

JURY

LE PLAN

I. INTRODUCTION.....	8
II. Rappel anatomique et physiologique	9
1 – Définition	9
2 – Anatomie descriptive	10
2-1 Situation	10
2-2 Morphologie et configuration externe	11
2-3 configurations internes	11
3 – Anatomie zonale	13
4 – Vascularisation et innervation de la prostate	14
4-1 vascularisation artérielle	14
4-2 Drainage veineux	16
4-3 Drainage lymphatique	16
4-4 Innervation	18
5 – Les rapports de la prostate	20
5-1 Rapports intrinsèques	20
5-2 Rapports extrinsèque.....	21
6 – Physiologie de la prostate	22
6-1 Fonctionnement normal de la prostate	22
a. Rôle des androgènes	24
b. Rôle des vitamines A et D	25
6-2 Sécrétions prostatiques épithéliales	25
a. Les sécrétions non protéiques	25
b. Les sécrétions protéiques	25
6-3 Rôle de la prostate	25
III. Histoire naturelle du cancer	26
1 – Extension locale	28

2– Les métastases ganglionnaires	28
3– Les métastases hématologiques	28
IV. Dépistage du cancer de la prostate	30
1– Critères de l’OMS pour le dépistage	30
2– Les avantages et les inconvénients	31
3– Recommandations des sociétés savantes	31
3.1. l'Association Française d'urologie (AFU)	31
3.2. Association européenne de l’urologie AEU	31
4– Actualité	32
5– Les types de dépistage	32
6– Les moyens de dépistage	34
6–1 PSA.....	34
6–2 le toucher rectal.....	35
V. Classification du cancer de la prostate	36
1– Classification clinique	36
1–1 La classification TNM	38
2–1 La classification de WHITEMORE–JEWET.....	38
2. Classifications histologiques	39
2–1 Le score de Gleason	39
2–2 La classification de MOSTOFI.....	43
3– Pronostic de la stratification.....	44
VI. Diagnostic positif du cancer de la prostate	45
1– Les circonstances de découvertes	45
1–1 Découverte fortuite	45
2–1 Toucher rectal	45
3–1 Antigène prostatique spécifique	46
4–1 Autre types de dosage de PSA	46

a– Densité du PSA	46
b– Rapport PSA libre / PSA total	47
c– Autres marqueurs : proPSA/PhiPSA	47
2– Explorations radiologiques.....	48
2-1 Echographie	48
a– Echographie sus–pubienne	48
b– Echographie Endorectale	49
2-2 Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique.....	48
a– Performances d’imagerie par résonance magnétique multiparamétrique dans la détection du CaP de Grade IUSP> 2	49
b– Performances d’imagerie par résonance magnétique multiparamétrique dans la détection du CaP de grade 1 ISUP.....	49
3– Biopsie	50
3-1 ATB prophylaxie	51
3-2 Anesthésie locale avant la biopsie.....	52
3-3 Le nombre des carottes	53
3-4 La valeur ajoutée de la biopsie systématique et ciblée	55
3-5 Nombre de procédures de biopsie potentiellement évitées dans la “MR Pathway”	57
3-6 Répétition de la biopsie	57
3-7 Biopsie de la vésicule séminale	59
3-8 Biopsie de la zone de transition	59
3-9 Traitement des biopsie	59
3-10 Les complications de la biopsie prostatique	63
4– Bilan d’extension	64
4-1 IRM pelvienne.....	64
4-2 TDM TAP	66

4-3 Pet scann	67
4-4 Scintigraphie osseuse	68
VII Traitement et prise en charge.....	69
1- Modalités de traitement	69
1-1 Traitement différé	69
1-1-1 Surveillance active	70
1-1-2 Attente vigilante	72
1-2 Prostatectomie radicale	73
1-2-1 Préparation pré-opératoire	73
1-2-2 Techniques chirurgicales	74
1-2-3 Ganglions lymphatiques lors d'une prostatectomie radicale	75
1-2-4 Cathéter urinaire	76
1-2-5 Cystographie	76
1-2-6 L'utilisation d'un drain pelvien	77
1-2-7 Complications aiguës et chroniques de la chirurgie	77
1-3 Radiothérapie	78
1-4 Hormonothérapie	79
1-4-1 La castration	79
1-4-2 Oestrogènes	80
1-4-3 Agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante	80
1-4-4 Antagonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante	81
1-4-5 Anti androgènes	82
1-4-6 Nouveaux composés	82
1-5 Thérapies expérimentales	83
1-5-1 Cryothérapie	83
1-5-2 Ultrasons focalisés de haute intensité	84

1-5-3 Thérapie focale	84
2- Options thérapeutiques	85
2-1 Traitement de la maladie à faible risque	85
2-2 Traitement de la maladie à risque moyen	85
2-3 Traitement de la maladie localisée à haut risque	87
2-4 Traitement du CaP localement avancé.....	87
VIII PATIENTS ET METHODES	89
IX RESULTATS	93
X DISCUSSION	108
XI CONCLUSION	135
RESUMES	137
BIBLIOGRAPHIE	143

LES ABREVIATIONS

18 FDG	: 18F-fluoro-déoxy-glucose
ADK	: adénocarcinome
AFU	: Association Française d'Urologie
CaP	: Cancer de la prostate
DE	: Dysfonction érectile
DGLP	: dissection des ganglions lymphatiques pelviens
ETR 3D	: Echographie transrectale 3D
FSH	: hormone folliculo-stimulante
IRMmp	: Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique
ISUP	: Société internationale de pathologie urologique
LH	: hormone lutéinisante
LHRH	: Agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante
PR	: Prostatectomie radicale
PSA	: Antigène spécifique de la prostate
RA	: Récepteurs d androgène
RAS	: rien à signaler
RT	: Radiothérapie
SA	: Surveillance active
SG	: Score de Gleason
Sg	: La survie générale
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
TR	: toucher rectal
TUBA	: Trouble du bas appareil urinaire
TURP	: Résection trans-urétérale de la prostate
VS	: Vésicule séminale

I. Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) pose un véritable problème de santé publique dans les pays développés mais aussi dans les pays sous médicalisés. Le cancer de la prostate représentait 12,4% des cas de l'ensemble des cas de cancers enregistrés chez le sexe masculin et 5,5% de l'ensemble des cas enregistrés tout sexe confondu.

En France, le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme, 1 homme sur 8 développe un cancer de la prostate avant l'âge de 75 ans. En Allemagne, le cancer de la prostate représente 23% des cancers, alors que le cancer du poumon représente 13,9%.

Bien qu'il n'intéresse que les hommes, il représente la quatrième cause de décès par cancer pour l'ensemble de la population. Ce problème de santé publique devient de plus en plus important du fait de l'augmentation de l'espérance de vie. La mortalité par cancer reste relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence.

C'est un cancer du sujet âgé, il est exceptionnel avant 50ans et la plupart des cas sont diagnostiqués après 75ans.

A un stade précoce, le cancer de la prostate est asymptomatique d'où la nécessité d'instaurer un programme de dépistage à fin de traiter nos malades à un stade plus précoce pour améliorer la survie et la qualité de vie. L'utilisation du dosage de L'antigène spécifique de la prostate (PSA) comme test de dépistage permet de diagnostiquer les cancers de prostate à un stade plus précoce où un traitement à visée curative est possible et efficace. Mais malgré les efforts effectués dans le dépistage et le diagnostic précoce du CaP, ce dernier reste malheureusement souvent découvert à un stade tardif.

L'objectif de ce travail est de mettre en exergue les données épidémiologiques des cas de CaP diagnostiqués dans le service d'urologie du CHU Hassan II de Fès, d'évaluer les aspects diagnostics et thérapeutiques du CaP sur une période de deux ans allant de janvier 2016 à décembre 2018.

II. Rappel anatomique et physiologique

1– Définition :

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

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

Avec le vieillissement, les modifications anatomiques de la glande prostatique sont parfois à l'origine de troubles urinaires et de dysfonctions sexuelles responsables d'une diminution de la qualité de vie. [1,2]

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

2– Anatomie descriptive :

1–2 Situation :

La prostate est contenue dans une loge limitée :

- en haut par la vessie
- en bas par l'aponévrose moyenne du périnée
- en avant par l'expansion pré-prostatique de l'aponévrose moyenne du périnée, du rectum entre les muscles élévateurs de l'anus de chaque côté en arrière de la symphyse pubienne.
- latéralement par les aponévroses latérales de la prostate. en arrière de la symphyse pubienne.

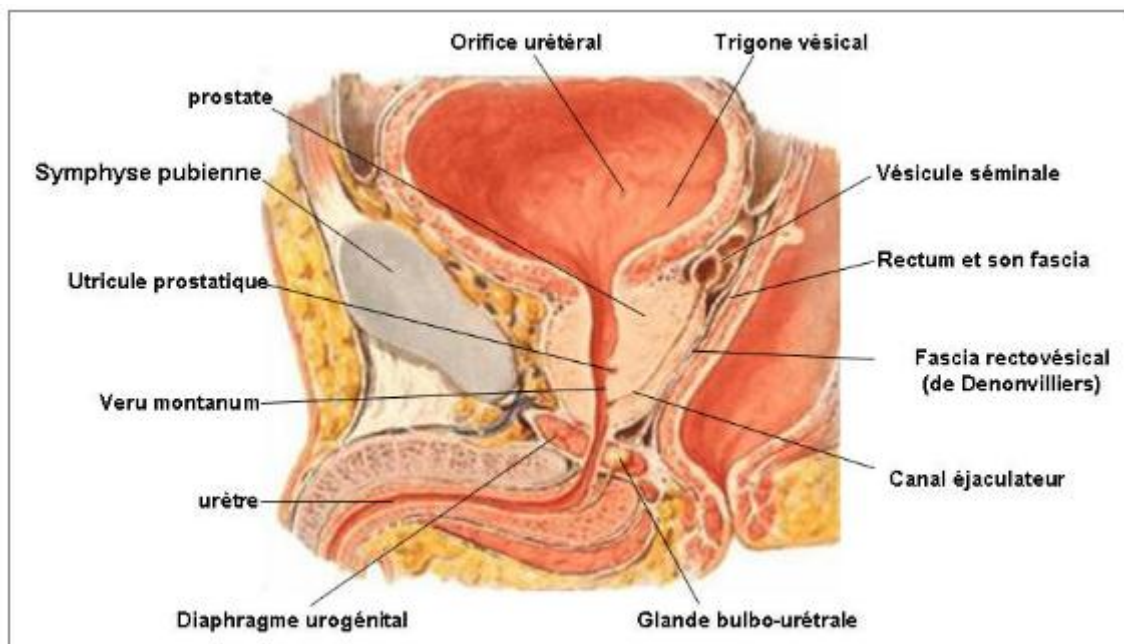


Figure 1 : Situation de la prostate (d'après Netter)

2-2 Morphologie et configuration externe

Elle a une forme d'une châtaigne ou d'un cône aplati d'avant en arrière, à sommet inférieur, son axe est oblique en bas et en avant.

On lui décrit 4 faces, une base et un sommet.

- Les faces se distinguent en :
- Face antérieure : aplatie et verticale
- Face postérieure : plus oblique et plus convexe, avec une compression médiane la divisant en 2 lobes latéraux. Elle répond au rectum par l'intermédiaire du fascia de Denonvilliers.

Le TR permet alors d'apprécier la morphologie de cette face.

- 2 Faces latéraux : Larges et arrondies.
- Base : Supérieure traversée par un sillon transversal qui divise

la glande en 2 portions :

- Ventrale : versant vésical
- Dorsale : versant séminal (répondant aux canaux différents et aux vésicules séminales)
- Sommet ou bec : Inférieur d'où émerge l'urètre, il est au contact du diaphragme uro-génital et recouvert du sphincter de l'urètre.

2-3 configurations internes

- La prostate est entièrement enveloppée d'une capsule conjonctive, mince et adhérente qui envoie en profondeur de nombreuses cloisons entre les lobules qui se rassemblent en un certain nombre de masses glandulaires formant « les lobes prostatiques ».
- Plusieurs canaux la traversent tels que l'urètre et les canaux éjaculateurs. Les lobes se différencient de façon classique en :
 - 1 lobe antérieur, pré-urétral : il est réduit.

- 2 lobes latéraux : en arrière de l'urètre, en arrière des voies spermatiques. +
- 1 lobe médian : ou pré-spermatique, situé en avant des canaux éjaculateurs.

Les lobes glandulaires sont formés par 30 à 40 glandes prostatiques.

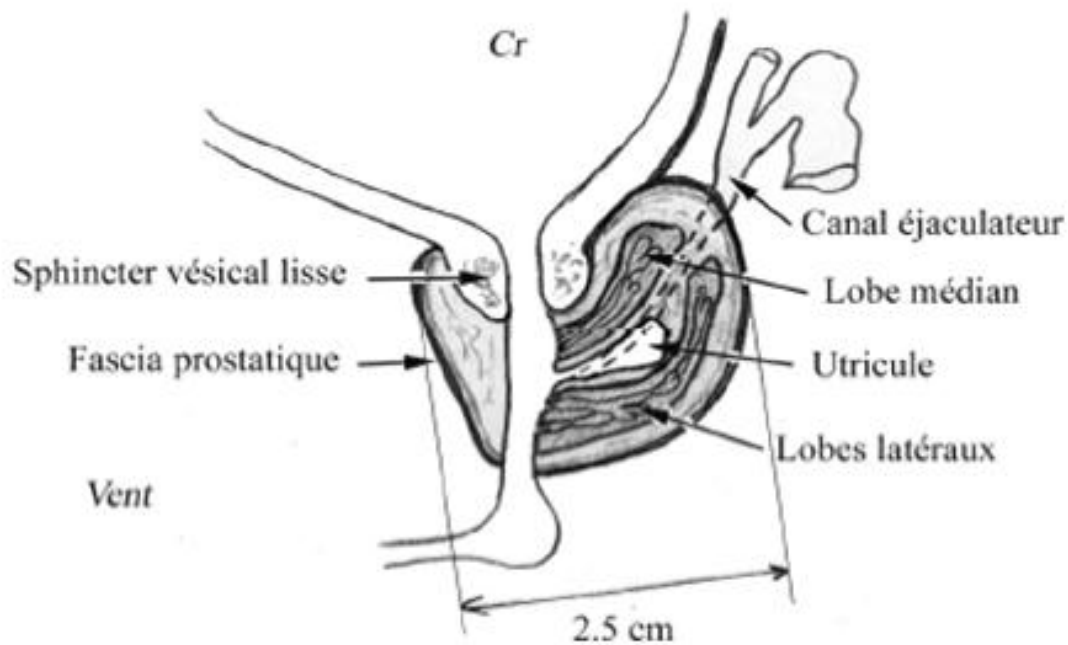


Figure 2 : coupe sagittale de la prostate montrant la disposition des lobes latéraux retro-spermatique et celle du lobe médian pré-spermatique. [135]

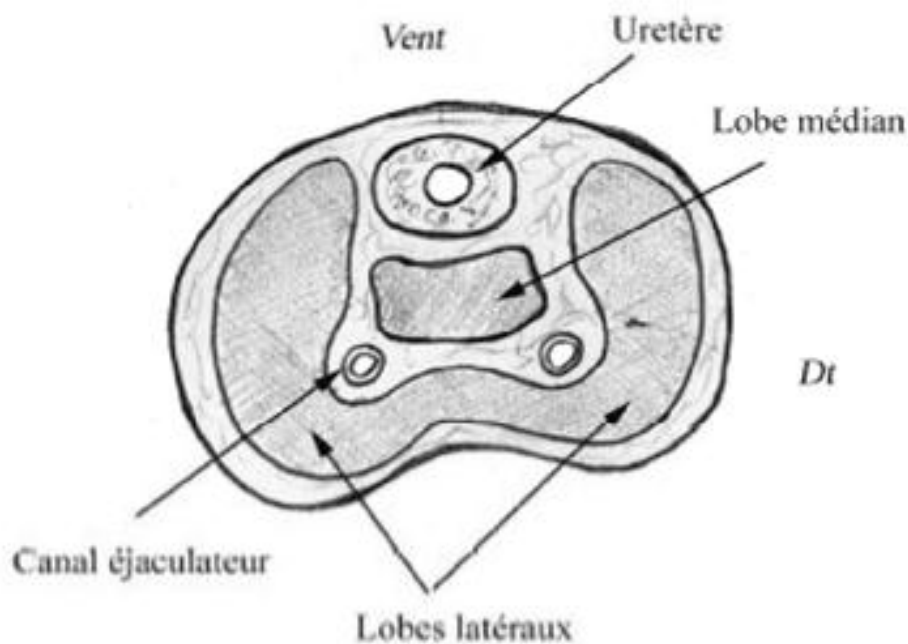


Figure 3 : coupe horizontale de la prostate. [135]

3– Anatomie Zonale

Le modèle anatomique actuellement utilisé est celui proposé par John McNeal en 1968.

La prostate est majoritairement constituée de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et de fibres musculaires lisses réparties en quatre zones entourant l'urètre dans son trajet vertical depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié :

- la zone de transition (dérivée du canal de Wolf) 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 montanum.
- la zone fibro-musculaire antérieure, constituée de fibres musculaires lisses, est utile au déclenchement de l'éjaculation et de la miction.

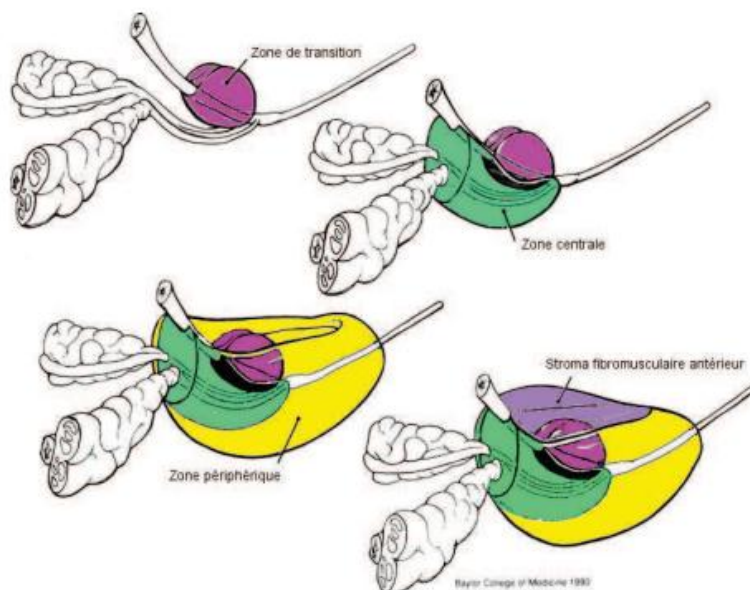


Figure 4 : Anatomie Zonale de la prostate selon Mc Neal [4]

4- Vascularisation et innervation de la prostate

4-1 vascularisation artérielle :

L'artère vésico-prostatique, branche de l'artère vésicale supérieure, est l'artère principale de la prostate, elle se divise en une artère vésicale inférieure qui irrigue la base de la vessie et la partie basse de l'uretère, et en une artère prostatique, vascularisant la prostate.

Cette dernière va à son tour se diviser en une branche principale postérolatérale, qui va vasculariser la majeure partie de la glande, et une branche antérieure irriguant seulement la portion antérolatérale.

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

La partie supéro-externe de la prostate est vascularisée par l'artère hémorroïdale supérieure, branche terminale de l'artère mésentérique inférieure. [5]

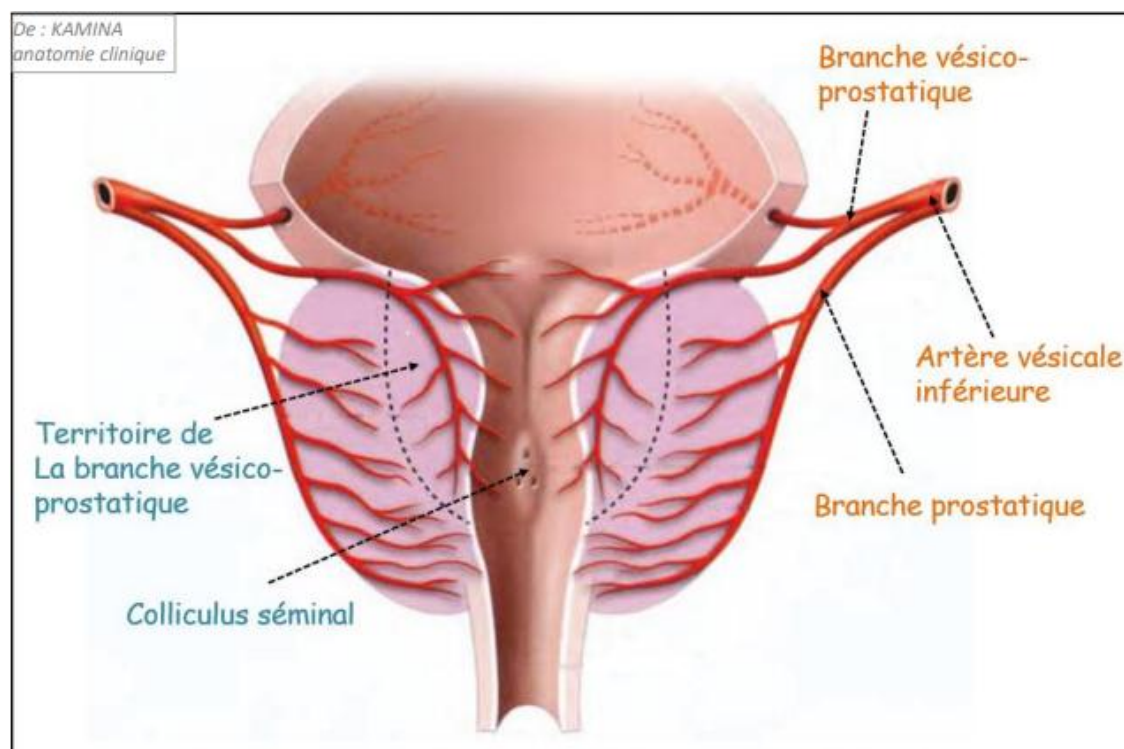


Figure 5 : la distribution artérielle de la prostate. [6]

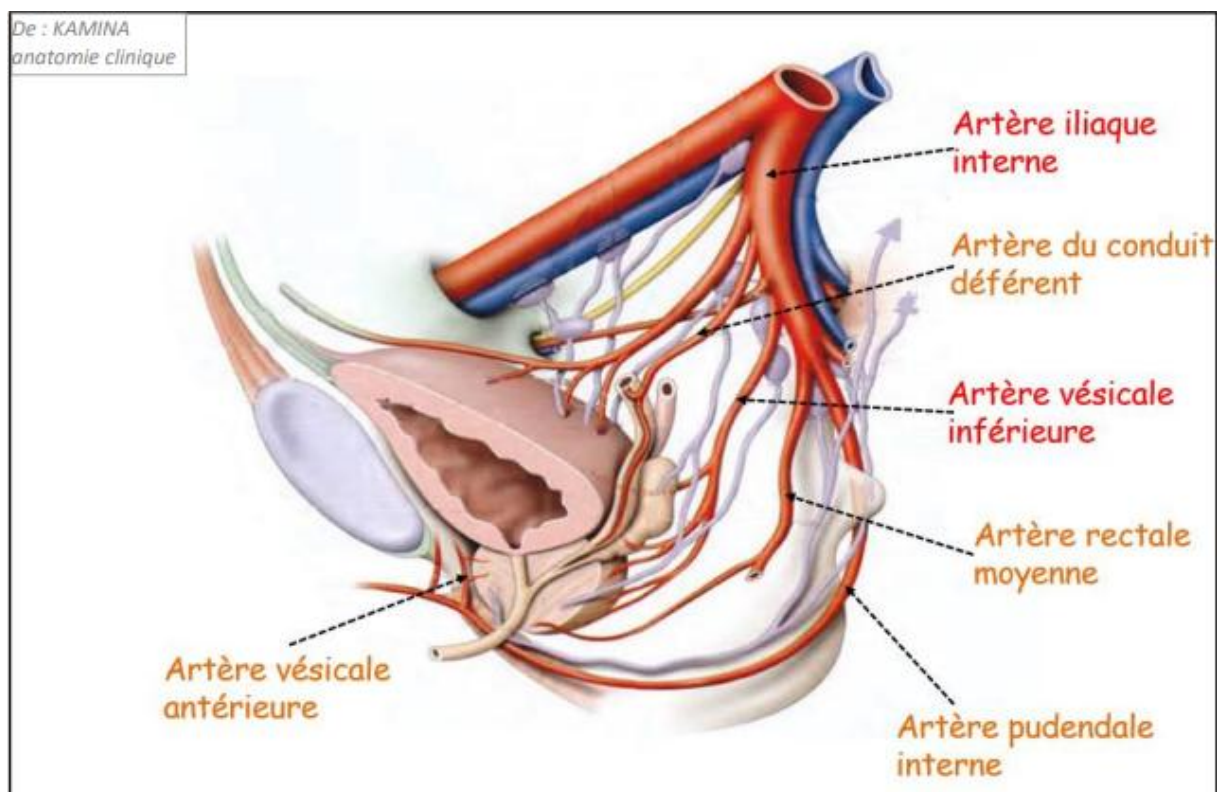


Figure 6 : coupe latérale du petit bassin montrant la vascularisation de la prostate. [6]

4-2 Drainage veineux

Le retour veineux prostatique se jette dans le plexus de Santorini.

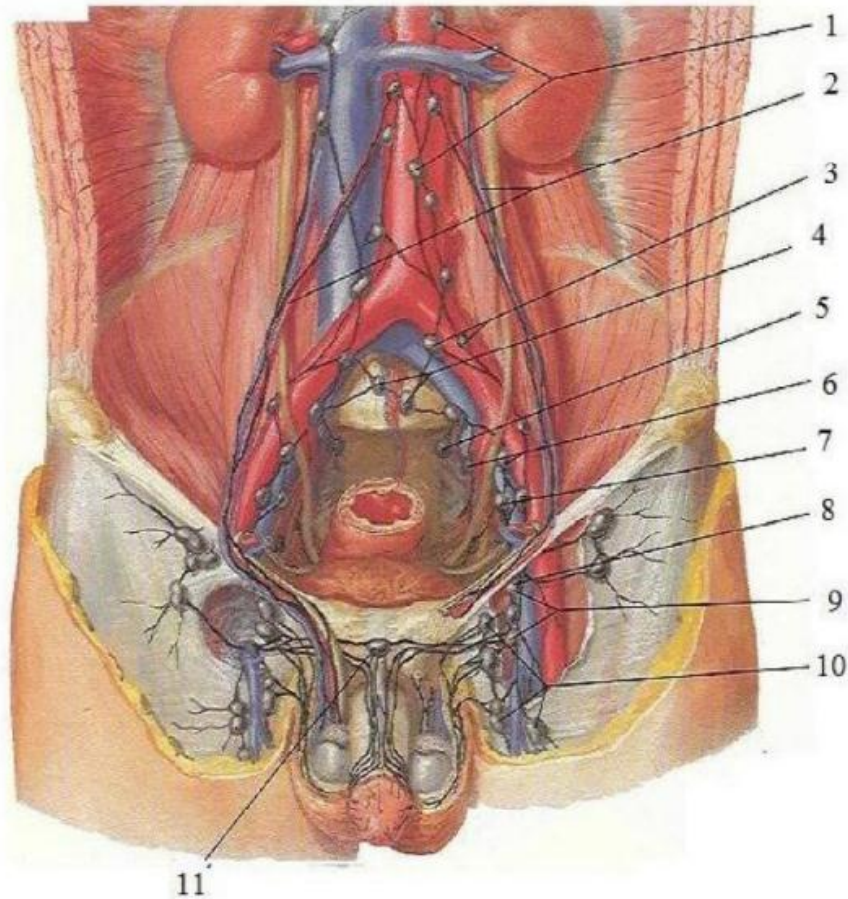
Il se compose de trois groupes distincts :

- Un groupe superficiel antérieur qui chemine à la face antérieure de la prostate.
- Deux groupes latéraux, intimement en relation avec le groupe antérieur grâce à de nombreuses veines communicantes qui traversent le fascia endopelvien. Ils ont également des ramifications avec les plexus obturateurs.
- L'ensemble du réseau veineux forme une sorte de maillage autour de la prostate, se réunissant en formant les veines vésicales inférieures qui se jettent dans la veine iliaque interne.

4-3 Drainage lymphatique

- Les vaisseaux lymphatiques issus de la prostate forment à sa surface un réseau péri prostatique.
- Ce réseau donne naissance à plusieurs collecteurs qui forment quatre pédicules :
- Le pédicule iliaque externe, constitué d'un collecteur dépendant d'un nœud lymphatique iliaque externe. Il draine la base et la partie haute de la face postérieure.
- Le pédicule hypogastrique satellite de l'artère prostatique. Il draine la face antérieure et les faces antérolatérales jusqu'aux ganglions iliaques internes.
- Le pédicule postérieur formé de deux troncs qui se jettent dans les nœuds lymphatiques sacrés latéraux et dans ceux du promontoire. Il draine la face postérieure de la prostate.
- Le pédicule inférieur est satellite de l'artère honteuse, draine la face antérieure et se jette dans les ganglions pré-vésicaux.

- Le curage ganglionnaire de référence dans le cancer de la prostate associe de façon bilatérale un curage ilio-obturateur, un curage iliaque interne à un curage iliaque externe jusqu'à la bifurcation iliaque.



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

Figure 7 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme. [7]

4-4 Innervation

Le plexus sympathique prostatique est constitué par les filets nerveux situés sur les faces latérales de la prostate. Ces nerfs proviennent du plexus hypogastrique. L'innervation parasympathique est assurée par les nerfs viscéraux provenant du plexus sacré (S3 et S4). Ces nerfs stimulent la sécrétion de liquide séminal alcalin diluant le sperme, ils assurent aussi la contraction des fibres musculaires permettant le transport de ce liquide jusqu'à l'urètre [8].

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.

La terminaison des lames sacro-recto-génito-pubiennes contient les fibres nerveuses sensibles, sympathiques et parasympathiques issues et destinées aux organes pelviens, à l'urètre et aux corps érectiles du pénis.

Dans certains cas, des nerfs somatiques moteurs traversent le Levator ani pour rejoindre le trajet latéro-vésico-prostatique et se destinent au sphincter de l'urètre. Les nerfs destinés aux corps érectile du pénis issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs cheminent dans ce qu'il est convenu d'appeler « les bandelettes neuro-vasculaires », mais plus précisément 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 [9].

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 [10].



1 : Plexus hypogastrique inférieur,

2 : Colonne horizontale,

3 : Colonne verticale,

4 : Nerf caverneux,

5 : Nerf prostatique,

6 : Fascia recto-vésical.

Figure 8 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (d'après Gil Vernet).

5– les rapports de la prostate :

5-1 les rapports intrinsèques :

La prostate a des rapports internes avec :

- **L'urètre prostatique** fait suite au col vésical et pénètre la base de la prostate à l'union quart antérieur et trois-quarts postérieurs. L'urètre traverse la prostate en formant un angle saillant de 120° dont le sommet est en regard du veru montanum. En outre, les canaux éjaculateurs s'ouvrent dans l'urètre prostatique au niveau de veru montanum.
- **Les canaux éjaculateurs** : 2 cm de long pour 1 mm de diamètre, naît de la jonction du canal déférent et de l'abouchement de la vésicule séminale ils traversent la prostate centrale pour venir s'aboucher à la paroi postérieure de l'urètre au niveau du veru montanum, de part et d'autre de l'utricule prostatique.
- **L'utricule prostatique** : c'est une petite cavité profonde creusé dans le tissu prostatique, qui s'ouvre au milieu du corps du veru mentanum.
- **Le sphincter lisse** : essentiels dans la continence passive ; se compose d'un plan longitudinal interne et d'un plan circulaire externe prolongeant les fibres vésicales.
- **Le sphincter strié** comprend deux parties d'origine embryologique différentes :
 - Le sphincter péri-urétral.
 - Le sphincter para-urétral ou intra-mural.

Le rôle principal du sphincter est de s'opposer à une contraction vésicale non souhaitée ou d'interrompre rapidement une miction en cours [11].

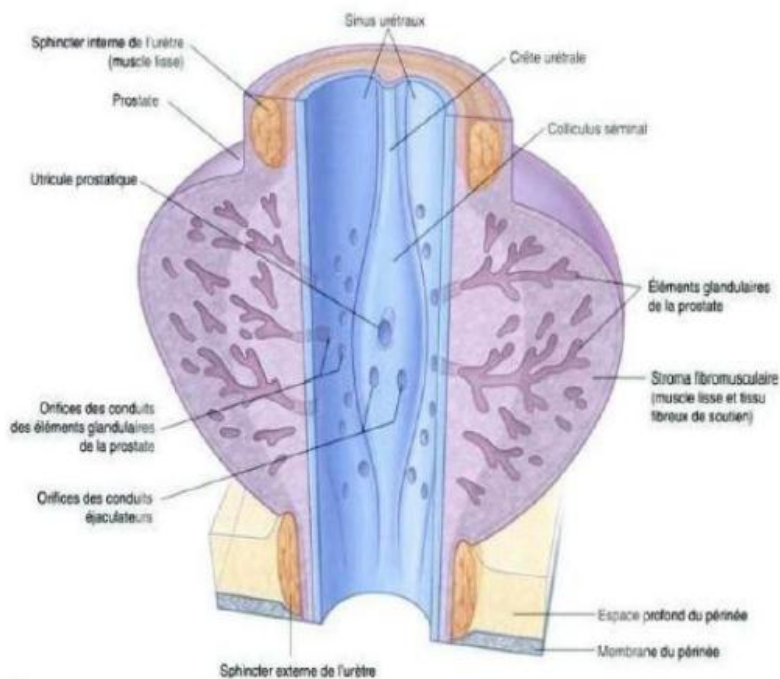


Figure 9 : Les Rapports Intrinsèques de la Prostate. [12]

5-2 Rapports extrinsèque

- La Face Antérieure:
- Elle répond à l'espace pré-prostatique qui est limité :
 - En avant : Le 1/3 inférieure de la symphyse pubienne.
 - En arrière : La lame pré-prostatique.
 - En haut : Le ligament pubo-prostatique.
 - Latéralement : L'aponévrose périnéale moyenne
- L'espace pré-prostatique contient le plexus veineux de Santorini qui reçoit les veines dorsales du pénis, les veines de l'urètre postérieur et de la prostate.

