganglionnaire négatif comprenant au moins 14 ganglions ainsi

qu'un PSA post opératoire < 0.1ng/ml Le rythme de surveillance est trimestriel pendant la 1ère année, semestrielle pendant 4 ans puis annuellement à vie.

- Si MCP avec PSA d'emblée résiduelle ou bien qui était indétectable au départ et qui a commencer à augmenter sur les contrôles ultérieurs, avec un grade 4 sur au moins 5% du volume tumoral avec un PSA entre 10-20ng/ml, une extension capsulaire sans invasion des VS : quand toutes ces conditions sont réunies avec une MCP et un PSADT long > 6mois, une RTadjuvante est fortement recommandée car tout simplement pour une fourchette de PSA entre 0.2 et 5ng/ml la scintigraphie osseuse , l'IRM pelvienne et le PET-scan pèchent par un nombre important de faux négatifs qui sont respectivement 41% puis 28% et 23%.

- Si la MCP est associée d'emblée à un PSA détectable ou devenant détectable après une période d'indétectabilité traçant un dénivelé positif avec un calcul de PSADT < 6mois. Cette situation associée aux facteurs suivants grade 4 ou 5 sur la pièce sur plus de 5% de la pièce, un PSA initial > 20ng/ml ou une VS atteinte ou un ganglion positif sur le curage : la présence de l'un de ces indicateurs associé à la MCP est en faveur d'une progression micro métastatique incitant au traitement hormonal adjuvant

7.2. Radiothérapie

Elle peut être proposée en adjuvant à la chirurgie dans les 3 mois qui suivent ou en rattrapage lors de la réascension du PSA. Elle n'a pas d'effet délétère sur la continence si celle-ci est récupérée après la PR et peu d'effets secondaires digestifs (5% < grade 3 à 2 ans) [75, 78, 80, 117, 118].

Son rôle sur le risque de survenue d'une sténose urétrale est cependant discuté. Il existe une certaine variabilité dans les doses délivrées dans les séries rétrospectives publiées ce qui nécessite des précautions dans l'interprétation de l'efficacité. Une dose de 55 à 64 Gy est appropriée.

a. Radiothérapie adjuvante

Un certain nombre d'études (AUA et EAU) suggèrent que la radiothérapie externe adjuvante améliore le contrôle du cancer permettant l'obtention de PSA indétectable. Elle diminue le risque de récurrence locale et métastatique [78].

Zelevsky a montré une amélioration du contrôle local à 5 ans dépasse de 21% le contrôle local chez des patients irradiés en rattrapage [118]. LEIBOVICH a comparé 2 groupes de patients pT2 et une marge positive avec ou sans RT adjuvante (50 à 65 Gy, médian 63 Gy), l'absence de récurrence biologique à 5 ans était de 78% avec RT contre 60% sans soit une différence de 18%. Cette différence n'était pas retrouvée pour la survie spécifique ou l'évolution métastatique dans le délai de l'étude [117].

Dans l'étude de Julian Mauermann et al. Les MCP étaient un facteur prédictif de récurrence mais n'étaient pas associées au pronostic à long terme et ne justifiaient pas une RT adjuvante. [129]

Une étude de Nazareno suardi et al. faite sur un échantillon de 361 patients prostatectomisés pour un CaP avec un recul de 30 mois, 70,4% ont récupéré une continence urinaire (CU) complète avec un taux de récupération de 68% et 75% à 1-3 ans respectivement. Le taux de récupération de CU à 1-3 ans pour les patients qui ont bénéficié d'une RT adjuvante était de 51% et 59% respectivement versus 81% et 87% pour les patients qui n'ont pas reçu de RT adjuvante respectivement ($p < 0,001$). Lorsque l'analyse de Kaplan-Meier a été répétée séparément sur les patients qui ont bénéficié d'une PR avec préservation nerveuse seulement, CU à 1-3 ans a été récupérée à 67% et 73% versus 85% et 91% chez les patients traités par RT adjuvante et ceux sans RT adjuvante respectivement ($p < 0,001$). [131]

Lee et al. ont conclu que la radiothérapie adjuvante et de rattrapage sont nécessaires après PR sous condition de la bonne sélection des patients à cause de la valeur pronostique des MCP qui peut varier selon les critères clinicopathologiques. [130]

Une étude rétrospective de kang et al. faite sur un échantillon de 163 patients traités par PR pour CaP localisé et qualifiés pour RT adjuvante suivant les recommandations de AUA/ASTRO Guideline, a montré que seulement 27 patients 16,6% ont développé une BCR et ont reçu une RT de rattrapage. Ces auteurs controversent les recommandations d'AUA/ASTRO Guideline et donc l'indication de RT adjuvante suivant ces recommandations, peut être un sur traitement pour la majorité des patients. [132]

F. Herranz-Amo et al ont fait une étude rétrospective avec un recul de 7ans sur 629 patients traités par PR seulement pour CaP localisé, le taux de MCP était de 26,3% et de récurrence de 26,6%. En analyse univariée, le GS=7 (4+3) ($p=0.002$), $GS \geq 8$ ($p < 0.001$), le stade pathologique $\geq pT3b$ ($p < 0.001$), et l'existence de MCP ($p < 0.001$) étaient des prédicteurs de récurrence biologique. En analyse multivariée, $GS = 7$ (4 + 3) (HR = 2.01, $p = 0.008$), $GS \geq 8$ (HR = 3.07, $p < 0.001$), le stade pathologique pT3b (HR = 1.93, $p = 0.008$) et MCP (HR = 2.20, $p < 0.001$) étaient des facteurs indépendants de récurrence biologique. Dans le même travail et dans le but de conseiller une PEC post opératoire de CaP localisé, ils ont assigné ; 0 point pour les patients sans aucun facteur de risque, 1 pour le groupe ayant $GS=7$ (4+3) ou pT3b ou MCP et 2 pour le groupe avec $GS \geq 8$. Les patients qui avaient une sommation des risques ≤ 2 avaient une survie sans BCR à 5 et à 8 >50% et les patients avec sommation des risques ≥ 3 avaient une survie sans BCR <44%, par conséquent, le groupe avec sommation des risques ≤ 2 ne devrait pas bénéficier de RT adjuvante et le groupe avec sommation des risques ≥ 3 devrait en bénéficier. [135]

b. Radiothérapie de rattrapage

La réascension du PSA après prostatectomie totale fait évoquer une récurrence locale ou une évolution métastatique selon le délai postopératoire et le temps de doublement du PSA. Après 2 ans post-opératoires, et un temps de doublement du PSA est supérieur à 6 mois, la récurrence biologique ($> 0,2$ ng/ml) sera plutôt en faveur d'une récurrence locale et une radiothérapie de rattrapage peut être proposée [75, 80, 81].

