كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE
جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Cancer de la prostate métastatique : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques.

Expérience du service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de FES (A propos de 553 cas)

Docteur Khadija HINAJE

Née le 13/10/1994 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de : Pr Karima Oualla

Pr Nawfel Mellas

Pr. Karima OUALLA
Professeure Agrégée
d'Oncologie-Médicale
CHU HASSAN II - FES
INPE : 14125163

Session Juin 2024

Dédicaces

A mes très chers parents :

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

J'espère être à la hauteur des attentes que vous avez placées en moi et vous rendre fiers de mes accomplissements.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeurez le flambeau illuminant mon chemin.

A mon cher époux :

Ta présence à mes côtés durant ces années d'études a été un soutien inestimable, une source de réconfort et d'inspiration. Tes encouragements constants, ta patience infinie et ton soutien inconditionnel m'ont donné la force et la détermination nécessaires pour surmonter les défis.

Que ce mémoire soit un témoignage de notre amour, de notre force et de notre complicité, et que notre voyage continue avec encore plus de bonheur et de succès à venir.

A ma formidable sœur et mes adorables neveux :

Merci pour ta présence constante, ton soutien inconditionnel et ta sagesse sans faille. Tu as été ma confidente, ma conseillère et ma meilleure amie, et je suis infiniment reconnaissante de t'avoir dans ma vie.

Mes petits poussins ; vos sourires éclatants, votre innocence et votre curiosité ont illuminé chacune de mes journées et ont été une source constante de motivation.

A toute ma famille :

Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements et affection. J'espère que vous retrouverez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Remerciements

A notre maître Monsieur le professeur Mellas Nawfel et chef de service d'oncologie médicale

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

A mon maître Madame le Professeur Arifi Samia

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs.

Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple.

Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude.

Veuillez trouver ici, chère Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A mon maître Madame le Professeur Benbrahim Zineb

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur ainsi que vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Je vous prie, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A mon maître Madame le Professeur Oualla Karima

Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration.

Votre porte était toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre grand savoir.

Votre compétence incontestable, vos qualités humaines, votre gentillesse et votre lucide compréhension sont pour nous une source d'inspiration et un exemple à suivre.

Nous vous remercions de votre attention, de votre écoute, et de votre soutien continu.

Veuillez trouver ici, chère Maître, l'expression de nos sentiments les plus distingués en symbole de notre reconnaissance.

A mon maître le Professeur Amaadour Lamiae

Nous avons toujours été impressionnés par votre expertise professionnelle et vos qualités humaines qui nous serviront certainement d'exemple dans notre carrière.

Vous nous avez à chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant.

Veuillez accepter, chère Maître, notre estime et notre profond respect.

PLAN

PLAN 1
LISTE DES ABRÉVIATIONS 7
INTRODUCTION 10
RAPPELS 13
I. Rappel anatomique 14
1. Anatomie descriptive : 14
2. Anatomie Zonale : Le concept de MC NEAL. 17
3. Rapports anatomiques : 18
4. Vascularisation et innervation de la prostate 20
II. Rappel embryologique et histologique 23
1. Embryologie de la prostate 23
2. Histologie de la prostate 25
III. Rappel physiologique 26
1. Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) 28
2. Phosphatase Acide Prostatique (PAP) 29
IV. Histoire naturelle du cancer : 30
1. Phase du cancer latent : 31
2. Phase du cancer localisé 31
3. Phase du cancer métastatique 32
4. Métastases osseuses : 33
5. Autres métastases : 35
6. Notion du cancer de la prostate oligométastatique : 35
MATERIELS ET METHODES 38
I. Type de l'étude : 39
II. Critères d'inclusion : 39
III. Critères d'exclusion : 39
IV. Recueil des données : 39
V. Saisie et analyse des données : 40
VI. Considérations éthiques : 41
RÉSULTATS 42
I. Données épidémiologiques : 43
1. Nombre total des patients : 43

1.1. Incidence des cas selon les années : 43
2. Répartition selon l'âge : 44
3. Répartition selon la couverture sanitaire : 44
4. Répartition selon le terrain : 45
II. Données cliniques : 46
1. Motif de consultation : 46
2. Signes fonctionnels : 47
3. Signes physiques : 50
III. Données paracliniques : 51
1. Bilan biologique : 51
1.1. PSA (Antigène prostatique spécifique) : 51
1.2. Testostéronémie totale : 52
1.3. Numération formule sanguine : 52
1.4. Fonction rénale : 52
1.5. Bilan phosphocalcique : 52
1.6. Fonction hépatique : 52
2. Données anatomopathologiques : 53
2.1. Techniques de prélèvement : 53
2.2. Type histologique : 53
2.3. Score de GLEASON : 53
2.4. Degré de différentiation : 54
2.5. Degré d'infiltration : 55
3. Bilan radiologique (Bilan d'extension): 55
3.1. Echographie vésico-prostatique et rénale : 55
3.2. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) : 56
3.3. L'imagerie par résonnance magnétique : 56
3.4. La scintigraphie osseuse : 57
3.5. TEP -scanner : 57
3.6. Stratification des cas selon le timing de développement des métastases et leurs localisations : 58
IV. Classification TNM : 59

V. Prise en charge thérapeutique : 60
1. Stade métastatique hormononaïf 60
1.1. Hormonothérapie : 60
1.2. Chimiothérapie : 62
2. Stade métastatique résistant à la castration : 64
2.1. En 1ère ligne : 64
2.2. En 2ème ligne et au-delà : 64
2.3. Agents modulateurs de l'os : 65
3. Soins de support : 65
3.1. Traitement de la douleur : 65
3.2. Traitement des complications urinaires: 66
3.3. Traitement des complications neurologiques : 66
VI. Données de survie globale et facteurs pronostiques: 66
1. Survie globale : 66
2. Facteurs pronostiques : 67
DISCUSSION 70
I. Données épidémiologiques : 71
1. Epidémiologie descriptive 71
2. Incidence 71
2.1. Incidence mondiale 71
2.2. Incidence au MAROC 72
3. Mortalité 73
3.1. Mortalité mondiale : 73
3.2. Mortalité au MAROC 74
3.3. Epidémiologie analytique : 75
4. Age : 75
5. Prédisposition génétique et antécédents familiaux 76
6. Origine éthique 77
7. Autres facteurs de risque : 78
II. Données cliniques : 80
1. Motif de consultation et signes fonctionnels : 80
2. Examen Clinique : 82

2.1. Etat général : Score ECOG ou échelle de performance (PS) 82
2.2. Inspection 84
2.3. Palpation 84
2.4. Toucher rectal : 84
III. Données paracliniques : 86
1. Bilan biologique 86
2. Bilan anatomopathologique 90
2.1. Type de prélèvement 90
2.2. Résultats anatomopathologiques 91
3. Bilan radiologique (Bilan d'extension) 94
3.1. Echographie vésico-prostatique et rénale : 94
3.2. TDM TAP : 95
3.3. IRM : 97
4. Scintigraphie osseuse marquée au 99mTc : 98
5. TEP scanner (Tomographie par Emission de Positons couplé à un scanner) 99
IV. Classifications TNM : 104
V. Prise en charge thérapeutique : 107
1. Buts : 107
2. Notion de résistance à la castration : 108
3. Moyens : 108
3.1. Hormonothérapie : 108
3.2. Antagonistes des récepteurs des androgènes (ou antiandrogènes [AA]) : 111
3.3. Inhibiteurs de la synthèse des androgènes (inhibiteurs de CYP17 dans les surrénales) 115
4. Chimiothérapie 118
5. Associations Triplets : ADT – chimiothérapie – Hormonothérapie de nouvelle génération 126
6. Radiothérapie prostatique : 127
7. Thérapies ciblées : 130
8. Immunothérapie 134

9. Médicaments ciblant l'os : Les modulateurs osseux : 135
10. Soins de support 140
11. Indications (Algorithme): 143
VI. Données de survie globale et facteurs pronostiques : 147
1. Facteurs pronostiques cliniques : 147
1.1. Age : 147
1.2. Statut de performance : 147
1.3. Douleurs osseuses : 148
2. Facteurs pronostiques biologiques : 148
3. Facteurs pronostiques pathologiques 150
4. Facteurs pronostiques radiologiques : 151
CONCLUSION 153
RÉSUMÉ 156
BIBLIOGRAPHIE 159

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP : Acétate d'Abiratérone Prédnisone.

ADK : Adénocarcinome.

a LHRH : Analogues LHRH.

ADP : Adénopathie.

AEG : Altération de l'état général.

AFU : Association Française d'Urologie.

AJCC : American Joint Commitee on Cancer.

BRCA : Breast cancer suseptibility protein.

CaP : cancer de prostate.

CCAFU : Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie.

Cm^3 : Centimètre Cube.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CPRCm : Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

CSPCm : Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.

EPN : Engainement péri-nerveux.

FDR : facteurs de risque.

G : Grade.

Gy : Gray.

HT : Hormonothérapie.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

IR : Insuffisance rénale.

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISUP : International society of Urological Pathology

IST : Infections sexuellement transmissibles.

LH : Hormone Lutéinisante.

LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone.

mg : Milligramme.

ng : Nanogramme.

OMS : Organisation mondiale de la santé

ODM : Ostéodensitométrie.

PAP : Phosphatases Acides Prostatiques.

PAL : Phosphatases Alcalines

PBP : Ponction biopsie prostatique.

PET : Positron emission tomography.

PET/CT : Positron emission tomography computed tomography.

PI-RADS : Prostate Imaging Reporting and Data System.

PSA : Antigène spécifique de la prostate.

PT : Prostatectomie totale.

RA : Récepteur androgénique

RAMED : Régime d'aide médicale aux patients économiquement démunis.

RAU : Rétention aigue d'urine.

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire.

RCRC : Registre des cancers de la région du grand Casablanca.

RT : Radiothérapie externe.

RTUP : résection trans-urétrale de la prostate.

SEER : Registre de la population américaine Surveillance, Epidemiology, and End Results.

SG : Survie globale.

SO : Scintigraphie osseuse.

SSP : Survie sans progression

TDM : Tomodensitométrie.

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

TNM : Taille, Node (ganglion), métastase.

TR : Toucher rectal.

TTT : Traitement.

TUI : Troubles urinaires irritatifs

TUO : Troubles urinaires obstructifs

USA : Etats-Unis d'Amérique.

UHN : Urétérohydronéphrose.

VPN : Valeur prédictive négative.

VPP : Valeur prédictive positive.

VEUS : Voies excrétrices urinaires supérieures.

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique mondial. Il se situe au premier rang des cancers les plus fréquents chez l'homme de plus de 50 ans et représente la 2ème cause de décès par cancer chez l'homme.

Dans les pays développés, le cancer de la prostate est souvent de découverte précoce, grâce au dépistage basé sur le dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) couplé au toucher rectal, et réalisé de façon plus régulière chez les sujets âgés de plus de 50 ans. Or, dans les pays du tiers monde en général et au Maroc en particulier la plupart des patients sont vus à un stade métastatique.

La prise en charge du cancer de la prostate métastatique constitue une problématique en raison du pronostic péjoratif de ces tumeurs agressives. Au début des années 2000, les traitements ayant démontré un bénéfice en survie globale au stade métastatique se limitaient aux analogues de la LHRH et aux anti-androgènes. En cas de progression sous hormonothérapie, les patients étaient considérés comme homono-réfractaires. Le premier cytotoxique à avoir démontré son efficacité a été le docétaxel en 2004. Il a ensuite fallu attendre la fin des années 2000 pour commencer à voir émerger de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces comme les nouvelles manipulations hormonales avec l'acétate d'abiratérone (AA) ou l'enzalutamide, qui se sont révélées être efficaces même après progression sous analogue de la LHRH et docétaxel. Cela a donc conduit à reconsidérer le concept d'hormono-résistance, et d'introduire l'idée que le concept de résistance à la castration qui est sous-tendu par des mécanismes moléculaires précis qui ont commencé

à être aussi mieux définis comme les mutations des récepteurs aux androgènes ou les anomalies de la stéroïdogenèse.

Ainsi, nombreux traitements ont révolutionné ce volet thérapeutique avec la découverte de nouvelles cibles impliquant non seulement la voie des androgènes mais aussi le microenvironnement tumoral, le système immunitaire ou la réparation de l'ADN.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs du cancer de la prostate métastatique à travers une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de FES sur une période de 10 ans allant du janvier 2014 jusqu'au Décembre 2023.

RAPPELS

I. Rappel anatomique

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située immédiatement au-dessous de la vessie ; en arrière de la symphyse pubienne et en avant du rectum. Sa forme est conique renversée avec une grande base qui est en continuité en haut avec le col de la vessie et un sommet rétréci qui repose vers le bas sur le plancher pelvien[1].

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

Les modifications anatomiques de la glande prostatique d'origine sénile sont parfois à l'origine de signes fonctionnels urinaires responsables d'une altération de la qualité de vie. [2][3]

L'anatomie topographique, zonale et les rapports intimes de la prostate sont indispensables pour comprendre son rôle autant qu'organe génital et urinaire et ainsi faciliter l'étape diagnostique et thérapeutique au praticien.

1. Anatomie descriptive :

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

- **Forme :**

Forme de petit cône ; à axe oblique en bas et en avant.

4 faces, une base et un sommet :

- Face antérieure : verticale.
- Face postérieure : oblique ; divisée en 2 lobes par un sillon vertical.
- 2 faces latérales : convexes.
- Sommet.
- Base.

La consistance est ferme ; régulière ; indurée chez le sujet âgé ; de coloration grise blanchâtre.

- **Dimensions (chez l'adulte) :**
  - Poids : 20 à 25 g
  - Hauteur : 30 mm
  - Largeur : 40mm
  - Epaisseur : 20 mm
- **Situation entre :**
  - La symphyse pubienne en avant.
  - L'ampoule rectale en arrière.
  - La vessie en haut.
  - L'aponévrose périnéale moyenne en bas.
  - Autour d'un carrefour formé par l'urètre et les voies spermatiques.
- **Moyens de fixité :**
  - La loge prostatique
  - L'adhérence à la vessie
  - La traversée de l'urètre et des voies spermatiques.

➢ **Structure :**

La prostate est entièrement enveloppée d'une capsule conjonctive, mince et adhérente qui envoie en profondeur de nombreuses cloisons entre les lobules qui se rassemblent en un certain nombre de masses glandulaires formant « les lobes prostatiques ». Plusieurs canaux la traversent tels que l'urètre et les canaux éjaculateurs.

Les lobes se différencient de façon classique en :

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

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

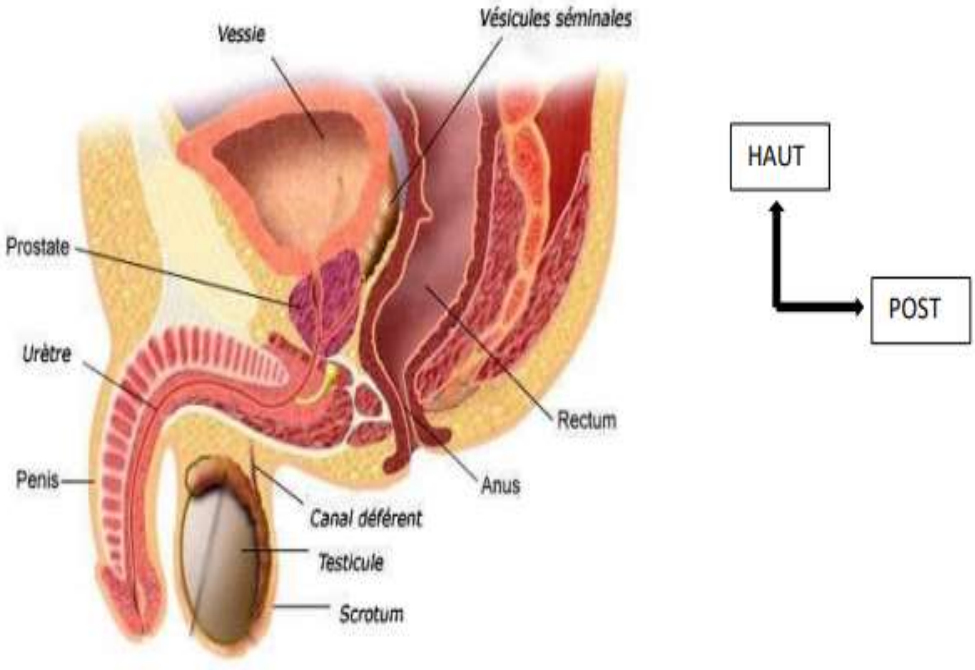


Figure 1 : Coupe anatomique sagittale médiane du pelvis chez l'homme [4].

2. Anatomie Zonale : Le concept de MC NEAL.

Il est le modèle anatomique zonal qui fait actuellement autorité [4].

Il divise la prostate en quatre zones :

- La zone centrale : comprend environ 5% du tissu glandulaire prostatique. Elle englobe l'hémi circonférence postérieure de l'urètre proximal et les canaux éjaculateurs. Elle donne naissance aux processus inflammatoires, 8% des cancers y naissent.
- La zone de transition : formée de deux lobes latéraux elle est le siège électif de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Cependant, 24% des cancers y naissent.
- La zone périphérique : siège dans les parties postérieures, latérales et apicales de la glande. Elle représente 70% du volume de la prostate et 68% des cancers y prennent naissance.
- La dernière zone est le stroma fibro-musculaire antérieur développé à partie du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

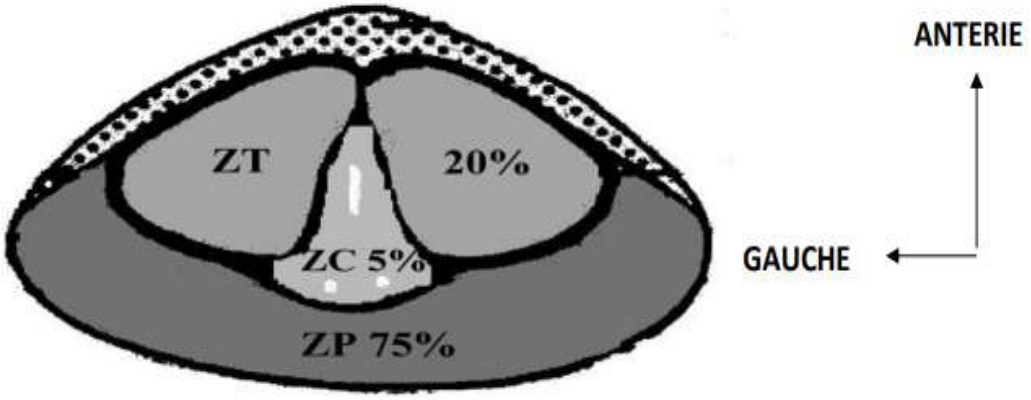


Figure 2 : Coupe axiale prostatique selon Mc Neal [4].

3. Rapports anatomiques :

➢ A l'intérieur de la loge prostatique :

L'urètre prostatique traverse la prostate de la base au sommet en direction verticale. Sous forme d'une fente concave en arrière ; de 25 à 30 mm de longueur et de 12 à 15 mm de calibre ; dilaté à l'union du 1/3 supérieur et 2/3 inférieur. Autour du canal : Sphincter lisse de l'urètre ; les voies génitales. Autour de la prostate : Sphincter strié de l'urètre ; le plexus veineux périprostatique circulant dans l'épaisseur des parois de la loge.

➢ A l'extérieur de la loge prostatique :

- Face antérieure : Elle répond à l'espace pré prostatique, limitée en arrière par la lame pré prostatique, en avant par la symphyse pubienne, en haut par les ligaments bubo-vésicaux, en bas par l'aponévrose périnéale moyenne, latéralement la lames sacro-recto-génito- pubienne.
- Face postérieure : Par intermédiaire de l'aponévrose péritonéale de DENONVILLIERS ; répond au rectum. Le rectum est fixé au sommet de la prostate par le muscle recto-urétral.
- Faces latérales : Enfoncée dans l'entonnoir des releveurs de l'anus, auquel elle est proche en bas, séparée en haut par l'espace latéro-prostatique les artérioles issues des artères honteuses internes le plexus veineux de SANTORINI.
- Base : Le versant antérieur en rapport avec la vessie. Le versant postérieur répond à l'aponévrose prostato- péritonéale qui se

dédouble pour engainer les vésicules séminales ; les 2 ampoules des canaux déférents et les uretères.

- A l'angle postéro-supérieur de la base, arrive le pédicule vésico prostatique.
- Sommet : Entouré par le sphincter strié ; il répond en avant la symphyse pubienne (et le ligament transverse du pelvis) ; en bas à l'urètre membraneux et au corps spongieux ; en arrière au coude du rectum et au bulbe du corps spongieux.

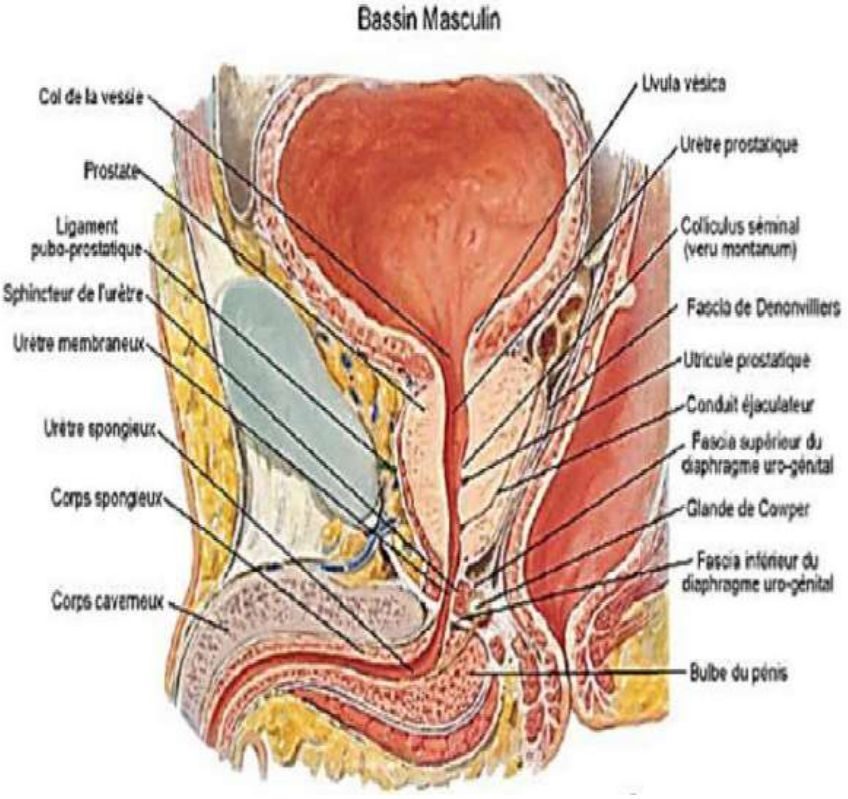


Figure 3: Rapports anatomiques de la prostate [5].

4. Vascularisation et innervation de la prostate [6,7,8]

- Vascularisation artérielle

Elles sont issues de l'artère iliaque interne (hypogastrique) :

- Les artères vésico-prostatiques :
  - Origine : l'artère vésicale inférieure donne une ou plusieurs branches vésico-prostatiques.
  - Trajet et terminaison : pénètrent la base de la prostate, près du col vésical, pour descendre le long de l'urètre prostatique jusqu'au colliculus séminal.
  - Territoire : vascularise le col vésical, l'urètre, les conduits éjaculateurs et la portion prostatique adjacente, supracolliculaire.
- Les branches prostatiques :
  - Origine : de l'artère vésico-prostatique
  - Trajet et terminaison : parcourent les faces latérale et postérieure de la prostate avant de la pénétrer.
  - Territoire : vascularisent la majeure partie de la prostate (portion périphérique et partie infracolliculaire).
- L'artère pudendale interne :
  - Provient de l'artère iliaque interne.
  - Participe à la vascularisation de l'isthme, par les artères vésicales antérieures.
- L'artère rectale moyenne et l'artère du conduit déférent :
  - Participent accessoirement à sa vascularisation.

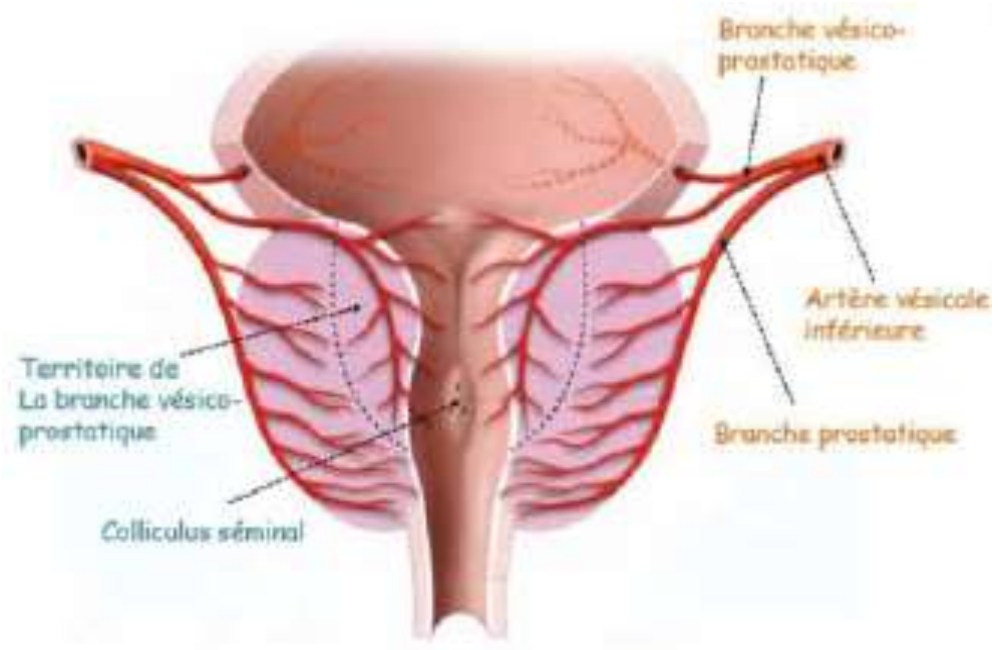


Figure 4 : Vascularisation artérielle de la prostate [5].

- Drainage veineux :

Se jettent dans le plexus latéro-prostatique où aboutissent les veines de l'urètre et le plexus de SANTORINI. Ainsi 2 courants seront formés :

- Supérieur : pour la base ; se draine dans la veine vésicale.
- Inférieur : pour les faces latérales ; se draine dans la veine honteuse interne.

Ces 2 veines se jettent dans la veine iliaque interne.

- Drainage lymphatique :

Accompagnent les vaisseaux ; se drainent dans 4 groupes ganglionnaires : Les ganglions pré vésicaux, les ganglions iliaques externes, les ganglions iliaques internes et les ganglions sacrés latéraux et du promontoire.

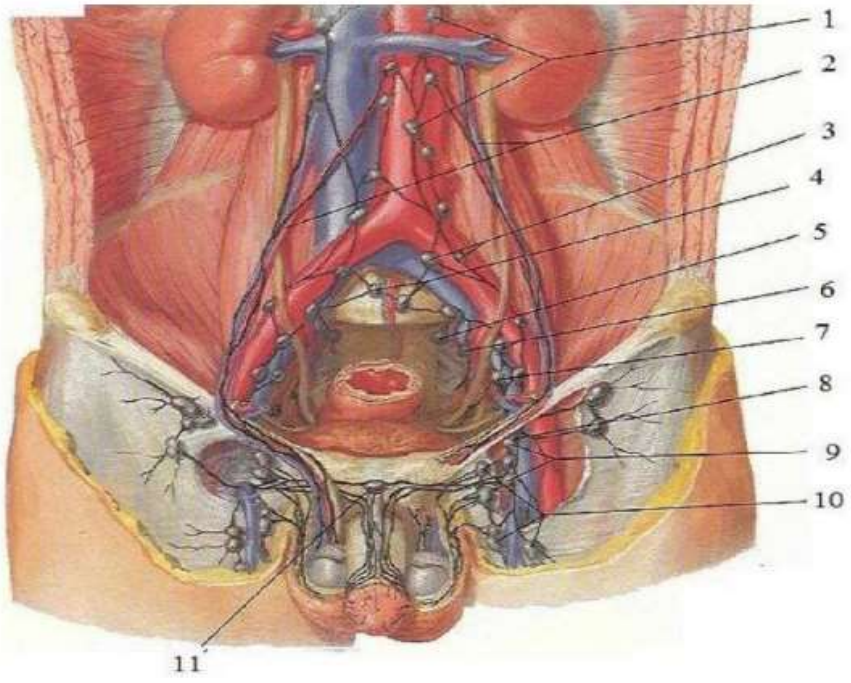


Figure 5: Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme [5].

❖ **Innervation** :

Deux origines principales : Le ganglion hypogastrique, par 4 à 5 filets qui constituent sur les faces latérales le plexus prostatique d'origine sympathique Le plexus sacré par ses nerfs viscéraux accessoires qui apportent l'innervation parasympathique. Ces nerfs permettent :

- D'une part la sécrétion glandulaire
- D'autre part, la contraction des fibres musculaires qui chasse le liquide prostatique dans l'urètre.

Le nerf caverneux : Issu du plexus, décrit un trajet latéro-prostatique et se rapproche de la prostate au niveau du bec.

Il est responsable de la fonction érectile vu sa proximité des voies urinaires et séminales, en contact étroit avec les voies nerveuses de la réponse sexuelle masculine assurant la fonction érectile ainsi que la miction.

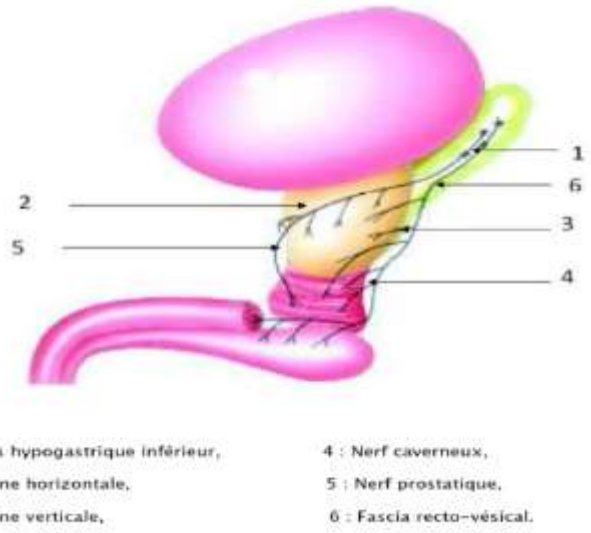


Figure 6: Schéma visualisant le trajet de l'innervation prostatique dans la région pelvienne (d'après Gil Vernet).

II. Rappel embryologique et histologique [9]

1. Embryologie de la prostate

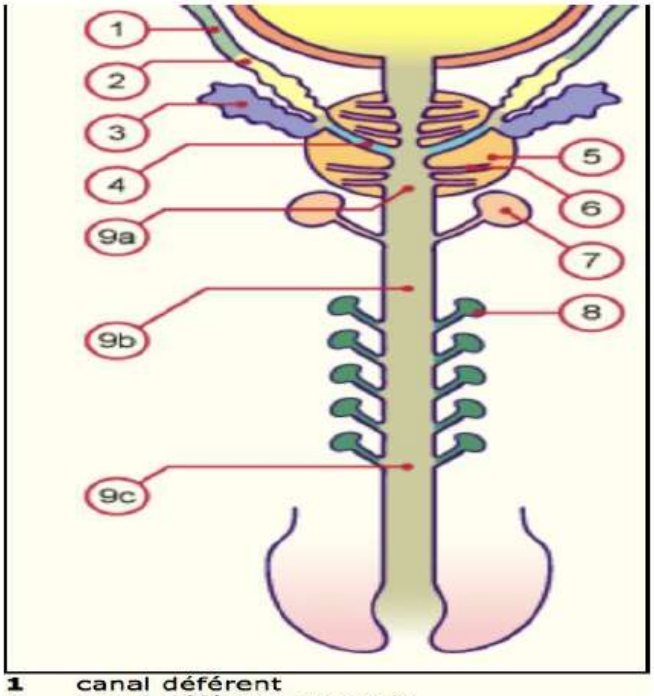
La prostate se développe à partir d'excroissances endoblastiques de la face postérieure de l'urètre prostatique dans le courant de la 12e semaine. Si l'épithélium glandulaire de la prostate se développe à partir des cellules endoblastiques ; le stroma et la musculature lisse se développent à partir du mésoblaste environnant dont l'effet inducteur est soumis à l'action de la DHT. La glande devient active à partir de la 15e semaine. Elle englobe à ce stade les canaux éjaculateurs et l'utricule prostatique ainsi que l'urètre prostatique.

Dans le courant de la 12e semaine et parallèlement au développement de la prostate les glandes bulbo-urétrales (de Cowper) se développent à partir

de bourgeonnements endoblastiques pairs de l'urètre pénien qui fait suite à l'urètre prostatique. Ce sont finalement les sécrétions des vésicules séminales; de la prostate et des glandes bulbo-urétrales et urétérales qui entrent dans la composition du liquide séminale.

La prostate est embryologiquement formée de deux parties :

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



1 canal déférent
2 canal déférent ampoule
3 vésicule séminale
4 canal éjaculateur
5 prostate
6 canaux excréteurs de la prostate
7 glandes de Cowper (bulbourétrales)
8 glandes urétrales
9a urètre prostatique
9b urètre membraneux
9c urètre pénien

Figure 7: Coupe frontale au niveau des voies génitales masculines montrant le développement et la différentiation des glandes sexuelles accessoires.

2. Histologie de la prostate

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

L'épithélium glandulaire est constitué de deux couches de cellules, épithéliales et basales. Les premières sont des cellules sécrétoires bien différenciées et constituent des glandes sous forme d'acini, groupées en lobules. Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des cancers de la prostate prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale.

Enfin, on retrouve des cellules endocrines disséminées au sein de cet épithélium. Le stroma est constitué de cellules musculaires lisses.

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

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono dépendantes.

Dans la lumière des tubulo-acinis ; on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines ; appelés corps de Robin (ou symposions). A partir de la

quarantaine ; ces sympexions ont tendance à se calcifier. On parle de calculs ou lithiases prostatiques.

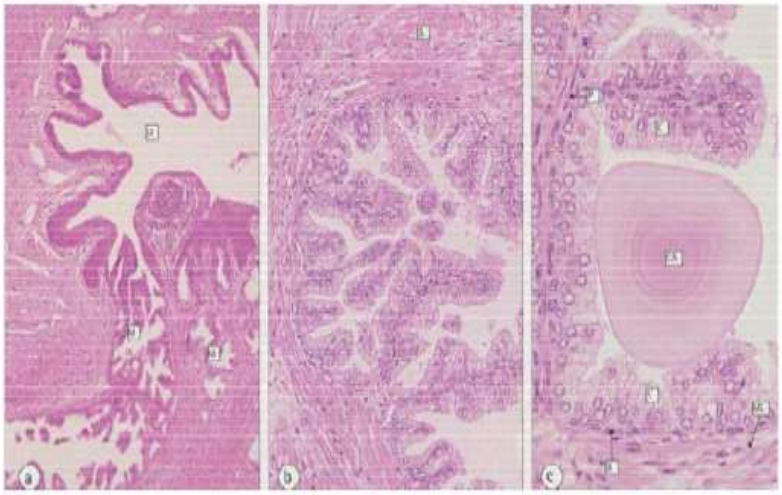


Figure 8 : Coupes histologiques de la prostate.