La Face Postérieure:

- Elle répond par l'intermédiaire de l'aponévrose prostatopérinéale de Dononvilliers à la face antérieure du rectum.

- Cette aponévrose est fixée au sommet de la prostate et au bord postérieur de l'aponévrose périnéale moyenne par le petit muscle recto-urétral de Roux.

Les Faces Latérales:

- La prostate répond latéralement à l'espace pelvi-rectal limité en dehors par les muscles releveurs de l'anus. Cet espace contient les bandelettes vasculo-nerveuses nécessaires à l'érection.
- La Base:
- Elle est de forme quadrilatérale et présente 3 segments :
 - Un segment antérieur urétral.
 - Un segment moyen inter-urétral.
 - Un segment postérieur vésico-déférentiel qui répond à l'aponévrose de Dononvilliers qui contient les vésicules séminales et les ampoules déférentiels.

Ces éléments feront parties de la pièce opératoire. [13]

6– Physiologie de la prostate

6–1 Fonctionnement normal de la prostate

La croissance prostatique est essentiellement dépendante de la testostérone biodisponible au niveau du plasma, qui est transformée en DHT par la 5 α -réductase (5 α RD) à l'intérieur de la prostate.

Testostérone, DHT mais aussi estrogènes sont responsables de multiples effets métaboliques intraprostatiques incluant croissance, différenciation cellulaire et rôle fonctionnel.

- Mécanismes de régulation cellulaire prostatiques reposent sur plusieurs modes.:
- Mode endocrine (testostérone, estrogènes, prolactine, peptides sanguins)
- Mode neuroendocrine (sérotonine, etc.)

- Mode paracrine : des facteurs de croissance produits localement par la prostate diffusent localement vers les cellules adjacentes via la matrice extracellulaire
- Mode autocrine : la cellule sécrète des facteurs qui ont une action sur la cellule elle-même
- Mode intracrine : des facteurs produits par la cellule ont une action intracellulaire .
- Matrice extracellulaire elle-même : elle peut avoir un rôle moteur en modifiant les paramètres d'adhésion cellulaires
- Communication intercellulaire (interaction spécifique entre cellules stromales et cellules épithéliales)

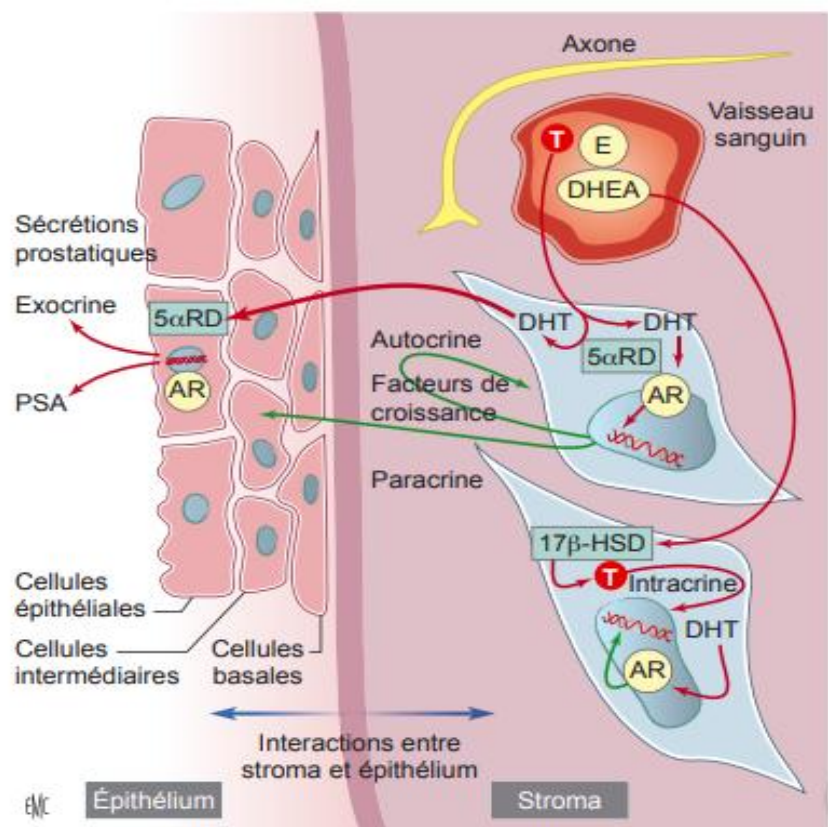


Figure 1. Fonctionnement de la prostate normale. AR : récepteurs aux androgènes ; 17β-HSD : 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase ; DHT : dihydrotestostérone ; 5αRD : 5α-réductase ; T : testostérone ; E : estrogènes ; DHEA : dihydroépiandrostérone ; PSA : prostate specific antigen.

Figure 10 : fonctionnement de la prostate

a- Rôle des androgènes

Sous l'action des androgènes, les cellules stromales et épithéliales libèrent des cytokines et des facteurs de croissance pour leur propre fonctionnement cytosolique (intracrine), pour leur propre compte (mode autocrine), ou à destination des autres cellules par diffusion extracellulaire (mode paracrine) ou par transport sanguin (mode endocrine).

Ces protéines sont soumises chacune à des modifications post-traductionnelles, un transport particulier, une présentation à la cellule cible et un mode de liaison à leur récepteur qui sont caractéristiques, dont certains sont encore inconnus. Leur association provoque un équilibre entre la mort cellulaire et la prolifération.

b-Rôles des vitamines (A et D)

Elles sont impliquées dans le métabolisme prostatique

6-2 Sécrétions prostatiques épithéliales

Les sécrétions prostatiques participent à la formation du sperme ; les principaux constituants protéiques et non protéiques contenus dans les sécrétions prostatiques sont :

a- les sécrétions non protéiques :

L'acide citrique est un anion présent dans l'éjaculat à un niveau 1 000 fois supérieur à celui du plasma. Il est formé par les cellules prostatiques épithéliales à partir de l'acide aspartique et du glucose.

Le fructose est produit par les vésicules séminales, il est une source d'énergie, de motilité pour les spermatozoïdes et influe sur la viscosité du sperme. Le rôle des polyamines (spermine, spermidine et putrescine) est peu clair, mais elles semblent impliquées dans les processus de croissance cellulaires prostatiques.

La choline et la phosphorylcholine sont présentes dans le sperme et pourraient intervenir dans la capacitation des spermatozoïdes.

Les prostaglandines (PG) sont présentes à un taux élevé dans le sperme et ont été impliquées dans la modulation de l'immunité (via les prostasomes) et la motilité des spermatozoïdes.

Les lipides du sperme (cholestérols, sphingomyélines, éthanolamine, phosphatidylsérine) ont un rôle stabilisateur.

Le zinc joue un rôle important antibactérien et stabilisateur.

b- les sécrétions protéiques :

Le PSA est une glycoprotéine agissant comme une sérine protéase, présente dans le sperme où elle joue un rôle important de liquéfaction. Il est également présent dans le sang et est le marqueur le plus utilisé pour le dépistage et le suivi du CaP. Le PSA est présent dans le sperme à une concentration 10 000 fois supérieure à celle du sang.

Human kallikrein 2 (hK2, gène KLK2) : Cette kallikréine possède une homologie importante avec le PSA, et est présente à un taux d'environ 1 % de celui du PSA dans le sang, le sperme et le tissu prostatique.

6-3 Rôles de la prostate

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

- **Sur le plan sexuel :** la prostate se comporte comme une glande exocrine. Son fluide représente 30% du volume total d'un éjaculat. La sécrétion prostatique est faite d'un fluide laiteux et légèrement acide (PH=6.5) en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations. Le liquide prostatique joue un rôle complémentaire en modifiant le PH trop basique des sécrétions séminales, qui pourrait nuire à la mobilité des spermatozoïdes, en provoquant des modifications de la viscosité et en

favorisant la liquéfaction du sperme par son action protéolytique sur le coagulum. Son rôle protéolytique s'exprime également au niveau de la glaire cervicale pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes [14]..

- **Sur le plan urologique** : la prostate joue un rôle actif dans la miction par la levée active de la résistance importante qu'elle constitue, facilitant ainsi la miction. Tout cela se fait dans le cadre d'une synergie vésico-sphinctérienne. La prostate est considérée essentiellement comme un organe androgéno-dépendant dont la croissance, le maintien en état et la fonction sont avant tout sous la dépendance des niveaux de testostérone dans le plasma. Toutefois, il est à rappeler que la prostate normale fonctionne dans un environnement multi-hormonal et répond à une variété de facteur de croissance telle qu'Epidermal Growth Factor (EGF) et Transforming Growth Factor (TGF). Ces deux facteurs constituent les facteurs de croissance les plus étudiés en pathologie prostatique. Ils sont de nature non hormonale et agissent aussi bien sur la cellule normale que néoplasique de la prostate [14].

III. **Histoire naturelle de la prostate**

La prostate est embryologiquement formée de deux parties : [15]

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

Un ou plusieurs foyers de cellules cancéreuses (adénocarcinome) vont proliférer sans qu'encore aujourd'hui on ne connaisse le mécanisme intime de déclenchement.

Les cellules prostatiques vont se diviser au fil du temps jusqu'à atteindre un volume de 0,5ml, qui constitue le seuil du cancer prostatique potentiellement évolutif.

Les cellules malignes vont se développer en périphéries vers la capsule prostatique, le long des gaines des filets nerveux qui pénètrent dans la prostate. C'est donc le plus souvent un développement et une invasion par contiguïté vers les espaces péri-prostatiques, mais aussi vers les vésicules séminales situées à la base de la prostate.

Dans quelques cas, on a décrit un envahissement sans continuité entre un foyer initial et des foyers secondaires surtout vers les vésicules séminales. Enfin, on reconnaît également des cas de développement cancéreux vers le centre de la prostate sans extension à la capsule, avec un volume important de cancer souvent non palpable au toucher rectal et responsable d'une élévation importante du taux de PSA (stade T1c).

Une fois la capsule prostatique ou les vésicules séminales atteintes par le cancer, les cellules malignes vont se développer dans l'espace péri-prostatique ou vers le sommet des vésicules séminales où elles vont rencontrer des vaisseaux sanguins d'une part, mais aussi des canaux lymphatiques d'autres parts. Ces deux rencontres vont être le point de départ de la dissémination métastatique des cellules cancéreuses vers les ganglions du petit bassin ou vers les organes et plus particulièrement vers les os [15].

1– L'extension locale :

Les cellules prostatiques malignes vont proliférer localement à la fois vers l'intérieur de la prostate pour atteindre l'urètre et le col vésical mais aussi vers les espaces péri-prostatique en arrière (vers le rectum) et en haut (vers la base de la vessie appelée trigone) l'extension en dedans vers l'urètre et le col vésical va être responsable de troubles mictionnels, parfois une hématurie. L'extension en arrière vers le rectum est palpable et explique dans les cas très évolués les troubles de compressions rectales à l'émission des selles [15].

2– Les métastases ganglionnaires

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie du bilan d'extension du CaP avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate [15].

3– Les métastases hématologiques

Elles se font en général de manière concomitante aux atteintes ganglionnaires.

Ces métastases par voie vasculaire ont un site préférentiel : l'os. L'atteinte métastatique osseuse est encore malheureusement trop souvent révélatrice de ce cancer à développement local sournois qui essaime à bas bruit vers les os du petit bassin, du rachis ou des côtes.

Les atteintes osseuses sont caractéristiques de l'origine prostatique car elles se font sur un mode de foyers de condensation intra-osseux différents des métastases lytiques d'autres cancers de l'organisme.

Cependant, ce n'est pas parce que les métastases sont condensantes qu'il s'agit d'un tissu osseux solide.

Ces métastases sont très destructrices pour l'os normal et responsables de douleurs voire de fractures dans les formes évoluées.

Les métastases viscérales (poumon, foie, cerveau) sont plus rares, survenant habituellement au stade ultime évolutif de la maladie [15].

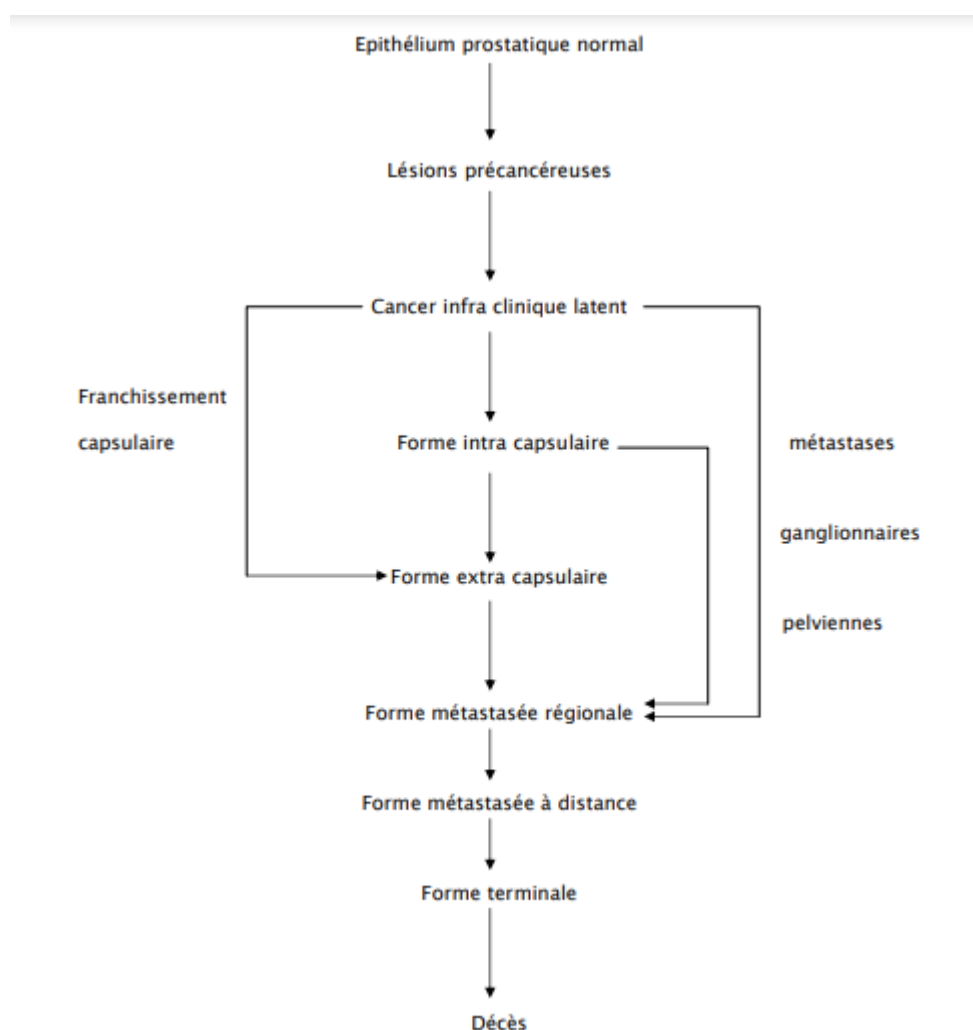


Figure 11 : Histoire naturelle des adénocarcinomes prostatiques.

IV Dépistage du cancer de la prostate

Aujourd'hui, les sociétés savantes, l'Association Française d'Urologie [16] en accord avec le National Comprehensive Cancer Network nord-américain [17], recommandent une pratique différenciée et éclairée du test PSA.

Le dépistage cible les sujets âgés de 55 à 69 ans. En présence de facteurs de risque connus — selon l'origine ethnique, les antécédents familiaux — un dialogue avec le patient peut être plus précoce.

Dans tous les cas, les risques et bénéfices associés au dépistage devraient être présentés et compris par le patient, la décision de réaliser un test reste néanmoins personnelle.

Dans une étude transversale chez les médecins généralistes exerçant dans les centres de santé de la préfecture de Fès pendant le mois de mai 2010, ces derniers déclaraient à 81,4 % d'avoir proposer un dépistage du cancer de la prostate. [268]

1- Critères de l'OMS pour le dépistage :

- 1- La maladie doit représenter un important problème de santé publique.
- 2- Elle doit exister à un stade latent reconnaissable, l'histoire naturelle de la maladie incluant le développement du stade latent au stade déclaré doit être correctement comprise.
- 3- Il doit exister un instrument de dépistage acceptable de la maladie.
- 4- Le coût du dépistage doit être acceptable.
- 5- Il doit exister un traitement accepté et efficace ayant un impact sur la mortalité et la durée de vie des patients.

2– Les avantages et les inconvénients

Les avantages d'un dépistage précoce sont inférieurs aux inconvénients.

- Les avantages : détecter le cancer de prostate à un stade précoce, Les tests peuvent être administrés dans le cadre d'un programme structuré et complet (dépistage de masse), ou simplement cas par cas chez des personnes venues consulter leur médecin (dépistage individualisé)
- Les inconvénients : liés aux examens eux-mêmes (saignements et/ou infections suite à la ponction, inquiétude lors d'une fausse alarme).

Des études à large échelle ont été réalisées en Europe et aux États-Unis montrent que le bénéfice du dépistage systématique est soit faible, soit nul.

La décision de dépister le CaP doit donc se prendre au cas par cas, après discussion avec son médecin traitant ou son urologue.

3– Recommandations des sociétés savantes

3.1.L'Association Française d'urologie (AFU)

L'AFU recommande un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 ans et 75 ans, si espérance de vie estimée est > 10 ans

Le dépistage est annuel ,il repose sur le toucher rectale et le PSA totale sérique Il commence à l'âge de 45 ans chez les homme à risque (afro-antillais, antécédent familial)

3.2.Association européenne de l'urologie AEU

- 1– Ne pas soumettre les hommes au dépistage sans conseil sur les risques potentiels et les avantages
- 2– Proposer une stratégie adaptée à des risques individualisée pour la détection précoce d'un homme avec un bon rendement et une espérance de vie d'au moins 10 à 15 ans

- 3– Le dosage de PSA chez les hommes à risque élevé d'avoir un CaP se fait à partir de 50 ans, ou 45 ans chez les afro-américains et les hommes ayant des antécédents familiaux.
- 4– Proposer une stratégie adaptée aux risques (sur la base de taux de PSA initial), avec un suivi par des intervalles de 2 ans pour ceux qui étaient à risque et reporter le suivi de 8 ans chez les sujets non à risque.
- 5– l'âge auquel le dépistage doit être arrêté est en fonction de l'espérance de vie et l'état du rendement ; les hommes qui ont une espérance de vie de < 15 ans.

4– Actualité

Une analyse des enquêtes EDIFICE, conduites entre 2005 et 2016, montre que le dépistage du cancer de la prostate, après une augmentation (jusqu'en 2008) puis une stabilisation (2008—2014), a été moins pratiqué en 2016 parmi les hommes français de 50 à 74 ans sans antécédent de cancer.

Cette baisse a été constatée dès 2008 chez les plus jeunes (50—54 ans) et touche d'avantage les personnes non précaires et les catégories socioprofessionnelles élevées. La perception de l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate dans la population française pourrait expliquer ces changements de comportement.

La baisse de participation au dépistage du CaP nécessite une surveillance afin d'éviter une perte de confiance générale dans le dépistage des cancers.

5– les types de dépistage

- le dépistage individuel ou détection précoce individuelle, réalisé sur l'initiative du médecin généraliste ou à la demande du patient.
- Le dépistage ciblé, limité aux populations à risque : l'âge avancé, les facteurs ethniques, le contexte de maladie familiale ou héréditaire.

– Le dépistage organisé ou de masse est une action de santé publique orientée vers la population générale apparemment saine et asymptomatique. Un cadre strict fondé sur des critères précis est nécessaire à sa réalisation (sécurité, acceptabilité des tests, validité et coût).

Les CaP sont généralement d'évolution lente et ne provoquent pas de symptômes spécifiques.

La détection précoce des CaP repose sur le dosage biologique du **PSA** et le TR. [18] Les tumeurs détectées à la suite d'un test PSA sont plus fréquemment localisées que les tumeurs détectées par TR. Aujourd'hui, 81 % des CaP sont localisés au moment du diagnostic. [19].

L'évolution des pratiques de dépistage et de détection précoce ont largement affecté l'épidémiologie du CaP [20,21].

La question du dépistage du CaP en population générale est débattue au sein de la communauté scientifique depuis quelques décennies.

Les études internationales, européenne (ERSPC) [22,23] et nord-américaine (PLCO) [24,25] évaluant les bénéfices sur la mortalité spécifique d'un dépistage systématique sur une population d'homme de 55 et 69 ans, ont ravivé les débats du fait de leurs résultats contradictoires entre 2009 et 2012.

En 2013, la revue Cochrane [26] a conclu qu'un dépistage par dosage du PSA était associé à peu ou pas d'effet sur la mortalité spécifique et qu'il existait des risques associés aux faux-positifs et au surdiagnostic.

Aujourd'hui, l'Association française d'urologie (AFU) préconise une stratégie de détection précoce fondée sur l'identification de facteurs de risque, le TR et le dosage PSA [27,28], applicable entre 50 et 75 ans, sans définir strictement l'intervalle entre deux procédures (2 à 4 ans).

Par ailleurs, les autorités de santé françaises ont maintenu que les données scientifiques ne permettaient pas de conclure sur la mise en place d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage PSA (Anaes 1998 et 2004 ; HAS 2010).

Pour autant, l'information à apporter aux hommes, envisageant la réalisation d'un dépistage individuel sur les bénéfices et les incertitudes d'une détection précoce, reste primordiale.

Aux États-Unis, l'US Preventive Services Task Force préconise un dépistage qui, pour les hommes entre 55 et 69 ans, reste une décision individuelle prise au regard de l'information transmise par les praticiens sur les bénéfices potentiels et risques du dépistage par dosage PSA [29].

Dans ce contexte changeant, les enquêtes EDIFICE se sont intéressées aux pratiques de dépistage des Français. Les résultats issus des précédentes vagues d'enquêtes avaient montré une augmentation du taux déclaré de dépistage du CaP entre 2005 et 2008 suivie d'une stabilisation jusqu'en 2014 [30].

6– les moyens de dépistage :

6-1 PSA :

le dosage sanguin du PSA total

la sensibilité est estimée de 60 à 80%, spécificité 90%, VPP 25%, taux de détection de 1 à 3,3% (pour une valeur seuil à 4 ng/ml).

L'utilisation du PSA libre n'est pas recommandée dans le cadre du dépistage.

Le PSA peut fluctuer au cours du temps : il est donc important de faire un second dosage afin de valider (ou non) une élévation de PSA.

Dans le cas de PSA élevés (confirmés par 2 dosages), des dosages supplémentaires peuvent être proposés pour améliorer la performance diagnostique du PSA. Le plus répandu est la mesure du **PSA libre**.

Le PSA libre est une fraction du PSA ($\text{PSA} = \text{PSA libre} + \text{PSA lié}$).

Plus le taux de PSA libre est faible, plus le risque de cancer est élevé.

6-2 le toucher rectal :

Le toucher rectal est un examen fait par le médecin. Il permet de palper la prostate et surtout de déceler des modifications du volume, de la forme et de la consistance. Ces modifications sont caractéristiques d'une anomalie de la prostate.

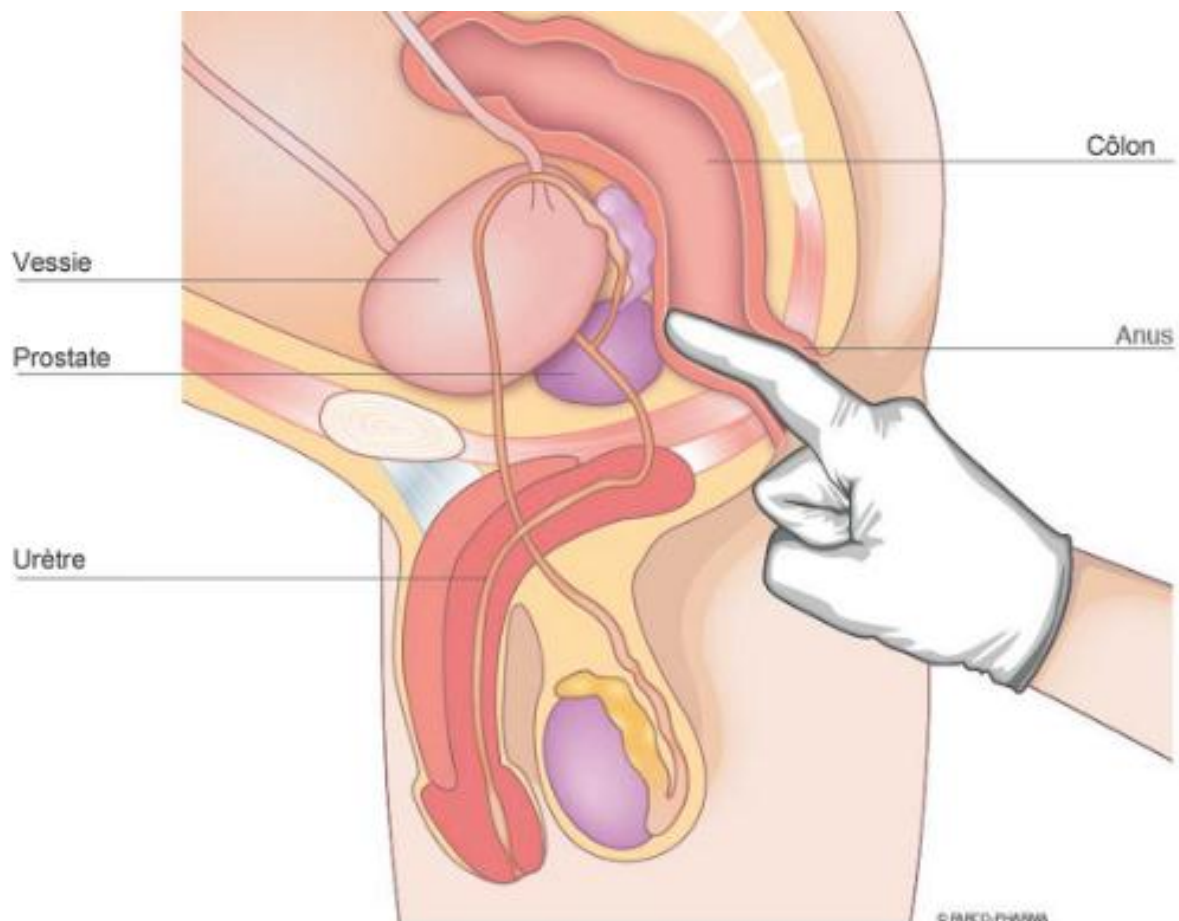


Figure 12 : Le toucher rectal

V. Classification du cancer de la prostate

1– Classifications cliniques

Deux classifications sont principalement utilisées. [52.168.173]

1-1 La classification TNM

Le bilan local : T

T : Tumeur primitive.

T0 : Absence de tumeur.

T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie.

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

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

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

T3 : Extension au-delà de la capsule.

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

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

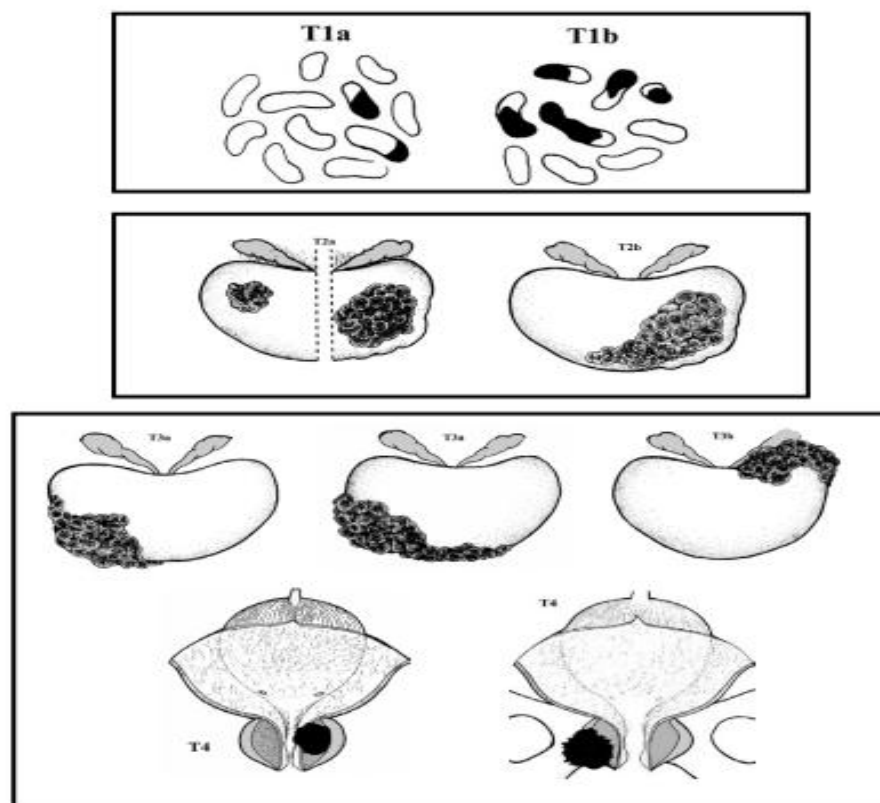


Figure 13 : classification TNM

Le bilan régional : N

Nx : ganglions régionaux non évaluables.

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale.

N1 : atteinte ganglionnaire régionale.

Les métastases à distance : M

Mx : métastases à distance non évaluable.

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

* M1a : ganglions non régionaux.

* M1b : métastases osseuses.

* M1c : autres sites.

2-1 La classification de WHITEMORE-JEWET

Elle distingue quatre stades :

– **Stade A** : prostate normale au TR, tumeur découverte de façon fortuite par l'étude histologique des pièces d'adénomectomie ou de résection endoscopique de prostate.

- A1 = < 3 foyers microscopiques non palpables ou indifférenciés.
- A2 = > 3 foyers microscopiques non palpables ou indifférenciés.

– **Stade B** : tumeur limitée intra-capsulaire décelable au TR.

- B1 : nodule 1 cm limité à un lobe.
- B2 : nodule > 1 cm limité à un lobe.
- B3 : deux lobes ou plusieurs nodules.

– **Stade C** : tumeur avec effraction capsulaire.

- C1 : envahissement capsulaire.
- C2 : envahissement de la base de la vésicule séminale.
- C3 : envahissement de la vésicule séminale, des organes voisins, Tumeur fixée.

– **Stade D** : extension à distance.

- D0 : augmentation des phosphatases acides PAP.
- D1 : envahissement lymphatique (métastases ganglionnaires).
- D2 : métastases viscérales.

2. Classifications histologiques

Il existe une corrélation évidente entre l'aspect histologique de la tumeur et son pronostic. Afin de faciliter cette évaluation histopronostic, plusieurs classifications ont été proposées.

Certaines s'intéressent au degré de différenciation de la tumeur, d'autres tiennent compte des caractères nucléaires de la cellule tumorale.

Il existe deux principales classifications :

2-1 Le score de GLEASON

La classification de Gleason est celle qui fait actuellement autorité, proposée par Gleason en 1966, cette classification est établie uniquement sur les critères architecturaux de la tumeur, analysés au faible ou au moyen grossissement du microscope. [34]

Le score de Gleason modifié par la Société internationale de pathologie urologique de 2005 du CaP détecté par biopsie comprend le grade de Gleason du modèle le plus étendu (primaire), plus le deuxième modèle (secondaire) le plus courant, s'il y en a deux.

Pour trois grades, la biopsie comprend le grade le plus courant plus le grade le plus élevé, quelle que soit son étendue.

Lorsqu'un carcinome est en grande partie de grade 4/5, l'identification de <5% des glandes de Gleason de grade 2 ou 3 ne doit pas être intégrée dans le SG. Un SG <5 ne doit pas être administré sur la base des biopsies de la prostate [35,36].

Le SG global prend en compte l'étendue de chaque grade de toutes les biopsies de la prostate.

Le système de notation approuvé par l'ISUP de 2014 [37,38] limite le nombre de grades CaP, allant de 1 à 5 (voir le tableau 3), afin de:

1. aligner le classement CaP avec le classement d'autres carcinomes;
2. éliminer l'anomalie selon laquelle les CaPs les plus différenciés ont un GS 6.

3. mieux définir la distinction cliniquement hautement significative entre GS 7 (3 + 4) et 7 (4 + 3) CaP [39].

Tableau n°1 : International Society of Urological Pathology 2014 grades

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Tableau n° 2 : EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate cancer

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

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

- **Grade 1 (bien différencié)** : la tumeur est constituée de glandes, rondes ou ovales, de taille uniforme, serrées les unes contre les autres. Elles sont regroupées en massifs arrondis, très bien limités.
- **Grade 2 (bien différencié)** : la tumeur est également constituée de glandes rondes ou ovales, moins uniformes que dans le grade 1, et séparées par des intervalles de stroma.
- **Grade 3 (moyennement différencié)** : glandes différenciées, polymorphes, séparées par un abondant stroma, agencées en massifs tumoraux mal limités, infiltrants. Grande variabilité de taille des sections glandulaires par rapport aux deux grades précédents.
- **Grade 4 (peu différencié)** : glandes mal structurées, fusionnées, dépourvues de lumière ou remplacées par des cordons. Un autre type histologique caractérisé par la présence de larges cellules claires proches de celles observées dans les adénocarcinomes du rein en fait partie (aspect dit «hypernéphroïde»).
- **Grade 5 (indifférencié)** : cellules indépendantes ou larges travées de cellules ne comportant pas de formation glandulaire.