Sur l'ensemble des séries rétrospectives publiées, la réponse en terme de survie sans récurrence biologique est d'environ 50% à 5 ans et reste inférieur à celle de la radiothérapie adjuvante. La dose délivrée doit être de 60-64 Gy [82, 118].

Les facteurs pronostiques habituellement corrélés avec un meilleur contrôle carcinologique sont un taux de PSA < 2 ng/ml avant la radiothérapie (voire 1,5 ng/ml pour certains) et le score de Gleason pathologique < 8 [79, 82, 119].

En revanche, le statut des marges chirurgicales de la pièce opératoire n'influence pas la réponse initiale à la radiothérapie, ni la survie sans récurrence biologique pour la plupart des auteurs [79, 119].

Une élévation post-opératoire du PSA chez ces patients témoignant plus souvent d'une évolution métastatique que d'une récurrence locale [82], l'intérêt du PET-scan est limité tant que le PSA post-opératoire est <5ng/ml.

Nicola Fossati et al. Dans une étude rétrospective ont montré que le contrôle de CaP après RT de rattrapage dépendait grandement du pré-RT PSA ([HR]: 4.89; 95% CI, 1.40–22.9; $p < 0.0001$), cet effet était plus élevé chez les patients ayant au moins deux des caractéristiques pathologiques suivantes qui étaient associées de manière significative avec BCR après RT de rattrapage : stade pathologique pT3b ou plus (HR: 2.07; 95% CI, 1.22–3.52; $p = 0.007$), GS \geq 8 (HR: 2.69; 95% CI, 1.60–4.53; $p = 0.0002$), et MCN (HR: 2.50; 95% CI, 1.69–3.71; $p < 0.0001$).chez les patients avec des caractéristiques pathologique indésirable RT de rattrapage avait conféré un meilleur contrôle du CaP lorsqu'elle est administrée au premier signe de hausse de PSA, inversement le bénéfice de RT de rattrapage était moins évident pour les patients avec caractéristiques pathologique favorable. Dans le même travail, a été conseillé de se baser sur le PSADT (PSA doubling time) pour indiquer une RT de rattrapage avec un timing optimal, un PSADT court permettrait d'identifier les patients avec risque augmenté de progression vers des métastases. [138]

La tolérance de la radiothérapie de rattrapage est bonne avec une toxicité grade 1 et 2 de 17 à 38% et de grade 3 chez 0 à 5% des patients uniquement [79, 80, 119, 99].

7.3. Hormonothérapie (EAU 2010-2014)

Elle peut être proposée après PR mais son bénéfice est controversé. Un traitement hormonal adjuvant pour les tumeurs à haut risque évolutif (pT3, pN+, GS élevé) réduit le risque de progression biologique à 5 à 10 ans, mais il a été démontré que l'impact était peu significatif sur la survie globale [120].

8. Prévention de la survenue des MCP

8.1. Améliorer la sélection des patients

La découverte du cancer de la prostate à un stade précoce infraclinique (T1c) est le principal facteur de réduction du pourcentage de MCP. L'utilisation combinée des 3 facteurs classiques prédictifs pré-opératoires, (TR + PSA + score de Gleason biopsique), les tables de PARTIN et le nomogramme du Mémorial et de l'EORTC, permettent une approximation satisfaisante de la prédiction pré-opératoire du risque de MCP. Ceci permet d'alerter le chirurgien pour un maximum de vigilance au niveau des zones anatomiques à risque.

L'IRM prostatique endorectale ou même de surface, combinant les séquences dynamiques et spectroscopiques dans l'avenir, peut également avoir un intérêt en préopératoire. [120].

Scardino distingue 3 groupes à risque de marges positives peuvent ainsi être définis:

- o faible risque : T1c, PSA < 10 ng/ml, grade < 4, 1 à 2 biopsies positives dont la longueur tumorale est < 1/3 de la carotte.

- o risque intermédiaire : T2, PSA <10 ng/ml, grade 4 minoritaire, longueur tumorale >1/3 de la carotte.

- o risque élevé : T2 ou T3 IRM, PSA > 10 ng/ml, grade 4 ou 5 majoritaire, longueur tumorale > 2/3 de la carotte.

8.2. Hormonothérapie néo-adjuvante

Huit études sur 9 ont montré une baisse du taux de MCP avec une hormonothérapie néo-adjuvante (HNA). En revanche, aucun bénéfice en terme de survie sans récurrence biologique n'a été démontré [121]. Une difficulté d'analyse des pièces opératoires après traitement hormonal reste plausible. Pour le moment (AUA et EAU 2014), une hormonothérapie néo-adjuvante ne peut être recommandée dans ce sens.

8.3. Opérateur

Intuitivement, l'expérience du chirurgien est un facteur à prendre en compte dans les résultats de la chirurgie carcinologique et cela a été démontré depuis la nuit des temps pour le traitement radical des cancers de l'œsophage, du pancréas, du côlon et du sein. Sur 10 737 prostatectomies radicales réalisées entre 1992 et 2006, Catalona et al. ont montré que les suites chirurgicales notamment le taux de MCP dans le cancer de la prostate étaient les meilleures avec l'expérience.

Ceci est vérifiable dans notre modeste série. Ce facteur « Learning curve » a été évoqué dans l'AUA et EAU depuis 2012 à 2014.

Cependant, il n'y a pas de corrélation entre le taux de MCP et le nombre de PR réalisées et des variations inter-individuelles persistent même pour une activité soutenue (> 20 prostatectomies radicales/an) [122, 123].

A expérience égale, les variations peuvent être expliquées les difficultés opératoires les remaniements de la loge prostatique induits par les biopsies répétées ainsi que par le volume et l'étendue de la tumeur ainsi que son stade d'emblée extra-capsulaire.

8.4. Technique chirurgicale

a) Voie d'abord

Sur une série de 2371 patients pT2, Stamey et al. ont montré la présence de marges positives à l'apex dans respectivement 9,3 % ; 8,6 % et 9,4 % pour la voie ouverte rétro-pubienne, robot-assistée ou coelioscopique [124].