III. Rappel physiologique [10, 11]

La glande prostatique a un double rôle physiologique :

- Organe de reproduction participant à la formation du sperme.
- Métabolisme de la testostérone spécifiquement, mais aussi d'autres hormones sexuelles de l'homme.

Un fonctionnement normal de la prostate est assuré par les androgènes (et légèrement par les œstrogènes) qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que l'influence des facteurs de croissance et des vitamines. [12]

Les mécanismes impliqués dans la régulation sont multifactoriels, nécessitent l'intervention de : [13]

- Facteurs endocrines : sécrétés par d'autres organes (testicules, surrénales, hypophyse…) passe par la circulation sanguine

(testostérone, œstradiol, LH, FSH, prolactine, insuline) pour arriver à la prostate.

- Signaux neuroendocrines : sont secondaires à une stimulation neuronale comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et autres neuropeptides.
- Facteurs paracrines ou facteurs de croissance (b-FGF, EGF, IGF…) : sécrétés par la prostate elle-même, permettent la régulation de sa croissance (stimulation et inhibition) en diffusant vers les cellules adjacentes à travers la matrice extracellulaire.
- Facteurs autocrines : semblables aux facteurs paracrines mais sans diffusion. Ce sont des facteurs de croissance qui sont libérés par une cellule et n'agissent que sur sa croissance et sa fonction.
- Facteurs intracrines : contrairement aux facteurs paracrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète.
- Interactions épithélium-membrane : permettant la polarisation de la cellule, grâce à des facteurs de la matrice extracellulaire par le biais d'intégrines assurant un contact direct à la membrane basale et aux autres composants de la matrice extracellulaire.
- Interactions cellule-cellule : entre les cellules du stroma et de l'épithélium glandulaire via des jonctions exprimant des protéines intra-membranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM.

Les vitamines trouvent aussi leur intérêt dans la régulation du métabolisme prostatique (Principalement A et D) en participant à la différenciation de l'épithélium prostatique, mais aussi à l'inhibition de l'effet

stimulant des androgènes provoquant l'arrêt du cycle cellulaire ce qui permettra l'évolution vers l'oncogenèse et le maintien d'un équilibre cellulaire (prolifération et apoptose). [14, 15].

La prostate a un rôle essentiellement exocrine. Son liquide représente environ 30% du volume total de l'éjaculât. Il se présente sous forme d'un liquide fluide d'aspect laiteux et légèrement acide (PH= 6,5). La sécrétion prostatique est continue avec un débit de 0,5ml à 2ml par jour. Elle intervient dans la fertilité masculine, participe à la formation du plasma séminal et sert de moyen de transport aux spermatozoïdes du sperme. Elle assure également la nutrition des spermatozoïdes.

La diminution avec l'âge de la testostérone libre circulante semble être à la base de l'abaissement de la capacité sécrétoire de la glande prostatique.

La prostate sécrète deux principales protéines qui interviennent activement dans son rôle physiologique et pathologique :

1. Antigène Spécifique de la Prostate (PSA)

C'est une glycoprotéine exclusivement produite chez l'homme dans les cellules épithéliales prostatiques. Elle a été isolée du tissu prostatique par WANG en 1979. Le rôle physiologique du PSA est de fluidifier le sperme au cours de l'éjaculation et de protéger les spermatozoïdes. Sa sécrétion semble être équivalente dans toutes les zones glandulaires. La majeure partie passe dans le sperme. Seule une faible quantité passe dans le sang. Son taux sérique normal selon le test pros-check (Dosage immuno-enzymatique) est entre 0 et 2,5ng /ml. La demi-vie du PSA est de 2 à 3 jours.

2. Phosphatase Acide Prostatique (PAP)

Elle représente la protéine la plus abondante de la sécrétion prostatique (25%). Mise en évidence dans le tissu prostatique dès 1935, la PAP a été le premier marqueur biologique proposé dans le bilan du cancer de la prostate. Cette enzyme est principalement localisée dans le cytoplasme de l'épithélium glandulaire et dans les sécrétions intra luminales. De même que le PSA, la majeure partie passe dans le sperme. Sa concentration normale est faible dans le sang. Cependant, on assiste à une libération sanguine très élevée en cas d'invasion du stroma par les cellules cancéreuses et en cas de métastases.

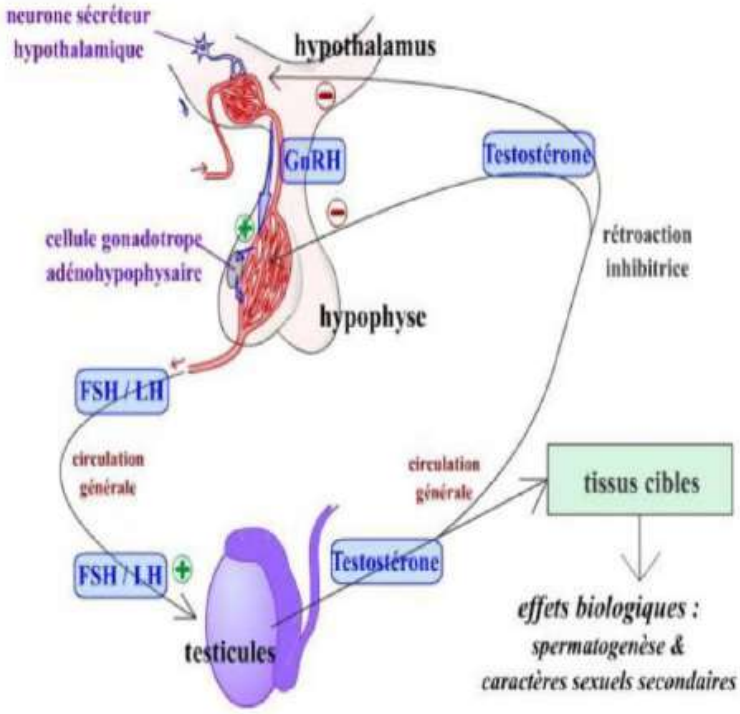


Figure 9: Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique (Gilles Furelaud, Bernard Calvino, Cybernétique et physiologie).

IV. Histoire naturelle du cancer :

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne des cellules de l'épithélium glandulaire de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est appelée adénocarcinome prostatique.

Ces cellules transformées prolifèrent anormalement en envahissant les structures adjacentes et peuvent acquérir la propriété de migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer des colonies de cellules tumorales prostatiques dans d'autres parties du corps. Ces colonies à distance de la prostate sont appelées métastases. Elles évoluent pour leur propre compte comme des tumeurs secondaires. Elles gardent certaines propriétés des cellules épithéliales prostatiques d'origine, comme la sécrétion de l'antigène prostate spécifique (PSA).

Cette évolution est pourvoyeuse de létalité importante suite au déséquilibre induit aux différents organes colonisés (ganglions lymphatiques, poumon, os et autres sites d'implantation possibles) [16].

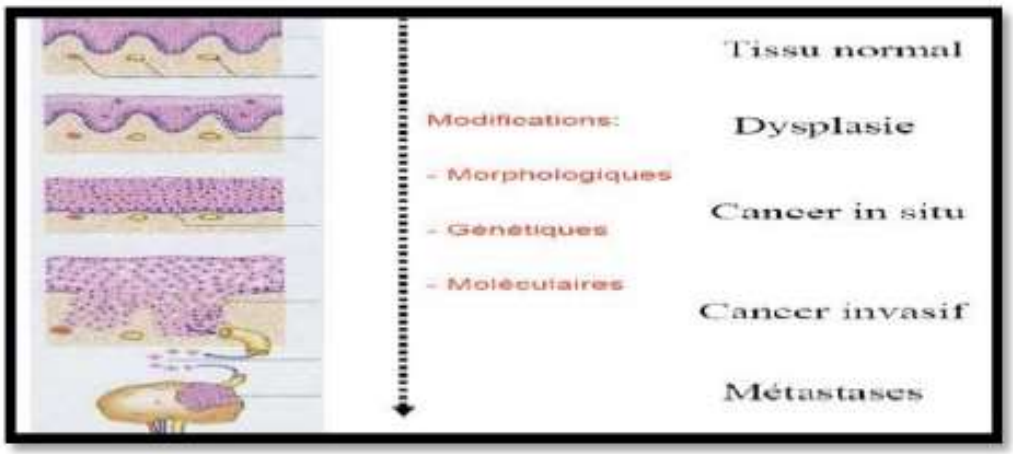


Figure 10 : Histoire naturelle du cancer.

Le cancer de la prostate est d'évolution lente sur plusieurs années en 3 phases :

1. Phase du cancer latent :

Une première phase, appelée aussi phase du cancer occulte où les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal ou en imagerie (échographie ou IRM) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin du PSA. A cette phase, le cancer est microscopique. Il n'est pas détectable par les outils morphologiques et biologiques actuels du dépistage. Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé (résection de la prostate transitionnelle) lors du traitement des troubles mictionnels entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate).[17]

2. Phase du cancer localisé

Les cellules prostatiques malignes vont proliférer localement à la fois vers l'intérieur de la prostate pour atteindre l'urètre et le col vésical mais aussi vers les espaces péri-prostatique en arrière (vers le rectum) et en haut (vers la base de la vessie appelée trigone). L'extension en dedans vers l'urètre et le col vésical va être responsable de troubles mictionnels, parfois une hématurie, l'extension en arrière vers le rectum est palpable et explique dans les cas très évolués les troubles de compressions rectales à l'émission des selles. L'envahissement du trigone est souvent asymétrique avec un engainement tumoral du bas uretère responsable d'une dilatation urétérale unilatérale (urétéro-hydronéphrose) hautement évocatrice d'un processus cancéreux

local. Parfois d'emblée ou avec le temps, l'envahissement des deux méats urétéraux, responsable d'une anurie par obstruction.

La détection du cancer prostatique à un stade précoce est possible par des biopsies prostatiques réalisées soit à raison d'une découverte d'un taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement > 4ng/ml), soit en vue d'un toucher rectal révélant une induration nodulaire de la prostate. Le cancer, par sa situation, a priori, exclusivement intra prostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical [16].

3. Phase du cancer métastatique

Le cancer de la prostate (CaP) métastatique correspond à un cancer dont l'extension se fait à distance (Stade IV) via les gaines péri-nerveuses, la circulation lymphatique et sanguine.

Le diagnostic est généralement évident devant la richesse de la symptomatologie clinique en rapport avec la tumeur elle-même (signes irritatifs et obstructifs urinaires), un taux sanguin de PSA plus élevé qu'en cas de tumeur localisée ou devant les signes compressifs des métastases (douleurs osseuses, détresse respiratoire, compression médullaire…), confirmé par la suite par une biopsie prostatique et une étude anatomopathologique.

On distingue plusieurs sites de métastases :

❖ Métastases ganglionnaires :

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie

du bilan d'extension du CaP avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate [16].

❖ Les métastases hématologiques :

4. Métastases osseuses :

Dans le CaP, les métastases osseuses représentent plus de 90 % des métastases à distance. Elles sont détectées approximativement chez 70% des patients qui meurent d'un CaP et leur présence correspond volontiers à un stade avancé de CaP. Les métastases osseuses sont incurables et responsables d'une létalité importante. Leur apparition est corrélée à un pronostic vital péjoratif et à une qualité de vie altérée suite à la multitude de complications secondaires comme les douleurs, les fractures, les compressions médullaires ou les anémies et autres.

Les métastases osseuses touchent préférentiellement le bassin, les vertèbres et le sternum avec deux catégories bien distinctes selon l'activité :

- Métastases ostéoblastiques : caractérisées par une augmentation de l'activité des ostéoblastes entrainant une augmentation de la densité osseuse.
- Métastases ostéolytiques : responsables d'une augmentation de l'activité des ostéoclastes et ainsi de la résorption de l'os.

Contrairement à ce que l'on observe dans le cancer du sein où les métastases sont majoritairement ostéolytiques, les métastases du CaP sont le plus souvent ostéoblastiques ou mixtes. La formation de métastases osseuses associe des mécanismes communs à toute dissémination métastatique (chimiotactisme, invasion tumorale) et des mécanismes spécifiques au tissu

osseux (adressage des cellules tumorales à l'os, stimulation de la résorption ou de la formation osseuse).

La dissémination métastatique est un processus complexe multi-étapes constitué d'une suite d'événements et d'interactions entre la cellule tumorale et son environnement. Toutes les cellules tumorales ne possèdent pas la capacité de métastaser. Seules 1 à 2% des cellules qui se détachent de la tumeur primaire possèdent le potentiel de survivre et de se nicher dans d'autres organes.

Les étapes précoces du processus métastatique à l'os nécessitent le développement d'un réseau vasculaire autour de la tumeur, la perte des propriétés d'adhésion et l'acquisition de propriétés invasives. Quand les cellules tumorales passent dans la circulation sanguine, l'installation sélective dans l'os nécessite un chimiotactisme spécifique du microenvironnement osseux, une adhérence sélective au niveau de la moelle osseuse, l'expression de facteurs de croissance et une matrice extracellulaire (MEC) appropriée.

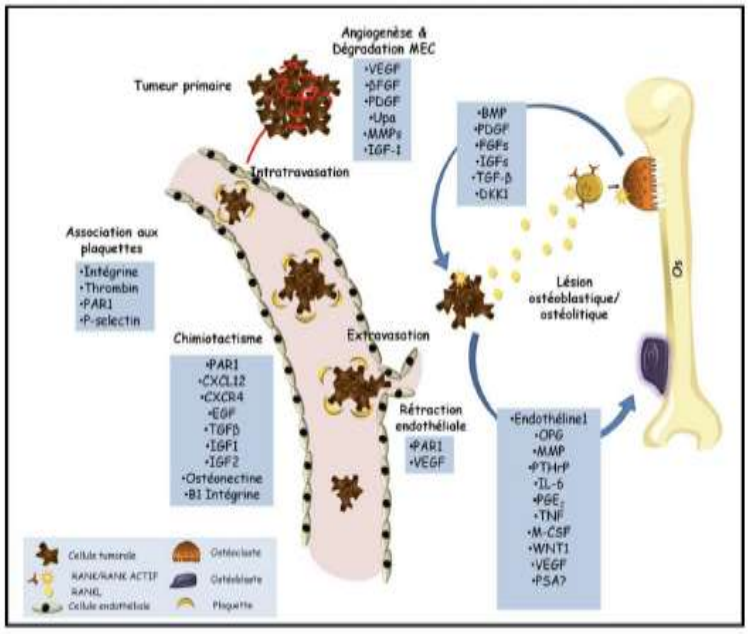


Figure 11 : Acteurs moléculaires impliqués dans le processus métastatique osseux du CaP. Adapté de (Roodman GD, et al, 2004 - Morrissey C, Vessella RL, 2007)

5. Autres métastases :

Des sites métastatiques ont été également retrouvées notamment les poumons, le foie et les glandes surrénales, de manière régulière mais moins fréquente. D'autres localisations sont beaucoup plus rares, telles que les métastases cérébrales [18].

6. Notion du cancer de la prostate oligométastatique :

Le concept de cancer oligométastatique a été développé en 1995 par Hellman et Weischselbaum [19,20]. Ce concept définit un stade de la maladie intermédiaire entre la maladie localisée et la maladie métastatique. Dans ce concept, le nombre et site des métastases sont limités même si celui-ci n'est pas encore consensuel. L'impact clinique de ce stade oligométastatique est potentiellement important. En effet classiquement, la maladie métastatique

bénéfice de traitement systémique lorsque la maladie au stade localisée bénéficie de traitements locaux et régionaux. Au stade oligométastatique, les patients peuvent bénéficier des traitements localisés des différents sites pathologiques dans une optique à visée curative.

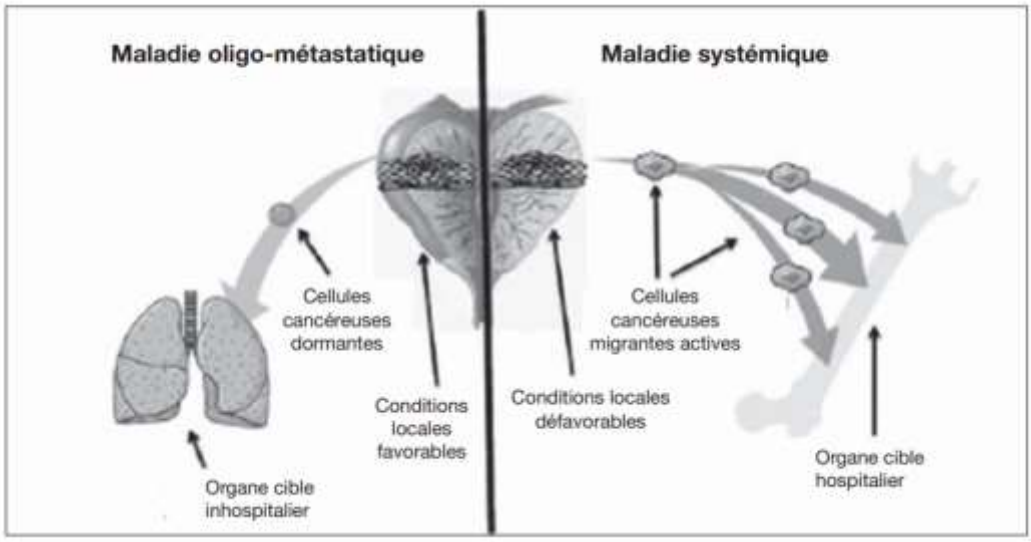


Figure 12: Maladie oligo-métastatique vs maladie systémique (d'après [21]).

Ces dernières années, du fait d'un meilleur suivi des patients, des progrès de l'imagerie et de la prolongation de la survie des patients atteints de cancer de la prostate, l'incidence des formes oligométastatiques a considérablement augmenté [22,23].

La définition d'un cancer de la prostate oligométastatique est cependant variable dans la littérature. Elle dépend du nombre de métastases, du type de l'imagerie et du site de métastases. La plupart des publications fixent le nombre max de métastases à 5 même si dans certains essais cliniques, un nombre de métastases inférieur à 10 peut être considéré comme « oligométastatique » (Tableau 1). A contrario dans d'autres essais cliniques, un nombre plus faible de localisations secondaires (<3) est nécessaire pour définir le statut « oligométastatique ».

Deux situations différentes peuvent être individualisées selon la chronologie de développement des métastases par rapport au cancer de la prostate. Ainsi, on identifie les métastases synchrones découvertes de novo dans le cadre d'un cancer de la prostate non traité initialement (cancer de la prostate de novo oligométastatique) et les métastases métachrones apparaissant après traitement local de la maladie initiale (récidive sous forme oligométastatique). Cette différence peut avoir un impact notamment dans la stratégie de traitement (initiation des traitements systémiques). Le traitement local des métastases répond lui au même critères et semble peu impacté par la chronologie d'apparition de celles-ci.

Auteurs	N	Nombre M+	Sites M+	Imagerie
Tabata et al. [54]	35	≤ 5	Os (≤ 50 % du corps vertrébral)	Scintigraphie osseuse
Ahmed et al. [37]	17	≤ 5	NR	11C-choline PET-CT, IRM
Berkovic et al. [38]	24	≤ 3	Os et adénopathies	11C-choline PET-CT 18F-FDG PET-CT Scintigraphie osseuse
Schick et al. [36]	50	≤ 4	NR	18F-FDG PET-CT 11C-acétate PET-CT Scintigraphie osseuse
Decaestecker et al. [39]	50	≤ 3	Os et adénopathies	18F-choline PET-CT 18F-FDG PET-CT
Ost et al. [40]	119	≤ 3	Indifférent	18F-choline PET-CT 18F-FDG PET-CT

Tableau 1 : Définition du cancer de la prostate oligométastatique dans la littérature [24].

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective ; d'une série de 553 patients suivis pour un cancer de la prostate métastatique au sein du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de FES sur une période de 10 ans allant du janvier 2014 jusqu'au décembre 2023.

II. Critères d'inclusion :

Tous les patients suivis pour un cancer de la prostate métastatique confirmé, traités au service d'Oncologie médicale au CHU Hassan II de FES et ayant un dossier médical complet.

III. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude les patients présentant :

- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.
- Tout patient présentant un cancer de la prostate non métastatique (localisé ou localement avancé)
- Un autre cancer associé.
- Les types histologiques autres que l'adénocarcinome tels le sarcome, lymphome…

IV. Recueil des données :

Le recueil des données a été fait par une exploitation des dossiers médicaux, des comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques.

Une fiche d'exploitation a été établi afin de recueillir l'ensemble des données nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude comportant en résumé les paramètres suivants :

- Données anamnestiques : identité du patient, antécédents médico chirurgicaux personnels et familiaux.
- Données cliniques : signes fonctionnels et examen clinique.
- Données paracliniques : les bilans biologiques, le bilan radiologique d'extension et l'examen anatomopathologique.
- Classifications : Gleason et TNM.
- Prise en charge thérapeutique: Hormonothérapie, chimiothérapie, chirurgie palliative, radiothérapie palliative ainsi que les soins de support.
- L'évolution et le pronostic.

V. Saisie et analyse des données :

La saisie des données a été faite par Excel et l'analyse par SPSS.

L'analyse des données a fait appel à une analyse descriptive qui a consisté à calculer des pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, minimale, maximale) pour les variables quantitatives. L'étude analytique a été basée sur des tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes à savoir le test de Chi 2 et le test de Fisher. La survie globale et la survie sans progression ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour examiner la signification des différences de survie entre les distributions groupes. L'analyse des différents facteurs

pronostiques indépendants a été réalisée de façon uni puis multi-variée selon le modèle de Cox. En règle générale, une valeur de $p<0.05$ était considérée comme statistiquement significative pour toutes les analyses.

VI. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki ainsi que le respect strict des principes fondamentaux de la recherche médicale :

- ✓ Le principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche.
- ✓ Le principe de l'innocuité de la recherche.
- ✓ La confidentialité (les données ont été recueillies de façon anonyme).

RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Nombre total des patients :

Nous avons colligé 553 patients présentant un cancer de la prostate au stade métastatique durant la période d'étude de 10 ans au sein du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de FES.

1.1. Incidence des cas selon les années :

Cette étude a inclus 553 patients atteints du cancer de la prostate métastatique. La répartition selon les années est illustrée par la figure 13.

Entre 2014 et 2023, nous avons constaté une nette ascension et une perpétuelle augmentation de l'incidence des nouveaux cas. Une chute soudaine du nombre de cas a été remarquée en 2020.

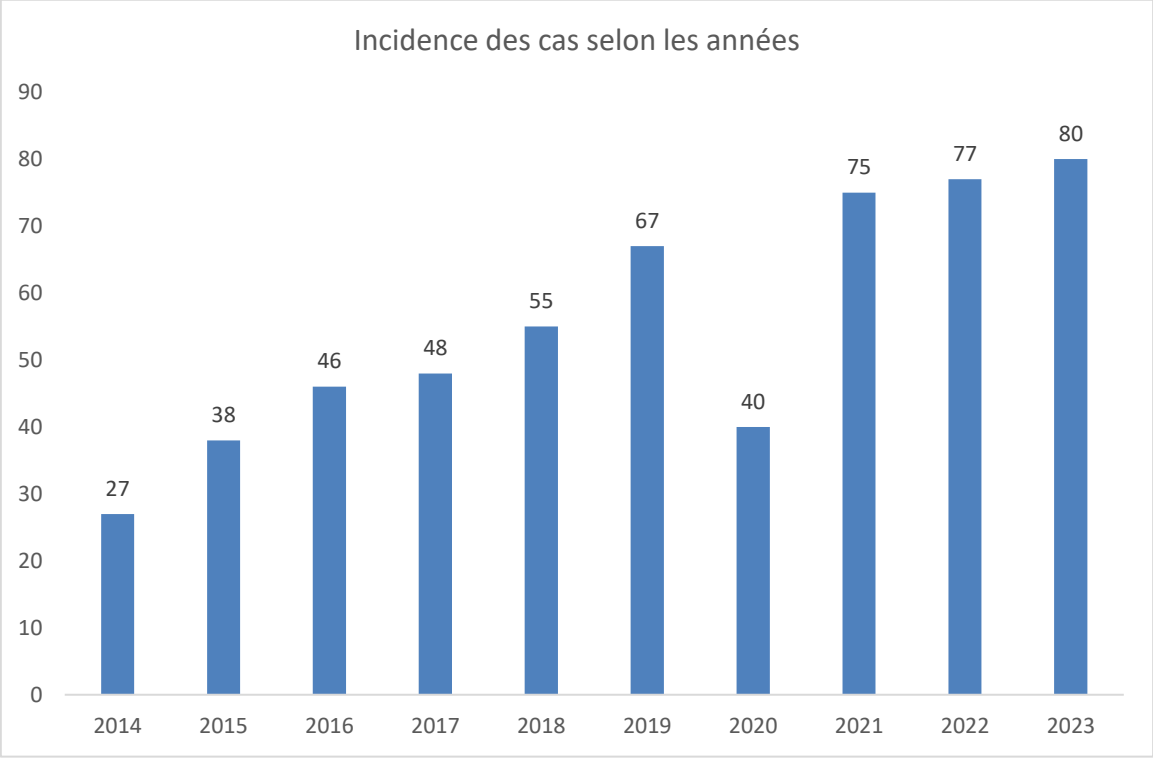


Figure 13: Incidence des cas selon les années.

2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 72 ans avec un écart-type de 8.9 ans et des extrêmes allant de 46 à 95 ans. La tranche d'âge comprise entre 70 et 79 est la plus représentée chez 42% des cas (n=233) suivie par celle de 60 et 69 ans avec 199 cas (36%). Environ 5% des patients avaient un âge entre 50 et 59 ans (n=27) et 17% des cas avaient un âge supérieur à 80 ans (n=94).

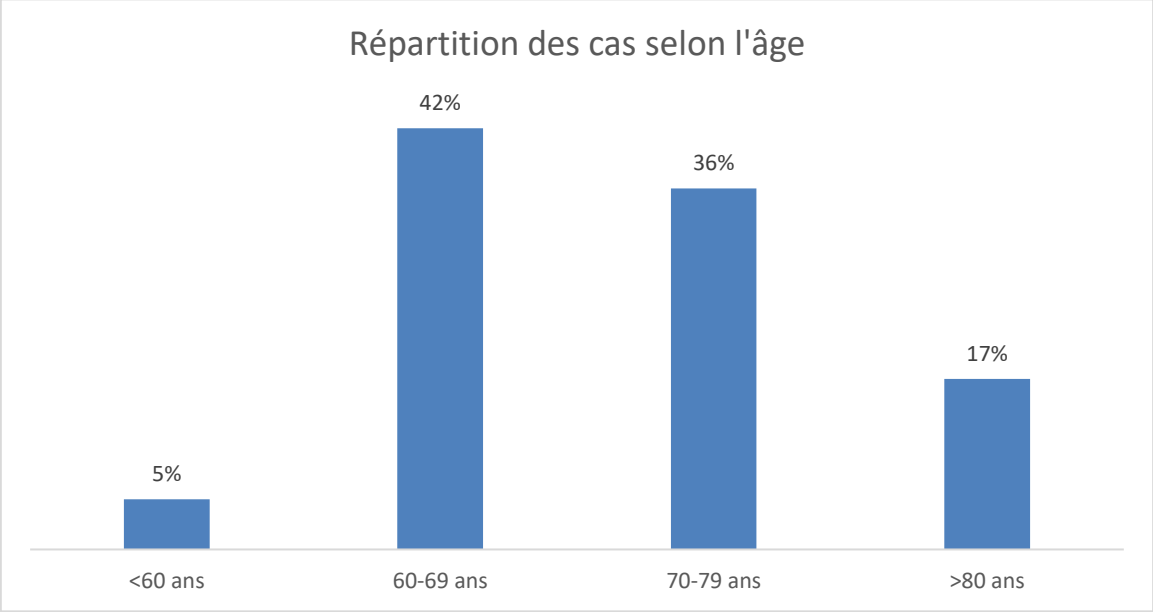


Figure 14 : Répartition des cas selon l'âge.

3. Répartition selon la couverture sanitaire :

Tous nos patients (100 %) avaient une couverture sanitaire dont 61% bénéficiaient du régime d'aide médicale aux patients économiquement démunis (RAMED) et représentaient ainsi le type de couverture sanitaire le plus fréquemment retrouvé tandis que 9 % étaient couvert par la CNOPS (Caisse nationale des organismes de prévoyances sociales), 12 % par la CNSS (Caisse nationale de sécurité sociale) et 18% par l'assurance médicale obligatoire (AMO).

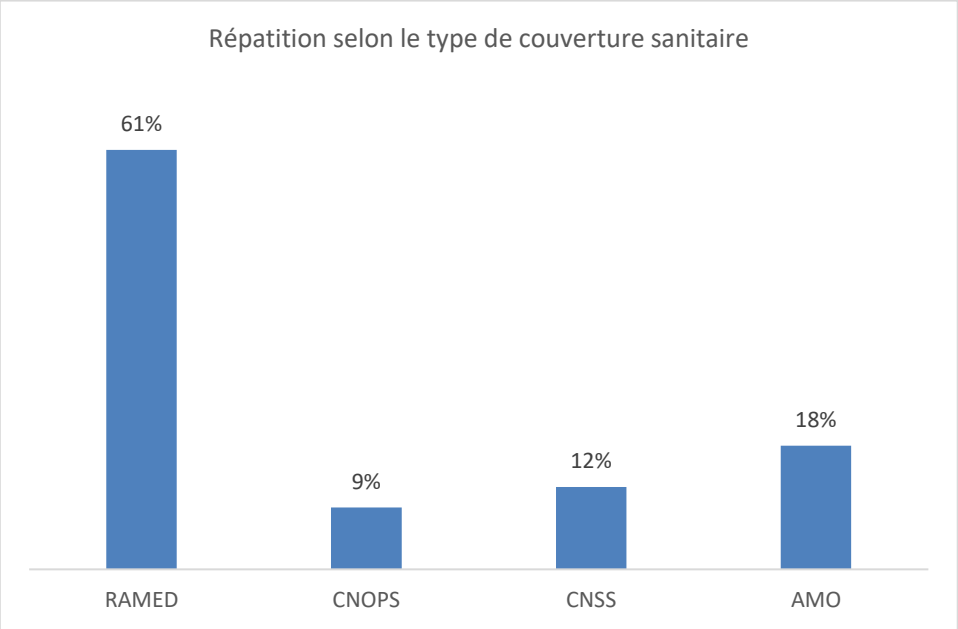


Figure 15: Répartition des cas selon la couverture sanitaire.

4. Répartition selon le terrain :

234 patients (44%) étaient porteurs des comorbidités associées. Les antécédents les plus fréquents étaient le tabagisme actif (28,2%), suivi de l'hypertension artérielle (22.2%) puis le diabète (16.8%).

Les antécédents retrouvés sont cités dans le tableau suivant :

Antécédents personnels	Effectif	Pourcentage
HTA	53	22.2%
Diabète	39	16.8%
Pathologie cardiaque associée	17	7.2%
Pathologie rénale associée	15	6.6%
Tabac	65	28.2%
Alcool	19	8%
Chirurgicaux	26	11%
Total	234	100%

Tableau 2 : Antécédents personnels de la population étudiée.

Par ailleurs, 24 patients (4,33%) présentaient un antécédent familial de cancer de prostate dont 19 cas chez des apparentés au 1er degré et 5 cas chez des apparentés au 2ème degré.

II. Données cliniques :

La totalité de nos patients était symptomatiques.

Des symptômes urologiques et extra-urologiques ont été observés chez la population étudiée.

1. Motif de consultation :

La symptomatologie urinaire était majoritaire pour l'échantillon étudié. Le motif de consultation le plus fréquent était les troubles urinaires obstructifs (TUO) présents chez 211 patients (38.3%) dont 86 patients présentaient une rétention aigue des urines (15.7%), suivis par les troubles urinaires irritatifs (TUI) présents chez 21.4% des cas (n=118). Les différents motifs de consultation sont rapportés sur la figure 16.

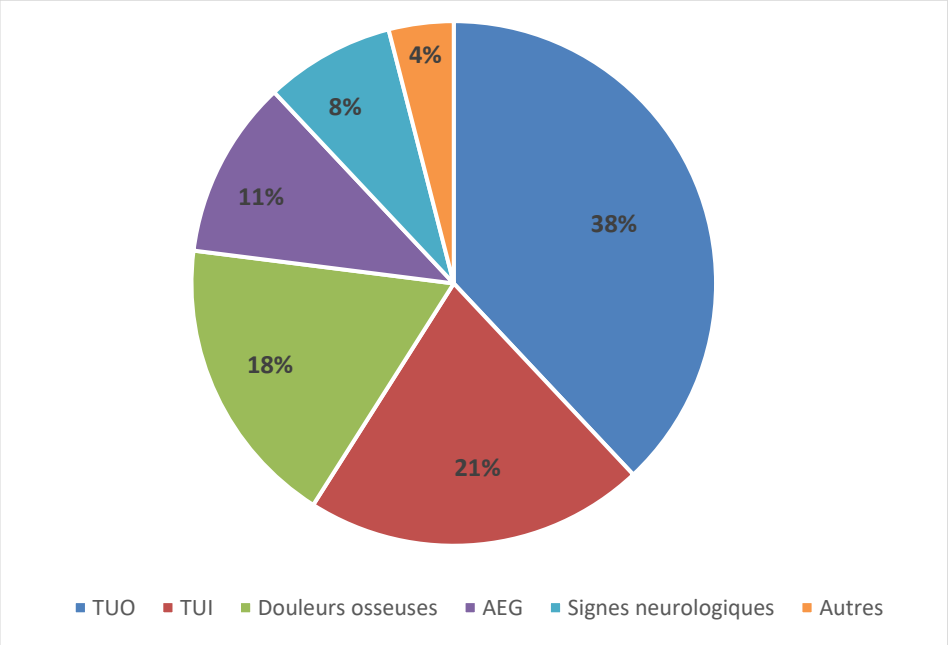


Figure 16 : Répartition selon le motif de consultation le plus fréquent.

2. Signes fonctionnels :

- Signes urinaires :

Les signes urinaires représentaient 70% de la symptomatologie chez les cas étudiés.

Les TUO représentaient 55% des symptômes urinaires avec une prédominance de la rétention aigue des urines chez 24% des cas.

