

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Sensibilité du PSA dans le suivi des patients sous traitement de cancer de la prostate

Présenté par :

- BELHADJ KACEM Imad Eddine
- AICHOUB Soumia

Soutenu le 22 /10/2020

Le Jury

Présidente :

Dr ILES Amira F.Z

Maitre-Assistante en Microbiologie. Université de
Tlemcen

Membres :

Dr BENCHACHOU Khadidja

Maitre-Assistante en Hydro-Bromatologie.
Université de Tlemcen

Dr SAIDI Alaeddine

Maitre-Assistant en Oncologie Médicale. Université
De Tlemcen

Encadrante

Dr SEDJELMACI Sara

Maitre-Assistante en Oncologie Médicale.
Université de Tlemcen

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

A notre encadrante Dr S. SEDJELMACI Maitre-Assistante en Oncologie Médicale :

On a eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre présidente de jury, Maitre-Assistante en Microbiologie, Dr A. Iles :

On vous remercie pour l'honneur que vous nous faite en acceptant de juger ce mémoire de Fin d'étude. Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Aux Dr Benchachou Khadîdja Maitre-Assistante en Hydro-Bromatologie, et Dr Saidi Alaeddine Maitre-Assistant en Oncologie Médicale, membres de jury :

On vous remercie vivement de l'honneur que vous nous faite en acceptant de siéger parmi notre jury de mémoire de Fin d'étude. On est très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, chers maîtres, à l'assurance de notre respect et notre considération.

Aux chefs de service d'Oncologie Pr S.GHOMARI et de Biochimie Pr N.BRIKCI NIGASSA :

On vous remercie infiniment de nous avoir permis d'accéder aux deux services, et de nous avoir accueilli au sein de votre équipe.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ma grand-mère « BIDA » Allah yarhamha qui m'a soutenu dès ma 1^{ère} année jusqu'à la dernière année de mon cursus

Ma chère mère, Faiza, que je ne cesse de remercier pour tout ce qu'elle m'a donné. Elle m'a supporté 9 mois dans son ventre et a fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

Mon Cher papa, Monsieur Reda, qui a toujours cru en moi et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse dans mes études.

Que dieu la récompense pour tous ces bienfaits.

A mon frère Riad et mes adorables sœurs Nihel (ainsi que son mari Djawed) et Douniazed pour leur patience et pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie avec tout ma tendresse.

A ma grand-mère « MIMA » Allah ychafiha, qui a toujours crus en moi et encouragée.

A mes proches amis et mes frères : Zzakaria, Charaf, Racim, Habib, Biblo, Seifo, Amine, Oussama, N.américa, la casa de papel, le bus et mes Abonates

A mon binôme AICHOUR Soumia et sa famille.

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Que dieu les garde tous et les protège.

IMAD

Dédicace

A MES CHERS PARENTS « Aichour Abdel El hak ; Hedrahe zahia », J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes et vous êtes fier de la fille que je suis devenue et l'image de la fille que vous aimeriez avoir, aussi longtemps que Dieu me prêtera vie mes actes, mon travail et mes aspirations iront dans le sens d'honorer vos efforts. Pour les valeurs morales et humaines que vous m'avez apprises, à travers ce travail retrouvez toute ma gratitude et ma reconnaissance et que DIEU vous prête encore plus de vie.

A mon frère « Youcef » mes sœur « Zineb, Hanane, Chaïma » merci pour vos conseils et soutien et de m'avoir toujours encouragé

A mon beau-frère « Abd el ouahab » merci pour les encouragements et les conseils prodigués durant toutes ces années

A mon oncle « hedrahe benadji » et ma grand-mère merci pour le soutien et les encouragements

A mes cher amies, mes chères sœurs Meriem, Hadjer, Mounia, Sarra, Tema, Salima, Meriem, Djihen, Sanaa, Fati, Amina, Chahinez, Khadija, Nadia, affaf, merci d'être avec moi aux moments les plus difficile, pour tous les meilleurs souvenirs et les expériences qu'on a partagées ensemble, merci pour être ma deuxième famille.

A notre délégué Achour Abdel Kader merci pour le soutien et les encouragements.

A mon binôme BELHADJ KACEM Imad, merci d'être mon binôme, mon ami et mon frère, pour ton aide et ta patience, pour ton travail sérieux, et pour ton soutien.

À tous les professeurs, qui par leurs conseils et leurs critiques m'ont guidé pendant toutes ces années d'études.

Soumia

Table des matières

Chapitre I : Introduction	11
Chapitre II : la prostate	13
A. Rappel anatomique	14
1. Situation et morphologie externe :	14
2. Rapport anatomique intime de la glande prostatique :	15
3. Anatomie zonale de la glande prostatique :	16
A- Zone de transition :	16
B- Zone centrale :	16
C- Zone périphérique :	17
D- Quatrième zone : La	17
4. Vascularisation et innervation :	19
5. Drainage lymphatique :	21
B. Rappel physiologique :	22
C. Rappel histologique :	25
D. Rappel biochimique	29
1. Les sécrétions prostatiques épithéliales :	29
2. Sécrétions non protéiques :	29
3. Sécrétions protéiques :	29
4. Le PSA et ses formes :	30
5. Biosynthèse :	31
6. Rôle de PSA	32
7. Concentration physiologique	32
8. Densité du PSA :	32
E. PATHOLOGIE DE LA PROSTATE :	33
I. Hypertrophie bénigne de la prostate :	33
II. Inflammation de la prostate :	35
III. Cancer de la prostate : (l'ADENOCARCINOME)	36
Chapitre III : Cancer de la Prostate	37
A. Épidémiologie :	38
B. Cancérogénèse :	38
C. Diagnostic :	40
1. Clinique :	40
2. Biologique :	41
3. Radiologique :	44
a) Echographie transrectale :	44
b) TDM :	44
c) IRM prostatique multiparamétrique :	45
4. Biopsies :	46

D. Classification :	57
E. Traitement :	59
1. Introduction :	59
2. Bilan préthérapeutique :	59
3. Moyens thérapeutiques :	60
4. Indications thérapeutiques	76
4-1) Maladie localisée :	76
4-2) Traitement de cancer prostatique métastatique :	83
4-3) Traitement de cancer de prostate résistant à la castration (CRPC) :	85
4-4) Suivre du traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration :	90
Chapitre IV : matériels et méthodes _____	92
A. Problématique :	93
B. Objectifs de l'étude :	93
C. Définition de PSA :	93
D. Patients et méthodes :	94
Chapitre V : Résultats _____	102
Chapitre VI : Discussion _____	120
Chapitre VII : conclusion _____	124
Chapitre VIII : Annexe _____	133
Chapitre IX : Résumé _____	137

Liste des figures :

Figure 1: Appareil urogénital masculin	15
Figure 2: Muscle Levator ani (6).....	15
Figure 3: rapport réciproques des glandes prostatiques et des conduits éjaculateurs.	16
Figure 4 : anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe transverse	18
Figure 5 : Coupe sagittale paramédiane gauche, vue latérale (7).....	20
Figure 6 : Coupe frontale de la prostate, vue antérieure (7)	20
Figure 7 : Nerfs des viscères pelviens (homme). (9).....	21
Figure 8 : Vaisseaux et nœuds lymphatique pelviens et des organes génitaux (homme). (9).....	22
Figure 9: Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique (Gilles furelaud, Bernard Calvino, Cybernétique et physiologie) (14)	24
Figure 10 : Schéma de coupe coronale oblique de la prostate (18).....	26
Figure 11 : Coupes histologiques de la prostate (20)	28
Figure 12: Les formes moléculaires du PSA (23)	31
Figure 13 : l'appareil urinaire masculin et à droite HBP (Ugarte, 2014)	34
Figure 14: mécanisme de la carcinogénèse dans le cancer de la prostate.	39
Figure 15: stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif ..	46
Figure 16: Aspect de la glande prostatique selon sa différenciation. (40).....	51
Figure 17: Score de Gleason 6 (3+3). (40).....	51
Figure 18: bilan d'extension (76)	56
Figure 19: le protocole SurACaP (3)	61
Figure 20: Représentation schématique d'implantation des aiguilles vectrices par voie Trans-périnéales sous contrôle d'une échographie endorectale. (21)	63
Figure 21: Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes et régulation de la synthèse de la testostérone.....	64
Figure 22: Control hormonal (25)	65
Figure 23: voies de synthèse et d'inhibition des androgènes utilisées dans le cancer de la prostate l'administration concomitante à l'acétate d'abiratérone d'une dose faible de cortisone permet de diminuer le rétrocontrôle positif sur l'ACTH, et donc de diminuer l'effet minéralocorticoïde. Les flèches pleines représentent les effets de stimulation (haut) ou d'inhibition(bas) de l'anti-androgène (AA). DHEA : déhydroépiandrostérone ; DHT : 5- dihydrotestostérone. (19).....	70
Figure 24: Résumé des mécanismes d'action des immunothérapies dans le cancer de prostate ; CPA : cellule présentatrice d'antigène ; CLTA-4 : cytotoxic T lymphocyte- associated protein 4 ; LTA : lymphocyte T activé ; LTI : lymphocyte T inhibé ; LTReg : lymphocyte T régulateur ; PD-1 : programmed cell death 1 ; PD-1L : ligant de programmed cell death 1. (35)	74
Figure 25: choix décisionnel en première et deuxième ligne chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRC). (85).....	89
Figure 26: prélèvement sanguin	97

Figure 27: automate IMMULITE 2000 XPi	98
Figure 28: les réactifs.....	100
Figure 29: Répartition de la population par tranche d'âge	103
Figure 30: Répartition de la population selon les antécédents médicaux	104
Figure 31: Répartition de la population selon le type d'antécédents.....	104
Figure 32: répartition de la population selon le score de Gleason	105
Figure 33: répartition de la population selon le taux de PSA au moment de diagnostic	106
Figure 34: Répartition du cancer de la prostate en fonction du stade.....	106
Figure 35: la durée de la diminution du PSA pour les patients localisés.....	107
Figure 36 : Répartition de la population selon le type d'hormonothérapie de CaP métastatique hormono-naïf	108
Figure 37: Répartition de la population selon le traitement de la 1ère ligne résistant de la castration.....	110
Figure 38: Progression biologique après traitement de 1ère ligne de CaP métastatique résistant à la castration	112
Figure 39: Répartition de la population selon la progression radiologique après l'hormonothérapie de 1ère ligne de CaP métastatique résistant à la castration.....	113
Figure 40: La progression radiologique	114
Figure 41: La progression biologique	114
Figure 42: La survie sans progression sous chimiothérapie Docétaxel	115
Figure 43: Le délai de l'apparition d'une radiologique après une progression biologique	118
Figure 44 : Corrélation entre la progression biologique et radiologique	119

Liste des tableaux :

Tableau I : les indication de la deuxième série de biopsie (2).....	48
Tableau II : groupes pronostiques de la classification ISUP 2016. (2).....	50
Tableau III : Recommandations pour le traitement des CaPs à faible risque (47) :..	77
Tableau IV : Recommandation pour la thérapie de deuxième ligne après un traitement à visée curative	82
Tableau V : Recommandation pour le traitement de première intention de la maladie métastatique.	84
Tableau VI : première ligne de traitement pour CRPC métastatique (84)	86
Tableau VII : deuxième ligne de traitement pour CRPC métastatique (84)	88
Tableau VIII : Répartition de la population selon le traitement de 1ère ligne résistant à la castration	109
Tableau IX : La survie sans progression sous chimiothérapie Docétaxel.....	115
Tableau X : La survie sans progression sous l'Acétate d'Abiratérone	116
Tableau XI : La durée d'apparition de la progression radiologique après la progression biologique	117

Liste des abréviations :

AA : les Anti-Androgènes
ADT : Thérapie de Privation d'Androgène
BAC : Blocage Androgénique Complet
BAS : Blocage Androgénique Simple
CaP : Cancer de Prostate
CPRC : Cancer de la prostate Résistant à la Castration
CT: Computed Tomography (scanner)
DHT: Dihydrotestostérone
DRE : Digital Rectal Exam (toucher rectal)
EPE : Extension Extra Prostatique
fPSA : PSA forme libre
HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HT : Hormonothérapie
mCRCP : Scanner de la Prostate métastatique Résistant à la Castration
mpMRI : l'IRM Multiparamétrique
PA : Privation Androgénique
PAP : Phosphatase Acide Prostatique
PCA3 : gène 3 du cancer de la prostate
PCT : Traitement de Cancer de la Prostate
PET : Positron Emission Tomography
PSA : l'Antigène Prostatique Spécifique
PSADT : Temps de dédoublement du PSA
PSAV : vélocité du PSA
PSMA : Prostate-Specific-Membrane-Antigen
RA : Récepteur Androgénique
RT : Radiothérapie
SVI : L'Invasion Séminale de Vésicule
TDM : Tomodensitométrie (scanner)
tPSA : PSA total
TR : Touche Rectal
TRUS : Echographie Transrectale

Chapitre I : Introduction

Le cancer est l'un des principales causes de décès dans les pays plus ou moins développés économiquement ; le fardeau devrait s'alourdir à l'échelle mondiale en raison de la croissance et du vieillissement de la population, en particulier dans les pays moins développés. (1)

Le cancer de la prostate est le cancer urologique le plus fréquent chez l'homme âgé de plus de 50 ans, il représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme âgé de plus de 70 ans, il se classe au cinquième rang des décès par le cancer tous sexes confondus, il constitue le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme après celui du poumon. (2)

Les mécanismes responsables de l'initiation et de la progression du cancer de la prostate sont partiellement connus. Son incidence est fortement liée à l'âge et au vieillissement cellulaire.

Le cancer de la prostate est une tumeur se développe sous l'action notamment, de la testostérone produite par le testicule, il est de ce fait hormonodépendant.

Le diagnostic positif de cancer de la prostate se fait en première intention par le toucher rectal. La confirmation du diagnostic se fait par biopsie prostatique.

La cinétique du PSA après une hormonothérapie et radiothérapie curative pour le cancer de la prostate est une partie importante de l'évaluation thérapeutique. Un premier test de PSA total sérique est recommandé dans les trois mois suivant le traitement. En cas de présence de PSA détectable, un suivi à trois mois est recommandé pour confirmer l'élévation et estimer le temps de doublement du PSA (PSADT). (3)

Le PSA définit la récurrence biologique après chaque modalité thérapeutique et présente l'intérêt pronostique de la mesure du temps de doublement du PSA (PSAD), l'intérêt du PSA et du PSAD dans la différenciation de la récurrence locale et à distance, ainsi que dans l'indication d'examen et de traitements complémentaires. (3)

Chapitre II : la prostate

A. Rappel anatomique

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaire (4). La localisation de la prostate au croisement de l'urètre et des canaux éjaculateurs semble être à l'origine de sa double fonction urinaire et génitale. Le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. En 1968.(4)

The McNeal Prostate : historique

L'anatomie de la prostate fait l'objet de controverses depuis 200 ans. Au XIXe siècle et au début du XXe siècle, l'anatomie lobaire a été acceptée. A partir de 1968 et pendant les 25 années suivantes, John E. McNeal a présenté sa vision de l'anatomie de la prostate en termes de quatre (4) zones anatomiques. La zone de transition a été introduite en 1978 comme site de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate.(5)

1. Situation et morphologie externe :

La prostate est une structure glandulaire qui est délimitée supérieurement par la vessie , inférieurement par le diaphragme urogénital , antérieurement par la symphyse pubienne , et postérieurement par le rectum(6), de forme conique (Fig.1), elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur la planche pelvienne , en contact étroit avec le muscle levator ani (Fig.2) ou le muscle releveur de l'anus. Elle présente, une face antérieure, une face postérieure et deux faces latérales. La face postérieure, aplatie, comparable à un « cœur de carte à jouer » est divisée par un sillon médian vertical. Elle est de couleur blanchâtre, ferme au toucher (toucher rectal), élastique et régulière. Elle mesure en moyenne de 4 centimètres de largeur, 2 à 3 centimètres d'épaisseur et de 3 à 4 centimètres de hauteur. Son poids est de 20 à 25 grammes chez un adulte de 45 ans.(4)

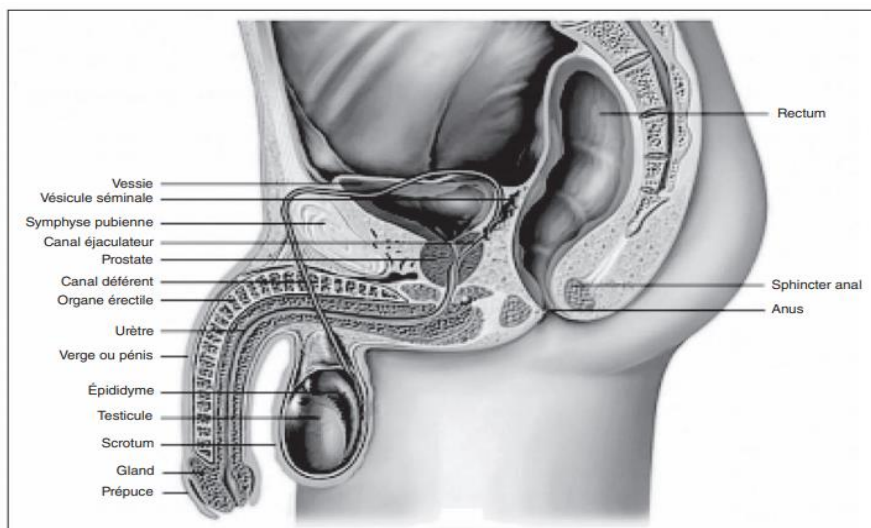


Figure 2. Appareil urogénital masculin (d'après Larrousse).

Activer Windows

Figure 1: Appareil urogénital masculin

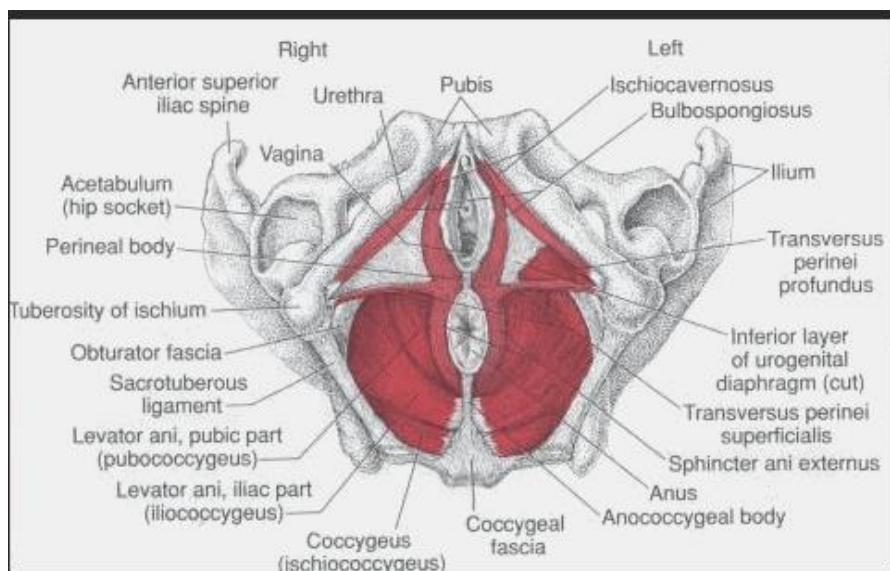


Figure 2: Muscle Levator ani (6)

2. Rapport anatomique intime de la glande prostatique :

La prostate est l'élément central du bas appareil urinaire. Elle entoure l'urètre prostatique dans son trajet depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié situé autour de l'urètre membraneux sous l'apex prostatique. Avec une forme en fer à cheval, le sphincter strié de l'urètre assure en grande partie la continence urinaire en association avec les éléments musculaires extrinsèques. La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins. L'appareil génital est composé des testicules, des canaux déférents et

des vésicules séminales. La prostate est dans une situation topographique particulière, puisqu'elle est « autour » du bas appareil urinaire.

Les conduits déférents naissent de l'épididyme de chaque testicule, pénètrent dans l'espace sous-péritonéal par le canal inguinal pour rejoindre les canaux des vésicules séminales en arrière de la vessie et former ainsi les canaux éjaculateurs (Fig.3). Les vésicules séminales sont donc des réservoirs spermatiques à paroi musculaire d'aspect bosselé en contact étroit avec la base prostatique et la face postérieure de la vessie.(4)

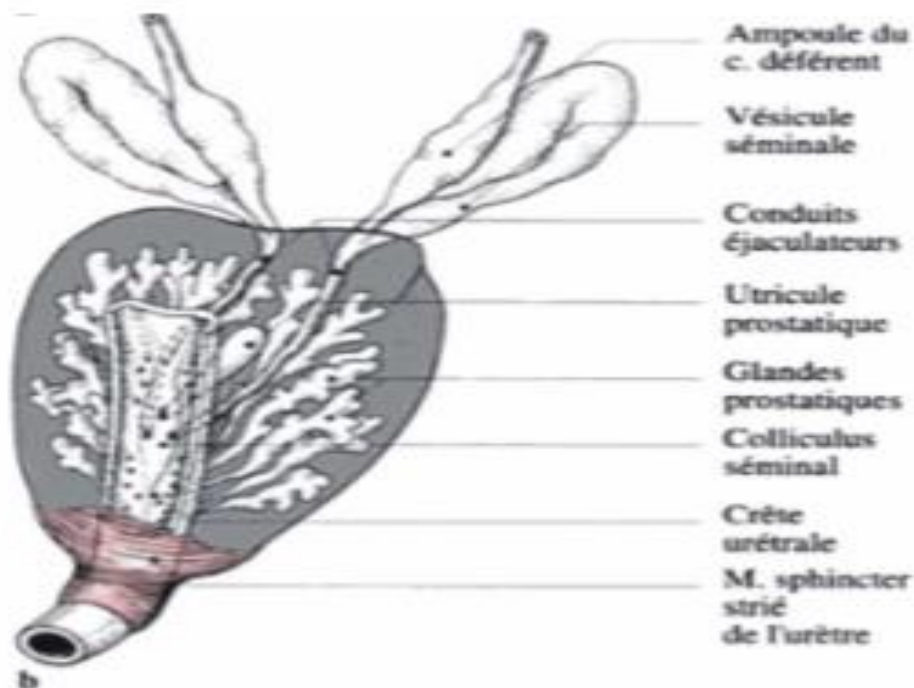


Figure 3: rapport réciproques des glandes prostatiques et des conduits éjaculateurs

3. Anatomie zonale de la glande prostatique :

La prostate est majoritairement constituée de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et de fibres musculaires lisse répartis en quatre zone (Fig.4) :

- A- Zone de transition :** La zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal, est constituée de deux lobes regroupant 5% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.(4)
- B- Zone centrale :** 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 du vérumontanum.(4)

C- Zone périphérique : 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 vérumontanum.(4)

D- Quatrième zone : La quatrième zone est le stroma fibromusculaire antérieur développé à partir du col vésical en proximale et de sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibre musculaires lisse et striée est complètement dépourvue de tissu glandulaire.(4)

La prostate peut être divisée en deux parties zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique). Cependant, la classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies.(4)

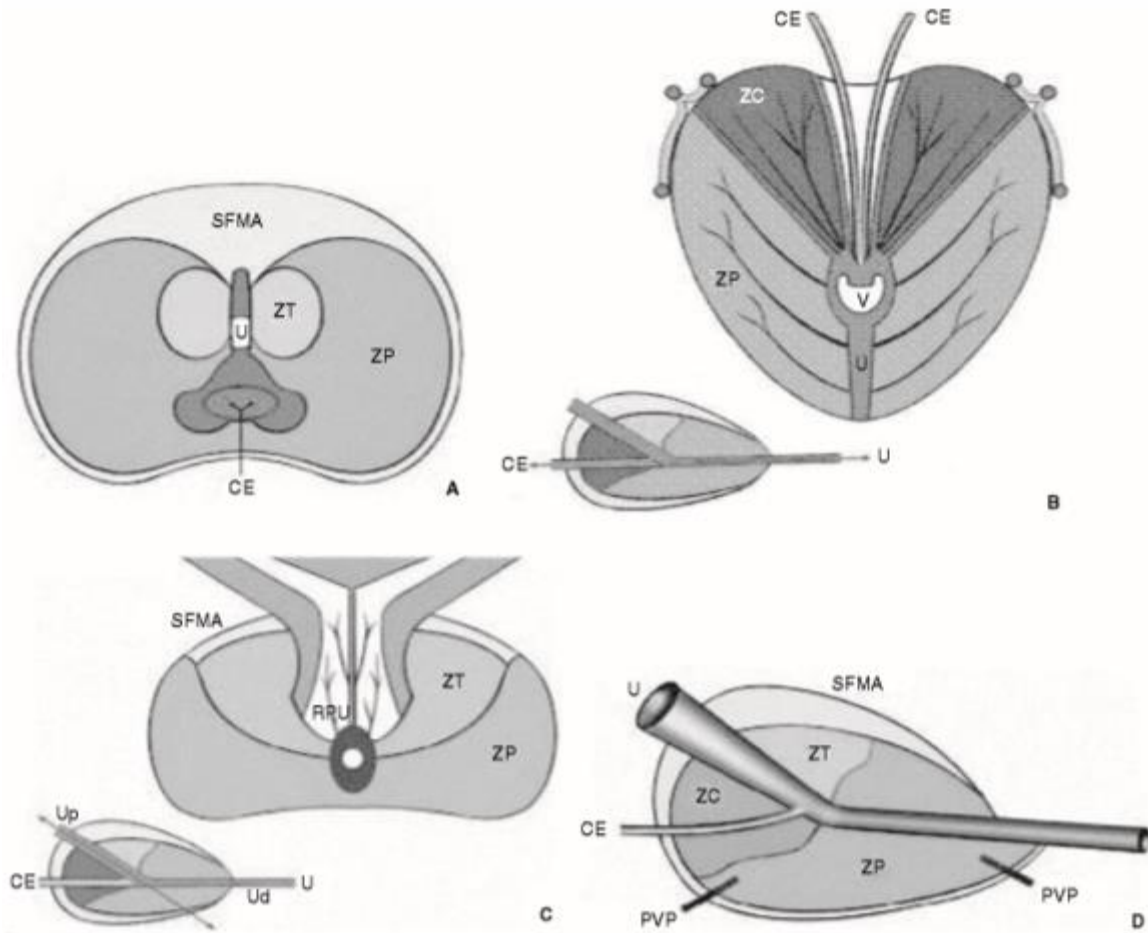


Figure 4 : anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe transverse

4. Vascularisation et innervation :

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

de Santorini parcourant le fascia pré prostatique pour rejoindre les veines iliaque internes (Fig.5 , Fig.6) .(4)

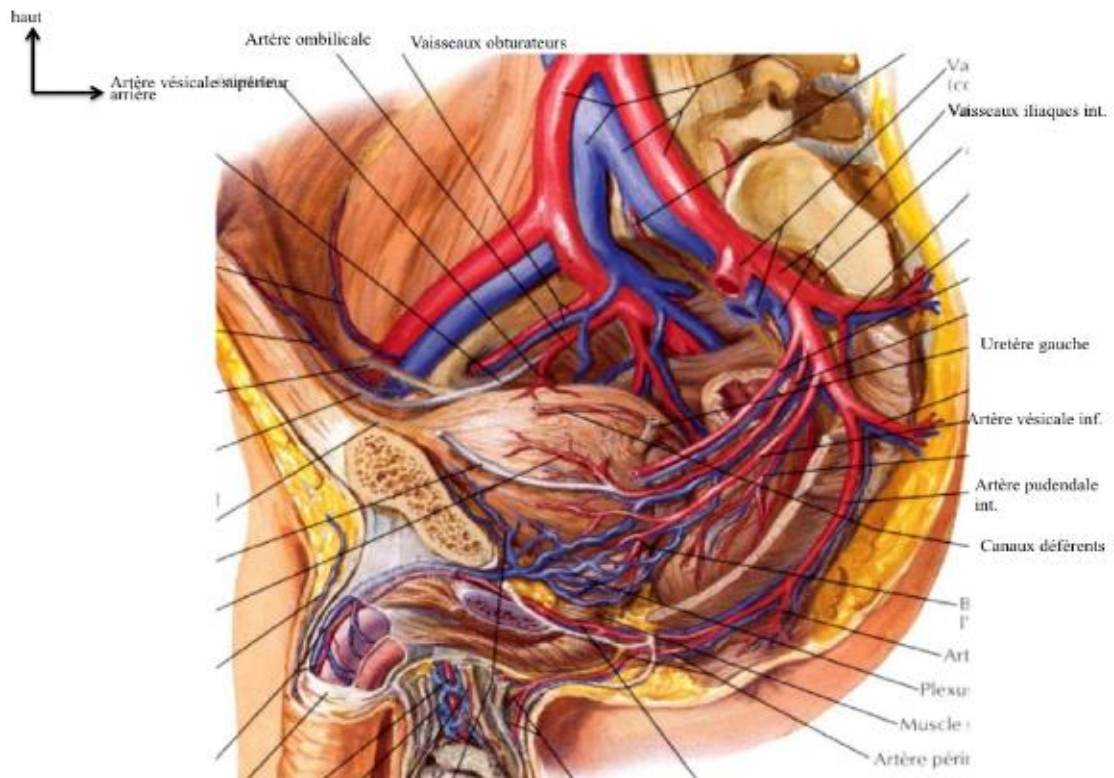


Figure 5 : Coupe sagittale paramédiane gauche, vue latérale (7)

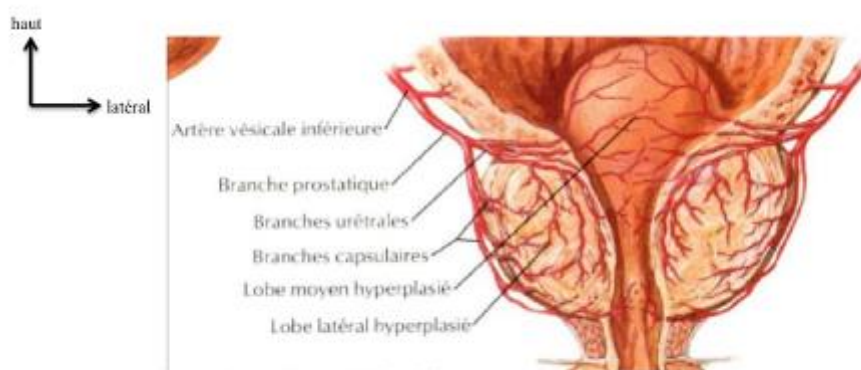


Figure 6 : Coupe frontale de la prostate, vue antérieure (7)

La prostate est un organe richement innervé. Il est reçu son innervation du système autonome à la fois parasympathique et sympathique. Le parasympathique innerve le muscle lisse de la capsule et le stroma vasculaire. Cette innervation joue un rôle important dans la fonction sécrétoire de l'épithélium prostatique. Le sympathique contrôle le muscle prostatique qui est responsable de l'occlusion du col vésical au cours de l'orgasme et de l'éjaculation. Cette innervation se fait à partir du plexus pelvien issu des racines sacrées S2, S3 et S4. Les nerfs caverneux sont des branches de division du plexus pelvien et cheminent dans les bandelettes vasculo-nerveuses (Fig.7). (7)

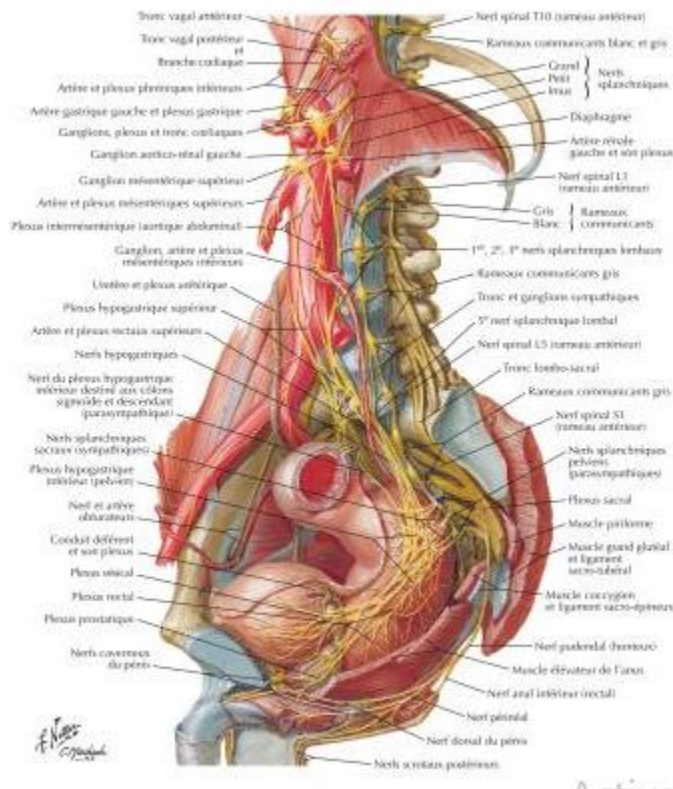


Figure 7 : Nerfs des viscères pelviens (homme). (9)

5. Drainage lymphatique :

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

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

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

De la face antérieure de la prostate, les lymphatique suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'aux lymphonœuds pudental situé sous le ligament sacro épineux.(8) (voir Fig.8)

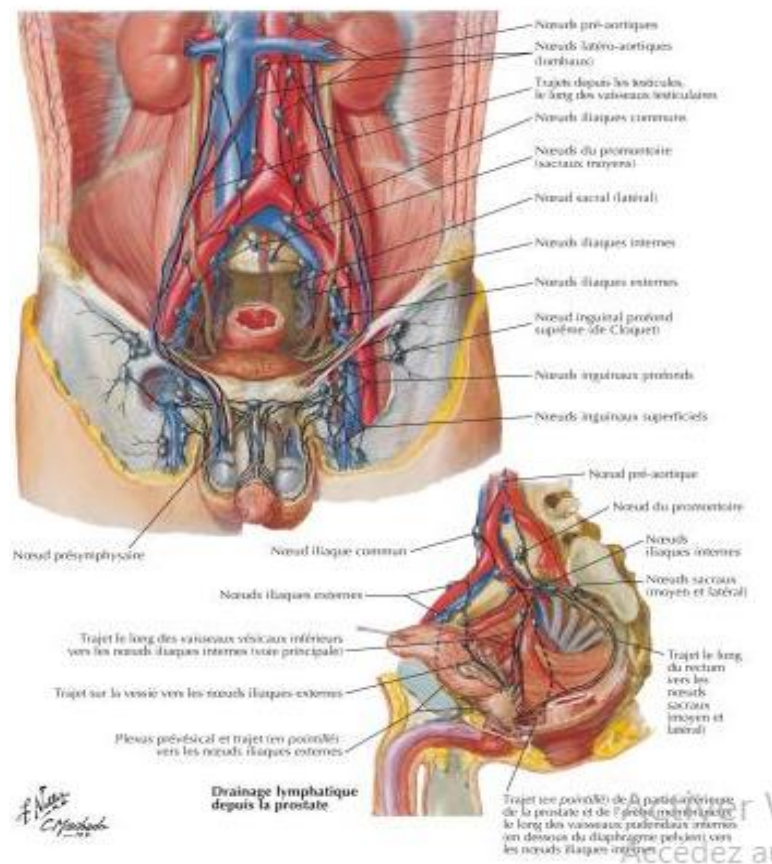


Figure 8 : Vaisseaux et nœuds lymphatique pelviens et des organes génitaux (homme).
(9)

B. Rappel physiologique :

La prostate est responsable de la production de la plus large partie du plasma séminal, qui contient de grandes quantités de protéines. Unes des protéines les plus marquées chez l'homme, produite par l'épithélium humain et canin, est l'antigène prostatique spécifique (PSA).(9)

La fonction principale de la prostate est de produire les protéines et les ions qui forment la grande partie du liquide séminal. La prostate humaine adulte est une glande tubulo-alvéolaire composée de canaux tapissés d'un épithélium colonnaire pseudostratifié. Les cellules qui tapissent les canaux sont de hautes cylindriques et sécrétoires avec des noyaux basaux. Une couche presque continue de cellules épithéliales basales est contiguë à la membrane basale de l'épithélium. Un stroma fibromusculaire dense entoure l'épithélium prostatique.(10)

La régulation de la cellule prostatique passe par différents mécanismes.

Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants :

Des facteurs endocrines : qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse...) reliant la prostate par la circulation sanguine (testostérone, œstradiol, LH, FSH, prolactine, insuline) (Fig.9) ;

Des signaux neuroendocrines : provenant d'une stimulation neuronale comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et autres neuropeptides ;

Des facteurs paracrines ou des facteurs de croissance (b-FGF, EGF, IGF ...) produits localement par la prostate, diffusent localement vers les cellules adjacentes via la matrice extracellulaire et stimulent ou inhibent la croissance ;

Des facteurs autocrines ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et qui reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la fonction ;

Des facteurs intracrines : contrairement aux facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète.

Des interactions épithélium-membrane, polarisant la cellule, mettent en jeu des facteurs de la matrice extracellulaire qui établissent des contacts directs en s'attachant par des intégrines à la membrane basale et à des composants de la matrice extracellulaire ;

Des interactions cellule-cellule de l'épithélium et du stroma par des jonctions avec des protéines intra-membranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM (par exemple, l'ovomurine) qui relie les cellules voisines. (11)

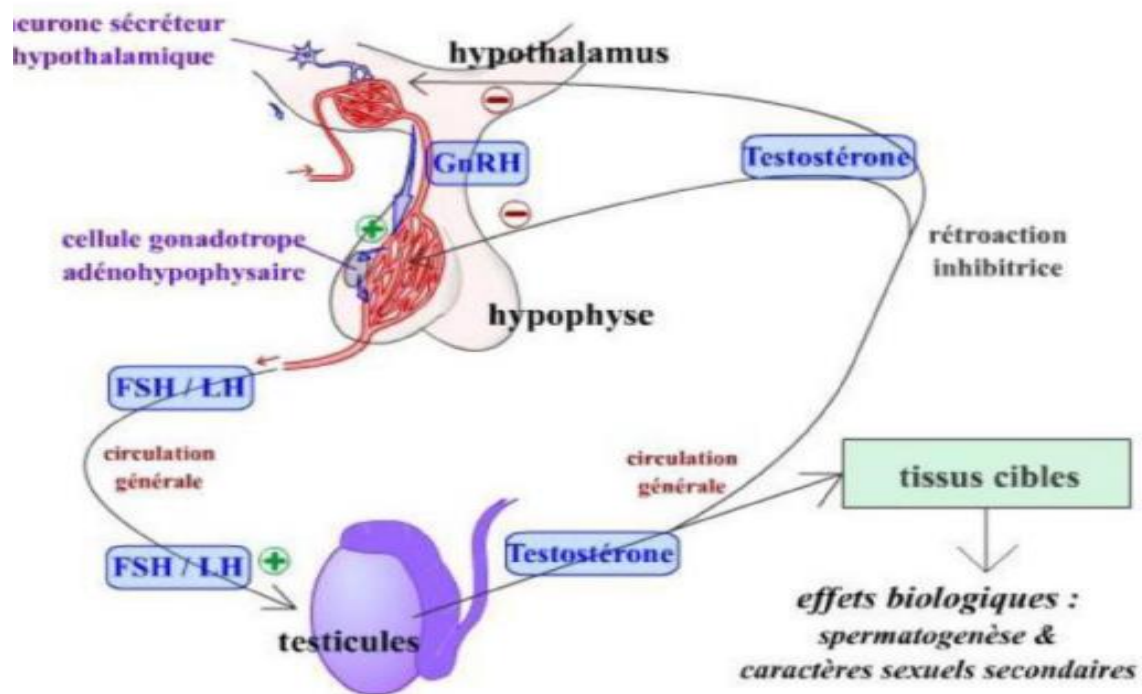


Figure 9: Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique (Gilles furelaud, Bernard Calvino, Cybernétique et physiologie) (14)

La sécrétion du liquide prostatique représente, selon nos connaissances actuelles, la fonction principale de la prostate. À l'état de repos, le liquide prostatique est éliminé par petites décharges dans les voies urinaires, le débit de la glande humaine étant de 0.5 à 2 ml par jour et celui de la glande du chien de 0.1 à 2 ml par heure. Une augmentation de l'activité sécrétoire de la prostate se produit sous l'effet de l'excitation sexuelle. Chez le chien, la stimulation des nerfs hypogastriques (système sympathique) et des nerfs vésiculaires (système parasympathique) détermine une contraction de la musculature prostatique et celle des nerfs hypogastriques plus spécialement, une activation de la sécrétion glandulaire. Chez l'homme la stimulation des nerfs hypogastriques entraîne l'éjaculation du sperme. Différentes substances pharmacologiques sont susceptibles de modifier la production du liquide prostatique : on constate une hypersécrétion marquée à la suite de l'injection de pilocarpine, plus discrète sous l'effet de l'adrénaline, de la nicotine et de l'acétylcholine ; tandis que l'atropine réduit la sécrétion et neutralise l'action de la pilocarpine. Au cours de l'éjaculation, le liquide prostatique se mélange au sperme avant le contenu des

vésicules séminales ; il entre ainsi dans la composition de la première fraction de l'éjaculat.(12)

C. Rappel histologique :

Il est clair que le développement de la prostate n'est pas une simple croissance continue des composants glandulaires et stroma. Dans le terme nourrisson il y a une période après la naissance pendant laquelle les cellules épithéliales sont hautes en forme de colonne et présentent les critères morphologiques de stimulation. La preuve que ces critères indiquent la stimulation et l'activité physiologique est donnée par comparaison avec les effets de la castration et des injections d'hormones parentérales chez les rats (Moore, C. R. et al.'30). Il est bien connu que l'urine et le sang de la femme enceinte contient une quantité d'une hormone (antérieur hormone ou prolan de type hypophysaire) qui, lorsqu'il est administré à des rats ou des souris males sexuellement immatures, se traduira par la maturation de la prostate et des vésicules. Il semble que cette hormone produit son effet par la stimulation du testicule qui à son tour, stimule la prostate. Dans les sections des testicules des mêmes nourrissons, il n'y a pas de changement corrélé dans le testicule à la cinquième au quinzième jour. Cependant, les testicules montrent uniformément une intense l'hyperémie. Il semble probable que le soudain retrait de la stimulation continue et puissante au testicule entraîne une sécrétion transitoire dans le sang du nourrisson de quantités considérables de l'hormone sexuelle masculine, ce qui entraîne des changements prostatiques.(13)

Il est très intéressant que cette hyperplasie néonatale est de nature focale. L'hyperplasie focale est également observée chez la prostate présénile et il semble être caractéristique de la glande qui reçoit une stimulation subtotale.

Avec l'affaissement progressif de l'activité après la naissance, il y a aucun changement essentiel, sauf une croissance progressive jusqu'à 10 ans. Bien que le développement complet de l'âge post-pubéral, la prostate se produit probablement pendant une période relativement courte de quelques mois ou même quelques semaines, il y a des preuves histologiques d'approchant de la puberté. On observe à nouveau le phénomène d'hyperplasie focale et il est probable qu'il ait une stimulation subtotale. Avec la puberté, tous les acini prennent l'apparence des zones focales et cette apparence est maintenue 20 à 25 ans.

La glande prostatique contient trois régions glandulaires principales : la zone périphérique, la zone centrale et la zone de transition ; qui diffèrent histologiquement et biologiquement. La zone périphérique représente environ 70% de la masse de la prostate glandulaire. (14)

Ses canaux sortent évidemment des postéro- latéraux de la paroi urétrale en une double rangée s'étendant de la base du veru-montanum à l'apex de la prostate. Les canaux s'étendent principalement latéralement dans le plan coronal. Avec des branches majeures qui s'incurvent en avant et des branches mineures qui s'incurvent en arrière (Fig.10). La zone centrale comprend environ 25% de la masse glandulaire de la prostate. Ses canaux se développent dans un petit foyer sur la convexité du veru-montanum et entourent immédiatement les orifices des canaux éjaculateurs. Les canaux se ramifient directement vers la base de la prostate le long du parcours des canaux éjaculatoires, se déployant principalement dans le plan coronal pour former une structure conique qui s'aplatit dans la dimension antéro-postérieure. La base du cône comprend la quasi-totalité de la base de la prostate. Les canaux de la zone périphérique la plus proximale ne sont séparés que par une étroite bande de stroma. La zone de transition est constituée de deux petits lobes indépendants dont les canaux quittent les évidements postéro-latéraux de la paroi urétrale en un seul point, juste à proximité du point d'angulation urétrale et à la limite inférieur du sphincter pré-prostatique.

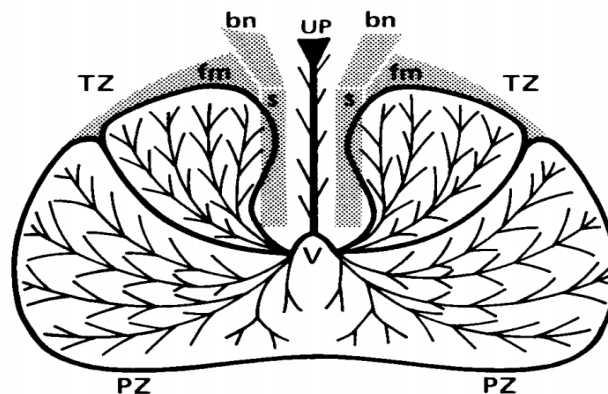


Figure 10 : Schéma de coupe coronale oblique de la prostate (18)

Montrant l'emplacement de la zone périphérique (PZ) et de la zone de transition (TZ) par rapport au segment urétral proximal (UP), au veru-montanum (V), au sphincter pré-prostatique (S), au col de la vessie (BN) et à la région péri-urétrale avec les glandes péri-urétrales. Le modèle de ramification des conduits prostatique dans indiqué ; les conduits de zone transition médiane pénètrent dans le sphincter.

Histologiquement, La prostate est un organe musculo-glandulaire, contenant une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibre musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs.

- L'épithélium prostatique :

Les structures épithéliales apparaissent bi stratifiés :

La première est la couche basale, qui contient les cellules souches ainsi que des cellules intermédiaires prolifératives, sont impliquées dans la différenciation. Ces cellules sont situées entre la membrane basale et le pôle basal des cellules sécrétrices ;

La seconde couche présente dans l'épithélium est la couche liminale, arborant les cellules sécrétrices différenciées. Il s'agit de cellules cylindriques se distinguant par une forte expression de l'antigène spécifique de prostate (PSA) et de phosphatase acide prostatique (PAP) ;

Un troisième modèle cellulaire est également identifié, dispersé dans tous les compartiments glandulaires de la prostate, il est formé par des cellules neuroendocrine, qui sont intriquées avec les cellules glandulaires.

- Stroma prostatique :

Le stroma prostatique est formé par : des cellules lisses, de fibroblastes, des cellules endothéliales, dendritique, nerveuse et de quelques cellules infiltrées de type lymphocytaire ;

Les cellules stromales, la cellule musculaire lisse et les macrophages, affichent un récepteur des androgènes et sont ainsi androgéno-dépendantes alors que les fibroblastes, n'affichent pas de récepteur des androgènes, sont androgène indépendant ;

Le récepteur androgène des cellules stromales accompagne à la sécrétion de facteurs de croissance qui vont agir directement sur les cellules épithéliales, 5 familles parmi ces facteurs de croissance sont connues pour agir sur la prolifération et la différenciation de l'épithélium :

TGF, EGF et HGF. Le stroma élabore notamment les facteurs FGF7 et 10 qui stimulent directement la prolifération des cellules épithéliales.

- La capsule prostatique :

La prostate est divisée de structure adjacente par une bande de collagène dont l'individualisation est nette au niveau des faces latérales et postérieure. Au niveau de l'apex, l'identification des limites de la glande est beaucoup plus imprécise avec interaction des structures acineuses avec les fibres du sphincter musculaire strié. Au début, il n'existe pas de limite nette et les fibres prostatique sont mêlées aux éléments conjonctivo-musculaires sphinctériens.

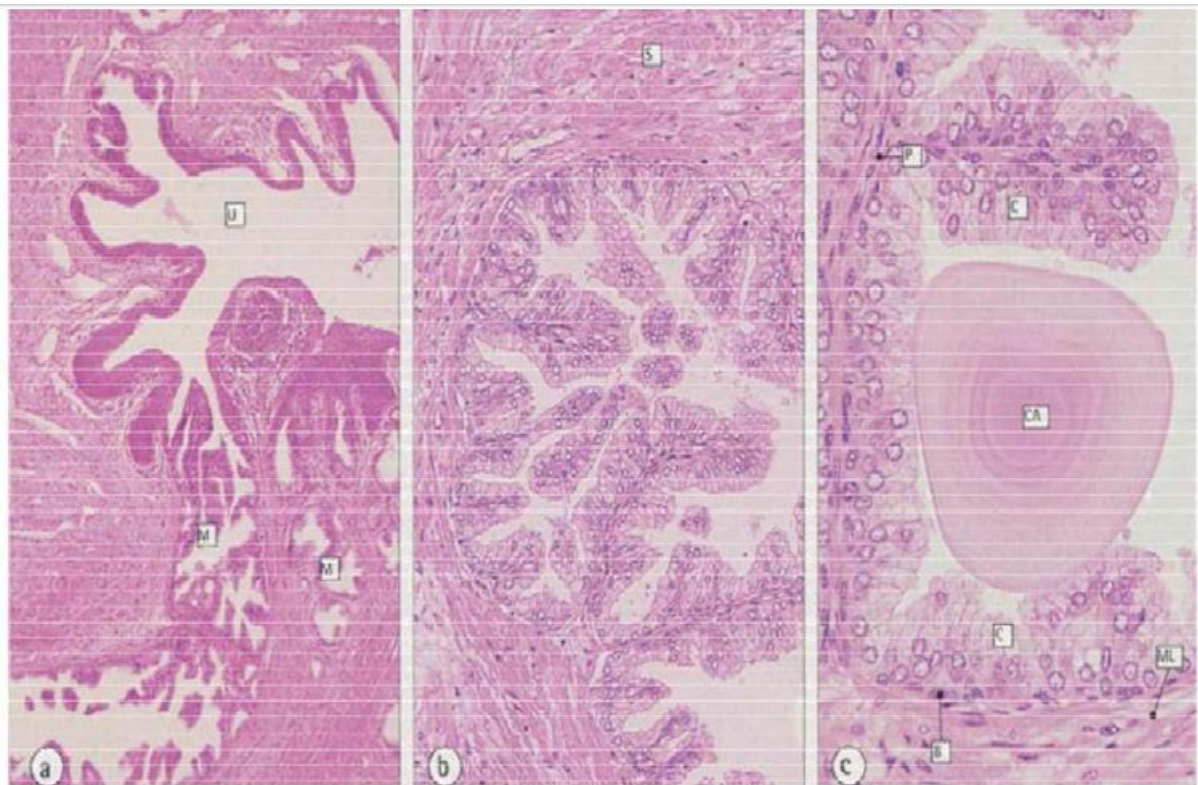


Figure 11 : Coupes histologiques de la prostate (20)

D. Rappel biochimique

1. Les sécrétions prostatiques épithéliales :

La prostate se compose principalement de trois types de cellules : basales, épithéliales ou sécrétoires et lisses. Les cellules épithéliales ou sécrétoires de la prostate sont responsables de la production d'une grande variété de substance, principalement des enzymes et nutriments, qui contribuent à la mobilité, à l'alimentation et à la pénétration des spermatozoïdes dans l'ovule féminin. La prostate produit également de petites concentrations de prostaglandines qui peuvent jouer un rôle dans l'estimation des activités cellulaires de la glande elle-même et avoir une influence sur le tissu érectile (Pryor,1999).(15)

2. Sécrétions non protéiques :

- L'acide citrique est un anion présent dans l'éjaculat à un niveau de 1000 fois supérieur à celui de plasma. Il est formé par les cellules prostatique épithéliales ;
- Le fructose est formé 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 cellulaire prostatique. Leur oxydation en aldéhydes (qui donne son odeur au sperme) par enzymes spécifiques est aussi très étudiée ;
- La choline et 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.(16)

3. Sécrétions protéiques :

- PSA : le PSA est une glycoprotéine de 33 KDa agissant comme une sérine protéase, présente dans le sperme ou elle joue un rôle important de liquéfaction. Il est également présent dans le sang et il est le marqueur le plus utilisé pour le dépistage et le suivie de CaP (cancer de la prostate). Le PSA est présent dans le sperme à une concentration de 10 000 fois supérieure à celle du sang ;
- Human Kalli Krein 2 (HK2, gène KLK2). Cette KalliKréine possède une homologie importante avec le PSA, et il est présent à un taux d'environ 1% de celui du PSA dans le sang, le sperme et le tissu prostatique. Sa production est aussi sous dépendance

androgénique. La fonction de la HK2 est mal connue, mais une de ses fonctions semble être de convertir le pro PSA en sa forme active ;

- Prostate -specific-membrane-antigen (PSMA). Cette molécule a un rôle pour l'instant inconnu est exprimée par les cellules épithéliales, enchâssée dans la membrane cellulaire. Son taux étant plus élevé au sein des tissus prostatique tumoraux, plusieurs applications cliniques ont été proposées, mais ont pas mené à une large utilisation ;
- PAP (phosphatase acide prostate) : particulièrement abondantes dans le sperme, leur rôle dans la prostate est peu connu.(16)

4. Le PSA et ses formes :

- L'antigène prostatique spécifique (PSA) est produit presque exclusivement dans l'épithélium de la prostate.(16)
- Les formes moléculaires du PSA sérique sont connues depuis 1991(Fig.12). Leur taux en valeur absolue, ainsi que leur taux rapporté au taux du PSA total (f/tPSA et c/tPSA) ont été évalués pour améliorer la sensibilité et la spécificité du PSA total (tPSA) dans le diagnostic et le pronostic du cancer de prostate. Le tPSA est dosé sous deux formes, une forme libre (fPSA) et une forme complexée (cPSA). Ces complexes se font avec l'alpha 1 antichymotripsine, « l'inhibiteur de l'alpha1 protéase ou l'alpha2 macroglobuline ». Leur valeur absolue, ainsi que leur taux rapporté à la valeur du tPSA (et exprime en pourcentage -% de f/tPSA et % de c/tPSA) ont été évalués. Le rapport f/tPSA est plus spécifique mais moins sensible que le tPSA et n'est pas recommandé en première intention.(17)
- Des isoformes moléculaires du fPSA ont été identifiées : les Pro-PSA (précurseurs du fPSA), le PSA intact (autre PSA inactif et intact), la KalliKréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA (fPSA associé à une hypertrophie Bénigne de la Prostate).(17)

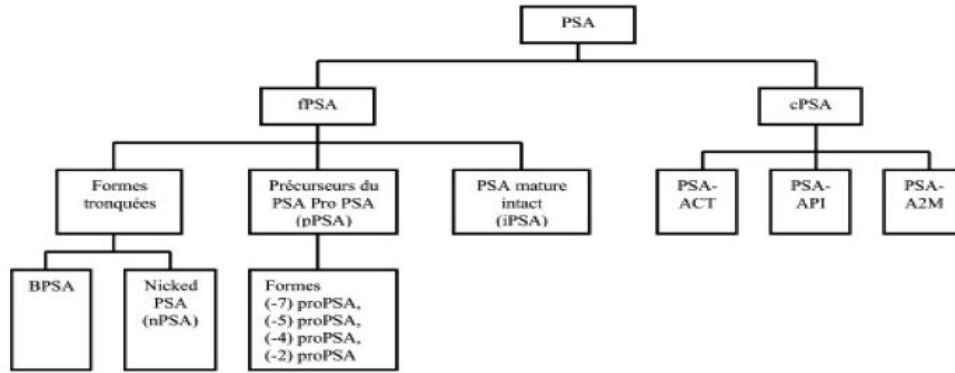


Figure 12: Les formes moléculaires du PSA (23)

5. Biosynthèse :

- L'antigène prostatique spécifique (PSA) est une protéine de 33 KD. Principalement fabriquée par l'épithélium prostatique et la paroi épithéliale des glandes péri-uréthrales. Le PSA a été identifié pour la première fois dans des extraits de tissu prostatique humain en 1970, purifié et caractérisé en 1979, et détecté dans le sérum en 1980. (18)
- Le PSA est une protéine de 237 acides aminés à activité sérine protéase, cette sérine protéase appartient à la famille des Kallitréine tissulaires. Trois Kallitréine tissulaires ont été identifiées chez l'homme : hK1 qui est une Kallitréine pancréatique et rénale, hK2 une Kallitréine glandulaire et hK3 ou PSA ;
- Le séquençage et le clonage du génome humain révèlent un total de 15 gènes codant pour les Kallitréine tissulaires. Ces gènes se situent sur le bras long du chromosome 19 (19q13.2-19q13.4), ils comportent cinq exons de tailles similaires avec 40 à 80 % d'homologie de séquences, ils s'expriment dans différents tissus et sont, pour bon nombre, régulés par les hormones stéroïdiennes. Parmi ces gènes, le gène hK3 produit au moins 15 transcrits de 0,7 à 6,1 Kb dans la prostate. Ces transcrits sont le résultat d'un épissage alternatif des introns et des exons. Le transcrit majeur qui a une taille de 1,6 Kb code pour le PSA. En réalité ce sont huit protéines qui sont synthétisées à partir de ce transcrit : le PSA, le PSA-Tr (PSA tronqué), cinq variants de PSA (PSA-RPs : PSA related peptides), et une protéine sans relation avec le PSA : le PSALM. (19)

Dans un premier temps, ce transcrit majeur est traduit en précurseur inactif : le pré-proPSA constitué de 261 acides aminés. Dans un deuxième temps, celui-ci est clivé au niveau de son extrémité N-terminale en pro-PSA contenant 244 acides aminés, précurseur également inactif.

Enfin, c'est ce pro-PSA qui, suite à un clivage extracellulaire par l'hK2 ou la trypsine du peptide pro-leader de sept acides aminés en position K-terminale situé entre l'arginine en position 7 et l'isoleucine en position 8 qui aboutit à la forme active : le PSA composé de 237 acides aminés. Au niveau structural, on distingue les précurseurs du PSA, qui sont des formes immatures, des dérivés du PSA, qui sont des formes immatures, des dérivés du PSA, considérés des formes matures. (19)

6. Rôle de PSA

Le PSA est une glycoprotéine produite par les glandes prostatiques. Le PSA est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal où il intervient dans la liquéfaction du sperme et facilite le déplacement des spermatozoïdes. On suppose également qu'il aide à dissoudre la glaire cervicale, favorisant l'entrée du sperme. (20)

7. Concentration physiologique

Le PSA est normalement présent dans le sang des hommes à une concentration infime. Les glandes salivaires et mammaires peuvent aussi sécréter du PSA, mais en quantité minime et donc sans influence sur son dosage. La concentration de PSA considérée comme normale est de 4 ng/ml. (21)

8. Densité du PSA :

Benson et al ont introduit le terme de densité de PSA en 1992 pour corriger le PSA en fonction du volume de la prostate puisque le cancer de la prostate libère plus de PSA par unité de volume dans la circulation que l'HBP. La densité de PSA est définie comme étant de taux de PSA total du sérum (ng. /ml.) divisé par le volume de la prostate déterminé par l'échographie transrectale (cc). Idéalement, la densité de PSA pourrait mieux différencier le cancer de la prostate et l'HBP chez les hommes ayant un niveau de PSA intermédiaire (4 à 10 ng. /ml.) et un examen rectal digital normal. Les limites de la densité du PSA incluent sa dépendance à l'examineur pour estimer avec précision le volume de la prostate par échographie transrectale, et le volume estimé de l'HBP n'est pas nécessairement en corrélation avec les niveaux de PSA sérique puisque le rapport épithélium/stroma varie considérablement entre les individus, et seul l'épithélium produit du PSA. Ces limites ont mené à des résultats contradictoires quant à l'utilité de la densité de PSA pour détecter le cancer de la prostate. (18)

E. PATHOLOGIE DE LA PROSTATE :

Les maladies de la prostate se traduisent par plusieurs troubles de la miction, essentiellement la dysurie (gêne lors de la miction) et la pollakiurie (des mictions fréquentes et un volume faible), mais aussi par des brûlures mictionnelles. Une hématurie (l'existence de sang dans l'urine) est également possible.

Les pathologies pouvant toucher la prostate sont diverses :

1. Hypertrophie bénigne de la prostate
2. Inflammation de la prostate
3. Cancer de la prostate

I. Hypertrophie bénigne de la prostate :

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) touche 50% des hommes âgés de plus de 60 ans. Il s'agit d'un processus naturel lié à la prolifération du tissu conjonctif et de l'épithélium glandulaire péri-urétral. Sa prédominance anatomique se développe avec l'Age. Parmi les patients touchés, 15 à 30% sont symptomatiques et provoquent des troubles de la vidange et du stockage vésical. Après l'étape diagnostique, l'intensité des symptômes peut être vérifiée par un score de sévérité : l'International Prostate Score Symptom (IPSS) auquel s'ajoute un item sur la qualité de vie. Son but est aussi de contrôler objectivement l'efficacité du traitement. Les recommandations de la Haute Autorité de santé, de l'European Association of Urology et de l'American Urological Association (HAD 2003, EAU 2001 et AUA 2003) se rejoignent mais ne sont pas consensuelles sur l'établissement du diagnostic positif. Ainsi l'interrogatoire, le toucher rectal (TR), la créatinémie sont clairement demandées à l'inverse de l'échographie et du dosage de PSA.(22)

Des lésions d'hyperplasie bénigne (HBP) se développent d'une manière progressive au sein du tissu glandulaire, et spécifiquement, au niveau de la zone de transition et des glandes péri-urétrales. Ces changements peuvent débuter dès l'âge de 30 ans. Elles intéressent les contingents glandulaire et stromal de la glande à des positions divers si bien qu'elles peuvent intégrer des nodules fibreux, des dilatations glandulaires kystiques et des corps amyloïdes qui conformes à des concrétions intra-canalaires qui se calcifient souvent. Il faut mettre l'accent sur le fait que la présence de calcifications intra-prostatique, en particulier le long de la pseudo-capsule chirurgicale, ne correspond pas à des lésions de prostatite chroniques, mais entre dans le cadre des changements induits par l'HBP. Ces changements sont d'importance variable, symétriques, ou le plus souvent asymétriques, avec un développement souvent multi nodulaire. Sur le plan morphologique, ces changements vont être responsables d'une

hypertrophie des deux lobes de la zone de transition, plus ou moins importante et plus ou moins asymétrique, ainsi que d'une atrophie progressive de la zone centrale et d'une compression progressive de la zone périphérique.(23)

La glande va perdre son aspect relativement ovalaire en coupe transversale et devenir de plus en plus sphérique. La lumière urétrale sera serrée de façon sagittale par les deux lobes de la zone de transition (Fig.13).