En revanche, en situation postérolatérale, le taux de marge est plus fréquent par voie laparoscopique (8,8 % contre 4,3 et 3,4 pour les voies ouvertes rétropubiennes ou robot-assistée). Au niveau du col, les MCP sont présentes dans 12- 19% des séries laparoscopiques. Elles sont cependant exceptionnellement isolées (1%) et témoignent en général d'un volume tumoral important [125].

Elles sont le plus souvent corrélées à des facteurs de mauvais pronostic comme l'atteinte des VS ou lymphatiques qui vont influencer sur l'évolution inéluctable post-opératoire et le pronostic ultérieure d la maladie [126].

La conservation du col ne semble donc pas induire un risque supplémentaire.

En coelioscopie ou ciel ouvert, chaque technique a donc des limites et risques spécifiques et un maximum de prudence est recommandé pour chaque technique. La dissection minutieuse extra-fasciale devrait théoriquement prendre en compte la localisation de la tumeur sur les biopsies.

Sur une série récente de 8580 patients N.Suardi et al. Ont montré la présence de MCP dans 16,3% et 23,7% ($p < 0,001$) Pour RARP et ORP respectivement. Dans la même étude lorsque les patients ont été divisés en 3 groupes suivant le risque préopératoire ; le taux de MCP était de 11,5% et 15,4% pour respectivement RARP et ORP ($p = 0,01$) chez les patients à faible risque, de 18,9% et 23,5 pour RARP et ORP respectivement ($p = 0,008$) pour le groupe à risque intermédiaire, et de 19,7% et 30,1% pour respectivement RARP et ORP ($p < 0,001$) pour le groupe à haut risque. Cette étude avait conclu que l'introduction de RARP a réduit significativement le risque de MCP chez les prostatectomisés pour CaP appartenant au groupe à haut risque, et ces résultats étaient valables même pour les patients opérés par les chirurgiens expérimentés. [128]

A la place de la chirurgie ouverte ou laparoscopique, la RARP pour certains auteurs offre une vision améliorée est devenue un traitement de choix pour le CaP localisé et peut réduire l'incidence de MCP en comparaison avec les autres techniques. [133,134]

b) précautions communes pour toute voie d'abord pour prévenir la survenue de MCP

La technique a été décrite par Stamey puis reprise par Alsikafi [68].

- o ouverture large du fascia endopelvien préservant le feuillet viscéral
- o section profonde des ligaments puboprostatiques et des piliers de Müller
- o section urétrale à 2-3 mm de l'apex
- o section du muscle recto-urétral
- o ablation des tissus graisseux péri-urétraux et du fascia périprostatique (dissection extra-fasciale)
- o ligature basse du pédicule prostatique supérieur
- o repérage des uretères (si besoin)
- o pas de conservation du col vésical ni des nerfs érecteurs surtout pour les tumeurs à haut risque de D'Amico.

c) excision large des bandelettes

L'excision large des bandelettes neuro-vasculaires étudiée dans les années 90 par Catalona, avait montré que tous les patients avec extension extra capsulaire dans la région des bandelettes avaient des marges d'exérèse positives en cas de préservation de celles-ci [70]. De même, Smith a rapporté une diminution de 18 % de la positivité des marges après excision large des bandelettes chez les malades à risque intermédiaire de D'Amico [95].

Sur une série ancienne du JHMI de Baltimore, le sacrifice des bandelettes neuro-vasculaires réduisait les marges positives de 25 à 38 %.

Thorsten Schlomm et al. ont fait une étude sur 11069 patients pour évaluer l'intérêt de l'examen extemporané des structures neuro vasculaires adjacentes (Neuro SAFE= Neuro vascular structure adjacente Frozen-section Examination). Chez 5392 patients qui ont été opérés par la procédure NeuroSAFE, les MCP étaient à 25%,

conduisant à une résection secondaire du tissu neuro vasculaire ipsilatéral. La résection secondaire a donné lieu à une conversion vers MCN chez 86% des patients, la fréquence des MCP était significativement basse par rapport au groupe non NeuroSAFE.

Dans le même travail, la NeuroSAFE n'avait pas un impact négatif sur la BCR ni sur la survie sans récurrence chez les patients avec conversion vers MCN. En conclusion l'examen extemporané peut améliorer la chirurgie d'épargne nerveuse, en plus, les patients avec MCP peuvent avoir un pronostic favorable de MCN par résection secondaire du tissu neuro vasculaire ipsilatéral [140].

d) Dissection de l'apex et du col

KARAKIEWICZ (EAU 2014) ont précisé que la différence entre la section au raz de l'apex vs la section au bec prostatique à 3mm à l'apex «étaient accompagnées respectivement des taux de MCP suivants : 25% vs 11% en sectionnant le Santorini entre 10 et 15 mm de l'apex prostatique, l'urètre à 3 mm et le muscle recto-urétral ont un taux de marges positives de 11 % avec cependant encore 25 % des marges positives à l'apex [127].

Soulié et al dans une série rétrospective de 2212 prostatectomies radicales ont « élargi » la dissection à l'apex et le sacrifice des deux bandelettes leur permettaient d'avoir un taux de marges positives qui passe de 23 à 10,5 % [120].

Dans le même travail, il n'est pas certain en revanche que l'excision large du col vésical ait un intérêt thérapeutique. En effet, tous les patients qui avaient une atteinte du col avaient d'autres facteurs de risque péjoratifs (GS > 7, PSA > 20 ng/ml et/ou atteinte des VS). Ces malades bien entendu étaient candidats à un traitement adjuvant (radiothérapie ou hormonothérapie en fonction du temps de dédoublement du PSA et l'histologie du curage ganglionnaire) [115].

VIII. CONCLUSION

VIII. Conclusion

La MCP est une situation de plus en plus fréquente selon le stade pathologique et les difficultés opératoires. Notre travail a essayé de dégager l'influence des MCP sur la récurrence biologique du CaP localisé, après PR sur un échantillon hétérogène de patients, opérés au service d'urologie de l'HMIMV de Rabat.

A la lumière des données de la littérature, nous avons précisé la fréquence de cette marge, élucidé les mécanismes ainsi que l'impact de cette situation sur la récurrence biologique-clinique et la survie après PR. Nous avons également déterminé les autres facteurs biologiques et histologiques qui minimisent ou majorent l'impact pronostique de la MCP.

Nous avons conclu notre travail par les diverses options thérapeutiques recommandées, en cas de MCP selon le caractère péjoratif des autres facteurs histobiologiques associés, Nous avons proposé les différentes astuces techniques que les écoles pionnières présumant efficaces pour réduire la probabilité d'avoir des MCP.