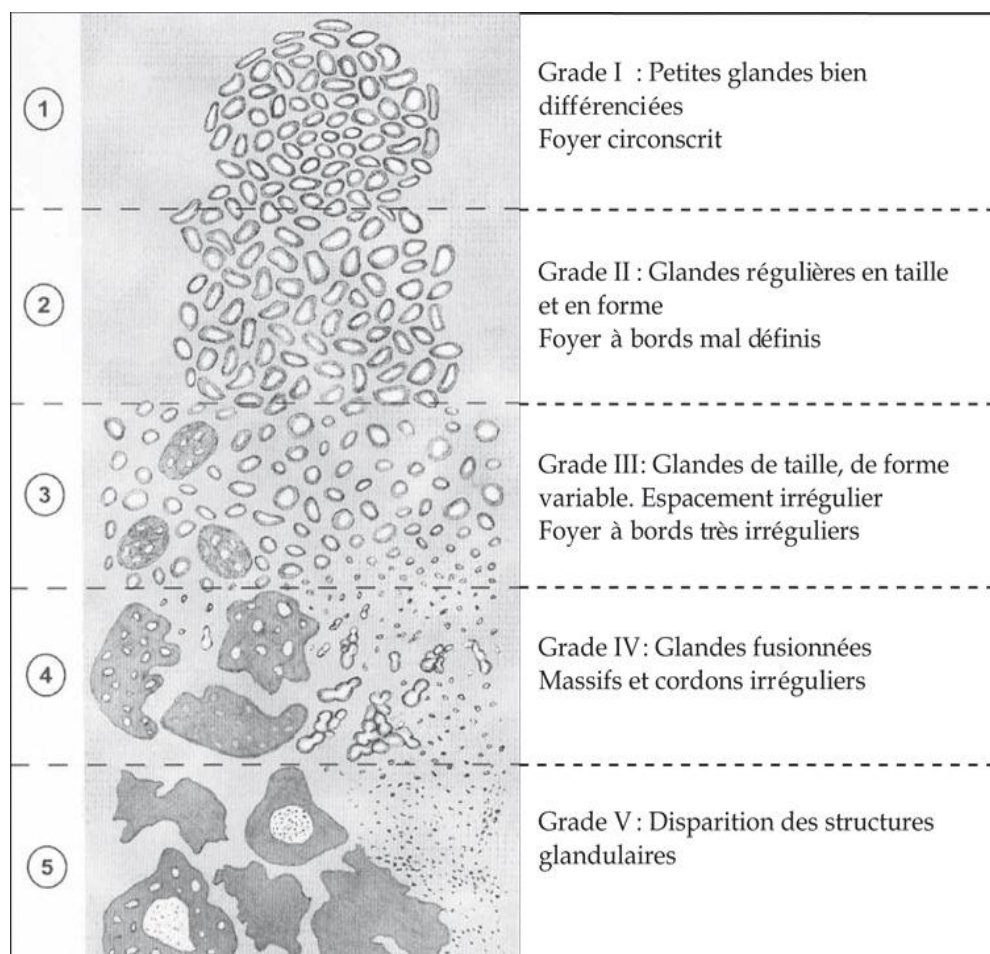


Figure 14 : Classification de Gleason

- Pour tenir compte de l'hétérogénéité de l'adénocarcinome prostatique, les deux contingents tumoraux les plus représentés sont pris en considération :
- Le grade le plus représenté définit le Primary Pattern (aspect ou grade primaire).
- Le grade le mieux représenté définit le Secondary Pattern (aspect ou grade secondaire).

La classification de GLEASON est simple et facilement reproductible, mais elle néglige complètement les caractères cytologiques et nucléaires et ne tient pas compte de l'anaplasie, ce qui représente son inconvénient majeur [40].

2-2 La classification de MOSTOFI

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

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

Grade II : glandes bordées de cellules à noyaux plus anaplasiques, tumeur moyennement différenciée.

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

Ces deux classifications représentent les deux systèmes les plus utilisés et les plus valides pour l'évaluation histopronostic du CaP.

Leur association permet une évaluation plus significative, mais il n'existe actuellement aucun système histopronostic qui peut, à lui seul, prédire l'évolution du CaP ou dicter la conduite thérapeutique.

L'histopronostic est d'autant plus valable que la tumeur est de haut ou bas grade histologique, mais il reste aléatoire pour les tumeurs de grade intermédiaire.

3–Pronostic de la stratification

Une stratification plus précise du sous-ensemble cliniquement hétérogène de patients du groupe à risque intermédiaire pourrait fournir un meilleur cadre pour leur prise en charge.

- L'adoption du système de classement ISUP actuel, définissant la répartition des cancers en :
- ISUP grade 2 (Gleason grade 3)
- ISUP grade 3 (Gleason grade 4) en raison de leur impact pronostique, ce qui renforce une telle séparation en un groupe à risque intermédiaire faible (grade 2 ISUP) et à risque intermédiaire élevé (grade ISUP 3) [41]

Des données cliniques émergentes soutiennent cette distinction entre les catégories de patients à risque favorable et défavorable au sein du groupe à risque intermédiaire [42,43].

Tableau n° 3 : ligne directrice pour les systèmes de classification et de classement

Recommandations	Indice de force
Utilisez la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) pour la stadification de la PCa.	Fort
Utilisez le système de la Société internationale de pathologie urologique (ISUP) 2014 pour le classement de la PCa.	Fort

VI. Diagnostic positif du cancer de la prostate

1– Les circonstances de découverte

1-1 Découverte fortuite

les circonstances du diagnostic ont changé depuis le début de la généralisation du dosage du PSA.

Un dosage de PSA augmenté et/ou une anomalie au toucher rectal chez des hommes asymptomatiques sont devenus les modes de découverte habituels du cancer de la prostate.

1-2 Le toucher rectal

la plupart des cancers de prostate sont situés dans la zone périphérique et peuvent être détectés par TR lorsque le volume est $> 0,2$ ml.

Dans environ 18% des cas, le CaP est détecté par le TR suspect seul, quel que soit le taux de PSA [44].

Un TR suspect chez des patients avec un taux de PSA < 2 ng / mL a une valeur prédictive positive (VPP) de 5 à 30% [45].

Un TR anormal est une indication de biopsie. [46,47].

La prostate est suspecte quand elle est de consistance ferme, voire dure (nodule ou lobe pierreux).

En cas de cancer localement avancé, la glande peut être dure et fixée dans le petit bassin.

En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de toucher rectal suspect.

Il faut penser au cancer de la prostate devant :

- un nodule dur, irrégulier, non douloureux ;
- un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage.

Toute anomalie au TR doit faire pratiquer une biopsie de la prostate, même si la valeur du PSA est normale.

1-3 Antigène prostatique spécifique

L'utilisation du PSA comme marqueur sérique a révolutionné le diagnostic du CaP. [48].

L'antigène spécifique de la prostate n'est pas spécifique du cancer; par conséquent, il peut être élevé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), la prostatite et d'autres affections non malignes.

En tant que variable indépendante, le PSA est un meilleur prédicteur du cancer que le TR ou l'échographie transrectale [49].

Il n'y a pas de normes convenues définies pour mesurer le PSA [50]. C'est un paramètre continu, avec des niveaux plus élevés indiquant une plus grande probabilité de CaP.

De nombreux hommes peuvent présenter un CaP malgré un faible taux de PSA sérique [51].

Le tableau suivant montre la survenue d'un CaP à de faibles taux de PSA : [52]

Tableau n°4 : Le risque de survenu d'un CaP par rapport à un taux de PSA faible

Le taux de PSA (ng/ml)	Le risque du CaP (%)
0,0–0,5	6,6
0,6–1,0	10,1
1,1–2,0	17,0
2,1–3,0	23,9
3,1–4,0	26,9

1-4 Autre types de dosage de PSA

a- Densité du PSA :

La densité de l'antigène spécifique de la prostate est le niveau de PSA sérique divisé par le volume de prostate déterminé par TRUS.

Plus la densité PSA est élevée, plus le CaP est cliniquement significatif.

b. Rapport PSA libre/PSA total :

Le PSA dans le sang peut rester libre ou se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions.

Dans le cancer de la prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, alors qu'un rapport de moins de 10 % est en faveur d'un cancer ou d'une prostatite. Ce test n'a pas d'intérêt en première intention. Il est réservé aux patients avec un PSA entre 4 et 10 ng/mL, chez qui une première série de biopsies était normale et pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies [53].

c. Autres marqueurs : proPSA/PhiPSA

La recherche fondamentale en clinique apporte régulièrement des pistes pour de nouveaux marqueurs du cancer de la prostate afin d'améliorer les sensibilités et spécificités du taux de PSA [54].

Le **PCA3** est un gène non codant surexprimé par le cancer de la prostate. Il est possible de doser les ARNm du PCA3 et du PSA dans les urines après massage prostatique. Le rapport ARNm PCA3/PSA urinaire donne une probabilité de risque de cancer de la prostate. Cela reste un examen coûteux en pratique courante. Un autre test évaluant des fractions du PSA dans le sang, dont le proPSA, permet aussi d'évaluer le risque de cancer. Le score PhiPSA est associé à une probabilité de risque de cancer.

L'avenir est probablement représenté par les analyses génétiques de l'ADN constitutionnel et/ ou de l'ADN tumoral permettant d'associer un risque de cancer et un risque de cancer agressif.

2– Les explorations radiologiques

2–1.1 Echographie

a– Echographie sus pubienne :

L'échographie par voie sus pubienne, en raison de sa facilité, sa disponibilité, et son coût bas, est l'examen de première intention chez un patient qui présente des signes urinaires.

Réalisé à vessie pleine, cet examen permet d'apporter des renseignements sur le volume prostatique, la vessie, et les voies excrétrices supérieures. Mais elle est toutefois supplantée par l'échographie endorectale.

b– Echographie endorectale :

L'échographie est peu sensible et peu précise pour la détection du cancer de la prostate.

Elle est utilisée avant tout pour l'évaluation du volume prostatique. Elle reste l'examen de référence pour la réalisation des biopsies de la prostate qui peut être sensibilisée par l'injection de microbulles, par l'élastographie et par la fusion d'images avec l'IRM.

2–2 Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique

a–Performances d'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique dans la détection du CaP de Grade IUSP> 2

La corrélation avec les échantillons PR montre que la IRMmp a une bonne sensibilité pour la détection et la localisation des cancers de grade ISUP> 2 [56,57,58]. Cela a été confirmé chez les patients qui ont subi des biopsies de matrice. Dans une méta-analyse Cochrane récente qui a comparé l'IRMmp aux biopsies sur matrice (> 20 carottes) dans des contextes de biopsie naïve et de biopsie répétée, l'IRMmp avait une sensibilité groupée de 0,91 (IC à 95%: 0,83–0,95) et une spécificité groupée de 0,37 (IC 95%: 0,29–0,46) pour les cancers de grade ISUP> 2 [59]. Pour les cancers de grade ISUP> 3, la sensibilité et la spécificité combinées de l'IRMmp étaient de 0,95 (IC à 95%: 0,87–0,99) et de 0,35 (IC à 95%: 0,26–0,46) respectivement.

b- Performances d'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique dans la détection du CaP de grade 1 ISUP

L'IRM multiparamétrique est moins sensible dans l'identification de CaP de grade 1 ISUP. Il identifie moins de 30% des cancers de grade 1 ISUP inférieurs à 0,5 cc identifiés sur des échantillons de RP par analyse histopathologique [56]. En série utilisant les résultats de la biopsie du gabarit comme norme de référence, l'IRMmp a une sensibilité combinée de 0,70 (IC à 95%: 0,59–0,80) et une spécificité groupée de 0,27 (IC à 95%: 0,19–0,37) pour identifier les cancers de grade 1 ISUP [59].

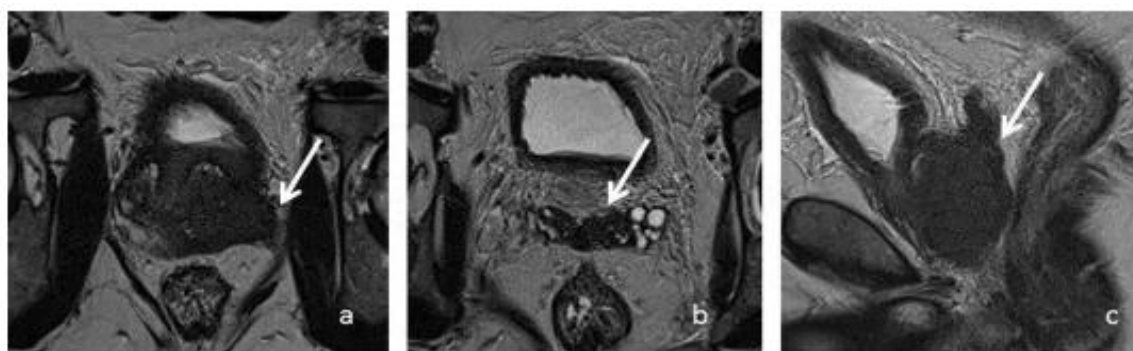


Figure n°15 : *Bilan d'extension du cancer de prostate avant radiothérapie en IRM. Séquences axiale (a et b) et sagittale T2 (c) : lésion étendue à l'ensemble du lobe gauche et au secteur interne de la base droite, avec une extension franche à l'espace péri prostatique gauche (a) et aux vésicules séminales (b et c).*

L'adoption de l'IRM dans le parcours diagnostique a déterminé la transition des biopsies aléatoires aux **biopsies ciblées** vers les lésions visibles à l'imagerie. L'utilisation de logiciels rendant possible la fusion d'images IRM et échographiques permet d'améliorer significativement la précision diagnostique de ces biopsies. De plus, pour déterminer l'éligibilité d'un patient à une thérapie focale, davantage de précision diagnostique est requise au niveau de toute la glande ; par conséquent, des biopsies avec une densité d'échantillonnage plus élevée par voie transpérinéale peuvent être proposées.

Les nouvelles techniques de biopsie de la prostate permettent une prise en charge personnalisée grâce à une meilleure caractérisation de l'agressivité et de l'extension locale du cancer de la prostate.

3– Biopsie

La nécessité d'une biopsie de la prostate est basée sur le taux de PSA et ou un TR et ou une imagerie suspecte.

L'âge, la comorbidité potentielle et les conséquences thérapeutiques doivent également être considérés et discutés au préalable [60]. La stratification des risques est un outil potentiel pour réduire les biopsies inutiles [60].

Une élévation limitée du PSA seule ne devrait pas conduire à une biopsie immédiate. Le niveau d'antigène spécifique de la prostate doit être vérifié après quelques semaines, dans le même laboratoire, en utilisant le même test dans des conditions standardisées (c'est-à-dire pas d'éjaculation, de manipulations et d'infections des voies urinaires) [61,62].

Tableau n°5 : Indications des biopsies prostatiques en fonction des taux de PSA–T et PSA du rapport L/T (toucher rectal non suspect) [63]

		PSAT	
		2.5 – 3.9 ng/ml	4 – 10 ng/ml
PSA L/T	< 15%	Biopsie	Biopsie
	15 – 25%	Surveillance	Biopsie
	>25%	Surveillance	Surveillance

3-1 ATB prophylaxie

Des antibiotiques oraux ou intraveineux sont recommandés. Pour la biopsie transrectale, les quinolones sont les médicaments de choix, la ciprofloxacine étant supérieure à l'ofloxacine [64].

La prophylaxie antibiotique a montré une réduction significative des infections urinaires après la biopsie. Une antibioprophylaxie de 3 jours n'a apporté aucun bénéfice par rapport à la prophylaxie à dose unique [65].

Une résistance accrue aux quinolones est associée à une augmentation de l'infection sévère post-biopsie [66, 67].

Les données du registre norvégien montrent une augmentation de la résistance aux antibiotiques pour le TMP-SMX et la ciprofloxacine ces dernières années, avec une augmentation associée de la mortalité à 30 jours [68]. Les facteurs de risque de résistance aux quinolones comprennent une biopsie TRUS antérieure, un cathéter à demeure actuel et l'un des éléments suivants: infection urogénitale, voyage international ou hospitalisation au cours des 6 mois précédents. Pour minimiser le risque d'infection sévère due à une flore rectale résistante aux quinolones, les patients présentant l'un de ces facteurs de risque doivent se voir proposer une biopsie TRUS avec écouvillon rectal préalable ou une antibioprophylaxie ciblée [69].

Une désinfection rectale à la povidone iodée peut être envisagée. Pour la biopsie transpérinéale, qui évite la flore rectale, une seule dose de céphazoline intraveineuse suffit [70, 71].

Une revue systématique de 2017 [72] n'a trouvé aucune différence significative entre les biopsies transrectales et transpérinéales en ce qui concerne l'infection tandis qu'une méta-analyse plus récente comprenant 7 études comparatives a montré chez deux fois le nombre de patients un RR de 0,26 (0,14–0,48) pour le risque de fièvre

après biopsies transpérinéales par rapport aux biopsies transrectales [73]. La résection transurétrale de la prostate ne doit pas être utilisée comme outil de détection du cancer [74].

3-2 Anesthésie locale avant la biopsie

L'instillation intra-rectale de l'anesthésie locale est inférieure à l'infiltration péri-prostatique [75].

Les patients sont placés en position de lithotomie. La bupivacaïne est injectée dans la peau périnéale et les tissus sous-cutanés, suivie deux minutes plus tard par un bloc péri-prostatique. Une revue systématique évaluant la douleur dans 3 études comparant les biopsies transpérinéales et transrectales a révélé que l'approche transpérinéale augmentait significativement la douleur du patient (RR: 1,83 [1,27–2,65]). [76]

Dans une comparaison randomisée, une combinaison d'anesthésie péri-prostatique et pudendale a réduit la douleur lors des biopsies transpérinéales par rapport à l'anesthésie péri-prostatique seulement [77].

Des biopsies ciblées peuvent ensuite être réalisées via une grille de curiethérapie ou un dispositif de guidage d'aiguille à main levée sous anesthésie locale par infiltration [78, 79, 80].

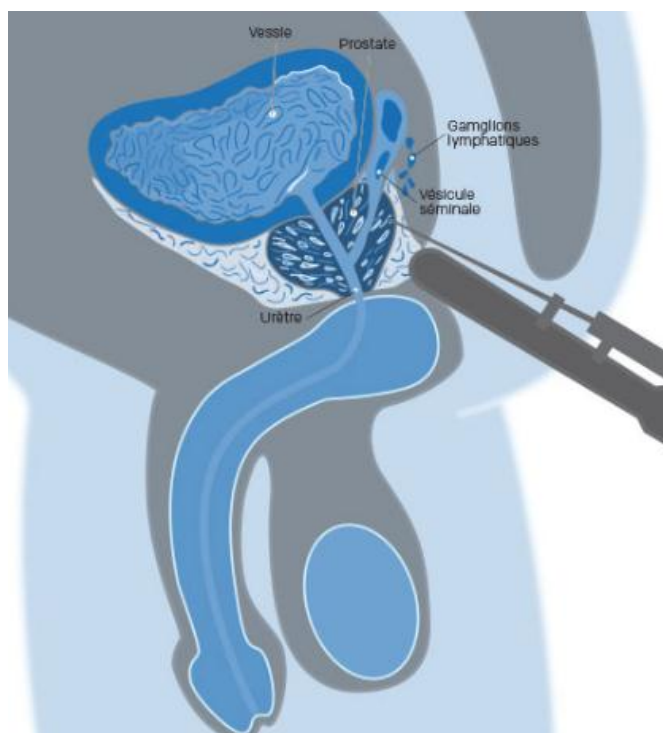


Figure n°16 : Biopsie prostatique sous contrôle échographique

3-3 Le nombre des carottes

Au cours de ces dernières années, le nombre de carottes prélevées par biopsie s'est accru à la suite d'études montrant une association entre le nombre de carottes et le taux de détection [81].

Mais dans un deuxième temps, une autre vague d'études a souligné l'existence d'un plafond au-delà duquel le gain diagnostique n'est plus significatif [82].

Si l'importance des carottes périphériques est maintenant bien établie, le nombre de carottes prélevées qui présente le meilleur ratio (performance diagnostique/coût-complications-tolérance) ne fait pas encore l'unanimité.

Sites d'échantillonnage et nombre de carottes sur les biopsies de base, où aucune imagerie préalable avec IRMmp n'a été réalisée, ou lorsque IRMmp n'a montré aucune lésion suspecte, les sites d'échantillonnage doivent être bilatéraux de l'apex à la base, aussi loin que possible postérieur et latéral dans la glande périphérique. Des carottes supplémentaires doivent être obtenues dans les zones suspectes identifiées par TR; les zones suspectes sur TRUS pourraient être envisagées pour des biopsies supplémentaires.

La biopsie du sextant n'est plus considérée comme adéquate. Au moins 8 biopsies systématiques sont recommandées dans les prostates d'une taille d'environ 30 cc [83].

Dix à 12 biopsies sont recommandées dans les grosses prostates, avec > 12 noyaux n'étant pas significativement plus concluants [84,85].

Lorsque l'IRMmp a montré une lésion suspecte, la biopsie ciblée peut être obtenue grâce à un guidage cognitif, un logiciel de fusion US / MR ou un guidage direct dans l'alésage.

La littérature actuelle ne montre pas une nette supériorité d'une technique sur une autre [86, 87, 88, 89].

La biopsie prostatique est un geste de routine pour les urologues qui souhaitent optimiser ce geste de façon à avoir les performances diagnostiques maximales tout en limitant les complications, les désagréments pour le patient, les coûts inutiles mais également les biopsies à répétition et le diagnostic de tumeurs indolentes.

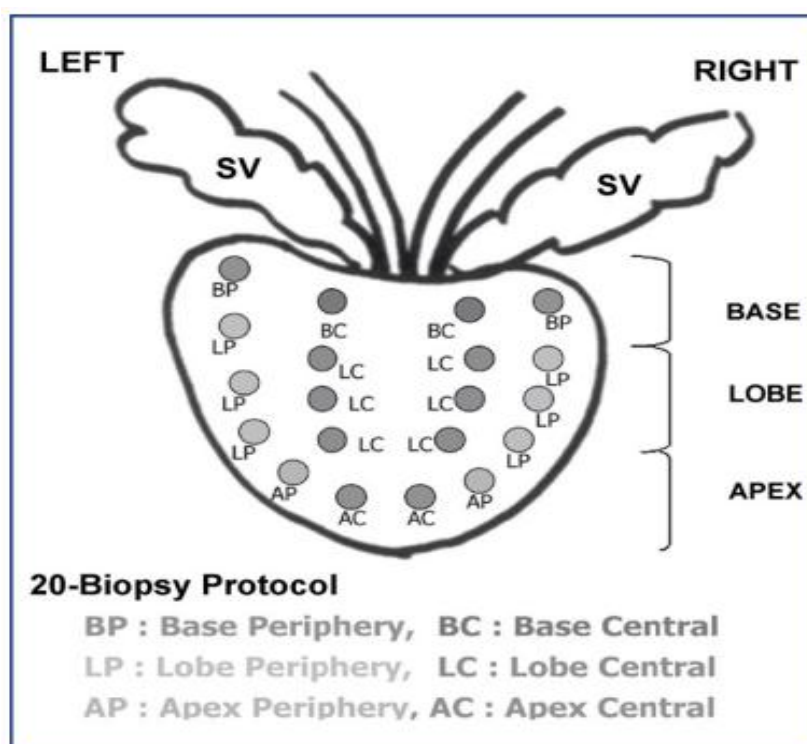


Figure n°17 : Protocole de biopsie de la prostate.

3-4 La valeur ajoutée de la biopsie systématique et ciblée

Les biopsies ciblées par imagerie par résonance magnétique peuvent être utilisées dans deux voies de diagnostic différentes:

- 1- la «**voie combinée**», dans laquelle les patients avec une IRMmp positive subissent une biopsie combinée systématique et ciblée, et les patients avec une IRM négative subissent une biopsie systématique.
- 2- la «**voie IRM**», dans laquelle les patients avec une IRMmp positive ne subissent qu'une IRM-BC -biopsie ciblée-, et les patients avec une IRMmp négative ne sont pas du tout biopsiés.

De nombreuses études ont évaluées la biopsie combinée systématique et ciblée chez les mêmes patients et ont donc pu évaluer la valeur ajoutée absolue de chaque technique (c'est-à-dire le pourcentage de patients diagnostiqués par une seule technique de biopsie).

Les données de la méta-analyse Cochrane de ces études et des essais IRM-FIRST et 4M suggèrent que la valeur ajoutée absolue de l'IRM-BC pour détecter les cancers de grade ISUP > 2 est supérieure à celle de la biopsie systématique.

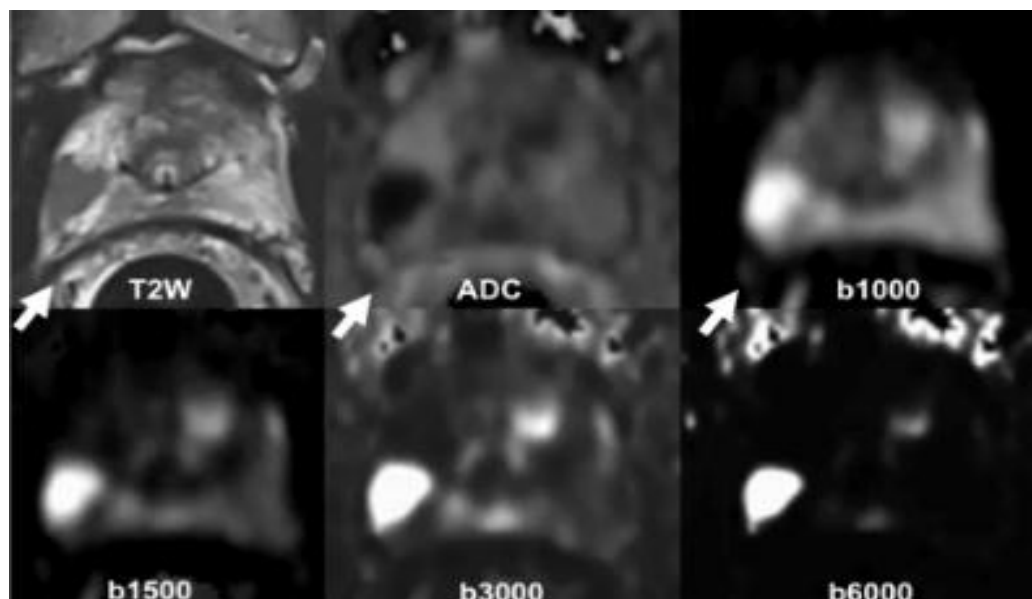


Figure 18- IRM de diffusion – La tumeur (score PIRADS 4) est en hyposignal T2 (flèche). Sa visibilité sur l'IRM de diffusion augmente quand on augmente la valeur du gradient de diffusion (valeur de b), alors que le signal de la prostate bénigne s'éteint progressivement. Le coefficient de diffusion (ADC) est bas. Tumeur de score de Gleason 3+4 à la biopsie ciblée.

La progression de la qualité de l'IRM a conduit à l'élaboration d'un score diagnostique, sur une échelle de 1 à 5 (score PI-RADS) pour déterminer la présomption de cancer.

Les scores 1 et 2 correspondent à l'absence d'anomalie focale et sont considérés comme bénins. Les scores 3 à 5 concernent les anomalies focales détectées sur les images de diffusion. La présomption de cancer est de 90% pour un score 5.

Tableau n° 6 : La classification PI-RADS de la prostate

PI-RADS	
PI-RADS 1	= Very low (clinically significant cancer highly unlikely)
PI-RADS 2	= Low (clinically significant cancer unlikely)
PI-RADS 3	= Intermediate (clinically significant cancer equivocal)
PI-RADS 4	= High (clinically significant cancer likely)
PI-RADS 5	= Very high (clinically significant cancer highly likely)

3-5 Nombre de procédures de biopsie potentiellement évitées dans la «MR pathway»

Le rendement diagnostique et le nombre de procédures de biopsie potentiellement évitées par la «voie MR» dépend du seuil de PI-RADS utilisé pour définir une IRM positive.

Dans les études regroupées sur des patients naïfs de biopsie et des patients ayant déjà subi des biopsies négatives, un seuil de Likert /PI-RADS > 3 aurait évité 30% de toutes les procédures de biopsie tout en manquant 11% de tous les cancers détectés de grade ISUP > 2 (pourcentage relatif) [90].

Augmenter le seuil à > 4 aurait évité 59% de toutes les procédures de biopsie tout en manquant 28% de tous les cancers détectés de grade ISUP > 2. À noter, les pourcentages d'IRMmp négative (score de Likert / PI-RADS <2) en IRM-FIRST, PRECISION et 4M étaient respectivement de 21,1%, 28,9% et 49% [91, 92,93].

3-6 Répétition de la biopsie

a- biopsie itérative :

Les indications pour une biopsie répétée sont:

- PSA en hausse et / ou constamment élevée
- TR suspect, risque de CaP de 5 à 30% [94,95]

- Prolifération atypique de petits acineux (càd glandes atypiques suspectes de cancer), 31–40% de risque de CaP à répétition biopsie [96, 97].
- Néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade étendue (sites de biopsie multiples, c'est-à-dire > 3), risque de CaP est de 30% [98].
- Quelques glandes atypiques immédiatement adjacentes à une néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade, risque de CaP est de 50% [99]
- Carcinome intraductal en tant que résultat unique, $> 90\%$ de risque de CaP de haut grade associé [100].
- Résultats positifs d'IRMmp.

b-Tests pour sélectionner les hommes pour une répétition de la biopsie

Chez les hommes présentant un risque élevé de CaP avec une biopsie négative antérieure, des informations supplémentaires peuvent être obtenues par les tests urinaires ProgenSA-PCA3 et SelectMDX, les tests sériques score 4K et PHI ou un test épigénétique à base de tissu.

Le rôle de PHI, ProgenSA PCA3 et SelectMDX dans la décision de pratiquer une nouvelle biopsie chez les hommes ayant déjà subi une biopsie négative est incertain et probablement pas rentable [101].

Le test ConfirmMDx est basé sur le concept selon lequel le tissu prostatique bénin à proximité d'un foyer CaP présente des altérations épigénétiques distinctes. En cas d'oubli de CaP lors de la biopsie, la démonstration de changements épigénétiques dans le tissu bénin indiquerait la présence d'un carcinome. Le test ConfirmMDX quantifie le niveau de méthylation des régions promotrices de trois gènes dans le tissu prostatique bénin. Une étude multicentrique a trouvé une VPN de 88% en l'absence de méthylation dans les trois marqueurs, ce qui implique qu'une biopsie répétée pourrait être évitée chez ces hommes [102].

Compte tenu des données limitées disponibles et du fait que le rôle de l'IRMmp dans la détection des tumeurs n'a pas été pris en compte, aucune recommandation ne peut être faite concernant l'application en routine de ConfirmMDX, en particulier au vu de l'utilisation actuelle de l'IRMmp avant la biopsie.

c-Biopsie de saturation

L'incidence du CaP détecté par biopsie répétée à saturation (> 20 carottes) est de 30 à 43% et dépend du nombre de carottes prélevées lors des biopsies antérieures [103].

La biopsie de saturation peut être réalisée avec la technique transpérinéale, qui détecte 38% supplémentaires de CaP. Le taux de rétention urinaire (10%) est un inconvénient [104].

3-7 Biopsie de la vésicule séminale

Les indications des biopsies de vésicules séminales sont mal définies. À un PSA > 15 ng / mL, les chances d'implication tumorale sont de 20 à 25% [105]. Une biopsie de stadification des vésicules séminales n'est utile que si elle a un impact décisif sur le traitement, tel que l'exclusion d'une résection tumorale radicale ou pour une éventuelle radiothérapie ultérieure. Sa valeur ajoutée par rapport à l'IRMmp est discutable.

3-8 Biopsie de la zone de transition

L'échantillonnage de la zone de transition pendant les biopsies de base a un faible taux de détection et devrait être limité à des biopsies répétées [106].

3-9 Traitement des biopsies

Les biopsies de la prostate provenant de différents sites sont traitées séparément. Avant le traitement, le nombre et la longueur des cœurs sont enregistrés.

La longueur du tissu de biopsie est significativement corrélée avec le taux de détection de CaP [107].

Pour obtenir un aplatissement et un alignement optimaux, un maximum de trois noyaux doit être incorporé par cassette de tissu, et des éponges ou du papier doivent être utilisés pour maintenir les noyaux étirés et plats [108, 109].

Pour optimiser la détection des petites lésions, les blocs de paraffine doivent être coupés à trois niveaux et les coupes intermédiaires non colorées conservées pour l'immunohistochimie [110].

a- Microscopie et rapports

Le diagnostic du CaP est basé sur l'histologie. Les critères diagnostiques comprennent des caractéristiques pathognomoniques du cancer, des caractéristiques majeures et mineures favorisant le cancer et des caractéristiques contre le cancer. Une coloration auxiliaire et des coupes supplémentaires (plus profondes) doivent être envisagées si une lésion suspecte est identifiée [111, 112, 113, 114].

L'incertitude diagnostique est résolue par une consultation intra-départementale ou externe.

Tableau n° 7 : Terminologie recommandée pour signaler les biopsies de la prostate

[115]

Terminologie recommandée	Indice de force
Bénin / négatif pour malignité ; le cas échéant, inclure une description	Fort
Inflammation active	Fort
Inflammation granulomateuse	Fort
Néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade (NIP)	Fort
PIN de haut grade avec glandes atypiques, suspect d'adénocarcinome (PINATYP)	Fort
Foyer des glandes / lésions atypiques suspectes d'adénocarcinome / prolifération atypique des petits acineux, suspectes de cancer	Fort
Adénocarcinome	Fort
Carcinome intra-canalair	Fort

Chaque site de biopsie doit être signalé individuellement, y compris son emplacement (conformément au site d'échantillonnage) et les résultats histopathologiques, qui incluent le type histologique et le grade ISUP 2014 [116].

Le grade ISUP global prend en compte toutes les biopsies positives pour le carcinome, en estimant l'étendue totale de chaque grade Gleason présent.

Par exemple, si trois sites de biopsie sont entièrement composés de Gleason grade 3 et un site de biopsie de Gleason grade 4 uniquement, le grade global ISUP serait 2 (c'est-à-dire GS 7 [3 + 4]) ou 3 (c'est-à-dire GS 7 [4 + 3]), selon que l'étendue du grade 3 de Gleason dépasse celle du grade 4 de Gleason, alors que le grade le plus défavorable serait le grade 4 de l'ISUP (c'est-à-dire GS 8 [4 + 4]).

Des publications récentes ont démontré que le grade ISUP global est quelque peu supérieur pour prédire le grade ISUP de prostatectomie [117] et la récurrence biochimique [118].

Le carcinome intra-canalair, l'invasion lymphovasculaire (LVI) et l'extension extraprostatique (EPE) doivent être signalés, s'ils sont identifiés. Plus récemment, le profil cribriforme expansible de la PCa ainsi que le carcinome intraductal dans les biopsies ont été identifiés comme des pronostics indépendants de la maladie métastatique et de la survie spécifique à la PCa.