Les TUI étaient présents avec un pourcentage de 30% dont 32% cas avaient une nycturie, 28% présentaient une pollakiurie diurne, 22% une urgenturie et 18% des brûlures mictionnels.

L'hématurie était présente chez 40 patients soit 7.2%. L'hémospermie a été retrouvée chez 5 patients.

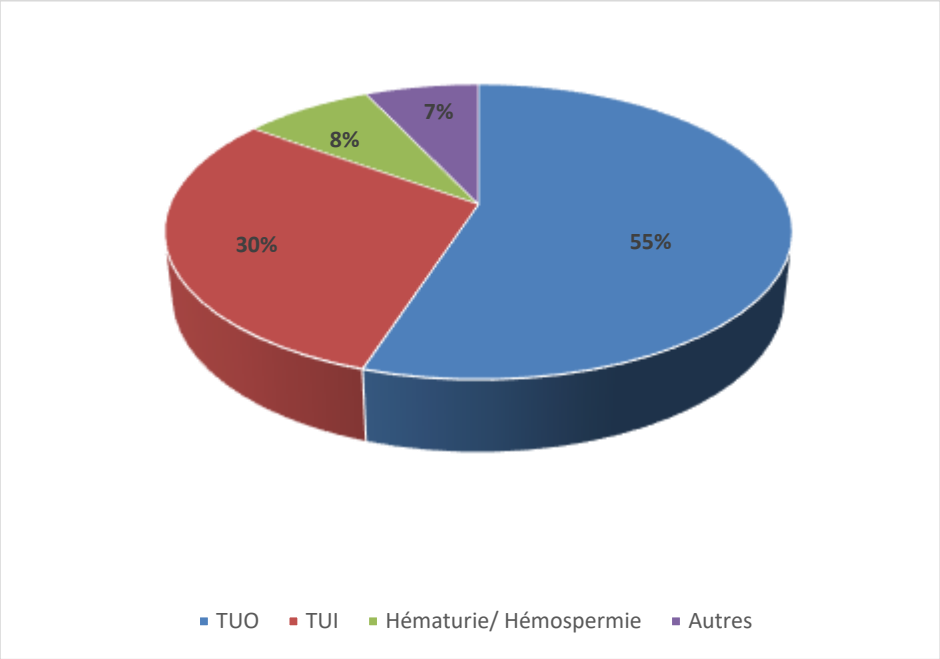


Figure 17 : Répartition selon les signes urinaires.

- Douleurs osseuses :

Dans notre série, 18.2% des patients souffraient de douleurs osseuses avec différentes localisations dont les plus fréquentes étaient au niveau du rachis et du bassin.

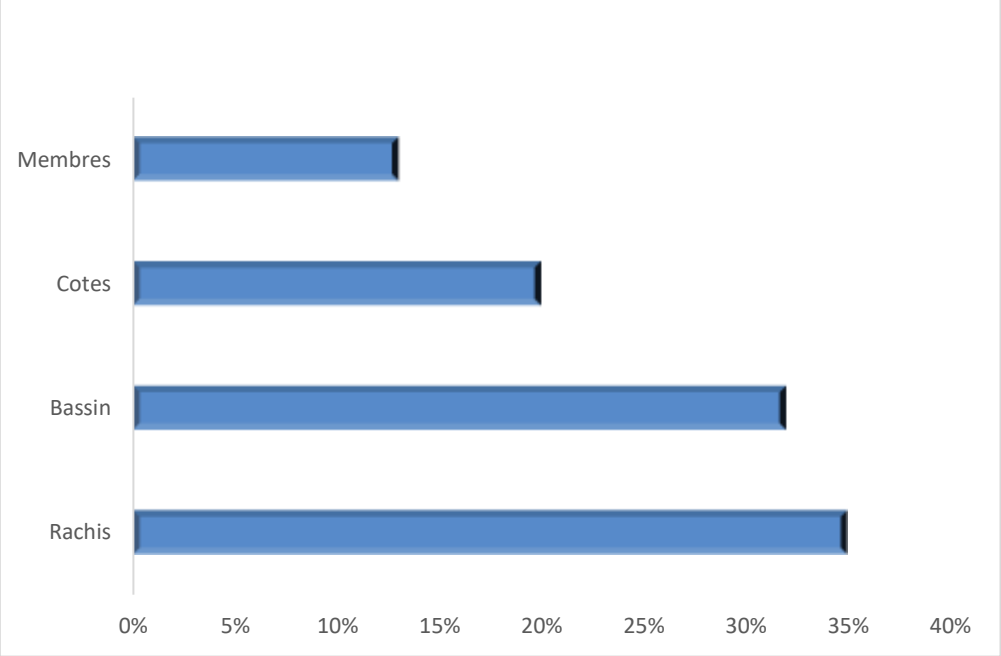


Figure 18: Fréquences des douleurs osseuses selon la localisation.

- Signes neurologiques :

40 patients soit 7.3 % présentaient des symptômes neurologiques d'emblée. La paraparésie et la compression médullaire étaient les signes prépondérants avec 54% et 33,5% respectivement, tandis que 12.5% des patients ont présenté une paraplégie voire une tétraplégie.

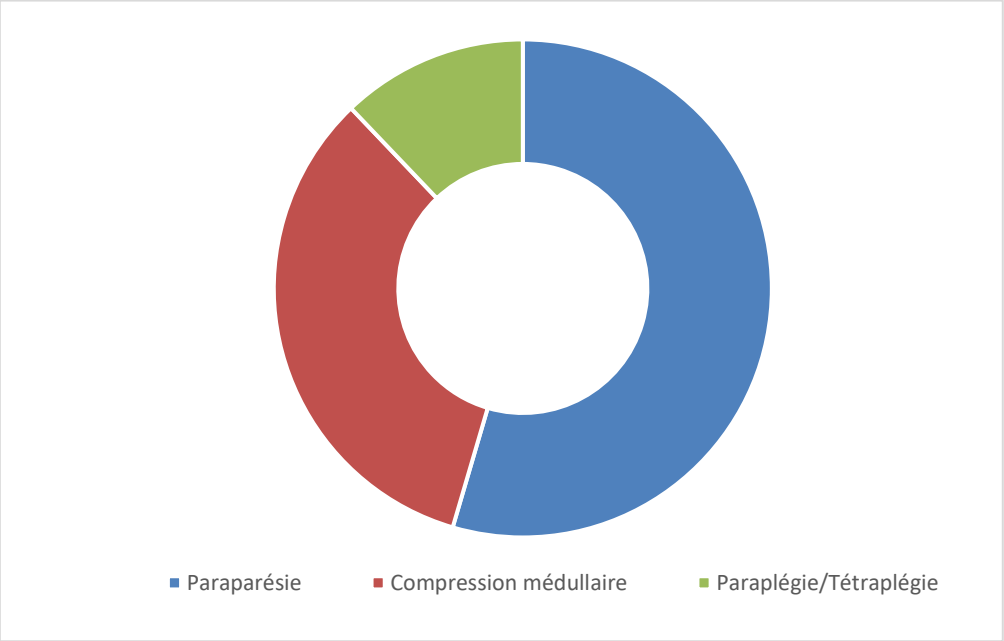


Figure 19 : Répartition des cas selon la symptomatologie neurologique.

- Altération de l'état général et score d'ECOG :

Nous avons pu noter une altération de l'état général chez 67.5% des cas (n= 373) dont 58 % étaient classés grade 1 de l'échelle du statut de performance ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group).

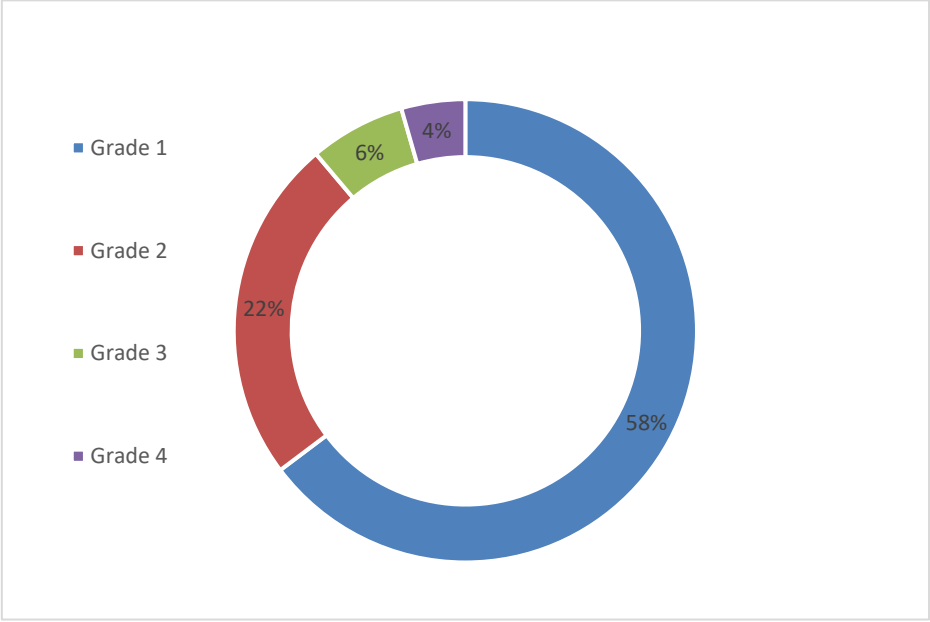


Figure 20: Distribution des patients en fonction du score d'ECOG.

3. Signes physiques :

- Indice de masse corporelle (IMC) :

L'IMC a été calculé chez 92% de nos patients dont 58.5% avaient un IMC normal (n=324), 27.3% étaient en surpoids (n= 151) et 6.2% étaient obèses (n=34).

- Œdèmes des membres inférieurs :

10% (n=55) de nos patients présentaient des œdèmes des MI dont 23 étaient suivis pour une HTA et/ou une pathologie cardiaque.

- Toucher rectal :

92% de nos patients (n=509) ont présenté une prostate suspecte au toucher rectal. Le blindage pelvien et l'induration représentaient les anomalies les plus fréquentes avec respectivement un pourcentage de 43,2% et 34%. Cependant, 10.4% ont présenté une prostate nodulaire.

- Examen des fosses lombaires :

Une sensibilité lombaire a été retrouvée chez 57 patients (10.3%). Elle était bilatérale dans 33.3% des cas.

- Examen des aires ganglionnaires :

Dans 8% des cas, des adénopathies ont été révélées par la palpation des aires ganglionnaires (n=44) dont 31 étaient de localisation inguinale (71%).

- Examen neurologique :

40 patients soit 7.3% avaient un examen neurologique anormal à l'admission avec une prédominance de la paraparésie chez 22 patients (55%), un déficit moteur étaient présents chez 12 Patients (29.6%). 6 patients (15.4%) présentaient un tableau du syndrome de la queue de cheval.

III. Données paracliniques :

1. Bilan biologique :

1.1. PSA (Antigène prostatique spécifique) :

Tous nos patients ont bénéficié d'un dosage de la PSA. Les taux ont varié entre 10 et 2000 ng/ml avec une moyenne de 189.5ng/ml.

69% des patients ont présenté un taux de PSA > 100ng/ml (n= 385), 15,6% des cas (n=86) avaient une PSA comprise entre 50-100, et un taux de 6.8% et 5,7% respectivement pour les intervalles de PSA comprise entre 20-50 et 10-20ng/ml.

16 patients (2.9%) ont présenté un taux inférieur à 10ng/ml (Figure 20).

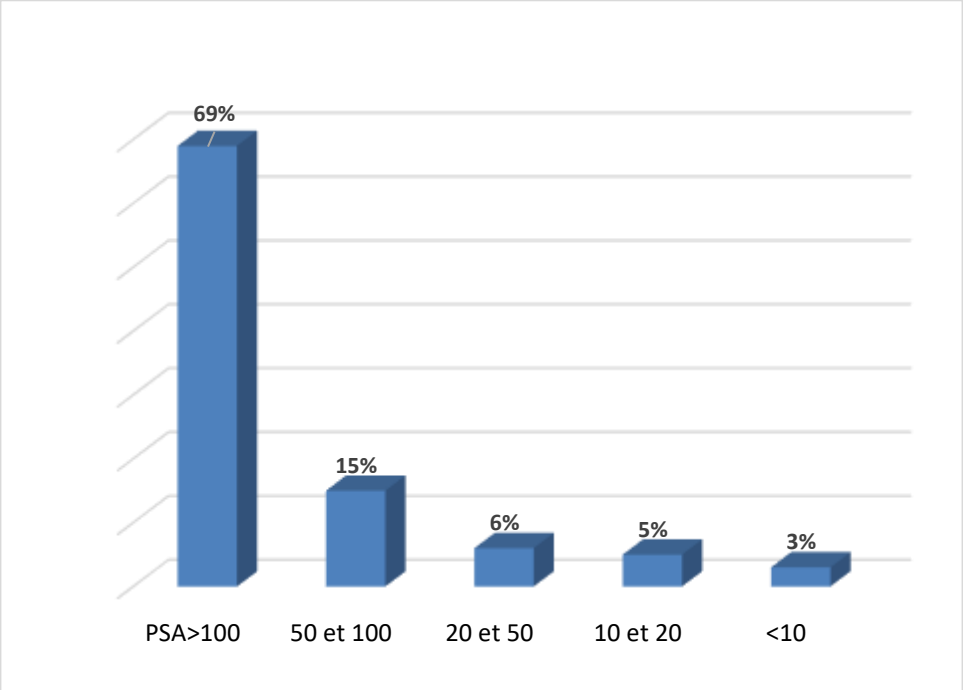


Figure 21: Répartition des cas en fonction du taux de PSA.

1.2. Testostéronémie totale :

200 patients (36%) ont bénéficié du dosage de la testostéronémie avec des extrêmes de 0.166 et 1.68 nmol/l.

1.3. Numération formule sanguine :

Une numération de la formule sanguine a été réalisée chez tous les patients de notre étude à leur admission au service. 29% des cas ont présenté une anémie, tandis que 12% ont présenté une hyperleucocytose.

1.4. Fonction rénale :

La fonction rénale a été réalisée pour la totalité de l'échantillon. Une insuffisance rénale principalement obstructive a été retrouvée chez 110 patients (20%).

1.5. Bilan phosphocalcique :

Un bilan phosphocalcique a été réalisé chez 215 patients (39%) le plus souvent devant une symptomatologie osseuse parlante ou dans le cadre du bilan pré-thérapeutique. 129 patients (60%) ont présenté une hypercalcémie légère ; 19 patients (8.6%) ont présenté une hypercalcémie modérée, 13 patients (6.4%) ont présenté une hypercalcémie maligne, alors que le bilan a été normale chez 54 patients (25%).

1.6. Fonction hépatique :

Un bilan hépatique a été réalisé en cas de présence de métastases hépatiques ou dans le cadre du bilan pré-thérapeutique quand l'indication se posait. Les résultats ont révélé une altération de la fonction hépatique chez 60 patients (11%) avec prédominance cytolytique.

2. Données anatomopathologiques :

2.1. Techniques de prélèvement :

Chez 82% des patients, le diagnostic d'adénocarcinome prostatique a été posé après réalisation de biopsies prostatiques, tandis que 18% des cas ont été diagnostiqués suite à une résection trans-urétrale de la prostate (RTUP).

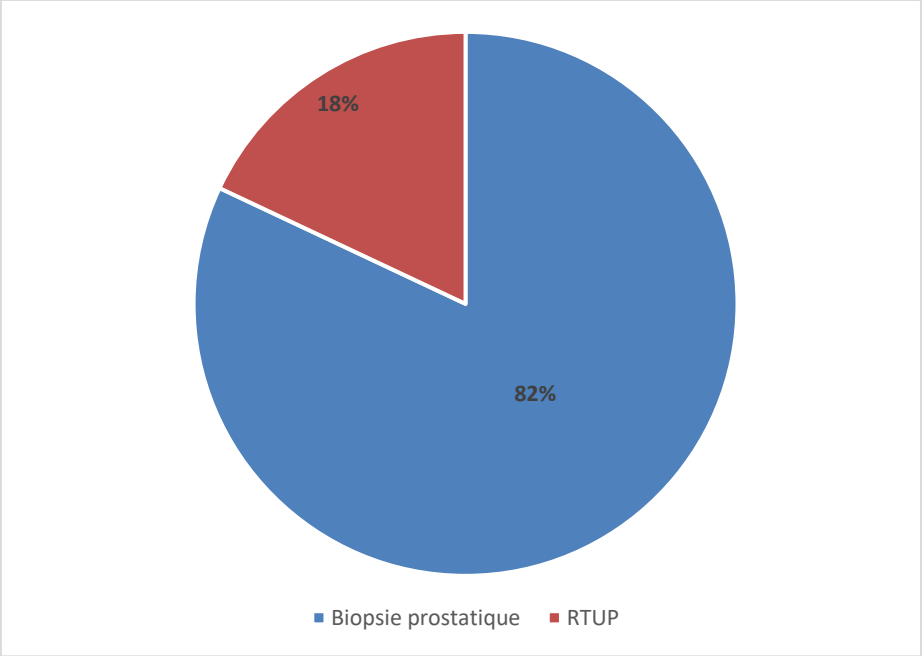


Figure 22 : Répartition des cas en fonction du type de prélèvement histologique.

2.2. Type histologique :

Le type histologique retrouvé chez la population étudiée est l'adénocarcinome prostatique uniquement vu que les critères d'exclusion de l'étude comprenaient la condition de non sélection des types histologiques autres que l'ADK tels carcinome neuroendocrine, sarcome ou lymphome.

2.3. Score de GLEASON :

Pour la répartition des patients selon leur score de Gleason, les résultats sont rapportés dans le tableau ci-joint (Tableau 3) : Le score le plus fréquent

dans notre série de cas était : 7 (4+3) avec un taux de 36.4%, suivi du 8 (4+4) puis du 9 (5+4) soit respectivement chez 31.8% et 22.8% des cas. Les scores 6 (3+3) et 10 (5+5) étaient minoritaires avec un taux de 4.5%.

Score de Gleason	*Effectif*	*Pourcentage %*
6 (3+3)	25	4.5%
7 (4+3)	201	36.4%
8 (4+4)	176	31.8%
9 (5+4)	126	22.8%
10 (5+5)	25	4.5%
Total	553	100%

Tableau 3 : Répartition des cas selon le score de Gleason.

2.4. Degré de différentiation :

Tous les prélèvements histologiques ont bénéficié d'une étude cytologique. Le degré de différenciation cytonucléaire prédominant dans notre série de cas était l'ADK moyennement différencié chez 354 patients (64%), suivi par l'ADK peu différencié chez 29% (n=160). 7% (n=39) des cas présentaient un ADK bien différencié.

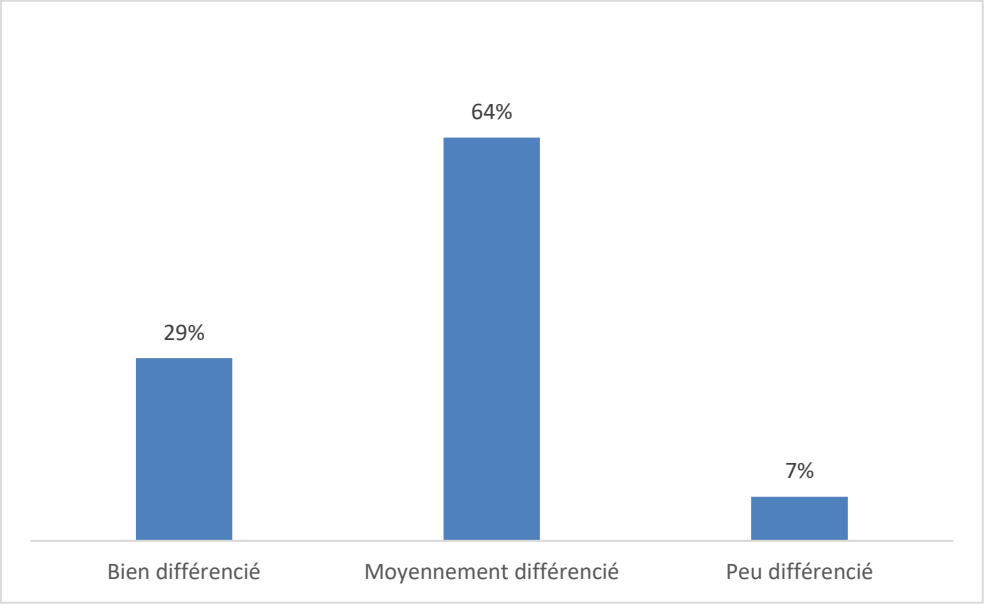


Figure 23 : Répartition des adénocarcinomes en fonction de leur degré de différenciation.

2.5. Degré d'infiltration :

- Engainement péri-nerveux : L'engainement péri-nerveux a été présent chez 409 patients (74%).
- Infiltration de la capsule: L'infiltration de la capsule a été notée chez 453 patients (82%), tandis que chez 100 patients (18%), la capsule ainsi que la graisse péri-prostatique n'ont pas pu être explorées vu qu'elles étaient peu visibles.
- Infiltration vasculaire : L'infiltration vasculaire n'a été objectivée que chez 21.4% de l'échantillon étudié (n=118).

3. Bilan radiologique (Bilan d'extension):

3.1. Echographie vésico-prostatique et rénale :

149 patients soit 27% des cas ont bénéficié d'une échographie vésicoprostatique et rénale. Les différents résultats sont rapportés au tableau ci-joint (Tableau 4). Le volume prostatique échographique variait entre 23 cc et 235cc avec une moyenne de 81cc.

Anomalies échographiques	*Effectif*	*Pourcentage%*
Prostate nodulaire	20	14%
Prostate hétérogène et irrégulière	85	57%
Urétéro hydronéphrose	23	15%
Dilatation des voies excrétrices urinaires	15	10%
Vessie rétentionnelle multidiverticulaire	6	4%
Total	149	100%

Tableau 4: Types d'anomalies échographiques retrouvés dans notre série.

3.2. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :

Réalisée chez 540 patients (94.6%), afin d'explorer l'extension tumorale locorégionale et à distance.

La capsule prostatique a été infiltrée sur le scanner dans 61.1% des cas (n=338). L'extension régionale aux vésicules séminales a été objectivée chez 36.3% des patients (n= 200). L'extension à la paroi pelvienne et au rectum a été notée chez 23.1% des cas (n= 128).

L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 40.7 % des cas avec atteinte préférentielle des chaînes aorto-caves, lomboaortiques et iliaques.

Plusieurs localisations métastatiques à distance ont été objectivé dont l'os était le site préférentiel. 54.7% des patients présentaient des métastases osseuses isolées, tandis que 43,2 % avaient des métastases viscérales associées dont 26% étaient hépatiques et 13,8% pulmonaires.

3.3. L'imagerie par résonnance magnétique :

L'IRM a été réalisée chez 155 patients soit 28 % des cas ; elle était pelvienne chez 51 patients signant la présence d'invasion locorégionale et de métastases secondaire diffuses ; l'IRM médullaire a été réalisé chez 104 autres cas objectivant la présence d'envahissement médullaire chez 82 cas.

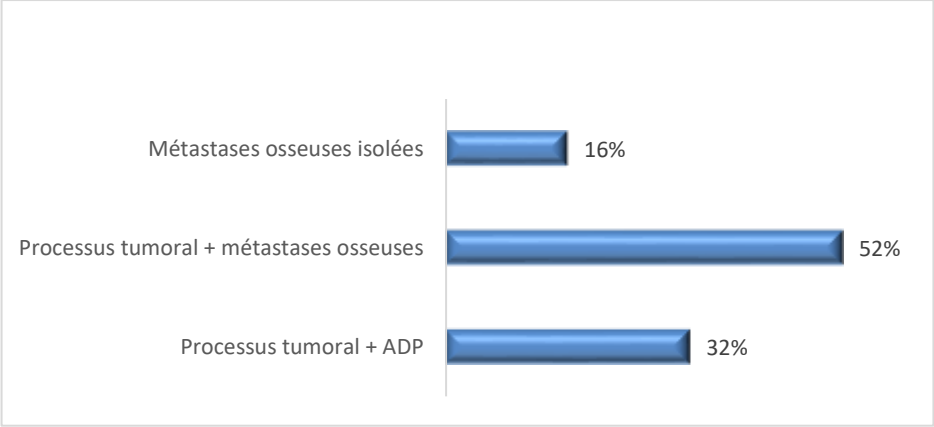


Figure 24 : Répartition des cas selon le type d'anomalies à l'IRM pelvienne.

3.4. La scintigraphie osseuse :

L'examen a été réalisé que chez tous nos patients et a objectivé des foyers d'hyperfixation signant la présence de métastases osseuses chez 492 patients (89%). Plusieurs localisations ont été décrite : Rachis ; Côtes ; Bassin ; Membres, dont les plus fréquentes étaient au niveau du rachis et du bassin. 57% des patients avaient plus de six métastases osseuses, tandis que 43% avaient moins de six. La répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses est représentée par le tableau ci-dessous (Tableau 6).

Localisation osseuse	*Effectif*	*Pourcentage*
Rachis	192	39%
Bassin	177	36%
Côtes	51	10.3%
Sternum	18	3.7%
Membres	44	9%
Voute crânienne	10	2%
Total	492	100%

Tableau 5: Répartition des patients selon la localisation osseuse métastatique.

3.5. TEP -scanner :

Le TEP-Scan a été réalisé chez 29 patients (5.3%). Il a permis d'objectiver chez 17 patients (60.1%) un envahissement ganglionnaire non détectées à la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. Tous les patients ont présenté des sites métastatiques d'hyperfixation principalement rachidienne et sacro-iliaque.

3.6. Stratification des cas selon le timing de développement des métastases et leurs localisations :

Tous nos patients étaient métastatiques, 71% avaient des métastases synchrones (de novo) et 29% présentaient des métastases métachrones.

Les résultats concernant les localisations à distance sont rapportés dans le tableau suivant :

Localisation métastatique	*Effectif*	*Pourcentage*
Métastases osseuses isolées	302	54.7%
Métastases osseuses + métastases viscérales	239	43.2%
Métastases viscérales seules	12	2.1%
Total	553	100%

Tableau 6: Distribution des cas selon la localisation métastatique à distance.

Dans notre série, en se basant sur la définition de CHAARTED, 62% de nos patients étaient définis comme haut volume, tandis que 38% étaient de bas volume.

IV. Classification TNM :

Tous nos patients étaient au stade métastatique.

Les stades T les plus fréquents étaient respectivement T3a et T3b (ce qui signifie des tumeurs avec effraction capsulaire et/ou atteinte des vésicules séminales) dans 58.4% des cas. Les tumeurs classées T4 (tumeurs fixées ou atteinte de structures adjacentes) représentaient 27.1% des cas (n=150). Le stade T1 et T2 ont été objectivés chez 48 patients avec des taux de 3,8% et 10,7%.

L'extension ganglionnaire a été présente chez 38.1% des patients.

Stade TNM	Effectif	Pourcentage %
T1	21	3.8%
T2	59	10.7%
T3	323	58.4%
T4	150	27.1%
N0	343	61.9%
N1	210	38.1%
M0	0	0%
M1	553	100%

Tableau 7 : Répartition des patients en fonction de la taille tumorale (T), de l'extension ganglionnaire (N) et l'atteinte métastatique à distance (M).

V. Prise en charge thérapeutique :

1. Stade métastatique hormononaïf

Tous nos patients étaient mis sous castration. 17.4 % ont bénéficié d'une castration chirurgicale, tandis que 82.6% ont reçu une castration médicale par analogues de la LH-RH.

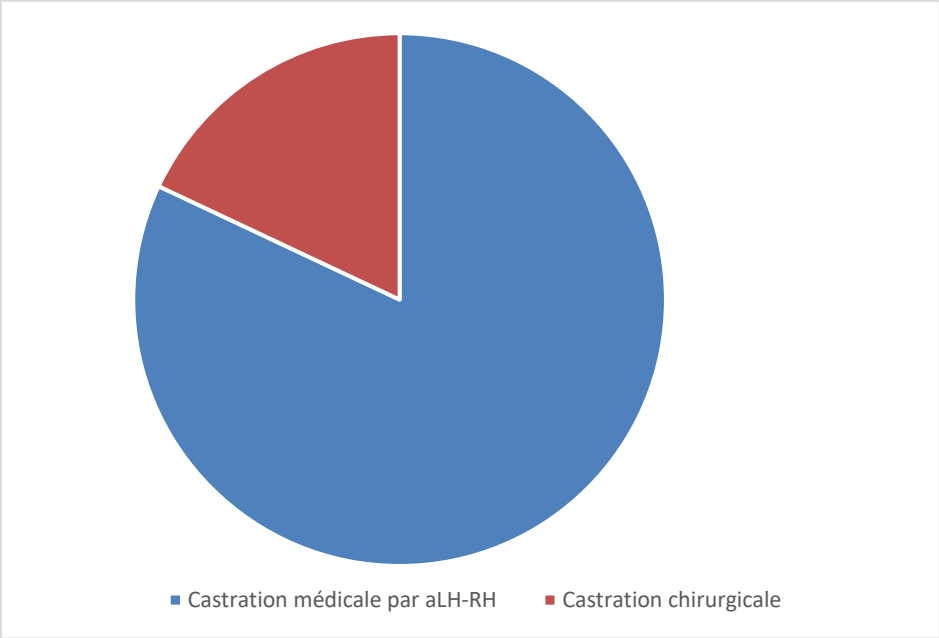


Figure 25 : Répartition des patients en fonction du type de la castration.

1.1. Hormonothérapie :

Une hormonothérapie par analogue de LH-RH seule a été administrée chez 176 patients (31.9%). Afin d'éviter le phénomène de FLARE-UP, une adjonction périphérique de Bicalutamide 50mg par jour (anti-androgène de première génération) en association aux analogues LH-RH, a été prescrite chez tous ces patients pendant une durée d'un mois.

Une hormonothérapie de nouvelle génération à base d'acétate d'abiratérone (1000 mg par jour) plus prednisone (5 mg x2 par jour) associé à la castration a été administrée chez 9.1% (n= 50) des patients.

- Toxicité médicamenteuse

Les principaux effets indésirables liées à l'hormonothérapie décrits dans notre série sont représentées dans la figure 26.

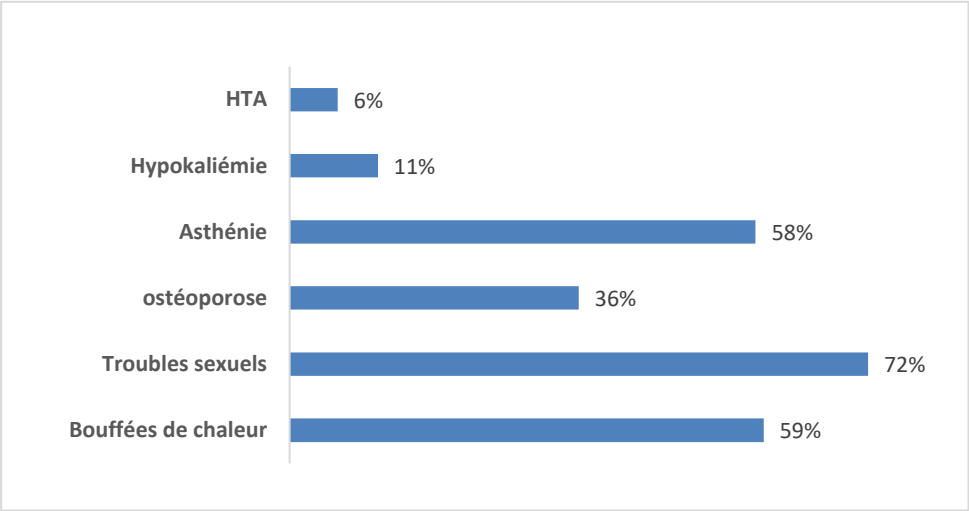


Figure 26 : Principaux effets indésirables liés à l'hormonothérapie dans notre série.

- Survie sans progression

La médiane de survie sans progression (SSP) pour le bras castration seule était de 14 mois (IC à 95% : [13.7 ;14.2]).

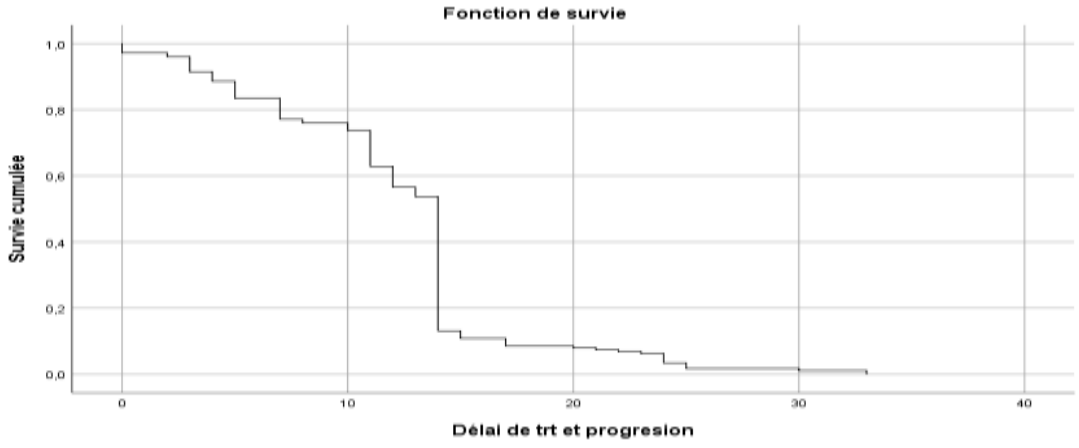


Figure 27 : courbe de la survie sans progression estimée selon Kaplan-Meier des patients traités par castration seule au stade hormononaïf dans notre série.

La médiane de SSP pour le bras Acétate d'Abiratérone plus prednisone associée à la castration était de 32.6 mois (IC à 95%: [30.5 ; 41.6]).