Nous avons également pu conclure que ni le nombre de MCP ni leurs emplacements n'a significativement eu un impact sur la récurrence de maladie.

Enfin, la récurrence (en elle-même) est loin d'être statistiquement un facteur plausible pouvant augurer l'évolution post-opératoire.

La marge positive ou négative doit être de préférence mise dans un nomogramme associant d'autres paramètres (volume tumoral, stade pathologique, GS, PSA pré et post-opératoire) pour prédire le risque de récurrence réel et clinique post-opératoire de la maladie.

IX. RESUMES

Résumé

Titre : La prise en charge des marges chirurgicales positives après prostatectomie radicale pour cancer localisé de prostate.

Auteur : ZEMRANI HAMZA

Mots clés : Cancer localisé de la prostate, prostatectomie radicale, marges chirurgicales positives.

Le cancer de prostate chez l'homme, au Maroc est le deuxième cancer 16,7% après le cancer du poumon avec une incidence qui atteint près de 300cas/ 100000 après 75 ans.

Il s'agit d'une Etude rétrospective de janvier 2001 à janvier 2014 de patients opérés d'un cancer localisé de la prostate, n'ayant pas eu de traitement néo-adjuvant, avec un recul de 7 ans. Les données cliniques, biologiques, opératoires et anatomopathologiques ont été collectées à partir des dossiers médicaux, des comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques.

Chez 345 patients ayant subi une prostatectomie radicale, 15 % avaient des marges chirurgicales positives, l'âge moyen était à 62 ans (entre 51 et 73 ans). Les patients d'ethnie maghrébine était prédominants (82%), le taux de récurrence biologique chez les patients avec marges chirurgicales positives était à 31% par rapport à 15% chez ceux ayant des marges chirurgicales négatives ($p=0.011$). Par contre nous n'avons pas noté une influence du site ni du nombre de sites sur la récurrence biologique.

Nos résultats suggèrent que le statut de marge chirurgicale est un facteur de risque indépendant de la récurrence du cancer localisé de la prostate après prostatectomie radicale. La présence de marges chirurgicales positives augmente le risque de la récurrence de la maladie. Ce risque accru devient statistiquement significatif quand la marge est associée à des facteurs plus important de récurrence, tel que le stade pathologique, le taux de PSA au diagnostic et GS de la pièce. Ni le nombre de marges positives ni l'emplacement de la marge n'avaient significativement eu un impact sur la récurrence de maladie.

Abstract

Title: management of positive surgical margins after radical prostatectomy for localized prostate cancer

Author: ZEMRANI HAMZA

Key words : localized prostate cancer, radical prostatectomy, positive surgical Margins.

Prostate cancer in men in Morocco, is the second cancer after lung cancer with an incidence that reaches 300 cases/100000 after 75 years.

Retrospective study from January, 2001 till January, 2014 of patients operated for a localized prostate cancer, having had no neo-adjuvant therapy, with a backward movement of 7 years. The clinical, biological, operating and pathologic data were collected from the medical files, radiological, operating and pathologic reports.

At three hundred and forty five patients who underwent radical prostatectomy, 15 % had positive surgical margins, the average age was in 62 years (between (51 and 73 years). The purebred patients white was dominant (82 %), the ratio of the biological recurrence at the patients with positive surgical margins was 31% compared with 15% for those having negative surgical margins ($p=0.011$). However, there was no significant difference in the likelihood of PSA recurrence when comparing patients with 1 versus multiple positive margins.

Our results suggest that the surgical status of margin is a risk factor independent from the recurrence of the localized prostate cancer after radical prostatectomy. The presence of positive surgical margins increases the risk of the recurrence of the disease. This greater risk persists even by adjusting for other important factors of recurrence, such as the pathological stage, the rate of PSA at the diagnosis and GS. In most of the cases neither the number of positive margins nor no positive location of margin significantly had an impact on the recurrence of disease.

الخلاصة

العنوان: إدارة الهوامش الجراحية الإيجابية بعد استئصال جذري للبروستاتا لسرطان البروستاتا الموضوعي.

الكاتب: حمزة الزمراني.

الكلمات الرئيسية: سرطان البروستاتا الموضوعي، هوامش جراحية إيجابية، استئصال جذري للبروستاتا.

يحتل سرطان البروستاتا في المغرب، عند الرجال المرتبة الثانية (16,7%) بعد سرطان الرئة، بنسبة إصابة تقارب 300 حالة/100000 بعد 75 عاما.

أجرينا دراسة استيعادية من يناير 2001 إلى يناير 2014 للمرضى الذين خضعوا لعملية جراحية لسرطان البروستاتا، والذين لم يستفيدوا من العلاجات المساعدة، مع نقص دام 7 سنوات. المعلومات السريرية، المخبرية، الجراحية والتشريحية تم جمعها من السجلات الطبية، تقارير الأشعة إضافة إلى التقارير الجراحية و التشريحية.

من بين خمسة و أربعون و ثلاث مائة مريضا، خضعوا لاستئصال البروستاتا، 15% كان لديهم هوامش جراحية إيجابية، متوسط العمر كان يعادل 62 عاما (ما بين 51 و 73 عاما) مع سيادة المرضى ذوي البشرة البيضاء 82%، معدل التكرار عند المرضى ذوي الهوامش الجراحية الإيجابية كان يعادل 31% مقارنة بنظائرهم من المرضى ذوي الهوامش الجراحية السلبية 15% (P=0,011) . لكننا لم نلاحظ تأثير موقع أو عدد المواقع على انتكاس المرض.

تشير نتائجنا على أن الهامش الجراحي هو عبارة عن عامل مستقل لتكرار الإصابة بسرطان البروستاتا الموضوعي بعد استئصال جذري للبروستاتا. وجود الهوامش الإيجابية يزيد من خطر تكرار المرض. يصبح هذا الخطر متزايدا عندما تكون هذه الهوامش مضافة إلى عوامل أخرى مهمة كالمرحلة المرضية، نسبة المستضد الخاص بالبروستاتا عند التشخيص و نسبة GLEASON للقطعة الجراحية. لم يكن لعدد الهوامش الإيجابية و لا لتموضعها تأثير هام على تكرار المرض.

X. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

X. Références Bibliographiques

- [1]. Association scientifique de l'institut national d'oncologie, Direction de l'épidémiologie et lutte contre les maladies. Registre des cancers de Rabat : Incidence des cancers à Rabat 2005.
- [2]. Soulie M, Coloby P, Irani J, Lebret T, Patard J---J, Pfister C, et al. [CCAFU Recommendations 2013:Diagnosis,treatment,followupofurologicalcancers].ProgEn Urol J Assoc Fr Urol Societe Fr Urol. 2013 Nov;23 Suppl 2:S51–54.
- [3]. Frédéric STAERMAN, Michel SOULIÉ, Jacques TOSTAIN, Marc de FROMONT, Jean-Louis DAVIN, Christian COULANGE et les membres du sous-comité "Prostate" du CCAFU. Prise en charge des marges positives après prostatectomie totale pour cancer localisé de la prostate. Progrès en Urologie (2006), 16, 286-291
- [4]. T. Seisena, M. Rouprêta□, A. Faixb, S. Droupyc. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. Prog Urol, 2012, Article 22, S2-S6, suppl. 1
- [5]. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia.BJU Int 2006 Suppl;2:3- 6.
- [6]. McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. Prog?Clin Biol Res 1980;37:149- 60.
- [7]. L. Salomona, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, C. Hennequin, P. Mongiat- Artus, M. Peyromaure, G. Ploussard, R. Renard- Penna, F. Rozet, D. Azriac, P. Colobyb, V. Moliniéb, V. Raveryb, X. Rebillardb, P. Richaud, A. Villersb, M. Soulié et les membres du CCAFU. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie (2013), Suppl. 2 S69-S102.
- [8]. L .Lemaitre, A. Delebarre, A. Villers, P. Puech. Échographie et imagerie Par résonance magnétique de la prostate normale. Radiodiagnostic - Urologie Gynécologie 34-420-A-10 2007.

- [9]. J.-N. Cornu, O. Cussenot. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique, Urologie 2011 18-500-B-10.
- [10]. P.-M. Martin, X. Muracciole, C. Berenguer, F. Boudouresque, L'H. Ouafik. Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante–hormono-indépendante Médecine Nucléaire 32 (2008) 5–23.
- [11]. LV Stewart, NL.Weigel. Vitamin D and prostate cancer, Exp Biol Med 2004; 229:277
- [12]. T. Ylikomi, I. Laaksi, YR Lou, P. Martikainen, S. Miettinen, P. Pennanen, et al. Antiproliferative action of vitamin D. Vitam Horm 2002;64: 357-406.
- [13]. McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res 1984;145:27- 53.
- [14]. Rabbani F, Stapleton AM, KattanMW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol 2000;164(6):1929–34.
- [15]. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol 1978;15:340- 5.
- [16]. BILHARTZ DL, TINDALL DJ, OESTERLING JE Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase : biomolecular and physiologic characteristics. Urology 1991 ; 38 : 95-102 [crossref]
- [17]. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and metaanalysis. Eur Urol 2005;48:386-99.
- [18]. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al. A Four-Kallikrein Panel Predicts Prostate Cancer in Men with Recent Screening:

Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. Clin Cancer Res 2010;16:3232-9.

[19]. Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml. Eur Urol 2004;45:92-6.

[20]. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection ? Urology 1999;54:846-52.

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

[22]. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA 2005;294:440-7.

[23]. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. J Clin Oncol 2009;27:3591-7.

[24]. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol 2009;27:398-403.

[25]. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol 2008;179:1587-92.

[26]. Remzi M, Haese A, Van Poppel H, De la Taille A, Stenzl A, Hennenlotter J, et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer ? BJU Int 2010.

- [27]. Alain RUFFION, Xavier REBILLARD , François GRIMA. Temps de doublement du PSA et son calcul. Progrès en Urologie (2005), 15, 1035-1041.
- [28]. Détection précoce du cancer de la prostate; Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Mai 2013
- [29]. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001;37(suppl8):S4– S66.
- [30]. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int 2002;90:162–73.
- [31]. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1995;45:8–30 1995.
- [32]. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. J Natl Cancer Inst 1999;91:1017–24.
- [33]. Evans HS, Moller H. Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England. Eur Urol 2003 ; 43 : 337-41
- [34]. Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A. Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie. Prog Urol 2005 ; 15 : 255-9.
- [35]. A. AMMANI, A. JANANE, J. CHAFIKI, J. SOSSA, Y. EL HARRECH, K. MOUFID, M. GHADOUANE, A. AMEUR, M. ABBAR Service d'Urologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc , J Maroc Urol 2007 ; 5 : 11-14
- [36]. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. J Urol 2000;163:503–10.
- [37]. Cussenot O, Fournier G. Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. Prog Urol 2000;10:857–95.

- [38]. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994;152(5Pt1):1484–9.
- [39]. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:1425–38.
- [40]. Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, Fournier G, Mangin P, Berthon P, et al. Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Ann Hum Genet* 2003;67(Pt2):125–37.
- [41]. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3367–71.
- [42]. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371–4.
- [43]. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1881–6.
- [44]. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72:1–2.
- [45]. Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 2000;60:4513–8.
- [46]. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847–53.

- [47]. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56:4108–10.
- [48]. Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al. Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20: Abstract 98.
- [49]. Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2038–44.
- [50]. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:209–17.
- [51]. Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999;59:2115–20.
- [52]. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:553–7.
- [53]. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391–8.
- [54]. Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67–70.
- [55]. Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective Basel study. *Prostate* 1999;38:189–98.

- [56]. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttune JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and betacarotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440–6.
- [57]. Reiter RE, DeKernion JB. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein eds. *Campbell's urology*. 8th ed. Saunders, p. 3003–3024.
- [58]. Molinié V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, et al. Recommandations pratiques pour les prélèvements prostatiques. *Ann Pathol* 1999;19:549— 56.
- [59]. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58—64.
- [60]. Mc Neal JE, Gleason DF. Classification de Gleason des cancers de prostate. *Ann Pathol* 1991;11:163—8.
- [61]. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol* 2005;29:1228—42.
- [62]. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125—8.
- [63]. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol* 2002;167:953—8 (discussion 9).
- [64]. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG- 7/SFUO- 3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
- [65]. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short- term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.