Ces paramètres sont inclus dans des nomogrammes créés pour prédire le stade pathologique et l'invasion des vésicules séminales après l'échec PR et RT [119, 120, 121].

Un rapport de pathologie doit donc fournir à la fois la proportion de noyaux positifs pour le carcinome et l'étendue de l'implication du cancer pour chaque noyau. La longueur en mm et le pourcentage de carcinome dans la biopsie ont un impact pronostique égal.

Une étendue > 50% d'adénocarcinome dans un seul noyau est utilisée dans certains protocoles de SA comme seuil [122] déclenchant un traitement immédiat par rapport à la SA chez les patients de grade ISUP 1.

Une biopsie de la prostate qui ne contient pas de tissu glandulaire doit être signalée comme étant insuffisante sur le plan diagnostique.

Les éléments obligatoires à déclarer pour une biopsie prostatique positive pour un carcinome sont:

- Type de carcinome;
- Grade de Gleason primaire et secondaire / pire (par site de biopsie et global);
- Pourcentage de carcinome de haut grade (global);
- Etendue du carcinome (en mm ou en pourcentage) (au moins par site de biopsie);
- Si présent: EPE, invasion des vésicules séminales, LVI, carcinome intraductal / motif criblé, invasion péri-neurale;
- Grade ISUP (global).

b- Tests de biomarqueurs pronostiques basés sur les tissus.

Après une revue complète de la littérature et plusieurs discussions de groupe, un groupe d'experts multidisciplinaire ASCO-EAU-AUA a formulé des recommandations concernant l'utilisation de biomarqueurs CaP à base de tissus. Les recommandations étaient limitées à 5 tests disponibles dans le commerce (Oncotype Dx, Prolaris, Decipher, Decipher PORTOS et ProMark) avec une validation approfondie dans de grandes études rétrospectives et des preuves que les résultats de leurs tests pourraient effectivement avoir un impact sur la prise de décision clinique [123].

De plus, quelques études ont montré que les tests de biomarqueurs tissulaires et les résultats de l'IRM amélioreraient indépendamment la détection d'un cancer cliniquement significatif dans un contexte de SA, mais on ne sait toujours pas quels hommes bénéficieraient des deux tests.

3-10 Les complications de la biopsie prostatique

Des infections postopératoires sévères ont été initialement rapportées dans <1% des cas, mais ont augmenté en raison de la résistance aux antibiotiques [125]. L'aspirine à faible dose n'est plus une contre-indication absolue [126]. Une revue systématique a trouvé des taux d'infection favorables pour la transpérinéale par rapport aux biopsies échoguidée avec des taux similaires d'hématurie, d'hématospermie et de rétention urinaire [127]. Une méta-analyse de 4280 hommes randomisés entre les biopsies transpérinéale et TRUS dans 13 études n'a trouvé aucune différence significative dans les taux de complications, cependant, les données sur la septicémie comparaient seulement 497 hommes subissant une biopsie TRUS à 474 ayant une biopsie transpérinéale. L'approche transpérinéale a nécessité davantage d'anesthésie (locale) [128].

Tableau n° 8 : Le pourcentage de complications suite à une biopsie prostatique échoguidée [124]

Complications	Percentage of patients affected
Haematospermia	37.4
Haematuria > 1 day	14.5
Rectal bleeding < 2 days	2.2
Prostatitis	1.0
Fever > 38.5°C	0.8
Epididymitis	0.7
Rectal bleeding > 2 days +/- surgical intervention	0.7
Urinary retention	0.2
Other complications requiring hospitalisation	0.3

4- Bilan d'extension

4-1 IRM pelvienne :

Les signes de franchissement capsulaire sont :

- L'oblitération de l'angle prostato-rectal.
- L'asymétrie des pédicules vasculaires et nerveux latéraux
- L'irrégularité de la capsule en regard de la tumeur.

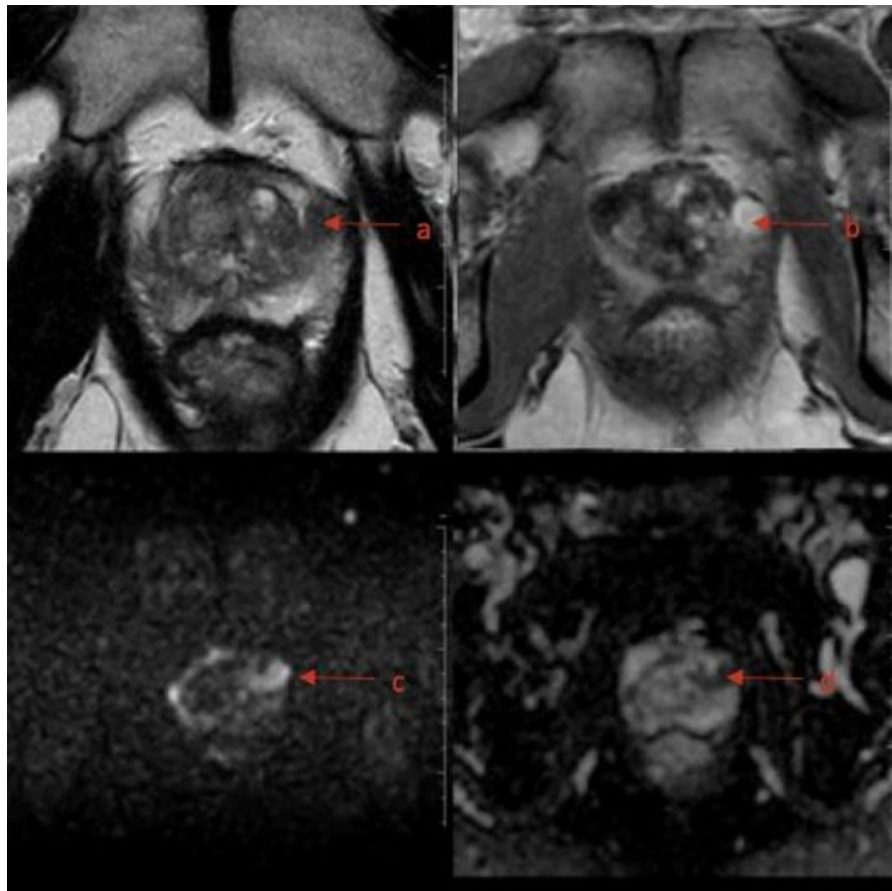


Figure 19 : Une IRM mettant en évidence une lésion suspecte de la corne antérolatérale gauche de la zone périphérique (zone a) avec un score PI-RADS coté 5/5 (hyposignal T2 [a], prise de contraste précoce [b], hypersignal b2000 [c] et une restriction de la diffusion sous forme d'hyposignal sur la carte ADC [d]). Les 2 biopsies ciblées sur la lésion étaient positives avec 7 et 9 mm d'envahissement tumoral et un score de Gleason de 4 + 3. Ce cas illustre la qualité de l'échantillonnage des biopsies ciblées par rapport aux biopsie systématisées à la fois pour la taille et le grade des cancers.

Elle a pour rôle de diagnostiquer une extension extra-capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries [129].

L'IRM possède une sensibilité de 13 à 95% pour l'extension extra-capsulaire, et de 20 à 83% pour l'extension aux vésicules séminales. Elle a aussi une meilleure spécificité de 49 à 97% pour l'envahissement extra prostatique et de 92 à 98% pour les vésicules séminales [130].

L'intérêt de l'échographie 3D et fusion d'image IRM pour la détection du cancer de la prostate

Les nouvelles techniques d'imageries, comme l'échographie 3D permettraient une meilleure localisation des cancers cliniquement significatifs ainsi qu'un enregistrement précis des trajets des biopsies prostatiques. Cette précision serait utile dans la délimitation des zones de délivrance du traitement focal. Chez les patients sous surveillance active, la précision de l'ETR 3D permettrait de mieux cibler la zone tumorale durant les biopsies de contrôle et d'éviter ainsi les faux négatifs. [271].

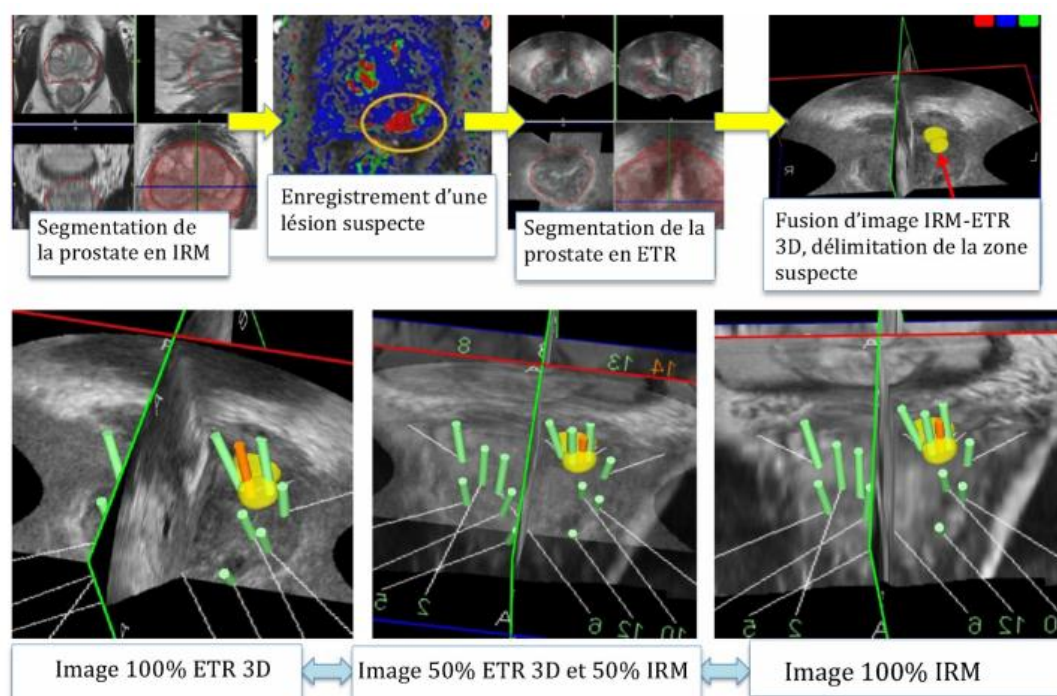


Figure n° 20 : Étapes d'une fusion d'image de biopsie prostatique IRMmp/ETR 3D. [Urostation TM Koelis]

	Pas d'extension extraprostatique	Extension extraprostatique
La capsule prostatique	Visible régulière, non déformée, non hypertrophiée	Bosselée ou interrompue
Le tissu prostatique	homogène en hypersignal	En hyposignal hétérogène
Les bandes neurovasculaires	Non hypertrophiées	Hypertrophiées
Les angles recto- prostatiques	Respectés	Comblés
Les angles recto-prostato- séminales	Respectés	Comblés
les vésicules séminales	en hypersignal avec vacuolisation	En hyposignal, perte de la vacuolisation septas absents ou épaissis

Tableau 9 : Les Critères diagnostiques de l'Extension Extra-Capsulaire sur IRM Pelvienne.

4-2 TDM TAP

Elle est indiquée en cas de tumeur à haut risque, un score de Gleason élevé (8– 10), PSA>20ng/ml ou tumeur stade T3 ou T4 à l'examen Clinique.

Elle est utilisée pour rechercher les métastases ganglionnaires ou viscérales. Un ganglion est suspect sur TDM dès qu'il dépasse 8 mm pour les ganglions pelviens et 10 mm pour les ganglions rétro péritonéaux, mais nécessite une confirmation histologique car il existe beaucoup de faux positifs. Le scanner est aussi utilisé pour repérage des lésions retrouvées sur scintigraphie.

4-3 Pet Scann

Cette technique, permettrait une détection plus aisée des récidives ou des localisations métastatiques.

La TEP au 18 FDG : n'a pas d'indication dans le bilan ganglionnaire en raison du faible métabolisme du glucose dans le CaP.

La TEP au 18F-choline ou au 11C-choline : est la seule en France. L'analyse des ganglions métastatiques pelviens montre que la sensibilité et la spécificité de la TEPcholine varient de 42 à 56 % et de 94 à 99 % respectivement. Il existe un risque de faux négatifs pour des ganglions < 5 mm, donc la TEP-choline ne peut pas se substituer au curage.

La TEP-choline couplée à l'IRM : améliore les performances diagnostiques de l'IRM au niveau des ganglions pelviens, en détectant plus de ganglions pathologiques que l'IRM seule, comparé à l'histologie.

Il existe un nouveau traceur : PSMA-Ga68 (Prostate-Specific Membran Antigen) mais il est encore en cours d'évaluation.



Figure n°20 : atteintes ganglionnaires ilio-obturatrices droite et inguinales droites.
(Dans le cadre d'un bilan d'extension initial d'un adénocarcinome prostatique/ PSA initiale à 32ng/ml)

4-4 La scintigraphie osseuse

La scintigraphie reste l'examen de référence pour la recherche de métastases osseuses par la présence de foyers d'hyperfixation. Sa limite reste sa faible spécificité.

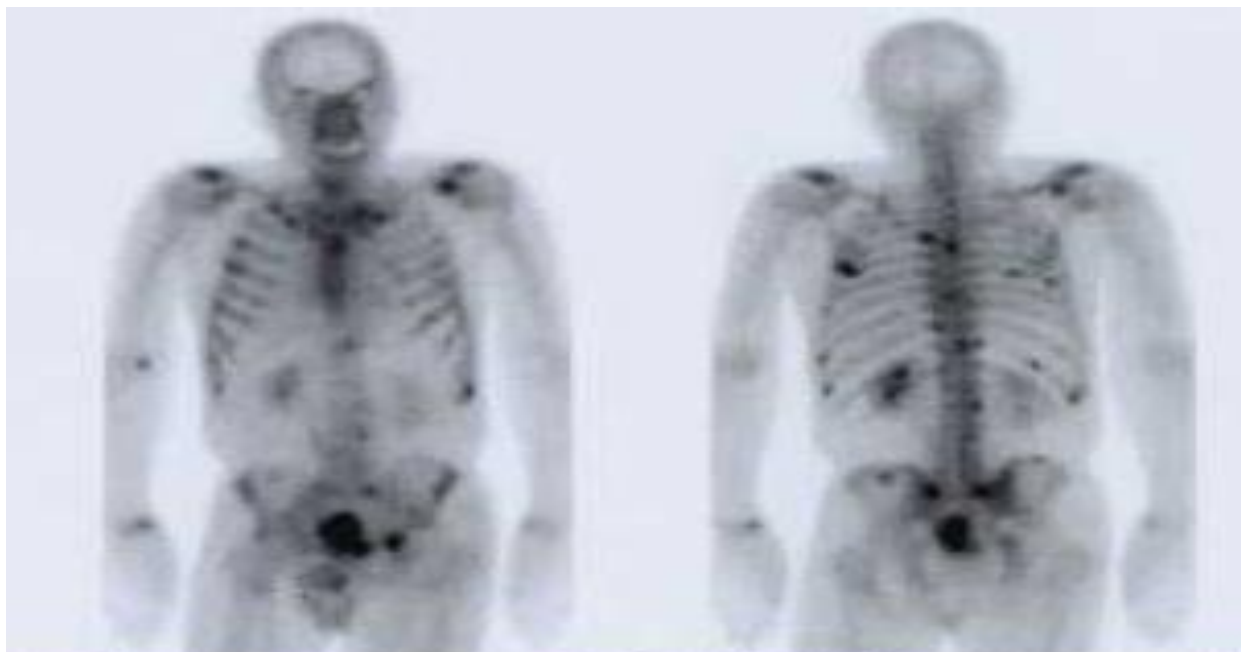


Figure n ° 21 : montrant les résultats d'une scintigraphie osseuse chez un patient avec cancer de prostate

VII. Traitement et prise en charge

1 – Modalités de traitement

1-1 Traitement différé

Dans la maladie localisée, une espérance de vie d'au moins 10 ans est considérée comme obligatoire pour tout bénéfice d'un traitement local.

La comorbidité est plus importante que l'âge pour prédire l'espérance de vie des hommes atteints de CaP.

L'augmentation de la comorbidité augmente considérablement le risque de mourir de causes non liées au CaP et pour les hommes dont l'espérance de vie est courte.

Dans une analyse à 10 ans de suivi chez 19639 patients âgés de plus de 65 ans n'ayant pas reçu de traitement curatif, la plupart des hommes ayant un score CCI > 2 sont décédés de causes concurrentes à 10 ans quel que soit leur âge initial. L'agressivité de la tumeur a eu peu d'impact sur la survie générale, suggérant que les patients auraient pu être épargnés par la biopsie et le diagnostic de cancer. Les hommes avec un score CCI <1 avaient un faible risque de décès à 10 ans, en particulier pour les lésions bien ou moyennement différenciées [213]. Cela met en évidence l'importance d'évaluer la comorbidité avant d'envisager une biopsie.

Dans le cas d'un CaP localisé détecté par dépistage, le biais de délai est probablement plus important. La mortalité due à un CaP dépisté au dépistage non traité chez les patients de grade ISUP 1–2 pourrait être aussi basse que 7% à 15 ans de suivi [214].

Par conséquent, environ 45% des hommes atteints de CaP détectés par le PSA sont aptes à un suivi étroit grâce à un programme de surveillance robuste.

Il existe deux stratégies distinctes de gestion conservatrice qui visent à réduire le sur-traitement:

1-1-1 Surveillance active

La surveillance active vise à éviter les traitements inutiles chez les hommes atteints de CaP cliniquement localisés qui ne nécessitent pas de traitement immédiat, mais en même temps à obtenir le bon timing pour le traitement curatif chez ceux qui finissent par le faire.

Les patients restent sous étroite surveillance grâce à des programmes de surveillance structurés avec un suivi régulier, et le traitement curatif est incité par des seuils prédéfinis indiquant une maladie potentiellement mortelle qui est encore potentiellement curable, tout en tenant compte de l'espérance de vie individuelle.

Plusieurs cohortes ont étudié la surveillance active dans les maladies confinées à un organe. Plus récemment, la plus grande série prospective d'hommes atteints de CaP à faible risque géré par la surveillance active a été publiée.

Le tableau suivant résume les résultats des cohortes de surveillance active sélectives.

Tableau n° 10 : Surveillance active du cancer de la prostate détecté par dépistage

Etudes	Nombre de patients	Suivi médian	Patients recevant un traitement actif après une surveillance initiale active.	10 ans de survie globale	10 ans de survie spécifique au cancer
Van As, <i>et al.</i> 2008 [215]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter, <i>et al.</i> 2007 [216]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy, <i>et al.</i> 2011 [217]	533–1000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway, <i>et al.</i> 2010 [218]	99	45	0/2	100	100
Roemeling, <i>et al.</i> 2007 [219]	278	41	–	89	100
Khatami, <i>et al.</i> 2007 [220]	270	63	–	Non reporté	100
Klotz, <i>et al.</i> 2015 [221]	993	77	–	85	98,1
Tosoian, <i>et al.</i> 2015 [222]	1298	60	–	93	99,9
Total	4204–4671	46,5	–	93	100

Il est clair que la Sg et le CSS (cancer-specific survival) à long terme pour les patients sous SA sont extrêmement bons.

Cependant, plus d'un tiers des patients sont «reclassés» au cours du suivi, dont la plupart subissent un traitement curatif en raison de l'amélioration de la maladie, de l'augmentation de l'étendue de la maladie, du stade de la maladie, de la progression ou de la préférence du patient.

Il existe une variation et une hétérogénéité considérables entre les études concernant la sélection et l'éligibilité des patients, les politiques de suivi (y compris la fréquence et le type d'imagerie telle que l'IRM–mp, le type et la fréquence des biopsies prostatiques répétées, telles que les biopsies ciblées par IRM ou les biopsies transpérinéales de la cinétique et de la densité du PSA et de la fréquence du suivi clinique), quand un traitement actif doit être instauré (c'est-à-dire des critères de reclassement) et quelles mesures de résultats doivent être priorisées.

1-1-2 Attente vigilante

L'attente vigilante fait référence à une prise en charge conservatrice des patients jugés inadaptés au traitement curatif dès le début, et les patients sont << surveillés >> pour le développement d'une progression locale ou systémique avec des plaintes (imminentes) liées à la maladie, stade auquel ils sont ensuite traités de manière palliative selon leurs symptômes, afin de maintenir la qualité de vie.

Tableau n° 11 : La différence entre la surveillance active et l'attente vigilante

	La surveillance active	L'attente vigilante
Intention du traitement	Curatif	Palliatif
Suivie	Calendrier prédéfini	Spécifique au patient
Evaluation/marqueur utilisé	TR, PSA, re-biopsie, IRMmp	N'est pas prédéfini
Espérance de vie	>10 ans	< 10ans
Objectif	Minimiser la toxicité liée au traitement sans compromettre la survie	Minimiser la toxicité liée au traitement
Commentaire	Principalement des patients à faible risque	Peut s'appliquer aux patients à tous les stades

1-2 Prostatectomie Radicale

Le but de la PR, quelle que soit l'approche, est l'éradication du cancer, tout en préservant autant que possible la fonction des organes pelviens. La procédure consiste à retirer toute la prostate avec sa capsule intacte et ses vésicules séminales, suivie d'une anastomose vésico-urétrale.

Depuis sa description en 1904, la technique a beaucoup évolué. Les approches chirurgicales se sont étendues des approches ouvertes périnéales et rétropubiennes aux techniques laparoscopiques et robotisées, Les anastomoses ont évolué des sutures d'approximation Vest à des anastomoses étanches à suture continue sous vision directe et la cartographie de l'anatomie du complexe veineux dorsal et des nerfs caverneux a conduit à une excellente visualisation et un potentiel de préservation de la fonction érectile [223].

1-2-1 Préparation préopératoire

Comme avant toute chirurgie, une éducation appropriée et le consentement du patient sont obligatoires avant la PR. Il a été démontré que l'éducation périopératoire améliore la satisfaction des patients à long terme après la RP [224].

Il a été démontré que l'augmentation du matériel pédagogique verbal et écrit standard, comme l'utilisation d'outils multimédias interactifs et des modèles de prostate imprimés en 3D préopératoires spécifiques au patient, améliore la compréhension et la satisfaction des patients et devrait être envisagée pour optimiser les soins.

Antibiotiques prophylactiques

Des antibiotiques prophylactiques doivent être utilisés; cependant, aucune preuve de haut niveau n'est disponible pour recommander des antibiotiques prophylactiques spécifiques avant la PR. En outre, étant donné que la sensibilité des bactéries pathogènes et la disponibilité des antibiotiques varient dans le monde entier, toute utilisation d'antibiotiques prophylactiques doit se conformer aux directives locales.

1-2-2 Techniques chirurgicales

La prostatectomie peut être réalisée par des approches ouvertes, laparoscopiques ou assistées par robot.

La technique ouverte initiale de PR décrite par Young en 1904 se faisait via le périnée.

Si une lymphadénectomie est nécessaire pendant la PR périnéale, elle doit être effectuée via une approche rétropubienne ouverte ou laparoscopique distincte. L'approche rétropubienne ouverte a été popularisée par Walsh en 1982 suite à sa description anatomique du DVC, permettant son contrôle précoce, et des nerfs caverneux, permettant une procédure bilatérale d'économie de nerf. Cela a conduit à la perte de popularité de la PR périnéale, et finalement à la première PR laparoscopique rapportée en 1997 en utilisant des principes rétropubiens, mais réalisée par voie transperitonéale [225].

Dans un essai randomisé, la méthode laparoscopique ou assistée par robot a montré une réduction des temps d'admission et des pertes sanguines, mais pas des résultats fonctionnels ou oncologiques précoces (12 semaines), par rapport à la PR ouverte [226].

L'expérience chirurgicale accrue a réduit les taux de complications de la PR et amélioré la guérison du cancer.

Des taux plus faibles de marges chirurgicales positives pour les chirurgiens à volume élevé suggèrent que l'expérience et une attention particulière aux détails chirurgicaux peuvent améliorer le contrôle du cancer avec la PR [227,228].

Il y a un manque d'études comparant les différentes modalités chirurgicales pour ces résultats à long terme.

Une première revue systématique et une méta-analyse ont démontré que la méthode laparoscopique ou assistée par un robot présentait une morbidité périopératoire plus faible et un risque réduit de marges chirurgicales positives par rapport à la prostatectomie laparoscopique (LRP), bien qu'il y ait une incertitude méthodologique considérable [229].

Il n'y avait aucune preuve de différences dans l'incontinence urinaire à 12 mois et il n'y avait pas suffisamment de preuves pour tirer des conclusions basées sur des différences dans les résultats liés au cancer, induits par le patient ou de la dysfonction érectile.

Une autre revue systématique et méta-analyse comprenait deux petits ECR comparant RARP vs LRP [230].

Les résultats suggèrent des taux plus élevés de retour de la fonction érectile (RR: 1,51; IC à 95%: 1,19–1,92) et de retour à la fonction de continence (RR: 1,14; IC à 95%: 1,04–1,24) dans le groupe RARP.

Il a été démontré que l'issue de la prostatectomie dépend à la fois du chirurgien et du volume de l'hôpital [231].

Bien que divers critères de volume aient été définis dans le monde, le niveau de preuve est insuffisant pour identifier une limite de volume inférieure spécifique.

1-2-3 Ganglions lymphatiques lors d'une prostatectomie radicale

Bien qu'aucun ECR ne soit disponible, les données d'études prospectives de cohorte comparant la survie des patients N + (telle que définie après un examen pathologique après PR) soutiennent que la PR peut avoir un bénéfice de survie par rapport à l'abandon de la PR dans les cas ganglionnaires positifs [232].

1-2-4 Cathéter urinaire

Un cathéter urinaire est systématiquement placé pendant la PR pour permettre le repos de la vessie et le drainage de l'urine pendant la guérison de l'anastomose vésico-urétrale.

Par rapport à une durée de cathéter traditionnelle d'environ 1 semaine, certains centres retirent le cathéter transurétral précocement (jours postopératoires 2-3), généralement après une anastomose approfondie avec reconstruction postérieure, ou chez des patients sélectionnés en périopératoire sur la base de la qualité de l'anastomose [235].

Aucun taux de complications plus élevé n'a été trouvé. Bien qu'un cathétérisme plus court ait été associé à des résultats fonctionnels à court terme plus favorables, aucune différence de fonction à long terme n'a été trouvée.

Un ECR n'a montré aucune différence dans la fréquence des infections urinaires après le retrait du cathéter à demeure, que la ciprofloxacine prophylactique ait été administrée ou non avant le retrait de cathéter à demeure, ce qui suggère de ne pas administrer d'antibiotiques lors du retrait du cathéter [236].

Comme alternative au cathétérisme transurétral, l'insertion d'un cathéter suprapubien pendant la PR a été suggérée.

Certains rapports suggèrent moins de soucis concernant l'hygiène postopératoire et la douleur [237], tandis que d'autres n'ont trouvé aucune différence [238]. Aucun impact sur les résultats fonctionnels à long terme n'a été observé.

1-2-5 Cystographie

La cystographie peut être utilisée avant le retrait du cathéter pour rechercher une fuite anastomotique importante. Si une telle fuite est trouvée, le retrait du cathéter peut alors être différé pour permettre une cicatrisation et un scellement supplémentaires de l'anastomose.

Cependant, de petites études comparatives suggèrent qu'un cystogramme pour évaluer les fuites anastomotiques n'est pas indiqué comme norme de soins avant le retrait du cathéter 8 à 10 jours après la chirurgie [234].

Si un cystogramme est utilisé, les hommes avec TUBA, prostate volumineuse, antécédents de TURP ou reconstruction du col vésical peuvent en bénéficier, car ces facteurs ont été associés à des fuites. L'échographie transrectale renforcée par contraste est une alternative.

1-2-6 Utilisation d'un drain pelvien

Un drain pelvien a traditionnellement été utilisé dans la PR pour le drainage potentiel de l'urine s'échappant de l'anastomose vésico-urétrale, du sang ou du liquide lymphatique lorsqu'une dissection des ganglions lymphatiques pelviens a été réalisée.

Deux essais randomisée contrôlée dans le cadre de la laparoscopie assistée par robot ont été réalisés [239,240].

Les patients présentant une fuite d'urine lors du test d'étanchéité per-opératoire d'anastomose ont été exclus, les deux essais ont montré la non-infériorité des taux de complications lorsqu'aucun drain n'était utilisé.

Lorsque l'anastomose s'avère étanche pendant l'opération, il est raisonnable d'éviter d'insérer un drain pelvien. Il n'y a aucune preuve pour guider l'utilisation d'un drain pelvien en DGLP.

1-2-7 Complications aiguës et chroniques de la chirurgie

L'incontinence postopératoire et la dysfonction érectile sont des problèmes courants après une chirurgie pour CaP.

Récemment, une étude prospective, contrôlée portant sur des patients subissant une PR dans 14 centres utilisant la chirurgie assistée par robot ou PR a été publiée.

À 12 mois après la chirurgie assistée par robot, 21,3% étaient incontinents, tout comme 20,2% après PR.

Une dysfonction érectile a été observée chez 70,4% après laparoscopie assistée par robot et 74,7% après PR à ciel ouvert [241].

Un ECR comparant RALP et PR a rapporté des résultats à 12 semaines chez 326 patients et des résultats fonctionnels à 2 ans [242]. Les scores de la fonction urinaire ne différaient pas significativement entre le PR et le RALP à 6 et 12 semaines après la chirurgie (74–50 vs 71–10, $p = 0,09$; 83–80 vs 82–50, $p = 0,48$), avec des résultats pour les scores de fonction sexuelle (30–70 vs 32–70, $p = 0,45$; 35–00 vs 38–90, $p = 0,18$). Dans le groupe PR, 14 (9%) patients ont eu des complications postopératoires contre 6 (4%) dans le groupe RALP.

1-3 Radiothérapie

La radiothérapie externe à faisceau modulé en intensité et à arc volumétrique utilisent des collimateurs dynamiques à plusieurs feuilles, qui s'adaptent automatiquement et en continu aux contours du volume cible vu par chaque faisceau.

L'avantage de la radiothérapie à faisceau à arc volumétrique par rapport à la radiothérapie externe modulée en intensité est le temps de traitement plus court, généralement de deux à trois minutes.

Les deux techniques permettent une distribution plus complexe de la dose à administrer dans le champ de traitement et fournissent des courbes d'isodose concaves, qui sont particulièrement utiles comme moyen d'épargner le rectum.

La radiothérapie fractionnée

La RT fractionnée utilise des différences dans la capacité de réparation de l'ADN des tissus normaux et tumoraux et les cellules à prolifération lente sont très sensibles à une augmentation de la dose par fraction.

Une méta-analyse de 25 études incluant plus de 14 000 patients a conclu que puisque le CaP a un taux de prolifération lent, la RT hypofractionnée pourrait être plus efficace que les fractions conventionnelles de 1,8–2 Gy [243].

L'hypofractionnement a l'avantage supplémentaire d'être plus pratique pour le patient à moindre coût.

Hormonothérapie néoadjuvante ou adjuvante plus radiothérapie

L'association RT avec LHRH – Thérapie de privation androgénique a définitivement prouvé sa supériorité par rapport à RT seule suivie d'un APT différé en cas de rechute.

Le message principal est que pour le risque intermédiaire, une durée courte d'environ 6 mois est optimale, tandis qu'une durée plus longue, environ 3 ans, est nécessaire pour les patients à haut risque.

1-4 Hormonothérapie

La privation d'androgènes peut être obtenue en supprimant la sécrétion d'androgènes testiculaires ou en inhibant l'action des androgènes en circulation au niveau de leur récepteur. Ces deux méthodes peuvent être combinées pour obtenir ce que l'on appelle le blocage androgénique complet (ou maximal ou total) (CAB) en utilisant les anti-androgènes à l'ancienne.

1-4-1 La castration

Le niveau de castration est <50 ng / dL ($1,7$ nmol / L), qui a été défini il y a plus de 40 ans lorsque les tests de testostérone étaient moins sensibles. Les méthodes actuelles ont montré que la valeur moyenne après castration chirurgicale est de 15 ng / dL.

Par conséquent, un niveau plus approprié doit être défini comme <20 ng / dL (1 nmol / L).

Cette définition est importante car de meilleurs résultats sont observés à plusieurs reprises avec des niveaux de testostérone inférieurs par rapport à 50 ng / dL [245]. Cependant, le niveau de castrat considéré par les autorités réglementaires et dans les essais cliniques portant sur la castration en CaP est toujours le niveau historique <50 ng/ dL ($1,7$ mmol / L).

Pulpectomie

L'orchidectomie bilatérale, ou pulpectomie sous-capsulaire, est toujours considérée comme la principale modalité de traitement de l'APT. (la thérapie de privation androgénique)

Il s'agit d'une intervention chirurgicale simple, bon marché et pratiquement sans complications. Elle est facilement réalisée sous anesthésie locale et c'est le moyen le plus rapide d'atteindre un niveau de castration, qui est généralement atteint en moins de douze heures.

Elle est irréversible et ne permet donc pas de traitement intermittent.

1-4-2 Oestrogènes

Le traitement par œstrogènes entraîne une suppression de la testostérone et n'est pas associé à une perte osseuse.

Les premières études ont testé le diéthylstilboestrol oral à plusieurs doses. En raison d'effets secondaires graves, en particulier des complications thromboemboliques, même à des doses plus faibles, ces médicaments ne sont pas considérés comme un traitement de première intention standard.

1-4-3 Agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante

Les agonistes de la LHRH à action prolongée sont actuellement les principales formes de la thérapie de privation androgénique.

Ces analogues synthétiques de la LHRH sont administrés sous forme d'injections de dépôt sur une base 1, 2, 3, 6 mensuelle ou annuelle. La première injection induit une augmentation transitoire de LH et de FSH conduisant au phénomène de <<poussée de testostérone>> ou de 'poussée', qui commence deux à trois jours après l'administration et dure environ une semaine.

Cela peut entraîner des effets cliniques néfastes (la poussée clinique) tels qu'une augmentation de la douleur osseuse, une obstruction aiguë de la sortie de la vessie, une insuffisance rénale obstructive, une compression de la moelle épinière et la mort cardiovasculaire due à un état d'hypercoagulation [246].