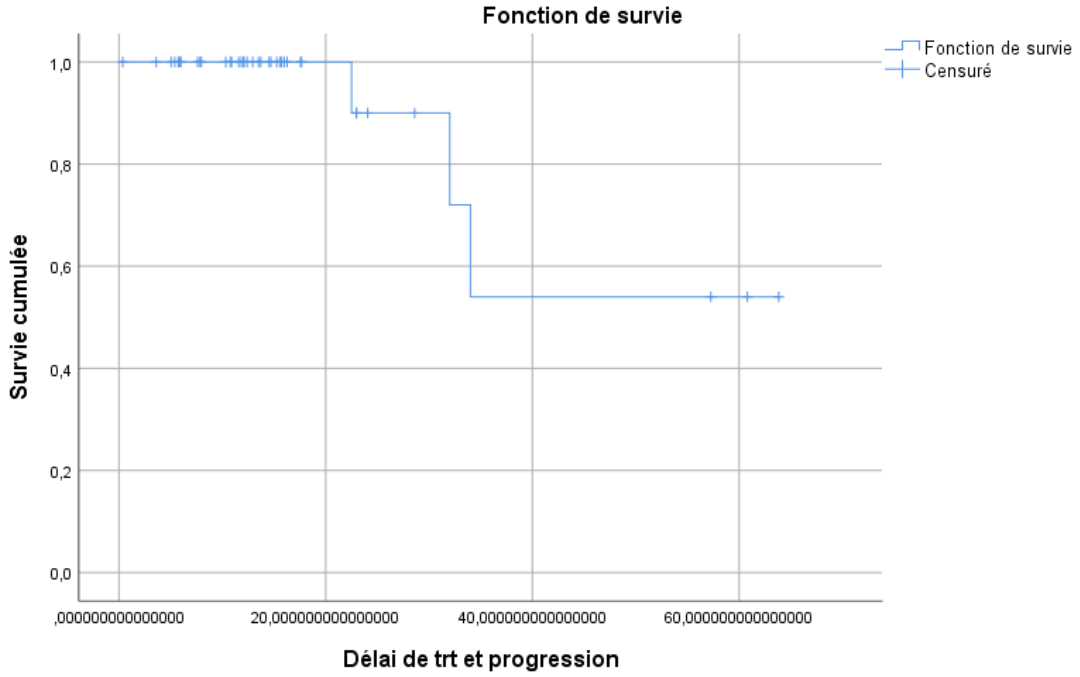


Figure 28: courbe de la survie sans progression estimée selon Kaplan-Meier des patients traités par Acétate d'Abiratérone plus prednisone plus castration au stade hormononaïf dans notre série.

1.2. Chimiothérapie :

59 % (n=326) des patients ont reçu d'emblée une chimiothérapie associée aux analogues de la LH-RH.

Le protocole pratiqué était le Docétaxel : un schéma triweekly soit 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone a été pratiqué chez 62% (202), tandis qu'un schéma biweekly 50mg/m² toutes les 2 semaines a été pratiqué chez 38% (n=124) des cas.

- Toxicité médicamenteuse :

La toxicité de la chimiothérapie a été rapportée seulement chez 46 % des patients répartie comme suit :

- 74% de toxicité hématologique, principalement une neutropénie.
- 42% de toxicité cutanéomuqueuse, surtout une alopécie.
- 39% de toxicité neurologique faite de neuropathie périphérique au niveau des mains et des pieds.
- 27% de toxicité digestive dominée par les nausées et vomissements.

- Survie sans progression

La médiane de SSP dans notre pour le bras Docétaxel plus prednisone plus castration était de 20 mois (IC à 95% : [19.8 ; 20.18]).

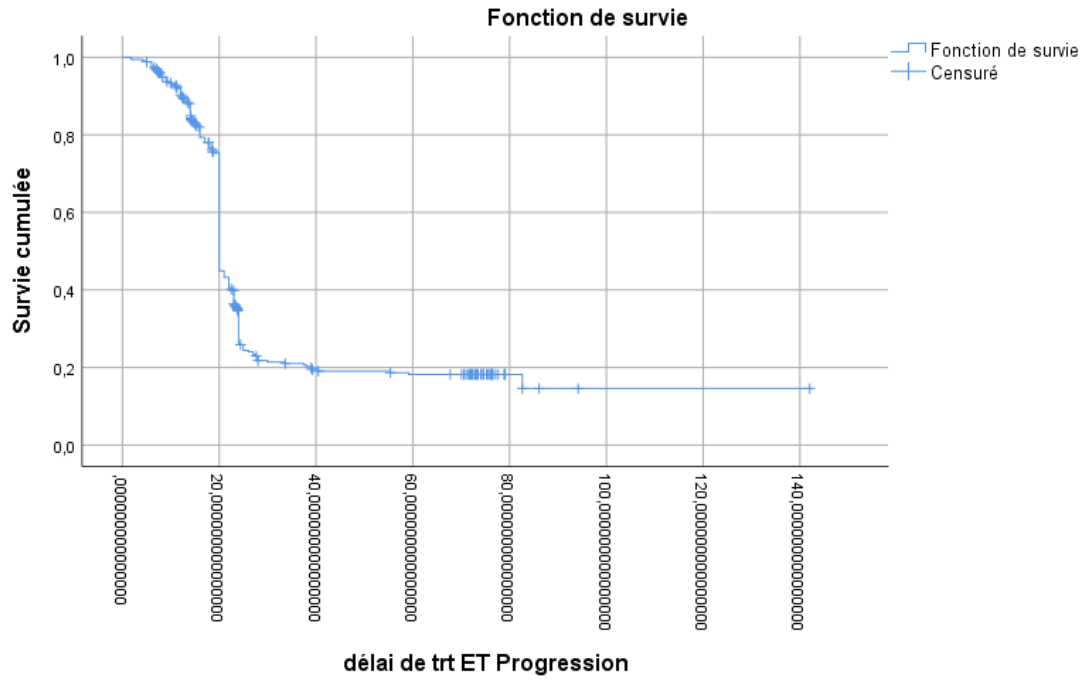


Figure 29 : courbe de la survie sans progression estimée selon Kaplan-Meier des patients traités par Docétaxel plus prednisone plus castration au stade hormononaïf dans notre série.

2. Stade métastatique résistant à la castration :

74% (n=409) de nos patients ont été défini comme résistant à la castration.

2.1. En 1ère ligne :

La castration médicale a été poursuivie chez tous les patients qui étaient sous analogues de LH-RH. En association à la castration :

- 12 patients, soit 3.1 % des cas, ont reçu du Docétaxel après Acétate d'Abiratérone.
- 30 patients, soit 7.4% des cas, étaient mis sous acétate d'Abiratérone après Docétaxel.
- 29 patients, soit 7.2% des cas, ont pris de l'Acétate d'Abiratérone après castration seule.
- 334 patients, soit 82.3% ont pris du Docétaxel après castration seule.

2.2. En 2ème ligne et au-delà :

La poursuite de la castration était toujours la règle chez tous nos patients et était associée à:

- L'Acétate d'Abiratérone chez 4.1% des cas (n=17).
- Docétaxel chez 35.6% des cas (n=145).
- Carboplatine chez 16.4% des cas (n=67).
- Cabazitaxel chez 9.2% des cas (n=38).
- Un rechallenge du docetaxel a été proposé chez 5.4 % des patients (n=22).

2.3. Agents modulateurs de l'os :

À cette phase de résistance à la castration, la prescription des bisphosphonates a été notée chez tous les patients présentant des métastases osseuses soit 303 patients (74.2%), dont 64% des cas ont reçu de l'acide zolédronique tandis que 36% ont reçu du Dénosumab.

3. Soins de support :

3.1. Traitement de la douleur :

Le traitement antalgique a été prescrit chez 58.2% des cas (n=322). Le palier 2 était le palier majoritaire avec 81.5% de la population bénéficiant du traitement (n= 262). Les antalgiques morphiniques ont été prescrits chez 60 patients (18.5%).

Une radiothérapie à visée antalgique a été réalisé chez 24% des cas (n=77).

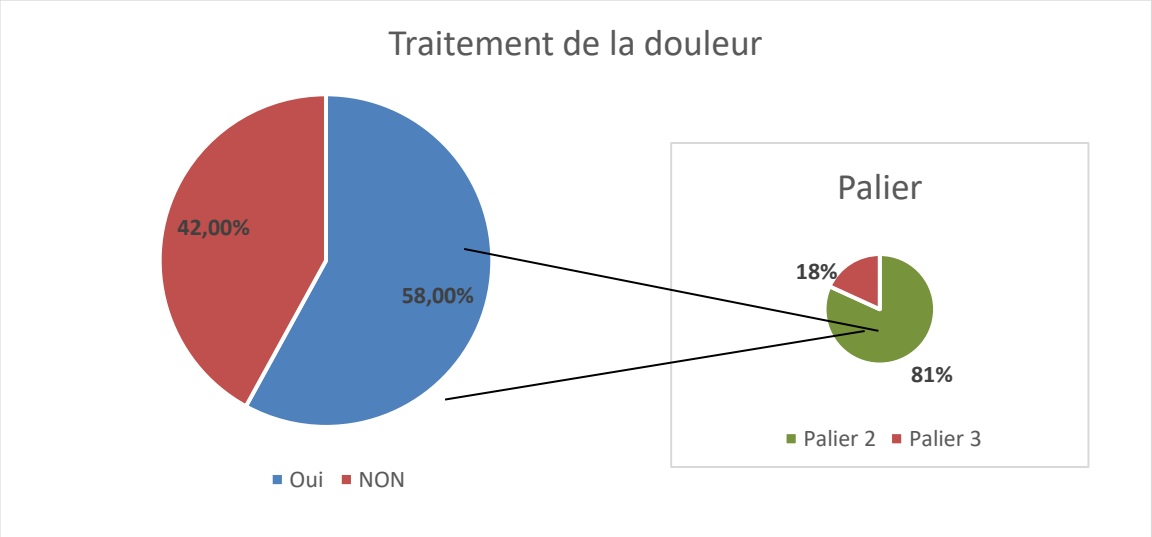


Figure 30 : Répartition des cas selon la prescription du traitement antalgique et son palier.

3.2. Traitement des complications urinaires:

32.1% des patients (n=177) ont présenté des complications urinaires soit au moment du diagnostic ou au cours du traitement. 210 patients (38%) ont présenté une RAU qui a nécessité un sondage urinaire en urgence, dont 60 patients (29 %)ont bénéficié d'une cystostomie à minima après échec du sondage. 101 patients (18.3%) ont présenté une insuffisance rénale obstructive avec altération de la fonction rénale d'où la réalisation d'une néphrostomie. 22 patients (4%) ont bénéficié d'une montée d'une sonde double J (uni ou bilatérale) vu qu'ils présentaient un envahissement urétéral et ont nécessité une résection des méats urétéraux.

3.3. Traitement des complications neurologiques :

Une radiothérapie à visée décompressive a été réalisé chez 33.5% des patients (n= 185). Le recours à une chirurgie de décompression a été noté chez 10 patients.

VI. Données de survie globale et facteurs pronostiques:

1. Survie globale :

Les données de survie ont été analysées chez 493 patients (89,1%) tandis que 11% (n=60) ont été perdues de vue.

196 évènements de décès ont eu lieu ce qui correspond à un taux de décès de 35.4% et un taux de survie globale de 64.6%. La médiane de survie globale était de 54 mois (IC à 95% : [51.1 ; 58.3]).

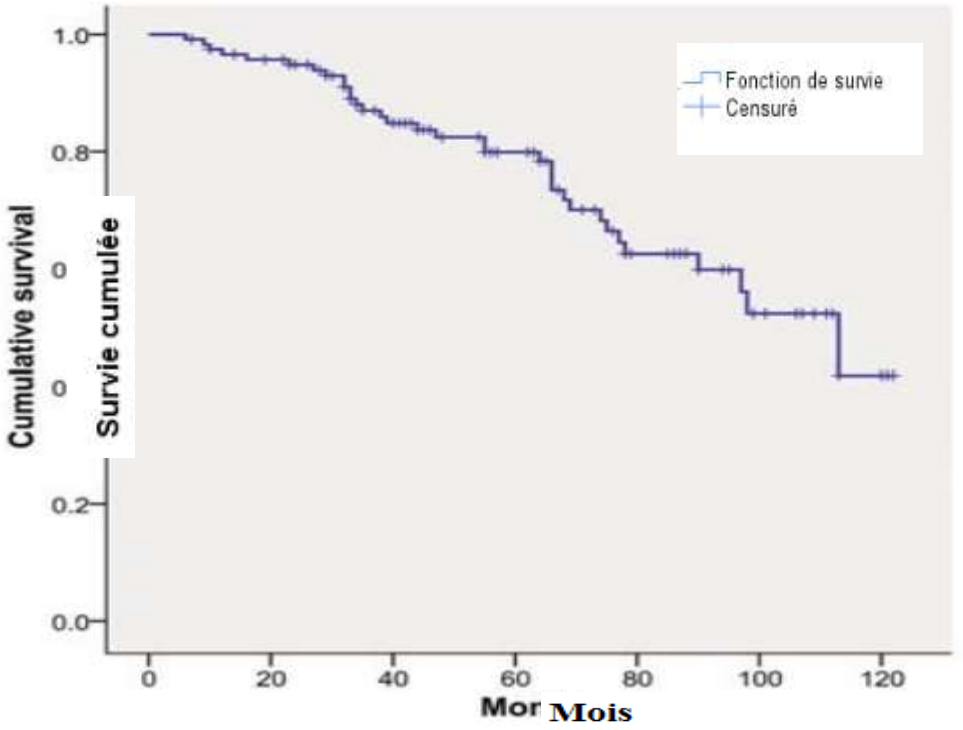


Figure 31 : courbe de la survie globale estimée selon Kaplan-Meier des patients suivis pour cancer de la prostate métastatique dans notre série.

2. Facteurs pronostiques :

Dans l'analyse multivariée, nous avons trouvé une corrélation significative entre la détérioration de la survie et un âge supérieur à 75 ans ($p < 0,001$), un état général détérioré PS > 2 ($p = 0,046$), la présence de douleurs osseuses ($p = 0,039$), un taux de PSA > 100 ng/ml ($p = 0,045$), un score de Gleason > 6 ($p < 0,001$), plus de six métastases osseuses ($p = 0,041$), et la présence de métastases osseuses associées à des métastases viscérales ($p < 0,001$). De plus, aucune association significative n'a été trouvée chez les patients présentant des comorbidités ou des habitudes toxiques ou présentant une anomalie biologique.

Caractéristiques	P-Value	Odds- Ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%
Age avancé ≥ à 75 ans	<0.001	0.65	[0.42-0.96]
Comorbidités	0.828	1.05	[0.65-1.73]
Habitudes toxiques	0.731	1.00	[0.73-1.24]
Statut de performance>2	0.045	0.75	[0.62- 1.02]
Présence de douleurs osseuses	0.037	0.64	[0.58-0.87]
PSA>100 ng/ml	0.043	1.73	[1.35- 2.11]
Anémie	0.324	1.55	[1.21- 2.19]
Hyperleucocytose	0.674	0.94	[0.75-1.17]
Thrombocytose	0.213	1.11	[0.89-1.43]
Phosphatases alcalinses élevés	0.08	1.20	[0.95-1.76]
Hypercalcémie	0.132	0.95	[0.87-1.54]
Score de Gleason>6	< 0.001	0.67	[0.56-1.08]
Présence des métastases osseuses associées aux métastases viscérales	<0.001	0.75	[0.63-1.05]
Nombre de métastases osseuses >6	0.039	0.68	[0.58-1.01]

Tableau 8: Analyse univariée des facteurs influençant la survie globale chez nos patients.

Caractéristiques	P-Value	Odds- Ratio (OR)	95% confidence Interval
Age avancé ≥ à 75 ans	<0.001	0.65	[0.43-0.97]
Statut de performance>2	0.046	0.73	[0.62- 1.00]
Présence de douleurs osseuses	0.039	0.64	[0.58-0.91]
PSA>100 ng/ml	0.045	1.76	[1.36- 2.13]
Score de Gleason>6	< 0.001	0.67	[0.56-1.08]
Présence des métastases osseuses associées aux métastases viscérales	<0.001	0.76	[0.64-1.07]
Nombre de métastases osseuses >6	0.041	0.69	[0.59-1.03]

Tableau 9 : Analyse multivariée des facteurs influençant la survie globale chez nos patients.

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

1. Epidémiologie descriptive

Le cancer de la prostate est devenu un problème de santé publique de premier plan au cours des quinze dernières années [25], comme en témoignent les données épidémiologiques avec plus de 1.3 Million de nouveaux cas/an recensés en 2018 [26] et plus de 1 467 854 nouveaux cas en 2022. [27]

2. Incidence

2.1. Incidence mondiale

Le cancer de la prostate est considéré comme le 4ème cancer le plus fréquent chez les deux sexes et le 2ème globalement chez les hommes, après le cancer du poumon. [27]

La plus grande incidence est observée en Amérique du Nord par une incidence arrivant à 73.5/100000, suivi de l'Australie/nouvelle Zélande et l'Europe occidentale par des taux d'incidence de 71.9 et 59.9/1000000 respectivement ; en Afrique, cette incidence est de 30.3/ 100000. La plus faible incidence est observée aux pays asiatiques avec moins de 12.6/100000[27]. Ces variations géographiques sont dues en grandes partie à l'accès facilité aux soins dans les pays développés et à la forte pratique de dépistage.

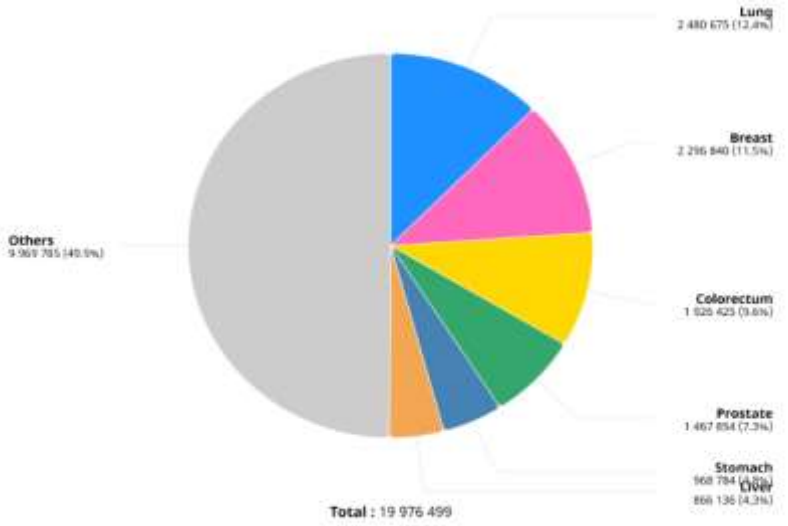


Figure 32 : Nouveaux cas de cancer tout âge et sexe confondus selon le GLOBOCAN 2022 [27].

2.2. Incidence au MAROC

Le cancer de prostate est classé au 2ème rang des cancers avec 16.1 % des cas incidents de l'ensemble des cancers chez les hommes soit 4 935 nouveaux cas et ceci après le cancer poumon. Il représente 7.8% de l'ensemble des cas de cancers tout sexe confondu selon The Global Cancer Observatory Morocco 2022 [28].

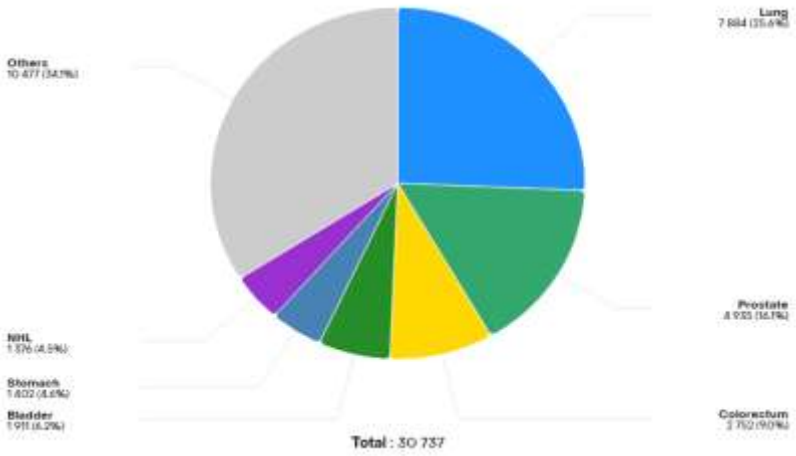


Figure 33 : Nouveaux cas de cancer de la prostate chez l'homme au MAROC selon le GLOBOCAN 2022 [28].

Au Maroc, le registre de la région du Grand Casablanca est considéré comme référence épidémiologique à l'échelle nationale. Pour le cancer de la prostate, il représentait 12,4% des cas de l'ensemble des cas de cancers enregistrés chez le sexe masculin et 5,5% de l'ensemble des cas enregistrés tout sexe confondu. L'incidence a été en nette augmentation sur les 3 années enregistrées pour atteindre 15.6 / 100000 habitants en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007. Le registre des cancers de Rabat a enregistré une incidence arrivant à 28.7/100.000 habitants, avec 350 nouveaux cas entre 2008 et 2012 [29].

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature, nous avons constaté une nette ascension et une perpétuelle augmentation de l'incidence des nouveaux cas entre 2014 et 2023. Une chute soudaine du nombre de cas a été remarquée en 2020, ceci pourra être expliquée par la COVID 19, déclarée comme pandémie par l'OMS en mars 2020, où les mesures de restrictions sanitaires visant à limiter la propagation du virus ont diminué l'accès aux soins et ont retardé la prise en charge des patients y compris ceux avec un cancer de prostate.

3. Mortalité

3.1. Mortalité mondiale :

Le cancer de la prostate est considéré comme l'une des principales causes de décès dues au cancer. Selon les études épidémiologiques les plus récentes, il représente la 5ème cause de mortalité au monde après le cancer pulmonaire, hépatique et du tube digestif notamment estomac, côlon et rectum.

Il a été noté en 2022 que le taux de mortalité lié au cancer prostatique était de 7.3% pour 100 000 habitants soit 397 430 cas [30].

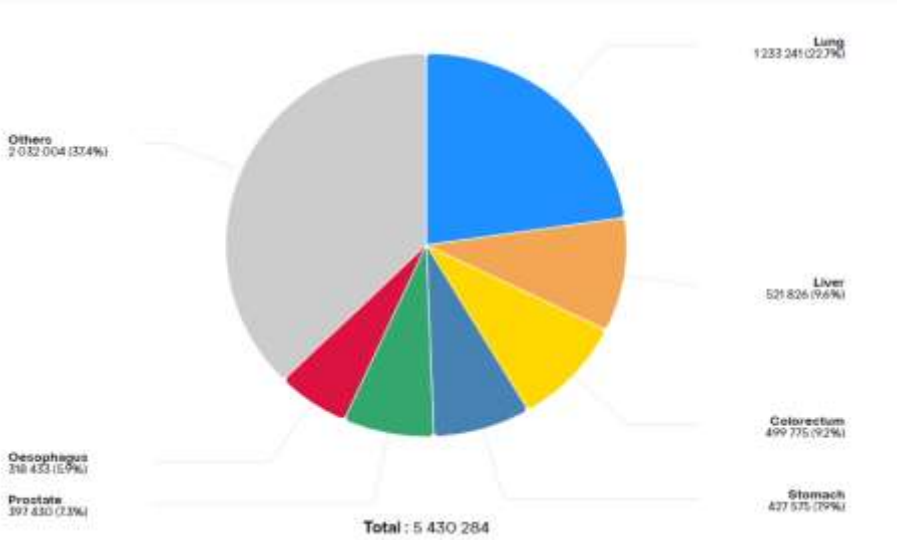


Figure 34: Répartition des décès par cancer dans le monde en 2022 [30].

3.2. Mortalité au MAROC

Le cancer de la prostate représente la 2ème cause de mortalité par cancer au Maroc avec un taux de 59.6% pour 100 000 habitants soit 2030 cas pendant l'année 2022 selon The Global Cancer Observatory Morocco 2022 [31].

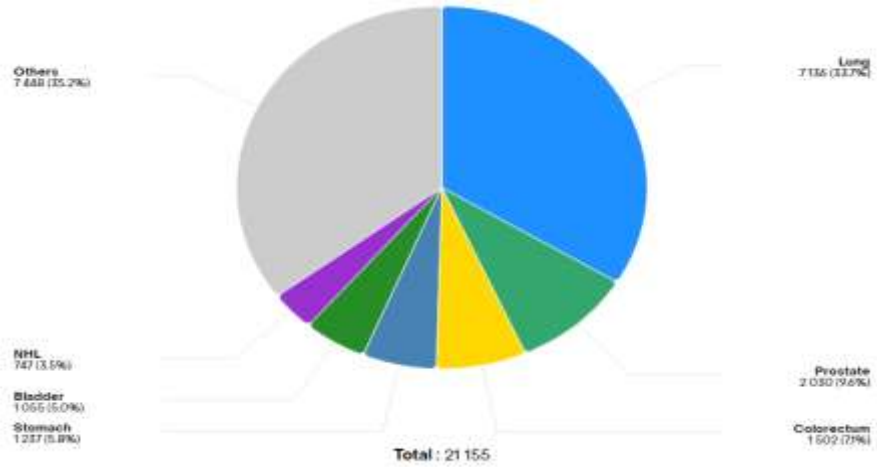


Figure 35: Taux de mortalité par cancer de la prostate au MAROC selon le GLOBOCAN 2022 [31].

3.3. Epidémiologie analytique :

Aucun facteur de risque n'a été réellement impliqué comme facteur étiologique dans le développement du cancer de la prostate. Seuls l'âge avancé, l'origine ethnique et les antécédents familiaux ont été considérés comme facteurs de risque avérés de la maladie. D'autres facteurs de risque ont été suggérés comme étant des facteurs contributifs dans la genèse du cancer prostatique notamment la prédisposition génétique, l'obésité, le régime alimentaire, les facteurs hormonaux, l'intoxication alcoolo-tabagique et certains médicaments mais aucune étude n'a prouvé avec certitude leur implication.

4. Age :

L'âge avancé est le principal facteur de risque identifié pour le cancer de la prostate. Le cancer de la prostate est la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les hommes âgés. [31]

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge. Le cancer de la prostate est rare en dessous de 40 ans, passant de 0,005 % chez les hommes de moins de 39 ans à 2,2 % chez les hommes de 40 à 59 ans, et à 13,7 % chez les hommes de 60 à 79 ans. Cette tendance liée à l'âge est observée dans le monde entier, tant dans les pays développés que dans les pays en développement. [32]

Le risque de cancer de la prostate a été observé après 40 ans chez les Afro-Américains ou chez les personnes ayant des antécédents familiaux, et après 50 ans chez les personnes n'ayant pas d'antécédents familiaux. Après l'âge de 65 ans, le risque de prostate est de 6 sur 10 [33].

Au Maroc, le taux d'incidence spécifique le plus élevé du cancer de la prostate était noté chez les sujets âgés de plus de 75 ans suivi de celui de la classe d'âge comprise entre 70 et 74 ans. [34]

Dans notre série de cas, l'âge moyen au diagnostic était de 72+/-8.9 ans avec des extrêmes de 46 et 95ans. Ce chiffre reste comparable aux études qui ont trouvé que l'âge moyen chez les patients métastatiques est > 70 ans : J Rigaud a trouvé que l'âge moyen était de 73,3+/-9 ans [35], le Groupe Coopératif d'étude du Cancer de la Prostate (GCECP) a noté un âge moyen de 71 ans [36].

Dans notre série 78 % des patients avaient un âge supérieur à 60 ans. Ce résultat est en concordance avec ceux de la littérature qui montrent que les patients de plus de 60 ans sont majoritaires parmi les patients porteurs du cancer de la prostate.

5. Prédisposition génétique et antécédents familiaux

Plusieurs études ont objectivé que le facteur génétique est incriminé dans la survenue du cancer de la prostate avec un risque de 5%. Ce risque augmente d'autant plus que le nombre de parents augmente et que l'âge du diagnostic est précoce. [37]

Les antécédents familiaux de cancer de la prostate sont également un facteur de risque reconnu de ce cancer, ainsi les hommes ayant des parents du premier ou deuxième degré atteints de cancer de la prostate ont un risque augmenté d'être également touchés par cette pathologie. En association à des habitudes de vie et à l'exposition à des substances cancérigènes, 20% des

patients ayant des antécédents familiaux de cancer prostatique le développent à leur tour. [38]

Des mutations génétiques susceptibles d'affecter le risque de cancer de la prostate sont en cours d'étude, seulement deux mutations génétiques, **HOXB13** (variant G84E), le chromosome 1q24-25 connu sous le nom de gêne HPC1 et **BRCA2**, ont été confirmées comme facteur de risque avéré du cancer de la prostate. Les mutations germinales du BRCA2 - également impliquées dans la survenue du cancer du sein et de l'ovaire chez la femme – mais aussi le HOXB13 muté, sont liées à un mauvais pronostic du cancer prostatique car ils sont dotés d'une grande agressivité. [39] [40]

Dans notre échantillon, 24 patients (4,33%) présentaient un antécédent familial de cancer de prostate dont 19 cas chez des apparentés au 1er degré et 5 cas chez des apparentés au 2ème degré.

6. Origine éthique

L'origine ethnique a une relation étroite avec le risque de survenue du cancer de la prostate.

Les sujets de sexe masculin d'origine africaine seront plus disposés à développer la maladie : L'Afrique subsaharienne et les Antilles ont des incidences supérieures à la moyenne. [41]

Aux États-Unis, les hommes afro-américains ont 1,6 fois plus de risques de développer un cancer de la prostate que les hommes blancs. Ces tumeurs sont généralement découvertes à un stade plus avancé et un grade plus élevé avec un taux de mortalité 2.5 fois plus élevé chez eux. [42]

Le risque majeur de décès lié au cancer de la prostate chez la population noire a été confirmé par le registre de la population américaine Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). [43]

7. Autres facteurs de risque :

- **Facteurs de risque nutritionnels** : Les études ont prouvé une corrélation importante entre l'apparition du cancer de la prostate et la consommation de graisses alimentaires. En effet, le régime occidental, particulièrement riche en graisses, a été associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate en favorisant la production et l'accessibilité des œstrogènes et des androgènes, alors que les régimes asiatiques et végétariens ont une faible teneur en graisses, ce qui se traduit par une concentration moindre d'hormones en circulation. [44]
- **Facteurs de risque comportementaux :**
  - ✓ **Surpoids et obésité** : Selon la dernière étude faite par le WCRF/AICR en 2018, l'association du degré d'obésité estimé par l'IMC avec l'incidence du cancer de la prostate a été prouvée. Le tour de taille et/ou de hanche, reflet de l'adiposité abdominale, aurait aussi un rôle important dans l'augmentation du risque du cancer prostatique. [45]
  - ✓ **Tabac** : Le tabac est un facteur de risque incriminé dans plusieurs pathologies notamment les cancers (poumon, ORL, vessie...). Son rapport avec le cancer de la prostate est toujours non élucidé. Selon des études comparatives récentes, il s'est avéré que le tabac

influencerait le pronostic de la maladie. La population des fumeurs présentait une susceptibilité de 89% de décéder suite à un cancer de la prostate, 115% d'évoluer vers une extension métastatique, et 40 % de développer une récidive biochimique. [46]

- ✓ **Alcool** : Une méta-analyse publiée dans la revue BMC Cancer a objectivé une relation dose-effet entre la consommation d'alcool et le risque de développer un cancer de la prostate dès les premiers verres quotidiens. Une consommation importante d'alcool- surtout à un âge jeune- est corrélée à la survenue d'un cancer de la prostate de haut grade expliqué par la fragilisation de la prostate lors de son développement chez l'adolescent au cours de la puberté. [47]
- ✓ **Infections génito-urinaires (IST)** : Les maladies sexuellement transmissibles (IST) sont impliquées dans la survenue du cancer de la prostate en augmentant le risque de 2 à 3 fois surtout les infections à Neisseria Gonorrhoeae et Treponema Pallidum. D'autres études ont prouvé l'incrimination des papillomavirus oncogènes 16-18-33 dans la genèse du cancer de la prostate. D'autant plus la durée d'exposition au virus VIH est longue, le risque de développer un cancer de la prostate augmente chez les patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Ainsi toute inflammation peut être responsable de tumeurs malignes de haut grade très agressives de la prostate avec une évolution fréquente vers les métastases. [48] [49]

- ❖ **Facteurs hormonaux** : Les androgènes participent de façon active au développement physiologique mais aussi pathologique de la prostate

notamment les cancers prostatiques. Une méta-analyse a confirmé la corrélation entre un taux élevé de testostérone sanguin et la survenue du cancer de la prostate soit les hommes présentant une testostéronémie totale située dans le quartile le plus élevé sont 2 à 3 fois plus susceptibles de développer un cancer de la prostate au cours de leur vie (taux très élevés chez l'origine noire africaine). Chez les individus ayant été castré avant la puberté et dont le taux de testostérone était insuffisant, aucun cas de cancer prostatique n'a été retrouvé. Certaines recherches épidémiologiques n'ont pas pu appuyer ces résultats vu les contradictions retrouvées au cours de leurs études [50] [51].

II. Données cliniques :

1. Motif de consultation et signes fonctionnels :

Plusieurs signes fonctionnels peuvent révéler un cancer de la prostate dont certains peuvent faire évoquer un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique :

- Des troubles urinaires obstructifs, signe d'un envahissement trigonal par le cancer de la prostate.
- Des troubles urinaires irritatifs.
- Une hématurie, souvent initiale mais parfois totale ou terminale.
- Une hémospermie et dysfonction érectile sont rarement révélateurs, ces signes sont non spécifiques, cependant ils orientent vers le bas appareil urinaire, et ils témoignent le plus souvent d'un cancer de prostate localement étendue à l'urètre ou au col vésical.

- Une altération de l'état général.
- Des signes neurologiques faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes.
- Des douleurs osseuses surtout au niveau du bassin et du rachis dorsolombaire.
- Dyspnée, douleur thoracique, un syndrome d'épanchement pleural (lâcher de ballon sur la radio du thorax) en rapport avec une extension pulmonaire.
- Déficit sensitivo-moteur en rapport avec une métastase cérébrale ou une compression médullaire (Syndrome de la queue de cheval).
- Insuffisance hépatocellulaire en rapport avec une métastase hépatique

Dans notre série de cas, la symptomatologie clinque a été dominée par les signes urinaires (70%) à type de signes d'obstruction chez 38.3 % des cas, suivi des signes irritatifs dans 21.4% des cas. D'autres signes extra-urinaires en rapport avec l'extension métastatique ont été décrits: il s'agissait essentiellement des douleurs osseuses (18.2%), ainsi que des signes neurologiques (7.3%).

Notre étude est en accord avec les études menées par K.TENGUE en TOGO entre 2001 et 2014 et qui a montré que les circonstances de découverte étaient dominées par des troubles mictionnels associés ou non à des douleurs du rachis lombaire estimés respectivement chez 89 % et 67 % des cas. [52]

Dans l'étude de M.BELKHAIMA, la plupart des patients présentaient des troubles mictionnels chez 93%, une rétention aigue des urines chez 59% des cas, des douleurs osseuses chez 20,4% des cas, une hématurie chez 18,5%,

une altération de l'état général chez 20,4% des cas et 1,3% des patients ont présenté une anurie obstructive. [53]

Dans l'étude de RIGAUD, le mode de révélation du cancer prostatique a été une AEG dans 5,3% des cas, des douleurs osseuses dans 22.9% et des troubles mictionnels majorés par la dysurie dans 50.6% des cas. [54]

Dans la série de M.AIT CHTOUK, 60% de nos patients présentaient des troubles urinaires, présenté 12% présentaient des douleurs osseuses, 10 % avaient une hématurie, 10% des cas avaient une altération de l'état général, 7% des cas présentaient une paraplégie. [55]

Le tableau ci-dessous représente les résultats des différentes études :

	Troubles urinaires	Douleurs osseuses	AEG	hématurie	Signes neurologiques
J. RIGAUD[54]	50.6%	22.9%	5.3%	-	5.7%
M.BELKHAIMA[53]	93%	20.4%	18.5%	18.5%	-
M.AITCHTOUK[55]	60%	12%	10%	10%	7%
K.TENGUE [52]	89%	67%	20.4%	22%	7.8%
Notre série	70%	18.2%	11%	7.2%	7.3%

Tableau 10 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte du cancer de la prostate dans différentes séries.

2. Examen Clinique :

2.1. Etat général : Score ECOG ou échelle de performance (PS)

L'état général est un élément prédicteur du pronostic chez les patients suivis pour un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

Le score ECOG ou échelle de performance (PS) permet d'évaluer et classer le degré d'altération de l'état général en 5 grades (0-4). Plusieurs études épidémiologiques dans la littérature ont pu confirmer l'importance de cette évaluation en terme de pronostic de cette pathologie et du choix thérapeutique. [56] [57]

Dans notre série de cas, 67.5% patients (n=373) présentaient une altération de l'état général dont 58% étaient classés grade 1 selon ECOG. En comparaison avec les autres études, le pourcentage des patients présentant une altération de l'état général était moins important avec 44% pour l'étude de M. NDOYE [58], 20.4% dans celle menée par BELKHAIMA [53], et seulement 5.3% dans l'étude de J.RIGUAUD [54]. Dans l'étude de TENGUE, 34,05% des patients avaient un score d'ECOG 0- 1 et 65,9% avaient un ECOG ≥ 2 [52]. L'étude de J.RIGAUD [54] a trouvé quant à elle 70% des patients avec un ECOG 0-1 contre 30% avec un score ECOG ≥ 2. Ces chiffres se rapprochent de ceux retrouvés dans notre série, puisqu'on a trouvé 68 % des patients avec un ECOG 0-1 et 32% avec un ECOG ≥ 2.

	Etat général altéré	ECOG 0- 1	≥ECOG 2
J. RIGAUD[54]	5.3%	70%	30%
M.BELKHAIMA[53]	20.4%	-	-
M.NDOYE[58]	44%	-	-
K.TENGUE [52]	-	34.05%	65.9%
Notre série	67.5%	68%	32%

Tableau 11: Comparaison des patients selon le score d'ECOG dans les différentes séries.

2.2. Inspection

L'inspection des conjonctives, des extrémités, de la peau et des muqueuses permet d'apprécier le retentissement de la maladie sur l'état général du patient et l'interpréter par la suite en fonction du Score d'ECOG (Echelle du statut de performance).

2.3. Palpation

La palpation est une étape cruciale de l'examen clinique car elle permet de mettre en évidence des adénopathies superficielles au niveau des aires ganglionnaires, rechercher un globe vésical témoignant d'une rétention chronique des urines, une sensibilité ou un contact lombaire qui reflète le retentissement de l'obstruction sur le haut appareil urinaire. La palpation des MI permet de rechercher des œdèmes et orienter vers l'étiologie causale. Dans notre échantillon, une sensibilité lombaire a été retrouvé chez 57 patients soit 10.3% des cas. Les adénopathies palpables ont été retrouvées chez 8% des patients ont (n=44) dont 31 étaient de localisation inguinale, tandis que 50 patients présentaient des œdèmes des MI avec une prédominance de l'origine cardiaque.

2.4. Toucher rectal :

Le toucher rectal est une étape primordiale dans l'examen urologique chez l'homme. Il permet d'apprécier le volume de la glande prostatique, les contours (nets ou flous), la régularité ou non de sa surface, la consistance (élastique, ferme, pierreuse), l'appréciation de la présence ou non d'une effraction extra capsulaire, mais aussi la mobilité et l'adhérence aux structures de voisinage notamment les vésicules séminales, la paroi pelvienne et le rectum responsables d'un blindage pelvien (carcinose prostato-pelvienne de

Guyon). C'est un examen examinateur-dépendant, ainsi sa valeur prédictive positive pourra varier en fonction de son expérience et du stade de la maladie entre 21 et 53%. Une anomalie au toucher rectal pose l'indication de biopsies prostatiques échoguidées par voie transrectale, quel que soit le taux de PSA. La majorité des tumeurs prostatiques n'entrainent pas des modifications palpables au TR soit 23 à 45% des cancers seraient sous diagnostiqués si seul un TR anormal posait l'indication de la biopsie prostatique [59]. Dans notre série de cas, le toucher rectal a été fait systématiquement chez tous nos patients. 509 patients soit 92% des cas ont présenté une prostate suspecte. Le blindage pelvien et l'induration représentaient les anomalies les plus fréquentes avec respectivement un pourcentage de 43,2% et 34%, seulement 10.4% des cas présentaient une prostate nodulaire.

L'étude menée par K.TENGUE a constaté au toucher rectal que la prostate était suspecte de malignité (nodulaire et/ou indurée) dans 81,9% des cas. (Tengue et al. 2016). Dans l'étude M.NDOYE et M.BELKHAIMA, le toucher rectal était anormal respectivement chez 99% et 83% des cas [53,58]. Ces résultats ne se rapprochent pas de ceux de Roumiguié (43.6%) et de Jones (42.3%) vu que le diagnostic est souvent tardif dans notre série ainsi les anomalies sont plus fréquentes. [59] [60]

	Toucher rectal
ROUMIGUIE [59]	43.6%
JONES [60]	42.3%
M.BELKHAIMA[53]	83%
M.NDOYE[58]	99%
K.TENGUE [52]	81.9%
Notre série	92%

Tableau 12: Résultats des touchers rectaux selon les différentes études.

III. Données paracliniques :

1. Bilan biologique

- **Antigène spécifique prostatique (PSA)**

Le PSA est une glycoprotéine de 28.4 KDa sécrétée par l'épithélium prostatique et les glandes péri-urétrales, elle est présente à l'état normal dans le liquide séminal et participe à la liquéfaction du liquide séminal, sa demi-vie est de 48 à 72 h. Le PSA est présent aussi en faible quantité dans le sang circulant à l'état normal [61]. Le PSA est découvert en 1960 et utilisé en oncologie prostatique depuis 1987. Il est considéré comme le marqueur tumoral de référence du cancer de prostate nécessaire dans toutes les étapes de la prise en charge de ce dernier : dépistage, diagnostic, suivi post-traitement, diagnostic de récidive. [62]

Le dosage du PSA a révolutionné la prise en charge diagnostique, thérapeutique et pronostique du cancer de prostate, mais il reste un marqueur de pathologie prostatique et non spécifiquement un marqueur tumoral. Son augmentation est possible au cours de toute pathologie prostatique : HBP,

prostatite aiguë, et cancer de prostate mais aussi lors de toute manipulation de la glande : toucher rectal, massage prostatique, cystoscopie, biopsie prostatique, résection endoscopique de la prostate. Deux techniques de dosage sont les plus fréquemment utilisées et le même test doit être utilisé pour le même patient : [63]

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

La valeur normale du taux sérique du PSA est inférieure à 4 ng/ml pour l'ensemble de la population tout âge confondu. Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate et donc de l'âge il convient d'adapter le taux : < 3 ng/ml pour les hommes de 50 à 60 ans, < 4 ng/ml de 60 à 70 ans et < de 5 ng/ml au-delà de 70 ans. La valeur seuil au-dessus de laquelle le cancer de prostate est suspecté avec indication des biopsies est classiquement 4 ng /ml, mais un taux de PSA supérieur à 20 ng/ml oriente vers un cancer de prostate à haut risque selon la classification de D'Amico. [64] Le couple TR-PSA augmente la valeur prédictive positive, soit pour des concentrations de PSA de 4ng/ml, 4- 10ng/ml et supérieur à 10ng/ml on a des VPP respectives de 9%, 37% et 48%. Une anomalie au TR fait passer ces taux à un ordre de 27%, 67% et 85%. On reconnaît donc au PSA un triple intérêt :

- Un bon marqueur pour le dépistage du carcinome de la prostate.
- Une valeur prédictive du stade tumoral et donc du pronostic de la maladie.

- Et surtout, un excellent moyen pour la surveillance des malades traités car un retour à une valeur normale sous traitement du taux de PSA est un élément favorable de la réponse thérapeutique et donc d'excellent pronostic à moyen et long terme.

Dans notre série de cas, tous les patients de l'échantillon ont bénéficié du dosage de la PSA. Les taux ont varié entre 10 et 2000 ng/l avec une moyenne de 189.5 ng/l. 385 patients ont présenté un taux de PSA > 100ng/l soit 69% des cas, 15% des cas avaient une PSA comprise entre 50-100, et un taux de 6% et 5% respectivement pour les intervalles de PSA comprise entre 20-50 et 10-20ng/l tandis que 3% ont présenté un taux inférieur à 10ng/l.

Dans l'étude menée par M.NDOYE [58] la valeur moyenne du PSA au moment du diagnostic était de 1447,57 ng/mL ± 812 ng/mL avec des extrêmes de 5,88 ng/Ml et de 21 660 ng/mL et 72% des patients avaient un taux de PSA > 50 ng/mL. K.TENGUE [52] a rapporté que le PSA était inférieur à 10 ng/ml seulement chez 2 cas par ailleurs le taux de PSA était supérieur à 100 ng/ml chez 90,5% des patients. La moyenne du taux de PSA total était de 315,3 ng/ml avec des extrêmes de 4 ng/ml et 5212 ng/ml. Des études menées par CHEN [65]et EISENBERGER [66] ont montré des taux moyens de PSA respectivement de 161ng/ml et 54 ng/ml .

	Nombre de patients	Taux moyen
EISENBERGER [66]	206	161
CHEN [65]	105	54
M.NDOYE[58]	102	1447
K.TENGUE [52]	234	315
Notre série	553	189.5

Tableau 13 : Comparaison du taux moyen de PSA selon les différentes études.

L'analyse de la cinétique du PSA peut être évaluée par son temps de dédoublement. Il correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA représente l'inverse). Son calcul nécessite 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 selon les recommandations de l'AUA et l'EAU. [67] 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. C'est un bon indicateur du degré d'agressivité de la pathologie tumorale prostatique, avant la prise en charge thérapeutique. Ainsi, un temps de doublement court oriente essentiellement vers les tumeurs indifférenciées avec un score de Gleason élevé, un PSA augmenté et/ou un stade pathologique avancé. En revanche, un temps de doublement long est associé à une maladie tumoral localisée.

2. Bilan anatomopathologique

2.1. Type de prélèvement

La biopsie de la prostate est indispensable pour confirmer le diagnostic du cancer prostatique. La technique recommandée actuellement est la biopsie par voie endorectale sous contrôle échographique après préparation par lavement et prescription d'une antibioprophylaxie.

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans et qui ont une suspicion clinique et/ou biologique de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal et/ou élévation du PSA. Pour chaque lobe, 3 prélèvements sont réalisés au niveau médio lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie(s) clinique(s) ou à l'imagerie, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. Cependant, chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique et de la valeur du PSA. [68]

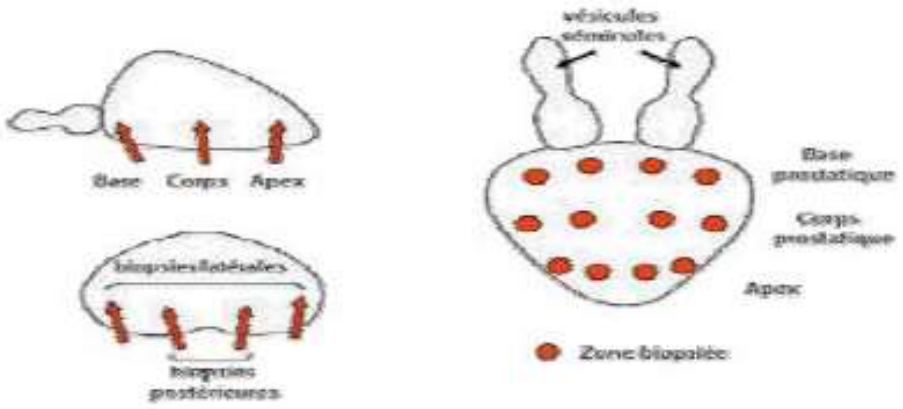


Figure 36: Schéma de 12 biopsies au niveau des différents sites de prélèvements.

Lors de la réalisation d'une résection endoscopique trans-urétrale d'un adénome prostatique ou une pièce d'adénomectomie, une étude anatomopathologique peut être effectuée sur des copeaux de résection en précisant le score de Gleason et le pourcentage du tissu tumoral avec un risque atteint de 11%. [69]

Dans notre série de cas, 84.7% des patients ont bénéficié d'une biopsie prostatique, tandis que 15.3% des cas ont été diagnostiqués suite à une résection trans-urétrale de la prostate (RTUP).

2.2. Résultats anatomopathologiques

- **Type histologique**

La majorité des cancers prostatiques (95 %) sont des adénocarcinomes développés aux dépend des acini prostatiques, la plupart d'entre eux est de type (acinaire standard), mais certains présentent une morphologie tumorale non habituelle comme les adénocarcinomes mucineux, atrophiques, pseudo-hyperplasiques ou encore à cellules indépendantes. [70] Les carcinomes prostatiques à différenciation neuroendocrine (à petites cellules ou non) sont exceptionnels, correspondant à moins de 1 % des tumeurs prostatiques. (J. I. Epstein et al. 2014).

Dans notre série 100 % des malades avaient un adénocarcinome comme type histologique. Ce résultat est similaire à ceux de la littérature comme nous avons pu noter dans l'étude K .TENGUE [52] où il y avait une nette prédominance de l'adénocarcinome dans le cancer de la prostate.

- **Score de Gleason**

Le grade de Gleason est une classification histopronostique comportant cinq sous-groupes de 1 à 5 de différenciation croissante allant du carcinome

bien différencié de grade 1 au carcinome indifférencié de grade 5 selon l'architecture glandulaire de la tumeur.

La différenciation est exprimée par le score de Gleason calculé par la somme des grades des deux contingents tumoraux les plus représentées au sein de la tumeur en les mettant dans l'ordre du plus représenté au moins représenté. Le score a une valeur pronostique bien établie et il existe généralement une corrélation entre le volume tumoral et la différenciation.

Dans notre série, Le score le plus fréquent était : 7 (4+3) avec un taux de 36.4%, suivi du 8 (4+4) puis du 9 (5+4) soit respectivement chez 31.8% et 22.8% des cas. Les scores 6 (3+3) et 10 (5+5) étaient minoritaires avec un taux de 4.5%.

Plusieurs séries de cas ont étudié le score de Gleason chez des patients suivis pour cancer de la prostate aux différents stades de la maladie. Le tableau ci-dessous montre les différents résultats de ces études auxquelles on a comparé notre échantillon :

Score de Gleason	6	7	8	9	10
M.NDOYE [58]	32.8%	34.5%	24.1%	8.6%	-
AIT CHTOUK [55]	20%	49%	24%	7%	-
DIENG [85]	65%	30%	10%	-	-
S. TADDART[86]	21.67%	47.17%	19.75%	9.75%	1.66%
Notre série	4.5%	36.4%	31.8%	22.8%	4 .5%

Tableau 14 : Comparaison du score de Gleason dans les différentes séries de cas.

- **Score ISUP :**

La Société internationale de pathologie urologique (ISUP) a publié des lignes directrices pour le classement du cancer de la prostate sur la base d'une conférence de consensus tenue en 2014. Les recommandations issues de cette conférence constituent une évolution de la classification de Gleason modifiée par l'ISUP en 2005.

Dans le système de 2014, les critères morphologiques sont clarifiés, y compris les définitions actualisées du schéma de Gleason 4. Ainsi, les scores de Gleason ≤6, 3 + 4 = 7, 4 + 3 = 7, 8 et 9-10, respectivement ont été rapportés en cinq groupes, c'est-à-dire les grades ISUP 1-5. Ce nouveau système de classification a un double avantage : prédire le pronostic du patient et de faciliter la communication avec les patients [71] et rendre l'interprétation du score de Gleason plus simple et plus fiable [72].

Groupes de grade (GG)	Score de Gleason
Groupe 1	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+5 ou 5+3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

Tableau 15: Corrélation entre groupes de grades (classification ISUP 2016) pronostique et score de Gleason.

3. Bilan radiologique (Bilan d'extension)

3.1. Echographie vésico-prostatique et rénale :

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate. Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension [73]. Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu postmictionnel et pour le guidage des biopsies.

L'image caractéristique d'un adénocarcinome prostatique est constituée d'un ou plusieurs nodules hypoéchogènes parfois hyper-vascularisés en doppler couleur en sachant que 75% correspond à du tissu prostatique normal [74]. L'intérêt principal de l'échographie dans le cancer de la prostate est la mesure du volume prostatique (pour corréler le taux de PSA), préciser les contours de la glande, sa symétrie, son échogénicité, l'état du lobe controlatéral (dans 30 % des cas, il existe un nodule tumoral non palpable dans le lobe opposé), l'effraction de la capsule et l'atteinte des vésicules séminales.[75] Un bombement et une irrégularité des contours prostatiques et une interruption de l'écho capsulaire en péri prostatique en coupe transversale oriente vers une extension capsulaire avec sensibilité de 48% à 68%, une spécificité de 90%, une VPP de 71 à 89% et VPN de 70 à 85%. L'atteinte des vésicules séminales est difficile à mettre en évidence avec une sensibilité de 16%, une spécificité de 91%, une VVP de 93% [74].

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 cours d'évaluation et ne sont pas recommandées en routine [76]. Les données concernant

l'échographie ultrasensible ou à haute résolution, système à haute fréquence (29 MHz), ne sont pas encore matures. Cette échographie ne peut pas remplacer l'IRM, mais pourrait être un système intéressant pour effectuer des biopsies sous contrôle direct de la lésion.

Dans notre série 27 % des cas ont bénéficié d'une échographie vésico-rénale et prostatique. Le volume prostatique échographique variait entre 23cc et 235cc avec une moyenne de 81cc. 57% des cas présentaient un aspect hétérogène et irrégulier de la prostate avec 14% des patients ayant une prostate nodulaire à l'échographie.

3.2. TDM TAP :

Le scanner est un examen radiologique qui permet d'obtenir des coupes très fines de la région thoraco-abdomino-pelvienne, permettant de déterminer l'extension de la tumeur aux ganglions pelviens et abdominaux et aux autres organes.

Dans le cadre du cancer de la prostate, la TDM abdomino-pelvienne est utile pour : [77]

- Rechercher un envahissement métastatique ganglionnaire ilio-obturateur, en sachant que le caractère négatif de l'examen n'élimine pas l'envahissement microscopique des ganglions (absence d'ADP palpables à l'examen clinique).
- Analyser l'aspect local de la prostate et apprécier l'envahissement des organes de voisinages et des muscles releveurs de l'anus ainsi que le retentissement sur le haut appareil.
- Rechercher des métastases hépatiques.
- Rechercher des anomalies osseuses (petit bassin, rachis lombaire).

Le scanner TAP trouve son indication dans les tumeurs à haut risque selon la classification de d'Amico. Son indication s'impose aussi si suspicion d'atteinte ganglionnaire sur l'IRM ou d'atteinte vertébrale, mais sa sensibilité et spécificité sont médiocres lorsque la vélocité du PSA est inférieure à 2. L'envahissement ganglionnaire est faiblement lié au volume tumoral auquel il faut adjoindre le grade pour obtenir une bonne valeur prédictive du risque de métastases ganglionnaires. Un ganglion est suspect sur TDM dès qu'il dépasse 8 mm pour les ganglions pelviens et 10 mm pour les ganglions rétro-péritonéaux, mais nécessite une confirmation histologique, car il existe beaucoup de faux positifs.

Dans notre série de cas, la TDM TAP a été réalisée chez 540 patients soit 94.6% des cas afin d'explorer l'extension tumorale loco-régionale et à distance. Ce qui concorde avec l'étude de K.TENGUE [52], où 95% des cas ont réalisé un scanner, ce chiffre est expliqué par la non disponibilité de l'imagerie par résonnance magnétique (IRM), alors que dans les études menées par BELKHAIMA [53] et M.NDOYE [58], seulement 16 % et 4.3% des cas ont bénéficié de cet examen respectivement.

	TDM TAP
M.BELKHAIMA[53]	16%
M.NDOYE[58]	4.3%
K.TENGUE [52]	95%
Notre série	94.6%

Tableau 16 : Comparaison entre la réalisation de la TDM TAP chez les différentes séries.

3.3. IRM :

L'IRM permet la détection du cancer en combinant l'imagerie morphologique, fonctionnelle de perfusion et de diffusion, et permet également l'obtention d'une cartographie tumorale. Les informations fournies, telles que l'estimation du volume tumoral, la localisation et l'agressivité des foyers suspects, permettent d'adapter la stratégie des biopsies, la prise en charge thérapeutique, le monitoring des nouvelles thérapies ciblées et la détection des récidives après traitement curateur [78].

L'IRM possède une sensibilité variable de 13 à 95% pour l'extension extra capsulaire, et de 20 à 83% pour l'extension aux vésicules séminales, et une meilleure spécificité de 49 à 97% pour l'envahissement extra prostatique et de 92 à 98% pour les vésicules séminales et la corne antérieure de la zone périphérique.

En situation métastatique, l'IRM de diffusion corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires de façon non irradiante et sans produit de contraste [79]. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie couplée aux radiographies standard pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire [79,80]. Une méta-analyse a montré que l'IRM de diffusion corps entier était supérieure à la TEP-scan pour la détection des lésions osseuses mais avec une moindre spécificité [81].

K. TENGUE [52] rapporte que seulement 9,1 % ont fait l'imagerie par résonnance magnétique pelvienne. Dans l'étude M. NDOYE [58] 22 % ont bénéficié d'une IRM pelvienne tandis que dans l'étude de M. BELKHAIMA [53] aucun patient n'a fait cet examen radiologique. Dans notre série, l'IRM a été

réalisée chez 155 patients soit 28 % des cas ; elle était pelvienne chez 51 patients signant la présence d'invasion locorégionale et de métastases secondaires diffuses ; une IRM médullaire a été réalisé chez 104 autres cas objectivant la présence d'envahissement médullaire chez 82 cas.

4. Scintigraphie osseuse marquée au 99mTc :

Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses. Les sensibilité et spécificité de la scintigraphie atteignent plus de 90-95 % depuis l'apparition des caméras hybrides, qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie (SPECT ou *Single Photon Emission Computed Tomography*) couplée à un scanner osseux. La sensibilité de la scintigraphie osseuse dépend principalement du taux de PSA. Elle détecte des métastases de façon significative à partir d'un seuil de PSA > 20 ng/ml.

La scintigraphie osseuse (SO) est utilisée depuis des dizaines d'années comme modalité de dépistage de première ligne des métastases osseuses d'un cancer de la prostate de risque intermédiaire et haut risque. Elle est indiquée chez les patients symptomatiques ou avec un taux de PSA> 10ng/ml. En cas d'images d'hyperfixation, des radiologies standards ou des scanners doivent être demandées et doivent bénéficier d'une lecture attentive et spécialisée afin de distinguer une origine bénigne (fracture, maladie de Paget, arthrose...) d'une origine maligne (métastatique) en raison de sa faible spécificité. Dans certains cas, le recours à des examens de troisième ligne TDM, IRM, PET/CT ou parfois des biopsies osseuses est nécessaire lorsque les autres examens sont non concluants. [82]

La scintigraphie osseuse doit être réalisée dans le cadre du cancer de prostate de risque intermédiaire et haut risque D'Amico. Dans le groupe à risque intermédiaire, la scintigraphie osseuse est recommandée pour les tumeurs palpables T2b avec un PSA > 10 ng/ml ou un contingent de grade 4 sur les biopsies prostatiques. Dans le groupe à haut risque, elle est indiquée dans tous les cas. [83] Selon l'association française d'urologie (AFU), la scintigraphie osseuse n'est pas systématiquement indiqué dans le bilan d'extension initial des cancers prostatiques à faible risque selon D'Amico mais qu'à partir d'un risque élevé de la classification de d'AMICO, à savoir PSA > 20 ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c. [84] La limite de la SO au Tc 99 m est la difficulté d'évaluation de la réponse thérapeutiques des lésions osseuses d'où l'instauration de plusieurs stratégies afin d'améliorer ses performances, mais toutes manquent de spécificité. Elle a pu objectiver dans notre série différentes localisations métastatiques au niveau du squelette osseux avec une prédominance de l'atteinte axiale pelvi-rachidienne (rachis et bassin) avec des foyers d'hyperfixation caractéristiques chez 98% des cas. Dans l'étude de CHEN [65], EISENBERGER [66] et M.AIT CHTOUK [55], la localisation secondaire osseuse était marquée respectivement chez 69 %, 91% et 71% des cas.

5. TEP scanner (Tomographie par Emission de Positons couplé à un scanner)

Le TEP-scan anciennement appelé PET SCAN, est un examen récent d'imagerie fonctionnelle analysant le fonctionnement et le métabolisme des organes. Il couple un scanner (tomographie aux rayons X) à une tomographie

de répartition d'un élément faiblement radioactif (radiotraceur) émetteur de positons (électrons positifs de très courte durée de vie). Il permet d'analyser l'activité métabolique des organes ayant capté le radiotraceur. Les cellules tumorales (dont la croissance est très rapide) captent le plus souvent davantage la molécule correspondante et leur image couplée à la localisation anatomique au scanner X en permet le repérage et la caractérisation physiologique [87].

❖ **TEP au 18F-choline ou au fluorure de sodium**

La TEP-choline détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques (intramédullaires) avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses [88].

La TEP au fluorure de sodium (FNa) est un examen réalisé avec un traceur osseux exclusif de sensibilité et spécificité équivalentes à la scintigraphie osseuse couplée à la tomoscintigraphie. Cet examen, beaucoup plus onéreux, est moins spécifique que la TEP-choline et ne détecte pas les métastases extra-osseuses.

Dans notre série de cas, le PET-Scan a été réalisé chez 29 patients soit 5.3% des cas. Elle a permis d'objectiver chez 17 patients (60.1%) des lésions ganglionnaires non détectées à la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. Tous les patients ont présenté des sites métastatiques d'hyperfixation principalement rachidienne et sacro-iliaque.

❖ **Tomographie par émission de Positons au 68Ga-PSMA**

Les études rétrospectives évaluent les performances de la TEP-PSMA *vs* la scintigraphie osseuse [89, 90] ou *vs* le scanner *low-dose* de la TEP [91] ou encore *vs* la TEP-choline [92]. Ces études regroupent des patients en première évaluation et en rechute. Tous les résultats sont concordants, et montrent une amélioration de la détection des métastases à distance. Nombre de ces études n'avaient pas systématiquement de confirmation histologique. La captation du traceur en TEP-PSMA au niveau des métastases osseuses est plus intense que celle de la choline, avec un nombre de lésions observées en PSMA supérieur et un classement en stade oligométastatique parfois modifié [92].

Dans l'étude proPSMA, la TEP-PSMA a permis de détecter des ganglions extrapelviens chez 9 % des patients (contre 4,6 % avec le scanner) et des métastases osseuses dans 10 % des cas, chiffre globalement similaire à celui de la scintigraphie osseuse. Par contre, chez un même patient, elle met souvent en évidence plus de lésions osseuses que la scintigraphie [93].

Des modifications du plan thérapeutique initial ont été réalisées, avec le passage d'une attitude curative à une attitude palliative dans 7,9 % des cas avec le bilan conventionnel contre 13,5 % des cas avec la TEP-PSMA. L'impact clinique de ces changements thérapeutiques n'a pas été évalué. En particulier, il n'est pas mentionné si un traitement local a été récusé devant la présence de lésions à distance.

1. Stratification selon le timing de développement des métastases et leurs localisations :

❖ Métastases Synchrones/ Métachrones

Il faut distinguer les patients métastatiques d'emblée (synchrone) de ceux qui récidivent après traitement local (métachrone), le pronostic de ces derniers apparaissant meilleurs dans des études rétrospectives [94].

Le tableau ci-dessous résume la stratification des patients selon le timing de développement de métastases (synchrones/métachrones) dans les grands essais randomisés phase III des cancers de prostate métastatique hormonosensibles.

	Métastases synchrones	Métastases métachrones
GETUG-AFU 15 (2013) [112]	71%	29%
CHAARTED (2015) [111]	73%	27%
STAMPEDE [108,113]	95%	5%
LATITUDE (2017) [107]	100%	0%
ARCHES (2019) [103]	70%	30%
ENZAMET (2019)[102]	58%	42%
TITAN (2019)[106]	83%	17%
PEACE-1 (2022) [120]	100%	0%
ARASENS (2022) [121]	86,1%	13.9%
Notre série	71%	29%

Tableau 17: comparaison des différents essais phase III selon le timing de développement de métastases (synchrones/métachrones)

❖ **Haut volume/ bas volume**

Selon les études, les patients sont stratifiés selon le volume tumoral ou le risque évolutif (Tableau 16). Cependant, les définitions de ces différentes études apparaissent bien corrélées, la majorité des patients à « haut volume tumoral » correspondant à des patients à « haut risque ». Ces définitions ont été obtenues avec un bilan d'imagerie conventionnel. La généralisation des TEP-scan dans le bilan d'extension risque d'augmenter le nombre de patients présentant un stade métastatique mais avec une charge tumorale très faible. Les patients présentant un bilan conventionnel sans anomalies, mais étant métastatiques uniquement sur le TEP-choline ou au PSMA doivent être considérés à faible volume tumoral. Par contre, il est difficile de classer des patients ayant un TEP-choline/PSMA positif sans avoir eu de bilan conventionnel. Celui-ci reste la référence pour quantifier la maladie tumorale.

	Statut	Définition
CHAARTED	Volume tumorale élevé	Métastases viscérales et/ou ≥ 4 métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et du rachis).
LATITUDE	Risque élevé	≥ 2 facteurs de risque parmi les suivants : Au moins 3 lésions osseuses. Métastases viscérales. Score de Gleason ≥ 8 (ISUP ≥ 4).

Tableau 18: Stratification des patients ayant un cancer de prostate métastatique hormonosensible selon le volume et le risque.

Dans notre série, en se basant sur la définition de CHAARTED, 62% de nos patients étaient définis comme haut volume, tandis que 38% étaient de bas volume.

	Haut volume/Haut risque	Bas volume/ Bas risque
GETUG-AFU 15 (2013) [112]	48%	52%
CHAARTED (2015) [111]	65%	35%
STAMPEDE [108,113]	56%	44%
LATITUDE (2017) [107]	100%	0%
ARCHES (2019) [103]	63%	37%
ENZAMET (2019)[102]	52%	48%
TITAN (2019)[106]	63%	37%
PEACE-1 (2022) [120]	64.2%	35.8%
ARASENS (2022) [121]	77%	23%
Notre série (selon la definition de CHAARTED)	62%	38%

Tableau 19: comparaison des différents essais phase III selon le volume/risque tumoral.

IV. Classifications TNM :

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer de la prostate est la classification TNM de l'AJCC (l'American Joint Committee on Cancer). Cette classification permet de décrire l'extension de la maladie. Elle est fondée sur l'évaluation de 3 critères : T définit l'extension de la tumeur primitive ; N définit l'absence, la présence ou l'extension des atteintes métastatiques des aires ganglionnaires régionales ; M définit l'absence ou la présence de métastases à distance.

TNM correspond à la classification clinique (Annexe IV), tandis que le classement utilisé pour les constatations histologiques est le même, mais est précédé de la lettre " p " : pT, pN, pM. La classification TNM donne un groupement par stade qui tient compte du TNM et de la différenciation histopathologique, notée G.

T Tumeur primitive	T0 : tumeur primitive non retrouvée
	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie • T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5. • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score ISUP ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5 • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA.
	T2 : tumeur limitée à la prostate • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate • T3a : extension extraprostatique uni-ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
	N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)
M	Mx : métastases à distance non évaluées

Métastases A distance	M0 : absence de métastase à distance
	M1 : métastases à distance • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse • M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Tableau 20: Classification TNM 2016.

Classification anatomopathologique (pTNM) : après intervention chirurgicale [139]

Les classifications "pT et pN" correspondent aux classifications T et N. Seule exception, compte tenu de leur définition, il n'y a pas de catégorie "pT1".

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
pT2 : tumeur limitée à la prostate
pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate : pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical pT3b : extension uni- ou bilatérale aux vésicules séminales
pT4 : extension à d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
R : reliquat tumoral postopératoire ou limites d'exérèse chirurgicales Rx : marges non évaluées R0 : marges négatives R1 : marges positives

Tableau 21 : Classification p TNM 2016 (AJCC 8ème Edition).

Dans notre série, tous nos patients étaient au stade métastatique.

Le stade T1 et T2 ont été objectivés chez 48 patients avec des taux de 3,8% et 10,7%. Les stades T les plus fréquents étaient respectivement T3a et T3b dans 58.4% des cas. Les tumeurs classées T4 représentaient 27.1% des

cas (n=150). Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de J.RIGAUD [54] et GUEYE [95] avec 35.7% et 43.8% respectivement des patients à un stade T1-T2, ainsi que 65,3% et 57.2% respectivement à un stade T3-T4.

Dans notre série, l'extension ganglionnaire a été présente chez 38.1% des patients. Les résultats étaient comparables à ceux de la série de cas de ERRACHIKI [95] et M.AIT CHTOUK [55] vue la présence des cancers métastatiques dans leurs séries avec des pourcentages respectifs de 16.1% et 22.8% respectivement.

V. Prise en charge thérapeutique :

1. Buts :

- ✓ Réduire et limiter l'extension de la tumeur ;
- ✓ Améliorer la survie globale et prolonger la survie sans progression ;
- ✓ Retarder l'évolution vers la résistance à la castration ;
- ✓ Pallier les symptômes et préserver la qualité de vie des patients ;
- ✓ La décision thérapeutique doit prendre en considération :
    - o L'histoire naturelle relativement lente du cancer de la prostate.
    - o Les différents choix thérapeutiques, ainsi que leurs complications.
    - o L'espérance de vie du patient, son état général et ses comorbidités.
    - o Intégrer l'information et le choix du patient dans la prise en charge.

2. Notion de résistance à la castration :

L'hormonothérapie reste le traitement de référence, avec une phase d'hormonosensibilité d'environ 18 à 24 mois qui précède l'échappement hormonal inéluctable.

Le cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) est actuellement défini par :

- Taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L
- *Progression biochimique :* 3 augmentations de PSA résultant en 2 augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL

  Ou
- *Progression radiographique* définie par l'apparition d'au moins 2 nouvelles lésions à la SO ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST.

Une progression symptomatique seule apparaît équivoque et n'est pas suffisante

3. Moyens :

3.1. Hormonothérapie :

3.1.1. Suppression androgénique:

a. La castration chirurgicale :

La castration chirurgicale est un geste relativement simple, peu coûteux et qui assure une suppression androgénique définitive au prix d'une faible morbidité, le seul écueil étant d'ordre psychologique. Elle a pour but de supprimer les androgènes testiculaires (95% de la production de testostérone) par ablation des testicules. Les techniques employées sont :

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

Cette intervention simple supprime de façon immédiate et définitive la source testiculaire des androgènes, soit 95 % de ceux-ci. Après castration chirurgicale, le taux minimal de testostérone est atteint en trois à 12 heures avec des taux plasmatiques de 5ng/ml à environ 0,5ng/ml. Cette valeur constitue le taux de castration de référence. [97] En dehors des effets liés à la suppression androgénique (troubles sexuels, bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, anomalies du système pileux), la castration chirurgicale a des effets indésirables rares et mineurs (hématome, infection, orchite) et un impact psychologique très important.

Dans notre série de cas, 17.4 % des patients ont bénéficié d'une castration chirurgicale dont 63% ont été traités par forage prostatique associé à une pulpectomie.

b. <u>La castration médicale ou chimique :</u>

- **Agonistes de LH-RH :**

✓ Décapeptides de synthèse, analogues agonistes de la LHRH naturelle.

- ✓ **Mécanisme d'action** : L'administration continue à fortes doses (différente de la sécrétion pulsatile naturelle à faibles doses), entraîne après une phase transitoire d'hypersécrétion, un blocage de la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, par désensibilisation des récepteurs hypophysaires, ceci va induire un arrêt de la sécrétion testiculaire ou ovarienne (=castration médicale), réversible à l'arrêt du traitement. Lors de la phase transitoire (10 à 15 premiers jrs), il y aura une hypersécrétion hormonale, c'est le flare- up. Ce phénomène peut être prévenu par la prescription concomitante d'un inhibiteur du récepteur d'androgène pour une durée de 2 à 3 semaines [98] [99].
- ✓ 4 molécules : **Leuproréline (Enantone®), triptoréline(Décapeptyl®), goséréline (zoladex®), buséréline (Bigonist®).**
- ✓ **Mode d'administration :** Injection IM/SC à libération prolongée, mensuelle, trimestrielle ou semestrielle.
- ✓ **Effets indésirables** : baisse de la libido, bouffée de chaleur, ostéoporose, et impuissance sexuelle.

  Dans notre série, 82.6% ont reçu une castration médicale par analogues de LH-RH soit par triptoréline(Décapeptyl®) ou goséréline (zoladex®).

- **Antagonistes de la LHRH :**

- ✓ **Mécanisme d'action :** Bloquent directement la voie de la LHRH et donc l'effondrement de la testostéronémie aussi rapidement qu'une castration chirurgicale. Effet rapide, pas de phénomène de flare-up, réversible [100].
- ✓ **Molécules et mode d'administration** : **Dégarélix [Firmagon®] :** Injections mensuelles, **Rélugolix [Orgovyx®] :** voie orale comprimé de 120 mg , dose : 360 mg /j (soit 3 comprimé) le premier jour , poursuivi à une dose de 120

mg (un comprimé) en une prise par jour à peu près à la même heure chaque jour.

- ✓ **Effets indésirables**: bouffées de chaleur, douleurs musculo-squelettiques, fatigue….

Agonistes de LH-RH ou antagonistes de LH-RH ?

Récemment, un essai phase III HERO [101] randomisant 934 patients entre bras Relugolix oral à dose de 120 mg par jour et un bras Leuprolide une injection toute les 3 mois pendant 48 semaines. Cette étude a démontré la non infériorité et la supériorité du Relugolix en terme de maintien de la suppression de testostérone à des taux de castration pendant 48 semaines : 96,7 % contre 88,8 %, (IC à 95 % : 4,1-11,8 $P < 0,001$. De même Le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs était plus faible avec le Rélugolix ([HR] : 0,46 ; IC à 95 % : 0,24-0,88).

3.2. Antagonistes des récepteurs des androgènes (ou antiandrogènes [AA]) :

- **Stéroïdiens** : (Androcur 50-100 mg)

  Son action anti-androgène est périphérique par blocage des récepteurs prostatiques à la testostérone, associée à une action type progestatif au niveau central, avec diminution de la sécrétion des gonadotrophines.

- **Non stéroïdiens :**

Première génération :

- **Mécanisme d'action :** inhibent l'action de la testotérone et les androgènes surrénaliens sur les récepteurs androgéniques, préservent la fonction sexuelle.

- **Dose recommandée :** Flutamide (Eulexine 750mg/j), Nilutamide (Anandron), Bicalutamide (casodex 50mg/j).
- **Effets indésirables :** Baisse de la libido, dysfonction, bouffées de chaleur, gynécomastie, sueurs, alopécie, nausées, douleurs abdominales, anti-androgènes périphériques de nouvelle génération: convulsions, troubles de l'attention, œdème périphérique.

Deuxième génération : enzalutamide, apalutamide et darolutamide

- **Enzalutamide (XTANDI®)**
  - **Mécanisme d'action** : Inhibiteur des récepteurs androgéniques (RA), son affinité est supérieure aux anti-androgènes de 1ére génération, une fois fixé au RA, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN.
  - **Rationnel** :

Etude ENZAMET [102] :

- C'est une étude académique de phase III randomisée comparant une SAd associée soit à l'enzalutamide soit à un anti-androgène de première génération (bicalutamide). Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement local préalable et donc avoir des métastases métachrones. Une chimiothérapie par docétaxel était également autorisée. Les patients ayant débuté le docétaxel avant inclusion (maximum 2 cycles) pouvaient rentrer dans l'étude. Un total de 1125 hommes a été randomisé avec un âge médian de 69 ans. Après un suivi médian de 34 mois, il a été observé une amélioration significative de la survie globale dans le bras enzalutamide (à 3 ans,

80 % *versus* 72 %, HR : 0,67, p=0,002). Ce bénéfice était retrouvé pour les patients à faible ou à fort volume tumoral et chez les patients secondairement ou d'emblée métastatiques. Si l'enzalutamide a été associé à une plus grande fatigue et détérioration cognitive, il n'y a pas été rapporté d'aggravation de la qualité de vie globale.

Etude ARCHES [103]:

- C'est une étude industrielle de phase III randomisée comparant, chez 1150 patients d'âge médian 70 ans, une SAd associée soit à l'enzalutamide, soit à un placebo. Les patients étaient stratifiés sur le volume tumoral et l'administration préalable de docétaxel. L'étude était positive sur le critère principal de survie sans progression radiologique (HR = 0,39 ; p=0,001), quel que soit le volume tumoral ou l'exposition au docétaxel. Plus récemment a été rapportée l'analyse planifiée du critère secondaire de survie globale, avec un bénéfice significatif en faveur du bras expérimental (HR : 0,66 p<0,0001). Cette analyse renforce la place de l'enzalutamide dans cette indication, et ce dans tous les sous-groupes excepté les patients avec métastases viscérales. La qualité de vie a été maintenue dans le bras expérimental.

Étude AFFIRM [104]:

- L'étude AFFIRM (phase III) a évalué l'enzalutamide (160mg/jour) versus un placebo chez 1199 patients résistants à la castration prétraités par docétaxel. La survie globale était significativement meilleure dans le bras enzalutamide (18,4 versus 13,6 mois, p <0,0001).

Étude PREVAIL [105]:

- L'essai PREVAIL a évalué l'efficacité de l'enzalutamide chez les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration chimio-naïfs asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Après un suivi médian de 20 mois, le risque de décès était diminué de 29 % (p <0,0001) et le risque de progression radiologique de 81 % (p <0,0001).
- **Dose recommandée** : est de 160 mg (4*40mg) en une seule prise quotidienne par voie orale, indépendamment des repas, à heure fixe. En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12h.
- **Effets indésirables** : Asthénie, complications cardiaques, HTA, convulsions….

- **Apalutamide (ERLEADA®)**

- **Mécanisme d'action :** est un inhibiteur du récepteur des androgènes (RA) de deuxième génération qui se lie au domaine de liaison du ligand du RA.
- **Rationnel :**

Essai TITAN [106]:

- C'est une étude de phase III en double aveugle, randomisée comparant une SAd associée soit à l'apalutamide, soit à un placebo. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement local ou du docétaxel. Les co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression radiologique et la survie globale. Après un suivi médian de 22,7 mois, la première analyse intermédiaire a révélé un bénéfice significatif en survie sans progression radiologique pour le groupe apalutamide (HR : 0,48 ; p<0,001) et une survie globale à 24 mois pour l'apalutamide de 82,4 %

contre 73,5 % pour le placebo (HR : 0,67, p=0,005). Il n'existait pas d'avantage en survie chez les patients préalablement traités par docétaxel. Les effets secondaires de grade 3 ont été retrouvés chez 42,2 % des patients sous SAd plus apalutamide. Un rash cutané a été observé chez 27,1 % de ces patients. L'apalutamide n'a pas détérioré la qualité de vie.

- **Dose recommandée** : est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.
- **Effets indésirables** : fatigue, éruption cutanée, hypertension, bouffée de chaleur, arthralgie, diarrhée, amaigrissement.

3.3. Inhibiteurs de la synthèse des androgènes (inhibiteurs de CYP17 dans les surrénales)

- **Acétate d'Abiratérone (ZYTIGA®)**:

- **Mécanisme d'action** : Inhibe de façon irréversible l'enzymeCYP17 intervenant dans la biosynthèse des androgènes au niveau du testicule ou surrénale. Il en résulte un hyperaldostéronisme induit, qui justifie l'administration concomitante d'une corticothérapie pour limiter les effets secondaires liés à l'hyperminéralocorticisme.
- **Rationnel :**

Etude LATITUDE [107]:

- A inclus 1199 patients présentant un cancer de la prostate à haut risque, d'emblée métastatique (sur scintigraphie osseuse, TDM ou IRM), hormono sensible, et les a randomisés entre une SAd associée à un placebo (n=602) et une SAd associée à de l'acétate d'abiratérone (1000mg/jour) et de la prednisone (5mg/jour) (n=597). Les patients à

haut risque étaient définis par au moins 2 des 3 critères suivants : score ISUP≥ 4, présence de plus de 2 lésions sur la scintigraphie osseuse, présence d'au moins une lésion viscérale mesurable. Les patients étaient stratifiés en fonction de la présence ou non de métastase viscérale et de l'état général. L'essentiel des patients des 2 bras présentait un score ISUP≥4 (respectivement 97 % et 98 %). Avec un suivi médian de 51,8 mois les patients traités par la combinaison SAd plus acétate d'abiraterone avaient un bénéfice en survie globale de 16,8 mois par rapport au groupe placebo (51,3 mois *versus* 36,5 mois ; HR : 0,66, p<0,0001). Tous les critères secondaires étaient améliorés de façon significative par l'association à l'acétate d'abiratérone : temps jusqu'à progression du PSA, progression des symptômes douloureux, temps jusqu'à un nouvel événement osseux, instauration d'une chimiothérapie ou d'un autre traitement spécifique.

Essai STAMPEDE [108]:

- Les résultats de l'essai STAMPEDE comparant le bras ADT+ abiratérone contre le bras standard ADT seule chez 1917 patients dont 52 % étaient M1, ont été publié en 2017 et avaient comme objectif primaire la SG.
- Après un suivi médian de 40 mois, cette étude a démontré un bénéfice en SG dans le bras abiratérone + ADT chez la population générale (HR = 0,63; IC95: 0,52 0,76 ; p < 0,001) et les patients M1 (HR = 0,61 ; IC95 : 0,49-0,75). Bénéfice retrouvé quels que soient le groupe de risque ou le volume tumoral. L'actualisation de survie globale de cette étude, après un suivi de plus de 6 ans, a été présentée à l'ESMO 2020. Maintien du bénéfice en SG du bras association chez la population générale avec

un gain de 2,8 ans (médiane de SG : 6,6 ans bras Abiratérone versus 3,8 ans bras ADT ; HR = 0,60 ; IC95 : 0,50-0,71 ; p = 0,0000000003). Ce bénéfice a été retrouvé chez les patients à haut risque (HR = 0,54), bas risque (HR = 0,55), haut volume (HR = 0,59) ou bas volume tumoral (HR = 0,53). Le taux d'événements indésirables de grade 3-4 est resté relativement bas.

⇨ **Une méta-analyse** incluant les données des 2 essais LATITUDE et STAMPEDE a confirmé le bénéfice en SG de l'ajout d'Abiratérone à la castration par rapport à la castration seule (HR = 0,63 ; IC : 0,55-0,72 ; p < 0,000001**).**

Étude COU-AA 301 [109] :

- L'étude COU-AA-301 a randomisé 1195 patients métastatiques et résistants à la castration ayant reçu une ou 2 lignes de chimiothérapie antérieure et a évalué l'acétate d'abiratérone (AA 1000mg/j associé à une corticothérapie par prednisone 5mg 2 fois/jour) et un placebo (+corticothérapie). Avec un suivi médian de 20 mois, il existait une différence significative en terme de survie sans progression et de survie globale (bénéfice de 4,6 mois en survie globale, p <0,0001).

- **Étude COU-AA 302 [110]** :

- Dans l'étude COU-AA-302, l'acétate d'abiratérone (AA 1000mg/j associé à une corticothérapie par prednisone 10mg/j) a été comparé à un placebo (+corticothérapie) chez les patients métastatiques résistants à la castration, chimio-naïfs, ECOG 0 à 1, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Avec un suivi médian de 27,1 mois, la survie sans progression radiologique était multipliée par 2 dans le bras AA (16,5

mois versus 8,3 mois, p <0,0001) avec une amélioration de tous les critères de jugement secondaires.

- **Dose recommandée** : est de 1000mg, soit 4 cp de 250mg ou 2cp de 500mg, en prise unique, à distance des repas, en association avec 10 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. En cas de terrain cardiaque fragile, un avis cardiologique sera demandé avant l'instauration du traitement.
- **Contre-indication** : insuffisance hépato-cellulaire sévère.
- **Effets indésirables:** éruptions cutanées, HTA, diarrhée. Le principal effet secondaire est l'altération du bilan hépatique.
- **Suivi et surveillance** : La tolérance doit être réévaluée : tous les 15jours pendant 3mois puis tous les mois. La surveillance est clinique : rétention hydrique/ hypertension artérielle/ douleurs musculo-squelettiques, ainsi que Biologique : bilan hépatique (BH), potassium.

  NB : En cas d'altération du BH (TGO, TGP>5N), le traitement sera arrêté de façon temporaire, puis repris à demi-dose. En cas de réélévation, le traitement sera définitivement arrêté.

4. Chimiothérapie

➢ **Chimiothérapie de première ligne** :

- **Docetaxel (TAXOTERE®):**

  - **Mécanisme d'action :** Le docetaxel, un dérivé des taxanes appartenant à la famille des poisons de fuseau, agit en se liant à la tubuline et en inhibant la mitose et la prolifération tumorale.

- **Rationnel :**

Etude CHAARTED [111]:

- Entre juillet 2006 et décembre 2012, 790 patients étaient randomisés entre 2 bras : bras ADT + docetaxel (75mg/m2 tous les 21 jours jusqu'à 6 cycles) contre un bras ADT seule. 73 % des patients étaient d'emblée métastatique, et plus de 60% avaient un haut volume tumoral : défini par la présence d'au moins 4 lésions osseuses, dont une est extra-axiale (vertèbres et bassin), ou par la présence de métastase(s) viscérale(s). Le critère de jugement principal était la SG.
- Après un suivi médian de 28,9 mois, l'ajout du docetaxel à l'ADT a permis un gain de 13,6 mois en médiane de SG par rapport à l'ADT seule (57,6 mois versus 44 mois respectivement, HR à 0,61 (IC95 : 0,47-0,80; $p < 0,001$). Ce bénéfice en SG était plus important chez les patients avec un haut volume tumoral (49,2 versus 32,2 mois; HR = 0,60; IC95 : 0,45-0,81 ; $p < 0,001$). A l'inverse, aucun bénéfice n'était observé dans le sous-groupe à faible volume tumoral (HR = 0,60 ; IC95 : 0,32-1,13 ; $p = 0,11$).
- L'actualisation de cette étude, et après un suivi médian de 53,7 mois, a démontré le maintien du bénéfice en médiane de SG dans le bras hormono-chimiothérapie chez la population générale (57,6 versus 47,2 mois ; HR = 0,72 ; IC95 : 0,59-0,89 ; p = 0,0 018) et la population dite à haut volume tumoral (51,2 versus 34,4 mois; HR = 0,63 ; IC95 : 0,50-0,79 ; $p < 0,001$). En revanche, aucun bénéfice en SG dans le sous-groupe à faible volume tumoral (HR = 1,04; IC95 : 0,70-1,55; p = 0,86),

ou chez les patients ayant bénéficié antérieurement d'un traitement local de la tumeur prostatique.

Essai GETUG-AFU15 [112] :

- 385 patients atteints de CPNCm/CPSCm ont été randomisés pour recevoir un ADT associé au docetaxel ou un ADT seul. Bien que la posologie du docetaxel ait été la même que celle utilisée dans l'essai CHAARTED, les patients étaient autorisés à recevoir jusqu'à neuf cycles, comparativement à six cycles dans l'essai CHAARTED. Il n'y avait pas de différence entre les groupes quant à la survie (58,9 mois dans le groupe recevant le traitement d'association contre 54,2 mois dans le groupe sous ADT seul; RRI : 1,01; IC à 95 % : 0,75 à 1,36). Les différences entre les résultats des deux études sont probablement dues aux différences quant au fardeau de la maladie. En effet, même si 65 % des patients de l'essai CHAARTED avaient un volume élevé de métastases, moins de 25 % des patients avaient une maladie à faible volume.
- Une analyse a posteriori non planifiée de la cohorte à volume élevé de l'essai GETUG-AFU 15 a montré une tendance non significative vers une meilleure SG dans cette cohorte (39,8 mois contre 35,1; RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,56 à 1,09) 23. Une récente analyse commune des deux études confirme le bienfait de l'association du docetaxel et du DTA dans le traitement des cancers à volume élevé et l'absence de bienfait dans les cas à faible volume métastatique.

Essai STAMPEDE [113]:

- 2962 patients ont été randomisés en 4 bras : bras ADT seule, bras ADT + docétaxel (75 mg/m2 pour 6 cycles, associés à la prednisolone 10

mg/j en continu), bras ADT + acide zolédronique (4 mg/3 sem. pour 6 cycles puis 4 mg/4 sem. pendant 2 ans), et bras ADT + docétaxel + acide zolédronique. Près de 61% de patients étaient métastatiques, 24% étaient localement avancé à haut risque ou en récidive après traitement local, et 15% non métastatique M0 avec une atteinte ganglionnaire N+.

- Après un suivi médian de 43 mois, la médiane de SG (objectif principal) était de 71 mois (IC 95 : 32 -NA) dans le bras ADT, non atteinte (IC : 32-NA) dans le bras ADT + acide zolédronique (HR = 0,94 ; IC95 : 0,79-1,11 ; p = 0,45), de 81 mois (IC95 : 41-NA) dans le bras ADT + docétaxel (HR = 0,78 ; IC : 0,60-0,93 ; p = 0,006) et de 76 mois (IC95 : 39-NA) dans le bras ADT + docétaxel + acide zolédronique (HR = 0,82 ; IC : 0,69-0,97 ; p = 0,022).
- L'analyse exploratoire de cette étude a montré que l'association docétaxel + ADT apportait un gain en SG par rapport au bras ADT seule (HR = 0,82 ; IC95 : 0,72-0,93 ; p = 0,003). Ce bénéfice en survie n'était pas retrouvé avec la combinaison acide zolédronique + ADT (associée ou pas au docétaxel) HR = 0,98; IC95: 0,86-1,11 ; p = 0,726.
- L'analyse de sous-groupes a démontré un gain en SG de l'association chimiothérapie + ADT chez les patients métastatiques (HR = 0,76 ; IC95 : 0,62-0,92) et non chez les patients M0 (HR = 0,95 ; IC 95 : 0,62-1,47)
- Les données de SG de l'étude STAMPEDE chez 1 086 patients M1 ont été publiées en 2019 (prenant en considération le volume tumoral selon la définition de CHAARTED). Après un suivi médian de 78.2 mois, le bénéfice en SG de l'association ADT + docetaxel était maintenu, avec

une réduction du risque de décès de19 % (HR = 0,81 ; IC95 = 0,69-0,95 ; p = 0,009). L'analyse en sous-groupes montrait que ce bénéfice est observé indépendamment du volume tumoral.

⇨ **Une récente méta-analyse des essais CHAARTED, GETUG-AFU15 et STAMPEDE** confirme le bienfait lié à l'ajout du docetaxel au ADT dans le traitement du CPNCm/ CPSCm (RRI : 0,77; IC à 95 % : 0,68 à 0,87; p < 0,0001). Les auteurs de la méta-analyse montrent que ce bienfait se traduit par une amélioration absolue de 9 % de la survie après quatre ans.

Tax 327[114] :

- Étude phase III qui a randomisé 1006 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration pour recevoir 12 mg/m2 de mitoxantrone toutes les trois semaines, 75 mg/m2 de docétaxel toutes les trois semaines, ou 30 mg/m2 de docétaxel par semaine pendant cinq semaines sur six. **Le** docétaxel toutes les trois semaines a démontré une survie supérieure (18,9 vs 16,5 mois) et des taux de réponse améliorés en termes de douleur, de taux sérique de PSA et de qualité de vie.

SWOG 99-16 [115]:

- Etude phase III, Sur 674 patients éligibles, 338 ont reçu du docétaxel et de l'estramustine et 336 de la mitoxantrone et de la prednisone. La SG médiane était plus longue dans le groupe recevant le docétaxel et l'estramustine (17,5 mois contre 15,6 mois, P = 0,02), ainsi que le délai médian jusqu'à progression (6,3 vs 3,2) et la réponse biologique. Mais

c'était au prix de toxicités hématologique, digestive et cardiovasculaire d'où son abandon en pratique.

- **Posologie et mode d'administration :** On recommande le docetaxel à 75 mg/m2 par voie intraveineuse (i.v.) toutes les trois semaines avec 5 mg de prednisone par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de CPRCm.

  Un schéma alternatif pour les sujets âgés/ altérés peut être proposé: docetaxel à 50 mg/m2 par voie intraveineuse (i.v.) toutes les deux semaines avec 5 mg de prednisone par voie orale deux fois par jour, une efficacité similaire a été montré avec moins de toxicité grade 3-4.

- **Effets indésirables** : Neutropénie, Anémie, Fatigue, neuropathie pérphérique, réaction allergique….

  - **CABAZITAXEL (JEVTANA ®)**

    - **Mécanisme d'action :** Le cabazitaxel est un taxane semi-synthétique qui agit en se liant à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Ceci conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires.
    - **Rationnel :**

Essai FIRSTANA [116]:

- FIRSTANA a évalué si le cabazitaxel 20 mg/m ^{2} (C20) ou 25 mg/m ^{2} (C25) est supérieur au docétaxel 75 mg/m ^{2}(D75) en terme de

SG chez les patients atteints de CPRCm naïf de chimiothérapie**. C20 et C25 n'ont pas démontré de supériorité pour la SG par rapport à D75.**

- **Chimiothérapie de 2ème ligne et au-delà:**

- **CABAZITAXEL (JEVTANA ®)**

  - **Rationnel :**

Essai TROPIC [117]:

Essai de phase III qui a inclus 755 patients progressant sous docétaxel, avec 2 bras de traitement : cabazitaxel (25mg/m² toutes les 3 semaines) +prednisone versusmitoxantrone (12mg/m² toutes les 3 semaines)+prednisone. Le risque de décès était statistiquement réduit de 30 %, avec un gain en survie globale de 2,4 mois (15,1 versus 12,7 mois, p <0,0001). Les principaux effets secondaires étaient des leucopénies et des diarrhées

Essai PROSELICA [118]:

L'étude de phase III PROSELICA (1200 patients) a démontré la non-infériorité du cabazitaxel 20 mg/m ²(C20) par rapport au C25 chez les patients pré-traitées par docetaxel atteints de CPRCm

Essai CARD [119]:

255 patients avec mCRPC précédemment reçu du docétaxel et abiratérone ou enzalutamide pendant moins de 12 moisont été randomisés pour recevoir du cabazitaxel (25 mg /m2)/3 semaines, plus prednisone par jour et facteurs de croissance) ou l'autre inhibiteur de la signalisation androgénique. Le cabazitaxel a significativement amélioré la SSP radiologique (8,0 mois vs) et la SG (13,6 vs 11mois)**.**

- **Posologie er mode d'administration** : Dose recommandée est 25 mg/m² administrée par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisone ou prednisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement.
- **Effets indésirables :** anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, diarrhée, fatigue, asthénie …

  - **Autres chimiothérapies :**
    - **Vinblastine** +/- **Estramustine** (Hudes JCO 1999) : Pas de différence survie, Régression PSA.
    - **Vinorelbine :** Essai phase II (Oudard Ann Onc 2001), bénéfice clinique.
    - **Satraplatine:** Phase III R (SPARC), 80mg/m²/j x5 J1=J35 + P vs P=; Bénéfice en PFS avec bonne tolérance = FDA en 2ème ligne.
    - **Mitoxantrone** en RO=6-20%.
    - **Carboplatine** RO=15-20%
    - **Etoposide- Platines :** si Différenciation neuroendocrine
    - **Rechallenge du Docetaxel :** Chez les patients qui ont bien répondu au traitement de première intention par docetaxel, un nouveau traitement par docetaxel peut être envisagé (opinion d'experts, faible recommandation).

5. Associations Triplets : ADT – chimiothérapie – Hormonothérapie de nouvelle génération

- **Rationnel :**

Etude PEACE-1 [120]

- Cette étude incluait 1173 patients entre novembre 2013 et décembre 2018 et randomisait les patients en 4 bras: bras ADT seule, bras ADT+ Abiratérone, bras ADT + radiothérapie et bras ADT + Abiratérone + radiothérapie (74Gy en 37 fractions). Le co-objectif primaire était la SSP radiologique (SSPr) et la SG. La triplette ADT- Docetaxel- Abiraterone augmentait la SSP radiologique de façon très importante de 2,5 ans (4,5 vs 2,0 ans ; HR 0,50 (IC95% 0,40-0,62). Ce bénéfice été observé quel que soit le volume tumoral : HR dans les hauts volumes de 0,47 (IC95% : 0,3-0,60), p<0,0001) et de 0,58 pour les faibles volumes (IC95% : 0,39-0,87), p=0,006). L'association a permis en plus un bénéfice SG avec réduction de décès de 25% et un gain de 12 mois voire même 18 mois chez les patients avec haut volume tumoral. Le profil de toxicité reste favorable avec un grade 3-5 observé dans plus de 5% des patients.

Etude ARASENS [121]

- Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluait l'ODM-201 (darolutamide) versus placebo, en association à une thérapie par privation androgénique standard et au docétaxel, chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible.

- L'ajout du darolutamide réduit le risque de décès de 32,5 %. Le bénéfice en termes de survie globale avec darolutamide était observé dans tous les sous-groupes pré-spécifiés. Les critères secondaires étaient également améliorés : temps jusqu'à la résistance à la castration, temps jusqu'à la progression de la douleur, temps jusqu'au premier événement osseux, temps jusqu'au premier traitement ultérieur.

6. Radiothérapie prostatique :

Deux essais randomisés ont évalué l'impact d'une radiothérapie prostatique sur la survie globale chez des patients présentant une maladie métastatique d'emblée.

L'essai HORRAD [133] incluait les patients métastatiques d'emblée, quelque soient leurs caractéristiques cliniques. Tous recevaient une SAd, puis ils étaient randomisés sur l'irradiation prostatique (70Gy en 35 fractions). En 10 ans, 446 patients ont été inclus ; la plupart présentaient plus de 5 métastases (65 %) et 75 % avaient un score ISUP≥4. Avec un suivi médian de 47 mois, il n'a pas été observé de différence significative de survie médiane entre les deux bras (45 mois dans le groupe RT et 43 mois dans le groupe contrôle). Dans l'analyse en sous-groupe, le Hazard Ratio était de 0,68 en faveur du bras radiothérapie pour les patients ayant moins de 5 métastases, mais il restait non significatif.

L'essai STAMPEDE [134] a randomisé, chez des patients d'emblée métastatiques, une SAd, sans intensification systémique, associée ou non à une irradiation prostatique. Il y avait deux critères de jugement : un critère d'efficacité, représenté par la survie globale, et un critère d'activité, représenté

par la survie sans rechute, incluant la progression du PSA. Il faut insister sur le fait que le bilan d'extension consistait en une scintigraphie osseuse et une TDM thoraco-abdomino-pelvien, et non une imagerie TEP. Les critères de stratification étaient le lieu de prise en charge, l'âge, l'atteinte ganglionnaire, l'état général et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La radiothérapie pouvait être délivrée selon deux schémas, 36Gy en 6 fractions ou 55Gy en 20 fractions de 2,75Gy, soit un niveau de dose un peu plus faible que celui qui est actuellement recommandé. Seule la prostate était irradiée. Le volume métastatique, selon la définition de CHAARTED, a été évalué sur une revue centralisée de l'imagerie. Une analyse selon les modalités d'irradiation et surtout selon la charge tumorale était pré-spécifiée dans le protocole. Entre 2013 et 2016, 2061 patients ont été inclus, dont 819 (40 %) avec un faible volume tumoral. Avec un suivi médian de 37 mois, il n'a pas été identifié de différence significative en survie globale entre les deux bras (à 3 ans ; 65 % vs 62 %, HR : 0,92, p=0,266), mais une amélioration significative de la survie sans progression (32 % vs 23 % ; HR : 0,76, p<0,0001). En revanche, les patients à faible charge tumorale, et eux seuls, ont eu un bénéfice significatif en survie globale à 3 ans (81 % vs 73 % ; HR : 0,68, p=0,007) en faveur de la radiothérapie du primitif prostatique. Cet essai, comportant un nombre important de patients permet de recommander l'irradiation prostatique en cas de maladie métastatique d'emblée de faible volume tumoral, définie sur la scintigraphie osseuse et le TDM.

Lors du récent congrès de l'ASCO 2023, ont été présenté les derniers résultats de **l'étude PEACE-1** évaluant l'utilisation d'une irradiation prostatique chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo, à

faible volume et hormono-sensible (mHSPC). Les patients randomisés dans un bras avec radiothérapie, bénéficiaient d'une irradiation prostatique à la dose cumulée de 74 Gy en 37 fractions, à l'issue des injections de Docetaxel, s'ils recevaient une chimiothérapie. Les critères de jugements principaux restaient la survie sans progression radiologique et la survie globale. D'autres critères secondaires ont été évalués avec la médiane de survie sans résistance à la castration, la médiane de survie sans événement génito-urinaire grave et le profil de tolérance. 584 patients ont été randomisés dans un bras avec une irradiation prostatique dont 43 % avaient une maladie de faible volume et 60 % avaient déjà reçu du Docetaxel. Après un suivi médian de 73 mois, l'ajout d'une irradiation prostatique à un traitement standard et une hormonothérapie de nouvelle génération par Acétate d'Abiratérone était associé à une amélioration significative en termes de survie sans progression radiologique (médiane de 7,5 ans versus 4,4 ans chez les patients avec un traitement standard et Acétate d'Abiratérone, p = 0,02). Inversement, l'ajout d'une radiothérapie au traitement standard seul n'était pas associé à un bénéfice de rPFS (médiane 2,6 ans versus 3,0 ans ; HR=1,11; IC95 % 0,67-1,84 ; p = 0,61). L'adjonction d'une irradiation prostatique au traitement seul ou associé à l'Acétate d'Abiratérone n'avait pas montré de bénéfice significatif en termes de survie globale. Par contre, l'utilisation d'une radiothérapie associée à un traitement standard +/- Acétate d'Abiratérone dans la cohorte de patients à faible volume permettait une amélioration significative du délai de survenue d'un événement génito-urinaire grave (p = 0,0006). Ce bénéfice restait constant, que les patients aient reçu une radiothérapie de la prostate associée à un traitement standard et une hormonothérapie de nouvelle génération (p =

0,003) ou à un traitement standard seul (p = 0,048). On notait également un bénéfice similaire dans la population globale (p = 0,001). Enfin, l'irradiation prostatique permettait également une amélioration significative du délai de survenue d'une résistance à la castration, qu'elle soit associée à un traitement standard seul ou avec l'Acétate d'Abiratérone dans la cohorte de patients de faible volume (médiane de 3,4 ans versus 2,5 ans dans le bras SOC +/- Acétate d'Abiratérone ; HR =0,74, IC95 % 0,60-0,92 ; p=0,007) mais aussi dans la population globale (médiane de 2,5 ans versus 1,9 ans dans le bras SOC +/- Acétate d'Abiratérone ; HR=0,79, IC95 % 0,69-0,90 ; p=0,007). Le profil de tolérance était similaire quel que soit le traitement reçu (radiothérapie ou non).

7. Thérapies ciblées :

Inhibiteurs PARP :

- Dans le cancer de prostate métastatique, en fonction des cohortes étudiées, il est estimé une prévalence de 20 à 30 % des altérations du DNA-Repair lorsque ceci est évalué en tumoral avec comme principaux gènes altérés : BRCA1/2 et ATM ; BRCA2 étant plus fréquemment altéré que BRCA1 . Lorsque l'on s'y intéresse du point de vue germinal la prévalence est plutôt de l'ordre d'une dizaine de pourcents. Ces altérations sont plutôt présentes d'un point de vue initial dans l'oncogenèse avec une bonne concordance entre la tumeur primaire et le tissu métastatique d'environ 80 % . La prévalence de ces altérations était de 27,2 % dans la tumeur primitive vs 31,8 % pour les biopsies de métastases au sein des 4858 échantillons testés de l'étude PROFOUND [122].

- **Mécanisme d'action :** Parmi les principaux mécanismes d'action potentiels des PARPi dans le cancer de prostate ressortent : le concept de létalité synthétique où l'utilisation d'un PARPi perturbera le fonctionnement des mécanismes de réparation des cassures de l'ADN simple brin mais pourra aussi occasionner un trapping de PARP sur l'ADN ce qui entraînera une accumulation de cassures simple puis double brin de l'ADN. Une cellule cancéreuse qui a des mécanismes de réparation de type recombinaison homologue efficiente pourra réparer ces lésions avec une survie cellulaire, dans le cas inverse les lésions ne pourront pas être réparées et il y aura une mort cellulaire. Il a été montré que l'utilisation d'un PARPi bloque en partie l'activité transcriptionnelle du récepteur aux androgènes. L'utilisation d'anti-androgène est capable d'engendrer un phénotype type « BRCAness » rendant une tumeur sensible à un PARPi.

➢ **Olaparib :**

- **Rationnel :**

Etude Profound [122]:

- C'est une étude phase III avec 2 cohortes. La cohorte A (245 patients) présentait au moins une altération du BRCA1, du BRCA2 ou de l'ATM. Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir de l'olaparib ou de l'enzalutamide ou de l'abiratérone au choix du médecin (contrôle). La SSP radiologique était significativement plus longue dans le groupe olaparib (7,4 mois vs 3,6) ; HR : 0,34 ; IC 95 % : 0,25 à 0,47 ; P < 0,001).

Etude PROpel [123]:

- Cette étude de phase III, randomisée, comparait l'efficacité de l'olaparib associé à de l'abiratérone par rapport à un placebo associé à de l'abiratérone, comme traitement de première ligne, chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Olaparib + abiratérone prolongeait de façon significative la rPFS versus placebo + abiratérone indépendamment du statut HRR (24,8 versus 16,6 mois ; HR = 0,66 ; IC 95 % = 0,54-0,81 ; p < 0,0001). La survie globale est immature avec 228 décès (28,6 %). Il semble exister une tendance à l'augmentation de la survie globale : à confirmer lors des prochaines analyses. L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus observé était l'anémie (15,1 versus 3,3 %) pour olaparib + abiratérone versus placebo + abiratérone : 13,8 versus 7,8 % patients, respectivement, étaient contraints d'arrêter le traitement à cause de l'effet indésirable.

  - **Dose** : 300mg*2/j.

    - **Rucaparib :**

  - **Rationnel :**

ESSAI TRITON2 [124]

- Le rucaparib a été approuvé pour les patients présentant des mutations BRCA (germinales et/ou somatiques) qui ont été traités par un anti-androgène et une chimiothérapie à base de taxane. Le taux de réponse globale confirmé présentant des mutations BRCA était de 43,5 %.

- **Dose :** 600mg*2/j.

➢ **Niratinib :**

- **Rationnel :**

Etude MAGNITUDE [125]

- Etude de phase III randomisée comparait l'efficacité et la tolérance du niraparib associé à l'acétate d'abiratérone et à la prednisone versus acétate d'abiratérone et prednisone seuls (AAP), chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration.
- Les résultats présentés étaient donc ceux de la cohorte HRR BM+ : 423 patients HRR BM+ étaient randomisés dans le bras niraparib + AAP (n = 212) ou placebo + AAP (n = 211). 23 % avaient déjà reçu de l'AAP et 53 % avait une mutation BRCA1/2. Le combo niraparib + AAP améliorait de façon significative la rPFS dans le groupe BRCA1/2 ainsi que le groupe total HRR BM+ avec une diminution du risque de progression ou décès de 47 % (16,6 versus 10,9 mois) et 27 % (16,5 versus 13,7 mois) respectivement. En plus, on note 41 % d'amélioration du temps jusqu'à chimiothérapie cytotoxique, 31 % d'amélioration du temps jusqu'à progression symptomatique, 43 % d'amélioration de la progression PSA ainsi qu'un taux plus élevé de réponse globale. La survie globale n'est pas encore mature. Côté tolérance, à noter surtout une toxicité hématologique (anémie, thrombopénie). 67 et 46,4 % de effets indésirables de grade 3/4, 9 et 3,8 % des patients ont arrêté le traitement dans le bras niraparib + AAP et placebo + AAP respectivement.

- **Tolérance :** La tolérance est bonne : Surveillance hématologique, hépato-biliaire, toxicité digestive, pneumopathie.

➢ **Talazoparib :**

- **Rationnel :**

Etude TALAPRO-2 [126] :

- Étude de phase 3 du Talazoparib + Enzalutamide versus placebo + ENZA en traitement de première ligne pour les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) présentant des altérations des gènes de la réparation par recombinaison homologue (HRR) : l'association talazoparib plus enzalutamide a entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement significative de la rPFS par BICR, par rapport à l'association placebo plus enzalutamide. Le talazoparib en association avec l'enzalutamide, s'il est approuvé, pourrait devenir uneoption thérapeutique de première ligne pour les patients atteints de mCRPC et d'altérations du gène HRR.

8. Immunothérapie

Vaccination (sipuleucel-T) :

- **Mécanisme d'action** : Le sipuleucel-T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononuclées périphériques, prélevées et activées in vitro par une protéine de fusion (PA2024).
- **Rationnel :**

Essai IMPACT [127]

- Est une étude 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.

- **Mode d'administration :** 3 injections espacées de 2semaines.

Pembrolizumab (KEYTRUDA):

- **Mécanisme d'action** : C'est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2.
- **Rationnel :**
- Il a été approuvé pour le traitement des patients atteints de tumeurs solides non résécables ou métastatiques, quelque soit le primitif y compris le cancer de la prostate, avec instabilité élevée des microsatellites (MSI-H) ou à mésappariement déficient (dMMR) qui ont progressé après un traitement antérieur et qui n'ont pas d'options thérapeutiques alternatives satisfaisantes. L'approbation est basée sur les taux de réponse objective (TRO) observés chez les patients qui ont participé à 1 des 5 essais cliniques à bras unique
- **Dose** : 200mg/3S dose fixe.
- **Effets indésirables :** fatigue, prurit, rash, diarrhée, arthralgie, nausée, pneumopathies, colites, endocrinopathies : troubles thyroïdiens….

9. Médicaments ciblant l'os : Les modulateurs osseux :

2 types de produits :

- ✓ Les inhibiteurs de rank-Ligand : Denosumab
- ✓ Les biphosphonates (Acide Zolédronique).

Du fait de son profil de tolérance, de sa facilité d'utilisation et d'une supériorité vis-à-vis de l'Acide Zolédronique, le Denosumab semble le traitement à privilégier

- **Biphosphonates :**

  - **Mécanisme d'action :** Ils inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique et ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs.
  - **Rationnel :** 643 patients ayant un CPRCm avec métastases osseuses ont été randomisés pour recevoir de l'acide zolédronique, 4 ou 8 mg toutes les trois semaines pendant 15 mois consécutifs, ou un placebo. La dose de 8 mg a été mal tolérée et réduite à 4 mg mais n'a pas montré de bénéfice significatif. Cependant, à 15 et 24 mois de suivi, les patients traités par 4 mg d'acide zolédronique ont eu moins d'événements osseux par rapport au groupe placebo (44 vs. 33%, p = 0,021) et en particulier moins de fractures pathologiques (13,1 vs 22,1%, p = 0,015).

Il a démontré son efficacité uniquement dans le CPRCm et non en phase de sensibilité à la castration [128] [129].

  - **Mode d'administration :** 4mg en injection IV lente toutes les 4 semaines si bonne clairance. La dose doit être adaptée à l'âge et à la clairance de la créatinine.
  - **Tolérance :** Elle est généralement bonne, en dehors du risque d'ostéonécrose de la mâchoire qui est rare (favorisée par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition).
  -

- **Denosumab**

Mécanisme d'action : Il se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs.

- **Rationnel** : L'efficacité et la tolérance du denosumab (n = 950) par rapport à l'acide zolédronique (n = 951) chez les patients atteints de CPRCm ont été évaluées dans un essai de phase III. Le dénosumab était supérieur à l'acide zolédronique pour retarder ou prévenir les événements osseux, comme le montre le délai jusqu'au premier événement osseux de 20,7 mois contre 17,1 mois, respectivement (RR : 0,82, p = 0,008) [130].
- **Mode d'administration** : 1injection de 120mg en SC chaque 4semaines.
- **Tolérance** : Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est comparable à celui de l'acide zolédronique. Il peut entraîner une hypocalcémie, qui nécessite une surveillance ostéocalcique.

- **Précautions d'emploi** :

- Bilan dentaire systématique au préalable avec délai de 3 mois si soins dentaires invasifs avant de débuter le traitement.
- Surveillance de la calcémie régulière pour les deux produits avec supplémentation obligatoire en Calcium-vitamine D pour le Dénosumab, fortement conseillé pour l'Acide Zolédronique.
- Surveillance de la créatinine avant chaque injection pour l'Acide Zolédronique.

- **Radium 223 :**

- L'Alpharadin (chlorure de radium-223) est une nouvelle radiothérapie métabolique des métastases osseuses du CPRC. Le radium-223 est un calcium mimétique.
- **Mécanisme d'action** : le dichlorure de radium-223 (^{223}RaCl2 ou Xofigo®) est un élément très proche du calcium qui se fixe préférentiellement dans l'os. Il s'agit d'un émetteur alpha avec une demi-vie de 11,4jours. Les particules alpha ont un transfert linéique d'énergie élevé et vont induire des lésions importantes au niveau de l'ADN tumoral. Par contre, elles ont un parcours très court dans la matière (50µm) ; leur toxicité médullaire est donc très faible.
- **Rationnel** : Lors de l'essai ALSYMPCA, le radium-223 était évalué contre placébo chez 921 patients ayant un CPRC avec des métastases osseuses exclusives ayant déjà reçu un traitement par Docétaxel ou n'étaient pas éligibles pour cette chimiothérapie. Le radium-223 améliorait significativement la SG des patients par rapport au placébo, avec 14,9 mois versus 11,2 mois ($p = 0,001$), respectivement, il augmentait aussi le temps médian avant survenue du premier événement osseux de 5,8 mois par rapport au placébo ($p< 0,001$)
- **Posologie** : Il est prescrit toutes les 4 semaines pendant 6 cycles (6 injections mensuelles à la dose de 50 kBq/kg).
- **Tolérance:** sont très limités, en particulier hématologiques (thrombopénie : 4%).

- **Radiothérapie externe :**

La radiothérapie externe est utilisée en cas de métastases osseuses douloureuses en nombre limité. L'irradiation est fractionnée en 5 à 15 séances de 2 à 4 Gy chacune selon les protocoles, pour une dose totale délivrée de 20 à 30 Gy. L'irradiation monofractionnée doit être privilégiée. Globalement, une diminution de la douleur est obtenue dans 80 % des cas, et 40 % des patients n'ont plus aucune douleur. Les métastases osseuses qui accompagnent un cancer de la prostate sont souvent radiosensibles, et la plupart des hommes connaîtront un soulagement partiel ou complet de la douleur avec une radiothérapie externe dirigée vers une lésion précise.

- **Radiothérapie interne vectorisée par ligands du PSMA et approche théranostique :**

Les ligands du PSMA (*Prostate Specific Membran Antigen*), peuvent être associés à un isotope émetteur β- ou α et avoir dans ce cas un effet thérapeutique, ces particules étant très énergétiques et avec un parcours moyen faible dans les tissus biologiques. L'utilisation combinée d'un ligand du PSMA thérapeutique et d'un même ligand à usage diagnostique constitue une approche théranostique, l'imagerie TEP permettant d'identifier et de quantifier la présence de la cible, de suivre son évolution au cours du temps, et éventuellement d'adapter la dose (dosimétrie personnalisée). L'isotope le plus utilisé actuellement pour les applications thérapeutiques est le Lutétium-177 (^{177}Lu, émetteur β−). Le second isotope le plus utilisé est l'Actinium-225 (^{225}Ac, émetteur α) [130].

Les modalités du traitement consistent en l'injection intraveineuse lente du radiopharmaceutique. Le nombre de cycles de traitement peut aller jusqu'à

6 espacés de 6 semaines, en absence de toxicités. Les principaux effets secondaires sont une hématotoxicité de grade 3-4 (notamment thrombopénie) jusqu'à 24 % des cas dans l'essai de phase III VISION [132], une xérostomie de grade 1-2, jusqu'à 85 % des cas et des nausées avec le ^{177}Lu-PSMA. Avec le ^{225}Ac-PSMA, les effets secondaires hématologiques sont moins fréquents.

La plupart des études sur l'impact clinique du ^{177}Lu-PSMA, quel que soit le ligand utilisé, ont porté sur des patients présentant un CPRCm en progression, ayant déjà reçu une ligne de traitement. Les études rapportent une efficacité thérapeutique avec un taux de réponse biochimique (diminution du PSA d'au moins 50 %) de 40 % et 57 % respectivement.

L'étude de phase III VISION comparant le [^{177}Lu] Lu-PSMA-617 plus ou moins associé à une HTNG et comparé au meilleur traitement standard, a montré un bénéfice significatif en survie sans progression radiologique et en survie globale et est actuellement accessible, conditionné par un TEP/TDM utilisant un ligand radiomarqué du PSMA positif [132].

10. Soins de support

- **Douleurs osseuses :**

- Des antalgiques de paliers 1, 2 ou 3 sont recommandés, le choix du traitement sera guidé par l'intensité de la douleur.
- En cas de douleurs persistantes ou s'il existe un risque de fracture sur l'os métastatique, une irradiation peut être indiquée.

- **Complications urinaires :**

En cas d'insuffisance rénale aiguë obstructive liée à un envahissement urétéral bilatéral, un drainage du haut appareil urinaire par

néphrostomie percutanée provisoire permet de rétablir une fonction rénale satisfaisante et d'attendre quelques semaines la levée de l'obstruction sous l'effet du traitement systémique. Ailleurs, il peut s'agir d'une rétention vésicale complète révélatrice en rapport avec l'obstruction urétrale. Après drainage vésical par cathéter sus-pubien ou sonde urétrale, une résection transurétrale est le plus souvent réalisée. Chez certains patients très âgés ou à haut risque opératoire, il est licite d'attendre la levée de l'obstruction sous l'effet du traitement hormonal en laissant en place provisoirement le drainage vésical pendant plusieurs mois. La reprise des mictions est cependant inconstante (65 % à 70 % des cas, dont la majorité au cours des 4 premiers mois).

- **Atteinte neurologique :**

En cas de compression médullaire ou radiculaire liée à une métastase vertébrale ou à une épidurite métastatique révélatrice, le recours à la radiothérapie vertébrale (20 à 40 Gy) est souvent nécessaire isolément ou en parallèle d'une chirurgie de décompression (laminectomie). Les indications de cette dernière dépendent de l'état général, de la date d'apparition des signes neurologiques et des risques d'instabilité vertébrale. La récupération neurologique est obtenue dans 30 % des cas environ : elle est d'autant plus rare ou incomplète que le diagnostic est tardif et que l'atteinte neurologique initiale est sévère.

- **Traitement des œdèmes des membres inférieurs :**

Les adénopathies locorégionales notamment inguinales responsables de compression veineuse voire d'un lymphoedème peuvent nécessiter une irradiation localisée.

Au stade de thrombose veineuse profonde, la nécessité d'une anticoagulation prolongée est de mise.

- **Traitement des complications métaboliques et hématologiques :**

Hypercalcémie : Elle est peu fréquente, rencontrée chez moins de 2% des patients. Sa prise en charge repose sur la correction de la volémie par un remplissage adéquat, l'utilisation des biphosphonates, de la calcitonine et des glucocorticoïdes.

Hypocalcémie : Rencontrée dans 30 à 45 % des cancers de la prostate avec métastases ostéocondensantes multiples, son traitement associe l'administration de calcium et la vitamine D. Une hypophosphorémie peut être associée, corrigée par l'adjonction de phosphore et de vitamine D.

- **Prise en charge psychologique :**

La démarche diagnostique et thérapeutique du cancer de la prostate peuvent affecter l'ensemble la qualité de vie et en particulier le coté psychoaffectif. Les patients atteints de font face, lors du diagnostic, à une série de décisions difficiles qui pourront avoir un impact ultérieur majeur sur leur vie d'où l'intérêt d'un accompagnement psychologique des malades.

Au stade métastatique, il faut savoir appréhender l'évolutivité de cette maladie et aborder tous les éléments d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale d'un patient en phase terminale de son cancer, en

incluant, dans le cadre des soins palliatifs, des soins infirmiers de soutien, une kinésithérapie, un encadrement psychologie du patient et de son entourage.

11. Indications (Algorithme):

a- Cancer de prostate métastatique hormonaïf

Recommandations	Grade
Une intensification du traitement systémique par l'ajout d'une HTNG est recommandée chez tout patient M1 (SAd + HTNG)	Fort
Il n'y a plus d'indication à intensifier la suppression androgénique par le docétaxel seul (SAd + docétaxel), sans association avec une HTNG	Fort
La combinaison SAd + HTNG + docétaxel (triplet) est recommandée pour des patients éligibles à la chimiothérapie, préférentiellement en cas de maladie M1 *de novo* et à haut volume L'HTNG sera alors soit l'abiratérone, soit le darolutamide (ordre alphabétique)	Fort
Une radiothérapie prostatique à dose curative peut être proposée en cas de maladie M1 de faible volume	Fort
La radiothérapie dirigée sur les métastases (en dehors du contexte symptomatique) n'a pas fait preuve de son efficacité oncologique et doit être proposée dans le cadre d'essais cliniques	Fort

Figure 37: Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - prise en charge de la maladie métastatique.

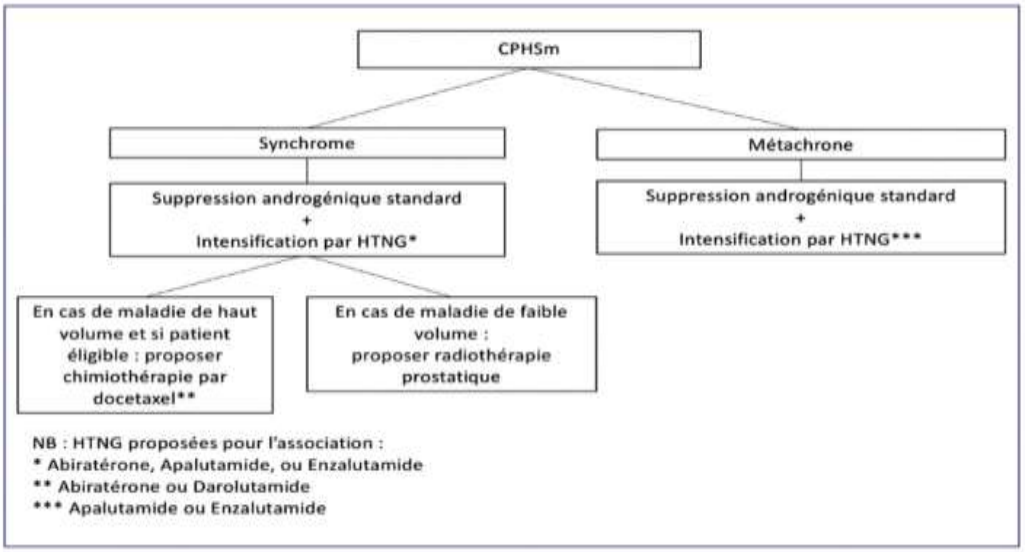


Figure 38 : Arbre décisionnel du traitement systémique en cas de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (CPHSm) selon AFU 2022-2024.

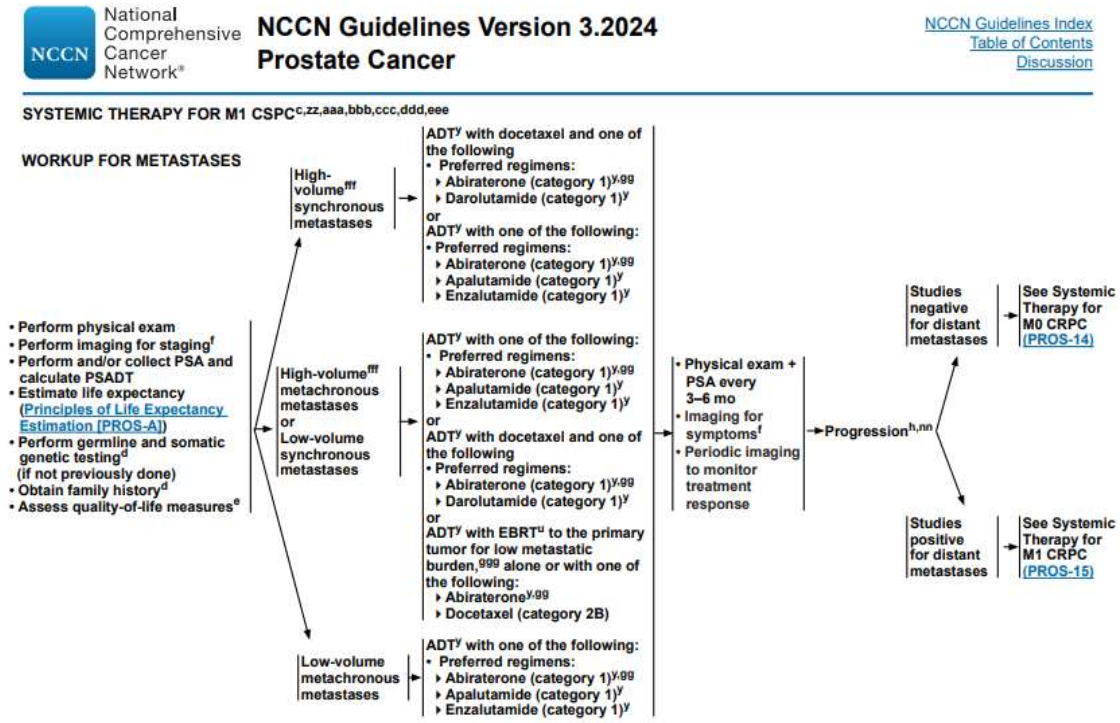
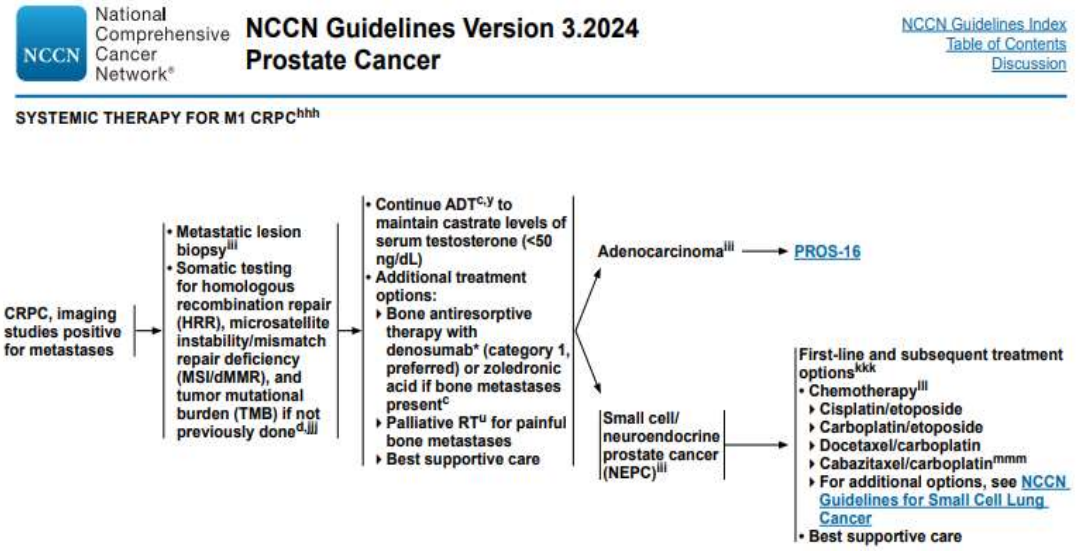


Figure 39: Recommandations de la NCCN 2024 du cancer prostatique métastatique hormono-sensible.

b- Cancer de prostate métastatique résistant à la castration

Plusieurs options thérapeutiques. Le choix thérapeutique dépend de plusieurs facteurs :

- Traitement antérieur du cancer de la prostate hormono-sensible métastatique et non métastatique.
- Type de réponse et délai de progression du traitement antérieur.
- Résistance croisée connue des hormonothérapies.
- Prise médicamenteuse et les interactions médicamenteuses connues.
- Les altérations génétiques connues.
- Variantes histologiques connues et déficience de réparation de l'ADN.
- Accès aux médicaments.
- Préférence de patient et ses comorbidités.



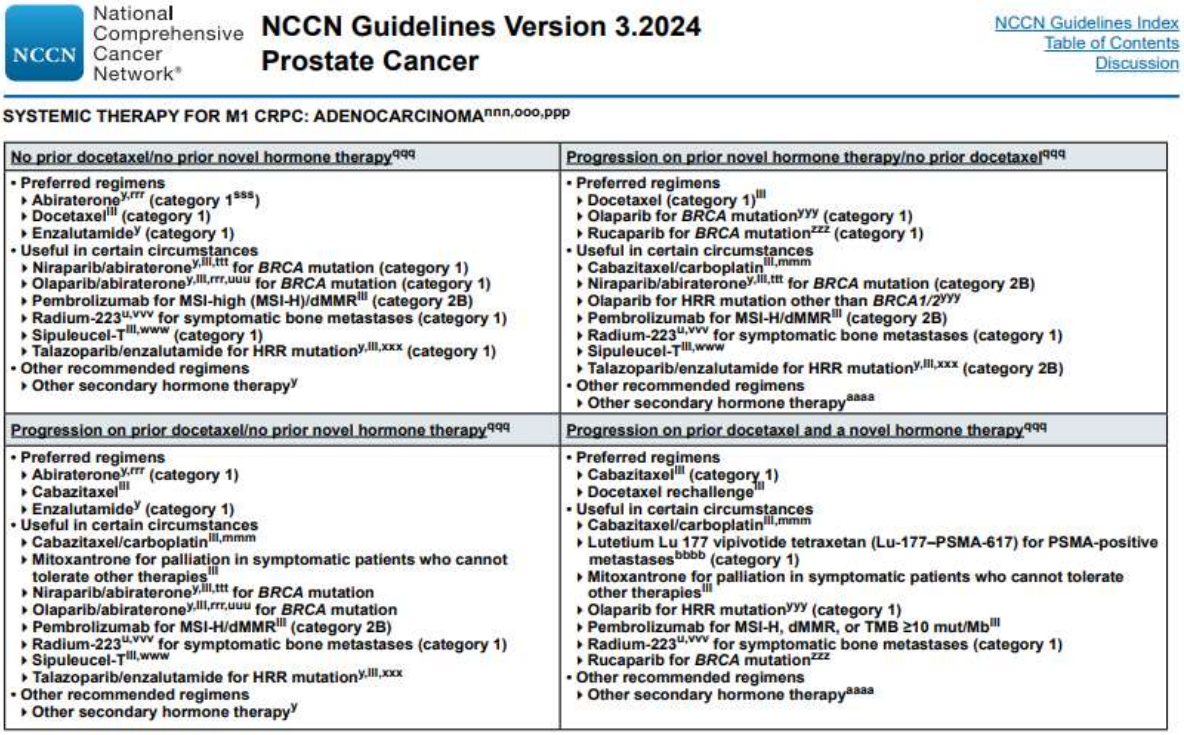


Figure 40 : Recommandations de la NCCN 2024 du cancer prostatique métastatique hormono-résistant.

<table>
<tr><th>Traitement en phase hormonosensible</th><th>1ère ligne CPRCm</th><th>2ème ligne CPRCm</th><th>3ème ligne CPRCm</th><th>≥ 4ème ligne CPRCm</th></tr>
<tr><td>SAd</td><td colspan="4">Maintien SAd</td></tr>
<tr><td>Agents anti résorptifs
indication et posologie ostéoporose/ostéopénie
selon évaluation rhumatologique</td><td colspan="4">Agents anti résorptifs : indication et posologie prévention des événements osseux chez patients ayant des métastases osseuses</td></tr>
<tr><td rowspan="3">SAd seule</td><td rowspan="2">HTNG</td><td>docétaxel*</td><td>1. Si sensibilité 1ère HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel
2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable.
3. Envisager olaparib**
4. Envisager LuPSMA***</td><td>1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu'alors
2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement
3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu'alors
4. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu'alors</td></tr>
<tr><td>olaparib**</td><td colspan="2">docétaxel*</td><td>1. Si sensibilité 1ère HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel
2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable.
3. Envisager olaparib**
4. Envisager LuPSMA***</td></tr>
<tr><td>docétaxel</td><td>HTNG</td><td>1. Si sensibilité 1ère HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel
2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable.
3. Envisager olaparib**
4. Envisager LuPSMA***</td><td>1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu'alors
2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement
3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu'alors
4. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu'alors</td></tr>
<tr><td rowspan="2">SAd
+
HTNG
(apalutamide
ou enzalutamide
ou abiratérone – prednisone)</td><td>docétaxel</td><td>1. Si sensibilité 1ère HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel
2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable.
3. Envisager olaparib**
4. Envisager LuPSMA***</td><td colspan="2">1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu'alors
2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement
3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu'alors
4. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu'alors</td></tr>
<tr><td>olaparib**</td><td>docétaxel*</td><td>1. Si sensibilité 1ère HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel
2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable.
3. Envisager LuPSMA***</td><td>1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu'alors
2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement
3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu'alors
4. Envisager LuPSMA***si non réalisé jusqu'alors</td></tr>
<tr><td>SAd
+
docétaxel
(6 cycles maximum)</td><td>HTNG</td><td>1. Si sensibilité 1ère HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel
2. Envisager olaparib**
3. Envisager LuPSMA***</td><td colspan="2">1. Envisager cabazitaxel chez patient éligible et non réalisé jusqu'alors
2. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu'alors
3. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu'alors
4. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé en 2ème ligne</td></tr>
<tr><td>SAd
+
docétaxel (6 cycles maximum)
+
HTNG
(abiratérone – prednisone
ou darolutamide)</td><td>1. Envisager cabazitaxel
2. Envisager olaparib**
3. Envisager LuPSMA***</td><td colspan="3">1. Envisager cabazitaxel, si non réalisé jusqu'alors
2. Envisager olaparib**, si non réalisé jusqu'alors
3. Envisager LuPSMA***, si non réalisé jusqu'alors
4. Envisager HTNG</td></tr>
</table>

Figure 41 : Proposition de séquences de traitement en cas de CPRCm selon les Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie – actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate – prise en charge de la maladie métastatique et de la résistance à la castration.

VI. Données de survie globale et facteurs pronostiques :

1. Facteurs pronostiques cliniques :

1.1. Age :

L'âge a été mentionné comme indicateur pronostique [135]. Il a été conclu que, généralement, les patients plus jeunes avaient une tumeur plus agressive, et donc un pronostic plus sombre que les patients âgés [136]. Cependant, cela n'a pas pu être confirmé par les résultats d'autres études [137] [138] [139]. Dans notre série, l'âge élevé $\geq$ à 75 ans était un facteur pronostique significatif ($p < 0,001$), et ces patients présentaient un risque plus élevé de survie plus courte par rapport à ceux âgés de moins de 75 ans.

1.2. Statut de performance :

Un autre paramètre clinique est le statut fonctionnel, principalement catégorisé par la classification de Karnofsky. De Voogt et ses associés ont montré que c'était l'indicateur pronostique le plus important, et un nombre croissant d'investigateurs ont confirmé cette constatation [140]. Un mauvais statut fonctionnel est généralement associé à une survie plus courte [140, 141, 142]. Ce paramètre est lié au stade avancé de la maladie et il est utile dans la pratique quotidienne lors du choix thérapeutique des stades métastatiques. Le statut fonctionnel en tant que facteur pronostique peut être plus important lorsqu'il est utilisé en combinaison avec le score de douleur [141]. Ces différentes études sont concordantes avec nos résultats, le statut de performance>2 était un facteur pronostique significatif ($p= 0,046$).

1.3. Douleurs osseuses :

La douleur osseuse est un signe clinique décrit couramment chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique. Multiples études montrent que la douleur est un facteur prédicteur important chez les hommes atteints de cancer de prostate au stade métastatique. Néanmoins, la présence de douleur n'a pas été intégrée aux modèles pronostiques, et peu sont les études qui l'ont évaluée dans l'analyse des sous-groupes [152]. Par exemple, dans une analyse de 85 patients atteints de CRPC, Berry et al. ont identifié une douleur osseuse sévère comme prédictive d'une survie globale courte [135]. En raison de la taille limitée de l'échantillon, l'analyse était basée sur un modèle univarié. Plus récemment, en utilisant des données de l'essai TAX 327, Armstrong et al. ont identifié la douleur comme un facteur pronostique statistiquement significatif de la survie globale. Le HR ajusté pour les hommes qui avaient de la douleur au début était de 1,48 (IC à 95 %, 1,23 à 1,79) et était parmi les prédicteurs les plus forts dans le modèle multivarié [153]. Les résultats de notre étude rejoignent ceux trouvés en littérature vu que la présence de douleurs osseuses était un facteur pronostique statistiquement significatif (p=0,039) corrélée à une réduction de taux de survie.

2. Facteurs pronostiques biologiques :

- **PSA :**

Le PSA est important pour diagnostiquer, évaluer le stade et suivre le cancer de la prostate [143,144]. Cependant, il existe des opinions divergentes dans la littérature concernant son évaluation en tant que facteur pronostique. Killian et al. affirment que la survie globale des patients ayant un taux élevé

de PSA est plus courte [145]. De même, Zagars et al. mentionnent que le PSA est un indicateur pronostique indépendant, en dehors du stade et du grade [146]. Selon Schubert et al., le PSA peut être utile pour surveiller la réponse du patient au traitement administré et pour le suivi postopératoire des résidus de tumeur et des rechutes [147]. Cooper et al. ont montré que le pronostic est bon chez les patients ayant un taux de PSA très faible (< 10 ng/ml) six mois après le début du traitement hormonal, mais il a utilisé ce facteur en combinaison avec la scintigraphie osseuse (< 15 lésions) pour obtenir des résultats significatifs [148]. En revanche, Kelly et al. affirment que la valeur du PSA avant le traitement n'est pas significative sur le plan pronostique [149].

Dans notre étude, il a été constaté que la valeur du PSA avant le traitement a été statistiquement significatif sur la détermination de la survie globale des patients. Nous avons remarqué qu'un taux de PSA>100 ng/ml influençait significativement cette survie (p=0,045). Selon ce résultat, conformément à la littérature, l'utilisation du PSA pour évaluer la réponse au traitement des patients atteints de cancer de la prostate métastatique est plus appropriée.

- **Autres :**

D'autres paramètres biologiques sont moins étudiés. Soloway et al a décrit la valeur du taux de testostérone prétraitement [142]. Un faible taux de testostérone avant le début du traitement était associé à une survie plus courte. Dans une analyse multivariée, il a utilisé ce facteur en combinaison avec le statut fonctionnel et le nombre de lésions osseuses pour obtenir des groupes pronostiques significatifs [142]. D'autres investigations ont

également montré que les patients ayant des taux de testostérone prétraitement bas étaient moins réactifs à la privation d'androgènes [138].

Dans le tableau ci-dessous, nous résumons les paramètres pronostiques les plus fréquemment utilisés dans le cancer de la prostate disséminé.

	Berry [135]	Emrich [141]	De Voogt [140]	Soloway [139]	Ernst [138]
PAP (Prostate acidphosphatase)	+	+	+	-	-
Hémoglobine		+	+		
PAL (Phosphatases alcalines)	+	+	+		
Testosterone				+	+

Tableau 22 : Comparaison des paramètres pronostiques biologiques des différentes études.

3. Facteurs pronostiques pathologiques

- Score de Gleason :

Le score de Gleason est identifié comme un facteur pronostique majeur dans plusieurs études. Fijikawa et al. ont révélé que le score de Gleason était un bon facteur pronostique, à la suite de leur étude portant sur 195 patients atteints de cancer de la prostate [150]. Epstein et al a expliqué que le score de Gleason était le meilleur facteur pronostique dans le cancer de la prostate [151]. Dans notre étude également, il a été constaté que le score de Gleason était un facteur pronostique important. Dans le groupe avec le score de

Gleason supérieur ou égal à 6, il était significatif que le taux de survie a été réduit chez ces patients ($p < 0.001$).

4. Facteurs pronostiques radiologiques :

- **Nombre de métastases osseuses :**

Selon l'étude menée par Soloway et al., la durée de vie est plus courte pour les patients présentant des métastases osseuses avec plus de 6 foyers, comparativement aux patients présentant des métastases osseuses avec moins de foyers [139]. Ernst et al. ont trouvé un taux de survie de 75 % pour le groupe dont le nombre de métastases était inférieur à 6 et de 55 % pour le groupe dont le nombre de métastases était supérieur à 6 [138]. Ils ont conclu que le facteur pronostique le plus important était l'étendue de la maladie sur le bilan d'extension osseux. Dans notre étude, il a été observé que le nombre de métastases osseuses était un facteur pronostique conforme à la littérature. Le taux de survie était de 90 % pour les patients dont le nombre de métastases était de 6 ou moins, et de 58 % pour les patients dont le nombre de métastases était supérieur à 6.

- **Association métastases viscérales et osseuses :**

Guijarro et al. [154] ont constaté que les patients présentant une atteinte viscérale avaient un pronostic plus défavorable par rapport aux métastases ganglionnaires exclusives, aux métastases osseuses exclusives ou aux métastases ganglionnaires plus osseuses, ce qui était conforme avec les résultats de Mazzone [155]. De plus, Mazzone et al. [155] ont également suggéré que le pronostic des patients présentant une atteinte osseuse seule était inférieur à celui des patients présentant une atteinte ganglionnaire seule.

De même, Gandaglia et al. [156] ont montré que la survie globale et spécifique au cancer de la prostate des patients présentant des métastases ganglionnaires était supérieure à celle des patients présentant des métastases osseuses, qui était supérieure à celle des patients présentant des métastases viscérales. Cependant, ils n'ont pas étudié l'impact des différents sites métastatiques viscéraux sur la survie. Par contre, N. Xu [157] et al ont rapporté l'impact des sites métastatiques viscéraux spécifiques sur la survie globale et spécifique au cancer de la prostate métastatique, dans cette étude, les métastases pulmonaires seules ont eu les meilleurs résultats de survie globale par rapport aux métastases hépatiques seules et aux métastases cérébrales seules. Les métastases cérébrales seules ont eu les pires résultats de survie globale par rapport aux métastases hépatiques seules et aux métastases pulmonaires seules.

Dans l'étude de Guijarro [154], les métastases viscérales avec une atteinte osseuse correspondante ont conféré de moins bons résultats de survie par rapport aux métastases viscérales seules, ce qui était conforme à l'étude de Mazzone [155]. Ces résultats concordent aussi avec ceux de notre série où l’association de métastases viscérales plus osseuses était corrélée à une réduction significative de survie ($p < 0,001$).

CONCLUSION

Le cancer de la prostate métastatique représente un défi majeur de santé publique au Monde y compris le MAROC. Il représente le deuxième cancer chez l'homme et la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon. 4 935 nouveaux cas de cancer de prostate sont diagnostiqués chaque année au MAROC, dont plus de 10 % sont d'emblée métastatique.

Les facteurs de risque formellement reconnus sont l'âge avancé, l'antécédent familial de cancer de prostate et l'ascendance africaine.

Le dépistage du cancer de la prostate fait appel au couple toucher rectal / PSA. C'est le seul garant d'un diagnostic précoce et une amélioration du pronostic de nos patients et devrait être proposé à partir de 55 ans surtout en cas d'existence de facteurs de risque.

La biopsie prostatique est indispensable pour confirmer le diagnostic du cancer de la prostate. Une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension s'impose afin d'évaluer l'extension locorégionale et à distance du cancer prostatique.

Au stade de cancer prostatique métastatique, la prise en charge doit être multidisciplinaire afin d'assurer une stratégie thérapeutique adéquate. L'arsenal thérapeutique dans le cancer de prostate métastatique s'est considérablement élargi depuis une dizaine d'années. La suppression androgénique représente le traitement de base. Ainsi, nombreux traitements ont révolutionné ce volet thérapeutique avec la découverte de nouvelles cibles impliquant non seulement la voie des androgènes mais aussi le microenvironnement tumoral, le système immunitaire ou la réparation de l'ADN. Cependant, les patients avec un cancer de la prostate métastatique peuvent bénéficier de nouvelles approches thérapeutiques, hormonales,

cytotoxiques, immunologiques, métaboliques, thérapies ciblées ou même de radiothérapie, ayant montré des bénéfices importants en survie globale et en survie sans progression.

Les progrès dans la compréhension des facteurs pronostiques et des options thérapeutiques offrent de l'espoir pour améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients. Cependant, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour renforcer les stratégies de dépistage précoce et accéder aux traitements innovants.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique mondial. Il représente le deuxième cancer chez l'homme et la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon. 4 935 nouveaux cas de cancer de prostate sont diagnostiqués chaque année au MAROC, dont plus de 10 % sont d'emblée métastatique. Le but de ce travail est de décrire les principaux aspects épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques, thérapeutiques et évolutifs du cancer de la prostate métastatique, et de comparer nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature.

Matériel et méthode : Notre travail est une étude rétrospective portant sur 553 cas de cancer de la prostate métastatique, colligés au sein du service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de FES, sur une période de dix ans s'étendant de Janvier 2014 à Décembre 2023.

Résultats : L'âge moyen au moment du diagnostic était de 72 ans avec un écart-type de 8.9 ans et des extrêmes allant de 46 à 95 ans. La symptomatologie clinque a été dominée par les signes urinaires à type de signes d'obstruction chez 38.3 % des cas, suivi des signes irritatifs dans 21.4% des cas. D'autres signes extra-urinaires en rapport avec l'extension métastatique ont été décrits: il s'agissait essentiellement des douleurs osseuses (18.2%), ainsi que des signes neurologiques (7.3%). Le dosage de PSA a été réalisé chez tous les patients, les taux ont varié entre 10 et 2000 ng/ml avec une moyenne de 189.5ng/ml. Le score de Gleason prédominant était à 7 (4+3) chez 36.4% des cas, suivi du score à 8 (4+4) chez 31.8%. Tous nos patients étaient métastatiques, 71% de Novo (synchrones) et 29% métachrones. 54.7% des patients présentaient des métastases osseuses isolées, tandis que 45,3 % avaient des métastases viscérales associées dont 26% étaient hépatiques et 13,8% pulmonaires. Concernant la prise en charge du cancer prostatique métastatique, tous nos patients ont bénéficié d'une castration dont 17.4% des cas était chirurgicale et 82.6 % était médicale à base d'analogues de LH-RH. Au stade hormononaïf, 31.9% ont reçu une castration seule, 9.1% ont reçu l'acétate d'abiratérone plus prednisone associé à la castration, tandis que 59% ont reçu une chimiothérapie à base de docetaxel

plus prednisone associée à la castration. La médiane de survie sans progression était de 14 mois (IC à 95% : [13.7 ;14.2]) ; 32.6 mois (IC à 95% : [30.5 ; 41.6]) et 20 mois (IC à 95% : [19.8 ; 20.18]) respectivement. 74% des patients sont devenus résistant à la castration. A ce stade, la castration médicale a été poursuivie chez tous les patients. 3.1 % ont reçu du docetaxel après l'acétate d'abiratérone. 7.4% étaient mis sous acétate d'abiratérone après docetaxel. 7.2% ont pris de l'acétate d'abiratérone après castration seule et 82.3% ont pris du docetaxel après castration seule. En 2ème ligne et au-delà, 4.1% ont pris de l'acétate d'abiratérone, 35.6% du docétaxel, 16.4% du carboplatine, 9.2% du cabazitaxel, et le rechallenge du docetaxel a été proposé chez 5.4 %. À cette phase de résistance à la castration, 64% des cas ont reçu de l'acide zolédronique tandis que 36% ont reçu du Dénosumab. La médiane de survie globale était de 54 mois. Concernant les facteurs pronostiques ayant influencé cette survie, nous remarquons un taux plus élevé de décès chez les patients ayant un âge élevé>75 ans ($p< 0,001$), un statut de performance>2 ($p=0,046$), la présence de douleurs osseuses ($p=0,039$), un PSA>100 ng/ml ($p=0,045$), un score de Gleason>6 ($p< 0,001$), le nombre de métastases osseuses >6 ($p=0,041$), la présence des métastases osseuses associées aux métastases viscérales ($p< 0,001$).

Conclusion : Le cancer de la prostate métastatique représente un défi majeur de santé publique au Maroc. Les progrès dans la compréhension des facteurs pronostiques et des options thérapeutiques offrent de l'espoir pour améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients. Cependant, des efforts 6supplémentaires sont nécessaires pour renforcer les stratégies de dépistage précoce et accéder aux traitements innovants.

BIBLIOGRAPHIE

[1]. Hermabessière, J., & Taillandier, J. (1993). Physiologie de la prostate. Encycl Med Chir.

[2]. FITZPATRICK, J. M. (2006). The natural history of benign prostatic hyperplasia. BJU international, 97, 3-6.

[3]. Epstein, R. S., Deverka, P. A., Chute, C. G., Lieber, M. M., Oesterling, J. E., Panser, L. & Patrick, D. (1991). Urinary symptom and quality of lifequestions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia: Results of a pilot study. Urology, 38(1), 20-26.

[4]. AIT CHTOUK M. Prise en charge du cancer de la prostate localement avancé et métastatique [Thèse méd. N°120]. [MARRAKECH]: CADI AYYAD; 2016. 286 p.

[5]. Rapports anatomiques de la prostate. Atlas d'anatomie humaine : Planche358. Vascularisation artérielle de la prostate. Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 374. Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme. Atlas d'Anatomie Humaine : Planche 375. Netter, F. H. (2011). Atlas d'anatomie humaine 2ème édition. Issy-Les- Moulineaux: Elsevier Masson.

[6]. Z. DAHAMI, M. D. EL AMRANI, and B. HOUSSAM, "Les glandes génitales masculines annexes," Anat. l'appareil génital Masc., 2020.

[7]. McNeal, J. E. (1981). The zonal anatomy of the prostate. The prostate, 2(1), 35-49.

[8]. Lemaitre, L., Delebarre, A., Villers, A., & Puech, P. (2007). Échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. Radiodiagnostic-Urologie Gynécologie, 34-420.

[9]. Richard, F., & Botto, H. (1993). Cancer de la prostate. EMC-Urologie, 1-0.

[10]. T. Ylikomi, "Antiproliferative action of vitamin D," 2002.

[11]. J. Hermabessière and J. Taillandier, "Physiologie de la prostate. Encycl Med Chir," Néphrologie-Urologie, pp. 18-500, 1993.

[12]. P.-M. Martin, X. Muracciole, C. Berenguer, F. Boudouresque, and O. L'H, "Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante-hormono-indépendante," Médecine Nucléaire, vol. 32, no. 1, pp. 5-23, 2008.

[13]. M. Ohi, K. Ito, K. Suzuki, T. Yamamoto, and H. Yamanaka, "Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4 ng/ml," Eur. Urol., vol. 45, no. 1, pp. 92-97, 2004.

[14]. L. V Stewart and N. L. Weigel, "Vitamin D and prostate cancer," Exp. Biol. Med., vol. 229, no. 4, pp. 277-284, 2004.

[15]. J. N. Cornu and O. Cussenot, "Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique," EMC-Urologie, vol. 4, no. 2, pp. 1-10, 2011.

[16]. ZERBIB, M. Cancer de la prostate; Monographie. R&Cie 270184/DKP/02.00.

[17]. L. V Stewart and N. L. Weigel, "Vitamin D and prostate cancer," Exp. Biol. Med., vol. 229, no. 4, pp. 277-284, 2004.

[18]. Lebret, T., & Mejean, A. (2008). Rare locations of metastases from prostate cancer. Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Sociéte francaise d'urologie, 18, S357-64.

[19]. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol 1995;13:8-10.

[20]. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol 2011;8:378-82.

[21]. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. Oncotarget 2015;6.

[22]. Khoo V. Is There Another Bite of the Cherry. The Case for Radical Local Therapy for Oligometastatic Disease in Prostate Cancer. Eur Urol 2016;69:13-4.

[23]. Yao HH, Hong MK, Corcoran NM, et al. Advances in local and ablative treatment of oligometastasis in prostate cancer: Prostate cancer oligometastases. Asia Pac J Clin Oncol 2014;10:308-21.

[24]. F. Kleinclaussa, A. Thiery-Vuillemin, et al, Prise en charge du cancer de la prostate oligo-métastatique, Progrès en urologie (2019) 29, S20-S34.

[25]. H. A. de Santé, "Cancer de la prostate : Identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de population d'hommes à haut risque," Rapp. D'orientation. Saint-Denis La Plaine HAS, 2012.

[26]. J. F. Ferlay, "GLOBOCAN 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0," IARC cancerbase, 2001.

[27]. Cancer TODAY | IARC - https://gco.iarc.who.int Data version: Globocan 2022 (version 1.1), Incidence in the world 2022,https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population&cancers=27

[28]. Cancer TODAY | IARC - https://gco.iarc.who.int Data version: Globocan 2022 (version 1.1), IncidenceinMOROCCO2022,https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&cancers=27&group_populations=1&populations=504&sexes=0

[29]. Registre Cancer Rabat 2008-2012".

[30]. Cancer TODAY | IARC - https://gco.iarc.who.int Data version: Globocan 2022 (version 1.1), Mortality in the world 2022, https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&cancers=27&group_populations=1&populations=900&sexes=1&types=1&sort_by=value0

[31]. Cancer TODAY | IARC - https://gco.iarc.who.int Data version: Globocan 2022 (version 1.1), Mortality in MOROCCO 2022, https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&cancers=27&group_populations=1&populations=504&sexes=1&types=1&sort_by=value0

[31]. N. C. Institute, "Surveillance, epidemiology, and end results program," Cancer stat facts Non-Hodgkin lymphoma, 2017

[32]. M. Golus, "STAT3 and Its Pathways Dysregulation-Underestimated Role in Urological Tumors," 2022.

[33]. P. H. Gann, "Risk factors for prostate cancer," Rev. Urol., vol. 4 Suppl 5, no. Suppl 5, pp. S3-S10, 2002.

[34]. G. Casablanca, " « Registre des cancers de la région Casablanca 2012 »," 2016

[35]. J. Rigaud, L. L. E. Normand, G. Karam, P. Glemain, J. Buzelin, and O. Bouchot, "Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention," pp. 232-239, 2002.

[36]. R. Garcia, R. Oozeer, H. Le Thanh, B. Chauvet, B. J. Toy, and F. Reboul, "Radiothérapie conformationnelle des cancers de la prostate : apport de

la contention pelvienne et de nouveaux repères de positionnement," Cancer/Radiothérapie, vol. 1, no. 4, pp. 307–313, 1997.

[37]. B. T. Alenezi, M. H. Alsubhi, X. Jin, G. He, Q. Wei, and Y. Ke, "Global Development on Causes, Epidemiology, Aetiology, and Risk Factors of Prostate Cancer: An Advanced Study," 2021.

[38]. P. Rawla, "Epidemiology of prostate cancer," World J. Oncol., vol. 10, no. 2, p. 63, 2019.

[39]. M. Oh, "The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis," Prostate, vol. 79, no. 8, pp. 880–895, 2019.

[40]. P. Nombela, R. Lozano, A. Aytes, J. Mateo, D. Olmos, and E. Castro, "BRCA2 and other DDR genes in prostate cancer," Cancers (Basel), vol. 11, no. 3, p. 352, 2019.

[41]. E. D. Crawford, "Epidemiology of prostate cancer," Urology, vol. 62, no. 6, pp. 3–12, 2003.

[42]. C. E. DeSantis, K. D. Miller, A. Goding Sauer, A. Jemal, and R. L. Siegel, "Cancer statistics for African Americans, 2019," CA. Cancer J. Clin., vol. 69, no. 3, pp. 211–233, 2019.

[43]. E. A. Miller, P. F. Pinsky, A. Black, G. L. Andriole, and D. Pierre-Victor, "Secondary prostate cancer screening outcomes by race in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Screening Trial," Prostate, vol. 78, no. 11, pp. 830–838, 2018.

[44]. B. Lauby-Secretan, L. Dossus, C. Marant-Micallef, and M. His, "Obésité et cancer," Bull. Cancer, vol. 106, no. 7–8, pp. 635–646, 2019.

[45]. R. Olmedo-Requena, “Compliance with the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Cancer Prevention Recommendations and Prostate Cancer.” Nutrients, vol. 12, no. 3, Mar. 2020

[46]. S. D. Brookman-May. “Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression : A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of,” Eur. Urol. Focus, vol. 5, no. 5, pp. 756–787, Sep. 2019.

[47]. J. Zhao, T. Stockwell, A. Roemer, and T. Chikritzhs, “Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis.,” BMC Cancer, vol. 16, no. 1, p. 845, Nov. 2016

[48]. S. H. Tsang, “Association between Trichomonas vaginalis and prostate cancer mortality,” Int. J. cancer, vol. 144, no. 10, pp. 2377–2380, 2019.

[49]. A. Rani, P. Dasgupta, and J. J. Murphy, “Prostate cancer: The role of inflammation and chemokines,” Am. J. Pathol., vol. 189, no. 11, pp. 2119–2137, 2019.

[50]. 63. C. H. Weaver, “Treatment of Stage IV (D) Prostate Cancer,” Cancer, 2021.

[51]. J. E. Michaud, K. L. Billups, and A. W. Partin, “Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk,” Ther. Adv. Urol., vol. 7, no. 6, pp. 378–387, Dec. 2015.

[52]. K. Tengue, “Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo,” African J. Urol., vol. 22, no. 2, pp. 76–82, 2016.

[53]. M.BELKHAIMA, "PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE AU CHU MOHAMED VI (Étude rétrospective à propos de 159 cas," 2007.

[53]. J. Rigaud, L. L. E. Normand, G. Karam, P. Glemain, J. Buzelin, and O. Bouchot, "Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention," pp. 232–239, 2002.

[55]. M. A. CHTOUK, "Prise en charge du cancer de la prostate localement avancé et métastatique," 2016.

[56]. P. F. A. Mulders, G. A. Dijkman, P. F. Del Moral, A. G. M. Theeuwes, and F. M. J. Debruyne, "Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. An update," Cancer, vol. 65, no. 12, pp. 2758–2761, 1990.

[57]. L. J. Emrich, R. L. Priore, G. P. Murphy, M. F. Brady, and the I. of the N. P. C. Project, "Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer," Cancer Res., vol. 45, no. 10, pp. 5173–5179, 1985.

[58]. M.Nndoye (2010). Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo. African Journal of Urology, 22(2), 76-82.

[59]. F. Rozet, "Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU–actualisation 2020–2022 : Cancer de la prostate," Progrès en Urol., vol. 30, no. 12, pp. S136–S251, 2020.

[60]. S. S. Taneja, "Re: Lifetime Benefits and Harms of PSA-Based Risk Screening for Prostate Cancer," J. Urol., vol. 204, no. 1, pp. 186–187, 2020.

[61]. D. Ilic, "Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis," bmj, vol. 362, 2018.

[62]. R. Boissier, "L'antigène spécifique de la prostate ou PSA," Progrès en Urol., vol. 21, no. 11, pp. 798–800, 2011.

[63]. J. RIGAUD and O. BOUCHOT, "Antigène spécifique de la prostate et diagnostic des cancers prostatiques : Cancer de la prostate," La Rev. du Prat., vol. 53, no. 20, pp. 2229–2236, 2003.

|64]. D. Ilic, "Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis," bmj, vol. 362, 2018.

[65]. Chen, C. H., Tzai, T. S., Huang, S. P., Wu, H. C., Tai, H. C., Chang, Y. H., & Pu, Y. S. (2008). Clinical outcome of Taiwanese men with metastatic prostate cancer compared with other ethnic groups. Urology, 72(6), 1287-1292.

[66]. Eisenberger, M. A., Blumenstein, B. A., Crawford, E. D., Miller, G., McLeod, D. G., Loehrer, P. J., ... & Bueschen, A. J. (1998). Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate [67]. B. Djavan, "PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL," Urology, vol. 54, no. 3, pp. 517–522, 1999. cancer. New England Journal of Medicine, 339(15), 1036-1042.

[68]. K. K. Hodge, J. E. McNeal, M. K. Terris, and T. A. Stamey, "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate," J. Urol., vol. 142, no. 1, pp. 71–75, Jul. 1989.

[69]. B. Tombal, "Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a–T1b prostate cancers." BJU Int., vol. 84, no. 9, pp. 1015–1020, Dec. 1999.

[70]. D. G. Bostwick, "Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999." Arch. Pathol. Lab. Med., vol. 124, no. 7, pp. 995–1000, Jul. 2000.

[71]. L. Egevad, B. Delahunt, J. R. Srigley, and H. Samaratunga, "International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on contemporary grading," pp. 433–435, 2016

[72]. K. M. Patel and V. J. Gnanapragasam, "Novel concepts for risk stratification in prostate cancer," J. Clin. Urol., vol. 9, no. 2 Suppl, pp. 18–23, Dec. 2016

[73]. Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., Cornud F., Haider M.A., Macura K.J., et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016 ; 69 (1) : 16–40

[74]. V. Ravery, Cancer de la prostate. Springer Science & Business Media, 2002.

[75]. O. O. Fanimi, C. M. Asaleye, A. A. Salako, O. O. Ayoola, T. A. Adedeji, and B. M. Idowu, "Transrectal Doppler Sonography of Benign Prostatic Enlargement in Nigerian Men." J. Med. Ultrasound, vol. 27, no. 4, pp. 169–176, 2019

[76]. Cornelis F., Rigou G., Le Bras Y., Coutouly X., Hubrecht R., Yacoub M., et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology* 2013 ; 269 (1) : 159–166.

[77]. F. A. Corica and D. G. Bostwick, "Clinically unsuspected and undetected (clinical stage t0) prostate cancer diagnosed on random needle biopsy," Urology, vol. 53, no. 3, pp. 557–560, Mar. 1999

[78]. Penna, R. R., Brenot-Rossi, I., Salomon, L., & Soulié, M. (2015). Imagerie du cancer de la prostate: IRM et imagerie nucléaire. Progrès en urologie, 25(15), 933-946.

[79]. Lecouvet F.E., Simon M., Tombal B., Jamart J., Vande Berg B.C., Simoni P. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol* 2010 ; 20 (12) : 2973-2982

[80]. Gutzeit A., Doert A., Froehlich J.M., Eckhardt B.P., 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* 2010 ; 39 (4) : 333-343

[81]. 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* 2014 ; 43 (11) : 1503-1513

[82]. H. Fayolle, H. Cristofol, E. Rolland, B. Vayleux, and F. Rezungles, “Utilité de la scintigraphie osseuse chez les patients porteurs d’un cancer de la prostate hors recommandation,” Médecine Nucléaire, vol. 4738, no. 3, pp. 199 YP – 356, May 2015

[83]. O. Cussenot, V. Ravery, and F. Desgrandchamps, “Facteurs pronostiques du cancer de la prostate. Revue de la littérature et perspectives d’avenir” vol. d, pp. 17–30, 1994.

[84]. R. Zelic, “Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study.” Eur. Urol., vol. 77, no. 2, pp. 180–188, Feb. 2020

[85]. I.Dieng, "Cancer de la prostate : profil clinico-biologique et histopathologique dans une population de retraites du secteur privé Sénégalais." 2020.

[86]. M. S. Taddart, "La radiothérapie externe dans le traitement des cancers de la prostate localisés et localement avancés : Expérience du service d'oncologie radiothérapie au CHU Mohammed VI," 2022.

[87]. D. A. DAVORY, "Intérêt du PET SCAN choline dans le bilan d'extension du cancer de la prostate." 2015.

[88]. Poulsen M.H., Petersen H., Hoilund-Carlsen P.F., Jakobsen J.S., Gerke O., Karstoft J., et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F] choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014 ; 114 (6) : 818-823

[89]. Pyka T., Okamoto S., Dahlbender M., Tauber R., Retz M., Heck M., et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 ; 43 (12) : 2114-2121

[90]. Thomas L., Balmus C., Ahmadzadehfar H., Essler M., Strunk H., Bundschuh RA. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between (99m)Tc-Bone-Scintigraphy and [(68)Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017 ; 10 (3) : 68

[91]. Sachpekidis C., Baumer P., Kopka K., Hadaschik B.A., Hohenfellner M., Kopp-Schneider A., et al. ^{68}Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 ; 45 (6) : 904-912

[92]. Schwenck J., Rempp H., Reischl G., Kruck S., Stenzl A., Nikolaou K., et al. Comparison of ^{68}Ga-labelled PSMA-11 and (11)C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017 ; 44 (1) : 92-101

[93]. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J., Tang C., Vela I., Thomas P., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020 ; 395 (10231) : 1208-1216

[94]. Francini E., Gray K.P., Xie W., Shaw G.K., Valenca L., Bernard B., et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018 ; 78 (12) : 889-895.

[95]. Gueye, S. M., Jalloh, M., Labou, I. E., Niang, L., Kane, R., & Ndoye, M. (2004). Profil clinique du cancer de la prostate au Sénégal. African Journal of Urology, 10(3), 203-207.

[96]. ERRACHIKI, "CAP-HR : LES ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES, THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIFS ; EXPÉRIENCE DE HMIMV RABAT (A PROPOS DE 149 CAS)," 2020.

[97]. J. Morote, J. Planas, C. Salvador, C. X. Raventós, R. Catalán, and J. Reventós, "Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy." BJU Int., vol. 103, no. 3, pp. 332–5; discussion 335, Feb. 2009,

[98]. A. D. Desmond, A. J. Arnold, and K. J. Hastie, "Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications," Br. J. Urol., vol. 61, no. 2, pp. 143-145, Feb. 1988

[99]. A. K. Köther, G. W. Alpers, B. Büdenbender, M. Lenhart, M. S. Michel, and M. C. Kriegmair, "Predicting decisional conflict: Anxiety and depression in shared decision making," Patient Educ. Couns., vol. 104, no. 5, pp. 1229-1236, 2021

[100]. Crawford E.D., Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L., Schröder F., Shore N., et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011 ; 186 (3) : 889-897

[101]. Shore N.D., Saad F., Cookson M.S., George D.J., Saltzstein D.R., Tutrone R., et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 382 (23) : 2187-2196

[102]. Davis, I.D.; Martin, A.J.; Stockler, M.R.; Begbie, S.; Chi, K.N.; Chowdhury, S.; Coskinas, X.; Frydenberg, M.; Hague, W.E.; Horvath, L.G.; et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N. Engl. J. Med. 2019, 381, 121-131.

[103]. Armstrong, A.J.; Szmulewitz, R.Z.; Petrylak, D.P.; Holzbeierlein, J.; Villers, A.; Azad, A.; Alcaraz, A.; Alekseev, B.; Iguchi, T.; Shore, N.D.; et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2019.

[104]. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97

[105]. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014

[106]. Smith, M.R.; Saad, F.; Chowdhury, S.; Oudard, S.; Hadaschik, B.A.; Graff, J.N.; Olmos, D.; Mainwaring, P.N.; Lee, J.Y.; Uemura, H.; et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N. Engl. J. Med. 2018, 378, 1408-1418.

[107]. Fizazi, K.; Tran, N.; Fein, L.; Matsubara, N.; Rodriguez-Antolin, A.; Alekseev, B.Y.; Ozguroglu, M.; Ye, D.; Feyerabend, S.; Protheroe, A.; et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019, 20, 686-700.

[108]. James, N.D.; de Bono, J.S.; Spears, M.R.; Clarke, N.W.; Mason, M.D.; Dearnaley, D.P.; Ritchie, A.W.S.; Amos, C.L.; Gilson, C.; Jones, R.J.; et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 338-351.

[109]. Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Chi K.N., Jones R.J., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study *Lancet Oncol* 2012 ; 13 (10) : 983-992

[110]. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., Saad F., Mulders P.F., Sternberg C.N., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone

in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study *Lancet Oncol* 2015 ; 16 (2) : 152-160

[111]. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-746.

[112]. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:149-158.

[113]. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163-1177.

[114]. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12.

[115]. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1513-20.

[116]. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic

Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. J Clin Oncol. 1 oct 2017;35(28):3189-97.

[117]. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2 oct 2010;376(9747):1147-54.

[118]. Eisenberger M., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S., Géczi L., Ford D., Mourey L., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (28) : 3198-3206

[119]. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N., Fizazi K., Tombal B., Wulfing C., et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 (26) : 2506-2518

[120]. Fizazi K, Foulon S, Carles J. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 student with a 2x2 factorial design. Lancet. 2022;399(10336):1695-1707. doi:10.1016/S0140-6736(22)00367-1.

[121]. Smith MR, Hussain M, Saad F. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2022;386:1132-1142. doi:10.1056/NEJMoa2119115.

[122]. J.S. de Bono, K. Fizazi, F. Saad, N. Shore, S.K. Sandhu, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic

castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. Abstract 5118 ; Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v325-v355. 10.1093/annonc/mdz248

[123]. Noel W. Clarke, Andrew J. Armstrong, Antoine Thiery-Vuillemin, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evidence. DOI:https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200043

[124]. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Shapiro JD, Sautois B, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. Clin Cancer Res. 2020 Jun 1 ;26(11):2487-2496. doi: 10.1158/1078- 0432.CCR-20-0394. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32086346; PMCID: PMC8435354.

[125]. Kim N. Chi, Dana E. Rathkopf, Matthew Raymond Smith, Eleni Efstathiou, Gerhardt Attard, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.012 Journal of Clinical Oncology 40, no. 6_suppl (February 20, 2022) 12-12.

[126]. Neeraj Agarwal*,1 , Arun Azad2 , Neal D Shore3 , Joan Carles4 , Andre P Fay5 , Curtis Dunshee6 , Lawrence Ivan Karsh7 , Maria Luisa Paccagnella8 , Nicola Di Santo9 , Mohamed Elmeliegy10 , Xun Lin10, Akos Czibere11 & Karim Fizazi, Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 Phase III study design.

[127]. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363:411—22.

[128]. F. D. Dr Fred Saad, Dr Kim N. Chi, Frcsc. Antonio Finelli, Dr Sebastien J. Hotte, Dr Jonathan Izawa, "Guide de pratique AUC-CUOG 2015 pour la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)." 2015.

[129]. F. Saad, "Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer." J. Natl. Cancer Inst., vol. 96, no. 11, pp. 879–882, Jun. 2004 [130]. K. Fizazi, "Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study," Lancet (London, England), vol. 377, no. 9768, pp. 813–822, Mar. 2011

[131]. Benesova M., Schafer M., Bauder-Wust U., Afshar-Oromieh A., Kratochwil C., Mier W., et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer *J Nucl Med* 2015 ; 56 (6) : 914-920

[132]. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer *N Engl J Med* 2021 ; 385 (12) : 1091-1103

[133]. Boeve L.M.S., Hulshof M., Vis A.N., Zwinderman A.H., Twisk J.W.R., Witjes W.P.J., et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with

concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD Trial *Eur Urol* 2019 ; 75 (3) : 410-418

[134]. Parker C.C., James N.D., Brawley C.D., Clarke N.W., Hoyle A.P., Ali A., et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial *Lancet* 2018 ; 392 (10162) : 2353-2366

[135]. Berry, W R., Laszlo, J., Cox, E.· Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. Cancer, 44 763, 1979

[136]. Wilson, J.M., Kemp, I.W., Stein, G.J.: Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate, Br. J. Urol. 56:391, 1984.

[137]. Harrison, G.S.M.: The prognosis of prostatic cancer in the younger man. Br. J. Urol. 55:315, 1983

[138]. Ernst, D.S., Hanson, J., Venner, P.M. and Uro-oncology group of northern Alberta: Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. J. Urol., 146:372

[139]. Soloway, M.S.: The importance of prognostic factors in advanced prostate cancer. Cancer, 66:1017

[140]. De Voogt, H.J., Suciu. S., Sylvester, R. et al: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer. Results from 2 European Organization for research on treatment of Cancer trials. J. Urol., 141:883

[141]. Emrich, LJ., Priore, R.L., Murphy, G.P., Brady, M.F.: Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. Cancer Res., 45:5173

[142]. Soloway, M.S.: The importance of prognostic factors in advanced prostate cancer. Cancer, 66:1017.

[143]. Kuriyama M, Wang MC, Lee CI. Use of human prostate specific antigen in monitoring prostate cancer. Cancer Res 1981;41:3874 – 6.

[144] Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: A decade of discovery—what we have learned and where we are going. J Urol 1999;162:293–306.

[145]. Killian CS, Yang N, Emrich LJ, et al. Prognostic importance of prostate specific antigen for monitoring patients with stage B2 to D1 prostate cancer. Cancer Res 1985;45:886 –91.

[146]. Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS, et al. Prostate-specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:293–306.

[147]. Schubert J, Kowalik S. The value of prognostic factors in prostatic cancer. Int Urol and Nephrology 1994;26:541–7.

[148]. Cooper, E.H., Armitage, T.G., Robinson, M R.H. et al: Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. Cancer, 66.1025.

[149]. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M. Prostate specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11:607–15.

[150]. Fijikawa K, Sasaki M, Arai Y, et al. Prognostic criteria in patients with prostate cancer: Gleason Score vs. volume weighted mean nuclear volume. Clin Cancer Res 1997;3:613– 8.

[151]. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP). Consensus on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 2005;29:128- 42.

[152]. Berthold DR, Pond G, De Wit R, et al: Association of pain and quality of life (QOL) response with PSA response and survival of patients (pts) with metastatic hormone refractory prostate cancer (mHRPC) treated with docetaxel or mitoxantrone in the TAX-327 study. *J Clin Oncol* 24::221s,2006, (suppl, abstr 4516)

[153]. Armstrong A, Garrett-Mayer ES, Ou Yang YC, et al: A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: A TAX 327 study analysis. *Clin Cancer Res* 13::6396,2007-6403,

[154]. Guijarro A, Hernandez V, de la Morena JM, et al. Influence of the location and number of metastases in the survival of metastatic prostatic cancer patients. Actas Urol Esp 2017;41:226-33.

[155]. Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, et al. Location of Metastases in Contemporary Prostate Cancer Patients Affects Cancer-Specific Mortality. Clin Genitourin Cancer 2018;16:376-84.e1.

[156]. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol 2015;68:325-34.

[157]. N. XU, YP Wu, ZB Ke, XD L et al, Risk factors of developing visceral metastases at diagnosis in prostate cancer patients, Vol 8, No 3, June 29, 2019, doi: 10.21037/tcr.2019.05.31