- [66]. Gregory P. Swanson and Joseph W. Basler. Prognostic Factors for Failure after Prostatectomy. *Journal of Cancer* 2011, 2.
- [67]. S. Adamis, I.M. Varkarakis. Defining prostate cancer risk after radical prostatectomy. *EJSO* 40 (2014) 496e504
- [68]. Rapport national sur la politique de la population. Personnes âgées au Maroc_ situation et perspectives 2005
- [69]. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, Van der Kwast TH, Et al. International Society Of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference On Handling And Staging Of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 5: Surgical margins. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2011 Jan;24(1):48– 57.
- [70]. CATALONA W.J., BIGG S.W. : Nerve-sparing radical prostatectomy : evaluation of results after 250 patients. *J. Urol.*, 1990 ; 143 : 538-543.
- [71]. EPSTEIN J.I. : Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol. Clin. North Am.*, 1996 ; 23 : 651-653.
- [72]. HAN M., PARTIN A.W., CHAN D.Y., WALSH P.C. : An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retro pubic prostatectomy series. *J. Urol.*, 2004 ; 171 : 23-26.
- [73]. WIEDER J.A., SOLOWAY M.S. : Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostatecancer. *J. Urol.*, 1998 ; 160 : 299-315.
- [74]. GROSSFELD G.D., CHANG J.J., BROERING J.M., MILLER D.P., YU J., FLANDERS S.C., HENNING J.M., STIER D.M., CARROLL P.R. : Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment : data from the capsure database. *J. Urol.*, 2000; 163 : 1171-1177.
- [75]. KAMAT A.M., BABAIAN K., CHEUING M.R., NAYA Y., HUANG S.H., KUBAN D., BABAIAN R.J. : Identification of factors predicting response to adjuvant radiation

therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. J. Urol., 2003 ; 170 : 1860-1869.

[76]. KATZ R., SALOMON L., HOZNEK A., de la TAILLE A., ANTIPHON P., ABBOU C.C. : Positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy : the impact of apical dissection, bladder neck remodeling and nerve preservation. J. Urol.,2003 ; 169 : 2049-2052.

[77]. D'AMICO A.V., WHITTIGTON R., MALKOWICZ S.B. : A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J. Urol., 2007; 154 : 131-138.

[78]. ANSCHER M.S. : Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy is more effective and less toxic and salvage radiotherapy for a rising prostate specific antigen. Int. J. Cancer, 2001 ; 96 : 91-93.

[79]. CHAWLA A.K., THAKRAL H.K., ZIETMAN A.L., SHIPLEY W.U. : Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma : analysis of efficacy and pronostic factors. Urology, 2002 ; 59 : 726-731.

[80] FORMAN J.D., VELASCO J. : Therapeutic radiation in patients with a rising postprostatectomy PSA level. Oncology, 1998 ; 12 : 33-47.

[81]. LIAUW S.L., WEBSTER W.S., PISTENMAA D.A., ROEHRBORN C.G. : Salvage radiotherapy for biochemical failure of radical prostatectomy : a singleinstitution experience. Urology, 2003 ; 61 : 1204-1210.

[82]. McDONALD O.K., SCHILD S.E., VORA S.A., ANDREWS P.E., FERRIGNI R.G., NOVICKI D.E., SWANSON S.K., WONG W.W. : Radiotherapy for men with isolatedincrease in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. J. Urol., 2003 ; 170 : 1833-1837.

[83]. OHORI M., WHEELER T.M., KATTAN M.W., GOTO Y., SCARDINO P.T.: Pronostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J. Urol., 1995 ; 1818-1824.

- [84]. EASTHAM J.A., KATTAN M.W., RIEDEL E., BEGG C.B., WHEELER T.M., GERICK C., GONEN M., REUTER V., SCARDINO P. : Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.*, 2003 ; 170 : 2292-2295.
- [85]. PETTUS J.A., WEIGHT C.J., THOMPSON C.J., MIDDLETON R.G., STEPHENSON R.A. : Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy : impact of surgical margin status and location. *J. Urol.*, 2004 ; 172 : 129-132.
- [86]. ALSIKAFI N.F., BRENDLER C.B. : Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J. Urol.*, 1998 ; 159 : 1281-1285
- [87]. SOULIE M., SEGUIN P., BENOIT J.M., ESCOURROU G., TOLLON C., VAZZOLER N., PONTONNIER F., PLANTE P. : Impact of a modified apical dissection during radical retropubic prostatectomy on the occurrence of positive surgical margins : a comparative study in 212 patients. *Urology*, 2001 ; 58 : 217-221.
- [88]. SALOMON L., ANASTASIADIS A.G., LEVREL O., KATZ R., SAINT F., DE LA TAILLE A., CICCIO A., VORDOS D., HOZNEK A., CHOPIN D.K., ABBOU C.C. : Location of positive surgical margins after retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology*, 2003 ; 61 : 386-390.
- [89]. PALISAAR R.J., NOLDUS J., GRAEFEN M., EBERSDOBLER A., HAESE A., HULAND H. : Influence of nerve-sparing procedure during radical prostatectomy on margins status and biochemical failure. *Eur. Urol.*, 2005 ; 47 : 176-184.
- [90]. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use Of Gleason score, prostate specific Antigen, seminal Vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical Prostatectomy .*J Urol.* 2001 Jan;165(1):119–25.

- [91]. Blute ML, Karakiewicz, Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 Consecutive patients. J Urol. 2014 Feb;167(2 Pt 1):528–34.
- [92]. KORMAN H.J., LEU P.B., HUANG R.R., GOLDSTEIN N.S. : A centralized comparison of radical perineal and retropubic prostatectomy specimens: is there a difference according to the surgical approach ? J. Urol., 2002 ; 168: 991-994.
- [93]. OBEK C., SADEK S., LAI S., CIVANTOS F., RUBINOWICZ D., SOLOWAY M.S.: Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic sitespecific pathologic analysis and impact on prognosis. Urology. 2011 ; 54 : 682-688.
- [94]. GUILLONNEAU B., EL-FETTOUH H., BAUMERT H., CATHELIN X., DOUBLET J.D., FROMONT G., VALLANCIEN G. : Laparoscopic radical prostatectomy : oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. J. Urol., 2003 ;169 : 1261-1266.
- [95]. SMITH R.C., PARTIN A.W., EPSTEIN J.I., BRENDLER C.B. : Extended followup of the influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer and extensive capsular perforation. J. Urol., 1996 ; 156 : 454-457.
- [96] ALSIKAFI N.F., BRENDLER C.B. : Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. J. Urol., 1998 ; 159 : 1281-1285
- [97]. SOFER M., HAMILTON-NELSON K.L., SCHLESSELMAN J.J., SOLOWAY M.S. : Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. J. Clin. Oncol., 2002 ; 20 : 1853- 1858.
- [98]. PALISAAR R.J., NOLDUS J., GRAEFEN M., ERBERSDOBLER A., HAESE A., HULAND H. : Influence of nerve-sparing (NS) procedure during radical prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure. Eur. Urol., 2005 ; 47 : 176-184.