Les patients à risque sont généralement ceux qui présentent une maladie osseuse symptomatique à volume élevé. Un traitement concomitant avec un anti-androgène diminue l'incidence des poussées cliniques mais n'élimine pas complètement le risque.

Le traitement anti-androgénique est généralement poursuivi pendant 4 semaines, mais ni le moment ni la durée du traitement anti-androgénique ne reposent sur des preuves solides. De plus, l'impact à long terme de la prévention des «poussées» est inconnu.

Une exposition chronique aux agonistes de la LHRH entraîne une régulation négative des récepteurs de la LHRH, supprimant la sécrétion de LH et de FSH et donc la production de testostérone.

Un niveau de castration est généralement obtenu en 2 à 4 semaines.

Les différents produits présentent des différences pratiques qui doivent être prises en compte dans la pratique quotidienne, y compris la température de stockage, si un médicament est prêt pour une utilisation immédiate ou doit être reconstitué, et si un médicament est administré par injection sous-cutanée ou intramusculaire.

1-4-4 Antagonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante

Les antagonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante se lient immédiatement aux récepteurs de la LHRH, entraînant une diminution rapide des taux de LH, de FSH et de testostérone sans aucune poussée.

L'inconvénient pratique de ces composés est l'absence d'une formulation retard à action prolongée avec, jusqu'à présent, seules des formulations mensuelles étant disponibles.

Degarelix est un antagoniste de la LHRH. La posologie standard est de 240 mg le premier mois, suivie d'injections mensuelles de 80 mg. La plupart des patients atteignent un niveau de castration au troisième jour.

Une revue systématique n'a pas montré de différence majeure entre les agonistes et le degarelix et a mis en évidence la rareté des données de traitement au-delà de 12 mois ainsi que le manque de données de survie [247]. Sa supériorité définitive sur les analogues de la LHRH reste à prouver.

1-4-5 Anti-androgènes

Ces composés oraux sont classés selon leur structure chimique comme:

- Stéroïdien, par exemple l'acétate de cyprotérone (CPA), l'acétate de mégestrol et l'acétate de médroxyprogestérone
- Non stéroïdien ou pur, par exemple nilutamide, flutamide et bicalutamide.

Les deux classes sont en concurrence avec les androgènes au niveau des récepteurs. Cela conduit à un niveau de testostérone inchangé ou légèrement élevé. A l'inverse, les anti-androgènes stéroïdiens ont des propriétés progestatives conduisant à une inhibition centrale en traversant la barrière hémato-encéphalique.

1-4-6 Nouveaux composés

Une fois sur les thérapies de privation androgénique, le développement de la résistance à la castration n'est qu'une question de temps.

On considère qu'elle est médiée par deux mécanismes principaux de chevauchement:

- Les mécanismes indépendants des récepteurs aux androgènes
- Les mécanismes dépendants des RA.

Dans le développement de la résistance à la castration, le taux d'androgènes intracellulaires est augmenté par rapport aux cellules sensibles aux androgènes et une surexpression des RA a été observée, suggérant un mécanisme adaptatif [248].

Cela a conduit au développement de plusieurs nouveaux composés ciblant l'axe androgène.

L'acétate d'abiratéron a également été approuvé pour le CaP hormono-sensible, associé à l'APT.

1-5 Thérapies expérimentales

1-5-1 Cryothérapie

La cryothérapie utilise des techniques de congélation pour induire la mort cellulaire par déshydratation entraînant une dénaturation des protéines, une rupture directe des membranes cellulaires par des cristaux de glace et une stase vasculaire et des microthromboses, entraînant une stagnation de la microcirculation avec apoptose ischémique consécutive.

La congélation de la prostate est assurée par la mise en place de cryo-aiguilles de calibre 17 sous la direction de TRUS, la mise en place de capteurs thermiques au niveau du sphincter externe et de la paroi rectale, et l'insertion d'un réchauffeur urétral.

Deux cycles de gel-dégel sont utilisés sous la direction de TRUS, ce qui entraîne une température de -40°C dans la glande médiane et au niveau du faisceau neurovasculaire.

Actuellement, les appareils de cryothérapie de troisième et quatrième génération sont principalement utilisés.

Depuis sa création, la cryothérapie a été utilisée pour le traitement de la glande entière dans le CaP, soit comme une option de traitement primaire ou de sauvetage. Les principaux effets indésirables de la cryochirurgie sont :

- La dysfonction érectile (18%)
- L'incontinence urinaire (2-20%)
- La desquamation urétrale (0-38%)
- Les douleurs et saignements rectaux (3%)
- La formation de fistule recto-urétrale (0-6%).[249]

1-5-2 Ultrasons focalisés de haute intensité

Les ultrasons focalisés de haute intensité consistent en des ondes américaines focalisées, émises par un transducteur, qui causent des lésions tissulaires par des effets mécaniques et thermiques ainsi que par cavitation.

Le but est de chauffer les tissus malins au-dessus de 65 ° C afin qu'ils soient détruits par nécrose coagulative. L'échographie focalisée de haute intensité est réalisée sous anesthésie générale ou rachidienne, le patient étant allongé en position latérale ou en décubitus dorsal.

Les Ultrasons focalisées à haute intensité étaient auparavant largement utilisées pour la thérapie de la glande entière.

Les principaux effets indésirables des ultrasons focalisés de haute intensité sont :

- La rétention urinaire aiguë
- La dysfonction érectile
- La sténose urétrale
- Les douleurs ou saignements rectaux
- La fistule recto-urétrale
- L'incontinence urinaire.

Les inconvénients des ultrasons focalisés de haute intensité comprennent la difficulté à réaliser une ablation complète de la prostate, en particulier dans les glandes de plus de 40 ml, et à cibler les cancers dans la zone antérieure de la prostate.

1-5-3 Thérapie focale

Au cours des deux dernières décennies, il y a eu une tendance vers un diagnostic plus précoce du CaP en raison d'une plus grande sensibilisation du public et des professionnels, conduisant à l'adoption de stratégies de dépistage formelles et informelles.

Cela a eu pour effet d'identifier les hommes à un stade précoce avec des tumeurs plus petites qui n'occupent que 5 à 10% du volume de la prostate, avec une plus grande propension à une maladie unifocale ou unilatérale.

La plupart des thérapies focales à ce jour ont été réalisées avec des technologies ablatives: cryothérapie, Ultrasons focalisés de haute intensité, thérapie photodynamique, électroporation et RT focale par curiethérapie ou technologie du système de radiochirurgie robotique CyberKnife.

Le but principal de la thérapie focale est d'ablater les tumeurs de manière sélective tout en limitant la toxicité en épargnant les faisceaux neurovasculaires, le sphincter et l'urètre.

2– Options thérapeutiques

Les décisions de prise en charge doivent être prises après que tous les traitements ont été discutés dans une équipe multidisciplinaire (comprenant des urologues, des radio-oncologues, des oncologues médicaux, des pathologistes et des radiologues), et après que l'équilibre des avantages et des effets secondaires des modalités de traitement appropriées a été examiné avec le patient.

2-1 Traitement de la maladie à faible risque

Surveillance active

Le risque principal pour les hommes présentant une maladie à faible risque est le sur-traitement et par conséquent, la SA doit être envisagée pour ces patients.

2-2 Traitement de la maladie à risque moyen

Surveillance active

Dans l'essai ProtecT, jusqu'à 22% des patients avaient un grade ISUP > 1 et 10% un PSA > 10 ng / mL.

Un groupe de consensus canadien propose que l'ISUP grade 2 à faible volume (<10% motif de Gleason 4) puisse également être envisagé pour la SA.

Cependant, les données sont moins cohérentes. En outre, il est probable que l'IRMm et les biopsies ciblées détectent de petits foyers de cancer de Gleason 4 qui auraient pu être manqués avec une biopsie systématique.

Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'explication de cette stratégie de traitement, en particulier chez les patients ayant la plus longue espérance de vie.

La Chirurgie

Selon une analyse de sous-groupe pré-planifiée chez les hommes atteints de tumeurs à risque intermédiaire, la PR a significativement réduit la mortalité toutes causes confondues, mais pas la mortalité due au CaP à 10 ans.

La radiothérapie

Radiothérapie externe recommandée pour le CaP à risque intermédiaire

Pour les patients inadaptés à une thérapie de privation androgénique (par exemple en raison de comorbidités) ou refusant de l'accepter (par exemple pour préserver leur santé sexuelle), le traitement recommandé est la radiothérapie à faisceau externe modulé en intensité ou à arc volumétrique à dose augmentée (76–80 Gy) ou une combinaison de l'une des deux et curiethérapie.

2–3 Traitement de la maladie localisée à haut risque

Les patients présentant un PCa à haut risque présentent un risque accru d'échec, de besoin d'un traitement secondaire, de progression métastatique et de décès par CaP.

Néanmoins, tous les patients PCa à haut risque n'ont pas un pronostic uniformément mauvais après PR.

Il n'y a pas de consensus sur le traitement optimal des hommes atteints de CaP à haut risque.

Prostatectomie radicale

À condition que la tumeur ne soit pas fixée à la paroi pelvienne, ou qu'il n'y ait pas d'invasion du sphincter urétral, la PR est une option raisonnable chez certains patients ayant un faible volume de tumeur.

Les patients doivent être conscients en préopératoire que la chirurgie peut faire partie d'un traitement multimodal.

Radiothérapie

Pour le CaP localisée à haut risque, on utilise une approche de modalité combinée, consistant en une radiothérapie à faisceau externe modulé en intensité ou à arc volumétrique à dose augmentée, plus APT à long terme.

La durée de l'APT doit tenir compte des comorbidités et du nombre de facteurs de mauvais pronostic.

Irradiation des ganglions lymphatiques dans N0

Il n'y a pas de preuves de haut niveau pour une irradiation pelvienne prophylactique.

Les avantages de l'irradiation ganglionnaire pelvienne méritent d'être étudiés plus en détail.

Boost de curiethérapie à faible débit

Chez les hommes atteints de CaP à risque intermédiaire ou élevé, une brachythérapie supplémentaire et un traitement hormonal peuvent être envisagés.

2-4 Traitement du CaP localement avancé

Aucun traitement standard ne peut être défini en l'absence de preuves de haut niveau. Mais un traitement local combiné à un traitement systémique fournit le meilleur résultat, à condition que le patient soit suffisamment prêt et en forme pour recevoir les deux.

Chirurgie

L'indication de la PR dans tous les stades décrits précédemment suppose l'absence d'atteinte ganglionnaire cliniquement détectable. En cas de suspicion d'une atteinte ganglionnaire au cours de la PR (initialement considérée comme N0), la procédure ne doit pas être abandonnée car la PR peut avoir un bénéfice de survie chez ces patients.

Radiothérapie

Dans la maladie localement avancée, les ECR ont clairement établi que l'utilisation supplémentaire de l'APT à long terme associée à la RT produit une meilleure réponse que l'APT ou la RT seule.

Dans la maladie ganglionnaire clinique ou pathologique, la monothérapie RT est associée à de mauvais résultats [250], et ces patients devraient recevoir une RT plus un APT à long terme.

PATIENTS ET METHODES

1. Patients

Notre travail porte sur l'étude rétrospective d'une série de 25 cas de cancer de la prostate, colligés au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 3 ans, s'étalant de janvier 2016 jusqu'à décembre 2018.

2. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- tous les cas de cancer de la prostate histologiquement confirmés.
- les cas de cancer qui ont été hospitalisés au sein du service d'urologie CHU Hassan II de Fès.

3. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les dossiers incomplets ne comportant pas de taux de PSA ni de données radiologiques ni de preuve histologique.

4- Recueil et Méthode

Le recueil des données a été fait à partir des registres d'hospitalisation du service d'urologie du CHU Hassan II Fès et par le logiciel de gestion de l'hôpital « Hosix ». Pour ce faire, une fiche d'exploitation a donc été réalisée.

Fiche d'exploitation :

1- Evaluer le terrain :

- a- Âge :
- b- Origine :
- c- Antécédents médicaux :
- d- Antécédents Chirurgicaux :
- e- Antécédents toxique :

2- Diagnostic:

a- Manifestations Cliniques :

- Délai de consultation :
- Troubles urinaire :
- Douleur :
- Dysurie :
- Pollakiurie :
- Rétention aiguë d'urine :
- Hématurie :
- Anémie :
- insuffisance rénale :
- Métastases :
- Douleur osseuse :

b- Toucher Rectal :

→ caractéristiques du toucher rectal :

- Poids estimé :
- Caractère nodulaire :
- notion de blindage vésico-prostatique :
- Toucher rectal non suspect :

c- PSA :

→ évolution :

d- Etude Anatomopathologie :

→ Type :

→ Gleason :

3- Imagerie:

a- TDM-TAP :

b- IRM :

c- Echographie :

d- Scintigraphie :

4- Prise en charge:

4-1 Anesthésie

4-2 Voies d'abord

4-3 Traitements reçus

a- Prostatectomie :

b- Pulpectomie :

c- Hormonothérapie :

d- radiothérapie :

4-4 Traitement associés

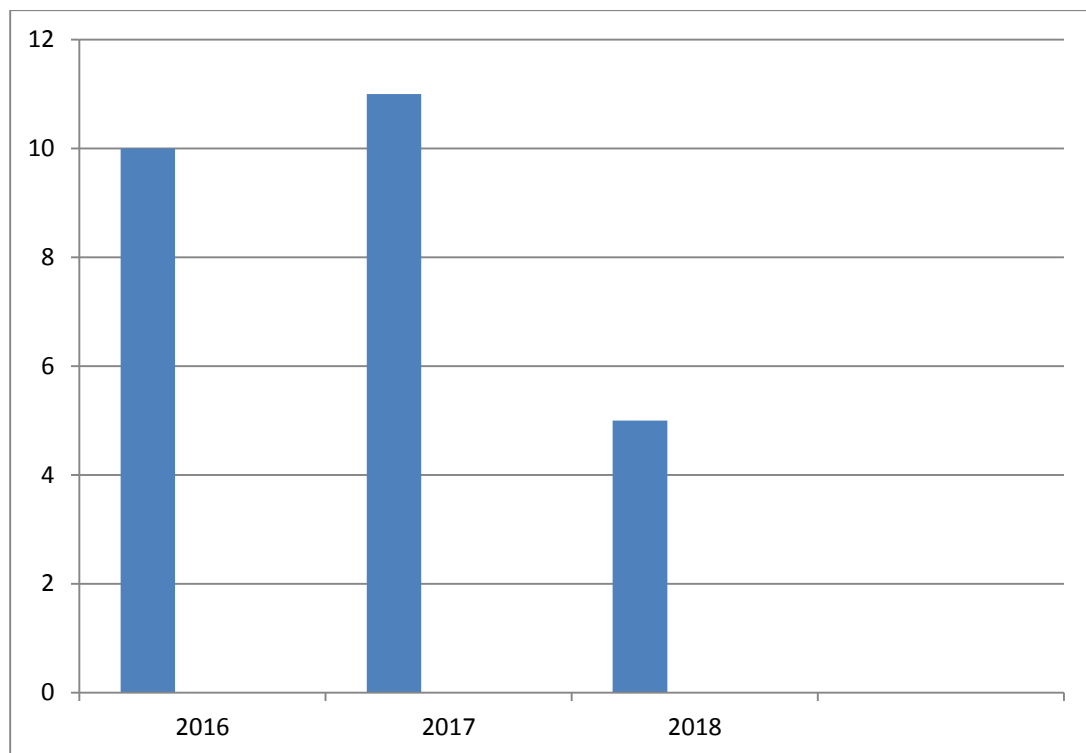
4-5 Les complications per-opératoires

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE

1– Fréquence

Durant notre période d'étude, nous avons colligé 25 cas atteints du cancer de la prostate.

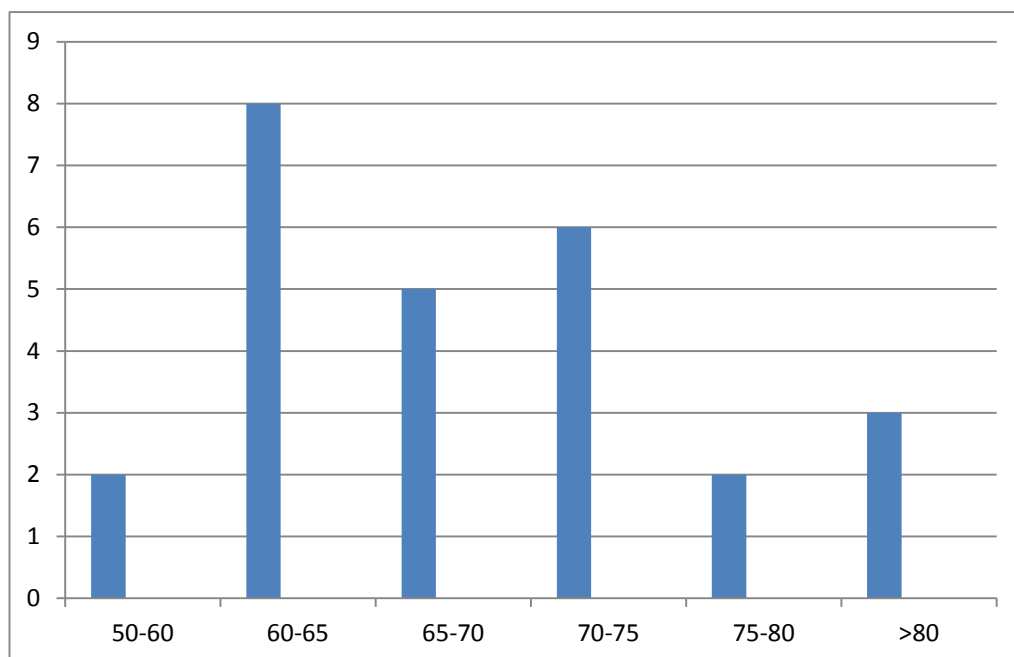


Graphique n°1 : Répartition des patients selon les années

2– Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 69 ans avec des extrêmes d'âge allant de 57 ans à 82 ans.

La répartition selon les tranches d'âges est illustrée par le graphique n°2.



Graphique n°2 : Distribution des patients par tranche d'âge en années.

3-Répartition selon le terrain

10 de nos patients soit 40% sont porteurs de maladies chroniques associées.

Tableau n° 12: Répartition des maladies chroniques

Maladies chroniques	Nombre de cas	Taux (%)
Diabète	2	8
HTA	6	24
Diabète + HTA	2	8
RAS	15	60

Deux patients ont été opérés pour hypertrophie bénigne de la prostate, 2 patients avaient comme antécédent une insuffisance rénale sous hémodialyse, 2 patients ont été opérés pour appendicite, 2 patients ont été traités pour fracture pathologique (fracture fémorale), 1 patient pour hernie inguinale, 1 patient pour hémorroïdes et hydrocèle, 1 patient pour traumatisme scrotal et 1 patient a été opéré pour canal lombaire étroit.

1 patient avait des antécédents de cancer de la prostate dans la famille (chez son frère).

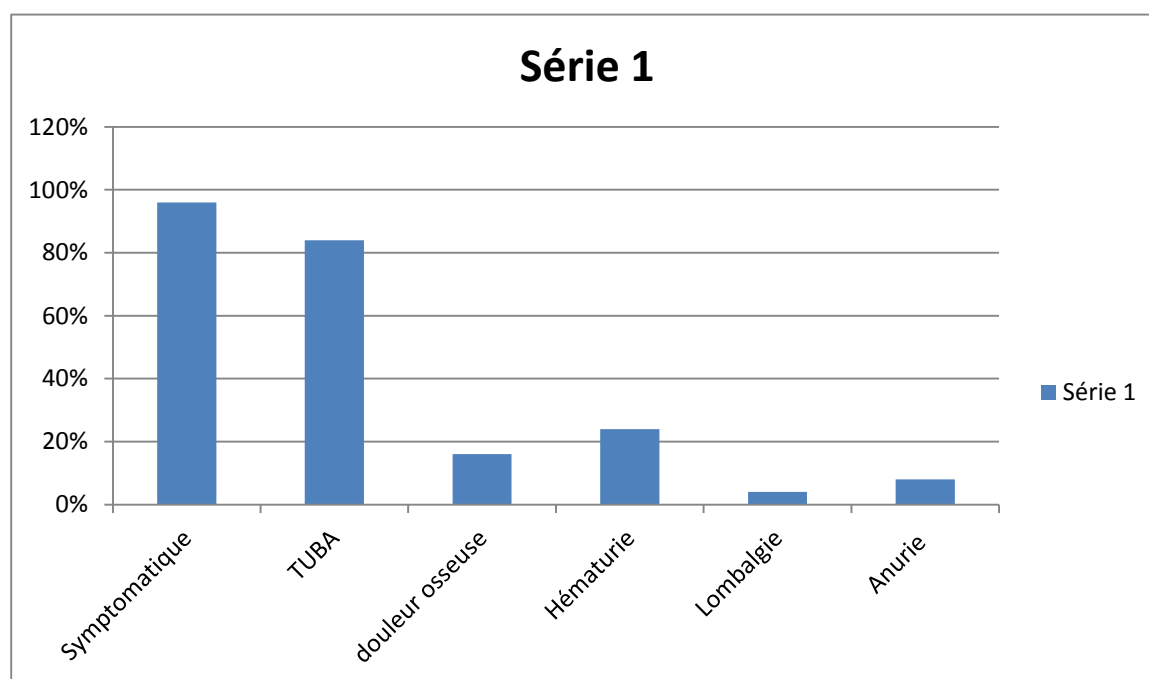
4– Cancer de la prostate et le tabagisme

Dans notre série, 10 patients (soit 40%) étaient tabagiques dont 6 sevrés.

5– Répartition selon les signes cliniques.

Un seul patient a été hospitalisé pour découverte du CaP après un dépistage systématique. La majorité des patients se sont présentés à un stade avancé de la maladie.

Cependant, 24 patients (soit 96%) étaient symptomatiques ; 21 patients présentaient des troubles mictionnels (soit 84%) ; 7 patients une RAU (soit 28%); 4 patients des douleurs osseuses (soit 16%) dont 2 patients présentaient des fractures pathologiques type fémorale ; 6 patients une hématurie (soit 24%) ; 4 cas ont eu une AEG (soit 16%) ; 4% des patients avaient des lombalgies ; 2 patients (soit 8%) avaient une anurie et 7 patients présentaient déjà des métastases au moment du diagnostic (soit 28%).



Graphique n° 3 : Répartition selon les signes cliniques

6– Examen clinique

6-1 Délai de consultation :

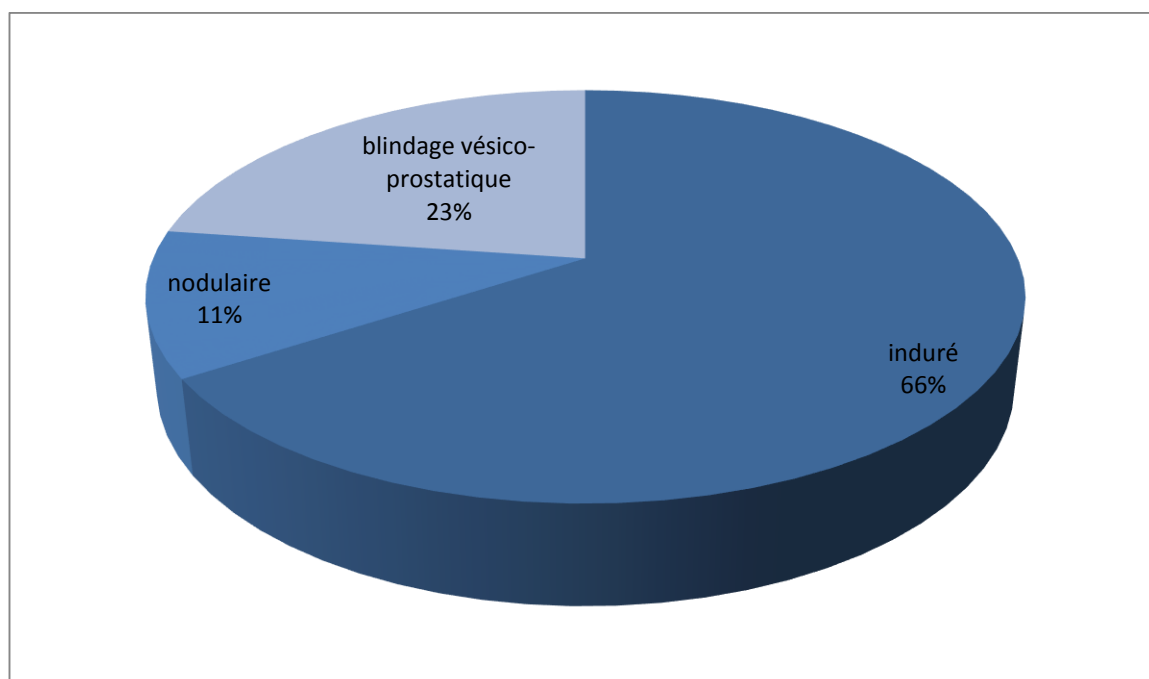
Le délai de consultation était en moyenne de 16 mois, avec un minimum de 1 mois et un maximum de 4 ans après l'apparition de la symptomatologie.

6-2 Toucher rectal :

a– les aspects retrouvés au toucher rectal :

17 de nos patients ont présenté une prostate suspecte : indurée dans 17 cas (68%) ; nodulaire dans 2 cas (11,76%), un blindage vésico-prostatique a été retrouvé chez 4 patients (23,52%).

2 cas d'HBP ont été signalés dans notre série, soit 8%.
Les résultats du TR ne figurent pas sur les dossiers dans 04 cas.



Graphique n° 4 : les résultats du toucher rectal.

b- La taille de la prostate

La taille moyenne retrouvée était de 45,55g avec un minimum de 30g et un maximum de 60g

7- Bilans radiologiques**7-1 – Echographie rénale :**

12 de nos patients ont bénéficié d'une échographie rénale, elle était anormale chez 4 patients soit 33,33%. Les résultats échographiques sont représentés dans le tableau n°13.

Tableau n°13 : Résultats de l'échographie rénale

Echographie Rénal	Nombre de cas	Taux (%)
Dilatation VES	3	25
UHN unilatérale	1	8,33
UHN bilatérale	2	16,66
normale	8	66,66

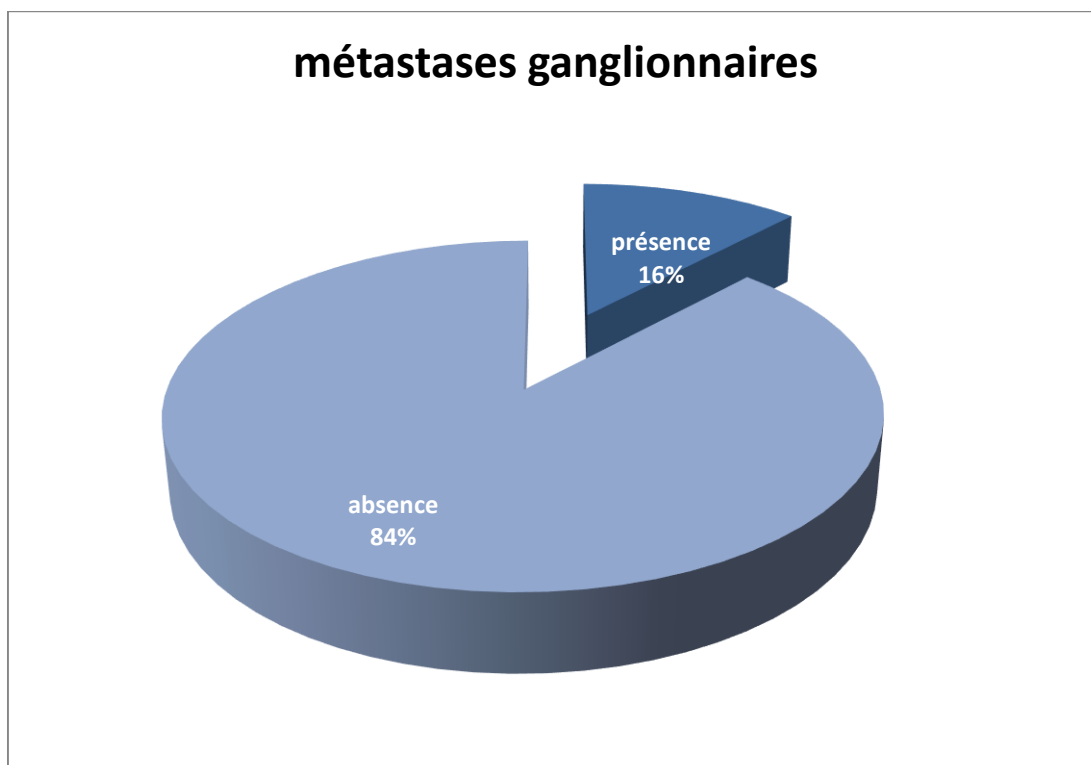
7-2 – Echographie vésico-prostatique :

L'échographie vésico-prostatique est notée chez 20 patients (soit 80%). Elle a montré une prostate hétérogène dans 12 cas (60%). Le volume prostatique échographique variait entre 20 et 80g.

Une lithiase avec présence de 2 calculs a été retrouvée chez 1 patient.

Tableau n°14 : Aspect échographique de la prostate

Prostate	Nombre de cas	Taux (%)
Homogène	8	40%
Hétérogène	12	60%



Graphique n°5 : Résultats de la TDM pelvienne – métastases ganglionnaires

7-3- TDM TAP

Trois de nos patients (soit 16%) présentaient une atteinte osseuse (au niveau de la branche iliaque droite et du cotyle de la tête fémorale), 2 patients (soit 16%) avaient des lésions hépatiques, 1 patient (soit 4%) avait un nodule parenchymateux pulmonaire d'allure suspecte et 1 patient présentait une lésion kystique suspecte au niveau de la tête du pancréas.

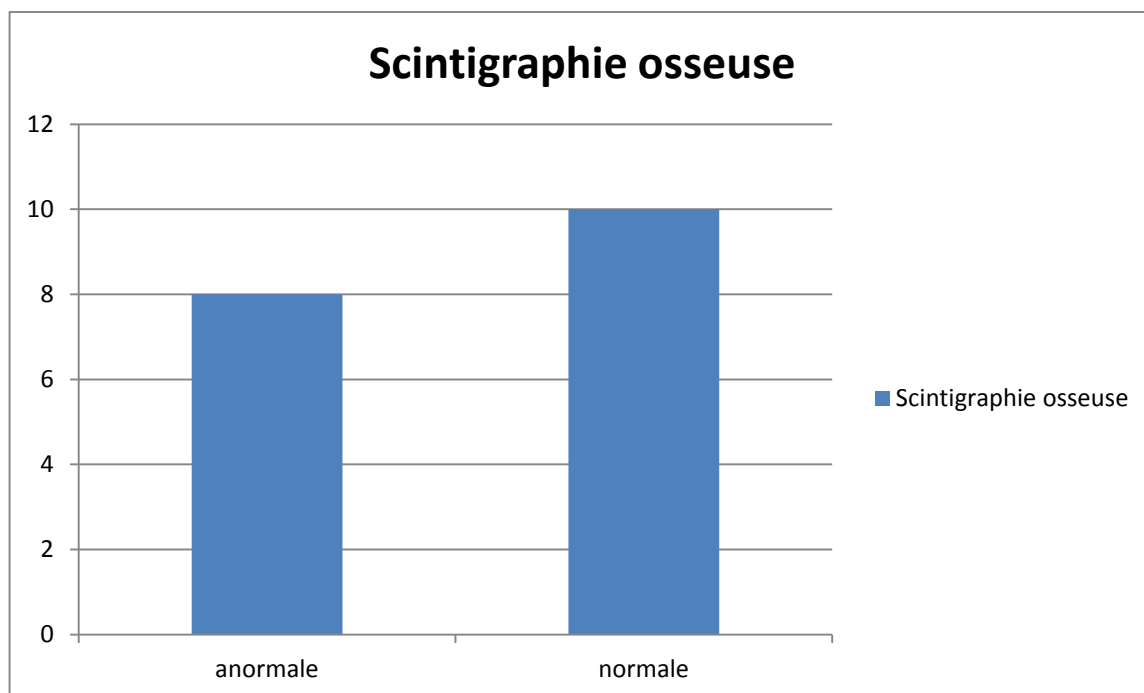
7-4- IRM prostatique

Réalisée chez 4 de nos patients (soit 16%), mettant en évidence une hypertrophie nodulaire d'allure tumorale avec envahissement extracapsulaire chez 2 patients, une extension vers la vessie et les vésicules séminales et la présence d'ADP pelviennes et iliaques internes.

L'IRM n'objectivait pas d'atteinte en dehors de la loge prostatique chez les 2 autres patients.

7-5- Scintigraphie osseuse

18 de nos patients (soit 72%) en ont bénéficié, 8 patients (soit 32%) présentaient des métastases osseuses diffuses essentiellement au niveau du rachis, bassin, fémur, côtes, crâne, clavicule, membres supérieurs, et membres inférieurs. Elle était normale chez les 10 patients restants (soit 40%).



Graphique n°6: Les résultats de la scintigraphie osseuse

7-6- Autres :

Une IRM médullaire a été faite chez un patient présentant une paresthésie des membres inférieurs revenue normale.

8– Bilan biologique :

8-1 PSA

Nous n'avons retrouvé la valeur du taux de PSA que chez 23 patients (soit 92%).

La valeur minimale de PSA dans notre série est de 1,26 ng/ml, la maximale étant

de 1076 ng/ml avec une moyenne de 69,54 ng/ml.

Nos résultats sont regroupés en tranches :

⇒ Inférieur à 4ng/ml.