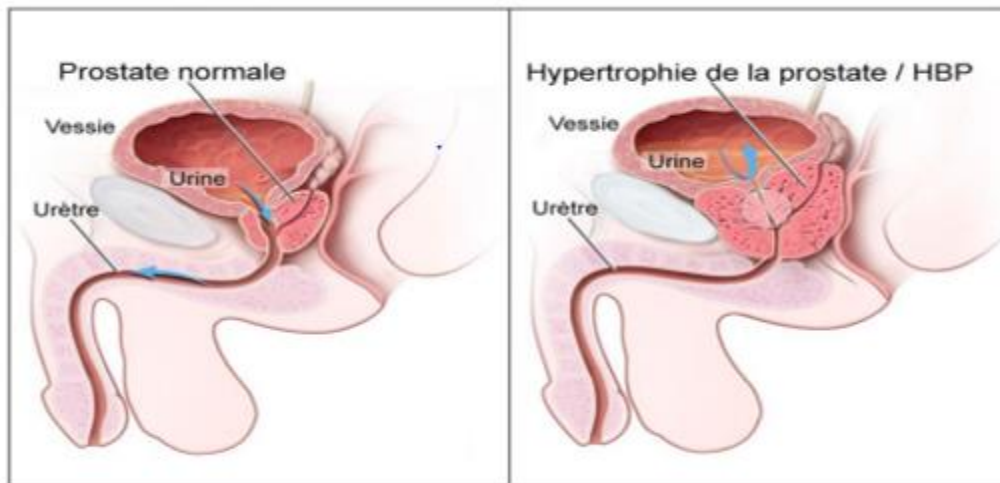


Figure 13 : l'appareil urinaire masculin et à droite HBP (Ugarte, 2014)

La prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) se fait par le médecin généraliste (MG) et 80% des traitements médicamenteux prescrits pour la prise en charge de l'HBP sont par les MG. Couramment le traitement médical, représenté par 3 familles, les extraits de plantes ou la phytothérapie, les α -bloquants et les inhibiteurs de la 5 α -réductase, était auparavant estimé comme uniquement symptomatique, provoquent des risques d'altérations de la vie sexuelle et ne se concevait qu'en monothérapie. De plusieurs études cliniques récentes viennent changer ces certitudes : le traitement médical n'est pas seulement symptomatique, mais capable de modifier l'histoire naturelle de la maladie, en diminuant notamment le risque de rétention aigue d'urine, par ailleurs il peut développer la vie sexuelle et enfin, le fait d'intégrer deux traitements médicaux de différentes classes thérapeutiques semble être supérieur à une monothérapie chez certains patients. En parallèle, la place des techniques instrumentales initialement proposées en alternative au traitement chirurgical classique tend à être mieux définie.

Les résultats avec un long recul de 2 de ces techniques, la thérapie par micro-ondes ou par radiofréquences, ont autorisé d'affirmer leur efficacité mais les place plutôt en alternative au traitement médical. (24)

Les hommes traités ont généralement au moins un test du PSA et une répétition plus intéressante, surtout les plus jeunes. Ils ont aussi une fréquence plus augmentée de biopsies de la prostate. Ceci peut s'exprimer par le suivi ponctuel de ces hommes avec des dosages du PSA itératifs et des valeurs du PSA plus ou moins augmentées liées à l'hyperplasie mais qui peuvent conduire à des biopsies plus fréquentes. Néanmoins, après ces dernières, la fréquence d'hommes avec un CPR pris en charge est plus basse à celle retrouvée chez ceux sans HBP, soit des faux positifs. Un surdiagnostic est donc considérable dans cette sous-population. Néanmoins, il existe un conflit autour d'une association entre HBP et CPR. Des études retrouvent chez les hommes avec une HBP un risque très haut de CPR et de mortalité lié au CPR. Cette association pourrait être exprimée par un réel lien causal, des facteurs de risque ou une pathophysiologie similaire, ou une détection plus souvent du CPR, notamment indolents, chez des patients suivis pour une HBP avec des tests du PSA et des biopsies en cas de doute. (25)

II. Inflammation de la prostate :

La prostate est parfois le lieu d'une inflammation dite prostatite, aigue ou chronique. La forme aigue est une infection bactérienne, alors que la forme chronique est une séquelle de la forme aigue. Le traitement est basé sur la prise d'antibiotiques. L'inflammation prostatique est une observation histopathologie courante ; son association avec la prostatite chronique/ CPPS n'est pas encore complètement définie. On se sait encore moins sur la prostatite inflammatoire asymptomatique associée à l'HBP, au cancer de la prostate et à l'infertilité. Les schémas inflammatoires observés chez les hommes normaux asymptomatiques spécifiques à la prostate et indemnes de maladie n'ont pas été suffisamment étudiés. Il y avait un consensus général des urologues et des pathologistes ayant une expertise et un intérêt dans la prostatite qu'un cadre standardisé accepté pour décrire l'inflammation prostatique histopathologie s'avérera utile dans l'évaluation de ces maladies prostatiques. (26)

III. Cancer de la prostate : (l'ADENOCARCINOME)

Le cancer de la prostate fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre III : Cancer de la Prostate

A. Épidémiologie :

Le cancer de la prostate est l'une des principales causes de décès dans le monde. En 2012, environ 1,1 million d'hommes dans le monde ont été diagnostiqués avec le cancer de prostate.(21)

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus répandu, représentant 16% des cas incidents de tous les cancers et 28% des cas chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas observés en 2011 était de 53917 en Algérie.

Le cancer de la prostate est le cinquième cancer le plus fréquent et la sixième cause de décès chez les hommes en Algérie. L'incidence du cancer chez l'homme n'a fait que croître au cours de la dernière décennie, le cancer de la prostate représentant 10% des cancers masculins en Algérie en 2014. GLOBALCAN estime que les décès dus au cancer de la prostate augmenteront de 28%, ce qui signifie que chaque année, 4000 hommes supplémentaires devraient perdre la vie en 2020, par rapport à 2012. (27)

B. Cancérogénèse :

La physiopathologie du cancer est due essentiellement aux mutations au niveau des gènes d'ADN, et d'autres facteurs, le facteur le plus reconnaissable et ayant un rôle dans le cancer de prostate est la présence d'androgène. (28)

La prostate est totalement dépendante des androgènes testiculaires (notamment la testostérone) pour son croissance et développement et le maintien de son intégrité structurelle et fonctionnelle(29). La prostate à la puberté est plus grande que chez l'enfant, cela correspond à l'augmentation de la testostérone sérique chez l'adultes, la prostate humaine atteinte sa taille adulte normale à l'âge de 18 à 20 ans et arrête par la suite la croissance malgré des taux d'androgènes en circulation soutenue. Cette transition de la croissance prostatique à une phase stable est maintenue par un équilibre de prolifération/ mort cellulaire et elle est contrôlée par la signalisation des récepteurs d'androgènes dans le stroma et l'épithélium.(29)

La testostérone sérique est liée à une protéine de transport spécifique nommée SHBG (Steroid Hormon Binding Globulin). Lorsqu'elle arrive au niveau du cytoplasme des cellules prostatiques, elle est métabolisée par une enzyme : la 5-alpha-réductase. Le métabolite produit est la dihydrotestostérone (DHT), la liaison du ligand (DHT) au récepteur aux androgènes entraîne une modification de la structure de RA, puis sa migration dans le noyau. Une fois dans le noyau, le récepteur va se lier à des séquences de reconnaissances spécifiques nommées ARES au niveau des régions promotrices et d'amplification des gènes cibles codant des protéines qui augmentent la survie et la prolifération cellulaire.(voir Fig.14) (30)

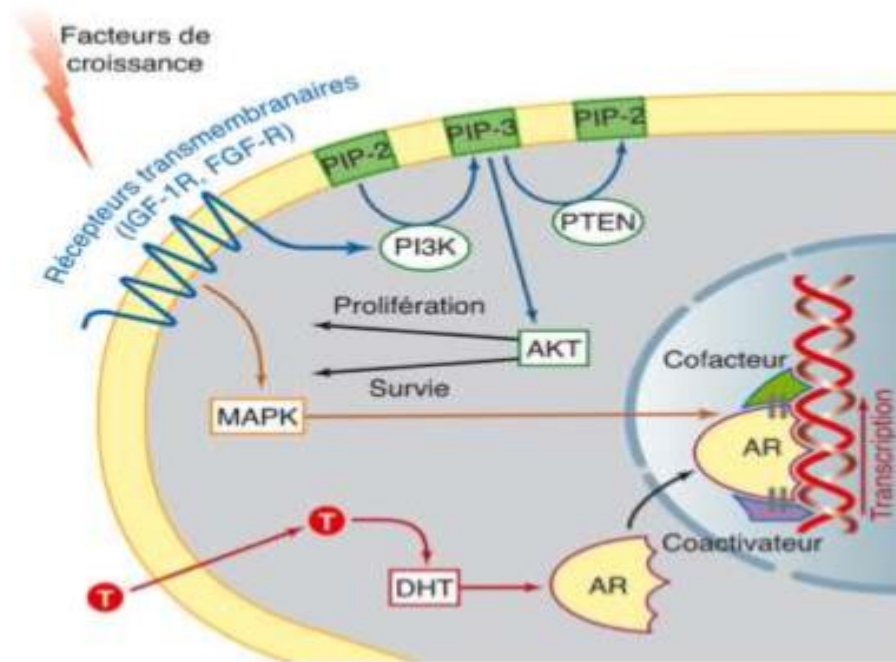


Figure 14: mécanisme de la carcinogénèse dans le cancer de la prostate.

En l'absence d'androgènes, d'autres facteurs « stimulation alternative » peuvent également stimuler le récepteur aux androgènes, ces molécules sont :

- Epidermal Growth factor : c'est un facteur de croissance, par la voie des MAP kinase il stimule le récepteur aux androgènes, par la voie des MAP kinase ;
- Janus Kinase : il est phosphorylé par des interleukines (Il-6 et Il-8 en particulier) ; il stimule le récepteur aux androgènes via un activateur de la transcription (STAT-3) ;
- Une mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN. Il est un homologue de la tensine et de la phosphatase dont la mutation entraîne une augmentation de PIP3 et l'activation d'une cascade de réaction conduisant à augmenter la survie, la croissance et le caractère invasif cellulaire.(31)
- Développement tumoral :

La forme la plus fréquente dans le cancer de prostate est l'adénocarcinome (90%) des cas (32), il est le plus souvent multicentrique, 75% des tumeurs sont localisées dans la zone périphérique « facilement palpable par le toucher rectal », 10% dans la zone de transition « pas sensible au toucher rectal et se diagnostique par biopsie prostatique ».(30)

La capacité d'extension de cancer de la prostate est vaste ; Trois zones sont principalement touchées : la base de la vessie, les ganglions (notamment sacrés et obturateurs) ainsi qu'une extension à distance (très grande fréquence de métastases osseuses).(30)

C. Diagnostic :

La plupart des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé sont asymptomatiques ;

Les seuls symptômes pouvant apparaître sont d'ordre urinaire avec des difficultés à la miction et notamment une pollakiurie.

Le diagnostic du cancer de la prostate est donc clinique et comporte trois examens indispensables qui sont :

- Le toucher rectal ;
- La mesure de la concentration en PSA du sérum ;
- L'échographie transrectale ;
- L'IRM prostatique multiparamétrique ;

1. Clinique :

Toucher rectal :

Le toucher rectal est un examen indolore et cliniquement simple, il donne des informations significatives dans l'évaluation du diagnostic. Le patient doit être positionné en décubitus dorsal les jambes fléchies ou bien en position genupectoral. Le médecin muni d'un gant lubrifié introduit son index au niveau du rectum du patient afin d'évaluer la taille et l'aspect de la prostate.(33)

Il est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total. Un TR suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA. (34)

La plupart des CaPs sont situés dans la zone périphérique et peuvent être détectés par TR lorsque le volume est supérieur à 0,2 ml. Dans environ 18% des cas, le CaP est détecté par le TR suspect, quelle que soit le taux de PSA(34). Un TR suspect chez des patients dont le niveau de PSA est inférieur à 2 ng/ml a une valeur prédictive positive (PPV) de 5 à 30% .(35)

Un TR anormal est associé à un risque accru de grade ISUP plus élevé et constitue une indication pour une biopsie.(36,37)

2. Biologique :

L'antigène prostatique spécifique ou PSA :

Le PSA est une glycoprotéine, caractéristique de l'épithélium prostatique et non du cancer de prostate, mais le risque de ce dernier est augmenté avec la valeur du PSA total.(38)

Le PSA est un marqueur tumoral utilisé en oncologie prostatique depuis 1987, il est utilisé dans toutes les étapes de la prise en charge du cancer de la prostate, et il est souvent utilisé en association au TR. La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer le plus souvent utilisée est 4 ng/ml. Cette valeur seuil permet d'obtenir une sensibilité d'environ 90% et une spécificité d'environ 20 à 30%. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml, 70% des cancers diagnostiqués sont localisés. Un PSA supérieur à 100 ng/ml est le marqueur d'un cancer de prostate avancé localement et à distance, avec une probabilité de métastases osseuses très élevée. (38)

PSA est un meilleur prédicteur du cancer que le TR ou l'échographie transrectale (TRUS). (39)

- **PSA total et libre :**

Environ 70% du PSA sérique total circule sous forme liée aux protéines du sang et 30% sous forme libre. Les tests permettent, soit le dosage du PSA total, soit uniquement ses fractions libre (PSA libre) ou liée (PSA complexé). La forme libre augmente en cas d'hypertrophie bénigne (HBP). La forme liée augmente en cas de cancer.

Le rapport PSA libre/PSA total s'abaisse en cas de cancer.(38)

- **Rapport PSA libre/PSA total :**

Le PSA libre/PSA total (f/t) doit être utilisé avec prudence car il peut être affecté par plusieurs facteurs pré-analytiques et cliniques par exemple :

- L'instabilité du PSA libre à 4°C et à température ambiante ;
- Les caractéristiques variables du dosage et l'HBP concomitante dans les grandes prostate .(40)

Le cancer de la prostate a été détecté par biopsie chez 56% des hommes ayant un taux du PSA de 4 à 10 ng/ml, mais chez seulement 8% des hommes ayant un taux du PSA f/t supérieur à 0,25 ng/ml(41). Une revue systématique comprenant 14 études a révélé une sensibilité combinée de 70% chez les hommes ayant un taux du PSA de 4-10 ng/ml. (42)

Le PSA libre/total n'est d'aucune utilité clinique si le PSA sérique total est supérieur à 10 ng/ml ou pendant le suivi d'un CaP connu. La valeur clinique du PSA f/T est limitée à la lumière des nouveaux tests sérique.

- **Cinétique de PSA**

L'analyse de la cinétique du PSA peut se faire avec deux outils : la vélocité du PSA total (PSAV) en cas d'évolution linéaire et le temps de doublement du PSA (PSADT) qui s'applique en cas d'évolution exponentielle.

La vélocité du PSA :

Carter et al. ont introduit le concept de la vélocité du PSA en 1992 pour améliorer la capacité du PSA à détecter le cancer de la prostate. La vélocité du PSA permet de suivre l'évolution du PSA dans le temps, ce qui permet de mesurer longitudinalement les niveaux de PSA. Et il y avait une plus grande vitesse du PSA dans leur étude originale.(18)

Les changements ont été identifiés chez les hommes avec et sans cancer de la prostate 5 ans avant le diagnostic. Des différences de vélocité significatives entre les hommes atteints de cancer et d'HBP ont pu être détectées jusqu'à 9 ans avant le diagnostic du cancer de la prostate.

La vélocité du PSA est calculée par l'équation :

$\frac{1}{2} * ([PSA2 - PSA1 / \text{temps, en années}] + [PSA3 - PSA2 / \text{temps2, en années}])$, où PSA1 est égal au premier dosage, PSA2 au deuxième et PSA3 au troisième dosage du PSA sérique. Il faut obtenir au moins trois mesures du taux de PSA sur une période de deux ans ou à au moins 12 à 18 mois d'intervalle pour obtenir un avantage maximal à l'aide des mesures de la vélocité.(18)

Calcul du temps de doublement du PSA :

Le PSADT correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA est l'inverse du PSADT). L'analyse des courbes d'évolution du PSA suivant la pathologie étudiée est donc importante. (43)

Il existe trois méthodes publiées de calcul du PSADT. Elles reposent sur l'équation suivante :

$$PSA(t) = PSA(0) e^{kt}.$$

Dans cette formule, PSA (0) est le PSA dosé au temps 0, K le taux de croissance calculé, constant (pente) et le temps. La transformation logarithmique de cette formule (le logarithme népérien ou en base 10 peut être utilisé tant que le même sert à tout le calcul) aboutit à une droite de pente K passant par l'axe des ordonnées au point PSA (0), dont l'équation est la suivante : **$Ln(PSA) = PSA(0) + PSA(1) t$** . La pente K de cette droite exprime la vitesse de croissance du PSA .(43)

La méthode la plus classique de calcul n'utilise que le premier et le dernier point de la série et la pente qui les relie. La formule simplifiée est alors **$PSADT = [Ln(2) * IT] / [Ln(PSA final) - Ln(PSA initial)]$** , où IT est l'intervalle de temps qui sépare la mesure du PSA final et initial. (43)

Une deuxième méthode publiée utilise la pente qui passe par tous les points de la série lorsque plus de deux valeurs sont utilisées, le calcul nécessite l'utilisation d'un logiciel.(43)

Les résultats des deux méthodes sont comparables, même si pour certains, l'utilisation de tous les points diminue la variabilité du PSADT en prenant en compte la tendance globale de la croissance du PSA.

Enfin, une méthode plus récente permet de calculer le PSADT d'une série présentant deux pentes différents. Cette méthode trouve une application par exemple lorsque l'on mesure le PSA avant, pendant et après un traitement agissant sur la prostate. Le modèle de régression appliqué est alors plus compliqué et prend en compte le temps $t(0)$ du traitement. Elle nécessite l'utilisation de logiciels adaptés.(43)

Dans le cadre de la pathologie cancéreuse où le PSADT est souvent long, certains auteurs préconisent de n'utiliser que des valeurs de PSA mesurées à au moins 3 semaines d'intervalles avec une élévation d'au moins 0,4 ng/ml entre les lectures, en utilisant au moins 3 valeurs de PSA. L'unité de temps est habituellement le mois en ce qui concerne la pathologie cancéreuse, alors qu'elle serait plutôt le jour dans le cadre de la pathologie inflammatoire de la prostate. (43)

- Test d'urine : Marqueur PCA3/selectMDX/Mi score prostatique (MiPS)/ExoDX :

Le gène 3 du cancer de la prostate (PCA3) est un biomarqueur de microARN (ARNm) non codant, spécifique à la prostate, qui est détectable dans les sédiments urinaires obtenus après trois coups de message prostatique pendant l'ERD. Le test urinaire Progenza disponible dans le commerce pour le PCA3, ce dernier est supérieur au PSA total et %fPSA pour la détection du CaP chez les hommes ayant un PSA élevé car il montre des augmentations significatives de l'aire sous la courbe caractéristique récepteur-opérateur (AUC) pour les biopsies positives.(44)

Le score PCA3 augmente avec le volume de cancer, mais il existe des données contradictoires quant à savoir s'il prédit indépendamment le grade ISUP. (45)

Actuellement, le test Progenza est principalement indiqué pour déterminer si une nouvelle biopsie est nécessaire après une biopsie initialement négative, mais son efficacité clinique à cette fin est incertaine(46). Wei et al. ont montré une sensibilité de 42% à un seuil de 60 dans le cadre d'une biopsie primaire avec une spécificité élevée (91%) et un PPV de 80%, ce qui suggère que le test peut être utilisé dans le cadre d'une biopsie primaire. (47)

Le test selectMDX est basé sur l'isolement de biomarqueurs ARNm dans l'urine. La présence des niveaux d'ARNm HOXC6 et DLX1 (2 gènes liés au cancer de la prostate) est évaluée pour fournir une estimation du risque à la fois de présence de CaP sur la biopsie et de présence de cancer à haut risque.(48)

La fusion TMPRSS2-ERG, c'est une fusion de la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) et du gène ERG peut être détectée dans 50% des CaP (48). Lorsque la détection de la TMPRSS2-ERG dans l'urine a été ajoutée à l'expression du PCA3 et au score sérique du PSA (Mi-Prostate Score urine test [MiPS]), la prédiction du cancer s'est améliorée. (49)

Les exosomes sécrétées par les cellules cancéreuses peuvent contenir des ARNm permettant de diagnostiquer les CaP de haut grade.(50,51) L'utilisation du test ExoDx Prostate IntelliScore (EPI) pour les exosomes urinaires a permis d'éviter 27% des biopsies inutiles par rapport aux soins standard. Cependant, actuellement, le MiPS-Score et le test ExoDx sont tous les deux considérés comme expérimentaux.

3. Radiologique :

a) Echographie transrectale :

L'échographie est moins sensible et moins spécifique que les autres imageries pour la détection du cancer de la prostate. Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension ; elle est utilisée pour l'évaluation du volume de la prostate, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies. L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie permettraient de sensibiliser les prélèvements et d'augmenter la rentabilité de l'échographie mais ces techniques sont en cour d'évaluation et ne sont pas recommandés en routine.(2)

b) TDM :

Le scanner est actuellement supplanté par l'IRM en cas de maladie localisée, dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM ; En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales.(2)

L'examen tomodensitométrie (TDM) est classiquement recommandé pour la détection d'une extension ganglionnaire chez les patients de risque intermédiaire (PSA compris entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 ou stade T2b) ou élevé (PSA >20 ng/ml ou score se Gleason 8,9,10 ou stade clinique T2c) de D'Amico. Les critères sémiologiques principaux sont la taille (8mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Le scanner est maintenant supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire ; il reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker). Avec l'IRM, le bilan d'extension ganglionnaire se fait dans le même temps que l'étude prostatique avec une étude des

chaîne iliaques jusqu'à la bifurcation. Les critères sémiologiques principaux sont les mêmes qu'en tomographie assistée par ordinateur avec une sensibilité de 39% et une spécificité de 82%. (52)

c) IRM prostatique multiparamétrique :

L'IRM prostatique permet la détection, la localisation, l'estimation du volume des foyers tumoraux et le bilan d'extension du cancer de la prostate.

Technique :

L'IRM prostatique peut être effectuée à 1,5 Tesla ou à 3 Tesla. Elle doit être multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) et des séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion (à haute valeur de $b \geq 1400$).

L'examen peut être effectué avec une antenne endorectale, avec une antenne externe, ou en couplant ces deux antennes. Une préparation rectale est indispensable pour obtenir une vacuité rectale. Une injection d'un antispasmodique est également possible. (2)

Interprétation :

Le compte rendu doit être détaillé avec :

- Volume prostatique ;
- La description de chacune des zones cibles ou suspectes, identifiée et analysée de façon objective, avec la dernière version du score PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) disponible, et subjective (Likert) avec une échelle de suspicion allant de 1 à 5 (1 normal, 2 probablement normal, 3 équivoques ou douteux, 4 suspects et 5 très suspect) ;
- Le bilan d'extension locorégional (ce qui peut poser un problème dans le cas où l'IRM est effectuée avant une première série de biopsies, puisque le diagnostic de cancer n'a pas été posé) ;
- un schéma standardisé reprenant les cibles avec leur localisation et leur score de suspicion et idéalement une planche résumée.(2)

La performance de l'IRM :

La performance de l'IRM-mp dépend de l'agressivité tumorale et du volume tumoral avec une très bonne sensibilité pour les scores ISUP2 ou plus (Gleason ≥ 7). Les cancers de petit volume inférieur à 1 cm³ et bien différenciés (score de Gleason ≤ 6) sont plus difficiles à détecter. Sa valeur prédictive négative est proche de 90% pour la détection d'une lésion dite cliniquement significative (Gleason ≥ 7 '3+4', longueur tumorale de 6 mm)(2)

Détection du cancer :

Place de l'IRM avant les biopsies :

- Les biopsies ciblées sur les anomalies à l'IRM permettent de détecter plus de lésions significatives avec une meilleure estimation de la longueur tumorale et du score de Gleason.
- L'IRM avant la première série de biopsie permet d'augmenter le taux de détection des cancers cliniquement significatifs.

En cas d'IRM normale, devant une suspicion de cancer, les biopsies systématiques restent indiquées. En cas d'IRM positive, définie par une lésion de score PIRADS ≥ 3 , des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées (Fig.15).(2)

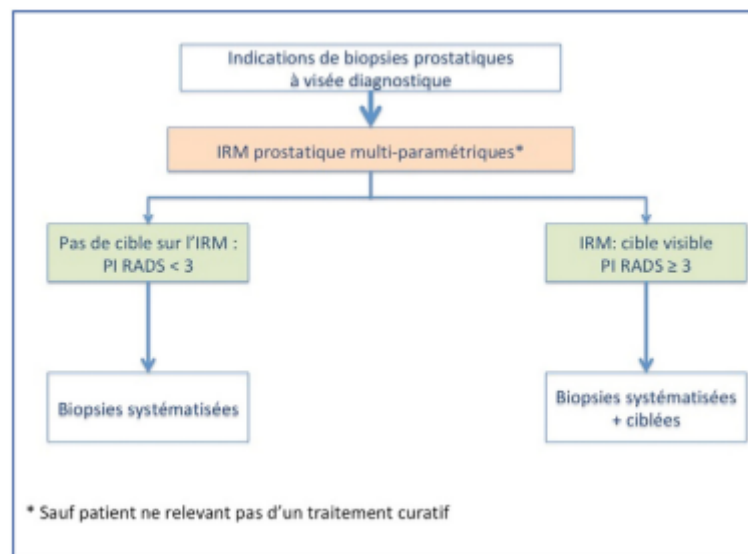


Figure 15: stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif

4. Biopsies :

La nécessité d'une biopsie de la prostate est basée sur le niveau de PSA et/ou un TR suspect et/ou une imagerie. L'âge, la comorbidité potentielle et les conséquences thérapeutiques doivent également être pris en compte et discutés au préalable. La stratification des risques est un outil potentiel pour réduire les biopsies inutiles.(53)

Une élévation limitée du taux de PSA ne devrait pas, à elle seule, entraîner une biopsie immédiate. Le niveau de PSA doit être vérifié après quelques semaines, dans le même laboratoire, en utilisant le même test dans des conditions standardisées (pas d'éjaculation, de manipulations et d'infections urinaires).(54,55)

La biopsie guidée par échographie est désormais la norme de soins. La biopsie de la prostate est effectuée par l'approche transrectale ou transpérinéale.(56)

- **Bilan prébiopsies :**

Il y'a un double objectif pour cette étape :

- 1) Information du patient : doit être préalable à la réalisation des biopsies et doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation et les complications éventuelles des biopsies.
- 2) Diminuer le risque de complications :

La recherche de facteurs de risque de complication :

- Allergiques (latex, lidocaïne, antiseptiques, antibiotiques)
- Hémorragiques (troubles innés ou acquis de la coagulation par prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires)
 - Infectieuses (antécédents de prostatites, infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital, facteurs de risque de résistance aux quinolones) repose sur l'interrogatoire.(2)

Antibioprophylaxie :

Une antibioprofylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques, les Fluoroquinolones systémiques sont des molécules de choix pour la prophylaxie, (Ofloxacin 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la biopsie.

Le traitement alternatif en cas d'allergie, d'intolérance ou de résistance aux quinolones est la Ceftriaxone. (2)

Anesthésie :

Une anesthésie locale par bloc périprostatique de lidocaïne à 1% est recommandée. L'instillation intrarectale de gel anesthésiant est moins efficace que le bloc périprostatique. L'analgésie au MEOPA est possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé.

La voie endorectale échoguidée avec l'utilisation d'une aiguilles 22 G est la technique de choix pour la réalisation de l'acte.(2)

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de

pathologie anorectale, voie d'abord périnéale. Les facteurs ayant fait décider d'une anesthésie générale ou locorégionale doivent être précisés dans le dossier médical. (2)

Biopsies initiales :

Le schéma standard de 12 prélèvements est recommandé en l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. Si le volume de prostate est inférieur à 40 à 50 cm^3 , les deux biopsies médio-lobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies).(2)

En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie échographie ou IRM, des biopsies ciblées complémentaires doivent être réalisées.

En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de glande , deux prélèvements sont suffisant pour chaque lobe (accord professionnel) (2)

Deuxième série de biopsies :

Une deuxième série de biopsies prostatique peut être indiquée en cas de suspicion persistante de cancer de prostate après première série de biopsies négative.(2)

Les indications pour une deuxième série de biopsie sont en fonction du résultat de la première série (Tableau 1) :

Tableau I : les indications de la deuxième série de biopsie (2)

Résultats d'une première série de biopsie	Deuxième série de biopsies
Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP)	Indiquée
Lésions isolées de carcinome intra-ductal	Indiquée
Lésion de PIN de haut grade étendues (≥ 3 biopsies)	Indiquée
Lésion isolée de PIN de haut grade sur une ou deux biopsies	Non-indiquée

PIN : prostatic intraepithelial neoplasia.

Biopsies ciblées :

Les biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM sont réalisées par l'échographie (l'examen de référence), ou par un guidage visuel (repérage cognitif) ou par des techniques de fusion d'images IRM-échographie.

Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles, nécessitent un matériel spécifique, une IRM interventionnelle dédiée, et il n'est pas proposées en routine à cause de coût et de disponibilité. (2)

Biopsies des vésicules séminales :

Les biopsies peuvent être réalisées en cas de cible IRM, si le résultat est susceptible de modifier l'attitude thérapeutique ; Les indications de biopsies des vésicules séminales sont réduites du fait de la performance de l'IRM pour le bilan local. (2)

Complications :

Les complications majoritaires nécessitant une hospitalisation après biopsies prostatique sont représentées par les infections urinaires symptomatiques, leur fréquence est d'environ 5%, avec 3% d'infections fébriles. La prise en charge par bi-antibiothérapie par voie parentérale associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside.

Les autres complications sont représentées par :

- Hémospermie avec fréquence de 37%
- Majoration des SBAU avec fréquence de 25%
- Hématurie macroscopique avec fréquence de 23%
- Rectorragie avec fréquence de 3%
- Infections fébriles avec fréquence de 3%
- Epididymite avec fréquence de 0.7%
- Hématurie nécessitant une hospitalisation avec fréquence de 0.4 %
- Rétention aigue d'urines avec fréquence de 0.2% (2)

• Anatomopathologie :

Score de Gleason :

Le système de Grading défini par Gleason en 1966 comporte 5 grades (de 1 à 5) dont la somme définit 9 scores de 2 à 10. Ce système de Grading a été revu lors des conférences de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology), en 2005 puis en 2014 (tableau.2). (2)

- Le grade 1 est quasiment identique à la prostate saine
- Le grade 5 témoigne une destruction complète de la glande.