- [99]. SOULIE M., BARRE C., BEUZEBOC P., CHAUTARD D., CORNUD F., ESCHWEGE P., FONTAINE E., MOLINIE V., MOREAU J.L., PENEAU M., RAVERY V., REBILLARD X., RICHAUD P., RUFFION A., SALOMON L., STAERMAN F., VILLERS A. Cancer de laprostate. Recommandations CCAFU 2004. Prog. Urol., 2004 ; 14 : 913-955.
- [100]. MAY F., TREUMANN T., DETTMAR P., HARTUNG R., BREUL J. : Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. BJU Int., 2001 ; 87 : 66-69.
- [101]. OHORI M., ABBAS F., WHELLER T.M., KATTAN M.W., SCARDINO P.T., LERNER S.P. : Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. J. Urol., 1999 ; 161 : 500-504.
- [102]. PALISAAR R.J., GRAEFEN M., KARAKIEWICZ P.I., HAMMERER P.G., HULAND E., HAESE A., FERNANDEZ S., EBERSDOBLER A., HENKE R.P., HULAND H. : Assessment of clinical and pathological characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organconfined prostate cancer. Eur. Urol., 2002 ; 41 : 155-161.
- [103]. Catalona WJ, Smith DS. Cancer Recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate---term results. J Urol. 2014 Dec;160(6 Pt 2):2428–34.
- [104]. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long term Biochemical disease free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15 year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am. 2014 Aug;28(3):555–65.
- [105]. OBEK C., SADEK S., LAI S., CIVANTOS F., RUBINOWICZ D., SOLOWAY M.S. : Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic sitespecificpathologic analysis and impact on prognosis. Urology, 1999 ; 54 : 682-

688.

[106]. Max Kates, Nicolas A. Sopko, Misop Ham, Alan W. Partin, Jonathan I. Epstein : Importance of reporting the Gleason score at the positive surgical margins site : an analysis of 4082 consecutive radical prostatectomy cases. *The Journal of Urology*, 5 August, 2015

[107]. Malavaud B, Game X, Villers A, Mouzin M, Mazerolles C, Rischmann P, Et al. [Secondary Biological recurrence after radical prostatectomy: multivariate analysis of prognostic clinical, biological, and histologic factors]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Societe Fr Urol*. 2009 Apr;11(2):277–82.

[108]. CHENG L., DARSON M.F., BERGSTRALH E.J., SLEZAK J., MYERS R.P., BOSTWICK D.G. : Correlation of margins status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer*, 1999 ; 86 : 1775- 1782.

[109]. Obek C., Sadek S., Lai S., Civantos F., Rubinowicz D., Soloway M.S. : Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology*, 1999 ; 54 : 682-688.

[110]. Sooriakumaran P, Ploumidis A, Nyberg T, Olsson M, Akre O, Haendler L, Et al. The Impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robotic-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up time of five years. *BJU Int*. 2013 Oct 4.

[111]. Choo MS, Cho SY, Ko K, Jeong CW, Lee SB, Ku JH, Et al. Impact Of positive surgical margins and their locations after radical prostatectomy: comparison of biochemical recurrence according to risk stratification and surgical modality. *World J Urol*. 2013 Dec 21

[112]. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Martin SK, Amling CL, Et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology*. 1997 Nov;50(5):733–9.

- [113]. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, Et al. Prognostic Significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007 Nov;70(5):965–9.
- [114]. KARAKIEWICZ P.I., EASTHAM J.A., GRAEFEN M., CAGIANNOS I., STRICKER P.D., KLEIN E., CANGIANO T., SCHRODER F.H., SCARDINO P.T., KATTAN M.W. : Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer : multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology*, 2005 ; 66 : 1245-1250.
- [115]. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The Mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec;17(12):1252–61.
- [116]. Sapre N, Pedersen J, Hong MK, Harewood L, Peters J, Costello AJ, Et al. Re evaluating The biological significance of seminal vesicle invasion (SVI) In locally advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Dec;110 Suppl 4:58–63.
- [117]. LEIBOVICH B.C., ENGEN D.E., PATTERSON D.E., PISANSKY T.M., ALEXANDER E.E., BLUTE M.L., BERGSTRALH E.J., ZINCKE H. : Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J. Urol.*, 2000 ; 163 : 1178-1182.
- [118]. SCHILD S.E., PISANSKY T.M. : The role of radiotherapy after radical prostatectomy. *Urol. Clin. North Am.*, 2001 ; 28 : 629-637.
- [119]. SONG D.Y., THOMPSON T.L., RAMAKRISHNAN V., HARRISON R., BHAVSAR N., ONAODOWAN O., DEWEESE T.L. : Salvage radiotherapy for rising or persistent PSA after radical prostatectomy. *Urology*, 2002 ; 60 : 281-287.
- [120]. SOULIE M, SEGUIN PH, BENOIT J-M, ESCOURROU, TOLLON C, VAZZOLER N, PONTONNIER F, PLANTE P. Impact of a modified apical dissection during radicalretropubic prostatectomy on the occurrence of positive surgical margins : a comparative study in 212 patients. *Urology*, 2001, 58 : 217-221.

- [121]. SOLOWAY MS, PAREEK K, SHARIFI R, WAJSMAN Z, McLEOD D, WOOD DP Jr, PURAS-BAEZ A, Lupron Depot Neoadjuvant Cancer Study Group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol.*, 2002 , 167:112-116.
- [122]. BEGG CB, RIEDEL ER, BACH PB, KATTAN MW, SCHRAG D, WARREN JL. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med*, 2002, 346 : 1138 – 1144.
- [123]. EASTHAM JA, KATTAN MW, RIEDEL E, BEGG CB, WHEELER TM, GERICK C, GONEN M, REUTER V, SCARDINO P. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.*, 2003, 170 : 2292-2295.
- [124]. SALOMON L, ANASTASIADIS AG, LEVREL O, KATZ R, SAINT F, DE LA TAILLE A, CICCIO, VORDOS D, HOZNEK A, CHOPIN D, ABBOU CC. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology*, 2003, 61 : 386- 390.
- [125]. SOLOWAY MS, NEULANDER E. Bladder-neck preservation during radical retropubic prostatectomy. *Semin Urol Oncol.*, 2000, 18: 51-56.
- [126]. LICHT MR, KLEIN EA, TUASON L, LEVIN H. Impact of bladder neck preservation during radical prostatectomy on continence and cancer control. *Urology.*, 1994, 44: 883-887
- [127]. ALSIKAFI NF ,BRENDLER CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol*, 1998, 159: 1281-1285.
- [128]. Nazareno Suardi, M.D., Paolo Dell'Oglio, M.D., Andrea Gallina, M.D., Giorgio Gandaglia, M.D., Nicolò Buffi, M.D., Marco Moschini, M.D., Nicola Fossati, M.D., Giovanni Lughezzani, M.D., Pierre I. Karakiewicz, M.D., Massimo Freschi, M.D., Roberta Lucianò, M.D., Shahrokh F. Shariat, M.D., Giorgio Guazzoni, M. D., Franco Gaboardi, M. D., Francesco Montorsi, M.D., Alberto Briganti, M.D. Evaluation of

positive surgical margins in patients undergoing robot-assisted and open radical prostatectomy according to preoperative risk groups. N. Suardi et al./ Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (2015) 1–7.