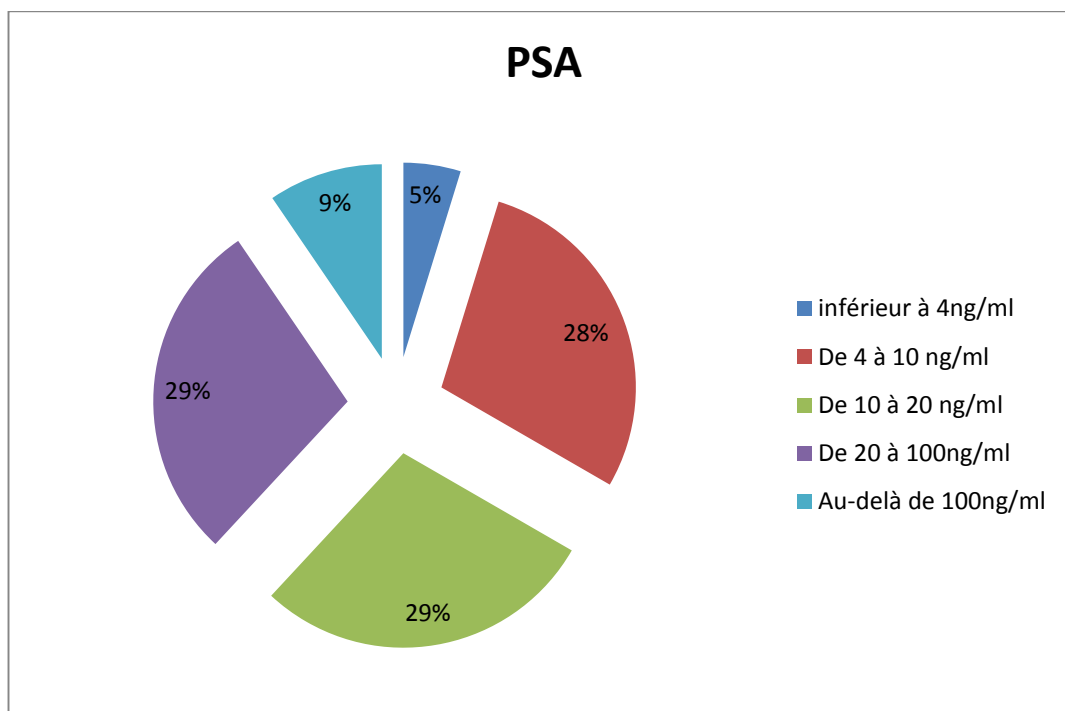
⇒ De 4 à 10 ng/ml ($4 \leq \text{PSA} \leq 10$).

⇒ De 10 à 20 ng/ml ($10 < \text{PSA} \leq 20$).

⇒ De 20 à 100 ng/ml ($20 < \text{PSA} \leq 100$).

Tableau n°15 : Valeurs de PSA au moment du diagnostic

Valeur de PSA	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Inférieur à 4ng/ml	1	4%
De 4 à 10 ng/ml	6	24%
De 10 à 20 ng/ml	6	24%
De 20 à 100 ng/ml	6	24%
Au-delà de 100 ng/ml	4	16%
Non précisé	2	8%



Graphique n° 7 : les valeurs de PSA au moment du diagnostic

8-2 PSA libre / totale

Le dosage du PSA libre / PSA total est réalisé chez 3 patients (soit 12%) et les résultats étaient moins de $< 12\%$.

8-3 Examen cyto bactériologique des urines

Un ECBU a été fait chez 20 patients (soit 80%), s'avérant positif chez 11 patients (soit 44%), négatif chez 9 patients (soit 36%) et non précisé chez 5 patients (soit 20%)

Tableau n°16 : Les résultats de l'examen cytobactériologique des urines

ECBU	Nombre de cas
Positif	11
Stérile	9
Non précisé	5

9- Anatomopathologie

9-1 Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic histologique du cancer de la prostate chez 25 patients a été posé grâce à une biopsie prostatique échoguidée sur 12-24 carottes de biopsie.

9-2 Types anatomopathologiques :

Dans notre série, le type histologique du cancer était un adénocarcinome de la prostate dans 92% des cas. L'étude anatomopathologique était non concluante dans 8% des cas.

9-3 Score de Gleason

Le score de Gleason est précisé dans 23 comptes rendus d'anatomopathologie soit 92%. La valeur moyenne est de 7,5.

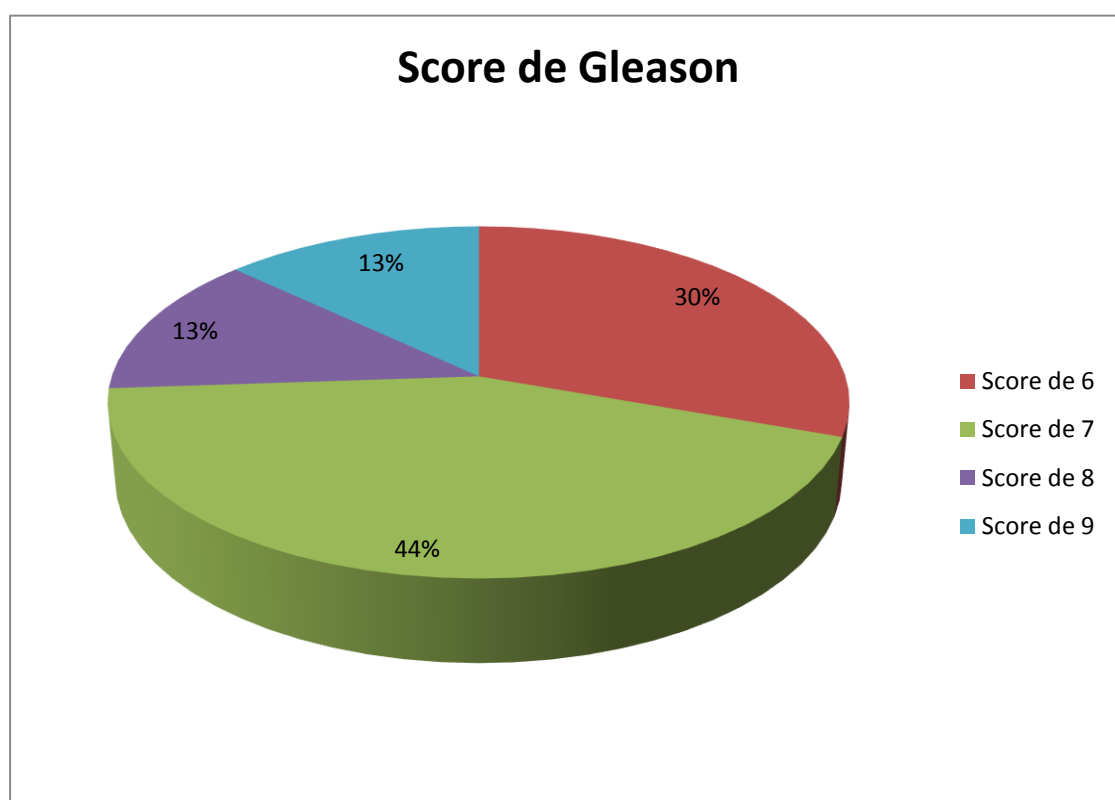
La répartition se présente comme suit :

→ Score de 6 : 7

→ Score de 7 : 10

→ Score de 8 : 3

→ Score de 9 : 3



Graphique n°8 : Les résultats du score de Gleason

II. La prise en charge dans le service d'urologie Hassan II-Fès

1 – Bilan préopératoire

Un bilan préopératoire standard comportant une NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan d'hémostase, ECBU, radiographie thoracique ; a été réalisé chez tous les patients.

2– Le temps opératoire

Dans notre série, la moyenne du temps opératoire était estimée à 2h15 minutes.

3– Anesthésie

16 de nos patients (soit 64%) étaient sous anesthésie générale, 7 patients (soit 28%) sous rachi-anesthésie et 2 patients (soit 8%) sous anesthésie locale.

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

Tableau n°17: type d'anesthésie

<u>Types d'anesthésie</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage</u>
Anesthésie générale	16	64%
Anesthésie locale	2	8%
Rachi-anesthésie	7	28%
TOTAL	25	100%

4– Traitements reçus

12 de nos patients (soit 48%) ont bénéficié d'une prostatectomie complète comprenant les vésicules séminales et les ampoules déférentielles + anastomose cervico urétrale, 7 patients (soit 28%) d'une pulpectomie, 5 patients (soit 20%) d'une RTUP et 1 patient d'une RTUP et pulpectomie.

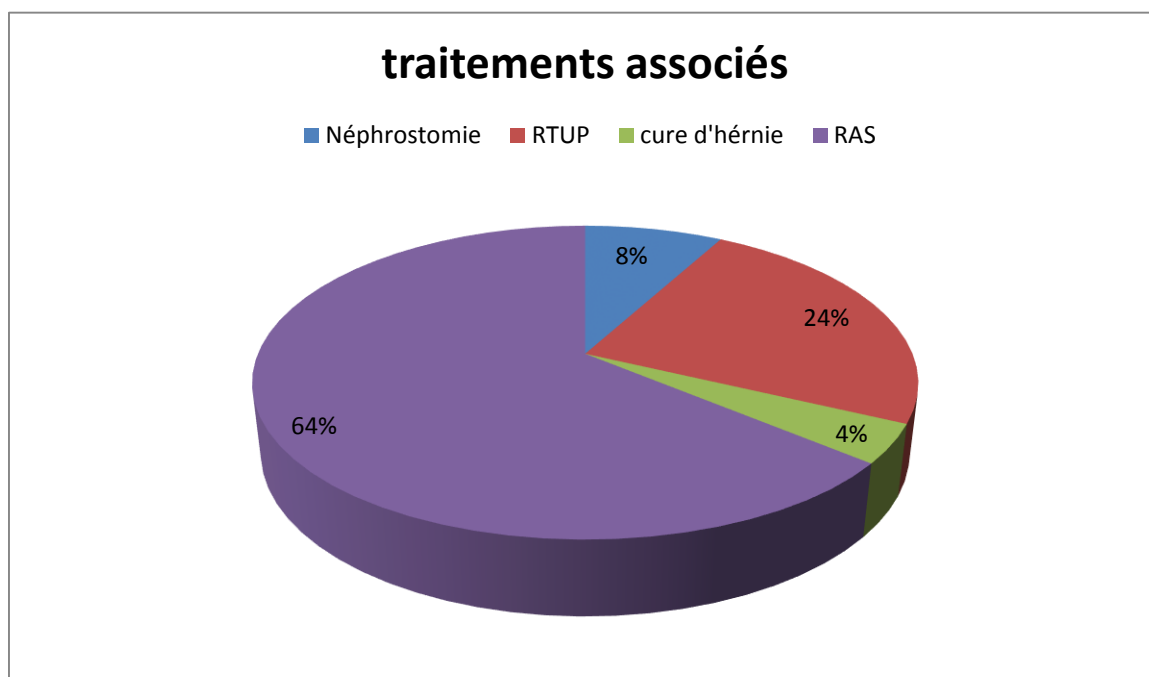
Les résultats des traitements reçus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau n°18: Les types des traitements reçus

Type de traitement reçu	Nombre de cas	Pourcentage
PR complète	12	48%
Pulpectomie	7	28
RTUP	5	20
RTUP+pulpectomie	1	4%

5– Traitements associés

- Deux néphrostomies ont été pratiquées afin de normaliser la fonction rénale avant la chirurgie.
- Un patient a fait une cure d'hernie.
- 6 patients (soit 24%) ont bénéficié d'une RTUP.



Graphique n° 9 : Les types de traitements associés

6– les complications per-opératoires

- Une brèche rectale de 1cm a été notée chez 1 patient, du fait de l'adhérence importante au rectum.

7–Les complications Postopératoires tardives

16% de nos patients (4 patients) ont rapporté la survenue de complications tardives :

- Une sténose a été notée chez un seul patient (soit 4%), le traitement a fait appel à une dilatation endoscopique.
- 12% des patients (3 patients) ont présentés une incontinence urinaire totale.

DISCUSSION

Epidémiologie du cancer de la prostate

I. Epidémiologie descriptive

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes, avec environ 1,1 million de diagnostics dans le monde, soit 15% de tous les cancers diagnostiqués.

À 75 ans, il représente le cancer le plus fréquent chez l'homme. C'est notamment l'allongement de l'espérance de vie des hommes qui explique l'augmentation progressive de l'incidence de ce cancer. [142,143]

En Afrique le bas niveau de médicalisation et les difficultés à l'accès des services de santé rendent cette affection moins connue et le diagnostic tardif, parfois même non diagnostiquée.

1– incidence du cancer de la prostate

Il s'agit de la fréquence d'apparition des nouveaux cas de cancers par an. Le cancer de la prostate (CaP) est le plus fréquent des cancers masculins en 2018 en Europe. Avec 449 761 nouveaux cas estimés en 2018, il représente 21,8 % des cas de cancers chez l'homme.

La France se positionne au cinquième rang des pays européens pour le taux d'incidence standardisé sur l'âge (144,9 cas/100 000) avec 64 955 nouveaux cas en 2018 [144,145].

L'incidence du diagnostic du CaP varie considérablement entre les différentes zones géographiques, étant la plus élevée en Australie / Nouvelle-Zélande et en Amérique du Nord (taux normalisés selon l'âge [TNA] pour 100 000 de 111,6 et 97,2, respectivement) et en Europe de l'Ouest et du Nord (TNA de 94,9 et 85,

respectivement), en grande partie en raison de l'utilisation des tests d'antigène prostatique spécifique (PSA) et du vieillissement de la population. L'incidence est faible en Asie centrale et orientale (TNA de 10,5 et 4,5, respectivement), tandis que les taux en Europe de l'Est et du Sud, qui étaient faibles, ont montré une augmentation régulière. [146,147]

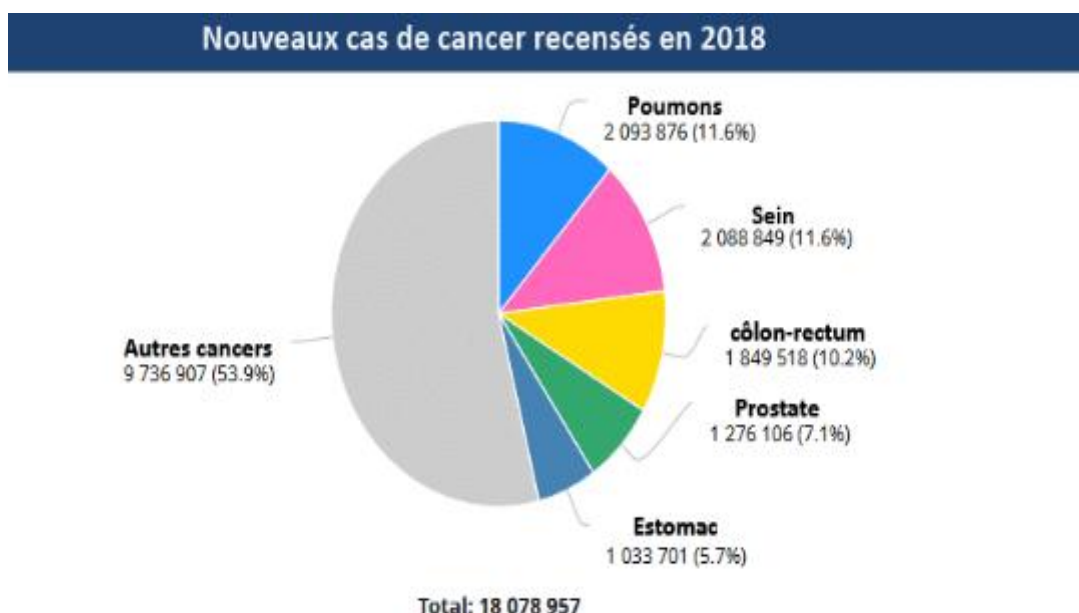
En 2018, 52.783 nouveaux cas de cancer ont été recensés dans le Royaume. Les cancers du sein (10.136, 20,73%), du poumon (6.488, 13,27%) et de la prostate (3.990, 8,16%) étant les plus répandus.

En revanche, 32.962 de décès ont été comptabilisés.

2- Prévalence du cancer de la prostate

La prévalence du CaP est très variable à travers le monde. On remarque des taux plus élevés chez les américains originaires d'Afrique et habitant aux des Etats-Unis d'Amérique. La chine présente le plus bas taux d'incidence suivie des autres pays d'Asie, puis d'Europe. [148, 149]

Les taux d'incidence en Afrique sub-saharienne sont élevés mais beaucoup moins que les africains américains. Pourtant, ces deux peuples ont les mêmes origines et partagent donc un certain patrimoine génétique. Ainsi, si les facteurs de risque génétique sont évidents, les facteurs environnementaux et l'alimentation jouent également un rôle dans la survenue du CaP [150,151].



Graphique n° 10 : le cancer en chiffre en France et dans le monde.

3– La mortalité par cancer de la prostate

Il y a relativement moins de variation des taux de mortalité dans le monde, bien que les taux soient généralement élevés dans les populations d'ascendance africaine (Caraïbes: ASR de 29 et Afrique subsaharienne: TNA compris entre 19 et 14), intermédiaires aux États-Unis et très faibles en Asie (Asie centrale et du Sud: TAS de 2,9) [152].

Un décès sur 10 par cancer est attribué au CaP en Europe. La France a compté 9002 décès par CaP en 2018, soit un taux de mortalité standardisé sur l'âge de 14,5/100 000 qui place cette pathologie au 3^e rang chez l'homme après le cancer du poumon et le cancer colorectal [152]. Aux États-Unis, le CaP représente également la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme.

4– Le cancer de la prostate et l'âge

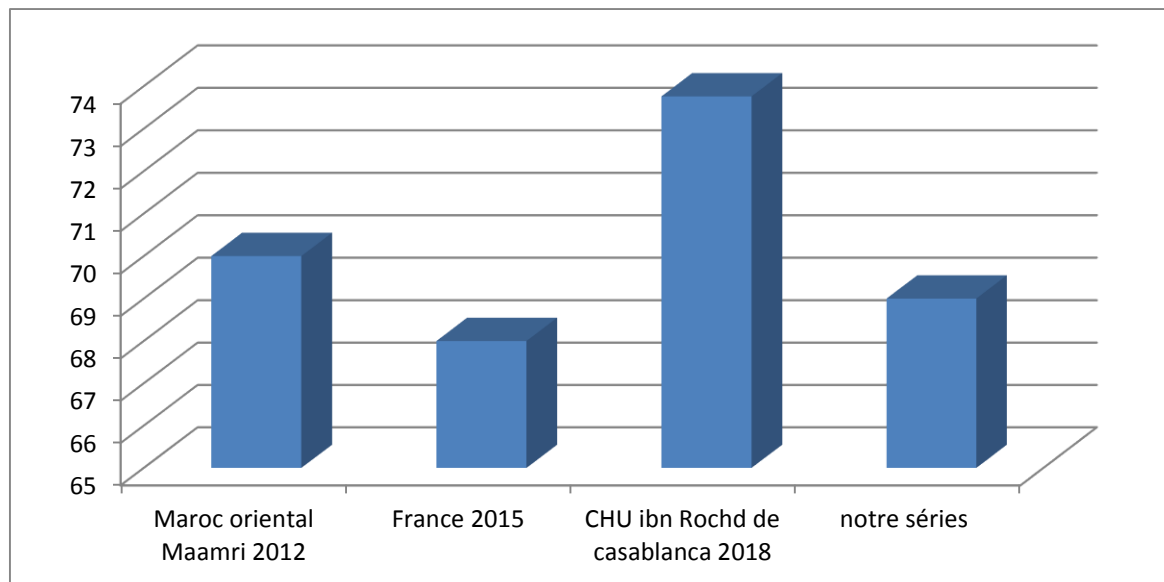
Le cancer de la prostate reste d'avantage un cancer du sujet âgé qui survient rarement avant 50ans. La plupart des études menées sur le CaP, montre une nette augmentation de l'incidence de ce cancer au-delà de 65 ans, elle atteint 33% de la population masculine de 70 ans. [153]

Plusieurs facteurs expliquent cette augmentation. D'une part l'usage accru du dosage du PSA dans le dépistage du CaP, d'autre part l'allongement de l'espérance de vie des populations et enfin, par une meilleure information de la population masculine qui consulte le médecin plus spontanément à partir d'un certain âge pour la réalisation d'un dosage du PSA de dépistage, ce qui entraîne une augmentation du nombre de patients diagnostiqués porteurs d'un CaP.

L'âge moyen dans notre étude a été de 69 ans, avec deux cas âgés de moins de 60ans, ce chiffre reste comparable à celui des autres séries :

- En France en 2015, l'âge médian au diagnostic était de 68 ans et l'âge médian des décès par CaP était de 83 ans [154] selon des estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 (Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim) Par ailleurs, 20 % des cas sont associés à un antécédent familial [155].
- Dans une étude rétrospective et descriptive en 2018 portant sur 476 cas au centre Mohamed VI de Casablanca pour le traitement des cancers (Les patients sont admis au service d'oncologie de CHU Ibn Rochd de Casablanca, pour un cancer de prostate diagnostiqué et confirmé par un examen histologique) l'âge moyen des patients était de 73,76 ans (45–96 ans).
- Au Maroc oriental, des études faites par Maamri (2012) montrent que le cancer de prostate survient à un âge moyen de 70 ans. [251]

- Dans la série de registre hospitalier des cancers du service d'anatomie pathologique CHU HASSAN 2 fés, l'âge moyen de survenue est de 69 ans et l'âge médian est de 70 ans, avec 75% des patients qui sont âgés entre 64,5 et 75 ans. [252]



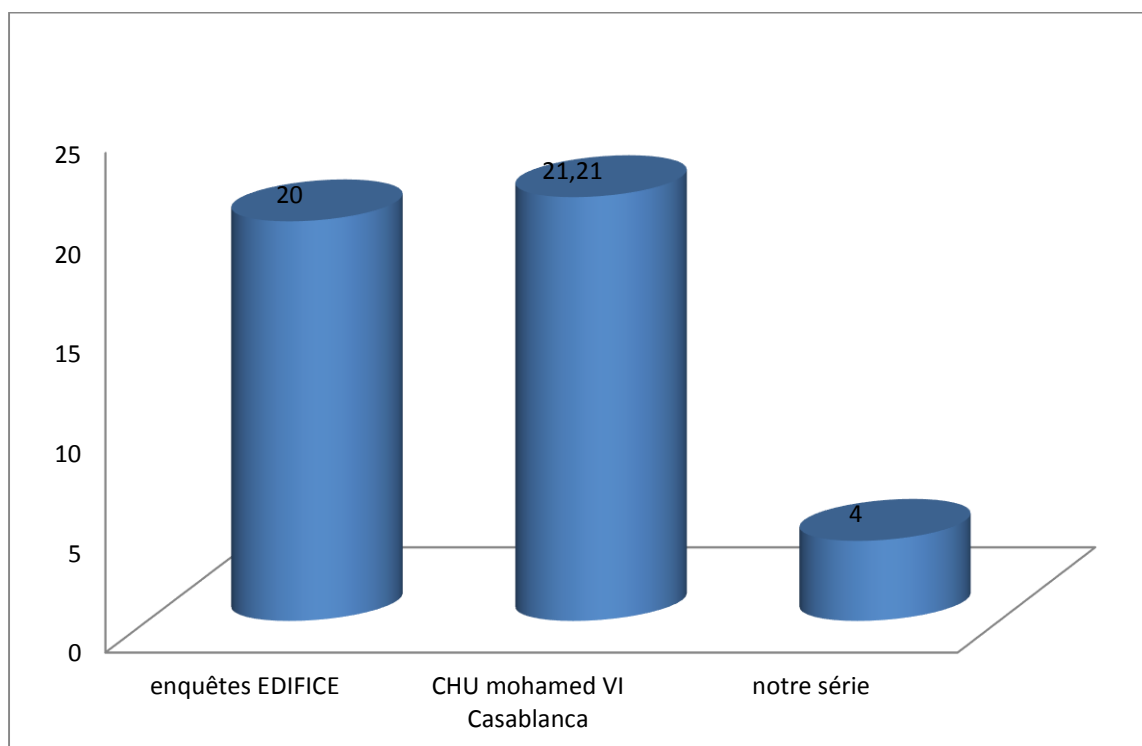
Graphique n° 11 : L'âge au moment du diagnostic par rapport à d'autres séries

II. Les facteurs de risque

1- Antécédents familiaux de cancer de la prostate

Dans notre série, un antécédent familial est retrouvé chez 4% des cas, alors que l'étude rétrospective et descriptive (sur 476 cas) faite au centre Mohamed VI de Casablanca rapporte presque 21,21 % des patients qui avaient des antécédents familiaux de cancers.

Par ailleurs, on trouve 20 % des cas associés à un antécédent familial selon les résultats des enquêtes EDIFICE faites en France publiées le 21 avril 2020. Ceci est du probablement dû à la taille de l'échantillon retenu dans notre série (25 patients dans notre série par rapport à 476 cas dans l'étude établie à l'hôpital Ibn Rochd Casablanca).



Graphique n° 12 : les ATCDs familiaux et la survenue du cancer de la prostate

Les hommes avec un parent au premier degré diagnostiqué avec un CaP souffrent toujours d'un risque accru (risque relatif [RR]: 1,8) de développer un CaP, et cela augmente encore chez les hommes avec un père et un frère (RR: 5,51) ou deux frères (RR: 7.71) diagnostiqué avec CaP [156].

Des loci de risque spécifique à l'ascendance ont été identifiés [157].

Des études d'association à l'échelle du génome ont identifié plus de 100 locis de susceptibilité commune contribuant au risque de CaP [158–159].

Il est admis que les hommes d'origine africaine présentent une incidence plus élevée de CaP et ont généralement une évolution plus agressive de la maladie [160].

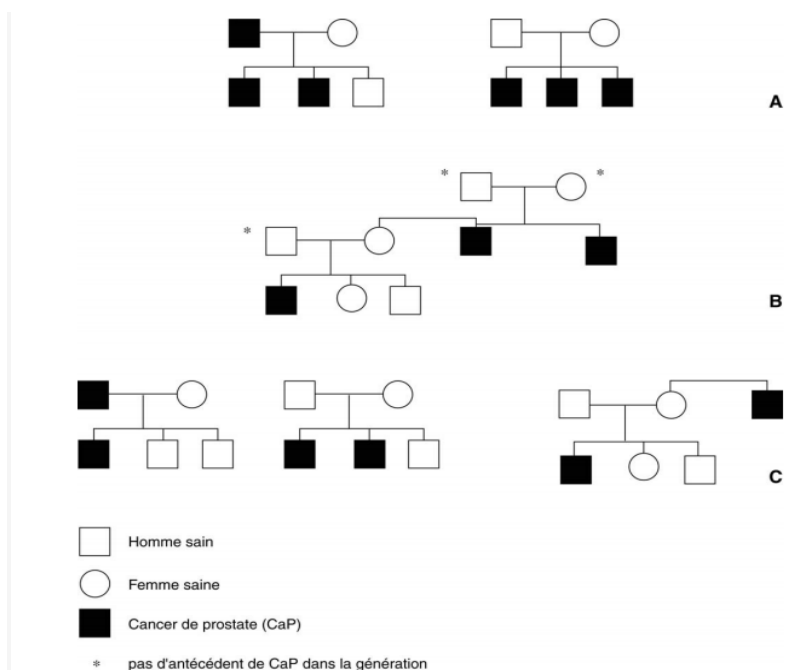
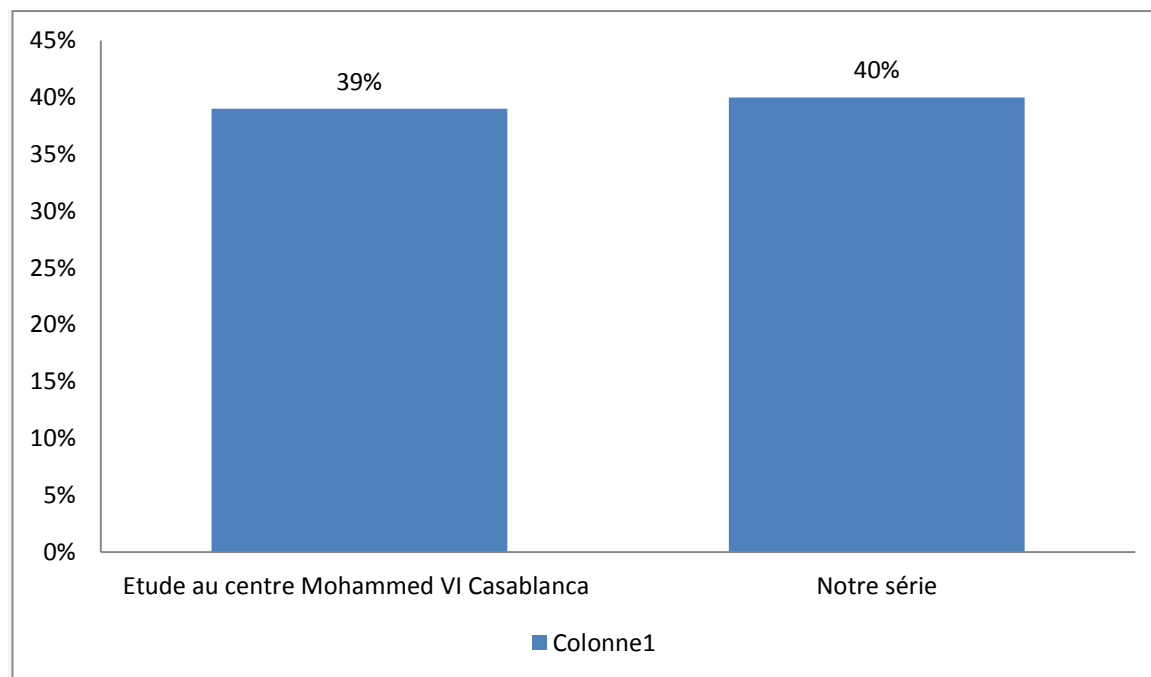


Figure 22 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate (d'après Cussenot) [161]

2– Cancer de la prostate et le tabagisme

Dans notre série, 40% des patients sont tabagiques, ce chiffre reste comparable à celui de :

- L'étude faite au centre Mohammed VI à Casablanca où une intoxication tabagique a été notée chez 39% des patients.



Graphique n° 13 : l'Association entre le tabagisme et le cancer de la prostate

3– Facteur génétique

Des mutations germinales ont également été de plus en plus identifiées chez les hommes atteints de CaP non héréditaire.

Chez les patients atteints de CaP métastatique, une incidence de 11,8% de mutations germinales a été trouvée dans les gènes médiant les processus de réparation de l'ADN [162].

Les mutations étaient les plus fréquemment observées dans BRCA2 (5,35%), ATM (1,6%), CHEK2 (1,9%), BRCA1 (0,9%) et PALB2 (0,4%). Chez 3 607 patients PCa non sélectionnés, 620 (17,2%) présentaient une variante de la lignée germinale pathogène [163].

Le pourcentage de mutations BRCA1 / 2 dans cette étude était de 5,99%. Les mutations de la lignée germinale dans des gènes tels que BRCA1 / 2 et HOXB13 ont été associées à un risque accru de CaP et une analyse génomique ciblée de ces gènes pourrait offrir des options pour identifier les familles à haut risque [164,165].

Une étude de cohorte prospective portant sur des hommes porteurs de BRCA1 et BRCA2 a confirmé l'association entre BRCA2 et CaP agressif [166].

Les porteurs de la mutation BRCA auraient eu un résultat moins bon que les non-porteurs après un traitement local [167].

L'étude IMPACT évalue le dépistage ciblé du CaP (annuellement, biopsie recommandée si PSA > 3,0 ng/mL) en utilisant le PSA chez les hommes âgés de 40 à 69 ans porteurs de mutations germinales BRCA1 / 2 [168].

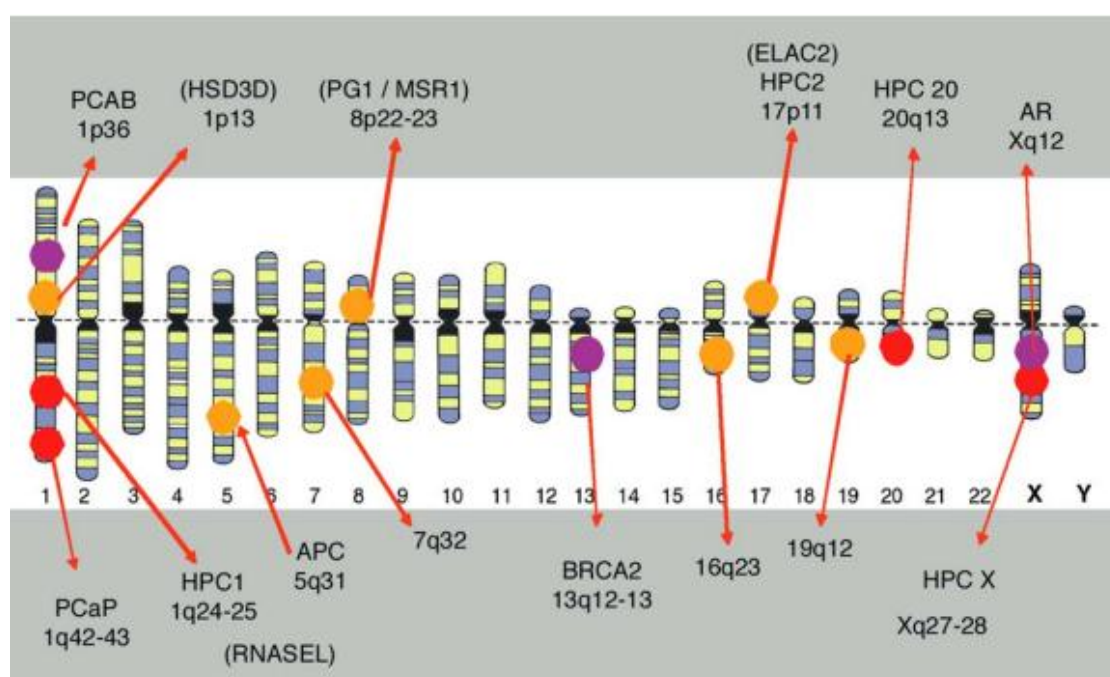


Figure n°23 : Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate.

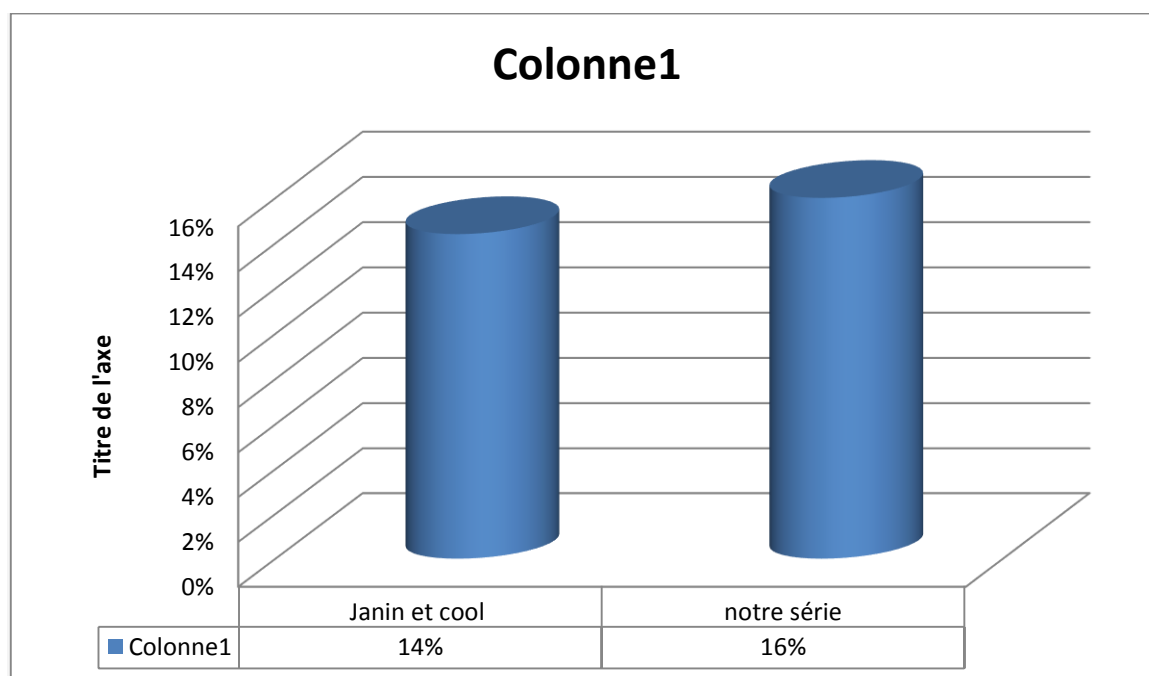
4– HBP et cancer de la prostate

Il n'existe pas de corrélation entre HBP et le cancer de la prostate, sauf en ce qui concerne leur relation commune avec la notion de l'âge et l'état hormonal individuel.

Du fait de l'extrême fréquence de l'HBP et de la fréquence plus relative mais importante du cancer de la prostate, ces deux pathologies peuvent coexister dans un bon nombre de cas.

Ceci est confirmé dans notre étude par le fait qu'on a retrouvé un foyer cancéreux à l'examen histo-pathologique après une RTUP chez 4 patients suivi pour HBP sous alpha bloquant.

Pour JANIN et cool, le nombre de cas découvert fortuitement est 2,7% pour les adénomectomies chirurgicales et de 14,4% pour les résections Trans-uréthrales de la prostate (RTUP).



Graphique n°14 : Découverte fortuite au cours d'un cancer de la prostate au cours d'une RTUP

5– Syndrome métabolique

Les composants uniques de l'hypertension ($p = 0,035$) et du tour de taille > 102 cm ($p = 0,007$) ont été associés à un risque significativement plus élevé de CaP.

[169,170]

5-1 diabète

Au niveau de la population, les utilisateurs de metformine (mais pas les autres agents hypoglycémisants oraux) présentaient un risque moindre de diagnostic de CaP par rapport aux non-utilisateurs (OR ajusté: 0,84; IC à 95%: 0,74–0,96) [171].

Chez 540 participants diabétiques de l'étude **Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)**, l'utilisation de la metformine n'était pas significativement associée au CaP et donc déconseillée en tant que mesure préventive (OR: 1,19, $p = 0,50$) [172].

L'essai de thérapie systémique en cours dans le cancer de la prostate avancé ou métastatique: évaluation de l'efficacité des médicaments (STAMPEDE) évalue l'utilisation de la metformine dans le cancer avancé de la prostate [173]. Dans notre série 23,07% des patients présentent une HTA seule, 7,69% des patients ont un diabète seul et 7,69% ont un diabète associé à une HTA.

5-2 Cholestérol

Une méta-analyse de 14 grandes études prospectives n'a pas montré d'association entre le cholestérol total sanguin, le cholestérol des lipoprotéines de haute densité, les taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité et le risque de CaP global ou de CaP de haut grade [174].

Les résultats de l'étude REDUCE n'ont pas non plus montré d'effet préventif des statines sur le risque de CaP [175].

5-3 Obésité

Dans l'étude REDUCE, l'obésité était associée à un risque plus faible de CaP de bas grade dans les analyses multivariées (OR: 0,79, $p = 0,01$), mais à un risque accru de CaP de haut grade (OR: 1,28, $p = 0,042$) [176].

Cet effet semble principalement expliqué par des déterminants environnementaux de la taille / indice de masse corporelle (IMC) plutôt que par une taille ou un IMC génétiquement élevés [177].

6- Facteurs alimentaires

L'association entre une grande variété de facteurs alimentaires et le PCa a été étudiée, les résultats sont représentés au niveau du tableau suivant

Tableau n° 19 : association entre les facteurs alimentaires et l'incidence du cancer de la prostate

<u>Alcool</u>	Une consommation élevée d'alcool, mais aussi une abstention totale d'alcool, a été associée à un risque plus élevé de mortalité spécifique au CaP et au PCa [178]. Une méta-analyse montre une relation dose-réponse avec le PCa [179].
<u>Produits laitiers</u>	Une faible corrélation entre un apport élevé en protéines provenant des produits laitiers et le risque de CaP a été trouvée [180].
<u>Graisse</u>	Aucune association entre l'apport d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne et le CaP n'a été trouvée [181]. Une relation entre la consommation d'aliments frits et le risque de CaP peut exister [182].
<u>Lycopène/carotène</u>	Une tendance vers un effet favorable de la consommation de tomates (principalement cuites) et des lycopènes sur l'incidence du CaP a été identifiée dans les méta-analyses [183,184]. Les essais contrôlés randomisés comparant le lycopène à un placebo n'ont pas identifié de diminution significative de l'incidence du CaP [185].
<u>Viande</u>	Une méta-analyse n'a pas montré d'association entre la consommation de viande rouge ou de viande transformée et le CaP [186].
<u>Phytoestrogènes</u>	La prise de phytoestrogènes était significativement associée à une réduction du risque de PCa dans une méta-analyse [187].
<u>Soja</u>	La consommation alimentaire totale de soja a été associée à un risque réduit de CaP, mais aussi à un risque accru de maladie avancée [188,189].
<u>Vitamine D</u>	Une association en forme de U a été observée, avec des concentrations faibles et élevées de vitamine D étant associées à un risque accru de CaP, et plus fortement pour les maladies de haut grade [190,191].
<u>Vitamine E/ Sélénium</u>	Des associations inverses du sang, mais principalement des niveaux de sélénium des ongles (reflétant une exposition à long terme) avec un CaP agressif ont été trouvées [192,193]. Cependant, la supplémentation en sélénium et en vitamine E n'a pas d'effet sur l'incidence du CaP [194].

7– Facteurs Hormonaux

7-1 Les inhibiteurs 5 alpha réductase

Bien qu'il semble que les 5-IAR aient le potentiel de prévenir ou de retarder le développement du CaP (~ 25%, pour le cancer de grade 1 de l'ISUP uniquement), cela doit être mis en balance avec les effets secondaires liés au traitement ainsi qu'avec le risque potentiel légèrement accru de CaP de haute qualité [195, 196, 197].

Aucun des 5-IAR disponibles n'a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour la chimioprévention.

7-2 Testostérone

Les hommes hypogonadiques recevant des suppléments de testostérone n'ont pas de risque accru de PCa [198]

Une analyse groupée a montré que les hommes avec de très faibles concentrations de testostérone libre (les 10% les plus bas) ont un risque inférieur à la moyenne (OR: 0,77) de PCa [199].

8– Autres Facteurs

- La calvitie était associée à un risque plus élevé de décès par CaP [200].

La gonorrhée était significativement associée à une incidence accrue de CaP (OR: 1,31; IC à 95%: 1,14–1,52) [201].

- L'exposition professionnelle peut également jouer un rôle, sur la base d'une méta-analyse qui a révélé que le travail de nuit est associé à un risque accru (2,8%, $p = 0,030$) de CaP [202].
- Le tabagisme actuel était associé à un risque accru de décès par CaP (RR: 1,24; IC à 95%: 1,18–1,31) [203].
- Une méta-analyse sur le cadmium (Cd) a trouvé une association positive (ampleur du risque inconnue en raison de l'hétérogénéité) entre une exposition élevée au Cd et le risque de PCa pour une exposition professionnelle, mais pas pour une exposition non professionnelle, potentiellement en raison de niveaux plus élevés de Cd pendant le travail exposition [204].

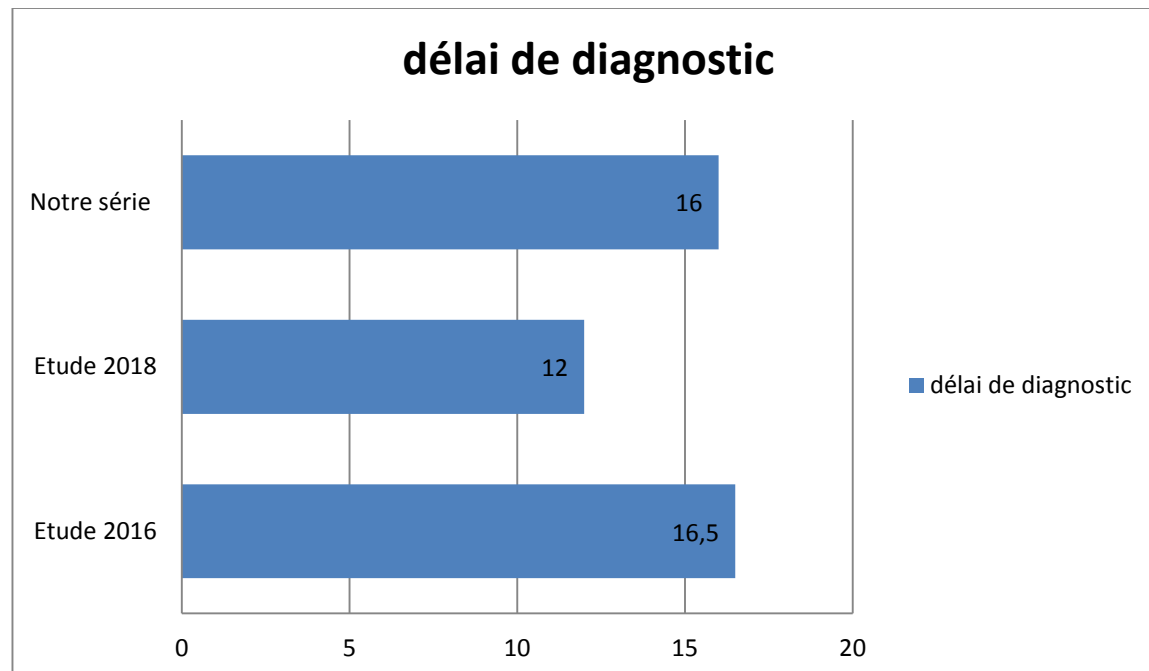
- Les hommes séropositifs pour le papillomavirus humain-16 peuvent présenter un risque accru [205].
- Un certain nombre d'autres facteurs précédemment liés à un risque accru de CaP ont été réfutés, notamment la vasectomie [206] et l'acné autodéclarée [207].
- Il existe des données contradictoires sur l'utilisation de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens et sur le risque de CaP et de mortalité [208,209].
- L'exposition aux rayons ultraviolets a diminué le risque de CaP (rapport de risque [HR]: 0,91; IC à 95%: 0,88–0,95) [210].
- Une revue a trouvé une association petite mais protectrice du statut de circoncision avec le CaP [211].
- Une fréquence d'éjaculation plus élevée (> 21 fois par mois contre 4 à 7 fois) a été associée à un risque 20% plus faible de CaP [212].

Diagnostic du cancer de la prostate

1– Les circonstances de diagnostic

a– Le délai de diagnostic

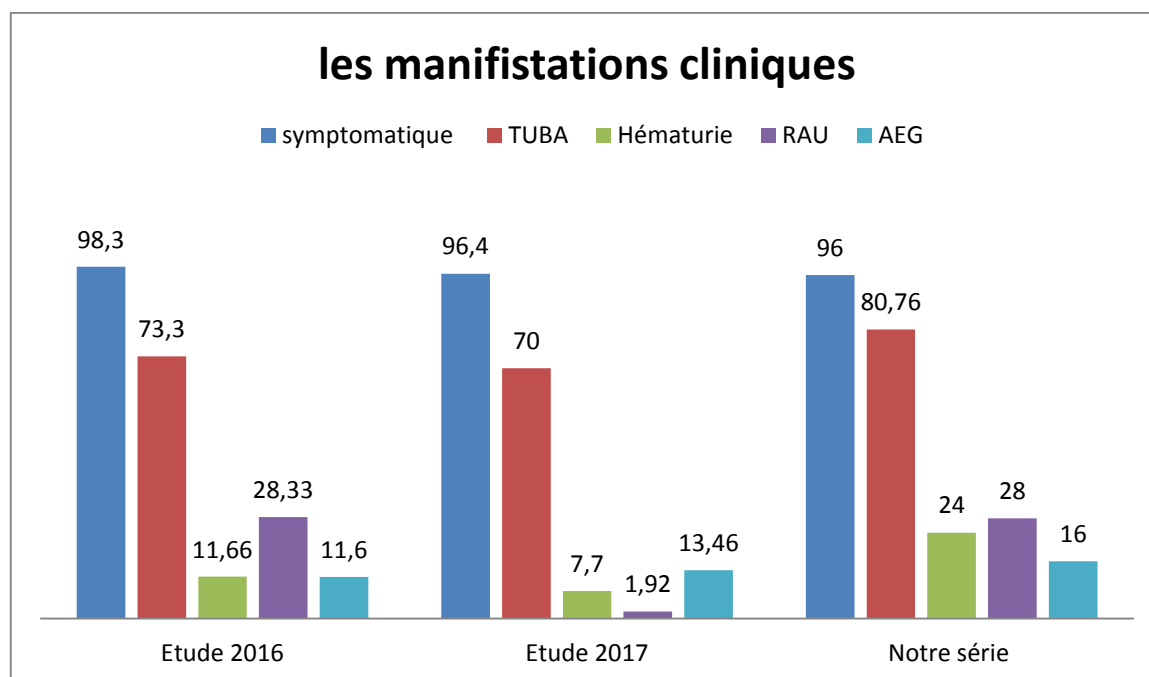
- Dans notre étude, le délai de consultation était en moyenne de 16 mois, avec un minimum de 1 mois et un maximum de 4 ans après le début de la symptomatologie.
- Dans une étude faite en 2016 au CHU Hassan II Fès à propos de 60 cas, le délai moyen de consultation était estimé à 16 mois et demi. [253]
- Dans une autre étude faite en 2018 au CHU Hassan II Fès à propos de 36cas, le délai moyen de consultation était de 12 mois. [257]



Le graphique n° 15 : Le délai du diagnostic du cancer de la prostate

b– Manifestations cliniques

- Dans une étude faite en 2016 au chu Hassan II Fès, 98.3% des patients présentaient des symptômes urinaires, les troubles urinaires du bas appareil type dysurie et pollakiurie sont les plus fréquemment trouvés respectivement dans 73.33% (44 sur 60) et 60% (36 sur 60). Un seul patient était asymptomatique (soit 1,7%). La rétention aigue des urines a été retrouvée chez 17 patients ce qui correspond à 28.33%. L'hématurie a été retrouvée chez 7 patients, correspondant à 11.66%. [253]
- Dans une étude faite en 2017 au CHU Hassan II à Fès, 96.4% étaient symptomatiques au moment du diagnostic dont 70% présentaient des signes urinaires, hématurie dans 7.7% des cas et un patient a présenté une RAU, 61.5% présentaient des symptômes osseux, 5.7% avaient des signes neurologiques en rapport avec un envahissement médullaire et 13.46% avaient consulté pour une altération de l'état général. [254]
- Dans notre série, 24 patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic (soit 96%), 21 patients présentaient des troubles mictionnels (soit 84%) ; 7 patients une RAU (soit 28%); 6 patients une hématurie (soit 24%) ; 4 patients des douleurs osseuses (soit 16%) ; 4 cas ont eu une AEG (soit 16%) et 7 patients présentaient des métastases viscérales (soit 28%).

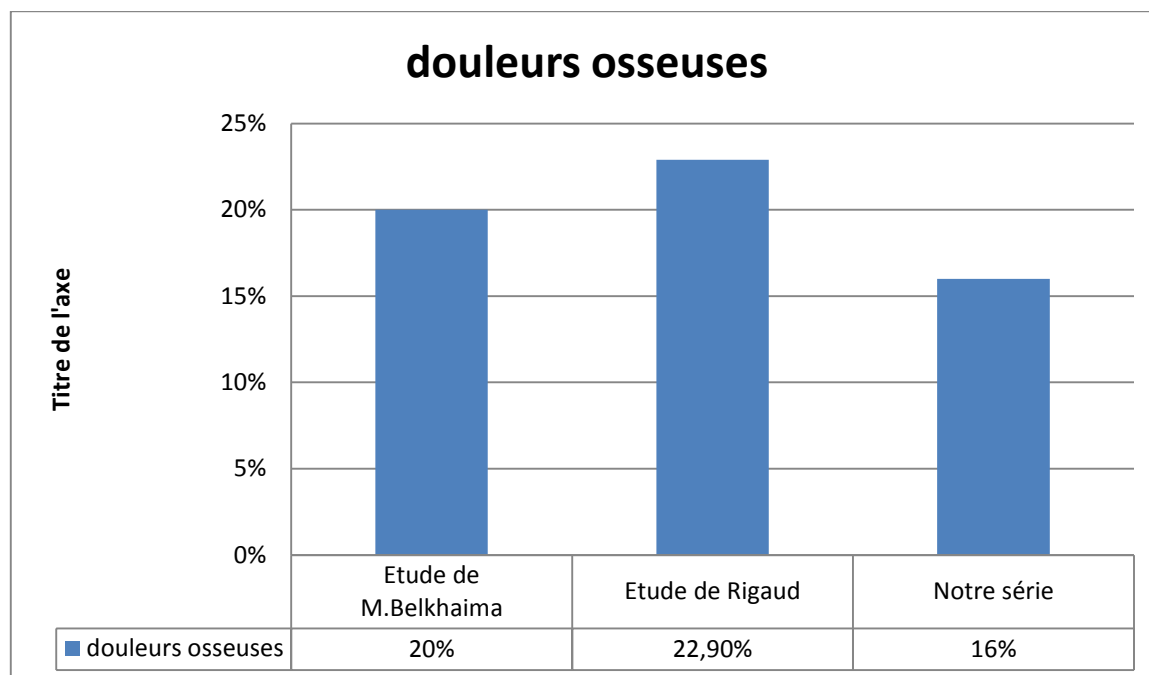


Graphique n°16 : les différentes manifestations cliniques secondaire au Cancer de la prostate

– Dans notre étude, 16% des patients présentaient des douleurs osseuses, ce taux reste comparable à :

- Etude de M.Belkhaima, 20% des patients présentaient des douleurs osseuses. [255]
- Dans l'étude de Rigaud, 22,9% des patients avaient des douleurs osseuses. [256]

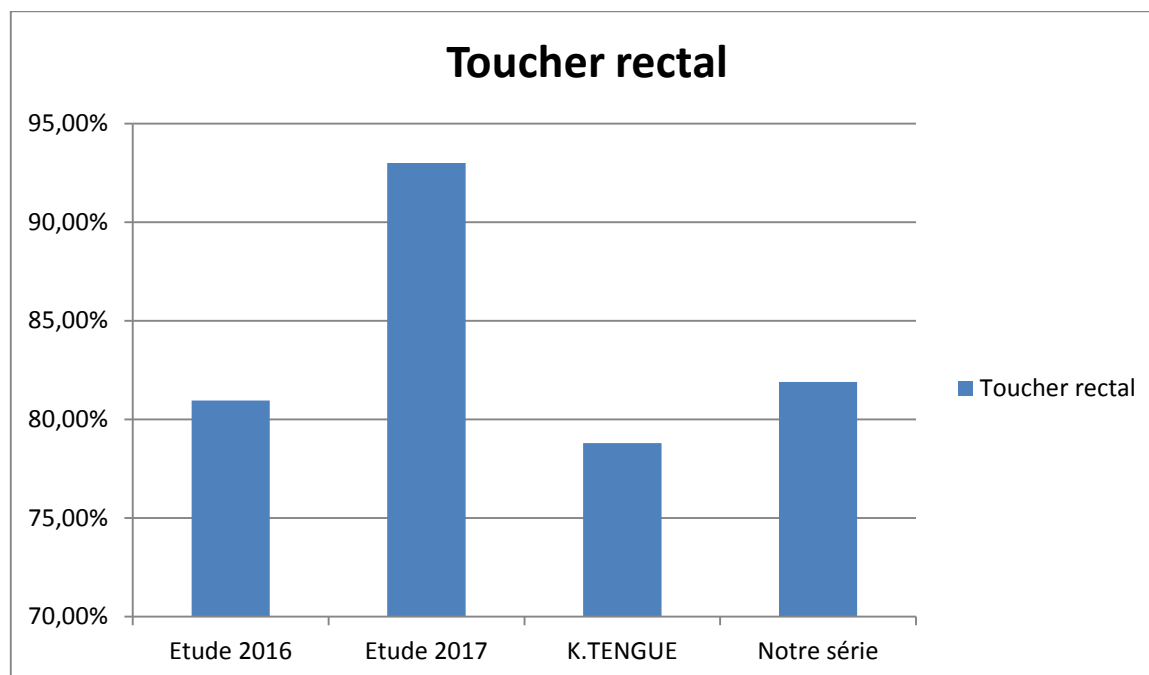
Ces taux restent comparables à ceux de notre étude.



Graphique n°17: Les manifestations osseuses dans le cancer de la prostate

c– Toucher rectal

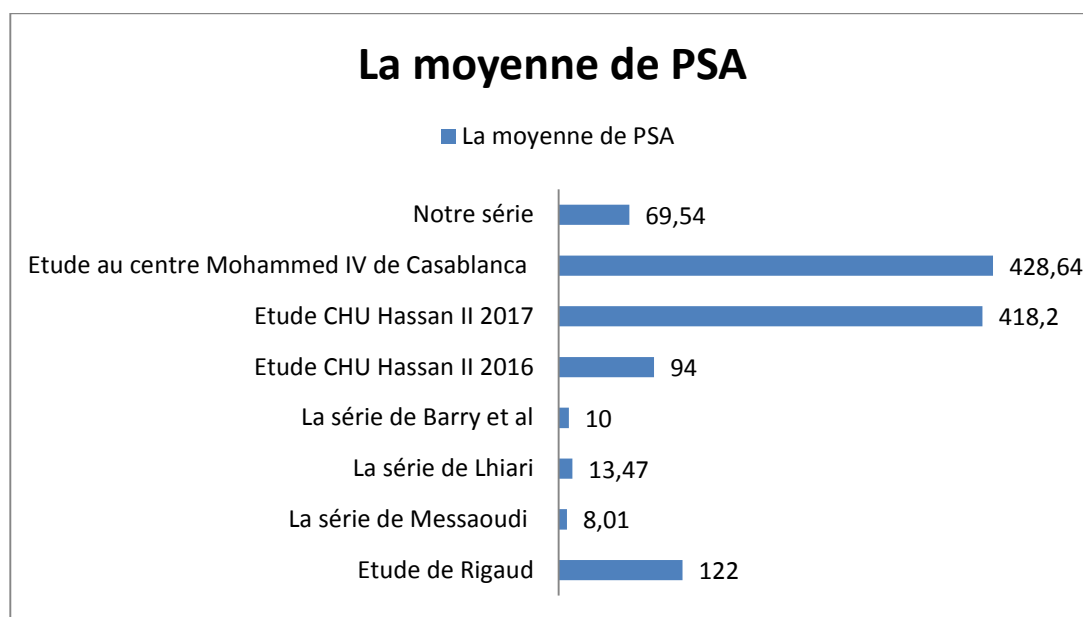
- Dans notre série 80,95% des patients avaient un toucher rectal suspect, ce taux reste comparable à :
 - Etude en 2016 au CHU Hassan II Fès sur une série de 60 patients, 93% des patients avaient un TR suspect. [253]
 - Etude en 2017 au CHU Hassan II Fès, 78,8% présentaient un toucher rectal suspect. [254]
 - Dans une étude menée par K.TENGUE de 2004 à 2010, le toucher rectal était suspect de malignité dans 81,9%. [258]



Graphique n°18 : Aspect au toucher rectal lors du diagnostic du cancer de la prostate

d- PSA

- Le taux moyen de PSA dans l'étude de RIGAUD était de 122ng/ml. [260]
- la série de Barry et al était de 10ng/ml. [261]
- la série de Messaoudi et al était de 8.01ng/ml. [262]
- La série de Khiari et al était de 13.47ng/ml. [263]
- Etude au chu Hassan II fes faite en 2016 : La moyenne du PSA dans notre étude a été de 94 ng/ml. [253]
- Etude au CHU hassan II fes en 2017 : le taux du PSA a varié de 12 ng/ml à 5000 ng/ml, avec une moyenne de 418.2ng/ml. [254]
- Etude faite au centre mohammed IV de Casablanca sur une série de 476 patients montre un taux de PSA moyen de 428,64 ng/mL
- Notre série : La valeur minimale de PSA dans notre série est de 1,26 ng/ml, la maximale étant de 1076 ng/ml avec une moyenne de 69,54 ng/ml.



Graphique n° 19 : La moyenne de PSA dans différentes études

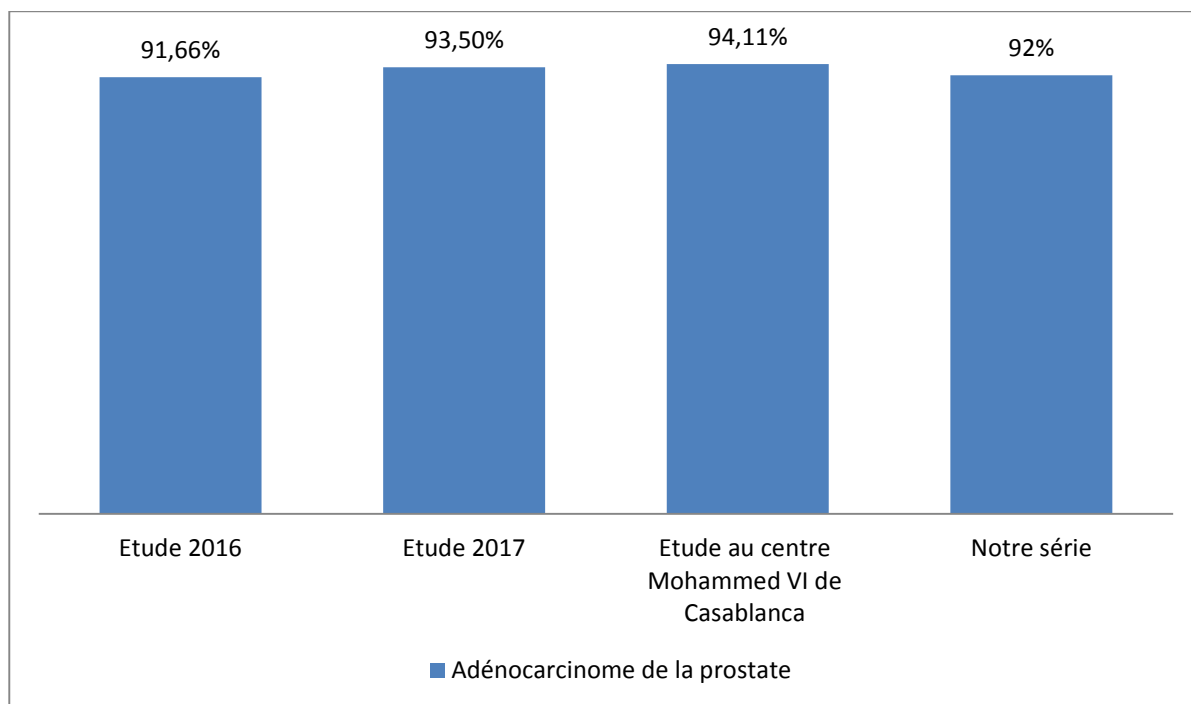
Nos chiffres restent plus élevés en raison de la faible accessibilité de notre population à une infrastructure médicale expliquant un diagnostic à des stades avancés de la maladie, d'où la nécessité d'établir un programme national de dépistage.

1. Anatomopathologie :

a. Type histologique :

Dans notre série, 92% de nos patients présentaient un adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement, ce pourcentage reste comparable au pourcentage des autres études, comme :

- Etude CHU Hassan II Fès faite en 2016 : L'adénocarcinome prostatique était la forme habituelle de cancer de la prostate avec un pourcentage de 91.66 %. [253]
- Etude CHU Hassan II Fès faite en 2017 : 93.5% des patients présentaient un ADK de la prostate. [254]
- Etude au centre Mohammed VI de Casablanca : Le type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les patients était l'adénocarcinome prostatique avec un pourcentage de 94,11 %.



Graphique n° 20 : Le pourcentage des adénocarcinomes selon les études

b. Score de Gleason :

Dans notre étude, la valeur moyenne du score de Gleason était de 7.5, ce chiffre reste comparable à celui de Rigaud qui a trouvé 7,8.

Dans notre série, 64% des patients présentaient un Gleason supérieur ou égal à 7 contre 73,3% dans l'étude de Rigaud. [270]

Dans une étude faite au CHU Hassan II Fès en 2017, la moyenne du score de Gleason était de 7,7.

Ces résultats restent similaires à ceux de la littérature avec une nette prédominance de l'adénocarcinome de la prostate.

Tableau n°20 : La moyenne de Score de Gleason dans différentes études

Etude :	Rigaud	Etude 2017	Notre série
La moyenne du score de Gleason	7,8	7,7	7,5

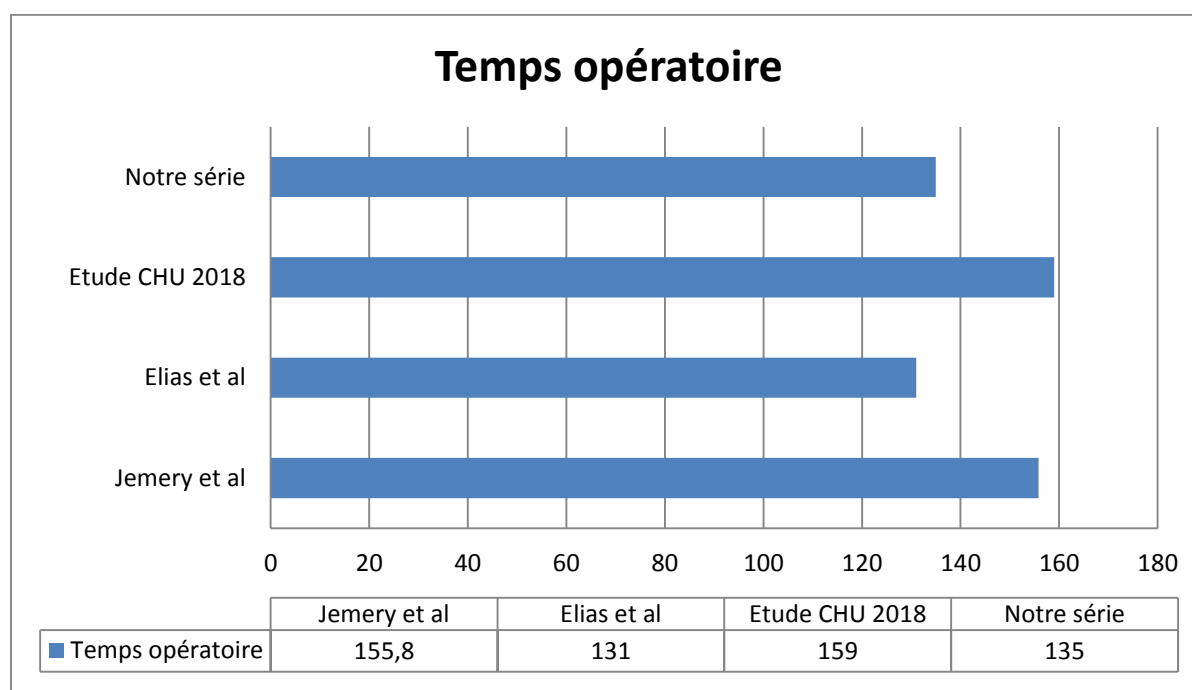
La prise en charge des patients hospitalisés

1- Le temps opératoire

Dans notre série, les patients qui ont bénéficié d'une prostatectomie radicale avaient comme moyenne de temps opératoire 2H15 (135minutes). Dans une étude faite au CHU Hassan II Fès en 2018 sur une série de 32 patients qui ont subi une prostatectomie radicale, la durée moyenne de l'acte chirurgical était à 159 minutes.

Elle était estimée à 131 minutes dans l'étude d'Elias et al. [272]

Dans l'étude de Jeremy et al, le temps opératoire était estimé à 155,8 minutes. [132]



Graphique n°21 : une comparaison entre les temps opératoires dans différentes études

2– Traitement reçu

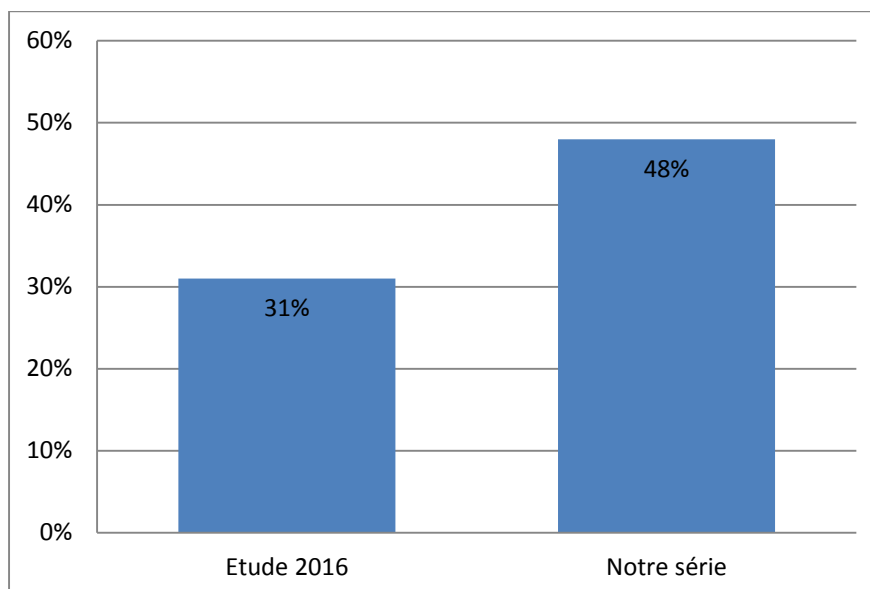
Prostatectomie radicale

La prostatectomie totale est le traitement de référence des tumeurs localisées de la prostate chez l'homme avec une espérance de vie supérieure à dix ans et habituellement d'un âge inférieur ou égale à 70 ans.

Il n'y a pas de règle absolue concernant l'âge limite de réalisation de la prostatectomie totale, mais après 70–75 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres possibilités thérapeutiques. Sur le plan technique, la prostatectomie totale est associée à l'exérèse bilatérale des vésicules séminales. Elle assure le contrôle local de la maladie et représente le seul traitement ayant montré une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance dans un essai prospectif, randomisé [133].

– Dans notre série 48% des patients ont bénéficié d'une PR, alors que dans une étude rétrospective faite au CHU Hassan II Fès sur la période allant de janvier 2012 au 31 décembre 2015, 31% ont bénéficié d'une PR.

D'après ces résultats on peut noter une amélioration dans les taux de patients opérables pour cancer de la prostate.



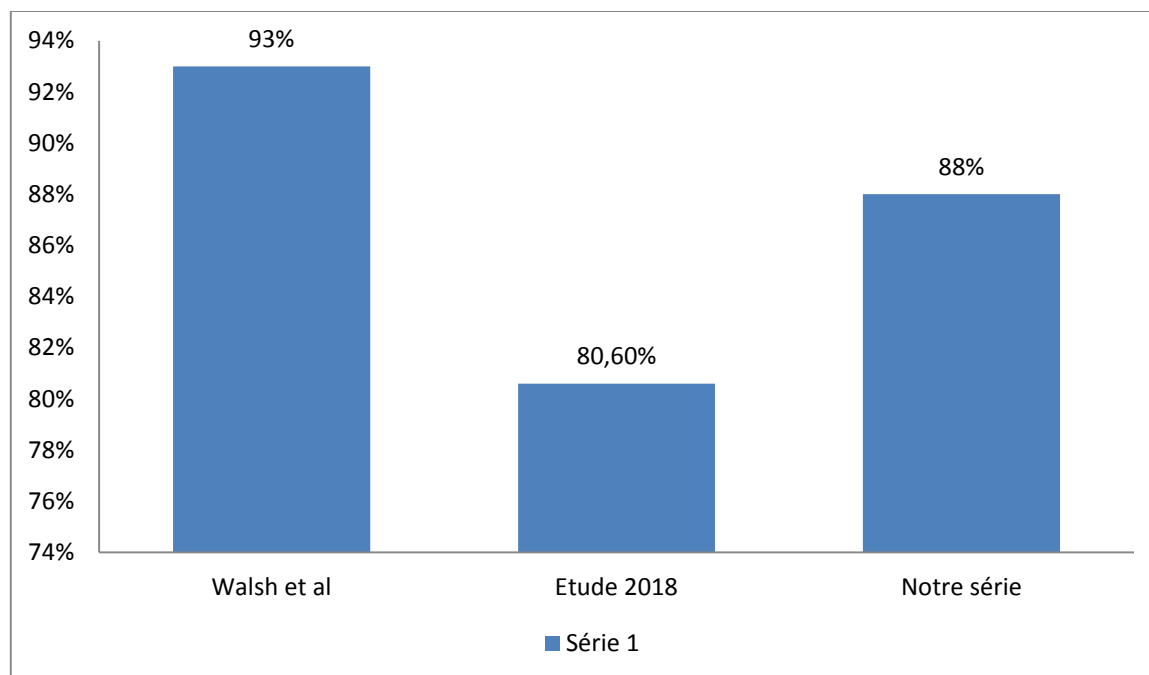
Graphique n°22: comparaison des taux de PR au sein du service d’Urologie au CHU Hassan II fès

Complications postopératoires

La survenue d’une incontinence urinaire en postopératoire immédiat est, en revanche, fréquente.

Elle s’améliore rapidement en particulier avec la rééducation périnéale débutée au mieux juste après l’intervention.

Dans notre série, le taux de continence urinaire était de 88%. On a noté une amélioration par rapport à une autre étude précédente faite au service d’urologie où la continence était estimée à 80,6%. [257] Nos chiffres restent comparables à ceux de la littérature, comme dans l’étude de Walsh et al où 93% des patients était continents après une prostatectomie radicale (64 PR). [134]



Graphique n° 23 : Comparaison des taux de continence

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est fréquemment révélé par des troubles du bas appareil urinaires surtout la rétention aigue d'urine à un stade évolué.

Nous estimons qu'une amélioration de l'accessibilité (financière et géographique) aux soins et aux personnels qualifiés s'impose en vue d'améliorer la prise en charge du cancer de la prostate.

La majorité de nos patients ont été vus à un stade avancé de la maladie car le dépistage est non généralisé dans notre contexte, d'où la nécessité d'instaurer un programme de diagnostic précoce à fin de traiter nos malades à un stade plus précoce pour améliorer la survie et la qualité de vie

RESUME

Résumé

Sujet : Profil épidémiologique et prise en charge des patients hospitalisés pour cancer de prostate au Centre hospitalier universitaire Hassan II Fès.

Objectifs :

- Déterminer la prévalence du cancer de la prostate au niveau de service d'urologie.
- Déterminer le profil épidémiologique des patients atteints et hospitalisés au sein du service d'urologie au Centre hospitalier Universitaire Hassan II.
- Décrire les différents modes et stades de découverte du cancer de prostate.
- Décrire les modalités thérapeutiques de du cancer de la prostate au CHU.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au CHU HASSAN II Service d'urologie à propos de 25 cas, durant une période de trois ans, allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018

Résultats :

Nous avons colligé 25 dossiers de patients ayant un cancer de la Prostate .L'âge moyen de nos patients était de 69ans. Les circonstances du diagnostic étaient dominées par les symptômes du bas appareil urinaire, les troubles urinaires étaient présents chez 21 de nos patients avec un trouble obstructif chez 7 patients. On a noté une insuffisance rénale obstructive chez 2 de nos patients. Le toucher rectal était nodulaire évocateur dans 80,95% des cas, le poids moyen de la prostate chez nos patients est de 45.5, le taux de PSA moyen était de 69,54 ng/ml, avec comme limite supérieure 1076 ng/ml et inférieure de 1,26 ng/ml.

L'adénocarcinome était le type histologique dans 92% des cas, avec un Score moyen de Gleason de 7.5, 64% des patients avaient un score supérieur ou égale à 7. Au cours de cette période 12 prostatectomies radicales ont été réalisées. 7 patients ont bénéficié d'une pulpectomie, 5 patients ont bénéficié d'une RTUP.

Conclusion:

La majorité de nos patients ont été vus à un stade avancé de la maladie car le dépistage est non généralisé dans notre contexte, d'où la nécessité d'instaurer un programme de diagnostic précoce à fin de traiter nos malades à un stade plus précoce pour améliorer la survie et la qualité de vie.

Abstract

Topic: Epidemiological Profile and Hospitalization of Prostate Cancer Patients at Hassan II University Hospital Center in Fez.

Objectives:

- Determine the prevalence of prostate cancer at the urology department
- Determine the epidemiological profile of patients in the urology department at Hassan II University Hospital Center
- Describe the different modes and stages of diagnosis of prostate cancer
- Describe the healing modalities of prostate cancer at Hassan II University Hospital Center

Patients and methods:

This is a descriptive retrospective study conducted in the Urology Department at Hassan II University Hospital Center on 25 cases, over a period of three years, from January 1, 2016 to December 31, 2018

Results:

I collected 25 files of patients with prostate cancer. The average age of the patients is 69 years. The circumstances of diagnosis are dominated by lower urinary tract symptoms; urinary disorders are present in 21 patients with obstructive disorders in 7 patients. 2 patients show obstructive renal failure. The digital rectal examination revealingly nodular in 80.95% cases, the average weight of the prostate is 45.5, the average PSA level is 69.54 ng / ml, with an upper limit of 1076 ng / ml and less than 1.26 ng / ml.

Adenocarcinoma is of a histologic type in 92% of cases, with a mean Gleason Score of 7.5. 64% patients' score is greater than or equal to 7.

During this period 12 radical prostatectomies are performed. 7 patients underwent pulpectomy and 5 patients underwent TURP.

Conclusion:

The majority of the patients have been seen at an advanced stage of the disease because the screening is not generalized as far as my cases are concerned, hence the need to establish an early diagnosis program in order to take care of the patients at an earlier stage to improve the survival rate and quality of life.

ملخص

الموضوع: الحالة الوبائية والتدبير العلاجي لمرضى سرطان البروستاتا بمصلحة طب المسالك البولية بالمستشفى الجامعي

الحسن الثاني بفاس

الأهداف

- تحديد مدى انتشار سرطان البروستاتا بقسم المسالك البولية.
- تحديد الملف الإبيديميولوجي لمرضى سرطان البروستاتا بقسم المسالك البولية بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس .
- وصف الطرق والمراحل المختلفة لاكتشاف مرض سرطان البروستاتا.
- وصف الطرق العلاجية لسرطان البروستاتا بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس .

المنهجية

هذه دراسة وصفية بالأثر الرجعي أجريت بقسم المسالك البولية بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس على

25 حالة على مدى ثلاث سنوات من فاتح يناير إلى 31 ديسمبر 2018 م

النتائج:

قمنا بجمع 25 ملفا لمرضى سرطان البروستاتا وكان متوسط عمرهم هو 69 سنة. طغت على ظروف تشخيص المرض لديهم أعراض على مستوى المسالك البولية السفلى و ظهرت اضطرابات بولية لدى 21 مريضا، واضطراب الانسداد لدى 7 من الحالات ولوحظ فشل كلوي انسدادى لدى 2 منهم. وكان فحص المستقيم موحيا بوجود نتوءات لدى 80.95 في المائة من الحالات، ومتوسط وزن البروستاتا بلغ 45,5 في المائة من المرضى .

(ng/ml) أما متوسط المستضد البروستاتي النوعي فهو 69,54 نانوغرام/ مل

كان الورم الغدي من النوع النسيجي في 92 في المائة من الحالات بمعدل غليسون 7,5. وسجل 64 في المائة من

المرضى درجة أكبر أو تساوي 7.

خلال هذه الفترة ، تم إجراء 12 عملية استئصال جذري للبروستات وخضع سبعة مرضى لعملية استئصال اللب وخضع

خمسة لعملية استئصال عبر الإحليل.

خاتمة:

تم تشخيص حالة غالبية المرضى في مرحلة متقدمة من المرض لأن الفحص لم يتم تعميمه؛ ولذلك فإنه يتعين إقرار برنامج تشخيص مبكر من أجل علاج مرضانا في مرحلة مبكرة من أجل تحسين نسبة فرص البقاء على قيد الحياة

BIBLIOGRAPHIE

Les références :

- [1] : Fitzpatrick J.M. The natural history of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2006;2:3–6
- [2] : Epstein R.S., Deverka P.A., Chute C.G., Lieber M.M., Oesterling J.E., Panser L., et al. Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study. Urology 1991;38:20–26.
- [3] : .Prostate et loge prostatique. Professeur Philippe CHAFFANJON Année universitaire 2011/2012 Université Joseph Fourier de Grenoble – Tous droits réservés. UE MSfO – Anatomie du pelvis.
- [4] : J. E. McNeal. The zonal anatomy of the prostate. Prostate, vol. 2, no. 1, pages 35–49, 1981.
- [5] : ROUX C. Ostéoporose chez les patients traités pour cancer de la prostate. Progès en urologie 2003, vol 13, n°1: 24–27.
- [6] : Anatomie de l'appareil génital masculin : Les glandes génitales masculines annexes, la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakesh, Université Cadi Ayyad.
- [7] : Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 375
- [8] : Mellal, Ahmed. Application pratique de l'anatomie humaine – Tome 1 – Viscères du tronc. In 2010. p. 240.
- [9] : Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492–497.
- [10] : Galiano M., Pignot G., Costa C., Vallancien G., Virag R. Dysfonction érectile et cellules endothéliales caverneuses. Prog Urol 2010;20:188–193
- [11] : GOSLING J.A., DIXON J.S., HILARY O.D., THOMPSON C., THOMPSON S.A. A comparative study of the human external sphincter and peri-urethral elevator ani muscles. Brit. J. Urol., 1981,53, 35–41.

- [12] : Grays–s anatomie pour les étudiants Richard L .Drake wayne vogl adam W .M Mitchell
- [13] : McNeal J.E : Origin and development of carcinoma of the prostate cancer, 1969, 23
- [14] : FOURNIER G., VALLERI A., CUSSENOT O. Cancer de la prostate. Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie 2004.
- [15] : ZERBIB M. Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
- [16] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. French ccAFU guidelines — Update 2018—2020: prostate cancer. Prog Urol 2018;28(12s):S79—130.
- [17] Peter R, Carroll JKP, Andriole G, Bahnson RR, Carlsson S, Castle EP. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Early Detection (Version 2.2019); 2019. p. 1—62. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf.
- [18] INCa. ©Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, états des lieux et des connaissances; 2015. p. 1—66.
- [19] Peter R, Carroll JKP, Andriole G, Bahnson RR, Carlsson S, Castle EP. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Early Detec tion (Version 2.2019); 2019. p. 1—62. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf.
- [20] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. French ccAFU guidelines — Update 2018—2020: prostate cancer. Prog Urol 2018;28(12s):S79—130.
- [21] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU–ESTRO–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2017;71(4): 618—29.

- [22] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320—8.
- [23] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostatecancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981—90
- [24] Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310—9.
- [25] Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125—32.
- [26] Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):1—78, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004720.pub3>. Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd, No.: Cd004720.
- [27] Villers A, Rebillard X, Soulie M, et al. Prostate cancer screening. *Prog Urol* 2003;13(2):209—14.
- [28] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. French ccAFU guidelines — Update 201
- [29] Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2018;319(18):1901—13.
- [30] Viguié J, Morere JF, Pivot X, et al. Fluctuating behavior of the French population in cancer screening: 5th edition of the EDIFICE survey. *Curr Oncol Rep* 2018;20(Suppl 1):14.

- [31] CCFAU Classification TNM 1997 et recommandations : cancer de la prostate. Progrès en urologie, 1998, 9, 53.
- [32] REBILLARD X., TRETARRE B., VILLERS A.,. Epidémiologie du cancre de la prostate.. La revue du praticien 2003, n°53 : 2224–2228.
- [33] RICHARD F., BOTTO H. Cancer de la prostate. EMC (paris, France), néphrologie–urologie, 18– 560–A–10, Cancérologie, 60, 18–800–A–10, 1993
- [34] GUITER J., BALDET P. Tumeurs de l'appareil uro-génital de l'adulte. Cycle 1– 2002– 859.470.3
- [35] Epstein, J.I., et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol, 2005. 29: 1228.
- [36] Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40: 244.
- [37] Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40: 244.
- [38] Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol, 2016. 69: 428.
- [39] Kane, C.J., et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate–risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. 3: 487.

- [40] CHEVILLE J.C., et al. Metastatic prostate carcinoma to bone. Surgical and pathologic features associated with cancer-specific survival. *Cancer* 2002, vol 95, n°5 : 1028–36.
- [41] Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*, 2016. 69: 428.
- [42] Kane, C.J., et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 487.
- [43] Zumsteg, Z.S., et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int*, 2017. 120: E87.
- [44] Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
- [45] Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
- [46] Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117.
- [47] Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581.
- [48] Stamey, T.A., et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 1987. 317: 909
- [49] Catalona, W.J., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994. 151: 1283.

- [50] Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3.
- [51] Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239
- [52] Dong, F., et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*, 2008. 180: 150.
- [53] Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco- urologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:S217-51 WWW : Site internet du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
- [54] Crawford E.D., Rove K.O., Trabulsi E.J., Qian J., Drewnowska K.P., Kaminetsky J.C., et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2012;188:1726-1731
- [55] Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019.
- [56] Le, J.D., et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol*, 2015. 67: 569.
- [57] Borofsky, S., et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*, 2018. 286: 186.
- [59] Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD012663.

- [60] Roobol, M.J., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 79
- [61] Eastham, J.A., et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*, 2003. 289: 2695.
- [62] Stephan, C., et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*, 2006. 52: 59.
- [63] Sun Leon et al. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged
- [64] .Aron, M., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*, 2000. 85: 682.
- [65] Elshal, A.M., et al. Chemoprophylaxis during transrectal prostate needle biopsy: critical analysis through randomized clinical trial. *World J Urol*, 2018. 36: 1845.
- [66] Cuevas, O., et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother*, 2011. 66: 664.
- [67] Loeb, S., et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*, 2011. 186: 1830.
- [68] Johansen, T.E.B., et al. Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient Registry. *World J Urol*, 2019.
- [69] Roberts, M.J., et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*, 2017. 104: 11.
- [70] Pepe, P., et al. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*, 2013. 81: 1142.

- [71] Pepdjonovic, L., et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*, 2017. 35: 1199.
- [72] Xue, J., et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 23322.
- [73] Xiang, J., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2019. 17: 31.
- [74] Zigeuner, R., et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*, 2003. 62: 883.
- [75] Adamakis, I., et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol*, 2004. 22: 281.
- [76] Xiang, J., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2019. 17: 31.
- [77] Iremashvili, V.V., et al. Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. *Urology*, 2010. 75: 1023.
- [78] Bass, E.J., et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017. 20: 311.

- [79] Meyer, A.R., et al. Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System. *Urology*, 2018. 115: 8.
- [80] Kum, F., et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. *BJU Int*, 2018.
- [81] Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;52:1309—22.
- [82] [2] Jones JS. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2007;99:1340—4. *J Urol* 2008;179: 504—507.
- [83] Donovan, J., et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess*, 2003. 7: 1.
- [84] Eichler, K., et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006. 175: 1605.
- [85] Shariat, S.F., et al. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 2008. 10: 262.
- [86] Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*, 2017. 71: 517.
- [87] Hamid, S., et al. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. *Eur Urol*, 2019. 75: 733.
- [88] Simmons, L.A.M., et al. Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial. *J Urol*, 2018. 200: 1227.

- [89] Wegelin, O., et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 582.
- [90] Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD012663.
- [91] Rouviere, O., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 100.
- [92] Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1767.
- [93] van der Leest, M., et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*, 2019. 75: 570.
- [94] Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365
- [95] Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
- [96] Ericson, K.J., et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*, 2017. 24: 8714.
- [97] Epstein, J.I., et al. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*, 2006. 175: 820.

- [98] Merrimen, J.L., et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*, 2009. 182: 485.
- [99] Kronz, J.D., et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol*, 2001. 32: 389.
- [100] Guo, C.C., et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*, 2006. 19: 1528.
- [101] Nicholson, A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1.
- [102] Partin, A.W., et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*, 2014. 192: 1081.
- [103] Walz, J., et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006. 50: 498.
- [104] Moran, B.J., et al. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol*, 2006. 176: 1376.
- [105] Linzer, D.G., et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology*, 1996. 48: 757.
- [106] Pelzer, A.E., et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 2005. 48: 916.
- [107] Iczkowski, K.A., et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology*, 2002. 59: 698.
- [108] Van der Kwast, T., et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch*, 2013. 463: 367.

- [109] Rogatsch, H., et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol*, 2000. 31: 1102.
- [110] Pelzer, A.E., et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 2005. 48: 916.
- [111] Novis, D.A., et al. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med*, 1999. 123: 687.
- [112] Iczkowski, K.A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. 130: 835.
- [113] Iczkowski, K.A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. 130: 835.
- [114] Reyes, A.O., et al. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*, 1998. 109: 416.
- [115] Van der Kwast, T., et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch*, 2013. 463: 367.
- [116] Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40: 244.
- [117] Sauter, G., et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*, 2016. 69: 592.

- [118] Cole, A.I., et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. *J Urol*, 2016. 196: 405.
- [119] Sebo, T.J., et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer*, 2001. 91: 2196.
- [120] Grossklaus, D.J., et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol*, 2002. 167: 2032.
- [121] Freedland, S.J., et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol*, 2004. 171: 2215.
- [122] Bangma, C.H., et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013. 85: 295.
- [123] Eggener, S.E., et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2019: JCO1902768.
- [124] NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™: Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015.
- [125] Loeb, S., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*, 2013. 64: 876.
- [126] Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007. 70: 501.
- [127] Garcia C, et al. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2016. 195:4 SUPPL. 1 p. e328.

- [128] Xue, J., et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 23322.
- [129] Younes P, Descazead A ; Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie, *Annales d'urologies* 2010
- [130] Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. (2004) ; 187 206
- [131] Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008. 102: 10.
- [132] Jeremy D, Lepor K, Lepor H. Reoperation versus observation in men with major bleeding after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2005; 4: 561–565.
- [133] Bill Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haqqman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977–84. [134] Walsh PC. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164:242.
- [135] LA RÉDACTION DES QUESTIONS D'INTERNAT ET DE RÉSIDANT D'UROLOGIE DE FES, Thèse N° 070/17, THESE PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/04/2017, PAR Mlle. AOURAGHE Hanae Née le 14 décembre 1991 à Sefrou POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
- [142]. Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2004
- [143]. Parkin D.M. et al. (Eds). *Cancer Incidence in Five Continents, Volume VIII*. IARC Scientific Publications No. 155. International Agency for Research on Cancer. France, Lyon 2002.
- [144] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893—917.

- [145] International Association of Cancer Registries. c/o International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Internal agency for research on cancer; 2018 [28 June 2019. Disponible sur : <http://gco.iarc.fr/today/home>].
- [146] REMONTET L., ESTEVE J., BOUVIER AM., GROSCLAUDE P. et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. *Rev Epidemiol sante public* 2003 ; 51 : 3–30
- [147] Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
- [148] ANCELLE PARK R., ASSICOT M., CLAVEIROLE P., COLOBY P., DOUBLET JD., DE BELS F., DOSQUET P., MAISONNEUVE P., MAY–LEVIN F., RUMEAU–PICHON C., SHOJAEI–BROSSEAU T. Elément d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document a l'usage des professionnels de santé. ANAES septembre 2004.
- [149] ELHAOUS A. Aspect épidémiologiques des cancers urologiques dans la région de Marrakech. Thèse n°315, médecine, Casablanca, 2004
- [150] ANGWAFO FF. Migration and prostate cancer: an international perspective. *J Nalt Med Assoc*, November 1, 1998; 90 (11 suppl): S720–3.
- [151] FARKAS A., MARCELLA S., RHOADS GG. Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality. *Ethn Dis* 2000; 10: 69–75.
- [152] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893—91
- [153] CORICA FA., BOSTWICK DG. Unsuspected and undetected (clinical stage T0) prostate cancer diagnosed on random needle biopsy. *Urology* 1999 ; 53 :557–62.
- [154] Defossez G, Le Guyader–Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en

France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France; 2019. p. 1—161 [Disponible à partir des URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/> ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/> ISBN NET : 979-10-289-0535-4 – RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE — DÉPÔT LÉGAL : MARS 2019].

- [155] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. French ccAFU guidelines — Update 2018—2020: prostate cancer. *Prog Urol* 2018;28(12s):S79—130.
- [156] Stewart, R.W., et al. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol*, 2017. 44: 47.
- [157] Conti, D.V., et al. Two Novel Susceptibility Loci for Prostate Cancer in Men of African Ancestry. *J Natl Cancer Inst*, 2017. 109.
- [158] Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385.
- [159] Schumacher, F.R., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*, 2018. 50: 928.
- [160] Tan, D.S., et al. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 91.
- [161] Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med* 2001;12:11–6.
- [162] Pritchard, C.C., et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 443.
- [163] Nicolosi, P., et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 523.
- [164] Lynch, H.T., et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*, 2016. 138: 2579.

- [165] Ewing, C.M., et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate–cancer risk. *N Engl J Med*, 2012. 366: 141.
- [166] Nyberg, T., et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*, 2020. 77: 24.
- [167] Castro, E., et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause–specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 186.
- [168] Page, E.C., et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate–specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*, 2019. 76: 831.
- [169] Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta–analysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132.
- [170] Blanc–Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population–based case–control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913.
- [171] Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 66: 1012.
- [172] Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high–grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254.
- [173] James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377: 338.
- [174] YuPeng, L., et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta–analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24: 1086.

- [175] Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254.
- [176] Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936.
- [177] Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015. 26: 1603.
- [178] Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049.
- [179] Zhao, J., et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2016. 16: 845.
- [180] Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*, 2014. 202: 39.
- [181] Alexander, D.D., et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LCOmega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer*, 2015. 67: 543.
- [182] Lippi, G., et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*, 2015. 66: 587.
- [183] Chen, P., et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94: e1260.

- [184] Rowles, J.L., 3rd, et al. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 319.
- [185] Ilic, D., et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*, 2012. 72: 269.
- [186] Bylsma, L.C., et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*, 2015. 14: 125.
- [187] Zhang, M., et al. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*, 2016. 4: 745.
- [188] Applegate, C.C., et al. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2018. 10.
- [189] Reger, M.K., et al. Dietary intake of isoflavones and coumestrol and the risk of prostate cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int J Cancer*, 2018. 142: 719.
- [190] Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1494.
- [191] Nyame, Y.A., et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1345.
- [192] Cui, Z., et al. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96: e5944.
- [193] Allen, N.E., et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108.

- [194] Lippman, S.M., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009. 301: 39.
- [195] Kramer, B.S., et al. Use of 5- α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 1502.
- [196] Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362: 1192.
- [197] Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 215.
- [198] Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*, 2015. 193: 80.
- [199] Watts, E.L., et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol*, 2018. 74: 585.
- [200] Zhou, C.K., et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*, 2016. 183: 210.
- [201] Lian, W.Q., et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit*, 2015. 21: 1902.
- [202] Rao, D., et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2015. 8: 2817.
- [203] Islami, F., et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*, 2014. 66: 1054.

- [204] Ju-Kun, S., et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore), 2016. 95: e2708.
- [205] Russo, G.I., et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male*, 2018: 1.
- [206] Bhindi, B., et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2017. 177: 1273.
- [207] Cremers, R.G., et al. Self-reported acne is not associated with prostate cancer. *Urol Oncol*, 2014. 32: 941.
- [208] Huang, T.B., et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1715.
- [209] Bhindi, B., et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology*, 2014. 84: 1073.
- [210] Lin, S.W., et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*, 2012. 131: E1015.
- [211] Pabalan, N., et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 352.
- [212] Rider, J.R., et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*, 2016. 70: 974.
- [213] Albertsen, P.C., et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1335.
- [214] Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2015. 25: 232.
- [215] van As, N.J., et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*, 2008. 54: 1297.

- [216] Carter, H.B., et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol*, 2007. 178: 2359.
- [217] Adamy, A., et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*, 2011. 185: 477.
- [218] Soloway, M.S., et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*, 2010. 58: 831.
- [219] Roemeling, S., et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol*, 2007. 51: 1244
- [220] Khatami, A., et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer*, 2007. 120: 170.
- [221] Klotz, L., et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 272.
- [222] Tosoian, J.J., et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 3379.
- [223] Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*, 2012. 43: 228.
- [224] Kretschmer, A., et al. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *World J Urol*, 2017. 35: 1205.
- [225] Schuessler, W.W., et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*, 1997. 50: 854.

- [226] Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057.
- [227] Albertsen, P.C., et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol*, 1999. 162: 439.
- [228] Iversen, P., et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol*, 2004. 172: 1871.
- [229] Ramsay, C., et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*, 2012. 16: 1.
- [230] Allan, C., et al. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*, 2016. 96: 373.
- [231] Gershman, B., et al. Redefining and Contextualizing the Hospital Volume–Outcome Relationship for Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Implications for Centralization of Care. *J Urol*, 2017. 198: 92.
- [232] Engel, J., et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 754.
- [233] Beulens, A.J.W., et al. Linking surgical skills to postoperative outcomes: a Delphi study on the robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg*, 2019. 13: 675.
- [234] Guru, K.A., et al. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol*, 2007. 25: 465.

- [235] Gratzke, C., et al. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *Eur Urol*, 2016. 69: 917.
- [236] Berrondo, C., et al. Antibiotic prophylaxis at the time of catheter removal after radical prostatectomy: A prospective randomized clinical trial. *Urol Oncol*, 2019. 37: 181 e7.
- [237] Martinschek, A., et al. Transurethral versus suprapubic catheter at robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. *World J Urol*, 2016. 34: 407.
- [238] Prasad, S.M., et al. Early removal of urethral catheter with suprapubic tube drainage versus urethral catheter drainage alone after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*, 2014. 192: 89.
- [239] Porcaro, A.B., et al. Is a Drain Needed After Robotic Radical Prostatectomy With or Without Pelvic Lymph Node Dissection? Results of a Single-Center Randomized Clinical Trial. *J Endourol*, 2019.
- [240] Chenam, A., et al. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int*, 2018. 121: 357.
- [241] Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 216.
- [242] Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057.
- [242] Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057.

- [243] Dasu, A., et al. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*, 2012. 51: 963.
- [245] Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2009. 103: 332.
- [246] Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*, 2001. 58: 5.
- [247] Sciarra, A., et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e3845.
- [248] Montgomery, R.B., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*, 2008. 68: 4447.
- [249] Ramsay, C.R., et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1.
- [250] Bolla, M., et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360: 2516.
- [251] Maamri Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc
Revue bibliographique Article septomber 2015
- [252] I.Hafid ;registre hospitalier des cancers résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique chu Hassan 2 Fès(a propos de 5532 cas) thèse 037/12 pour l'obtention du doctorat en médecine
- [253] Thèse N° 249/16 CANCER DE PROSTATE: STADES DE DÉCOUVERTE ET PRISE EN CHARGE DANS LE SERVICE D'UROLOGIE CHU DE FÉS (à propos de 60 cas) par M. EL-ALAOUI MOHAMED POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

- [254] CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET PRONOSTIQUES DU CANCER MÉTASTATIQUE DE LA PROSTATE (À PROPOS DE 52 CAS) Thèse N° 172/17 faite PAR M. AHLIMINE Abdessamad année 2017
- [255] M.BELKHAIMA Profil epidemiologique clinique et therapeutique du cancer de la prostate au chu mohamed vi (Étude rétrospective à propos de 159 cas).27/07.
- [256] Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention Jérôme RIGAUD, Loïc LE NORMAND, Georges KARAM, Pascal GLEMAIN, Jean-Marie BUZELIN, Olivier BOUCHOT Progrès en Urologie (2002), 12, 232–239
- [257] LA PROSTATECTOMIE RADICALE RETROPUBIENNE (à propos de 36 cas), Thèse N° 167/18, PAR Mme. AIT HAMMOU HIND.
- [258] M.NDOYE. Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate a l'hôpital grand yoff senegal 2010
- [259] Cancers de la prostate de score de Gleason supérieur ou égal à 8: Evaluation de la survie des patients B. Sine *, N.A. Bagayogo , A. Thiam , A. Sarr , A.R. Zakou , S.T. Faye , B. Fall , Y. Sow , B. Diao , P.A. Fall , A.K. Ndoeye , M. Ba AFJU–266; No. of Pages 6
- [260] Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention Jérôme RIGAUD, Loïc LE NORMAND, Georges KARAM, Pascal GLEMAIN, Jean-Marie BUZELIN, Olivier BOUCHOT Progrès en Urologie (2002), 12, 232–239
- [261] Khiari R ,Ghobel J , Dridi M ,Maaroufi J ,Bnerais N , Ghozi S , Résultats carcinologiques et fonctionnels de 50 prostatectomies radicales consécutives. La tunisie médicale. 2011 ;89 :703–708.
- [262] Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology 2001;58:417–24.

- [263] Khiari R, Ghobel J, Dridi M, Maarouf J, Bnerais N, Ghozzi S. Résultats carcinologiques et fonctionnels de 50 prostatectomies radicales consécutives. La Tunisie médicale. 2011 ; 89 : 703–708.
- [264] Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer : European Urology Association of Urology recommendation. Eur Urol 2013;64:347–54. 5 n°2 avril 2012.
- [267] Étude du profil épidémiologique du cancer de la prostate dans une population marocaine, F. Salmi a,* , H. Jouhadi b a Laboratoire de génétique et pathologie moléculaire, faculté de médecine et de pharmacie, Casablanca, Maroc b Centre Mohammed VI pour le traitement du cancer, service d'oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca Maroc.
- [268] Dépistage des cancers par les médecins généralistes dans les centres de santé à Fès, Maroc N. Abda a, S. Elfakir a, A. Najdi a, M. Obtel b, K. Bendahhouc, C. Nejari a a Laboratoire d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire, faculté de médecine et de pharmacie, Fès, Maroc b Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies (DELM), ministère de la santé, Rabat, Maroc c Direction régionale de la santé, Casablanca, Maroc
- [270] Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention Jérôme RIGAUD, Loïc LE NORMAND, Georges KARAM, Pascal GLEMAIN, Jean-Marie BUZELIN, Olivier BOUCHOT Progrès en Urologie (2002), 12, 232–239
- [271] Quel est l'intérêt de l'échographie 3D et fusion d'image IRM pour la détection du cancer de la prostate ? Interest using 3D ultrasound and MRI fusion biopsy for prostate cancer detection A. Mariena,* , A. De Castro Abreub, I. Gill b, A. Villers a , O. Ukimura b a Service d'urologie, hôpital Huriez, CHRU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France b Urology department, University of Southern California, Los Angeles, États-Unis Rec ,u le 31 mars 2016 ; accepté le 25 mai 2017

- [272] Elias I, Hsu, Eugene K, Hans H lepor. Influence of body weight and prostate volume on intraoperative; perioperative, and postoperative outcomes of radical retropubis prostatectomy. Urol. 2003;61: 601–606.

أستاذ في علم أمراض المسالك البولية