Lorsque plusieurs grades tumoraux sont retrouvés au sein de la glande, le score est calculé par la réalisation de la somme des deux scores les plus fréquents.(33)

Tableau II : groupes pronostiques de la classification ISUP 2016. (2)

Tableau 2 : ISUP 2016	Groupes pronostiques de la classification
Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6(3+3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4+4, 3+3, ou 5+3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

Il est un score histo-pronostique qui caractérise le degré de différenciation de la tumeur et constitue un facteur pronostique essentiel dans la prise en charge du cancer de la prostate. En fait, il coexiste au sein de la glande prostatique plusieurs foyers tumoraux d'évolution différente et à des stades de différenciation pouvant être différents (fig.16). Le score est obtenu en additionnant les deux grades histologiques allant de 1 à 5, les plus représentés de la tumeur (Fig.17). UN consensus parmi les anatomopathologistes a été établi pour déterminer que sur des biopsies, ce score devait être de 6 à 10. (32)

Score de 6 : cancer de la prostate bien différencié avec un bon pronostic ;

Score de 7 : cancer de la prostate modérément différencié qui peut être reclassé sous deux formes : 3 + 4 et 4 + 3 avec une agressivité différente. Le 3+ 4 étant moins agressif qu'un 4 + 3 ;

Score de 8 à 10 : cancer de la prostate peu différencié avec un mauvais pronostic .(32)

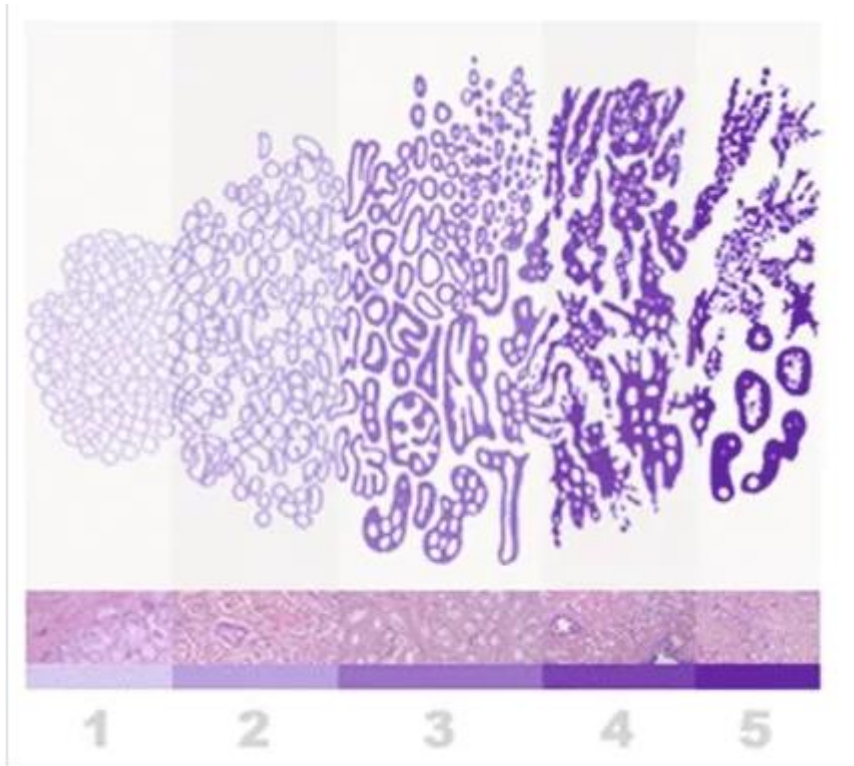


Figure 16: Aspect de la glande prostatique selon sa différenciation. (40)

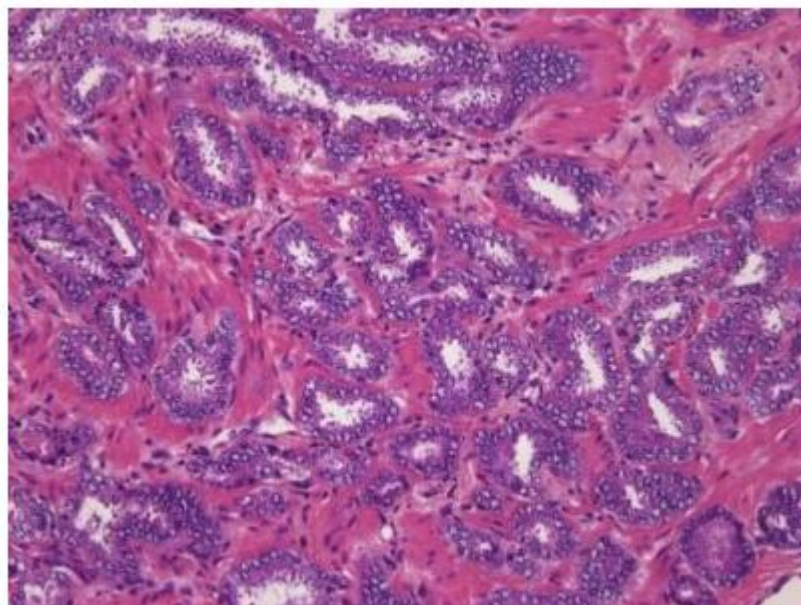


Figure 17: Score de Gleason 6 (3+3). (40)

1) **Bilan d'extension :**

Stade-T :

L'échographie transrectale (TRUS)

L'échographie transrectale n'est pas plus précise que le TR pour prédire les maladies liées prostate.(57) Certaines études monocentriques ont fait état de bons résultats dans la stadification locale de CaP à l'aide du 3D TRUS ou du Doppler couleur, mais ces bons résultats n'ont pas été confirmés par des études à grande échelle. (58,59)

L'IRM multiparamétrique (mpMRI) :

L'imagerie pondérée en T2 reste la méthode la plus utile pour la détermination de la position du locT sur mpMRI. À 1.5 Tesla, le mpMRI a une bonne spécificité mais une faible sensibilité pour détecter les stades T3. Les données regroupées d'une méta-analyse pour l'extension extra prostatique (EPE), l'IVS (stade 5) et le stade T3 globale ont montré une sensibilité et une spécificité de 0,57 (IC 95% : 0.49-0.64) et 0.91 (IC 95% :0.88-0.93), 0.58 (IC 95% : 0.47-0.68) et 0,96 (IC 95% : 0.95-0.97), et 0.61 (IC 95% : 0.54-0.67) et 0.88 (IC 95% : 0.85-0.91),respectivement. (60)

L'IRM multiparamétrique ne peut pas détecter l'EPE microscopique. Sa sensibilité augmente avec le rayon d'extension dans la graisse péri prostatique(61)

L'utilisation d'un champ élevé (3 Tesla) ou de l'imagerie fonctionnelle en plus de l'imagerie pondérée T2 (T2WI) améliore la sensibilité pour la détection de l'EPE ou du SVI.(60)

L'IRM multiparamétrique n'est pas recommandée pour la stadification locale chez les patients à faible risque. Cependant, il peut l'utiliser pour la planification du traitement.(62)

2- **Stade- N :**

La tomographie assistée par ordinateur (CT) et l'imagerie par résonance magnétique

La tomographie abdominale et l'IRM pondérée T1-T2 évaluent indirectement l'invasion nodale en utilisant le diamètre et la morphologie du ganglion lymphatique (LN). Cependant, la taille des LN non métastatiques varie considérablement et peut chevaucher la taille des métastases des LN.

Généralement, les LN dont l'axe court est > 8 mm dans le bassin et > 10 mm en dehors du bassin sont considérés comme malignes. L'abaissement de ces seuils améliore la sensibilité mais diminue la spécificité. Par conséquent, le seul de taille idéale reste flou.(39)La sensibilité de la tomographie calculée et de l'IRM est inférieure à 40% (40). Sur 4264 patients, dont 15,3% avaient une LN positive

au moment du diagnostic, la tomodensitométrie n'était positive que chez 2,5% des patients examinés. (41)

Dans une base de données multicentrique de 1091 patients qui ont subi une dissection pelvienne de ganglion lymphatique, la sensibilité et la spécificité du scanner étaient respectivement de 8,8% et 98%. (42)

La détection de l'invasion microscopique du ganglion par la tomodensitométrie (CT) est < 1% chez les patients présentant un cancer de grade ISUP < 4, un taux de PSA < 20 ng/ml ou une maladie localisée. (43)

L'IRM pondérée par la diffusion peut détecter des métastases dans les ganglions de taille normale, mais une IRM négative pondérée par la diffusion ne peut pas exclure la présence de métastases du ganglion lymphatique. (44,45)

TEP/CT à la choline

Dans une méta-analyse portant sur 609 patients, la sensibilité et la spécificité combinées de la PET/CT (Positron emission tomography/computed tomography) à la choline pour les métastases pelviennes de la LN étaient respectivement de 62% (IC à 95 : 51-66%) et 92% (IC à 95% : 89-94%). (45)

La sensibilité de la TEP/TDM à la choline passe à 50% chez les patients à haut risque et à 71% chez les patients à très haut risque, dans les deux cas dépassant la scanner avec renforcement du contraste. (46)

Cependant, les comparaisons entre la TEP/TDM à la choline et l'IRM pondérée par la diffusion ont donné des résultats contradictoires, la sensibilité de la TEP/TDM étant supérieure (47), similaire (48) ou inférieure (49) à celle de l'IRM pondérée par la diffusion.

En raison de sa faible sensibilité, la PET/CT à la choline n'atteint pas une précision diagnostique cliniquement acceptable pour la détection des métastases LN.

2.3. PET/CT à base d'antigène membranaire spécifique de la prostate

La tomographie par émission de positrons (PET)/CT à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) marqué au ⁶⁸Ga ou au ¹⁸F est de plus en plus utilisée, car elle offre un excellent rapport contraste/bruit, améliorant ainsi la détectabilité des lésions. Le PSMA est également une cible intéressante en raison de sa spécificité pour le tissu prostatique, même si l'expression de PSMA dans d'autres malignités non statiques, la sarcoïdose ou les maladies osseuses bénignes, peut entraîner des résultats faux positifs accidentels. (50,53)

L'évaluation récente de PSMA PET/CT a montré la sensibilité prometteuse pour la participation de ganglion lymphatique (LN), suggérant également que cette modalité puisse avoir un impact sur la prise de décision clinique. A partir d'une méta-analyse de 37 articles, une analyse de sous-groupe de

13 études a été réalisée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avant la thérapie définitive, en utilisant la corrélation histologique comme norme de référence. La capacité prédictive de l'imagerie PSMA-PET pour la mise en scène primaire a été dérivée de 5 études. Sur une analyse par ganglion lymphatique (LN), la sensibilité et la spécificité mises en commun étaient respectivement de 75% et de 99%. Sur une analyse par patient, la sensibilité et la spécificité mises en commun étaient respectivement de 77% et 97%. (54)

Une autre validation prospective et multicentrique de 68Ga PSMA PET/CT chez les patients atteints de CaP nouvellement diagnostiqué et de résultats négatifs de la scintigraphie osseuse a été récemment publiée.

Dans 103 patients admissibles présentant un risque accru de LN métastatique avant la chirurgie, 97 eLND ont été exécutés, ayant pour résultat l'indentification de 85 métastases de LN dans 41 patients (42,3%). La tomographie par émission de positrons était positive chez 17 patients, ce qui a donné une sensibilité et une spécificité par patient de 41,5% (IC à 95 %: 26,7-57,8) et 90,9% (IC à 95% : 79,3-96-6), respectivement un changement de traitement est intervenu chez 12,6% des patients .(55)

L'antigène spécifique de la prostate peut être un prédicteur d'une PET PSMA positive. Dans l'étude de cohorte de stratification primaire de la méta-analyse, cependant, seulement 4 études ont rapporté OSMA PET –positivité basée sur la valeur de PSA, n'offrant aucune estimation robuste de positivité. L'absorption de traceur est également influencée par la note ISUP et le niveau de PSA. Dans une série de 90 patients atteints de CaP primaire, les tumeurs dont la teneur en ISUP se situe entre 1 et 3 ont montré une absorption significativement plus faible de traceur que les tumeurs ayant un grade ISUP >4. De même, les patients présentant des niveaux de PSA > 10ng/ml ont montré une absorption significativement plus élevée que ceux avec des niveaux de PSA < 10 ng/ml .(56)

Une comparaison entre la PET/CT PSMA et mpMRI a récemment été effectuée dans le cadre d'une revue systématique et d'une méta-analyse. Le 68Ga- s'est avéré plus sensible et d'une spécificité comparable pour la stratification des métastases LN préopératoires dans les CaP à risque intermédiaire et élevé. La sensibilité et la spécificité combinées de la PET 68Ga-PSMA étaient respectivement de 0,65(IC 95% : 0,49-0,79) et 0,94(IC 95% : 0,88-0,97), tandis que les valeurs correspondantes de l'IRM étaient de 0,41 (IC 95% : 0,26-0,57) et 0,92(IC 95% : 0,86-0,95). La PET 68Ga-PSMA était potentiellement une modalité d'imagerie plus efficace et plus appropriée pour prédire la métastase du LN avant l'opération, comme l'indique l'aire sous la courbe SROC (symmetric receiver-operating characteristic). Un autre essai prospectif a rapporté une sensibilité

supérieure de la PET/CT PSMA par rapport à l'IRM pour la stratification nodale de 36 patients à haut risque de CaP. (57)

Par conséquent, la PET/CT PSMA présente une plus grande sensibilité pour les métastases LN par rapport à la mpMRI

3. Stade-M :

3.1. Scintigraphie osseuse

la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc a été la méthode la plus utilisée pour évaluer les métastases osseuses du CaP. Une récente méta-analyse a montré une sensibilité et une spécificité combinées de 79% (IC 95% : 73-83%) et 82 % (IC 95% : 78-85 %) à l'échelle des patients et 59 % (IC 95% : 55-63) et 75% (IC 95% : 71-79%) au niveau des lésions(63). Le rendement du diagnostic par scintigraphie osseuse est influencé de manière significative par le taux de PSA, le stade clinique et le grade ISUP de la tumeur. Ces trois facteurs ont été les seuls prédicteurs indépendants de la positivité de la scintigraphie osseuse dans une étude portant sur 853 patients.(64)

la scintigraphie osseuse doit être réalisée chez les patients symptomatiques, indépendamment du taux de PSA, du grade ISUP ou du stade clinique.(65)

3.2 PET et PET/CT au fluorure, PET/CT à la choline et IRM

La PET ou la PET/CT au fluorure de sodium ^{18}F (^{18}F -NaF) présente une spécificité similaire et une sensibilité supérieure à la scintigraphie osseuse(66,67). Cependant, contrairement à la la PET/CT à la choline, la PET au ^{18}F -NaF ne détecte pas les métastase de LN et est moins rentable que la scintigraphie osseuse. (68)

LIRM axial et l'IRM du corps entier pondérée par diffusion sont plus sensible que la scintigraphie osseuse et la radiographie conventionnelle ciblée pour détecter les métastases osseuses dans les CaP à haut risque(69,70). Une méta- analyse a montré que l'IRM est plus sensible que la PET/CT à la choline et la scintigraphie osseuse pour détecter les métastases osseuse par patient, bien que la PET/CT à la choline ait la plus grande spécificité.(63)

IL est à noter que la PET/CT à la choline et l'IRM pondérée par la diffusion peuvent également détecter les métastases viscérales.

La scintigraphie osseuse et la PET/CT ^{18}F -NaF n'évaluent que la présence de métastases osseuses.

3.3 PET/CT à base d'antigènes membranaires spécifiques à la prostate (PSMA)

Il y a de plus en plus de preuves de performances du 68Ga-PSMA PET/CT dans la mise en scène initiale. Une revue systématique récente comprenant 12 études et portant sur un total de 322 patients a fait état d'une grande variation de sensibilité (sensibilité médiane de 33 à 99% pour l'analyse par lésion de 33 à 92%, et pour l'analyse par patient, de 66 à 91 %), avec une bonne spécificité (par lésion de 82 à 100%, et par patient de 67 à 99%), la plupart des études démontrant des taux de détection accrus par rapport aux modalités d'imagerie conventionnelles (scintigraphie osseuse et tomodensitométrie).(65)

Bilan d'extension selon D'Amico :

Le bilan d'extension dépend au groupe d'Amico (Fig.18) :

Dans le groupe à faible risque de la classification d'Amico l'IRM est optionnelle pour rechercher un franchissement capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales ou des adénopathies ilio-obturatrices.

Dans le groupe à haut risque ou intermédiaire le scanner et la scintigraphie osseuse sont recommandés pour le but de rechercher des métastases (ganglionnaire, hépatique, osseuse).(66)

Groupes pronostiques ¹		Cancers localisés – Classification de D'Amico ² : risque de récurrence			Tumeur localement avancée	Stade métastatique
		Faible	Intermédiaire	Haut		
Critères pronostiques	TNM	T1, T2a	T2b	T2c, T3a	T3b, T4	N+ et/ou M+
	Gleason	≤ 6	7	≥ 8		-
	PSA	< 10	10–20	> 20		
Bilan d'extension		IRM pelvienne optionnelle	IRM pelvienne recommandée		Scanner abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse	

Figure 18: bilan d'extension (76)

D. Classification :

- **Classification d'Amico :**

La classification d'Amico permet de classer les tumeurs en fonction de leur risque de progression, en trois groupes :

- Risque faible : PSA < 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique T1c ou T2a ;
- Risque intermédiaire : PSA compris entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 ou stade T2b ;
- Risque élevé : PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.(33)

- **Classification TNM :**

La classification TNM est un système international, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952, pour classer les cancers en fonction de leur extension anatomique. Plusieurs révisions ont été publiées, la dernière en date étant la huitième édition en 2017.(31)

T : Tumeur primitive :

- T0 : Absence de tumeur
- T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie ;
T1a : inférieur à 5% du tissu réséqué et score de Gleason 6 ;
T1b : supérieur à 5% du tissu réséqué et score de Gleason 7 ;
T1c : découvert par élévation du PSA et réalisation de biopsies ;
Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) :
- T2 : 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 ;
Extension au-delà de la capsule :
- T3 : T3a : extension extra-capsulaire ;
T3b : extension aux vésicules séminales ;

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

N : Ganglion régionaux : (32)

- Nx : Ganglions régionaux non évalués ;
- N0 : Absence de métastase ganglionnaire ;
- N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s) ;
 - N1mi : métastase ganglionnaire inférieur à 0.2 cm ;

M : Métastase :

- M0 : Absence de métastase à distance ;
- M1 : Métastase à distance ;
 - M1a : Ganglions no régionaux ;
 - M1b : Os ;
 - M1c : Autre sites

Classification pathologique « pTNM » :

- pT0 : Aucune tumeur identifiée après prostatectomie totale ;
- pT2 : tumeur limité à la prostate, quelle que soit sa localisation ;
- pT3 : tumeur s'étendant au-delà de la prostate ;
 - pT3a : extension extraprostatique uni ou bilatérale inclus le col de la vessie ;
 - pT3b : invasion des vésicules séminales uni ou bilatérales ;
- pT4 : invasion des structures autres que les vésicules séminale (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne).

R : Reliquat tumoral post-opératoire : (71)

- Rx : marges d'exérèse non évaluées ;
- R0 : marges d'exérèse négatives ;
- R1 : atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue).

E. Traitement :

1. Introduction :

La prise en charge du cancer de la prostate est multidisciplinaire, et doit être discutée avec le patient, nécessite la prise en compte du stade de la maladie, l'espérance de vie du patient et le choix du patient.

Evaluation de l'espérance de vie :

L'évaluation de l'espérance de vie et de l'état de santé est importante pour la prise de décision clinique en matière de dépistage, de diagnostic et de traitement des cancers de la prostate. Le CaP est fréquent chez les hommes âgés, le moyen de 68 ans .(67,68)

Les patients appartenus au groupe intermédiaire et haut risque sont ceux qui bénéficient de plus d'un traitement actif, et d'une survie longue. La prise en charge des maladies localisées nécessite une espérance de vie supérieure à 10 ans afin d'obtenir un bénéfice thérapeutique.(69)

2. Bilan préthérapeutique :

Evaluation à effectuer avant de prescrire un traitement hormonal :

Clinique :

Interrogatoire sur :

- ✓ Facteurs de risque cardiovasculaires ;
- ✓ Pression artérielle ;
- ✓ Facteurs de risque de chute ;
- ✓ Facteurs d'ostéoporose ;
- ✓ Évaluation onco-gériatrique ;
- ✓ Trouble de l'humeur (mini-GDS) ;
- ✓ Trouble de la sexualité (Urolife) ;
- ✓ Poids taille périmètre abdominal et IMC ;
- ✓ Évaluation de l'état dentaire

Paraclinique :

- ✓ Glycémie à jeun Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDH-Chol, LDL-Chol) ;
- ✓ Vitamine D ;
- ✓ Ostéodensitométrie.(1)

3. Moyens thérapeutiques :

Différentes modalités thérapeutiques existe sont :

1) Traitements différés : surveillance active et abstention thérapeutique

a. Abstention thérapeutique (Watchfull Waiting)

Cette méthode consiste à n'instaurer aucun traitement jusqu'au moment de l'apparition des symptômes. Cette méthode ne s'applique que chez des patients au stade asymptomatique et en cas de tumeur à faible risque évolutif, ainsi que chez des patients présentant une espérance de vie inférieure à dix ans. En effet, un traitement immédiat n'est pas toujours nécessaire du fait de l'évolution souvent lente de la maladie. (2)

b. Surveillance active :

Une stratégie de traitement différé appelée surveillance active a été utilisée par les cliniciens comme approche pour gérer le cancer de la prostate à faible risque (cancer latents) pour résoudre le problème du traitement excessif. La surveillance active comprend des dosages du Marqueur PSA en série, des examens physiques et biopsies de la prostate répétées pour surveiller la présence d'une maladie agressive occulte ou la progression vers un phénotype plus communément associé aux métastases et à la mortalité. (9)

Les études de cohortes de patients ayant un cancer de prostate localisé non traité dont les score de Gleason est inférieur à 7 ont montré que la survie globale de ces patients sans récurrence est supérieure à 80% à 10 ans (3)

Dans la classification pronostique d'Amico, les cancers « latents » appartiennent tous au groupe de bon pronostic.

En France, il existe une place pour la surveillance active de patients très sélectionnés. Mais elle n'est pas encore standardisée. Ce protocole est nommé SurACaP (surveillance active du cancer de la prostate) (voir Fig.19). (3)

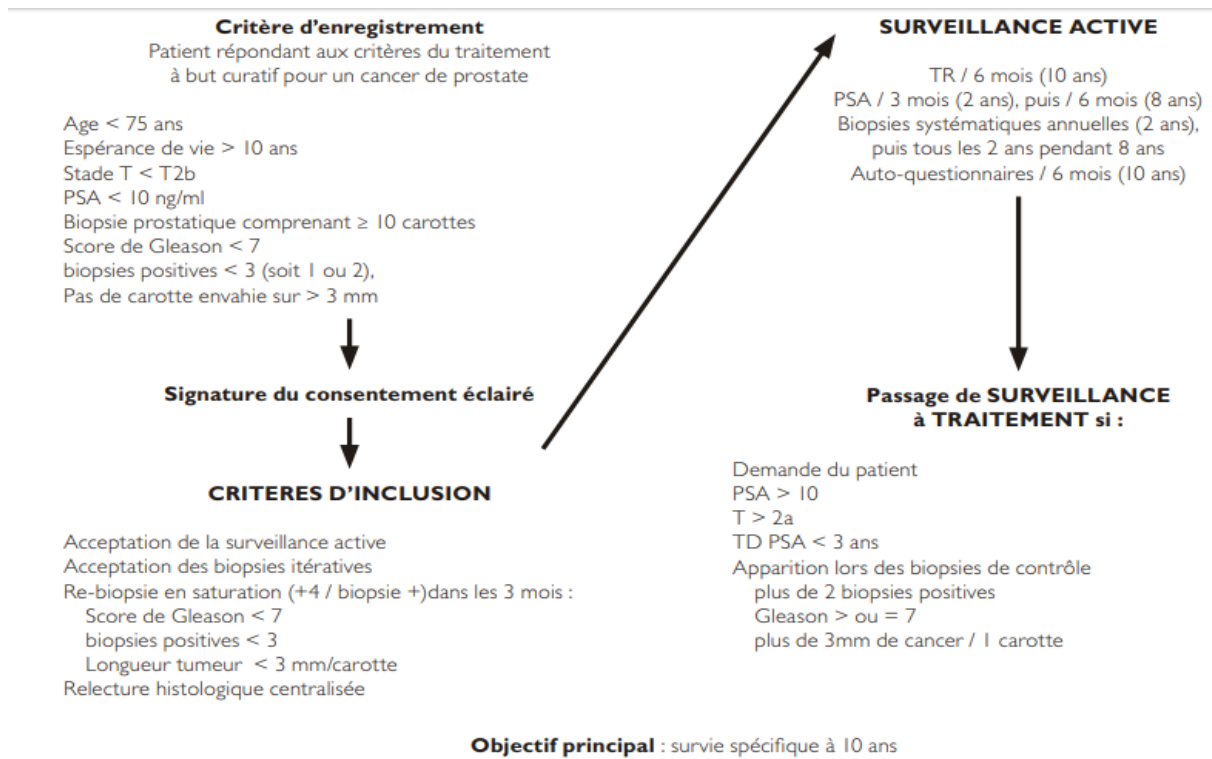


Figure 19: le protocole SurACaP (3)

2) Traitements locaux :

2-1) chirurgie :

a) Prostatectomie totale :

La prostatectomie totale est un des traitements de référence dans le cancer de la prostate localisé de risque faible, peut être indiqué pour le groupe à risque intermédiaire et discutée pour le groupe à haut risque dans le cadre d'un traitement multimodal chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure ou égale à 10 ans et dont l'âge ne dépasse pas 70 ans. Elle consiste en l'ablation de la glande et des vésicules séminales. Tout en respectant l'intégrité des structures responsables de la continence et de l'érection (4). Elle peut être réalisée par voie ouverte ou par laparoscopie, éventuellement robot-assistée.(2)

- complications :

Les complications de la prostatectomie totale sont peu fréquentes et essentiellement dominées par :

- Le saignement peropératoire,
- Le risque de transfusion,
- Les fuites anastomotiques,

- L'hématome pelvien et les lymphocèles,

Les complications peropératoires sont rares et représentées par :

- Des plaies rectales,
- Urétérales ou vasculaires,

Les complications médicales sont le plus souvent infectieuses (IU) et thromboemboliques. (5)

L'incontinence urinaire et la dysfonction érectile sont les deux complications postopératoires fréquentes.

La moyenne de continence dans les plus larges séries répertoriées est de 88% en cas de la prostatectomie totale de rattrapage PT-R et de 92% en cas de la prostatectomie totale la paroscopique robot-assistée PTLRA. Le taux d'érection en cas de conservation unilatérale était de 43% et 60%, en cas de préservation bilatérale de 61 et 93,5% pour la chirurgie ouverte et robotique, respectivement. Récemment, une série prospective non randomisée rapportait à 1 an un taux d'incontinence de 20% vs 21%, et une dysfonction érectile de 75% et 70% en PT-R vs PTLRA respectivement (5)

b) Curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate comprend l'ablation des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque.(6)

Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire doit être réalisé en se basant sur calculateurs : Briganti, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ou formule de Roach. Un risque estimé d'envahissement de plus de 5% doit indiquer un curage extensif (7,72). Le curage est optionnel dans les cancers de prostate de faible risque de D'AMICO et indispensable dans les CasP de risque élevé. Dans les formes de risque de D'AMICO est indispensable dans les CasP de risque élevé. Dans les formes de risque intermédiaire, l'indication du curage est en fonction du nombre de biopsie positive (S'il y a plus de 2 biopsie positive, le curage ganglionnaire est recommandé. Dans le cas contraire, il est optionnel) .(73)

Le taux de complication est augmenté en cas de curage extensif, de l'ordre de 20% avec une proportion plus importante de lymphocèle en cas d'approche extra-péritonéale. (8)

2-2) Radiothérapie :

a) Radiothérapie externe :

La radiothérapie externe, avec ou sans modulation d'intensité, consiste à diriger des rayons provenant d'une source externe sur le tissu prostatique afin d'inhiber le développement des cellules

cancéreuses. Tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, dits organes à risque (notamment la vessie et le dernier segment de l'appareil digestif : rectum et canal anal). La durée moyenne du traitement est de sept à huit semaines. Les séances sont quotidiennes et durent environ 15 minutes (cinq jours par semaine). (2)

b) La curiethérapie interstitielle :

La curiethérapie interstitielle est réalisée sous anesthésie générale et dans le cadre d'une hospitalisation, elle consiste en l'implantation, au niveau du tissu prostatique, de grains d'iode 125 radioactifs émettant des rayonnements qui lisent les cellules cancéreuses, ils émettent sur une distance faible, ce qui permet de cibler les tissus cancéreux et d'éviter la destruction des tissus sains (Fig20).(2)

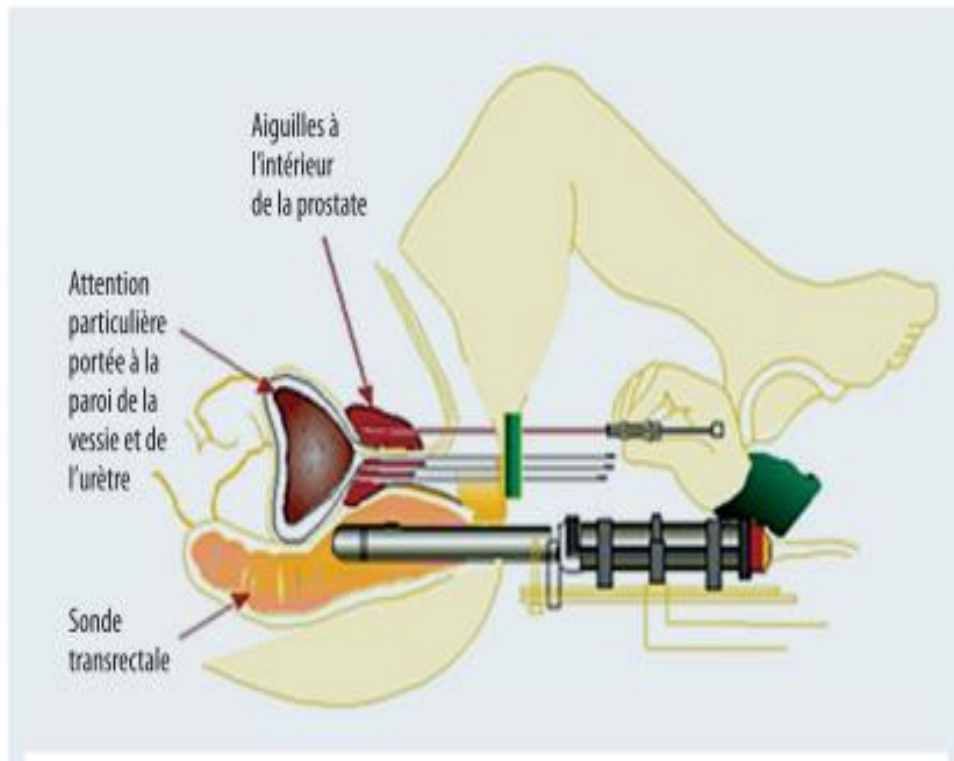


Figure 20: Représentation schématique d'implantation des aiguilles vectrices par voie Transpérinéales sous contrôle d'une échographie endorectale. (21)

c) HIFU :

L'HIFU est une thérapeutique non chirurgicale développée depuis 20 ans pour des patients sélectionnés présentant un cancer de prostate localisé. Deux mécanismes prédominent à la lésion tissulaire, l'effet thermique et la cavitation. Elle est réalisée sous contrôle échographique endorectal et incorpore actuellement l'IRM préopératoire.(16)

3) L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie (HT) est utilisée depuis longtemps dans les maladies prostatiques. Les œstrogènes ont été proposés en alternative à la chirurgie, mais leurs effets indésirables (cardiovasculaires) en ont limité l'utilisation. Les analogues de la GnRH ont montré leur efficacité dans de premières études publiées en 1982 avant d'être mis sur le marché trois ans plus tard et de devenir le traitement médical de référence en matière de suppression androgénique. Parallèlement, les anti-androgène non stéroïdiens ou stéroïdiens ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement hormonal du cancer de la prostate ; bien qu'ils puissent être prescrits en monothérapie dans des indications précises, ils sont essentiellement utilisés dans leur forme non stéroïdienne en association avec les agonistes de la GnRH. (17)(voir Fig.21)

Le traitement hormonal du cancer de prostate, en cas de maladie localement avancée ou métastatique, a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en dessous d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/dl, bien que la testostérone médiane obtenue après orchidectomie (l'exérèse des deux testicules) soit de 15 ng/dl. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20 ng/ml. (16)

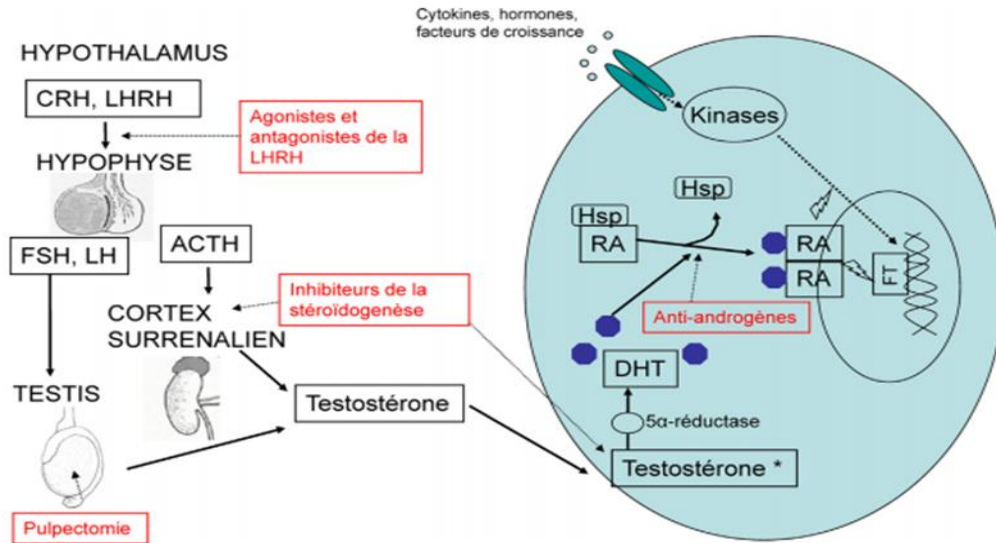


Figure 21: Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes et régulation de la synthèse de la testostérone.

*RA : récepteur aux androgènes ; DHT : 5-dihydrotestostérone ; Hsp : Heat-Shock Protein ; FT : facteur de transcription ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; ACTH : corticotrophine ; LH : hormone lutéinisante ; CRH : corticolibérine ; * : possibilité de synthèse de testostérone intratumorale par stimulation autocrine. (18)*

- Types d'hormonothérapie :

a) LES ANALOGUES DE LHRH :

La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon, anciennement appelée LHRH) est une hormone sécrétée par l'hypothalamus qui contrôle la sécrétion de deux hormones secrétées par l'antéhypophyse : FSH et LH.

LH va stimuler la cellule de leydig pour qu'elle produise la testostérone (fonction endocrine). La testostérone va agir sur les tissus cibles, et elle est capable d'exercer un rétrocontrôle toujours négatif sur l'étage hypophysaire et hypothalamique (voir Fig.22).

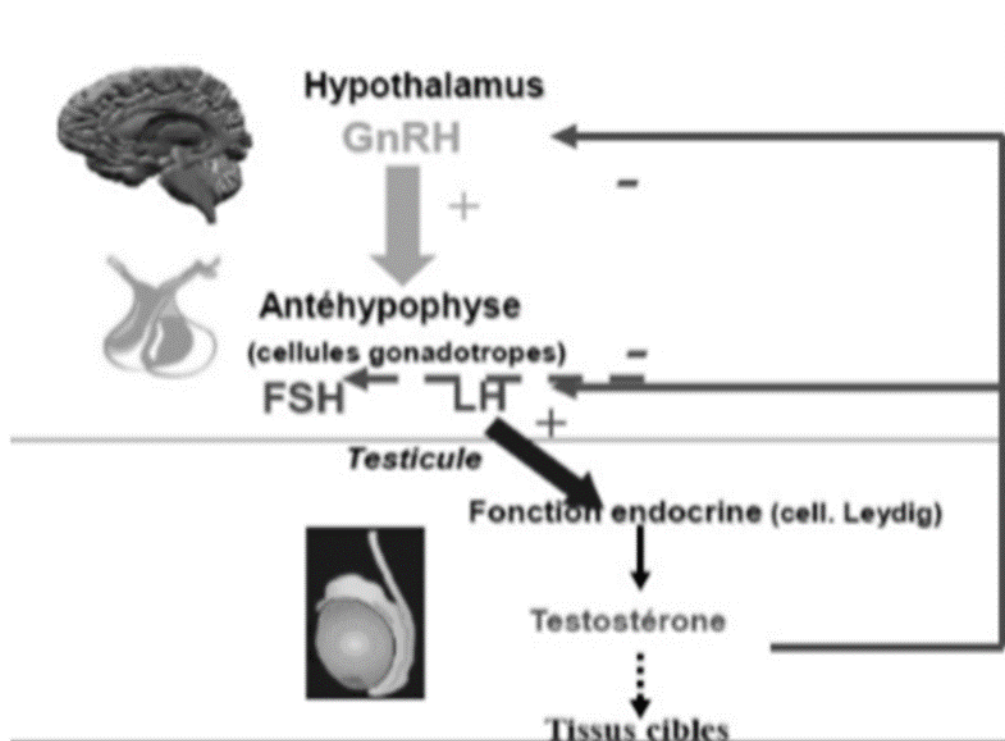


Figure 22: Control hormonal (25)

- Les analogues de LHRH produisent un effet de blocage hormonal dont l'efficacité est identique à celle de la castration chirurgicale. Leur découverte date du début des années 70 avec les travaux du Pr A.V.Schally, Prix Nobel de médecine en 1977, après la découverte en 1930 de FSH et LH. En 1984, les agonistes reçoivent l'autorisation de mise sur le marché américain dans le cadre du cancer de la prostate métastatique. En 1986, la triptoréline (DecapeptylTM) est le premier analogue à libération prolongée commercialisé au monde. Les analogues de la LHRH s'imposent alors rapidement comme l'hormonothérapie de référence du cancer de la prostate. (20)

Ces molécules de synthèse sont 50 à 100 fois plus puissantes que la GnRH naturelle. Ils sont obtenus en substituant deux acides aminés aux deux pôles de la molécule naturelle et sont très résistants à la dégradation thermique. (20)

Les principaux médicaments utilisés sont :

- La Triptoréline (DECAPEPTYL®) ;
- La Leupropréline (ENANTONE®) ;
- La Busérelina (SUPREFACT®) ;
- La Nafaréline (SYNAREL® utilisée en solution nasale) ;
- La Gosérelina (ZALADDEX®, utilisé sous formes d'implants) ;
- Mode d'action des analogues de la LHRH :

L'effet thérapeutique de ces analogues est basé sur la pulsativité physiologique de la sécrétion de LHRH au niveau hypophysaire. Une injection unique entraîne une sécrétion intense et soutenue de LH et de FSH. Une administration chronique et prolongée avec perte de la pulsativité physiologique provoque une désensibilisation hypophysaire et un effondrement consécutif de la sécrétion de LH et de FSH réalisant une castration chimique.(20)

Quand le traitement est initié, la première injection peut induire une hyperproduction initiale paradoxale de FSH et LH, dénommée « effet flare-up ».

Effets indésirables :

- Diminution de la libido ;
- Impuissance ;
- Bouffées de chaleur ;
- Fonte musculaire et anémie ;

b) Les antagonistes de LHRH : Dégarélix (Firmagon®)

Le Dégarélix est un antagoniste sélectif de l'hormone LHRH(GnRH). Il se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs GnRH de l'hypophyse, entraînant ainsi rapidement une réduction de la libération des gonadotrophines, hormone lutéinisante (LH) et hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculostimulante (FSH), et donc une réduction de la sécrétion de testostérone (T) par les testicules. Contrairement aux agonistes de la GnRH, les antagonistes de la GnRH n'induisent pas de pic de LH, responsable du pic de testostérone/d'une stimulation de la tumeur et d'une possible exacerbation des symptômes (effet flare-up), lors de l'initiation du traitement. (21)

Effets indésirables :

- Douleur au site d'injection ;
- Erythème au site d'injection ;
- Anémie ;
- Bouffées de chaleur ;

c) Les anti androgènes :

1. Les anti-androgènes (AA) de première génération :

Les principaux médicaments utilisés :

- Le Flutamide (Eulexine®) ;
- Nilutamide (Anandron®) ;
- L'Acétate Decyprotérone (Cyprostat® ; Androcur®) ;
- Bicalutamide (Casodex®) ;

Mode d'action :

Ils agissent principalement en se liant aux récepteurs androgéniques pour l'inhiber, avec cependant une affinité pour celui-ci généralement inférieure à celle de la DHT. Ils n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice significatif chez les patients atteints de CPRC. En outre, ces médicaments peuvent induire un effet agoniste sur le RA et donc stimuler la croissance tumorale. L'arrêt de la stimulation du RA par l'AA peut alors permettre une nouvelle efficacité anti-tumorale. Cet effet bien connu est un argument pour le BAC intermittent mais aussi à l'origine des fréquentes manipulations hormonales cherchant à obtenir une réponse (généralement de courte durée) soit par l'introduction d'une nouvelle hormone, soit par le simple retrait de l'AA (20% de réponse biologique : syndrome de retrait des anti-androgènes). (18)

Ils sont divisés en deux grandes catégories, les anti-androgènes stéroïdiens et l'anti-androgène non stéroïdien :

i) Les anti-androgènes non stéroïdiens :

Le Flutamide (Eulexine®), Nilutamide (Anandron®), Bicalutamide (Casodex®) ;

Ils se fixent spécifiquement sur les récepteurs des androgènes intra-cytoplasmique et en inhibant la translocation du cytoplasme vers le noyau. (74)

Les Bicalutamides (Casodex®) Les Flutamides sont des anti-androgènes non stéroïdiens, relativement purs. Ils se lient de manière compétitive aux récepteurs des androgènes dans le cytoplasme cellulaire, produisant une distorsion du site de liaison du co-activateur, de sorte que le récepteur ne peut pas initier la transcription des gènes. (28)

Pharmacocinétique :

Le Bicalutamide a une très longue demi-vie de 7 à 10 jours, il est métabolisé dans le foie. Le Flutamide subit un métabolisme de premier passage important et a une demi-vie de 8h.(28)

Effets indésirables : (28)

- Effet anti-androgènes :
 - Gynécomastie,
 - Bouffées de chaleur,
 - Impuissance,
 - Diminution de la libido,
 - Inhibition de la spermatogénèse.
 - Nausées, vomissement, diarrhée, prise de poids.
 - Eruption cutanée, prurit, peau sèche
 - Ictère cholestatique.

ii) Les anti-androgènes stéroïdiens :

Acétate de Cyprotérone (ANDROCURE®) :

L'Acétate de Cyprotérone, un stéroïde à 21 atomes de carbone, est un progestatif et un glucocorticoïde faible. Son activité progestative produit une rétro-inhibition de la sécrétion de la gonadotropine (LH). A fortes doses, la Cyprotérone inhibe (inhibition compétitive) la liaison des androgènes (5 α -dihydrotestostérone) à ses récepteurs cytosoliques. (28)

Pharmacocinétique :

L'Acétate de Cyprotérone est métabolisé dans le foie, et a une très longue demi-vie de 2 jours. (28)

Effets indésirables : (28)

- Effets anti-androgènes :
 - Gynécomastie,
 - Bouffées de chaleur,
 - Impuissance,
 - Diminution de la libido,

- Inhibition de la spermatogénèse.
- Fatigue
- Hépatotoxicité lors d'une utilisation à long terme, entraînant une hépatite et parfois, une insuffisance hépatique

2. Les nouveaux anti-androgènes :

a) l'Enzalutamide : (18)

L'Enzalutamide (Xtandil®) est un AA de nouvelle génération ayant une affinité pour le RA, elle aussi inférieure à celle de la DHT mais bien supérieure aux AA de première génération. Il est de plus dépourvu d'activité agoniste (en l'absence de mutation acquise du RA). Il agit également par altération de la translocation nucléaire du RA, inhibition de la fixation à l'ADN et du recrutement des co-activateurs de la transcription (Fig.23) l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordé après la publication des résultats de l'étude AFFIRM.

Pharmacocinétique :

L'Enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4/5, tous deux impliqués dans la formation du métabolite actif. A son tour, l'Enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9. Le métabolite actif de l'Enzalutamide est fortement lié aux protéines. Son élimination, après une demi-vie de 7 jours, est principalement urinaire (70%), le reste étant éliminé dans les selles.

Les effets secondaires :

Sont essentiellement marqués par :

- Les bouffées de chaleur ;
- La fatigue et une diarrhée ;

Une probable diminution du seuil épiléptogène par un mécanisme inconnu, doit rendre prudente son utilisation chez les patients à risque ou en cas de Co-médication.

Dans l'étude AFFIRM, il n'y avait pas plus de prise pondérale, d'hyperglycémie, d'hyperlipidémie ou d'intolérance au glucose dans le groupe Enzalutamide que dans le groupe placebo, cependant l'étude n'était pas construite pour démontrer l'absence de syndrome métabolique.

Il faut enfin souligner que ce traitement ne nécessite pas de corticothérapie concomitante.

b) L'Acétate d'Abiratéronne : (18)

L'Acétate d'Abiratéronne (Zytiga®) est un inhibiteur irréversible du cytoplasme P450c17 (CYP17A1) qui catalyse deux réactions importantes impliquant la 17-hydroxylase et la 17,20-lyase, enzymes présentes dans les testicules, les surrénales et le tissu prostatique tumoral, indispensables à la biosynthèse des androgènes (Fig.23). L'inhibition de l'activité du CYP17 par l'Abiratéronne diminue donc le taux circulant de testostérone.

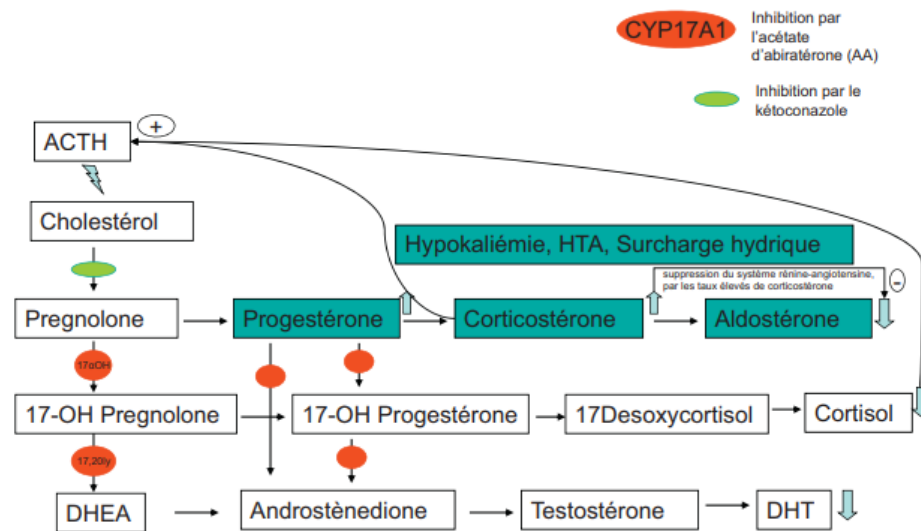


Figure 23: voies de synthèse et d'inhibition des androgènes utilisées dans le cancer de la prostate l'administration concomitante à l'acétate d'abiratéronne d'une dose faible de cortisone permet de diminuer le rétrocontrôle positif sur l'ACTH, et donc de diminuer l'effet minéralocorticoïde. Les flèches pleines représentent les effets de stimulation (haut) ou d'inhibition(bas) de l'anti-androgène (AA). DHEA : déhydroépiandrostérone ; DHT : 5-dihydrotestostérone. (18)

Pharmacocinétique :

Administration per-os à jeun (l'absorption d'Acétate d'Abiratéronne est fortement augmentée par l'alimentation, conduisant à une variabilité trop importante d'exposition). Après administration orale, la pro-drogue est rapidement absorbée puis désacétylée par le foie (indépendamment des cytochromes) donnant sa partie active l'Abiratéronne. L'Abiratéronne est fortement liée aux protéines (>99%), et métabolisée au niveau hépatique par le CYP3A4 et SULT2A1 en métabolite inactif. L'excrétion de l'Abiratéronne se fait à 88% dans les selles et 5% dans les urines, avec une demi-vie de 12 ± 5 heures.

Effets secondaires :

- L'Acétate d'Abiratérone n'entraîne pas d'insuffisance surrénalienne, la synthèse de corticostérone étant préservée.
- Une augmentation de la LHRH, de l'ACTH et des minéralocorticoïdes a par la suite mené au développement de cette drogue en co-administrant celle-ci avec de la prednisone (10 mg/j en une ou deux prises) afin de rétablir le rétrocontrôle négatif sur l'ACTH.
- la possibilité de survenue de signes d'hyperaldostéronisme (HTA, rétention hydrosodée et hypokaliémie).(18)

d) LES OESTROGENES :

Ils ont deux actions : centrale et périphérique :

- Centrale par rétrocontrôle négatif (feedback) identique à celui des analogues.
- Périphérique par :
 - o Diminution de la sécrétion de testostérone testiculaire,
 - o Stimulation de la production de SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin), cytotoxicité directe sur les cellules tumorales.
 - o Action anti-androgène directe (liaison aux récepteurs des androgènes), et stimulation de la sécrétion de la prolactine

Les différentes formes d'œstrogène disponible sont le diéthylstilbestrol (DES)-le plus utilisé -, et le fosfestrol(DES diphosphates, activé au sein même du tissu cancéreux. Les premiers essais thérapeutiques sont menés par le VACURG (Veterans Administration Cooperative Urological Research Group) en 1959. (20)

L'Estramustin :

L'Estramustin est une combinaison liée à l'œstradiol et à la moutarde azotée liée au carbamate qui a des effets anti-androgènes (dus à l'œstradiol) et des effets anti-microtubules (dus à la moutarde azotée) ; il provoque une diminution marquée de la testostérone plasmatique et une augmentation des niveaux d'œstrogènes. (29)

Diéthylstilbestrol :

Le Diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®), est un œstrogène de synthèse connu depuis les travaux d'Huggins, pour lequel il persiste un intérêt dans le traitement du CPRC (Castrate-Resistant Prostate Cancer), en pré-chimiothérapie ou chez les patients trop fragiles pour une chimiothérapie. D'un point de vue physiopathologique, le DES exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (diminution de la synthèse de LH), stimule la sécrétion de la globuline se

liant aux hormones sexuelles (SHBG) et de prolactine_ ce qui diminue la synthèse de testostérone testiculaire, concomitamment à une action directe du DES sur les cellules de Leydig _, et a également une affinité importante pour le RA. Du fait d'une surmortalité importante liée à la survenue d'accidents cardiovasculaires et thromboemboliques observés lors des essais cliniques initiaux, il est désormais utilisé à une dose comprise entre 1 et 3 mg/j et associé à une anticoagulation (généralement par aspirine ou coumadine), avec un profil de toxicité plus acceptable (sous surveillance stricte de la maladie thromboembolique, et avec discussion d'une irradiation prophylactique de la gynécomastie), entraînant un bénéfice clinique chez environ 20% des patients avec un CPRC et une réponse biologique dans 30% des cas.(18)

Cependant, le diéthylstilbestrol ne doit plus être utilisé au stade initial de CRPC (pour lequel le Docétaxel ou l'Abiratérone sont les traitements de référence) mais après échec de tout le reste, ce qui peut amener quelques avantages à ces patients en phase préterminale. (18)

4) Chimiothérapie :

a) Le Docétaxel :

Le Docétaxel est considéré comme la chimiothérapie de première intention dans le CPRC. Une posologie de 75 mg/m² administré toutes les trois semaines associées à 10 mg/j de prednisone, a mis en évidence une amélioration de la survie comparable avec moins de complications thromboemboliques que la combinaison avec le Phosphate d'Estramustin par rapport à la Mitoxantrone.

Est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre.

In vitro, le Docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase. (31)

b) Le Cabazitaxel :

Une chimiothérapie de seconde ligne par le Cabazitaxel (taxane semi-synthétique) avait une amélioration de la survie globale dans une étude de phase III. Dans cette étude les patients qui ont progressé après une première chimiothérapie à base de Docétaxel – Prednisone avaient reçu respectivement : 12 mg/m² de Mitoxantrone + 10 mg de prednisone et 25 mg/m² de Cabazitaxel +10 mg de Prednisone. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les médianes de survie étaient respectivement de 15,1 (IC 95% : 14,1_ 16,3) et de 12,7(IC 95 %: 11,6_13,7) mois dans les bras Cabazitaxel et Mitoxantrone. La survie sans progression, critère de jugement secondaire de l'étude, était généralement en faveur du bras Cabazitaxel. Les effets secondaires de grade trois ou

plus tels que la neutropénie fébrile (8% versus 1%) ou non (82% versus 58%) et la diarrhée (6% versus <1%) étaient plus fréquents chez les patients traités par le Cabazitaxel. (30)

Est un agent antinéoplasique qui agit en perturbant le réseau de microtubules dans les cellules. Le Cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Cette action conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires. (32)

c) **La Mitoxantrone :**

La Mitoxantrone, est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse,

Mécanisme d'action :

Agent réactif de l'ADN qui s'intercale dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) par des liaisons d'hydrogène, ce qui provoque des liaisons transversales et des cassures des brins. Elle interfère également avec l'acide ribonucléique (ARN) et est un puissant inhibiteur de la topoisomérase II. La Mitoxantrone possède un effet cytotoxique tant sur les cultures de cellules humaines en prolifération et non en prolifération, ce qui suggère un manque de spécificité de la phase du cycle cellulaire et une activité contre les néoplasmes proliférant rapidement et les néoplasmes à croissance lente. La Mitoxantrone bloque le cycle cellulaire dans la phase G2, ce qui induit une augmentation de l'ARN cellulaire et de la polyploïdie.

In vitro, la Mitoxantrone a montré qu'elle inhibait les lymphocytes B, les lymphocytes T et la prolifération des macrophages et la détérioration de la présentation des antigènes, de même que la sécrétion de l'interféron gamma, du facteur de nécrose tumorale alpha et l'interleukine 2. (75)

5) Immunothérapie :

L'immunothérapie vaccinale par Sipuleucel-T « (Provenge ®) est un vaccin cellulaire comprenant les cellules mononuclées autologues du patient, sensibilisées in vitro avec une protéine de fusion associant la PAP couplée au GM-CSF » est pour l'instant la seule immunothérapie disponible pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, peu ou pas symptomatique.

Son principe d'action repose sur le prélèvement de cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) au cours d'une leucophérèse. Ces cellules sont activées, puis réinjectées. Elles sont alors capables de stimuler les lymphocytes T pour les diriger vers les cellules tumorales. L'essai IMPACT (immunothérapie for prostate adenocarcinoma treatment), essai de phase III multicentrique

en double insu ayant inclus 512 patients recevant le Sipuleucel-T versus placebo, a mis en évidence une amélioration significative de la survie globale (25,8 mois versus 21,7 mois, $p = 0,03$). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les deux bras en termes de progression clinique. (71)

D'autres immunothérapies sont actuellement en cours d'évaluation :

- **Vaccination par des cellules tumorales allogéniques inactivées** : le GVAX® (Biosante Pharmaceuticals Lincolnshire, IL) est un vaccin basé sur deux lignées cellulaires allogéniques tumorales prostatiques (LNCaP et PC3) transfectées avec le gène codant le GM-CSF. Après irradiation, ces cellules tumorales allogéniques modifiées, sont injectées au patient par voie intradermique (Fig.24). (33)

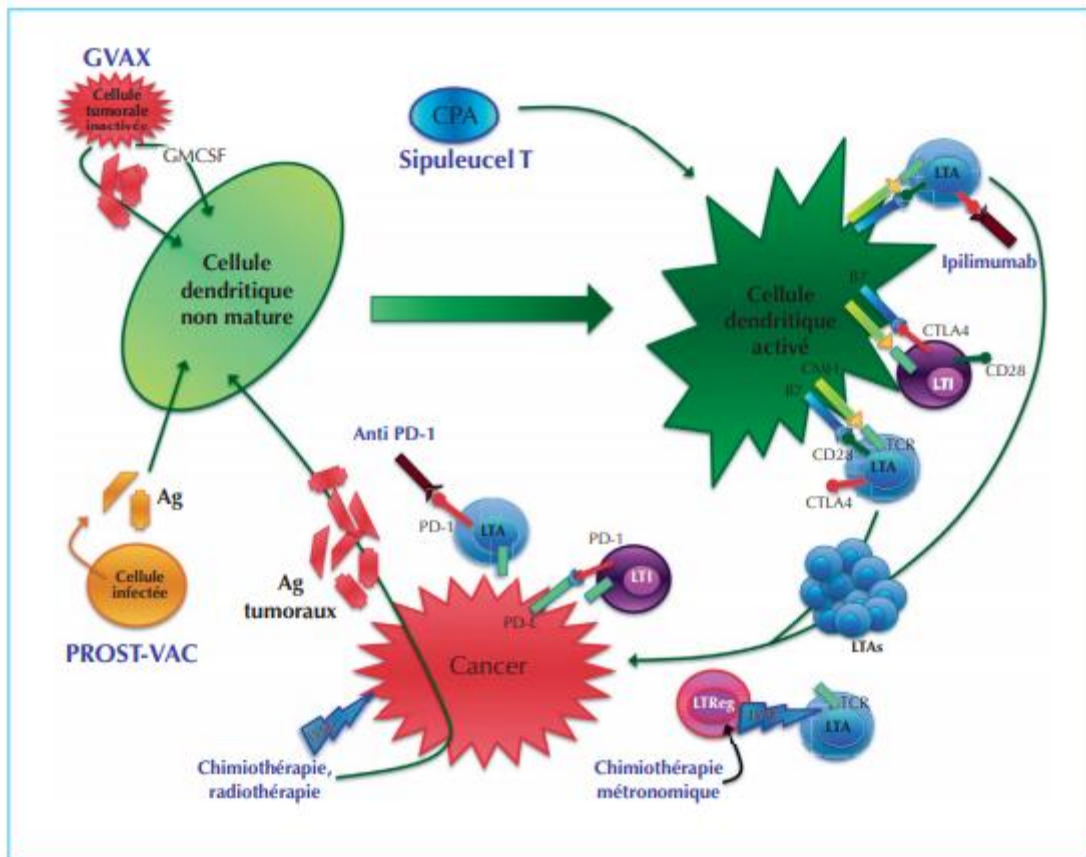


Figure 24: Résumé des mécanismes d'action des immunothérapies dans le cancer de prostate ; CPA : cellule présentatrice d'antigène ; CLTA-4 : cytotoxique T lymphocyte-associated protein 4 ; LTA : lymphocyte T activé ; LTI : lymphocyte T inhibé ; LTRég : lymphocyte T régulateur ; PD-1 : programmed cell death 1 ; PD-1L : ligand de programmed cell death 1. (33)

6) Radiothérapie métabolique

Le Ra-223 (Alpharadin®) est un alpha-pharmaceutique qui délivre une haute énergie linéaire dans un rayon d'irradiation limité (100µm). Il permet ainsi d'induire des cassures dans l'ADN de la cellule tumorale sans léser les cellules environnantes. Il est très spécifique de l'os. Il a été pensé initialement pour traiter la douleur liée à des métastases osseuses. Les résultats des phases II contre-placebo ont montré non seulement une amélioration de la douleur mais un effet potentiel sur la survie avec une toxicité limitée. Les résultats de la phase III de l'étude ALSYMPCA avaient été présentés comparant le gain en survie globale chez des patients avec CPRC avec des métastases osseuses (supérieur à deux sur la scintigraphie mais sans métastases viscérales) traités par Ra-223 versus placebo.(30)

7) Thérapie ciblée :

Anti-PARP :

Les inhibiteurs PARP – ou anti-PARP – sont des molécules qui bloquent les enzymes qui réparent certains dommages dans l'ADN. Des études à long terme ont montré que ces mécanismes de réparation de l'ADN sont souvent au cœur des processus cancéreux et que leur ciblage thérapeutique de l'ADN est souvent au cœur des processus cancéreux et que leur ciblage thérapeutique peut être pertinent. Cette stratégie thérapeutique a d'abord été développée pour les cancers gynécologiques chez les patients présentant des mutations du gène BRCA1-2. (35)

L'Olaparib est un puissant inhibiteur des molécules impliquées dans la réparation de l'ADN (enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaine, PARP"). En inhibant ces enzymes, l'Olaparib va bloquer une partie du processus de réparation de l'ADN. Les cellules cancéreuses, qui présentent déjà des altérations dans certains gènes de réparation de l'ADN, seront donc ciblées en bloquant d'autres mécanismes de réparation de l'ADN.(36)

8) Le traitement spécifique des métastases osseuses : agent ciblant l'os

Bisphosphonates :

Les Bisphosphonates inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique et ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. L'Acide Zolédronique (ZOMETA®) a démontré son efficacité dans la prévention des complications des métastases osseuses du CPRCm (diminution des événements osseux), à dose de 4 mg en injection IV lente toutes les 4 semaines. (16)

9) Anticorps anti-RANKL :

Le Dénozumab (Xgeva®) est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui se lie avec une forte spécificité au RANK-ligand (RANKL). Il est indiqué dans la prévention des complications osseuses chez des patients ayant un CPRC avec métastases osseuses.(34)

Empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. Il a obtenu l'AMM après une étude randomisée de phase III en double insu comparant l'Acide Zolédronique et le Dénozumab en termes d'événements osseux chez des patients porteurs de CPRC avec un haut risque de métastases osseuses (PSA > 8 ng/ml, et un TDPSA < 10 mois).(30)

- La dose est de 120 mg/tous les 28 jours en injections s.c. Ce traitement réduit significativement le risque de fractures vertébrales. Un supplément systématique en calcium et vitamine D doit lui être associé. (34)

L'Acide Zolédronique (Zométa®) et de Dénozumab (Xgéva) ; agissant sur le remodelage osseux, ils exposent tous deux à une déminéralisation accrue, une hypocalcémie et au risque d'ostéonécrose de la mâchoire, et renforcent donc la nécessité de surveiller ces effets déjà pour partie induite par la corticothérapie au long cours, associée à la prise en charge du CPRC.(18)

4. Indications thérapeutiques

4-1) Maladie localisée :

A- Traitements de cancer de prostate à faible risque D'Amico :

- Surveillance active
- Prostatectomie radicale
- Radiothérapie avec modulation d'intensité

Tableau III : Recommandations pour le traitement des CaPs à faible risque (47) :

Recommandations	Evaluation de la force
Surveillance active (SA)	
Offrir la SA aux patients ayant une espérance de vie > 10 ans et une CaP à faible risque	<u>Forte</u>
Les patients présentant une histologie intraductale et cribriforme à la biopsie doivent être exclus de la SA.	Forte
Si nécessaire, effectuez une IRMm avant une biopsie de confirmation.	Forte
Faites une biopsie ciblée (de toute lésion PI-RADS > 3) et une biopsie systématique si une biopsie de confirmation est effectuée.	Forte
Effectuer l'évaluation sérique d'antigène prostate-spécifique (PSA) tous les 6 mois.	Forte
Effectuer un toucher rectal (TR) tous les 12 mois.	Forte
La biopsie répétée devrait être exécutée s'il y a l'évidence de la progression de PSA, de progression clinique sur TR ou de progression radiologique sur mpMRI	Forte
Au cours du suivi, si l'IRMm est négative (c'est-à-dire PI-RADS < 2), et si la suspicion clinique de progression du CaP est faible (par exemple, faible vitesse du PSA, long temps de doublement du PSA), omettre la biopsie sur la base d'une prise de décision partagée avec le patient.	Faible
Conseiller les patients sur la possibilité d'avoir besoin d'un traitement supplémentaire à l'avenir.	Forte
Traitement actif	
Offrir la chirurgie et la radiothérapie comme alternatives à la SA pour les patients adaptés à de tels traitements et qui acceptent un compromis entre la toxicité et la prévention de la progression de la maladie.	Faible
Dissection des ganglions lymphatiques pelviens (PLND)	
N'effectuez pas de PLND (risque estimé pour pN+ ≤ 5%)	Forte

Traitement Radiothérapeutique	
Proposer une curiethérapie à faible dose aux patients présentant un CaP à faible risque, sans résection transurétrale préalable de la prostate, avec un bon score international des symptômes prostatiques et un volume de la prostate < 50 ml.	Forte
Utiliser une radiothérapie à modulation d'intensité avec une dose totale de 78-80 Gy ou une hypo fractionnement modéré (60 Gy/20 fx en 4 semaines ou 70 Gy/28 fx en 6 semaines), sans thérapie de privation d'androgène.	Forte
Autres options thérapeutiques	
Ne proposer qu'un traitement de la glande entière (comme la cryothérapie, les ultrasons focalisés à haute intensité, etc.) ou un traitement focal dans le cadre d'un essai clinique ou d'une étude de cohorte prospective bien conçue.	Forte

B- Traitement de cancer de prostate à Risque intermédiaire DAMICO

Ce groupe est hétérogène et pourrait être subdivisé en un groupe favorable (1 seul critère de D'Amico et < 50 % des biopsies envahies et absence de grade 4 majoritaire), pouvant faire l'objet de proposition moins invasive et dont le profil s'apparenterait plus au groupe faible risque et un groupe moins favorable, en faveur d'un traitement curatif. (38)

La prostatectomie radicale est le traitement de choix pour ce groupe de patients, une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses dépend du statut érectile du patient, et l'absence de l'atteinte de la capsule sur l'IRM (39)

Le curage ganglionnaire dépend du risque d'envahissement selon le nomogramme (40)

La radiothérapie :

La RT est un traitement de référence des cancers de prostate des patients du groupe intermédiaire. L'essai PROTECT, avec plus de 20% des patients présentant un stade intermédiaire au diagnostic, confirme l'équivalence en matière de survie spécifique entre chirurgie et irradiation à 10 ans. Plusieurs essais ont montré un bénéfice à associer une hormonothérapie courte à la RT.

Cependant, le groupe intermédiaire est un groupe hétérogène, avec des pronostics très différents. Il a été montré que les patients du groupe intermédiaire sans facteurs de mauvais pronostic (Gleason 3+4, moins de 50% de biopsies positives) avaient un excellent résultat quand ils étaient traités par

radiothérapie exclusive (38). Il semble donc possible de ne proposer qu'une radiothérapie exclusive chez ce groupe de patients.

Le bénéfice de l'augmentation de dose a été bien démontré dans ce sous-groupe de patients : une irradiation à la dose minimale de 76Gy est nécessaire chez ces patients, si possible en modulation d'intensité. Cette augmentation de dose apparaît utile même en cas d'hormonothérapie associée (41).

La combinaison de la radiothérapie externe et de la curiethérapie, à des débits de dose faibles ou élevés, peut être supérieure à la radiothérapie externe seule (42). Cela doit être confirmé par des tests prospectifs supplémentaires.

La curiethérapie exclusive à faible débit de dose peut être proposée aux patients du groupe intermédiaire s'ils ne présentent qu'un seul facteur de mauvais pronostic : PSA inférieur ou égale à 15 ng/mL ou Gleason 7(3+4). Dans ce cas, il est impératif de disposer d'une IRM de bonne qualité qui ne montre pas d'extension extra-prostatique.

Une HT courte de 6 mois associée à une irradiation prostatique de 70Gy améliore la survie globale des patients du groupe intermédiaire par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle de 70Gy. (71)

C- Traitement de cancer de prostate à haut risque D'AMICO :

Radio-hormonothérapie : (traitement de référence)

L'hormone-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, le développement de métastases et la survie globale à 10 ans _EORTC : 40 vs 58% (p=0,0004) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % (p=0,0043) (37,38).

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'hormonothérapie (HT) seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastases et la survie globale.

L'HT longue de 2 à 3 ans est supérieure à une HT courte (4-6 mois) pour la survie biochimique sans récurrence, la survie clinique sans récurrence et la survie sans métastases un avantage en termes de survie a été observé chez les patients ayant un score de Gleason de 8 à 10 dans l'étude RTOG, mais il s'agit d'une étude de sous-groupe. Pour les patients du groupe à haut risque une HT longue (2 ans) améliore la survie sans métastases et la survie globale par rapport à une hormonothérapie de 4 mois même en cas de doses d'irradiation ≥ 76 Gy.(45)

Un essai canadien a comparé 18 mois versus 36 mois (3 ans) et n'a pas trouvé de différence significative pour tous les critères de jugement évalués. Cependant, il s'agissait d'un essai de supériorité et non d'un essai d'équivalence : il n'est pour l'instant pas démontré que 18 mois est

équivalent à 3 ans. Pour les patients n'ayant qu'un seul facteur de haut risque ou bien présentant des polyopathologies associées (notamment cardiovasculaires), il est possible d'arrêter d'hormonothérapie à 18 mois, qui est pour l'instant la durée minimale à envisager. (46)

Traitement chirurgical :

La prostatectomie radicale doit être discutée dans le cadre d'un traitement multimodal.

d) Suivi après traitement :

Objectifs :

L'objectif de suivi après traitement est la détection d'une éventuelle récurrence et l'évaluation des séquelles du traitement afin de les prendre en charge.(47)

Le suivi est uniquement clinique et biologique :

Sur le plan clinique : l'interrogatoire permet d'estimer le statut mictionnel (incontinence, dysurie), le statut sexuel (dysfonction érectile), le statut digestif et l'état général (fatigue, douleurs, retentissement psychologique). L'intérêt du toucher rectal (TR) varie en fonction du traitement réalisé. (47)

Sur le plan biologique : le dosage du PSA total permet de suivre le statut carcinologique du patient. Le PSA libre n'a aucun intérêt et ne doit pas être prescrit.

Aucun examen d'imagerie n'est recommandé en l'absence de récurrence biologique.(47)

Suivi après traitement local :

Le délai de récurrence et le PSADT après un traitement local par chirurgie ou radiothérapie sont prédictifs du site de récurrence (local ou métastatique) et permettent de pronostiquer la survie et la réponse aux traitements complémentaires (radiothérapie ou hormonothérapie). Un PSADT < 8 à 12 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans. Les caractéristiques anatomopathologiques post PT et biologiques favorisent la récurrence locale qui sont : un score de Gleason < 7 (3+4), une élévation du PSA après un délai >12 mois et un PSADT>10 mois. Dans les autres cas, la récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique.(48)

Chirurgie :

Selon les recommandations le suivi se fait par le dosage du PSA total dans les 3 mois après l'intervention. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans.

L'échec biologique est défini soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention, soit par la réapparition d'un PSA détectable après une période d'indéteçtabilité. La persistance d'un PSA détectable signe d'une présence de tissu prostatique résiduel, qui peut être bénin ou malin.

La récidence biologique est définie par une élévation du PSA » supérieure à 0,2 ng/ml » confirmée par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle, alors que le PSA était initialement indéteçtable ou avait atteint une valeur nadir < 0,1 ng/ml. (47)

Radiothérapie et curiethérapie :

La valeur du nadir du PSA » critères de Phoenix (Nadir+2 ng/ml) » permet la vérification de la récidence biologique. Après radiothérapie sans hormonothérapie, le nadir peut ne survenir que tardivement (après 2 ans). Après curiethérapie, 5 à 6 ans sont nécessaires pour que 90% des patients atteignent le nadir et il peut exister des effets rebonds pendant 2 à 3 ans. Distinguer un effet rebond d'une récidence, même s'il semble exister des profils différents, est difficile même avec l'imagerie. (47)

HIFU :

Selon les recommandations la récidence après HIFU est définie par le « PSA Nadir +1,2 ng/ml ». Le nadir médian est d'environ 0,15 ng/ml. Des biopsies prostatiques sont pratiquées si la valeur du PSA est supérieure au PSA Nadir + 1,2 ng/ml et elles sont indispensables avant d'envisager un traitement de rattrapage.(47)

Bilan d'extension à réaliser en cas de récidence biologique après traitement local :

L'intérêt de l'imagerie est d'identifier une récidence locale pouvant justifier d'un traitement de rattrapage. Il n'y a pas d'indication systématique à une imagerie en dehors d'une récidence biochimique ou clinique après traitement local (PT ou RT).

Un bilan complet par TDM et scintigraphie osseuse est indiqué en cas de symptômes ou de valeurs de PSA élevées (PSA > 10 ng/ml). (49)

Lignes directrices pour la thérapie de deuxième ligne après un traitement à visée curative (50)

Tableau IV : Recommandations pour la thérapie de deuxième ligne après un traitement à visée curative (76)

Traitement local de sauvetage	Evaluation de la force
Recommandations en cas de récurrence biochimique après une prostatectomie radicale	
Proposer une surveillance de l'antigène prostatique spécifique (PSA) aux patients présentant une récurrence biochimique avec des caractéristiques à faible risque lors d'une rechute et qui pourraient ne pas bénéficier d'une intervention.	Faible
Offrir une radiothérapie de sauvetage (SRT) aux patients dont le taux d'APS est supérieur à la limite indétectable. Une fois que la décision de recourir à la TRS a été prise, la TRS (au moins 66 Gy) doit être administrée le plus rapidement possible.	Forte
Proposer une thérapie hormonale en plus du SRT aux hommes présentant une récurrence biochimique.	Faible
Recommandations en cas de récurrence biochimique après une radiothérapie	
Traiter des patients hautement sélectionnés avec un CaP localisé et une récurrence locale histologiquement prouvée par une prostatectomie radicale de sauvetage (SRP).	Faible
La RP de sauvetage ne doit être effectuée que dans des centres expérimentés.	Faible
N'offrir que l'échographie focalisée à haute intensité de sauvetage, l'ablation Cryo-chirurgicale de sauvetage et la curiethérapie de sauvetage aux patients dont la récurrence locale est prouvée dans le cadre d'un essai clinique ou d'une étude de cohorte prospective bien conçue.	Forte
Recommandations pour un traitement de sauvetage systémique	
Ne pas proposer de traitement de privation d'androgènes aux patients M0 dont le temps de doublement du PSA est supérieur à 12 mois.	Forte

4-2) Traitement de cancer prostatique métastatique :

Le cancer de la prostate métastatique comprend le stade 4 et les cas récidivants où le cancer s'est propagé au-delà des tissus entourant la prostate vers d'autres parties du corps. L'hormonothérapie est considérée comme le traitement standard pour les CaPs métastatiques

Maladie Oligo-métastatique :

Maladie Oligo-métastatique est caractérisée par la présence de moins de 3 ou 5 métastases, cette description clinique serait la traduction d'une partie biologique particulière, où les cellules tumorales n'auraient acquis qu'une partie des gènes de dissémination. (77)

La prise en charge de ces maladies oligo- métastatiques inclue celle de la tumeur primitive (en cas de maladie oligo- métastatique d'emblée), le traitement local des métastases et le traitement systémique associé. En particulier, le traitement local des métastases peut se baser sur la chirurgie, la radiothérapie, en particulier stéréotaxique, la cryothérapie ou la radiofréquence. De nombreux essais ont débuté pour évaluer les différentes approches thérapeutiques.(78)

Chez les patients en rechute après un traitement local, une thérapie ciblant les métastases a été proposée, dans le but de retarder le traitement systémique. Un essai randomisé de phase II compare le traitement ciblant les métastases (PCT) à la surveillance chez les hommes présentant un CaP oligo-récurrent. L'Oligo- récidive a été définie comme <3 lésions sur la pet-choline uniquement. La survie sans traitement de privation d'androgène était le principal critère d'évaluation, qui était plus long avec la PCT qu'avec la surveillance. (77)

Stade métastatique hormono-naïf :

Le traitement standard dans le cas où la masse tumorale est importante ou le score de Gleason ≥ 8 (métastases viscérales) est basé sur une suppression androgénique associée soit à une chimiothérapie par Docétaxel soit à l'Acétate d'Abiratérone. (77)

lignes directrices pour le traitement de première intention de la maladie métastatique : (78)

Tableau V : Recommandations pour le traitement de première intention de la maladie métastatique.(76)

Recommandations	Indice de force
Offrir un traitement systémique immédiat avec une thérapie de privation d'androgène pour pallier les symptômes et réduire le risque de séquelles potentiellement graves d'une maladie avancée (compression de la moelle épinière, fractures pathologiques, obstruction urétérale) aux patients présentant des symptômes M1.	Fort
Proposer une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie locale à tout patient atteint de la maladie de M1 et présentant des signes de complications imminentes telles qu'une compression de la moelle épinière ou une fracture pathologique.	Fort
Ne pas proposer d'antagonistes des récepteurs Androgéniques en monothérapie aux patients atteints de la maladie de M1.	Fort
Proposer une ADT combinée à une chimiothérapie (Docétaxel) aux patients dont la première présentation est la maladie de M1 et qui sont aptes à prendre du Docétaxel.	Fort
Thérapie de privation d'androgène combinée à de l'Acétate d'Abiratérone plus prednisone ou de l'Apalutamide ou de l'Enzalutamide aux patients dont la première manifestation est la maladie M1 et qui sont suffisamment aptes au régime.	Fort
Thérapie de privation d'androgène combinée à une radiothérapie de la prostate aux patients dont la première présentation est la maladie M1 et qui présentent un faible volume de maladie selon les critères CHAARTED.	Fort
Ne pas proposer de l'ADT associée à un traitement local (radiothérapie/chirurgie) aux patients atteints d'une maladie M1 à haut volume (critères CHAARTED) en dehors des essais cliniques (sauf pour le contrôle des symptômes).	Fort

Proposer des antagonistes de l'hormone LHRH, en particulier aux patients présentant une compression imminente de la moelle épinière ou une obstruction de la sortie de la vessie.	Faible
Offrir un traitement systémique immédiat également aux patients M1 asymptomatiques de leur tumeur.	Faible
Offrir l'administration à court terme d'un antagoniste des récepteurs androgéniques (RA) de génération plus ancienne aux patients M1 qui commencent un agoniste de la LHRH afin de réduire le risque de phénomène de « flambée ».	Faible
Discutez de la thérapie de privation d'androgène différée avec des patients M1 bien informés et asymptomatiques de leur tumeur, car elle réduit les effets secondaires liés au traitement, à condition que le patient soit suivi de près.	Faible

ADT : thérapie de privation d'androgène

CHAARTED: chimio-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer

4-3) Traitement de cancer de prostate résistant à la castration (CRPC) :

Définition du CRPC localisé :

Se définir par une PSADT inférieure à 10 mois, avec PSA supérieur à 2ng/ml, en absence de métastases à distance.

Définition du CRPC métastatique :

Le CRPC se définir par une élévation du PSA après un traitement hormonal, les cellules devenues résistantes aux hormones avec trois augmentations consécutives du PSA à une semaine d'intervalle au moins, entraînant deux augmentations de 50 % par rapport au nadir, et un PSA > 2 ng/ml (progression biochimique). Et par apparition de nouvelles lésion (progression radiologique). Avec le taux sérique de testostérone est inférieur à 1,7nmol/l ou 50ng/dl (79).

1. **Recommandation pour les CRPC non métastatique M0 :**

Dans les cas de récurrence biologique après traitement local et sans métastases M0, traités par suppression androgénique et chez qui se développe une résistance à la castration, il est recommandé de compléter la suppression androgénique par de l'Enzalutamide ou l'Apalutamide. (80)

2. **Recommandations pour les CRPC métastatique :**

Le cancer prostatique résistant à la castration (CPRC) métastatique peut actuellement bénéficier d'approches thérapeutiques variées, hormonales, cytotoxiques, immunologiques ou de radiothérapie métabolique ayant montré des bénéfices en survie globale.

La survie sans progression radiographique et la survie globale sont deux critères de jugement utilisés pour l'évaluation du traitement dans le CPRCm.(80)

Première ligne de traitement de CPRCm :

Parmi les critères qui vont guider les choix figurent un certain nombre de facteurs tels que l'état des patients et leur âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou non des métastases, la nature neuroendocrine très indifférenciée de la tumeur, la durée de la réponse à l'hormonothérapie initiale (sensibilité aux hormones) et l'utilisation du Docétaxel dans la phase hormonaive. (80)

Tableau VI : première ligne de traitement pour CRPC métastatique (84)

Première ligne de traitement	Grade
Poursuite de la suppression androgénique	Fort
Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un anti-androgène de 1 ère génération	Fort
En cas de blocage androgénique complet avec un anti-androgène de 1 ère génération, celui-ci doit être arrêté. Il n'y a pas d'indication à la recherche d'un syndrome de retrait	Fort
Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté entre une hormonothérapie de 2 -ème génération et une chimiothérapie	Fort

Chez les patients peu ou pas symptomatique, sans métastase viscérale, une hormonothérapie de 2 -ème génération est préconisée	Faible
En cas de tumeur indifférenciée, neuroendocrine, de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an) une chimiothérapie est préconisée si l'âge et l'état général le permettent	Faible
Il est recommandé de commencer un traitement par denosumab pour 24 mois minimum au diagnostic de résistance à la castration en cas de métastases osseuse	Robuste

Deuxième ligne de traitement de CPRCm :

Pour le traitement de deuxième ligne, il faut tenir compte de la résistance croisée entre l'Abiratérone et l'Enzalutamide et préférer la chimiothérapie si le traitement de première ligne est une HT de deuxième génération. L'état général et l'âge du patient seront pris en compte. (80)

Tableau VII : deuxième ligne de traitement pour CRPC métastatique (84)

Deuxième ligne de traitement	Grade
Poursuite de la suppression androgénique	Fort
Tenir compte de la 1 ^{ère} ligne et les résistances croisées entre Abiratérone et Enzalutamide	Fort
Privilégier une chimiothérapie si la 1 ^{ère} ligne de traitement était une HT de 2 ^{ème} génération. L'état général et l'âge du patient seront pris en compte	Fort
Après Docétaxel, l'Acétate d'Abiratérone et l'Enzalutamide ont montré un bénéfice en survie globale	Fort
En cas de progression après Docétaxel, la chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne est le Cabazitaxel	Fort
En cas de métastase osseuse exclusive, le radium -223 est option avant ou après Docétaxel	Fort

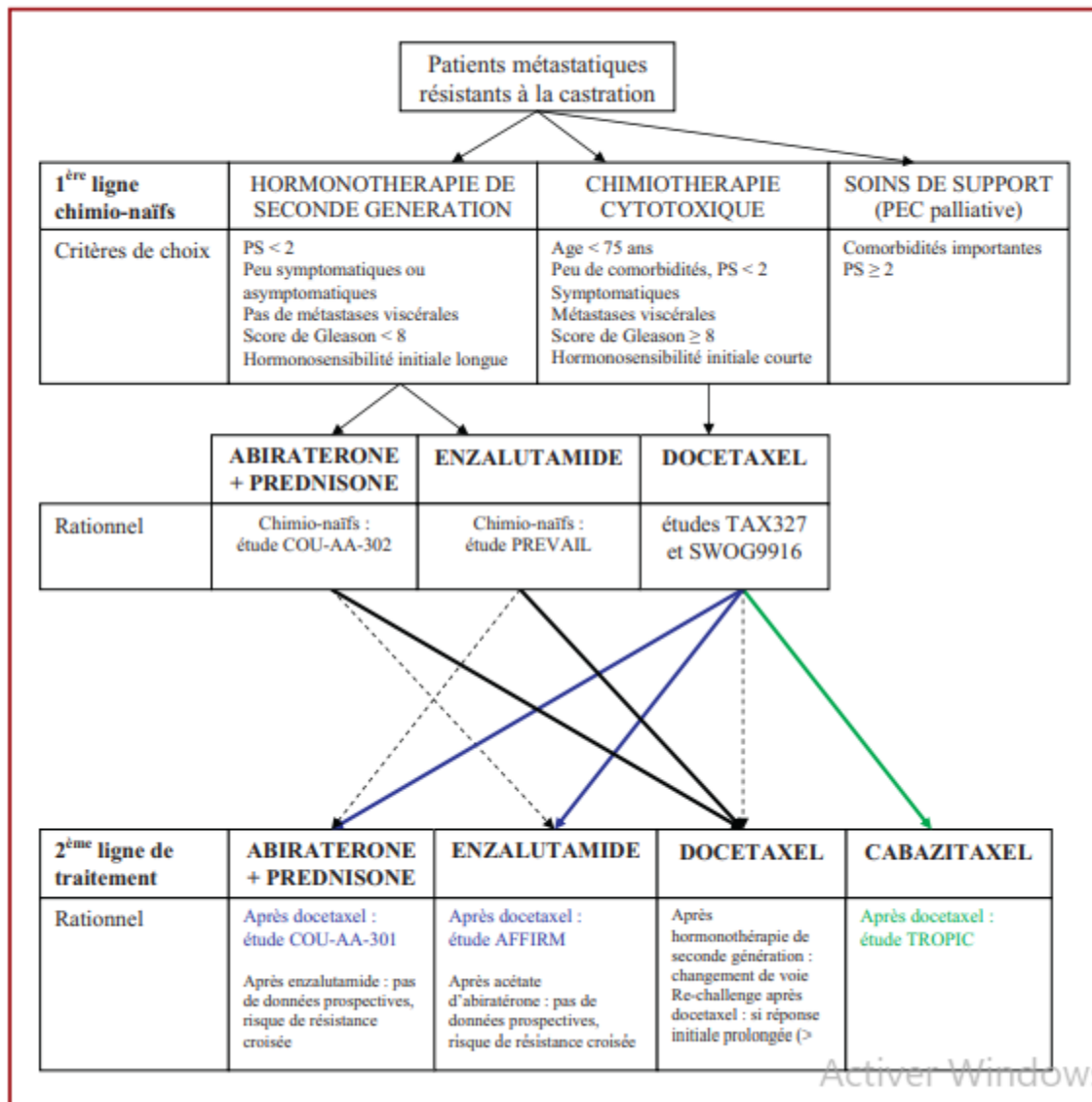


Figure 25: choix décisionnel en première et deuxième ligne chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRC). (85)

3. Recommandations thérapeutiques en cas de métastase osseuse :

Dans le cas du cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses, il est recommandé de prévenir le développement de complications osseuses liées aux métastases osseuses liées en prescrivant un traitement antirésorptif. Le Dénosumab est préférable à l'Acide Zolédronique dans cette indication. Le traitement sera initié dès le diagnostic de mCRCP pour une durée minimale de 24 mois. (80)

4-4) Suivre du traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration :

Les tests de routine doivent comprendre un historique médical, un examen clinique ainsi que des analyses sanguines de base (PSA, BCF, fonction rénale, LFT, ALP), une scintigraphie osseuse et un scanner de la poitrine, de l'abdomen et du bassin.(81)

Le PCWG2 recommande une combinaison de scintigraphie osseuse et de tomодensitométrie, de mesures de PSA et de preuves cliniques dans l'évaluation des hommes atteints de CPRC.(82)

Lors de la conférence de consensus sur le cancer avancé de la prostate (APCCC) de 2015, une majorité d'experts a suggéré de revoir et de répéter régulièrement le profil sanguin tous les deux ou trois mois, avec des scanners osseux et des tomодensitométries au moins tous les six mois, même en l'absence d'indication clinique. Les participants à l'APCCC ont indiqué que les traitements ne devraient pas être arrêtés pour la progression du PSA uniquement. Au lieu de cela, au moins deux des trois critères (progression du PSA, progression radiographique et détérioration clinique) doivent être remplis pour arrêter le traitement.(81)

A des fins d'essai, le PCWG3 mis à jour a accordé une plus grande importance à la documentation de la progression des lésions existantes et a introduit le concept de « ne plus bénéficier cliniquement » pour souligner la distinction entre la preuve précoce de la progression et la nécessité clinique d'interrompre ou de modifier le traitement.(83)

Quand changer de traitement :

Le choix du moment du changement de traitement reste un sujet de débat au sein de la mCRPC, bien qu'il soit clairement conseillé de commencer ou de changer de traitement immédiatement chez les hommes présentant une progression symptomatique de la maladie métastatique. Bien que le nombre de traitements efficaces soit en augmentation, les comparaisons directes font toujours défaut, tout comme les données évaluant le séquençage des agents disponibles. Il n'est donc pas clair comment choisir le traitement de « deuxième ligne » adéquat. En l'absence d'autres données, les critères d'inclusion des essais d'autorisation ont été utilisés pour établir les priorités de séquençage des traitements. (84)

Le statut de la performance ECOG (PS) a été utilisé pour stratifier les patients. En général, les hommes avec un PS de 0-1 sont susceptibles de tolérer les traitements et ceux avec un PS >2 sont moins susceptibles d'en bénéficier. Cependant, il est important que les décisions de traitement soient individualisées, en particulier lorsque les symptômes liés à la progression de la maladie ont un effet sur la PS. Dans de tels cas, un essai d'agents actifs prolonge la vie pour établir si le traitement

améliorera la PS peut être approprié. Le séquençage du traitement est discuté dans un article publié à la suite de la conférence de consensus de St.Gallen sur le cancer de la prostate avancé en 2017. (85)

Chapitre IV : matériels et méthodes

A. Problématique :

Le cancer de la prostate est une pathologie très fréquente, elle se situe au premier rang des cancers urologiques chez l'homme de plus de 50 ans, et constitue la 2^{ème} cause de mortalité par cancer chez celui-ci.

Le diagnostic du cancer de la prostate au stade localisé permet un traitement à base de chirurgie ou radiothérapie ou l'association d'une hormonothérapie à la radiothérapie, à l'inverse du stade métastatique où le traitement repose sur l'hormonothérapie ou la chimiothérapie selon la sensibilité à l'hormonothérapie et le volume métastatique.

Toutefois, un monitoring s'impose au cours du traitement afin de détecter précocement une récurrence ou une dissémination métastatique ; ce qui permettra d'orienter la stratégie thérapeutique.

L'augmentation du taux de PSA au cours du suivi après traitement est fréquente, la difficulté est de confirmer une récurrence locale ou une propagation à distance par les techniques d'imagerie qui ne sont pas assez sensibles.

B. Objectifs de l'étude :

- Ce travail a pour objectif d'évaluer la sensibilité du taux de PSA au cours du traitement chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé ou métastatique.
- Impact de la cinétique du PSA sur le déroulement du suivi thérapeutique.

C. Définition de PSA :

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine monomérique qui possède une activité protéasique qui a été reconnue et caractérisée par Wang et Coll pour la 1^{ère} fois en 1979, le PSA a un poids moléculaire de 33000 à 34000 Daltons, point isoélectrique d'environ 6,9 et possède approximativement 10% de carbohydrates. La séquence en acides aminés du PSA a été résolue et le gène a été cloné. Le PSA ne présente pas l'activité enzymatique d'une phosphatase et il est immunologiquement et biochimiquement différent du PAP.

L'utilisation de dosage du PSA sérique seul en tant que test de dépistage est déconseillée, des taux élevés étant identiquement reconnaissables chez des patients atteints d'hypertrophie prostatique bénigne, ainsi que comme un soutien à la détermination du stade de la maladie.

En revanche, l'association du dosage du PSA et de l'examen rectal par échographie, dans des situations pathologiques, fournira un meilleur diagnostic du cancer prostatique que l'examen

rectal seul. Le dosage du PSA présente beaucoup d'avantages par rapport à l'examen par toucher rectal ou les ultrasons pour la détection de cancer de la prostate : le résultat est quantitatif, objectif et ne procède pas de l'expérience de l'examineur, c'est une procédure comparativement plus acceptée par les malades.

Les dosages de PSA sont très nécessaires pour détecter une récurrence métastatique ou une maladie résiduelle chez des patients suivis pour traitement médical ou chirurgical d'un cancer de la prostate. Une augmentation persistante du taux de PSA chez des malades sous traitement ou une élévation des concentrations en PSA par rapport aux sommes avant traitement sont des signes d'une récurrence ou d'une maladie résiduelle. Le dosage du PSA est énormément reconnu comme une aide à la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate.

L'American Cancer Society recommande de fournir chaque année un test sanguin PSA et un examen par toucher rectal à partir de l'âge de 50 ans, aux hommes ayant moins de 10 ans d'espérance de vie ainsi qu'à des hommes plus jeunes présentant un risque important. Les malades doivent être avertis des dangers potentiels et des avantages de la détection précoce et du traitement, tels que ceux ayant 2 parents ou plus atteints, peuvent débuter plus jeunes le dépistage, possiblement à 45 ans. (86)

D. Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive prospective à visée comparative réalisée au sein du service d'oncologie de l'hôpital de Tlemcen (Chu). Cette étude inclus tous les patients présentant un cancer de prostate répondant aux critères diagnostiques et anatomopathologiques.

Cette étude a été réalisée sur 15 dossiers (ces 15 dossiers nous avons choisi durant la période entre octobre 2019 et septembre 2020 et vue la situation pandémique on n'est pas arrivé à faire plus de ces dossiers). Les 15 patients présentent un cancer de la prostate, confirmés par des examens cliniques tels que le toucher rectal, le dosage du PSA total, et l'anatomopathologie des pièces postopératoires ou des biopsies.

1) Critères d'inclusion :

- Les patients de sexe masculin âgés de plus de 50 ans ;
- Patients diagnostiqués par biopsie ;
- Patients présentant un adénocarcinome prostatique à la biopsie ;
- Patients présentant un taux de PSA élevé au moment du diagnostic ;
- Patients présentant un cancer de la prostate localisé M0 ;
- Patients présentant un cancer de la prostate métastatique M1 sensible et résistant à la castration ;
- Patients pouvant recevoir un traitement à base de chimiothérapie et hormonothérapie.

2) Critères de non inclusion :

- Patients âgés fragiles ne pouvant pas recevoir un traitement à base d'hormonothérapie de la 2ème génération ou de chimiothérapie.

3) Critères d'exclusion :

- Patients n'adhérant pas au protocole de surveillance biologique par dosage du PSA, et radiologique par scanner et scintigraphie osseuse.
- Patients décédés au cours du suivi.

4) Critères de jugement :

Cancer métastatique résistant à la castration est définie par le taux de testostéronémie de castration inférieure à 50 ng/dl ou 1.7 nmol/l.

- Patients résistant à la castration au stade localisé défini par PSADT inférieur à 10 mois avec PSA supérieur à 2ng/ml, en absence de métastase à distance
- Patients résistant à la castration au stade métastatique défini par trois augmentations du PSA nadir avec PSA supérieur à 2 ng/ml ou progression radiologique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse.

5) **Recrutement :**

- **Service :** collaboration entre le service d'Oncologie et le service de Biochimie
- **Paramètre étudié :** dosage du PSA au sein de service de Biochimie

6) **Recueil des données :** dossiers des patients au niveau du service d'oncologie

Questionnaire : voir Annexe ;

Ethique : Autorisation de chefs de services et consentement éclairé de patients (voir annexe)

7) **Méthodologie :**

7.1) **Dosage sérique du PSA :**

7.1.1) **prélèvement sanguin :**

Pour le dosage sérique du PSA, les échantillons de sang prélevés sont conduits directement au laboratoire de Biochimie. Environ 4 ml de sang sont prélevés par voie intraveineuse dans un tube d'héparine, le sang était centrifugé pendant 7 minutes, les tubes sont ensuite placés dans l'automate IMMULITE (Figure.26).

Volume nécessaire : 10 µl de plasma.

Lieu de prélèvement : laboratoire centrale CHU Tlemcen



Figure 26: prélèvement sanguin

7.1.2) Dosage du PSA :

Le dosage sérique du PSA totale ; entièrement automatisé sur analyseur IMMULITE et pratique sur plasma.

Le test IMMULITE free PSA est utilisé pour la détermination du PSA libre conjointement au test IMMULITE PSA totale dans le but d'établir le rapport : PSA libre/ PSA totale (%f PSA) (Figure 27).



Figure 27: automate IMMULITE 2000 XPI

7.1.3) : principe de la technique :

IMMULITE 2000 PSA est un dosage chimiluminescent immunométrique qui se déroule en phase solide.

La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps polyclonaux de chèvre anti-PSA. L'échantillon du malade et le réactif sont entretenus ensemble avec la bille revêtue d'anticorps polyclonaux anti-PSA. Le PSA dans l'échantillon du malade est relié à l'anticorps monoclonal murin anti-PSA conjugué à la phosphatase alcaline (intestins de veau) et à l'anticorps anti-PSA de la bille pour constituer un complexe anticorps-sandwich. Le conjugué enzymatique non relié est après exclu par lavage avec centrifugation éliminé par lavage avec centrifugation axiale.

Finalement, le substrat chimiluminescent est additionné à la bille et le signal généré est proportionnel à l'enzyme reliée. Cycle d'incubation : 1 X 30 minutes.

7.1.4) Réactifs :

Les composants de trousse ne peuvent être utilisé que conjointement. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

✚ **Cartouche de bille PSA (L2PS12)** : avec code-barres revêtues d'anticorps polyclonale de chèvre anti-PSA. Stable à 2-8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KPS2 : 1 cartouche

L2KPS6 : 3 cartouches

✚ **Cartouches à réactif PSA (L2PSA2)** : avec code-barres. 11,5 ml d'anticorps monoclonal murin anti-PSA marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veau), dans un tampon avec conservateur. Stable à 2-8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KPS2 : 1 cartouche ; L2KPS6 : 3 cartouches (Figure.28)



Figure 28: les réactifs

7.1.5) ajusteur PSA (LPSL, LPSH)

Deux flacons (« haut » et « bas ») 1,5 ml chacun de PSA dans une matrice tampon/sérum de poulet avec conservateur. Stables à 2-8°C pendant 30 jours après ouverture ou 6 mois (aliquote) à 20°C.

L2KPS2 : 1 jeu L2KPS6 : 2 jeux

7.1.6) composants du coffret fournis séparément :

Multi-diluant 2(L2M2Z, L2M2Z4) : pour la dilution à bord des échantillons de concentration élevée. Un flacon contenant une matrice concentrée tampon/protéines non –humaine avec conservateur (près à l’emploi). Stockage ; 30 jours (après ouverture) à 2-8°C ou 6 mois (aliquote) à -20°C.

L2M2Z : 25 ml

L2M2Z4 : 55ml

7.1.7) mode opératoire :

- ✓ 1^{ère} incubation : 20 µl d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-PSA spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-PSA spécifique marqué au ruthénium. Il se figure un « sandwich ».
- ✓ 2^{ème} incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont additionnées dans la cuvette réactionnelle. Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont réservées au niveau de l'électrode par un aimant. La suppression de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une spécificité de potentiel appliqué à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. La durée totale du cycle : 18 minutes.

7.1.8) intervalles de références biologiques

- ❖ 40-49 ans : 2.0ng/ml.
- ❖ 50-59 ans : 3.1ng/ml.
- ❖ 60-69 ans : 4.1ng/ml.
- ❖ ≥ 70 ans : 4.4ng/ml.
- ❖ Valeur prédictive négative : < 4.

Chapitre V : Résultats

a) **Selon l'âge :**

- Pour l'âge des malades : 15 patients sont retenus dans cette étude avec des extrêmes allant de [50-80] ans.
- Nos résultats montrent que c'est à partir de 50 ans, que les hommes sont atteints de l'adénocarcinome prostatique et la tranche d'âge la plus touchée se situe entre [65-69] ans avec un pourcentage de 33,33%

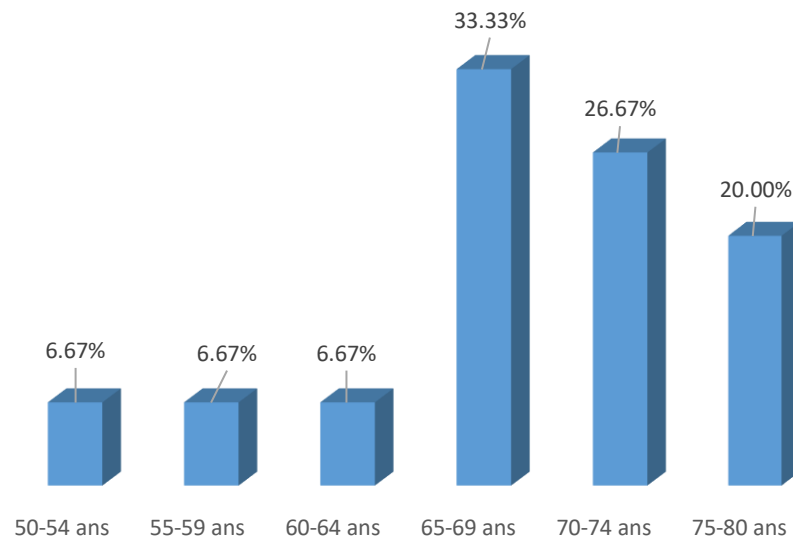


Figure 29: Répartition de la population par tranche d'âge

b) **Répartition de la population selon les antécédents médicaux :**

❖ **Répartition générale :**

Dans notre population :

- Les patients présentant des antécédents médicaux : 7 avec un pourcentage de 46,67%.
- Les patients ne présentant pas des antécédents médicaux : 8 avec un pourcentage de 53,33%.

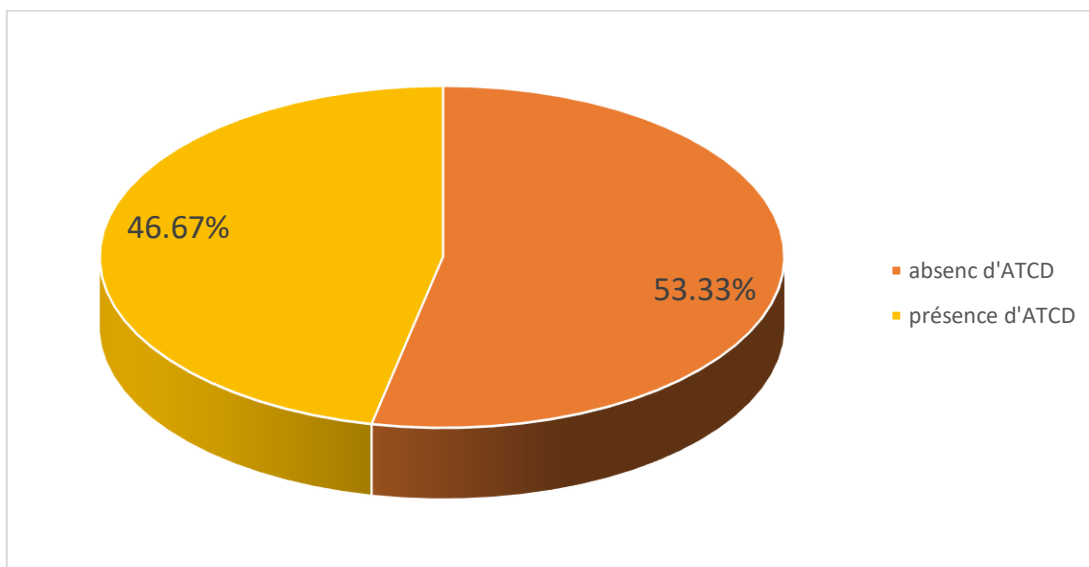


Figure 30: Répartition de la population selon les antécédents médicaux

❖ **Selon le type des antécédents :**

Dans notre population on a un patient (14,29%) diabétiques, trois patients (42,86%) hypertendus et diabétiques, et trois patients (42,86%) hypertendus seuls.

Remarque : l'hormonothérapie n'a pas aggravé HTA chez les hypertendus.

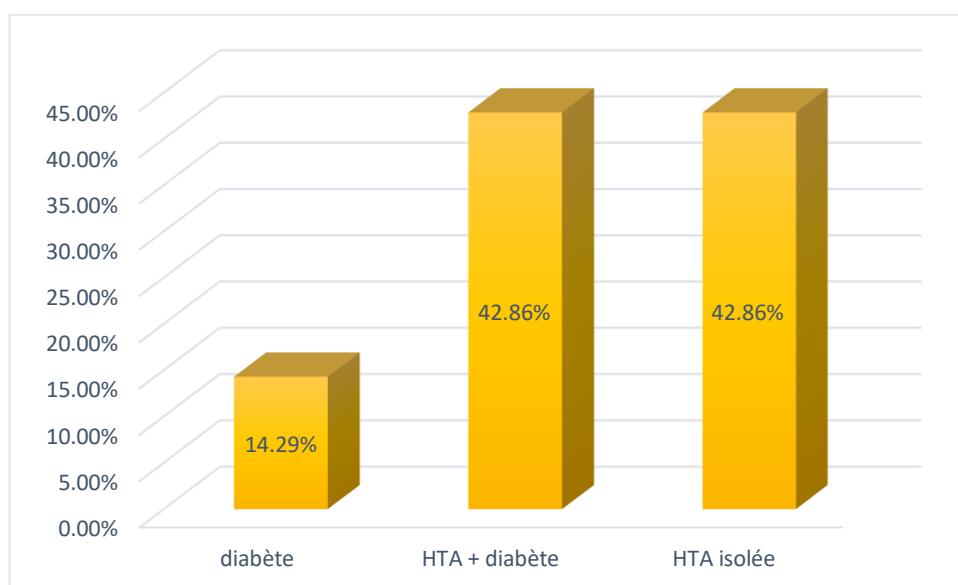


Figure 31: Répartition de la population selon le type d'antécédents

c) **Selon le moyen de diagnostic :**

- a) **Biopsie** : Tous les patients ont diagnostiqué par 12 séries de biopsie.
- b) **Etude Anatomopathologie** : tous les patients ont un adénocarcinome.
- c) **Score de Gleason** :

Dans notre population on a 15 patients (100%) qui ont un adénocarcinome avec différents scores de Gleason ; dont plus de la moitié (53,33%) ont un score de VII, 40% ont un score de VIII et 6,67% ont un score de IX.

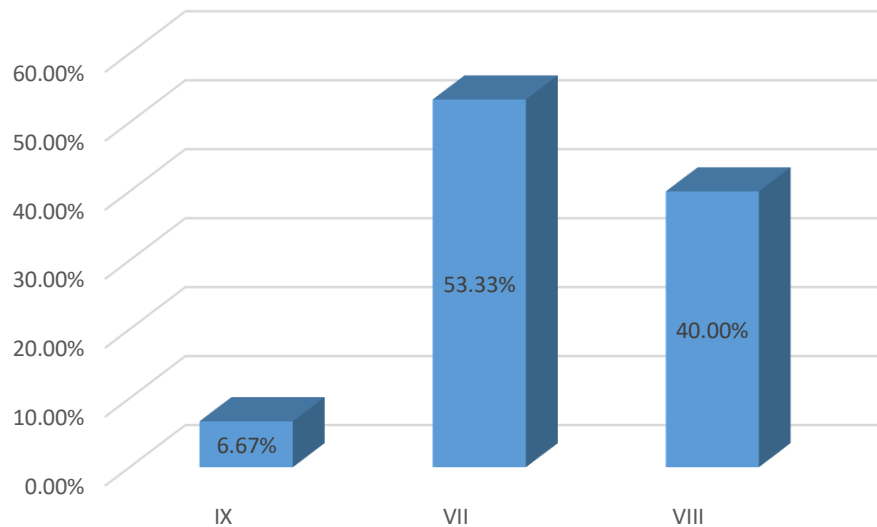


Figure 32: répartition de la population selon le score de Gleason

d) **PSA au moment de diagnostic :**

Dans notre population la majorité des patients ont un taux de PSA égale ou supérieur à 100 ng/ml

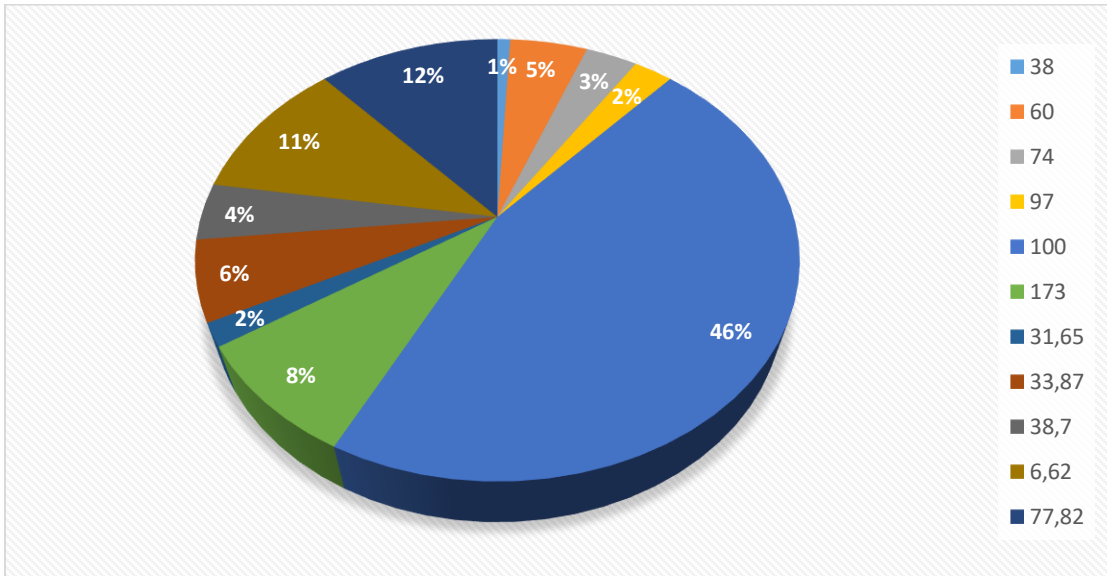


Figure 33: répartition de la population selon le taux de PSA au moment de diagnostic

d) **Selon le stade :**

Dans notre population nous avons 12 patients qui présentent un cancer de la prostate métastatique soit (80%) et 3 patients ont un cancer au stade localisé soit (20%).

Avec taux de PSA au moment de diagnostic aux moyennes :

- Chez les patients diagnostiqués par un cancer localisé est de 46,83 ng/ml
- Chez les patients diagnostiqués par un cancer métastatique est de 82.51 ng/ml

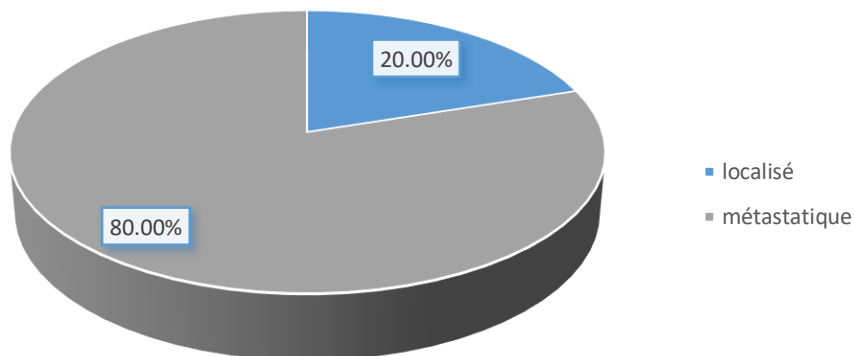


Figure 34: Répartition du cancer de la prostate en fonction du stade

e) Cancer localisé :

- a) **Type de traitement :** on a 3 patients qui présentent un cancer localisé, soit (100%) appartenant tous au groupe haut risque D'Amico, ayant reçu une radiothérapie en plus d'une hormonothérapie longue qui se déroulera sur 3 années.

Tous les patients ont répondu au traitement hormonothérapie+ radiothérapie après une durée moyenne de traitement de 9 mois.

- b) **Le délai de diminution du taux de PSA :**

On note une réponse au traitement.

L'intervalle entre le PSA initiale et le PSA indétectable est varié pour chaque patient.

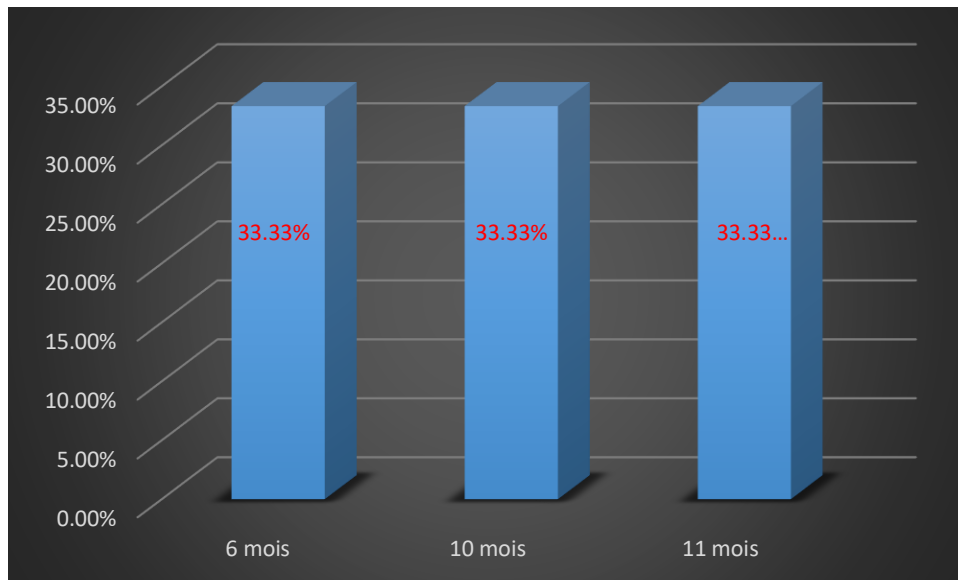


Figure 35: le délai de la diminution du PSA pour les patients localisés

f) Cancer de la prostate métastatique :

1) Stade hormono-sensible :

Sur les 12 patients qui présentent un cancer métastatique, on a 4 patients hormonosensibles avec un taux de PSAi entre [38 ng/ml-100 ng/ml] ; après 7 mois de traitement par Privation androgénique (PA) le taux de PSA a diminué pour tous les patients avec une moyenne de 1.56 ng/ml.

a) Type de traitement BAC ou BAS :

On a 2 types d'hormonothérapie palliative : BAC, BAS

Parmi les 4 patients, trois patients ont reçu un traitement à base de BAS soit (75%), et un patient a bénéficié d'un traitement type BAC soit (25%).

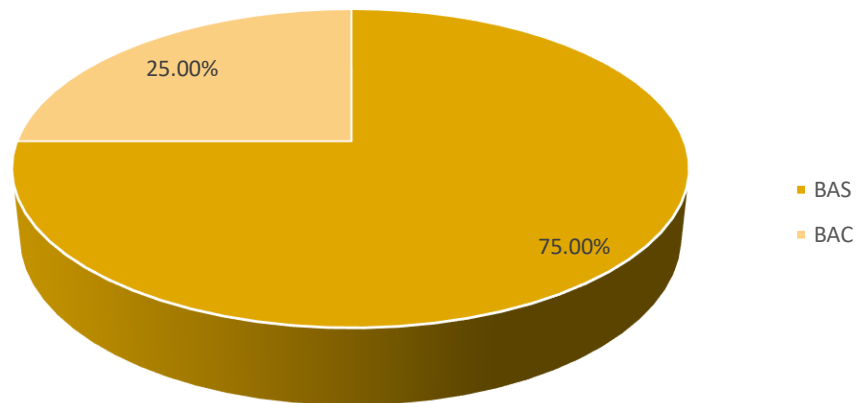


Figure 36 : Répartition de la population selon le type d'hormonothérapie de CaP métastatique hormono-naïf

2) Résistance à la Castration :

On a 8 patients admis au stade de cancer résiste à la castration au niveau du service d'Oncologie après un suivi chez l'urologue au stade hormono-sensible.

Avec PSAi entre [31,65 ng/ml-173 ng/ml]

Tous les patients ont un taux de testostérone inférieur à 0.5 mg/dl

➤ **Selon le traitement de 1ere ligne de CaP métastatique résistant à la castration :**

- **Type de traitement :**

Tableau VIII : Répartition de la population selon le traitement de 1ère ligne résistant à la castration

Type de traitement	Effectifs
Analogue de LHRH + Docétaxel + Acide Zoledronique	6
Analogue de LHRH + Acétate d'Abiratérone + Acide Zoledronique	2

Dans notre population 2 patients ont bénéficié d'un traitement à base de l'Acétate d'Abiratérone en combinaison avec la privation androgénique et Acide Zoledronique soit (25%) et 6 patients nécessitaient un traitement par chimiothérapie à base de Docétaxel en association avec la privation androgénique et Acide Zoledronique soit (75%).

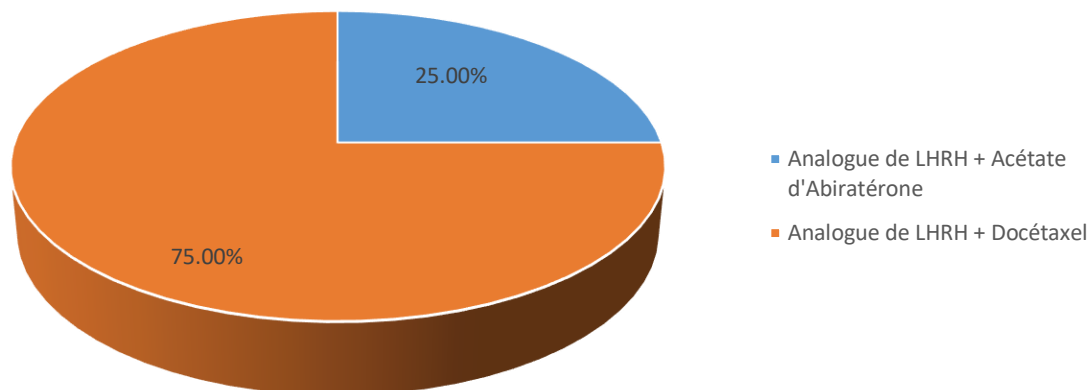


Figure 37: Répartition de la population selon le traitement de la 1^{ère} ligne résistant de la castration

➤ **Résultats du traitement de 1^{ère} ligne :**

➤ **PSA Nadir :**

Sous Docétaxel : Le taux de PSA Nadir chez 6 patients est de moyenne de 14,69 ng/ml.

Sous Acétate d'Abiratérone : le taux de PSA Nadir chez 2 patients est de moyenne de : 8,075ng/ml.

➤ **Le délai de l'apparition de PSA Nadir :**

Sous Docétaxel : Le délai de l'apparition de PSA Nadir est de moyenne de : 6,16 mois.

Sous Acétate d'Abiratérone : Le délai de l'apparition de PSA Nadir est de moyenne de : 4 mois.

➤ **Selon la progression biologique après traitement de 1^{ère} ligne :**

Dans notre population, les patients qui ont traité par le traitement de 1^{ère} ligne de CaP métastatique résistant à la castration on a :

- 6 patients (75%) qui ont eu une progression biologique.
- 2 patients (25%) qui n'ont pas eu une progression biologique.

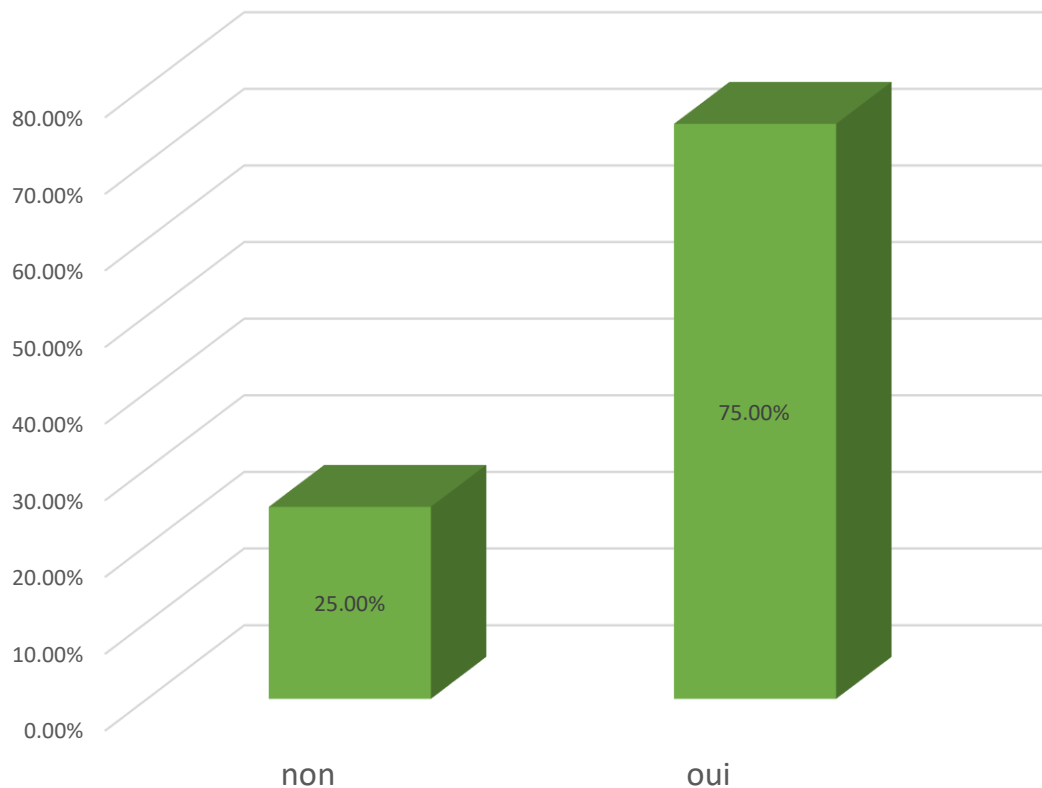


Figure 38: Progression biologique après traitement de 1ère ligne de CaP métastatique résistant à la castration

➤ **Selon la progression radiologique après l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne de CaP métastatique résistant à la castration :**

Dans la population qui présente une résistance à la castration on a :

- 5 patients (83,33%) qui présentent une progression radiologique.
- Un patient (16,63%) qui ne présente pas une progression radiologique.

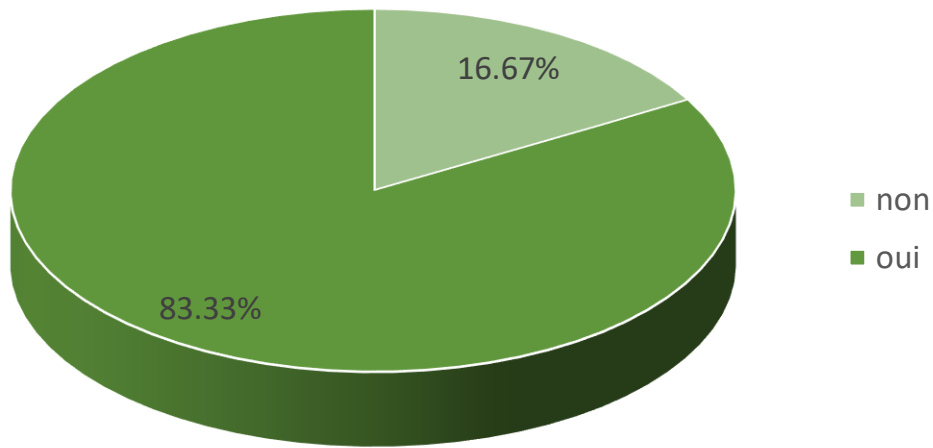


Figure 39: Répartition de la population selon la progression radiologique après l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne de CaP métastatique résistant à la castration

➤ **Selon la progression biologique et radiologique chez les patients qui ont reçu le Docétaxel dans le traitement de 1^{ère} ligne de CPRCm :**

Dans notre population les 6 patients qui ont reçu le Docétaxel associé à la privation androgénique et l'Acide Zoledronique en traitement de première ligne du CPRCm ont progressé :

- 5 patients ont eu une progression biologique (83,33%) et un patient n'a pas progressé biologiquement (16,67%).
 - Les 6 patients ont eu une progression radiologique soit (100%).
- ✚ Progression radiologique positive avec progression de PSA négative : un patient (1/6) qui a une progression radiologique sans progression biologique.
 - ✚ Progression radiologique positive avec progression de PSA positive : 5 patients (5/6) qui ont une progression biologique et radiologique.

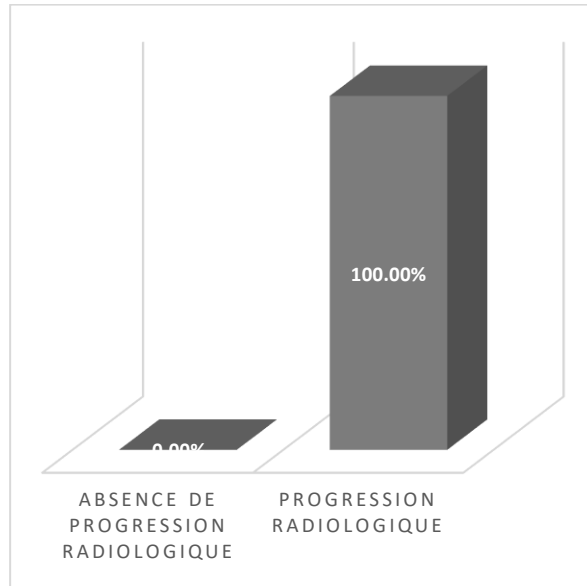


Figure 40: La progression radiologique

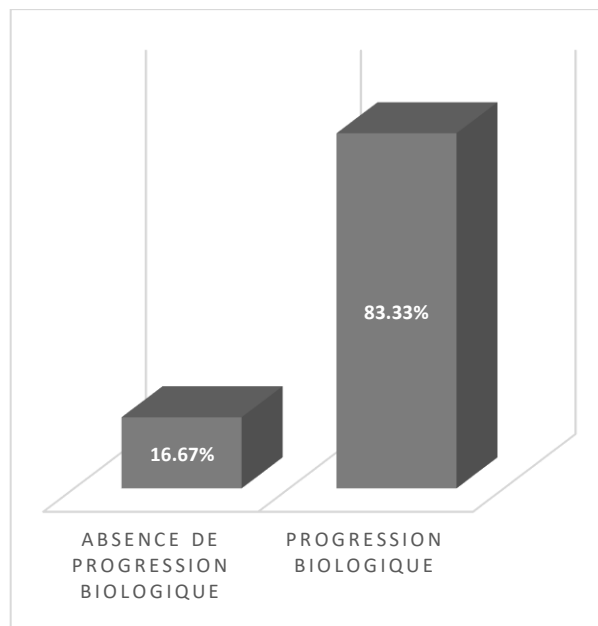


Figure 41: La progression biologique

➤ **Selon la survie sans progression sous la chimiothérapie Docétaxel :**

Chez 6 patients traité par le Docétaxel en 1^{ère} ligne de CPRCm, la survie sans progression est mentionnée dans le tableau suivant :

Tableau IX : La survie sans progression sous chimiothérapie Docétaxel

la survie sans progression	% des patients
10mois	33.33%
4mois	16.67%
5mois	16.67%
8mois	33.33%
Total général	100.00%

Chez les 6 patients sous chimiothérapie Docétaxel, la survie sans progression est :

- 10 mois chez 2 patients (33,33%)
- 4 mois chez un patient (16,67%)
- 5 mois chez un patient (16,67%)
- 8 mois chez 2 patients (33,33%)

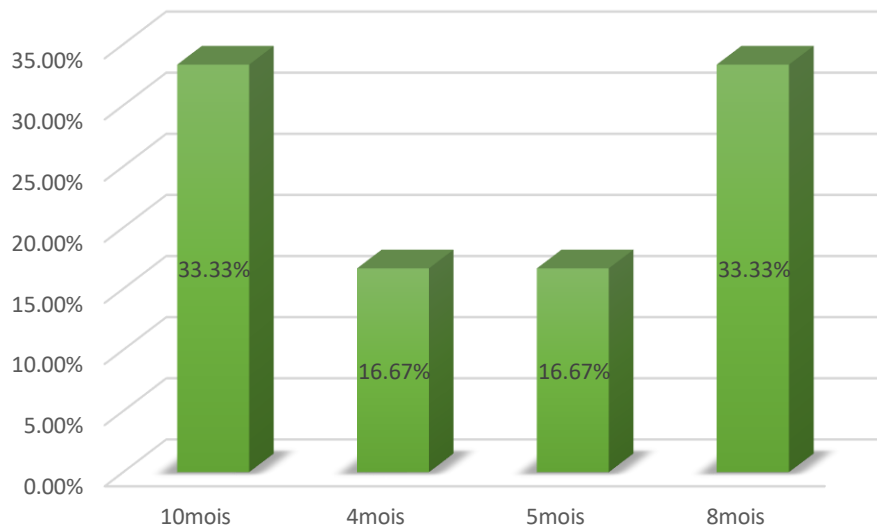


Figure 42: La survie sans progression sous chimiothérapie Docétaxel

➤ **Selon la progression biologique et radiologique chez les patients qui ont reçu l'Acétate d'Abiratérone dans le traitement de 1^{ère} ligne de CPRCm :**

Dans notre population on a 2 patients qui ont bénéficié d'un traitement à base d'Acétate d'Abiratérone en traitement de 1^{ère} ligne du CPRCm en association avec la privation androgénique et l'Acide Zolédronique :

- Un patient a eu une progression biologique et radiologique.
- Un patient a bien répondu biologiquement et radiologiquement.

➤ **La survie sans progression sous l'Acétate d'Abiratérone :**

Chez 2 patients traité pas l'Acétate d'Abiratérone en 1^{ère} ligne de CPRCm, la survie sans progression est mentionnée dans le tableau suivant :

Tableau X : La survie sans progression sous l'Acétate d'Abiratérone

La survie sans progression	% des patients
2mois	50%
4mois	50%
Total général	100.00%

Chez les 2 patients sous l'Acétate d'Abiratérone, la survie sans progression est :

- 2 mois chez un seul patient 50%
- 4 mois chez un seul patient 50%

➤ **Selon le délai d'apparition d'une progression radiologique après une progression biologique :**

Dans notre population on a 6 patients qui ont une progression radiologique et biologique et l'intervalle entre les 2 progressions est mentionné :

Tableau XI : La durée d'apparition de la progression radiologique après la progression biologique

Le délai	% des patients
1mois	50.00%
4mois	16.67%
6mois	16.67%
7mois	16.67%

Chez les 6 patients qui ont une progression sous chimiothérapie en 1^{ère} ligne on a :

- 3 patients (50%) qui ont un intervalle de 3 mois entre la progression biologique et l'apparition de la progression radiologique.
- Un seul patient (16,67%) qui a un intervalle de 4 mois entre la progression biologique et l'apparition de la progression radiologique.
- Un seul patient (16,67%) qui a un intervalle de 6 mois entre la progression biologique et l'apparition de la progression radiologique.
- Un seul patient (16,57%) qui a un intervalle de 7 mois entre la progression biologique et l'apparition de la progression radiologique.

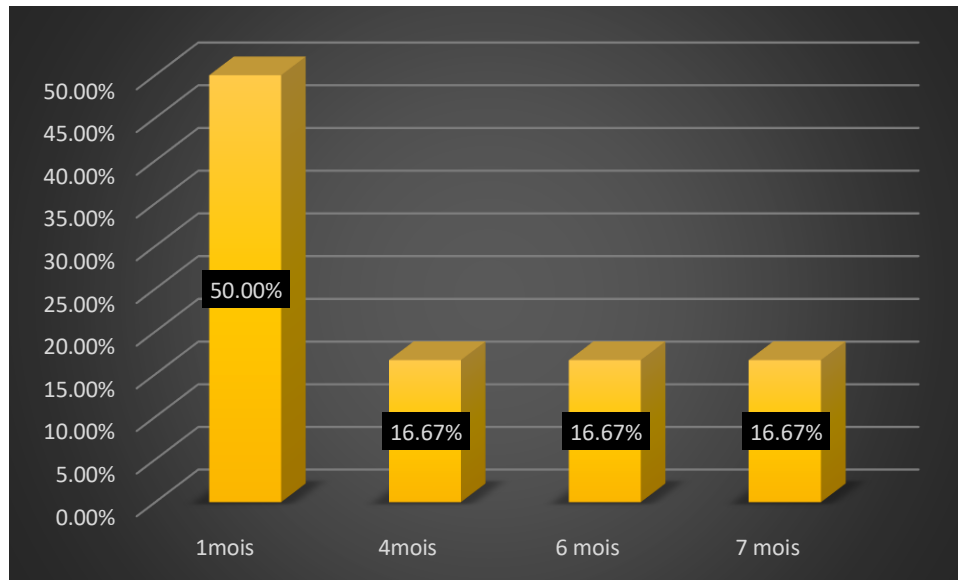


Figure 43: Le délai de l'apparition d'une radiologique après une progression biologique

g) Traitement de 2^{ème} ligne :

Les patients qui ont progressé sous Docetaxel en 1^{ère} ligne de traitements de CPRC ont reçu l'Acétate D'Abiratérone + analogue de LHRH + Acide Zoledronique en 2^{ème} ligne.

Les patients qui ont progressé sous L'Acétate D'Abiratérone en 1^{ère} ligne de traitements de CPRC ont reçu Docétaxel + analogue de LHRH + Acide Zolédronique en 2^{ème} ligne.

h) Corrélation entre progression biologique et radiologique :

On a utilisé le logiciel SPSS pour trouver la corrélation entre la progression biologique et radiologique, avec $P = 0.002$

On a trouvé P inférieure à 0.05 donc la relation est très significative.

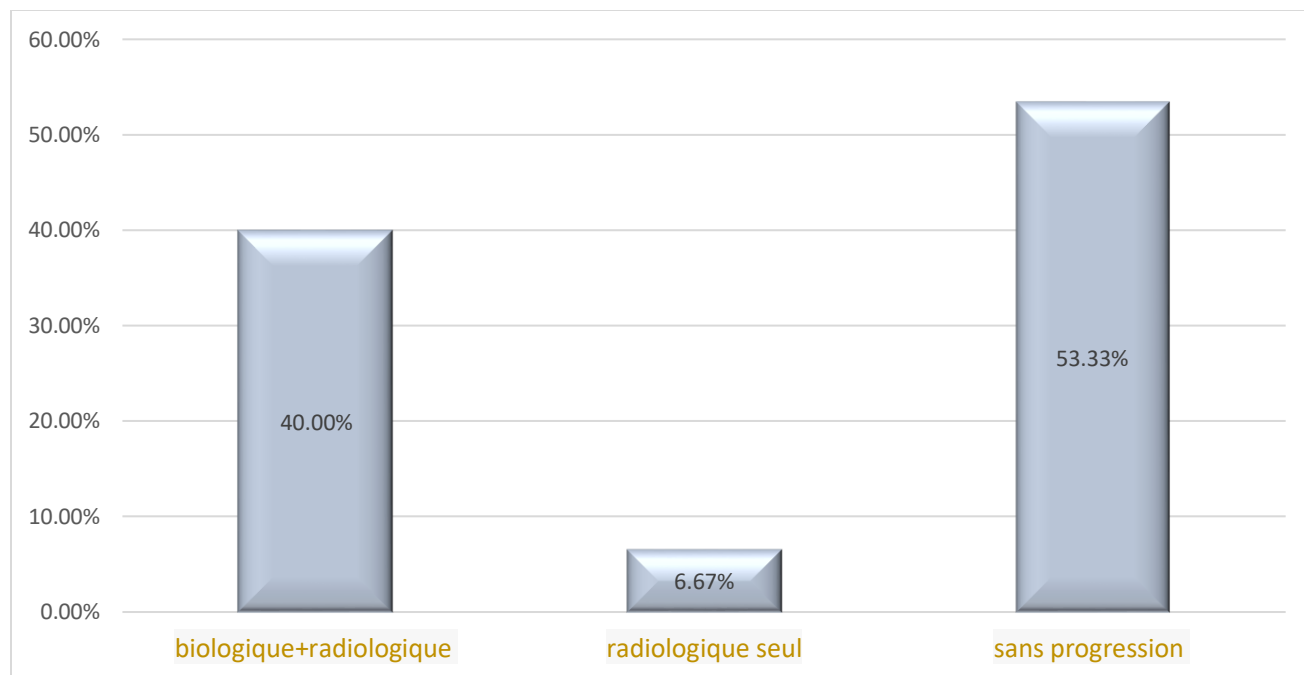


Figure 44 : Corrélation entre la progression biologique et radiologique

Chapitre VI : Discussion

Nous avons mené une étude prospective afin d'évaluer la sensibilité du taux de PSA au cours du traitement chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé ou métastatique. Et l'impact du dosage de PSA sur le suivi thérapeutique.

Population d'étude :

15 patients uniquement étaient inclus dans cette étude, ce nombre réduit nous a été imposé par les circonstances, représentées par la pandémie SARS-COV 2, qui a limité notre accès au CHU. Les 15 patients inclus, souffraient tous d'un cancer de la prostate, diagnostiqués suite à une biopsie qui est venue compléter le tableau de diagnostic (TR suspect et taux de PSA élevé), cette dernière est revenue en faveur d'un adénocarcinome prostatique chez 100% des patients, avec un score de Gleason variant entre VII et IX.

Prélèvements :

Les prélèvements ont été effectués au niveau de Laboratoire centrale unité prélèvement, les échantillons de sang prélevés étaient conduits directement au service de Biochimie, le dosage sérique du PSA automatisé sur analyseur IMMULITE 2000. Le recueil des données des patients s'est fait au niveau du service d'Oncologie.

Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de la population étudiée est de 68,07ans avec prépondérance chez les patients âgés entre 60-90 ans avec un pourcentage de 80%, cela concorde avec l'étude de Guéye et al (2003) qui ont publié une moyenne d'âge au diagnostic de 69ans. La répartition des patients par tranche d'âge de 5ans, indique une prédominance de cette pathologie dans la tranche d'âge [65-69] ans soit (33,33%), puis la tranche d'âge [70-74] ans avec pourcentage de 26,67% ; nos résultats sont comparables à ceux de Berroukche et al (2012) où la grande fréquence de l'adénocarcinome prostatique est détectée entre [60-79] ans.

Selon le stade :

Parmi les 15 patients, on avait 3 patients diagnostiqués au stade localisé soit (20%) et 12 patients étaient diagnostiqués au stade métastatique soit (80%).

Selon le taux du PSA au moment de diagnostic

Taux de PSA au moment de diagnostic :

- Chez les patients diagnostiqués par un cancer localisé est en moyenne de 46,83 ng/ml
- Chez les patients diagnostiqués par un cancer métastatique est en moyenne de 82.51 ng/ml

Les patients présentant un cancer prostatique métastatique :

Les patients hormono-sensibles :

4 patients parmi les 12 qui présentaient un cancer métastatique étaient hormonosensibles, ils ont été mis sous hormonothérapie ,après 7 mois de la privation androgénique, les 4 patients hormono-sensibles ont eu un taux de PSA en moyenne de 1.56ng/ml (inférieur à 2ng/ml) cela concorde avec l'étude de Hussain et al (2006) qui prouvent qu'un PSA \leq 4 ng/ml après 7 mois de privation androgénique est un puissant prédicteur de survie.(87)

Les patients résistants à la castration :

Chez les 8 patient résistant à la castration ; 6 patients (75%) ont été traité par Docétaxel en premier linge et 2 patients (25%) par l'Acétate d'Abiratérone.

Ce qui concerne la progression après le traitement de CPRCm de 1^{ère} ligne on observe que : la progression est plus marquée chez les patients sous traitement par chimiothérapie (Docétaxel) (83,33%) que les patients traités par l'Acétate d'Abiratérone (50%), avec une survie sans progression sous Docétaxel de 7,5 mois et sous l'Acétate d'Abiratérone de 3 mois. Ce qui concorde avec l'étude de TAX 327 qui prouve que la survie est plus marquée chez les patients sous Docétaxel (88)

Le délai d'apparition de la progression radiologique après la progression biologique chez les patients sous chimiothérapie en 1 ère ligne associé à l'hormonothérapie est en moyenne de 5 mois ;

Corrélation entre progression biologique et radiologique dans le suivi thérapeutique :

Le suivi thérapeutique d'un patient présentant un cancer de la prostate doit comprendre l'évaluation radiologique (scanner+ scintigraphie osseuse) et biologique (dosage de PSA).

Dans cette étude descriptive prospective portant sur 15 patients ayant un cancer de la prostate, les taux de PSA se sont avérés être un élément essentiel du suivi thérapeutique. Les tests radiologiques sont souvent commandés après une élévation du taux de PSA, pour les 15 patients cancéreux suivis dans notre étude, on avait 7 patients ayant une progression Radiologique dont 6 patients sous docétaxel et un patient sous l'acétate d'abiratéron. Parmi les 7 patients on a 6 malades (40 % du groupe total de l'étude) ont une progression biologique dont 5 sous docétaxel et un patient sous l'acétate d'abiratéron

Un patient (6.67% du groupe total de l'étude) sous docétaxel a une progression radiologique seul

8 patients parmi (53.33% du groupe total de l'étude) les 15 patients cancéreux dont 4 patients localisés, 3 patients hormono-sensible et un patient sous Acétate d'Abiratéron, n'ont pas eu une progression biologique et radiologique,

Un monitoring s'impose au cours du traitement afin de détecter précocement une récurrence ou une dissémination métastatique ; ce qui permettra d'orienter la stratégie thérapeutique

Nos résultats concordent avec ceux de Cher Terris. Et al de (1991) qui montrent que chez 10 patients (8,5%), le taux de PSA a commencé à augmenter et les scintigraphies osseuses (progression radiologique) ont été considérées comme positives (8 patients 80%) ou indéterminées (2 patients 20%)(89), et sont en accord avec les travaux de Okotie et al (2004), qui ont fait des études sur les 128 patients, 71 études de tomographie par densité pelvienne ont été réalisées, dont 5 étaient positives (7%). Le PSA au moment de l'imagerie était significativement plus élevé ($p=0,001$). (90)

Chapitre VII :

Conclusion

Le cancer de la prostate est le cancer urologique le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans avec un taux de mortalité élevé malgré les progrès de la médecine moderne.

Le PSA reste un marqueur spécifique du tissu prostatique et non du cancer de la prostate ; pour cette cause, seule la réalisation de prélèvements de tissu prostatique par un examen anatomopathologique permettra de confirmer le diagnostic de cancer de la prostate. Cet examen précisera également les paramètres qui caractérisent l'agressivité du cancer, comme son degré de différenciation, et peut être quantifiée par le score de Gleason, le volume et l'extension du cancer seront déterminés ensuite pour préciser le stade T.N.M par les techniques d'imagerie (TDM, scintigraphie osseuse et PET scan). Les options thérapeutiques sont multiples basée principalement sur l'hormonothérapie vu que c'est un cancer hormono-dépendant.

Dans notre étude la chimiothérapie (Docétaxel) et l'hormonothérapie de 2ème génération (l'Acétate d'Abiratérone) sont deux stratégies thérapeutiques ayant montré un bénéfice en survie sans progression.

Au cours du suivi thérapeutique, le changement du traitement ne se base pas uniquement sur l'augmentation de taux du PSA sérique mais ce dernier doit être complété par la réalisation des examens qui permettent de détecter une récurrence ou une métastase.

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Prog En Urol.* 1 nov 2018;28:R81-132.
3. Masson E. PSA et suivi après traitement du cancer de la prostate [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/161008/psa-et-suivi-apres-traitement-du-cancer-de-la-pros>
4. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Prog En Urol.* 1 juin 2012;22:S2-6.
5. Selman SH. The McNeal Prostate: A Review. *Urology.* 1 déc 2011;78(6):1224-8.
6. Lee AK, Pollack A. Chapter 28 - The Prostate. In: Cox JD, Ang KK, éditeurs. *Radiation Oncology (Ninth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only!; 2010 [cité 11 nov 2019]. p. 676-729. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323049719000287>
7. L'anatomie et physiologie de la prostate - Centre Européen de la Prostate Paris [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.centre-europeen-prostate-paris.com/anatomie-physiologie-prostate.html>
8. Abderrahmane MA. Hormonothérapie de deuxième ligne dans le cancer de prostate résistant à la castration métastatique chimio-naïf. [Internet] [Thesis]. 2017 [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15727>
9. Akram H, Awadalla, Saeed A. Evaluation of prostate specific antigen. 30 nov 2019;7:203-7.
10. Leis-Filho AF, Fonseca-Alves CE. Anatomy, Histology, and Physiology of the Canine Prostate Gland. *Vet Anat Physiol* [Internet]. 5 nov 2018 [cité 26 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/veterinary-anatomy-and-physiology/anatomy-histology-and-physiology-of-the-canine-prostate-gland>
11. 205-19.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/205-19.pdf
12. Hayward SW, Cunha GR. THE PROSTATE: DEVELOPMENT AND PHYSIOLOGY. *Radiol Clin North Am.* 1 janv 2000;38(1):1-14.
13. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>

14. 205-19.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/205-19.pdf
15. Drudge-Coates L. Prostate cancer and the principles of hormone therapy. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 1 avr 2005;14:368-75.
16. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE - Université des Frère Mentouri [Internet]. studylibfr.com. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/653812/etude-epidemiologique--universite-des-frere-mentouri>
17. l'Urologie M de. Les formes moléculaires du PSA [Internet]. 2018 [cité 26 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/les-formes-moleculaires-du-psa>
18. Polascik T, Oesterling J, Partin A. Prostate specific antigen: A decade of discovery - What we have learned and where we are going. *J Urol.* 1 sept 1999;162:293-306.
19. Rigollet L, Chauvelier S, Schuch G, Prigent A, Gauchez A-S. Précurseurs et dérivés du PSA: nouveaux marqueurs dans les pathologies prostatiques? *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 avr 2007;22(2):101-6.
20. Hannoun-Levi et al. - 2008 - L'antigène spécifique de prostate modalités d'ut.pdf.
21. Épidémiologie de cancer de la prostate mondiale [Internet]. News-Medical.net. 2018 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Prostate-Cancer-Epidemiology-Worldwide-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Prostate-Cancer-Epidemiology-Worldwide-(French).aspx)
22. Bigot P, Vannier F, Orsat M, Lebdaï S, Huez J-F, Fanello S, et al. Évaluation des pratiques des médecins généralistes du Maine et Loire concernant l'hypertrophie bénigne de la prostate. *Prog En Urol.* janv 2010;20(1):65-70.
23. Grenier N, Devonec M. Imagerie de la prostate normale, de l'hyperplasie bénigne et de la pathologie inflammatoire. *J Radiol.* févr 2006;87(2):165-87.
24. Desgrandchamps F, De la Taille A, Azouzi R, Fourmarier M, Haillot O, Lukacs B, et al. Prise en charge médicale de l'hypertrophie bénigne de la prostate non compliquée. *Presse Médicale.* mars 2007;36(3):475-80.
25. Tuppin P, Samson S, Fagot-Campagna A, Lukacs B, Alla F, Allemand H, et al. Dosage du PSA, biopsie, cancer et hypertrophie bénigne de la prostate en France. *Prog En Urol.* juill 2014;24(9):572-80.
26. Nickel JC, True LD, Krieger JN, Berger RE, Boag AH, Young ID. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int.* 2001;87(9):797-805.
27. News S. Cancer de la prostate : Le plus fréquent en Algérie. [Internet]. Sante News. 2018 [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.santenews-dz.com/cancer-de-prostate-plus-frequent-algerie/>
28. Lainé - Prise en charge du cancer de la prostate et nouvel.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732750/document>

29. Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian J Urol* [Internet]. 19 oct 2019 [cité 1 janv 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221438821930102X>
30. Cahiers_Des_ECN [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://archive.org/details/Cahiers_Des_ECN
31. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 4 mai 2005;293(17):2095-101.
32. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate [Internet]. 2016 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>
33. PIERRE L. prise en charge du cancer de la prostate [Internet]. UNIVERSITE DE LORRAINE; 2015 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/4218115/prise-en-charge-du-cancer-de-la-prostate>
34. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
35. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. mars 1999;161(3):835-9.
36. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. déc 2007;70(6):1117-20.
37. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. 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*. sept 2008;54(3):581-8.
38. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Prog En Urol*. 1 nov 2011;21(11):798-800.
39. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, 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(5):1283-90.
40. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*. 1 janv 1997;79(1):104-9.
41. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 20 mai 1998;279(19):1542-7.

42. Value of free/total Prostate-Specific Antigen (f/t PSA) Ratios for Prostate Cancer Detection in Patients With Total Serum Prostate-Specific Antigen Between 4 and 10 ng/mL: A Meta-Analysis - PubMed [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595681/>
43. l'Urologie M de. Temps de doublement du PSA et son calcul [Internet]. 2018 [cité 26 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/temps-de-doublement-du-psa-et-son-calcul>
44. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3
45. Auprich M, Bjartell A, Chun FK-H, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol.* nov 2011;60(5):1045-54.
46. Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® 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 Winch Engl.* oct 2015;19(87):i-xxxi, 1-191.
47. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2014;32(36):4066-72.
48. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol.* 2016;70(5):740-8.
49. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol.* 2016;70(1):45-53.
50. Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, Belzer S, Skog J, O'Neill V, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* déc 2015;18(4):370-5.
51. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol.* 1 juill 2016;2(7):882-9.
52. Imagerie du cancer de la prostate : IRM et imagerie nucléaire [Internet]. 2019 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/imagerie-du-cancer-de-la-prostate-irm-et-imagerie-nucleaire>
53. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* janv 2010;57(1):79-85.

54. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 28 mai 2003;289(20):2695-700.
55. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*. janv 2006;52(1):59-64.
56. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 4 avr 2017;8(14):23322-36.
57. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*. mars 1997;157(3):902-6.
58. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol*. juill 2003;44(1):21-30; discussion 30-31.
59. Mitterberger M, Pinggera G-M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*. juill 2007;100(1):47-50.
60. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(2):233-45.
61. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol*. avr 1996;166(4):845-52.
62. Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol*. sept 2001;40(3):300-7.
63. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. nov 2014;43(11):1503-13.
64. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*. avr 2010;57(4):551-8.
65. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. juin 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
66. Evangelista L, Bertoldo F, Boccardo F, Conti G, Menchi I, Mungai F, et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2016;43(8):1546-62.

67. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med.* août 2010;24(7):523-31.
68. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int.* 2006;76(3):209-12.
69. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol.* juill 2012;62(1):68-75.
70. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol.* avr 2010;39(4):333-43.
71. Rozet F, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Beuzeboc P, Beauval J-B, Cormier L, et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-naïf – actualisation 2017. *Prog En Urol.* mai 2018;28(6):303-6.
72. Vascularisation artérielle de la prostate - PDF Free Download [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/23978048-Vascularisation-arterielle-de-la-prostate.html>
73. Netter FH, CO JS&. Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences; 2019. 666 p.
74. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Prog En Urol.* nov 2018;28:R81-132.
75. Masson E. Le score de Gleason en 2008 [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/188086/article/le-score-de-gleason-en-2008>
76. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_674
77. RETRACTED: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Prog En Urol.* 1 nov 2018;28(12):S79-130.
78. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_915
79. Ea E, P T, J B, Lh S, D S, R F, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [Internet]. Vol. 45, *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). *Eur J Cancer*; 2009 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>

80. Cancer de prostate résistant à la castration : quelle prise en charge en 2014 ? Prog En Urol - FMC. 1 sept 2014;24(3):F73-9.
81. Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(12):e3.
82. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2016;34(12):1402-18.
83. Ohlmann CH, Engelmann UH, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen (PSA) relapse in men with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) previously treated with docetaxel-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1 juin 2005;23(16_suppl):4682-4682.
84. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 26 2019;381(26):2506-18.
85. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178-211.
86. PSA. for use on immulite 2000 systems [Internet]. Vol. 45 page. 2014. Disponible sur: www.siemens.com/diagnostics
87. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2006;24(24):3984-90.
88. Snapshot [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/cancer_de_la_prostate_metastatique_hormonoresistant_resultats_de_deux_etudes_de_phase_iii_265678/article.phtml?cle_doc=00040DCE
89. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA. Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 1 janv 1991;32(9):1713-7.
90. Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, Liao Y, Dorey F, deKERNION JB, et al. PREDICTORS OF METASTATIC DISEASE IN MEN WITH BIOCHEMICAL FAILURE FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY. *J Urol.* 1 juin 2004;171(6, Part 1):2260-4.

Chapitre VIII : Annexe

Questionnaire de cancer de la prostate

Nom : Prénom : Age :
Poids : taille : IMC :
HTA : oui non Dyslipidémie : oui non DID DNID
DATE DE DC
Moyens de Dc :
PSA : ng/ml
Biopsie, date :
IRM prostatique, date :
Stade au moment du DC : localisé métastatique (os) (foie) (poumon) autres :
Traitement : curatif palliatif
Prostatectomie+ curage prostatectomie sans curage
Etude anapath de pièce opératoire :
Radiothérapie du / / / au / / / et hormono courte du /
/ / au / / /
Radiothérapie du / / / au / / / et hormono longue du /
/ / au / / /
PSA trimestrielle :
Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml
Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml
Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Traitement du Kc de la prostate métastatique hormono naïf , hormonosensible

Hormonothérapie palliative

BAC=

BAS =

Date de début : / /

PSA initiale : ng/ml

PSA trimestrielle :

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Stade de résistance à la castration :

1^{ère} élévation : ng/ml 2^{ème} élévation : ng/ml 3^{ème} élévation : ng/ml

Date : / / date : / / date : / /

Testostéronémie :

Progression radiologique :

Scanner TAP date : / /

Scintigraphie osseuse, date : / /

Progression clinique : douleur hématurie autres

Traitement de première ligne de kc de la prostate métastatique résistant à la castration :

Antalgiques : pallier I pallier II Pallier III
.....+ docétaxel (50mg/ m²/ sem., 75mg/m²/ 3 Sem) + prednisone+ (Ac zolédronique ou dénosumab)

.....+Acétate d'Abiratérone+prednisone+(Ac zolédronique ou dénosumab)

PSA au début du traitement : ng/ml

PSA trimestrielle :

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Nadir : ng/ml date : / / mois de trt

Durée du trt : mois,

Progression radiologique :

Scanner TAP date : / /

Scintigraphie osseuse, date : / /

Progression biologique : PSA= ng/ml

Progression clinique : douleur hématurie autres

SSP : mois, PSA à la fin du trt : ng :ml, date : / /

Traitement de deuxième ligne du kc de la prostate métastatique résistant à la castration :

Antalgiques : pallier I pallier II Pallier III

.....+ docetaxel (50mg/ m²/ sem, 75mg/m²/ 3 sem) + prednisone+ (Ac zolédronique ou dénosumab)

.....+Acétate d'Abiratérone+prednisone+(Ac zolédronique ou dénosumab)

PSA au début du traitement : ng/ml

PSA trimestrielle :

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Date : / / valeur : date : / / valeur : ng/ml

Nadir : ng/ml date : / / mois de trt

Durée du trt : mois, PSA à la fin du trt : ng :ml, date : / /

Progression radiologique :

Scanner TAP date : / /

Scintigraphie osseuse, date : / /

Progression biologique PSA= ng/ml

Progression clinique : douleur hématurie autres
SSP : mois, PSA à la fin du trt : ng :ml, date : / /



UNIVERSITE ABOU BEKER BELKAID

FACULTE DE MEDECINE TLEMCEN

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



CHU TLEMCEN

Titre de l'étude :

Formulaire de Consentement libre et éclairé

Je certifie avoir été informé des objectifs de l'étude intitulé : et d'avoir donné mon accord pour y participer. J'accepte volontairement et librement de participer et je comprends que ma participation n'est pas obligatoire et que je peux décider à tout moment de quitter l'étude sans avoir à me justifier ni encourir aucune responsabilité. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi. J'accepte et je comprends que les informations recueillies sont strictement confidentielles et destinées uniquement à l'étude. Il est entendu que mon identité n'apparaîtra dans aucun rapport ou document résultat et que toute les informations seront traitées sous couvert d'anonymat. J'accepte de faire des prélèvements sanguins et que les données recueillis lors de cette étude puissent être introduites dans une base de données et faire l'objet d'un traitement informatisé non nominatif.

Fait à : **Le :**
Signature du participant Nom et signature de l'enquêteur:.....

Chapitre IX : Résumé

Résumé :

Le cancer de la prostate est le cancer urologique le plus fréquent chez l'homme, et représente généralement la deuxième cause de mortalité par le cancer.

Le cancer de la prostate se progresse principalement sous l'action de la testostérone, de ce fait il est hormonodépendant.

Le diagnostic du cancer de la prostate repose sur le toucher rectal (TR) et le dosage du PSA sérique. Cependant, ce cancer ne peut être confirmé qu'après la réalisation de biopsie prostatique et l'évaluation dépend principalement du stade de la maladie au moment du diagnostic.

Le traitement du cancer prostatique localisé se base sur la chirurgie ou la radiothérapie associée à une hormonothérapie, au stade métastatique le traitement repose sur l'hormonothérapie associée à la chimiothérapie ou l'hormonothérapie de 2^{ème} génération en fonction de la sensibilité à cette dernière et le volume métastatique.

Le traitement par Docétaxel et l'Acétate d'Abiratérone sont deux stratégies thérapeutiques ayant montré un bénéfice en survie globale, en association avec l'hormonothérapie de 1^{ère} génération dans le cancer de la prostate métastatique.

L'augmentation du taux de PSA sérique au cours du suivi du traitement est fréquente, la problématique est de confirmer une récurrence locale ou une propagation à distance par les techniques d'imagerie standards qui ne sont pas toujours sensibles.

Au cours du traitement du cancer prostatique métastatique, l'ascension isolée du taux de PSA ne justifie pas le changement de la stratégie thérapeutique mais oriente vers la réalisation d'autres examens radiologiques (TDM, scintigraphie osseuse et PET scan).

Les résultats de notre étude sont en faveur d'une corrélation entre la progression biologique et la progression radiologique avec P inférieur à 0.05.

Mots clés : cancer de la prostate ; PSA ; TR ; hormonodépendant ; sensibilité ; progression ; récurrence ; chimiothérapie

ملخص:

سرطان البروستاتا هو أكثر أنواع سرطان المسالك البولية شيوعًا بين الرجال، وهو عمومًا السبب الرئيسي الثاني للوفاة بالسرطان.

يتطور سرطان البروستاتا بشكل رئيسي تحت تأثير هرمون التستوستيرون، لذا فالعلاج المتبع هو علاج هرموني. يعتمد تشخيص سرطان البروستاتا على فحص المستقيم (DRE) وقياس نسبة PSA في الدم. ومع ذلك، لا يمكن إثبات هذا السرطان بشكل مؤكد إلا بعد إجراء خزعة البروستاتا ويعتمد التقييم بشكل أساسي على مرحلة المرض في وقت التشخيص. يعتمد علاج سرطان البروستاتا المحدود فقط في منطقة البروستاتا على الجراحة أو العلاج الإشعاعي جنبًا إلى جنب مع علاج هرموني واحد، في حالة سرطان البروستاتا المنتشر في عدة مناطق من الجسم، يعتمد العلاج على العلاج الكيميائي أو العلاج الهرموني اعتمادًا على الحساسية تجاه الأخير وحجم النقائل.

العلاج باستخدام Docetaxel و Abiraterone Acetate هما استراتيجيتان علاجيتان أظهرتا فائدة في البقاء على قيد الحياة بشكل عام، بالإضافة إلى العلاج الهرموني من الجيل الأول في سرطان البروستاتا الزيادة في مستوى PSA في الدم أثناء مراقبة العلاج بشكل متكرر، والمشكلة هي تأكيد تكرار موضعي أو انتشار بعيد عن طريق تقنيات التصوير القياسية التي ليست حساسة بدرجة كافية.

أثناء علاج سرطان البروستاتا المنتشر، لا يبرر الارتفاع المعزول في مستوى PSA تغييرًا في الاستراتيجية العلاجية ولكنه يوجه إلى أداء الفحوصات الإشعاعية الأخرى (التصوير المقطعي المحوسب والتصوير الومضاني للعظام والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني).

تؤيد نتيجة دراستنا وجود علاقة بين فشل العلاج الكيميائي و الإشعاعي مع P أقل من 0.05. في المتابعة العلاجية للسرطان لمتنقل، لا يعتمد تغيير العلاج فقط على جرعة PSA ولكن قد يوجه الأخير نحو فحوصات أخرى تجعل من الممكن الكشف عن تكرار أو ورم خبيث.

الكلمات المفتاحية: سرطان البروستاتا. PSA ؛ TR ؛ يعتمد على هرمون حساسية؛ تقدم. انتكاسة. العلاج الكيميائي

Summary:

Prostate cancer is the most common urological cancer in men, and is generally the second most common cause of death from cancer.

Prostate cancer progresses principally under the action of testosterone, and is therefore hormone-dependent.

The diagnosis of prostate cancer is based on a digital rectal examination (DRE) and serum PSA. However, prostate cancer can only be certified with certainty after a prostate biopsy.

The assessment depends mainly on the stage of the disease at the time of diagnosis.

The treatment of localized prostate cancer is based on surgery or radiotherapy combined with hormone therapy, in the case of metastatic prostate cancer the treatment is based on chemotherapy or hormone therapy depending on sensitivity to the latter and the metastatic volume.

Chemotherapy with Docétaxel and Acetate of Abiraterone are two therapeutic strategies, which have shown a benefit in overall survival, in association with 1st generation hormone therapy in prostate cancer.

The increase in serum PSA level during the follow-up of the treatment is frequent; the problem is to confirm a local recurrence or a remote spread by standard imaging techniques, which are not sensitive enough.

During the treatment of metastatic prostate cancer, the isolated rise in PSA levels does not justify a change in the therapeutic strategy but directs the doctor towards other radiological examinations (CT scan, bone scan and PET scan).

The results of our study is in favor of a correlation between biochemical recurrence and radiological progression with P less than 0.05.

Key words: prostate cancer; PSA; RT; hormone-dependent; sensitivity; progression; recurrence; chemotherapy