[129]. Julian Mauermann, Vincent Fradet, Louis Lacombe, Thierry Dujardin, Rabi Tiguert, Bernard Tetu, Yves Fradet. The Impact of Solitary and Multiple Positive Surgical Margins on Hard Clinical End Points in 1712 Adjuvant Treatment–Naive pT2–4 N0 Radical Prostatectomy Patients. *EUROPEAN UROLOGY* 64 (2 0 1 3) 1 9 – 2 5.

[130]. Jun Woo Lee, Jae Hyun Ryu, Yun Beom Kim, Seung Ok Yang, Jeong Kee Lee, Tae Young Jung. Do Positive Surgical Margins Predict Biochemical Recurrence in All Patients Without Adjuvant Therapy After Radical Prostatectomy?. *Korean J Urol* 2013;54:510-515

[131]. Nazareno Suardi , Andrea Gallina, Giuliana Lista, Giorgio Gandaglia, Firas Abdollah, Umberto Capitanio, Paolo Dell’Oglio, Alessandro Nini, Andrea Salonia, Francesco Montorsi, Alberto Briganti. Impact of Adjuvant Radiation Therapy on Urinary Continence Recovery After Radical Prostatectomy. *EUROPEAN UROLOGY* 6 5 (2 0 1 4) 5 4 6 – 5 5 1

[132]. Kang et al.: Concern for overtreatment using the AUA/ASTRO guideline on adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *BMC Urology* 2014 14:30.

[133]. Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, et al. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prosta- tectomy patients. *Eur Urol*2014;64:450–6.

[134]. Robertson C,Close A,Fraser C,et al. Relative effectiveness of robot- assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localized prostate cancer: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *BJU Int* 2013;112:798–812.

- [135]. F. Herranz-Amo, R. Molina-Escudero, G. Ogaya-Pinies, D. Ramírez-Martín, F. Verdú-Tartajo, C. Hernández-Fernández. Prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. New tool for selecting candidates for adjuvant radiation therapy. *Actas Urol Esp.* 2016;40(2):82---87
- [136]. Jesse D. Sammon, D.O., Quoc-Dien Trinh, M.D., Shyam Sukumar, M.D., Praful Ravi, M.D., Ariella Friedman, M.D., Maxine Sun, Ph.D., Jan Schmitges, M.D., Claudio Jeldres, M.D., Wooju Jeong, M.D., Navneet Mander, M.D., James O. Peabody, M.D., Pierre I. Karakiewicz, M.D., Michael Harris, M.D. Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: A detailed assessment of margin extent and location. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 31 (2013) 1470–1476.
- [137]. Erik Rud , Eduard Baco , Dagmar Klotz , Kristin Rennesund , Aud Svindland , Viktor Berge , Eskild Lundebj , Nicolai Wessel , Jon-Roar Hoff , Rolf Eigil Berg , Lien Diep , Heidi B. Eggesbø, Lars Magne Eri. Does Preoperative Magnetic Resonance Imaging Reduce the Rate of Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy in a Randomised Clinical Trial?. *EUROPEAN UROLOGY* 6 8 (2 0 1 5) 4 8 7 – 4 9 6
- [138]. Nicola Fossati, R. Jeffrey Karnes , Cesare Cozzarini , Claudio Fiorino, Giorgio Gandaglia , Steven Joniau , Stephen A. Boorjian , Gregor Goldner , Wolfgang Hinkelbein , Karin Haustermans , Bertrand Tombal , Shahrokh Shariat , Pierre I. Karakiewicz , Francesco Montorsi , Hein Van Poppel , Thomas Wiegel , Alberto Briganti. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. *EUROPEAN UROLOGY* 6 9 (2 0 1 6) 7 2 8 – 7 3 3
- [139]. Luiza Cavalcanti Fadul, Mariana Trindade da Silva, Luiz Antonio Rodrigues de Freitas, Daniel Abensur Athanzio. Assessment of the circumferential margins, extraprostatic extension and Gleason score in radical prostatectomy specimens: Comparison of a partial embedding method with supplemental total inclusion of peripheral tissues. *Pathology – Research and Practice* 212 (2016) 217–221

[140]. Thorsten Schlomm , Pierre Tennstedt , Caroline Huxhold , Thomas Steuber , Georg Salomon, Uwe Michl, Hans Heinzer, Jens Hansen, Lars Buda^{us}, Stefan Steurer, Corinna Wittmer, Sarah Minner, Alexander Haese, Guido Sauter, Markus Graefen, Hartwig Huland. Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section Examination (NeuroSAFE) Increases Nerve-sparing Frequency and Reduces Positive Surgical Margins in Open and Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Experience After 11 069 Consecutive Patients. EUROPEAN UROLOGY 62 (2012) 333 – 340.

XI. SERMENT D'HIPPOCRATE

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, 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'imposera entre mon devoir et mon patient.
- * Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- * Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances, médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- * Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration de Genève,

1948

قسم أبقرات

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي فيها عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
 - وأن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
 - وأن أمارس مهنتي بوازع ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول؛
 - و أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي؛
 - و أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
 - و أن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
 - و أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
 - و أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
 - و أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسم بالله،

و الله على ما أقول شهيد.

إدارة الهوامش الجراحية الإيجابية
بعد استئصال جذري للبروستاتا لسرطان البروستاتا الموضعي
(حول 345 حالة على مدى 13 عاما)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: حمزة الزمراني

المزاد في 12 يوليوز 1990 بعين اللوح - إفران (المغرب)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان البروستاتا الموضعي - هوامش جراحية إيجابية - استئصال جذري للبروستاتا.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: خالد الخدير

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: خالد الحدادي

أستاذ في العلاج بالأشعة والأورام

السيد: حسن صفات

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: محمد أوقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق