



HAL
open science

Évaluation clinique et micro-économique du traitement séquentiel du cancer de la prostate résistant à la castration

David Charbit

► **To cite this version:**

David Charbit. Évaluation clinique et micro-économique du traitement séquentiel du cancer de la prostate résistant à la castration. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01683084

HAL Id: dumas-01683084

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01683084v1>

Submitted on 12 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'état

PAR

David CHARBIT

né le 21 décembre 1984 à Bagnolet

présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2015

**EVALUATION CLINIQUE ET MEDICO-ECONOMIQUE DU
TRAITEMENT SEQUENTIEL DU CANCER DE LA PROSTATE
RESISTANT A LA CASTRATION**

Président du jury : Monsieur le Professeur Christian PFISTER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Francois-Xavier NOUHAUD

Membres du jury : Monsieur le Professeur Frederic DI FIORE
Monsieur le Professeur Marc ZERBIB
Monsieur le Docteur Romain CAREMEL

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian PFISTER,

Je me rappelle comme si c'était hier du premier jour où je suis entré dans votre bureau pour discuter de mon orientation professionnelle. Vous avez su entendre mon désir de pratiquer l'urologie à vos côtés, tout en me laissant beaucoup de liberté durant mon internat.

Aujourd'hui, mon cursus d'interne se termine dans des conditions idéales, vous en êtes le principal responsable. Votre encadrement, votre savoir, votre rigueur, vos connaissances, votre dynamisme, votre écoute et votre soutien permanent sont des qualités que j'essayerai d'acquérir et de transmettre à mon tour, tout au long de ma carrière. Vous avez été et vous resterez «mon patron».

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous en remercie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de mon admiration la plus sincère.

A Monsieur le Professeur Marc ZERBIB

Dès le début de l'internat, vous avez été mon premier soutien. Vos conseils ont toujours été justes et avisés. Avoir travaillé à vos côtés en tant qu'interne était une chance tant sur le point humain que chirurgical. Je me rappelle d'une phrase dans votre bureau : «David, dans la vie, il faut faire des paris». Celui d'avoir été et de rester votre élève ne pourra être que gagnant.

Vous me faites l'honneur de m'accueillir en tant que chef de clinique dans votre service et aussi de juger ce travail. Je vous en suis extrêmement reconnaissant. Trouvez dans cette thèse l'expression de ma profonde gratitude et de mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Frederic DI FIORE

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, et je vous en remercie grandement. J'ai particulièrement apprécié votre calme et vos conseils en RCP. Je vous remercie pour la collaboration infaillible entre nos deux services. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez accepter mes remerciements les plus chers.

A Monsieur le Docteur Francois-Xavier NOUHAUD

Tu m'as fais l'honneur de diriger ma thèse. Tu m'as poussé, encadré, aidé et tant supporté pendant la rédaction de ce travail. Ton calme, ta vivacité d'esprit, tes connaissances sont des qualités que tu utilises parfaitement et que j'espère tu auras réussi à me transmettre. Avoir travaillé à tes cotés a été un réel plaisir tant pour ta disponibilité que ton savoir. Je te souhaite d'aller au bout de tes rêves personnels et professionnels. Je sais que tu as toutes les capacités pour les atteindre. Sois certain que je te serai toujours reconnaissant.

A Monsieur le Docteur Romain CAREMEL

Tu m'as initié au raisonnement urologique. Tu as été pour moi un moteur. Ton humour, tes connaissances, ton soutien auront tant égayé mes passages dans le service. T'avoir rencontré dès le début de mon internat a été un bonheur et une chance incommensurable. Tu m'as encadré avec obstination et toujours aidé grâce à la pertinence et à la rigueur qui te caractérisent, et tout ça avec le sourire. Nos discussions dans ton bureau sur mon avenir resteront des souvenirs inoubliables.

Ne pas t'avoir dans mon jury de thèse aurait été un non sens.

A mes parents

Merci de m'avoir tant porté et supporté au cours des ces dernières années si particulières. L'amour que je vous porte est malheureusement (et veuillez m'en excuser) parfois inversement proportionnel à ce que je peux vous témoigner.

Maman, l'importance que tu as toujours porté à la droiture, l'honnêteté et la rigueur est entre autre à l'origine de mon désir et de ma vocation pour la médecine; tu es une référence, un métronome; essayer de te ressembler tant sur le point professionnel que personnel sera pour moi un objectif.

Papa, ton regard tendre, ton soutien et ton esprit critique sont un moteur et une source d'encouragement quotidien, un phare pour notre famille.

A mon frère

Malgré les onze années, ton départ peut me rendre triste mais te savoir plus heureux la-bas me reconforte. La distance physique qui nous sépare n'a en rien altéré notre complicité ainsi que l'admiration et l'amour que je te porte. Tu es mon alter-ego, mon complément, mon modèle.

A mes grands parents, Papi et Mami Jo

Papi, je sais toute la fierté que tu me portes. Celle de te voir ce soir, à mes cotés, est pour moi bien plus forte. Mes pensées vont vers Mami.

A Sarah

pour ton soutien et ton amour identiques à ceux d'une soeur

A Eli et Noam

pour votre calme et votre douceur

A mes grands parents Papi et Mami Jacques; à Hélène (Z''L)

Votre absence n'est que physique.

A mes amis de toujours

Antoine, Aurélien, Ben, Gary, John, Karim, Mika, Tom, John

Vous êtes à mes cotés depuis toujours et j'espère que notre complicité durera encore plusieurs décennies. Les souvenirs que nous avons sont éternels. Merci de me supporter au quotidien (il va falloir continuer, vous en reprenez pour au moins 2 ans...)

Au service d'urologie de Rouen

Monsieur le Professeur Grise : Avoir travaillé dans le service que vous avez créé aura été une chance. Je vous remercie de m'avoir transmis votre savoir et votre technique chirurgicale.

Monsieur le Docteur Sibert : vos conseils avisés, votre humour ainsi que votre sérénité sont les clés d'un internat en urologie réussi. Merci pour cette remarque : «David, il n'y a pas que les sentiments, il y a aussi les centimètres»

Aux chefs : **Simon**, pour ta décontraction. **Ismael** et **Athmane**, parfaits cocktails du chef sans impaires qui couvrent mes ratés de drainage de vessie... **Latifa**, pour ta grande gueule et tes coups de gueule. **Jean-Nicolas** avec qui j'aurais particulièrement apprécié travailler.

A **Hubert**, **Mehdi** et **Julien** : Merci pour votre accueil, votre aide, votre gentillesse et toutes ces interventions. Les «vieux internes» m'avaient loué l'ensemble des qualités de votre service, ils ne s'étaient pas trompés. Je sais que j'arriverai chef plus serein grâce à vous.

A mes co-internes et amis :

Emeric (le carriériste) : soutien rouennais du premier au dernier jour de mon internat, merci pour tes conseils si judicieux. Je t'ai déjà dit tout ce que je pensais de toi à ton mariage. On se voit le 2/11 !!!!!!!

Julien D (le bordeline) : pour ton calme, ta vitesse, tes clopes, ton rire. A demain pour ton mariage

John (Mr Parfait) : mon opposé caractériel qui m'a tant soutenu, écouté et supporté. J'aurais tellement apprécié être chef avec toi, ce n'est que partie remise. Tu vas me manquer.

Benoit (l'alc...o) : pour ta force tranquille, ta détente, ta simplicité, ta bonne humeur et pour notre WE @Eurep15. Amuses toi bien avec John.

Alex (Monsieur main gauche) : pour ton humour, les soirées dans notre colloc et ton attitude so CSP+. Je te souhaite le meilleur pour la fin de ton cursus.

Erwann (le Dieppois) : pour ta gentillesse, ton soutien, tes conseils, ton changement de vie si rapide/ta maturité et ta capacité à procrastiner.

Guillaume (Bubuche il parait??!!? j'en aurais rien vu en 5 ans) : pour ta sérénité, merci de n'avoir jamais mis de compétition entre nous.

Nico (Ferti fertiligène) : pour ton compagnonage et tes pensées tellement véreuses pour un père de famille.

Sophie H (MA co-interne d'urologie) : pour ta grande gueule et ton soutien

Anthony (fusion d'Emeric et John) : ça aurait probablement été un plaisir de travailler à tes côtés

A **Carole** (premier coup de coeur), **Laure**, **Claire**, **Salma**, **Walid**.

A l'équipe formidable du bloc opératoire : Francois, Salah, Nathalie X2, Delphine et les autres. Merci pour vos conseils et votre professionnalisme qui reste intact en toute circonstances.

Au service d'urologie de Cochin

Messieurs les Professeurs Peyromaure et Saighi : Merci pour votre accueil si chaleureux au cours de mon passage dans votre service. Travailler à vos côtés a été un plaisir. Vous m'acceptez en tant que chef, collaborer avec vous sera un honneur.

A **Olivier**, merci pour tout...tu m'as tant apporté

A **Evangelos**, pour tes connaissances, ton calme, ta fraternité. Tellement hâte d'être «égal/égal».

A **Nicolas, Paul-louis et Vincent**.

A **Claire** (deuxième coup de coeur), **Salomé** et **Elie**.

A l'unité INSERM U955 Eq 7

Monsieur le Professeur de la Taille : mon destin n'aurait pas été le même sans vous avoir rencontré. Pour votre savoir, votre plaisir d'enseigner et l'attention que vous m'avez portée, je tenais particulièrement à vous remercier.

A toute l'équipe du laboratoire

Aux chirurgiens qui m'ont formé et transmis leur passion

Les Professeurs Bachy, Liard, Michot, Peillon, Plissonnier, Scotte, Tuech,

Les Docteurs Bridoux, Huet, Khalil, Pauliac, Tsilividis, Lefebure; Baste, Bailleux, Benadiba, David, Thomas; Comte; Bokobza; Keilani

A mes co-internes de chirurgie digestive, vasculaire, pédiatrique et d'ailleurs

Sabrina, Rachid, Julien C, Edouard, Laurence, Marie D, Guillaume, Lilian, Marie LB, Iad (dit Iacinte ou Iad Marley), Simon, Potage, Seb LP, Philippe, Max (dit Maxence), Sigo

A celle sans qui rien n'aurait été possible, qui m'a poussé et encourager envers et contre tous à réaliser mes rêves dès le début de mon cursus et grâce à qui, ils se sont exaucés.

Et un jour, finalement...

SOMMAIRE

<u>1 - INTRODUCTION</u>	1
1.1 - Rationnel.....	1
1.2 - Généralités sur la cancer de la prostate.....	3
<u>1.2.1 - Facteurs de risque</u>	3
<u>1.2.2 - Classifications TNM et pronostique du cancer de la prostate</u>	4
<u>1.2.3 - Dépistage du cancer de la prostate</u>	5
<u>1.2.4 - Diagnostique du cancer de la prostate par les biopsies</u>	7
<u>1.2.5 - Place de l'IRM pour le dépistage du cancer de la prostate</u>	7
<u>1.2.6 - Bilan d'extension du cancer de la prostate</u>	8
1.3 - Prise en charge du cancer de prostate localisé et métastatique.....	9
<u>1.3.1 - Traitement du cancer de prostate localisé</u>	9
<u>1.3.2 - Traitement du cancer de prostate métastatique</u>	13
1.4 - Le phénomène de la résistance à la castration.....	14
<u>1.4.1 - Définition de la résistance à la castration</u>	14
<u>1.4.2 - Mécanismes de la résistance à la castration</u>	15
1.5 - Prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration.....	19
<u>1.5.1 - Docetaxel</u>	19
<u>1.5.2 - Cabazitaxel</u>	20
<u>1.5.3 - Acétate d'Abiratérone</u>	20
<u>1.5.4 - Enzalutamide</u>	21
1.6 - Connaissances actuelles sur les séquences thérapeutiques du cancer de prostate résistant à la castration.....	23
<u>2 - OBJECTIFS</u>	29

<u>3 - MATERIELS ET METHODES</u>	30
3.1 - Population et traitements de l'étude.....	30
3.2 - Recueil des données.....	30
3.3 - Etude médico-économique.....	31
3.4 - Analyse statistique.....	32
<u>4 - RESULTATS</u>	33
4.1 - Caractéristiques de la population.....	33
<u>4.1.1 - Lors du diagnostique du cancer de la prostate</u>	33
<u>4.1.2 - Lors du diagnostic du cancer de prostate résistant à la castration</u>	35
4.2 - Séquences de traitements utilisés.....	37
4.3 - Première ligne thérapeutique.....	38
<u>4.3.1 - Survie globale et survie sans progression</u>	38
<u>4.3.2 - Impact de la classe thérapeutique utilisée sur la survie</u>	39
<u>4.3.3 - Impact d'un traitement curatif initial sur la survie</u>	39
<u>4.3.4 - Impact de la durée de la castration initiale sur la survie</u>	40
<u>4.3.5 - Impact de la baisse du PSA sur la survie</u>	41
4.4 - Deuxième ligne thérapeutique.....	43
<u>4.4.1 - Caractéristiques des patients à l'initiation de la deuxième ligne</u>	43
<u>4.4.2 - Survie globale et survie sans progression</u>	44
<u>4.4.3 - Impact de la famille thérapeutique utilisée sur la survie</u>	45
<u>4.4.4 - Impact d'un traitement curatif initial sur la survie</u>	45
<u>4.4.5 - Impact de la durée de la castration initiale sur la survie</u>	45
<u>4.4.6 - Impact de la baisse du PSA sur la survie</u>	46

4.5 - Résultats sur le mode séquentiel après deux traitements.....	47
<u>4.5.1 - Impact de la première ligne sur la réponse biologique lors du traitement de deuxième ligne</u>	47
<u>4.5.2 - Comparaison des différentes séquences sur la survie</u>	48
4.6 - Etude descriptive des patients traités par une troisième ligne et quatrième ligne thérapeutique.....	49
<u>4.6.1 - Troisième ligne thérapeutique</u>	49
<u>4.6.2 - Caractéristiques de la quatrième ligne thérapeutique</u>	51
4.7 - Etude du PSA au cours des lignes de traitements.....	53
4.8 - Réponse biologique chez les patients traités par les deux hormonothérapies de nouvelle génération.....	54
4.9 - Coût de la prise en charge directe du cancer de la prostate résistant à la castration.....	55
<u>4.9.1 - Coût spécifique par ligne et par type de traitement</u>	55
<u>4.9.2 - Coût global</u>	57
<u>5 - DISCUSSION</u>	59
5.1 - Durées des survies.....	59
<u>5.1.1 - Première ligne</u>	59
<u>5.1.2 - Deuxième ligne</u>	61
<u>5.1.3 - Troisième ligne</u>	62
5.2 - Efficacité sur la réponse biologique.....	63
<u>5.2.1 - Efficacité de la première ligne sur la réponse biologique</u>	63
<u>5.2.2 - Efficacité de la deuxième ligne sur la réponse biologique</u>	63
<u>5.2.3 - Efficacité de la troisième ligne sur la réponse biologique</u>	64
<u>5.2.4 - Réponse biologique chez les patients traités par les deux hormonothérapies de nouvelle génération</u>	64

5.3 - Facteurs pronostiques sur la survie.....	65
<u>5.3.1 - Traitement initial</u>	65
<u>5.3.2 - Evolution du PSA</u>	66
5.4 - Coût direct du traitement.....	67
5.5 - Arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique du cancer de prostate résistant à la castration.....	69
<u>6 - CONCLUSION</u>	72
<u>7 - REFERENCES</u>	73

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acétate d'abiratérone©
AFU : Association Française d'Urologie
AR-V7 : Variant d'épissage 7 de l'ARN messager du RA
BP : Biopsies de prostate
CAD : Dollar canadien
CaP : Cancer de la prostate
CBZ : Cabazitaxel©
CPRC : Cancer de la prostate résistant à la castration
CYP-17 : Cytochrome P17
DTB : Distilbéne©
DTX : Docetaxel©
EAU : European Association of Urology
EDT : Endothéline A©
ENZ : Enzalutamide©
HIFU : Ultra-sons focalisés de haute intensité
HNG : Hormonothérapie de nouvelle génération
MTX : Mitoxantrone©
PR : Prostatectomie radicale
PS : Index de Performance de l'OMS
PSA : Antigène spécifique de la prostate
RA : Récepteur aux androgènes
RxT : Radiothérapie externe prostatique
SG : Survie globale
SSP : Survie sans progression
\$: Dollar américain

1 - INTRODUCTION

1.1 - Rationnel

Le cancer de prostate représente le premier cancer solide de l'homme en France avec plus de 50 000 nouveaux cas par an et la deuxième cause de mortalité par cancer **(1,2)**. Son incidence est de 2,14 cas pour 1000 hommes et a fortement augmenté au cours des 10 dernières années. Ceci résulte notamment de différents effets combinés : le vieillissement de la population ainsi que l'amélioration des moyens de dépistage. Le taux de mortalité a quant à lui nettement diminué, d'une part grâce au fait que les CaP sont dans la majorité des cas diagnostiqués à un stade localisé et d'autre part, grâce à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Lorsque le CaP est diagnostiqué à un stade localisé, un traitement curatif ou une surveillance active peuvent être proposés.

En cas de CaP considéré comme avancé (en récurrence ou d'emblée métastatique) le traitement de référence est la suppression androgénique par castration chirurgicale ou chimique. La castration médicale utilise les agonistes de la LH-RH pouvant être associés aux anti-androgènes ou les antagonistes de la LH-RH **(3)**.

Lorsque le CaP devient résistant à la castration, défini par une élévation du dosage sanguin du PSA malgré un blocage androgénique efficace, la chimiothérapie par Docetaxel a montré un gain significatif en terme de survie sans progression biologique et de survie globale comparativement au Mitoxantrone[©] **(4)**.

Depuis quelques années, de nouvelles molécules thérapeutiques ont été mises sur le marché comme l'inhibiteur de la synthèse des androgènes en ciblant l'enzyme CYP-17 (Acétate d'Abiratérone), l'inhibiteur du récepteur aux androgènes (Enzalutamide), une Taxane semi-synthétique de nouvelle génération (Cabazytaxel), ou encore un émetteur d'onde Alpha qui cible les métastases osseuses (Radium-223).

Actuellement, lorsque le diagnostic de cancer de prostate résistant à la castration est posé, l'utilisation du DTX, de l'AA (5) ou de l'ENZ (6) sont les options thérapeutiques autorisées pour prendre en charge cette pathologie en première ligne.

Le CBZ (7) et le Radium-223 (8) sont uniquement des traitements de seconde ligne après l'utilisation du DTX. En France, le Radium-223 n'est actuellement pas remboursé par le système de santé.

En cas de progression en cours de première ligne thérapeutique, il est donc instauré une seconde ligne qui peut être constituée de n'importe lequel des cinq traitements présentés précédemment. Les séquences thérapeutiques sont exposées dans la Figure 1.

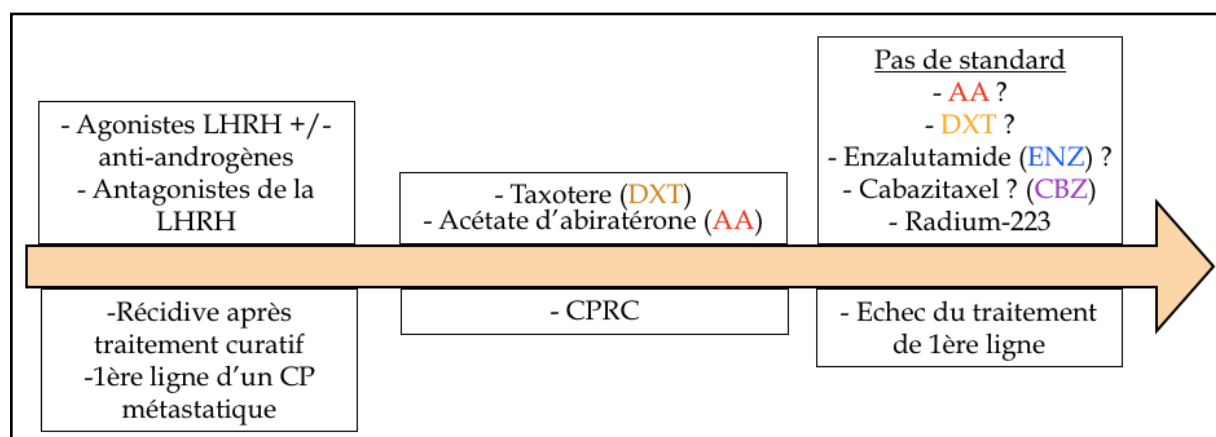


Figure 1: Schématisation de la hiérarchisation de la prise en charge thérapeutique du CaP métastatique et du CPRC

Cependant, la place de ces différentes molécules en terme de séquence ou d'association reste floue et doit donc être définie de manière plus précise.

Nous proposons au travers de ce travail d'étudier la réponse clinico-biologique et le coût médico-économique de ces traitements chez des patients suivis pour un CPRC.

1.2 - Généralités sur le cancer de prostate

1.2.1 - Facteurs de risque

Bien que les facteurs de risque de développer un CaP ne soient actuellement pas bien définis, certains ont été identifiés :

- Age : L'incidence du CaP augmente fortement avec l'âge. Basé sur les données américaines, il est retrouvé une incidence de 0,09 pour 1000 hommes âgés de 40 à 44 ans et de 9 pour 1000 chez les hommes âgés de 70 à 74 ans.
- Héritéité : des études épidémiologiques ont retrouvé que lorsqu'il existait un cas de CaP chez un membre de la famille au premier degré, le risque d'avoir un CaP était doublé. S'il était retrouvé au moins 2 cas, ce risque passait à plus de 5 **(9,10)**.
- Origine géographique : Selon les statistiques épidémiologiques sur le CaP, il est mis en évidence une différence de l'incidence avec des taux élevés aux USA et en Europe du nord (1 pour 1000) et faible en Europe de l'Est (0,2 pour 1000) et en Asie du Sud-est **(11)**.
- Origine ethnique : Une différence d'incidence a été retrouvée dans la population américaine avec un taux 1,6 fois supérieur chez les afro-américains que chez les caucasiens **(12)**.
- Le tabac n' a pas toujours été systématiquement retrouvé comme facteur de risque de développer un CaP. Cependant, une méta-analyse met en évidence que les «gros fumeurs» ont un risque relatif plus important (RR : 1,22, 95% CI = 1,01-1,46) d'avoir un CaP que les «petits fumeurs». Par contre, même si son rôle sur l'incidence n'est pas clairement défini, le tabac est associé à un plus haut risque de mortalité par CaP **(13)**.
- Certains critères définissant le Syndrome métabolique, comme le tour de taille abdominal et l'hypertension artérielle sont associés à un risque significativement plus important de développer un CaP **(14)**.

Actuellement, l'European Association of Urology **(15)** ne recommande pas de modifier son mode de vie pour prévenir le CaP.

1.2.2 - Classifications TNM et pronostique du cancer de la prostate.

1.2.2.1 - Classification TNM (Tableau 1) (16)

Tableau 1 : Classification TNM du cancer de la prostate	
TNM	Statut
Tumeur (T)	T0 : Pas de tumeur retrouvée
	Tx : Tumeur primitive non évaluée
	T1 : Tumeur ni palpable au toucher ni visible en imagerie
	T1a : Tumeur occupant <5% du tissu réséqué avec score de Gleason < 7
	T1b : Tumeur occupant >5% du tissu réséqué ou score de Gleason ≥ 7
	T1c : Tumeur découverte sur les biopsies de prostate pour PSA élevé
	T2 : Tumeur limitée à la prostate
	T2a : Tumeur < 50% d'un lobe
	T2b : Tumeur > 50% d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
	T2c : Tumeur atteignant les 2 lobes
	T3 : Extension au-delà de la capsule
	T3a : Extension extra-capsulaire
	T3b : Extension aux vésicules séminales
	T4 : Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales
Ganglions régionaux (N)	N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale
	Nx : Ganglions régionaux non évalués
	N1 : Atteinte ganglionnaire régionale
Métastases à distance (M)	M0 : Absence de métastase à distance
	Mx : Métastases à distance non évaluées
	M1 : Métastases à distance
	M1a : Atteinte de ganglions non régionaux
	M1b : Atteinte osseuse
	M1c : Autres sites avec ou sans atteintes osseuses

1.2.2.2 - Classification de D'Amico (Tableau 2)

Cette classification évalue les CaP localisés en fonction du niveau de risque de progression. Elle utilise trois critères qui sont le stade T de la classification TNM, le dosage du PSA et le score histo-pronostique de Gleason

Tableau 2 : Classification de D'Amico			
	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Stade clinique	≤ T2a	T2b	≥ T2c
PSA (valeur en ng/ml)	et < 10 ng/ml	ou entre 10-20 ng/ml	ou > 20 ng/ml
Score de Gleason	et < 7	ou 7	ou > 7

1.2.3 - Dépistage du cancer de la prostate

1.2.3.1 - Dosage du PSA

Actuellement, le dépistage du CaP est réalisé de manière individuelle et comporte le toucher rectal et le dosage sanguin du PSA.

Le dosage du PSA dans l'aide au diagnostic précoce n'est plus à démontrer. Cependant, la preuve de son utilité pour réduire la mortalité dans le cadre d'un dépistage systématique et organisé (dépistage de masse) n'a pas été formellement prouvée, raison pour laquelle aucun pays dans le monde n'a mis en place de programme de dépistage comme il en existe par exemple pour le cancer du sein.

Deux études prospectives multi-centriques ont évalué l'intérêt du dosage du PSA pour réduire la mortalité du CaP.

- L'étude européenne ERSPC (17) retrouvait une diminution de la mortalité dans le groupe des patients ayant pris part au dépistage qui s'établissait à 21% après 9 ans de suivi par rapport

au groupe contrôle. Le gain en survie était de 27% si étaient exclus les patients faisant partie du groupe contrôle et n'ayant bénéficié d'aucun dosage du PSA avant l'inclusion.

- L'étude américaine PLCO **(18)** exposait des résultats contradictoires avec l'étude européenne et ne préconisait donc pas un dépistage de CaP. Le taux de mortalité des patients n'était pas différent de manière statistique dans les deux groupes : 3,7 décès pour 10 000 patients dans le groupe dépisté contre 3,4 dans le groupe contrôle (RR = 1,09, 95% IC = 0,8-1,36). Un biais de sélection était présent dans cette étude puisque 34% des patients avaient déjà réalisé au préalable un dosage du PSA et près de 5% avaient eu des biopsies de prostate.

Il a été démontré dans les études ERSCP **(17)** ainsi que PIVOT **(19)** de ne pas poursuivre le dépistage du CaP chez les patients ayant une espérance de vie inférieure à 15 ans.

La poursuite du dépistage du CaP pourrait être définie en fonction d'une donnée : le taux de PSA en fonction de l'âge. En effet, il a été mis en évidence certains groupes à haut risque de développer un CaP qui pourrait être agressif en fonction de l'âge et du PSA : un taux de PSA > 1,1 ng/ml chez les hommes de plus de 45 ans **(20)** et de 2ng/ml chez les patients de plus de 60 ans **(21)**.

Actuellement, les recommandations pour réaliser le dépistage du CaP selon l'EAU **(15)** sont :

- Une information claire sur le dépistage du CaP doit être offerte au patient qui présente un bon état général et ayant plus de 10 ans d'espérance de vie.
- Un dosage du PSA doit être proposé chez les patients à risque de CaP :
 - Homme de plus de 50 ans
 - Homme de plus de 45 ans avec antécédent familial de CaP et/ou d'ethnie africaine
 - Homme de plus de 40 ans avec PSA > 1 ng/ml
 - Homme de plus de 60 ans avec PSA > 2 ng/ml
- Le dosage du PSA doit être réalisé à 2 ans pour les groupes à risques et 8 ans pour les autres
- Le dosage du PSA doit être stoppé pour les hommes ayant une espérance de vie inférieure à 15 ans.

1.2.3.2 - Dosage du PCA3

PCA3 est un gène non codant exprimé par le CaP dont son ARN-m peut être dosé dans les urines après massage prostatique. Un score du rapport de l'ARN-m du *PCA3* et du PSA urinaire supérieur à 35 serait prédictif du CaP sur les BP (16).

1.2.4 - Diagnostique du cancer de la prostate par les biopsies

Actuellement, les biopsies de prostate sont réalisées chez les patients ayant soit un toucher rectal pathologique soit un PSA > 4 ng/ml.

Elles sont réalisées de manière trans-rectale, écho-guidées, sous anesthésie locale et antibioprofylaxie par Fluoroquinolones. Le nombre de carottes prélevées est de 12, réalisant un schéma en sextant selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie (16) : une biopsie niveau médio-lobaire et une latérale, à la base, au milieu et à l'apex de chacun des deux lobes.

Si le résultat s'avère négatif, il est nécessaire de réaliser une seconde série de BP dans les 3 à 6 mois s'il existe :

- une persistance du PSA élevé ou une élévation du PSA
- une anomalie au toucher rectal
- une anomalie histologique sur la première série de type ASAP («*Atypical small acinar proliferation*»)

1.2.5 - Place de l'IRM pour le dépistage du cancer de la prostate

L'intérêt de l'IRM pour le dépistage dans le CaP et avant la réalisation des BP n'est pas clairement défini même si les dernières recommandations européennes ne lui donnent pas de place en première intention.

La sémiologie radiologique retrouve des images en hyposignal T2 avec restriction de diffusion et rehaussement focalisé. L'IRM permet de calculer le score PIRADS qui est une évaluation multi-paramétrique du risque de CaP **(22)**.

Il a été retrouvé à travers de nombreuses études l'intérêt de l'IRM pour détecter avec une forte sensibilité les tumeurs de plus de 2 ml et/ou avec un score de Gleason ≥ 7 **(23)** ainsi que les lésions de la zone antérieure **(24)**.

Lorsque l'IRM est réalisée avant une deuxième série de BP, les prélèvements peuvent être effectués par guidage visuel ou par fusion d'image.

Aux vues de ces résultats, l'objectif futur sera donc de ne plus réaliser des BP systématisées au profit de peu de biopsies qui seront ciblées.

1.2.6 - Bilan d'extension du cancer de la prostate

Les examens d'imagerie jouent un rôle clef dans la prise en charge initiale du CaP. Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, les examens à réaliser dépendent du stade de la maladie et de son risque de progression (cf Classification de D'Amico). En effet, il est précieux de connaître l'atteinte loco-régionale, ganglionnaire et métastatique de la maladie pour proposer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée **(15,16)**

Les examens indiqués en fonction de la classification de D'Amico sont le TDM abdomino-pelvien et l'IRM prostatique pour évaluer le risque d'atteinte ganglionnaire. La scintigraphie osseuse garde sa place dans les recommandations françaises et l'évaluation osseuse doit être menée devant toute symptomatologie.

La place du TEP-choline reste discutée sans être validée par les sociétés savantes : dans la revue d'Evangelista *et al.* **(25)**, sa sensibilité pour la détection d'une atteinte ganglionnaire n'est que de 50 %, mais sa spécificité est de 95 %

Les examens à réaliser, selon les recommandations européennes, en fonction de leurs indications sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Indications des examens complémentaires	
Risque de D'Amico	Examens à réaliser
Faible	Aucun en systématique
Intermédiaire	TDM abdomni-pelvien Scintigraphie osseuse
Elevé	IRM prostatique TDM abdomino-pelvien Scintigraphie osseuse

1.3 - Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate localisé et métastatique.

1.3.1 - Traitement du cancer de prostate localisé

1.3.1.1 - Risque faible selon D'Amico

De nombreuses propositions thérapeutiques avec des résultats en terme de survie similaires sont possibles pour les CaP localisés à faible risque de progression. Nous ne présenterons uniquement les traitements qui font l'objet de recommandations selon l'AFU.

L'approche chirurgicale est en 2015 l'un des traitements de référence dans cette indication pour les hommes de moins de 70 ans. Il consiste en une vésiculo-prostatectomie avec préservation des bandelettes vasculo-nerveuses et sans curage ganglionnaire ilio-obturateur au vu du faible risque d'atteinte ganglionnaire (< 7% selon la revue de Partin et al (26)). Sur une cohorte de plus de 5000 patients (27), la SG était supérieure à 99% à 10 ans.

La radiothérapie conformationnelle prostatique est une des alternatives à la prise en charge chirurgicale. Elle consiste en une irradiation de 76 Gray sur la prostate et le 1/3 médian des vésicules séminales.

La curithérapie par implantation intra-prostatique de grains d'Iode-125 est une autre proposition thérapeutique dans le CaP localisé à faible risque. Son efficacité est similaire à la chirurgie avec une survie spécifique à 10 ans de 99% (28). Il existe des contre-indications à la

réalisation de la curithérapie qui sont : un score international des symptômes prostatiques > 12, un volume prostatique > 50 ml et un antécédent de résection trans-urétrale de prostate.

Les Ultrasons Focalisés à Haute Intensité (HIFU) sont le dernier des traitements curatifs du CaP localisé à faible risque avec un volume prostatique et tumoral limité. Il consiste à entraîner une nécrose de coagulation obtenue par la focalisation des ultra-sons sur la prostate. Dans l'étude de Crouzet *et al.* (29) évaluant l'efficacité de l'HIFU, il était retrouvé une survie sans récurrence biologique de 75% à 7 ans.

L'autre recommandation thérapeutique pour ce type de CaP consiste en la surveillance active. Cette prise en charge a pour objectif de limiter le sur-traitement du CaP peu agressif chez des patients ayant une espérance de vie élevée et permettrait d'éviter un traitement à 2 ans dans 89% des cas (30). L'étude PIVOT (19) comparant la surveillance active chez 367 patients à la PR chez 364, n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de mortalité (Hazard Ratio : 0,88, IC 95%: 0,71 - 1,08; $p = 0,22$) et survie spécifique (Hazard Ratio : 0,63, IC 95%: 0,36 - 1,09; $p = 0,09$)

La surveillance active ne peut être proposée uniquement pour des hommes particulièrement sélectionnés. Cette surveillance active consiste en un examen clinique, biologique et histologique et toute modification de ces résultats fait sortir le patient de ce traitement. Les indications et les modalités de la surveillance active sont exposées dans le Tableau 4 (16).

Tableau 4 : Indications et modalités de la surveillance active	
Indications	
	Risque faible D'Amico
	et critères histologiques : < 3 biopsies positives sur moins de 50% de la carotte
Modalités de surveillance	
	Clinique : Toucher rectal tous les 6 à 12 mois
	Biologique : PSA tous les 3 à 6 mois
	Histologiques : Biopsies de prostate à plus de 3 mois de la première série

1.3.1.2 - Risque intermédiaire selon D'Amico

Pour les CaP de risque intermédiaire, le choix thérapeutique est plus restreint.

La place de la vésiculo-prostatectomie reste entière mais il doit y être associé un curage ganglionnaire pelvien standard voire étendu devant l'augmentation du risque de métastases ganglionnaires (jusqu'à 25% dans la revue de Heidenreich *et al.* (31)) et sans préservation des bandelettes vasculo-nerveuses pour limiter les marges chirurgicales positives. Le curage ganglionnaire pelvien limité n'a pas sa place dans la prise en charge curative du CaP.

La Figure 2 expose les différentes limites anatomiques du curage ganglionnaire dans le CaP.

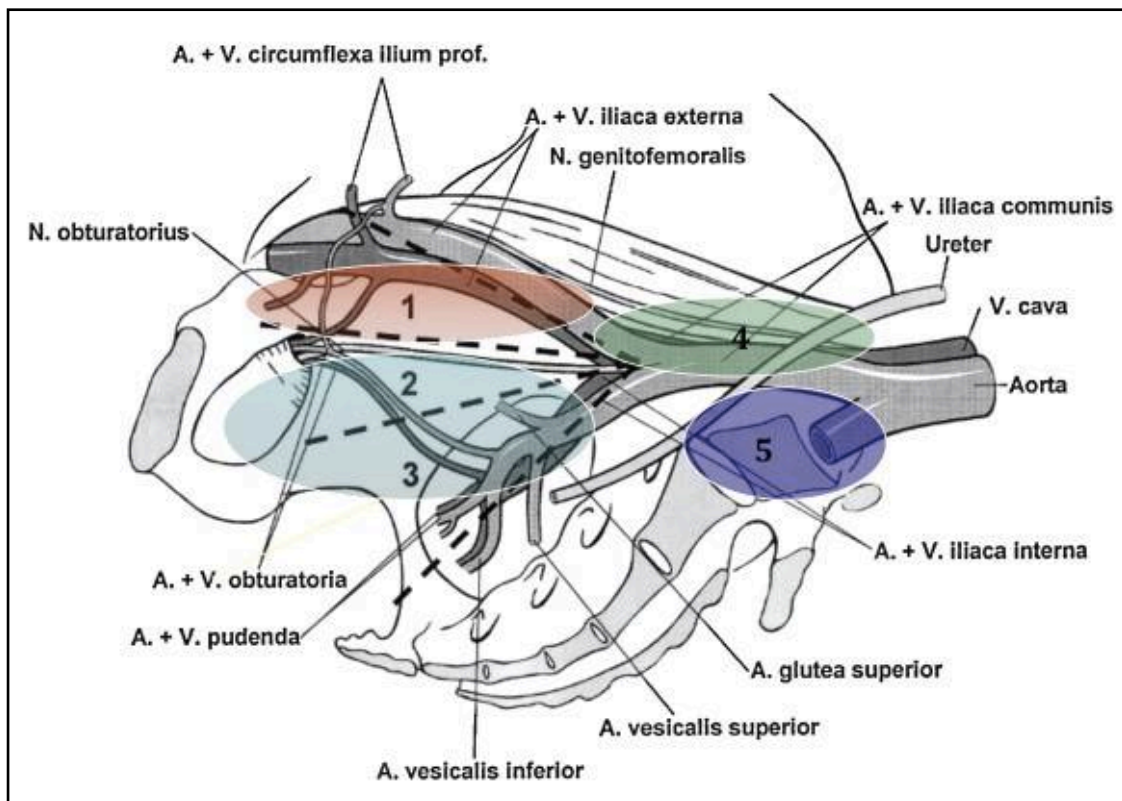


Figure 2 (32) : Limite anatomique du curage ganglionnaire : Aire 1 (rouge) : Curage limité. Aire 1-3 (bleu) : curage standard; Aire 1-4 (vert) : Curage étendu; Aire 1-5 (violet) : Curage super-étendu

La RxT reste une indication thérapeutique dans cette indication mais avec quelques modifications :

- Association à une castration médicamenteuse par hormonothérapie pour une durée de 6 mois
- ou une augmentation des doses à 81 Gray

1.3.1.3 - Risque élevé selon D'Amico

Deux prises en charge sont autorisées dans ce cadre :

La vésiculo-prostatectomie avec curage ganglionnaire pelvien au minimum standard et sans préservation des bandelettes vasculo-nerveuses.

L'association RxT et hormonothérapie pour une durée de 3 ans selon le schéma de Bolla (33) a prouvé son efficacité en comparaison à la RxT exclusive avec des médianes de SG à 10 ans de 58,1% contre 39,8% dans le groupe RxT exclusive.

1.3.2 - Traitement du cancer de prostate métastatique

Du fait de son caractère hormono-dépendant, le traitement de référence du CaP métastatique consiste en la castration, qu'elle soit chirurgicale par la pulpectomie bilatérale ou médicamenteuse par l'utilisation d'hormones entraînant une déprivation androgénique (3).

Le traitement hormonal consiste en un blocage androgénique grâce à l'utilisation d'agoniste de la LH-RH pouvant être complet en associant un anti-androgène. L'autre possibilité thérapeutique est l'utilisation d'antagoniste de la LHRH.

Le contrôle de l'efficacité de ce traitement est le dosage sanguin de la testostérone.

Les effets secondaires de la déprivation androgénique, leur prévention ainsi que leur traitement sont exposés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Effets secondaires de la castration	
Types d'effets secondaires	Prévention et traitements
Sexuels Baisse de la libido Dysfonction érectile	Psychothérapie Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, injections intra-caverneuse
Métabolique Augmentation masse grasse / diminution masse maigre Ostéoporose	Activité physique, régime alimentaire Ostéodensitométrie +/- supplémentation vitamine D
Bouffées de chaleur	Anti-androgène type Acétate de Cyprotérone
Gynécomastie	Radiothérapie externe, inhibiteur de l'aromatase

Récemment, l'utilisation conjointe d'une chimiothérapie par DTX associée à un blocage androgénique a montré un gain significatif en terme de SG. L'étude CHAARTED (34) retrouvait une médiane de SG plus longue de 13,6 mois chez les patients traités par l'association DTX et déprivation androgénique que chez ceux traités uniquement par hormonothérapie (respectivement 57,6 mois et 44 mois; $p < 0,001$). Les résultats préliminaires du bras C de l'étude STEMPED (35) mettaient aussi en évidence l'intérêt d'un traitement combiné en première intention avec un gain de survie de 10 mois (77 mois contre 67 mois pour la SG, $p = 0,003$; 37 mois contre 21 mois pour la «survie sans échec», $p = 0,0000000001$).

Cependant, l'étude française GETUG 15 (36) retrouvait des résultats contradictoires avec les deux études précédentes. La médiane de SG était de 58,9 mois dans le groupe traitement combiné et de 54,2 dans le groupe déprivation androgénique seule ($p = 0,955$).

Au total, l'utilisation concomitante, chez des patients sélectionnés, de la déprivation androgénique associée à une chimiothérapie par DTX aurait donc sa place dans l'arsenal thérapeutique pour traiter le CaP métastatique chimio-naïfs

1.4 - Le phénomène de la résistance à la castration

1.4.1 - Définition de la résistance à la castration

Après une durée de castration allant de 18 à 24 mois (37), un stade de résistance au blocage androgénique apparaît. Sa définition répond à des critères biologiques ou radiologiques selon les recommandations de l'EAU (38) qui sont :

- Progression biologique :
 - 3 augmentations du PSA à au moins 2 semaines d'intervalles
 - Castration efficace (Testostéronémie sanguine $< 0,5$ ng/ml)
 - Progression du PSA malgré les manipulations hormonales

- Avec PSA > 2 ng/ml ou supérieur à plus de 50% par rapport au nadir
 - Progression radiologique
- Apparition d'au moins 2 lésions osseuses
- ou augmentation $\geq 20\%$ de la somme des diamètres des lésions cibles

1.4.2 - Mécanismes de la résistance à la castration

1.4.2.1 - Mécanismes indépendants du récepteur aux androgènes

Ce mécanisme est lié à la dysrégulation de l'apoptose à travers les oncogènes. Par exemple, la régulation de l'intégrité des microtubules peut être un mécanisme où le Bcl-2 peut induire son effet anti-apoptotique. Aussi, il a été retrouvé des mutations plus fréquentes du gène suppresseur de tumeur p53 dans les CPRC.

1.4.2.2 - Mécanismes dépendants du récepteur aux androgènes

Le RA fait partie de la super-famille des récepteurs stéroïdiens. Son poids moléculaire est de 110 kDa et est composé de 6 domaines (Figure 3). Son gène codant se situe sur le chromosome X et comporte 8 exons.

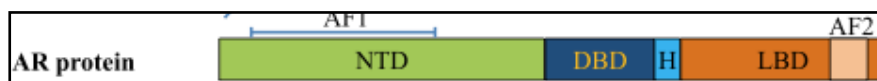


Figure 3: Organisation structurale du RA.

Dans le cadre du CaP, la voie androgénique reste un des facteurs prédominants dans l'apparition de la résistance à la castration. Malgré la déprivation androgénique thérapeutique,

de nouvelles voies moléculaires s'installent pour activer le RA et maintenir un certain taux d'androgènes. Le RA joue donc un rôle prédominant dans les CPRC.

- Rôles du RA

Lors du CPRC, les différentes modifications du RA aboutissent à :

- une augmentation de l'expression de certaines protéines telles que le PSA et d'autres impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire comme FGF8, hPAR1.
- l'acquisition de nouvelles capacités comme celle d'être plus sensible à son ligand ou d'être activé malgré une déprivation androgénique.

Ces mécanismes multiples sont :

- Amplification du gène du RA : le CPRC est associé à une augmentation de l'expression du RA qui est attribuée à une amplification de son gène (39). Mitsiades *et al.* (40) retrouvent aussi une augmentation significative de l'expression de l'ARN messager du RA dans le CaP métastatique par rapport au tissu prostatique sain et à la tumeur primaire
- Mutation du RA : Les différentes mutations du RA sont favorisées par la baisse des androgènes circulants et la présence d'anti-androgènes (41). La résultante de ces modifications est la diminution de la spécificité du RA avec son ligand entraînant son activation par d'autres hormones stéroïdiennes voire des anti-androgènes (42).
- Variants d'épissage : Selon Hu *et al.* (43), il existe 14 variants du RA décrits. Ces variants ont des particularités différentes du RA sauvage telles que : une affinité plus forte au ligand, la capacité d'être affiné à d'autres hormones (oestrogènes) et l'activation indépendante au ligand.
- Modifications post-traductionnelles du RA : Différentes modifications telles que la phosphorylation, la méthylation, la SUMOylation et l'ubiquitination confèrent au RA la capacité d'être actif en absence de son ligand (44). Par exemple, le RA peut être phosphorylé via la protéine du proto-oncogène SRC au niveau de l'acide aminé (45) ou via le récepteur du facteur de croissance EGF par l'intermédiaire d'une MAP kinase au niveau de l'acide aminé S515.

- Interactions avec les co-régulateurs : Certains co-activateurs tels que ARA70 et ARA55, dont l'expression est augmentée dans le CPRC peuvent modifier l'expression du RA ce qui entraîne une augmentation de son activité malgré de faible taux d'androgènes circulants (46).

- Maintien des androgènes intra-tumoraux

La testostérone et la DHT, qui constituent les formes actives des androgènes, contrôlent le développement des caractères sexuels secondaires et le CaP en est dépendant. Sa synthèse est principalement faite par les cellules de Leydig au niveau testiculaire (95%) et dans une nettement plus faible concentration par les glandes surréaliennes. Sa synthèse à partir du cholestérol en passant par le DHEA ainsi que les voies détournées sont décrites dans la Figure 4.

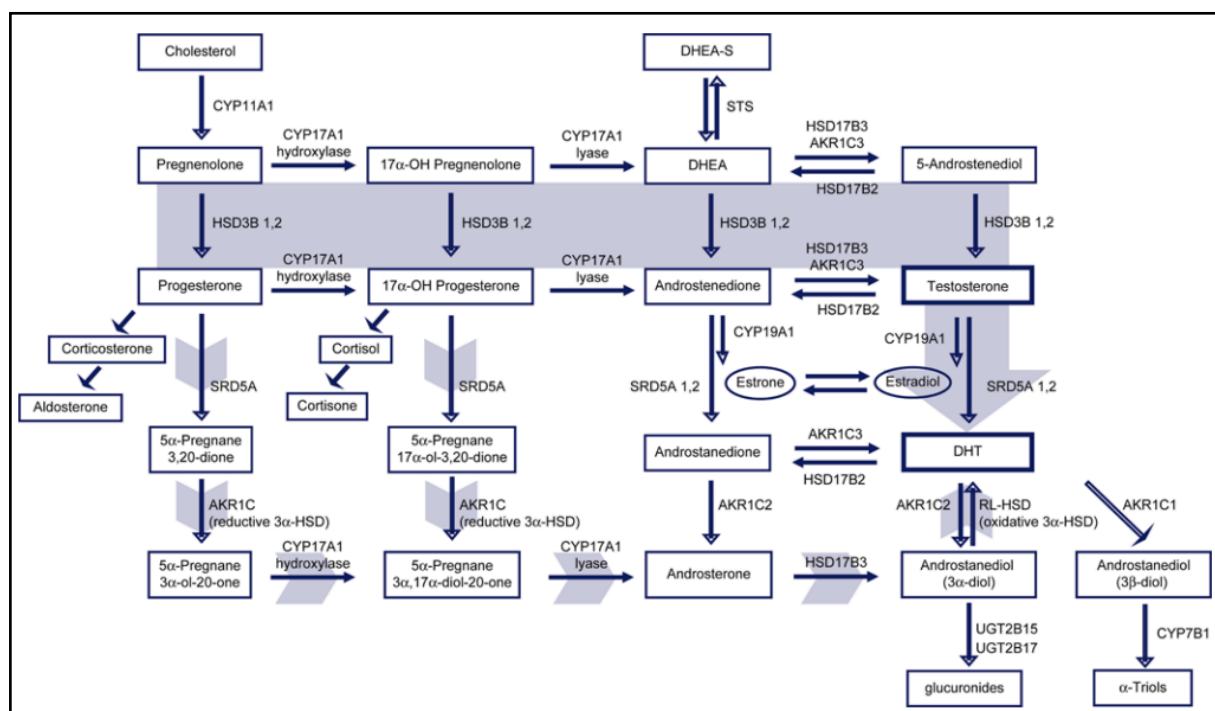


Figure 4 (47) : Voies classiques et détournées de la synthèse des androgènes

L'un des mécanismes impliqué dans la résistance des cellules tumorales à la déprivation androgénique est le maintien du taux d'androgènes intra-prostatique malgré le blocage hormonal. Montgomery *et al.* (48) retrouvaient des taux de testostérone plus importants dans les métastases des CaP castrés que dans le tissu prostatique des CaP non castrés, et ceci de manière significative (Tableau 6).

Tableau 6 : Niveau de testostérone dans les différents tissus de prostate et de métastases		
Type de tissus	Téstostérone ng /gr (95% CI)	DHT ng / gr (95% CI)
Prostate bénigne	0,04 (0,00 - 0,24)	1,92 (1,63 - 2,21)
Cancer de prostate	0,23 (0,03 - 0,44)	2,75 (2,45 - 3,04)
Tissu controle	0,1 (0,00 - 0,26)	0,05 (0,00 - 0,30)
Tissu métastatique	0,74 (0,59 - 0,89)	0,25 (0,00 - 0,50)

L'élévation des taux de testostérone dans les CPRC est due à la capacité des cellules à synthétiser des androgènes via deux voies de synthèse :

- Conversion des androgènes surrénaliens en testostérone : Dans l'étude de Stanbrough M *et al.* (49) qui évaluait 33 tissus provenant d'un CPRC et 22 tissus provenant d'un CaP primaire, il était retrouvé une augmentation significative de l'expression des gènes régulant la synthèse des androgènes tel que le AKR1C3, (aldo-keto reductase family 1 member C3) dont l'enzyme transforme l'Andosténedione surrénalien en testostérone.

- Activation de la stéroïdogénèse intracrine : Une étude évaluant CYP-17 a permis de retrouver une augmentation de son expression par les CPRC, faisant donc suggérer que ces tumeurs ont la possibilité d'utiliser les précurseurs stéroïdiens tels que le Cholestérol, la Prégnenolone et le 17 α hydroxypregnenolone pour la synthèse de la DHEA (50). Aussi, des

voies détournées peuvent être utilisées pour la synthèse de la Testostérone en utilisant les précurseurs tels que la Progestérone et la 17 α -OH Progestérone. Ces précurseurs sont ensuite transformés successivement par l'activité de la CYP17A1 Hydroxylase, de la 5 α -Reductase, de l'AKR1C2 et enfin de la CYP-17 lyase. Puis, une réaction oxydative est nécessaire pour obtenir de la dyhydrotestostérone (47).

1.5 - Prise en charge thérapeutique du cancer de prostate résistant à la castration

La prise en charge médicale du CPRC évolue considérablement depuis quelques années avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques, que ce soit des chimiothérapies intra-veineuses ou des traitements hormonaux per os.

1.5.1 - Docetaxel

Le DTX est un poison du fuseau mitotique ayant comme effet principal de stabiliser les microtubules, bloquant ainsi la mitose et aboutissant à la mort cellulaire.

Dans l'étude princeps de Tannock *et al.* (51), il était retrouvé une amélioration significative de la médiane de SG dans le groupe des patients recevant le DTX pendant 3 semaines (18,9 mois) en comparaison à ceux recevant la Mitoxantrone (16,5 mois). Sur le critère biologique, à savoir une baisse du PSA de plus de 50%, le DTX avait aussi une efficacité significativement plus importante (45% dans le groupe DTX contre 32% dans le groupe Mitoxantrone; $p < 0,001$)

Des études en recherche fondamentale ont démontré que l'action du DTX pouvait aussi être liée à un effet direct sur le PSA et le RA en diminuant son expression et en inhibant la translocation du RA du compartiment cytoplasmique vers le compartiment nucléaire (52,53).

1.5.2 - Cabazitaxel

Le CBZ est une taxane semi-synthétique proche du DTX qui bloque la dépolymérisation et favorise la polymérisation des microtubules, ayant pour objectif de bloquer la division cellulaire. Son mécanisme cible probablement aussi la voie de signalisation des androgènes. Dans l'étude de De Bono *et al.* publiée en 2010 (54), il a été montré que la médiane de survie était améliorée de manière significative dans le groupe CBZ par rapport au groupe Mitoxantrone chez des patients ayant été traités auparavant par une chimiothérapie par DTX (groupe CBZ : 15,1 mois ; groupe Mitoxantrone : 12,7 mois ; $p < 0,001$). Aussi, il était retrouvé une meilleure survie sans progression dans le groupe des patients ayant été traités par CBZ que dans le groupe Mitoxantrone (2,8 mois et 1,4 mois respectivement)

1.5.3 - Acétate d'Abiratérone

L'AA est un inhibiteur de la synthèse de la testostérone via le CYP-17. Son indication thérapeutique actuelle est le CPRC, défini par une ascension du taux du PSA lors de 3 dosages successifs, malgré une castration efficace. La première étude de phase III (55), évaluant l'AA chez des patients ayant déjà bénéficié d'un traitement par DTX a montré une amélioration significative de la médiane de SG (14,8 mois pour l'AA contre 10,9 mois pour groupe placebo; $p < 0,001$), ainsi que des critères de jugements secondaires tels que le temps de progression du PSA, le taux de PSA et la survie sans récurrence.

L'étude plus récente de Ryan *et al.* (56) qui évaluait l'AA chez des patients chimio-naïfs retrouvait respectivement dans le groupe AA et le groupe placebo une médiane de survie non atteinte contre 27,2 mois ($p = 0,01$), et une SSP radiologique de 16,5 mois contre 8,5 mois ($p < 0,001$) (Figure 5). Pour les critères de jugement secondaires (le délai d'instauration d'une chimiothérapie, le temps de progression du PSA ainsi que l'évaluation de l'état général), leurs résultats étaient positifs de manière significative en faveur du groupe AA.

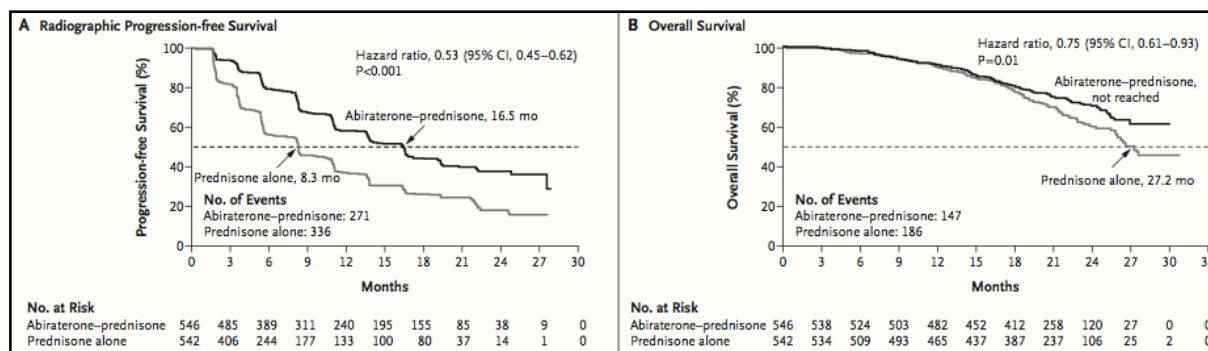


Figure 5 (56): Courbes de Kaplan Meier évaluant l'AA versus Placebo :
A : Survie sans progression radiologique / B : Survie globale

1.5.4 - Enzalutamide

L'ENZ est un anti-androgène de nouvelle génération dont l'affinité au RA est plus forte en comparaison aux anciens anti-androgènes tels que le Bicalutamide© ou l'Acétate de Cyprotérone©. Aussi, cette nouvelle molécule permet d'inhiber la translocation nucléaire du RA, sa liaison à l'ADN et ainsi la transcription de l'ADN et le recrutement de co-activateurs. Ses différentes actions sont représentées dans la Figure 6.

Scher *et al.* ont retrouvé dans l'étude de phase III AFFIRM (57) une amélioration de la SG chez les patients ayant bénéficié d'un traitement par ENZ après échec d'une première ligne de chimiothérapie par DTX en comparaison au groupe Placebo (18,4 mois vs 13,6 mois; $p < 0,001$). La supériorité de l'ENZ a aussi été retrouvée de manière significative pour les critères de jugement secondaires évaluant la SSP biologique et radiologique (temps de progression du PSA, taux de réponse du PSA, survie sans progression radiologique, apparition du premier événement osseux).

Récemment, l'étude PREVAIL (58) dont les critères de jugements principaux étaient la SG et la survie sans récurrence, a trouvé un bénéfice à l'utilisation de l'ENZ versus Placebo chez des patients chimio-naïfs ayant un CPRC. Il était retrouvé une diminution de 81% du risque de progression radiologique et de 21% du risque de mortalité dans le groupe ENZ. Dans le groupe ENZ, la médiane de SG était de 32,4 mois et celle de la SSP radiologique n'était pas atteinte après un suivi moyen de 12 mois (Figure 7).

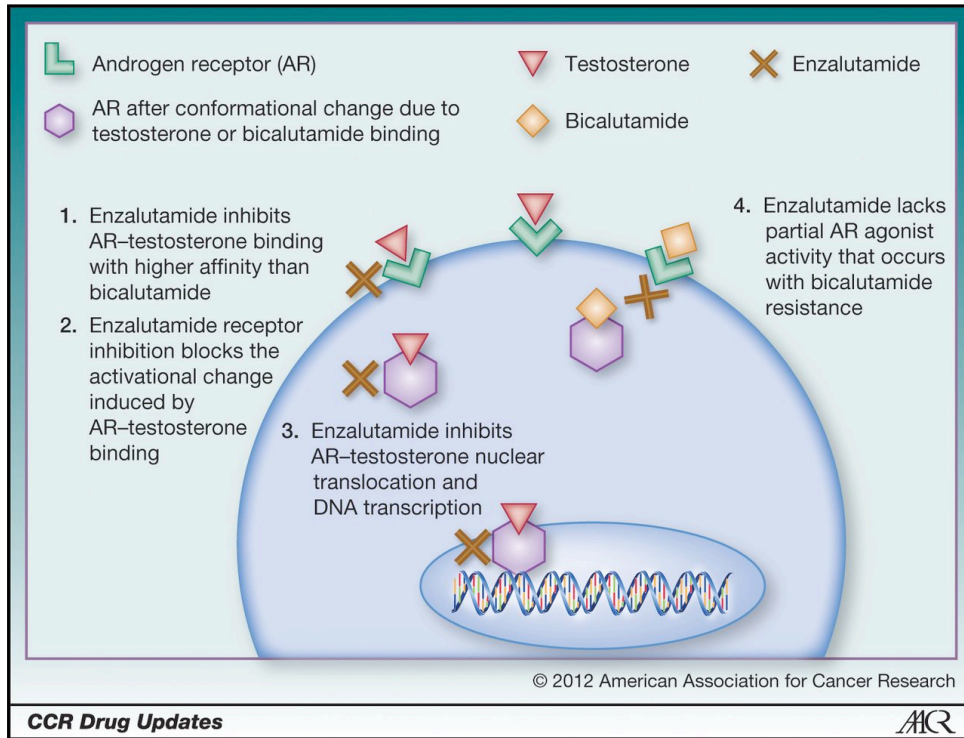


Figure 6 : Exposition des différents modes d'action de l'ENZ

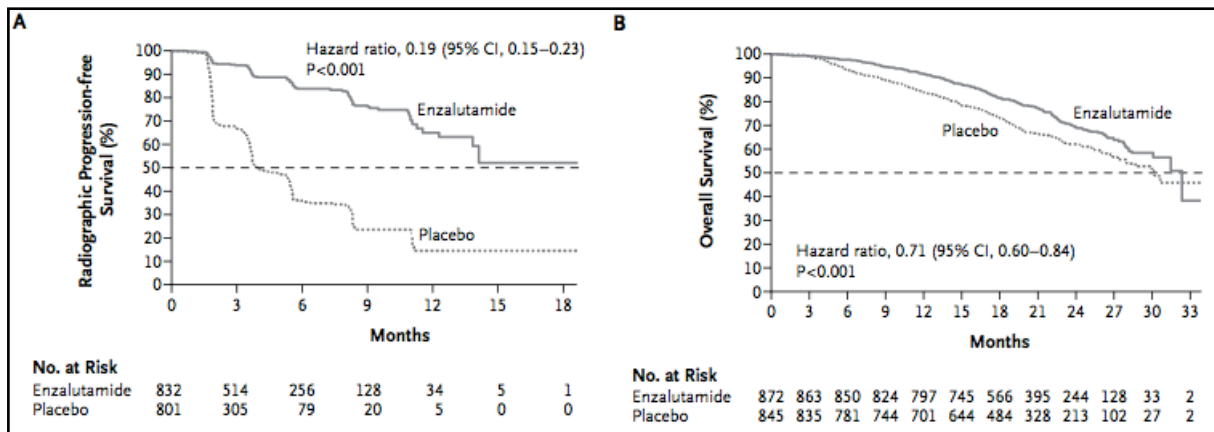


Figure 7 (58): Courbes de Kaplan-Meier évaluant l'ENZ versus le Placebo
 A: Survie sans progression radiologique / B : SG

1.6 - Connaissances actuelles sur les séquences thérapeutiques du cancer de prostate résistant à la castration

L'utilisation de l'AA ou de l'ENZ a augmenté de manière considérable ces dernières années avec l'obtention de l'AMM, dans un premier temps chez des patients ayant bénéficié au préalable d'une chimiothérapie par DTX (55,57) puis chez des patients chimio-naïfs (56,58).

Cette pratique a engendré de multiples interrogations telles que le type de séquence à réaliser, la possibilité d'un traitement par combinaison, le mécanisme de résistance voire le coût de cette prise en charge.

Récemment, des résultats sur l'évaluation de la réponse thérapeutique (clinique par la survie et biologique par le PSA) chez des patients traités par l'ENZ, l'AA ou le CBZ en deuxième, troisième voire quatrième ligne de traitements sont parus. Ces publications ont été faites de manière rétrospective et sur de faibles effectifs. Elles retrouvaient des résultats modestes en comparaison aux études randomisées chez des patients naïfs de toutes hormonothérapies de nouvelle génération (55-58).

Les études évaluant les séquences thérapeutiques avaient comme critères de jugement principal la baisse du PSA par rapport à son taux initial et comme critères de jugement secondaires la médiane de SG et parfois celle de la SSP radiologique.

Les différentes publications évaluant les patients traités par une séquence thérapeutique avec HNG en deuxième ou troisième ligne dans le CPRC sont exposés dans le tableau 7 pour l'ENZ et dans le tableau 8 pour l'AA.

Dans certaines de ces études, les patients avaient bénéficié au préalable d'une chimiothérapie par DTX (55,57) alors que dans les autres, ils étaient naïfs de chimiothérapies par Taxanes (56,58).

De nombreuses études ont publié les résultats de l'efficacité de l'ENZ (59-65) en 3ème intention thérapeutique. En troisième ligne, 17% à 39% des patients avaient une baisse de leur taux de PSA supérieure à 50%. Les médianes SG étaient comprises entre 7 mois et 1 an. Le

tableau 7 reporte les résultats du taux de baisse du PSA de plus de 50% et les médianes de SG chez les patients traités par DTX puis AA puis ENZ ou par ENZ précédés uniquement par AA.

Tableau 7 : Efficacité biologique de l'ENZ en 3ème ou 2ème ligne							
Publications	Revue	Nombre de patients	Age médian	Taux de patients ayant une baisse du PSA > 50% sous ENZ (%)		Médiane de SG (mois)	
				Après DTX et AA	Après AA		
Azad <i>et al.</i> (59)	European urology	47 - 68	70	22,5	25,5	10,6	8,6
Cheng <i>et al.</i> (60)	Prostate cancer	165 - 79	NR	17	18	12,2	NR
Schrader <i>et al.</i> (61)	European urology	35	70	28,6		7,1	
Badrising <i>et al.</i> (62)	Cancer	61	69	21		7,9	
Bianchini <i>et al.</i> (63)	European journal of cancer	39	68	12,8		NR	
Brasso <i>et al.</i> (64)	European urology	137	71	18		8,3	
Thomson <i>et al.</i> (65)	European journal of cancer	23	NR	39,1		8,5	

ENZ : Enzalutamide; DTX : Docetaxel, AA : Acétate d'Abiratérone; NR : Non renseigné; SG : survie globale

Lorsque que l'AA est utilisé en 3ème ligne thérapeutique, après une chimiothérapie par DTX puis une hormonothérapie par ENZ, Noonan *et al.* (66) ainsi que Loriot *et al.* (67) retrouvaient des résultats particulièrement modestes en terme de baisse de PSA et nettement inférieur à ceux obtenus sous ENZ. Respectivement 3% et 8% des patients avaient une diminution de plus de 50% du PSA. Les médianes de SG semblaient similaires sous AA et sous ENZ (Tableau 8).

Il n'existait aucune étude évaluant l' AA après un traitement unique par ENZ puisque ce dernier n'avait obtenu l'AMM que plus tardivement.

Tableau 8 : Efficacité biologique de l' AA en 3ème ligne					
Publications	Revue	Nombre de patients	Age médian	Taux de patients ayant une baisse du PSA > 50% sous AA (%)	Médiane de SG (mois)
				Après DTX et ENZ	
Noonan <i>et al.</i> (66)	Annals of oncology	30	70	3	11,6
Loriot <i>et al.</i> (67)	Annals of oncology	38	71	8	7,2

AA : Acétate d'Abiratérone; DTX : Docetaxel, AA : Acétate d'Abiratérone; SG : Survie globale

Pour l'évaluation des chimiothérapies en 2ème ou 3ème ligne, de nombreuses publications récentes sont parues.

Pour l'étude du DTX, les cohortes étaient systématiquement inférieures à 100 patients et étaient toutes rétrospectives. Actuellement, aucune étude n'a étudié le DTX en 3ème ligne de traitement du CPRC. Les réponses biologiques obtenues dans les différentes études publiées (68-72) sont exposées dans le tableau 9. Dans la minorité des cas, les patients n'étaient pas considérés comme «bon répondeur». Cependant, la majorité des patients avaient une baisse de leur taux de PSA. L'ensemble de ces études évaluaient le DTX après un traitement par AA.

Tableau 9 : Efficacité biologique du DTX en 2ème ligne					
Publications	Revue	Nombre de patients	Age médian	Taux de patients ayant une baisse du PSA > 50% sous DTX (%)	Médiane de SG (mois)
<i>Azad et al. (68)</i>	Prostate	49	71	35	11,6
<i>Mezinski et al. (69)</i>	Annals of oncology	54	71	26	12,5
<i>Suzman et al. (70)</i>	Prostate	31	68	40	NR
<i>Aggarwal et al. (71)</i>	Clinical genitourinary cancer	23	67	48	12,4
<i>Schweizer et al. (72)</i>	European urology	24	65	28	NR
DTX : Docetaxel; NR : Non renseigné; SG : Survie globale					

L'analyse de la réponse au CBZ a été recherché. Quatre études évaluent son intérêt dans la prise en charge séquentielle du traitement du CPRC. Même si les effectifs sont disparates, l'étude de Al Nazouki *et al.* (73) et celle de Pezaro *et al.* (74) retrouvaient des résultats assez similaires et prometteurs en terme de réponse biologique et de SG. Pour ces deux études, le CBZ était utilisé en troisième ligne, après une première par DTX et une deuxième par AA.

L'étude de Wissing *et al.* (75) ne permettait pas de connaître avec précision les patients répondeurs et celle de Caffo *et al.* (76) ne décrivait pas précisément les résultats pour les patients traités par CBZ.

Les résultats des deux études analysables sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité biologique du CBZ en 3ème ligne					
Publications	Revue	Nombre de patients	Age médian	Taux de patients ayant une baisse du PSA > 50%	Médiane de SG (mois)
Al Nazouki <i>et al.</i> (73)	European urology	79	69	35	10,9
Pezaro <i>et al.</i> (74)	European urology	37	70	41	15,8

CBZ : Cabazitaxel, SG : Survie globale

Se posait aussi la question de la résistance aux thérapeutiques. Tout comme apparaît la résistance à la castration aux agonistes ou aux antagonistes de la LH-RH, il apparaît une résistance à ces nouveaux traitements.

Approximativement 20 à 40% des patients ne sont pas répondeurs, en terme de PSA, à ces traitements aux HNG (56,57).

L'ENZ a comme principal objectif thérapeutique d'inhiber la voie du RA, au niveau extra ou intra-cytoplasmique. Il semblerait que l'AA, bien que défini comme un inhibiteur de la cytochrome CYP-17 ait aussi un effet sur la voie du RA. Kim *et al.* (77) ont remarqué une augmentation des minéralocorticoïdes due à l'inhibition du CYP-17 ce qui entraînerait un changement conformationnel du RA. Richards *et al.* (78) ont constaté que l'AA se lie et inhibe le RA.

Devant cette similarité en mode d'action sur le RA, il a été évoqué des phénomènes de résistance croisée aux deux traitements qui pourraient être dus à l'apparition de variants d'épissage du RA.

L'étude publiée par Antonarakis *et al.* (79) montrait que la détection du variant d'épissage 7 de l'ARN messager du RA dans les cellules circulantes tumorales de patients ayant un CPRC pouvait être associée à une résistance à l'AA et à l'ENZ. En effet, parmi les 18 patients traités par AA ou par ENZ et exprimant l'AR-V7, aucun n'avait une baisse du taux de PSA de plus de 50%; un seul patient avait une baisse du PSA mais qui était inférieur à 30%. Récemment, une nouvelle publication d'Antonarakis *et al.* (80) a évalué une population de 37 patients traités initialement par DTX et exprimant ou non l'AR-V7. Il a été démontré que chez les hommes exprimant ce variant d'épissage, le DTX serait plus efficace que l'AA et l'ENZ mais similaire chez les patients ne l'exprimant pas. Ceci laisse donc envisager que la sous-population de patients exprimant l'AR-V7 pourrait être traitée par DTX de manière préférentielle.

2 - OBJECTIFS

L'objectif de notre travail était d'évaluer d'une part la réponse clinico-biologique des patients présentant un CPRC et traités par plusieurs lignes de traitements et d'autre part le coût engendré par ces médicaments.

Axe 1 : Evaluation clinico-biologique

Il correspondait à l'évaluation des différentes médianes de SG et de SSP en fonction des différents traitements utilisés.

Les survies étaient calculées pour la première et seconde ligne thérapeutique.

Il a été recherché si la ligne thérapeutique précédente avait un rôle sur la SG et la SSP de la ligne suivante.

Nous avons évalué la réponse biologique comme facteur sur la SG et la SSP.

Nous avons aussi établi des données sur le traitement séquentiel : rôle de la première ligne sur la réponse biologique de la ligne suivante, différence de survie selon la séquence thérapeutique utilisée.

Axe 2 : Coût médico-économique

L'évaluation du coût du CaP sous hormonothérapie a été étudié ainsi que celui du CPRC sous chimiothérapies par Taxanes ou traitement par HNG.

Ce coût a été calculé selon chaque type de traitement, à chacun des moments de la prise en charge du CaP utilisé. Le coût global ainsi que le coût moyen par patient a également été recherché.

3 - MATERIELS ET METHODES

3.1 - Population et traitements de l'étude

Nous avons inclus dans cette étude rétrospective bi-centrique les patients ayant été traités par au moins deux lignes pour un CPRC de mars 2009 à Janvier 2015. Les centres de recueil étaient : le CHU de Rouen, le CHU de Créteil.

Les traitements prescrits étaient le DTX, l'AA, l'ENZ, le CBZ, le Distillène et l'EndothélineA.

Les posologies initiales des traitements étaient de :

- Pour le DTX : 1 injection intra-veineuse de Taxotere© à la posologie de 75mg/m² par cure, toutes les 3 semaines. Des cycles de 6 injections étaient réalisés. Un schéma *Stop and Go* pouvait être réalisé en fonction de l'efficacité et de la tolérance.
- Pour le CBZ : 1 injection intra-veineuse de Jevtana© à la posologie de 25mg/m² par cure, toutes les 3 semaines. Il était associé une prémedication par corticostéroïdes et anti-histaminiques.
- Pour l' AA : 4 comprimés de 250 mg en une prise quotidienne avec 10 mg de Prednisolone.
- Pour l'ENZ : 4 comprimés de 40 mg en une prise quotidienne.

Selon la tolérance, les posologies pouvaient être réduites, à la discrétion de l'oncologue du patient.

3.2 - Recueil des données

Pour chacun des patients, il a été réalisé un recueil de données rétrospectif comprenant :

- les données démographiques
- les caractéristiques de la tumeur au diagnostic avec la classification TNM et le risque de progression selon la classification de D'Amico

- les modalités initiales de traitement en cas de CaP localisé
- le suivi sous castration chimique : nadir du PSA, PSA tous les 6 mois, durée de l'hormonothérapie (tous les patients avaient un dosage de la testostérone devant toute évolutivité pour vérifier l'efficacité de la castration)
- le suivi sous chacune des lignes de traitement du CPRC :
 - clinique : toxicité induite par le traitement selon les grades de classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 3.0).
 - biologique : PSA initial, puis tous les 3 mois
 - radiologique : évolutivité des volumes cibles selon les critères RECIST au scanner thoraco-abdomino-pelvien

3.3 - Etude médico-économique

Les différents prix commerciaux des traitements étaient ceux retrouvés dans le Vidal© :

- Castration chimique : Il a été établi un traitement moyen mensuel de 110€ en prenant en compte l'Enantone©, le Decapeptyl© et l'Eligard©, Degarelix©, tous analogues de la LHRH.
- DTX : Considérant une surface corporelle moyenne de 1,8m² par patient, chaque patient était traité par 120mg de Taxotere© par cure. Le coût d'une cure était de 407€.
- CBZ : La surface corporelle de chaque patient étant de 1,8m² par patient, chacun était traité par 60 mg de Jevtana© par cure. Le coût d'une cure était donc de 4100€.
- AA : Par mois, le coût du traitement par Zytiga© était de 3500€.
- ENZ : Par mois, le coût du traitement par Xtendi© était de 3274€.

Les coûts engendrés par le DTB, l'EDT, le Mitoxantrone n'ont pas été pris en compte étant donné le faible effectif de patients traités par ces médicaments.

Les autres traitements associés (anti-androgènes, biphosphonates et traitement par Denosumab) ainsi que les hospitalisations et les examens complémentaires n'ont pas été calculé pour évaluer le coût médico-économique.

3.4 - Analyse statistique

Les caractéristiques des patients ont été exprimées en pourcentage ainsi qu'en médiane avec calcul des écarts-types.

Les taux du PSA étaient exprimés selon leur moyenne. Les moyennes étaient comparées selon le test t de Student. Il a été défini comme «bon répondeur» les patients ayant une baisse du taux de PSA supérieur à 50%.

La SG était définie comme le délai entre le début d'une ligne de traitement du CPRC et la date de décès, quelle qu'en soit la cause.

La SSP était définie comme le délai entre l'instauration d'une ligne thérapeutique et son changement, quelle qu'en soit la cause (progression biologique, progression radiologique, mauvaise tolérance thérapeutique).

Les courbes de SG et SSP étaient calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées selon la méthode du Log-Rank.

Les résultats obtenus étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de $p < 0,05$.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statview v5.0©.

4 - RESULTATS

4.1 - Caractéristiques de la population

Un total de 41 patients ont été traités par au moins deux lignes thérapeutiques pour un CPRC dans les CHU de Rouen (Charles Nicolle) et de Créteil (Henri Mondor).

Le suivi médian lorsque le diagnostic de CPRC était posé était de 31 mois [14-106].

Les différentes caractéristiques (cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques) au diagnostic de CaP sont exposées dans le Tableau 11.

Celles sur les données au moment du diagnostic de CPRC le sont dans le tableau 12.

4.1.1 - Lors du diagnostic du cancer de la prostate

L'âge médian au moment du diagnostic du CaP était de 63 ans [40-90]. Initialement, 19 patients (46%) avaient une atteinte métastatique. 21 patients avaient un CaP localisé et 20 patients ont bénéficié d'un traitement curatif initial, soit par PR ou par RxT pouvant être associée ou non à une déprivation androgénique en fonction de la classification de D'Amico : 1 patient avait un risque faible, 8 un risque intermédiaire et 11 un risque élevé.

Les données démographiques sont rapportées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients au du diagnostic de cancer de prostate	
Caractéristiques	Patients
Age médian au diagnostic du CaP (années)	63 [46-90]
PSA initial moyen (ng/ml)	141
Score de Gleason, n (%)	
6-7	17 (41)
> 7	21 (51)
NR	3 (8)
Stadification du CaP initial (n=40)	
CaP localisé : Classification d'Amico, n (%)	21 (52,5)
Faible	1 (2,5)
Intermédiaire	8 (27,5)
Elevé	11 (25)
NR	1 (2,5)
Métastatique d'emblée, n (%)	19 (47,5)
Patient non stadifié	1
Traitement curatif initial (n=20)	
Prostatectomie radicale	13
RxT prostatique	7
CaP : Cancer de prostate; NR : non renseigné	

4.1.2 - Lors du diagnostic du cancer de prostate résistant à la castration

Lors du diagnostic de CPRC, l'âge médian était de 68 ans [53-91] et 80% des patients avaient à ce stade une maladie métastatique.

Les données démographiques des patients au moment du diagnostic du CPRC sont exposées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Caractéristiques des patients au diagnostic de CPRC	
Caractéristiques	Patients
Age médian au diagnostic de CPRC (années)	68 [53-91]
PSA moyen (ng/ml)	108
Durée médiane de l'hormonothérapie initiale (mois)	40 [5-247]
Atteinte métastatique au diagnostic de CPRC, n (%)	
Non métastatique	8 (20)
Métastatique	33 (80)
Ganglionnaire	15 (37)
Osseuse	26 (63)
Viscérale	5 (12)
CPRC : Cancer de prostate résistant à la castration	

Les molécules de traitement utilisées en première ligne du CPRC étaient le DTX pour 21 patients (51,2%), l'AA pour 14 patients (34,1%), le Distilbène pour 3 patients (7,3%), l'ENZ pour 2 patients (4,9%) et l'Endothéline-A (dans le cadre d'un protocole de recherche) pour 1 patient (2,4%).

14 patients ont présenté une toxicité aux différents traitements, et pour 3 patients, cette mauvaise tolérance a entraîné l'arrêt du traitement.

Les caractéristiques de la première ligne thérapeutique sont rapportées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Caractéristiques de la première ligne thérapeutique du CPRC	
Variables	Patients, n (%)
Molécule de première ligne	
Docétaxel	21 (51,2)
Acétate d'Abiratérone	14 (34,1)
Distilbène	3 (7,3)
Enzalutamide	2 (4,9)
Endothéline-A	1 (2,4)
Survie globale médiane (mois)	47
Survie sans progression médiane (mois)	9
Evolution du taux de PSA (n=37)	
Patients présentant une baisse du taux de PSA	27 (73)
Baisse > 50%	20 (54)
Baisse comprise entre 30 et 50%	4 (11)
Baisse < 30%	3 (8)
Patients présentant une hausse du PSA	10 (27)
Toxicité induite par le traitement (n=40)	
Grade 0,1,2	11 (28)
Grade 3,4	3 (8)
Causes d'arrêt de la première ligne	
Progression biologique	38 (92,7)
Progression radiologique	25 (60,9)
Tolérance	3 (7,3)
Mise en place d'une seconde ligne	41 (100)

4.2 - Séquences de traitements utilisée

Treize séquences thérapeutiques ont été proposées aux 41 patients. Leur chronologie est expliquée dans la Figure 8.

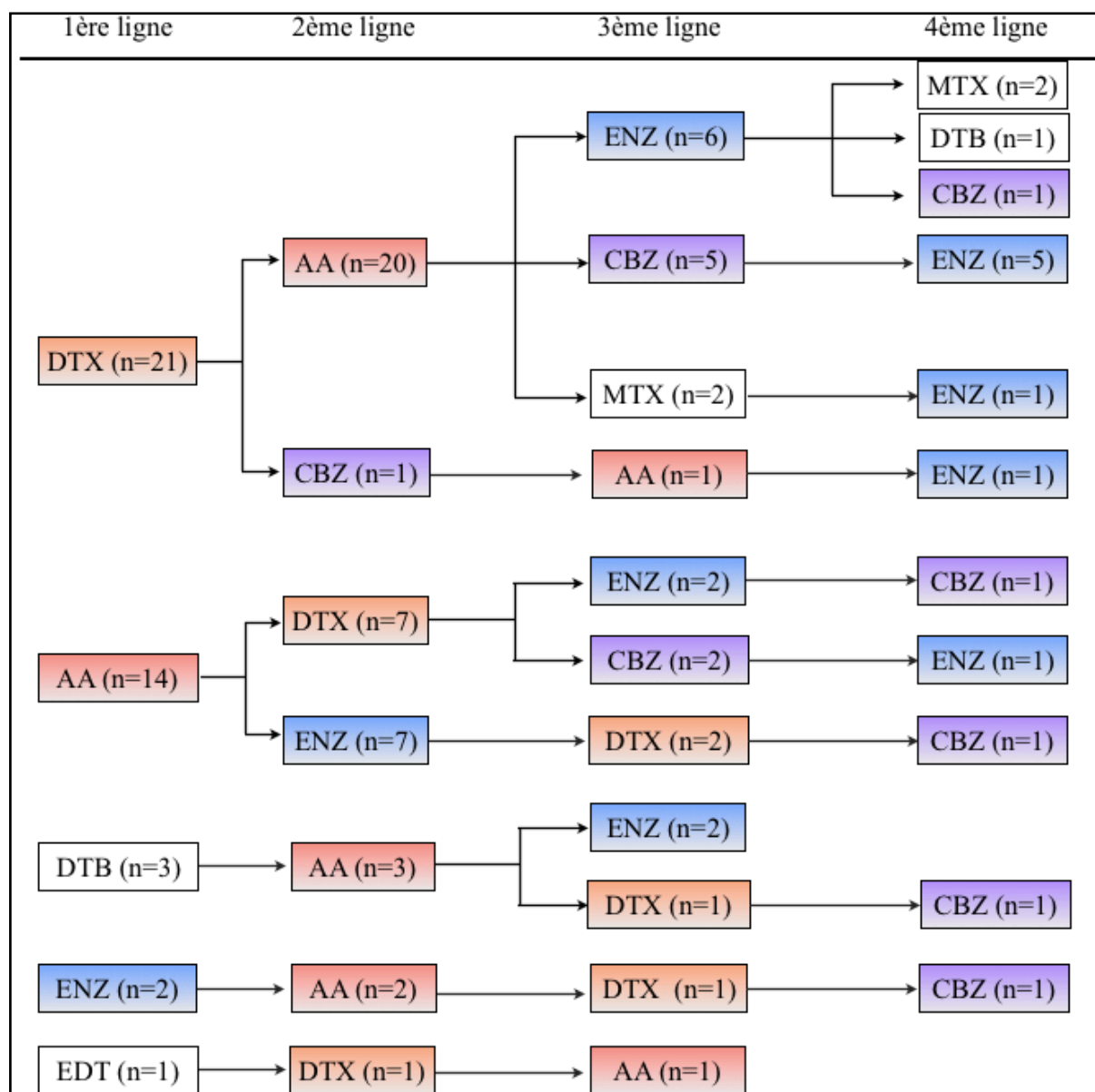


Figure 8 : Modalités des traitements séquentiels
 DTX : Docetaxel; CBZ : Cabazitaxel; AA : Acétate d'Abiratérone;
 ENZ : Enzalutamide; DTB : Distilbène; EDT : Endothéline A

Les trois séquences les plus fréquemment prescrites avec deux lignes étaient : DTX puis AA (n=20), AA puis DTX (n=7) et AA puis ENZ (n=7).

60,9% (n=26) des patients inclus ont bénéficié d'une troisième ligne de traitement et 39% (n=16) d'une quatrième ligne.

4.3 - Première ligne thérapeutique.

4.3.1 - Survie globale survie sans progression (Figure 9)

Les médianes de SG et de SSP biologique ou radiologique étaient de 47 mois et 9 mois respectivement pour les patients traités par une première ligne thérapeutique.

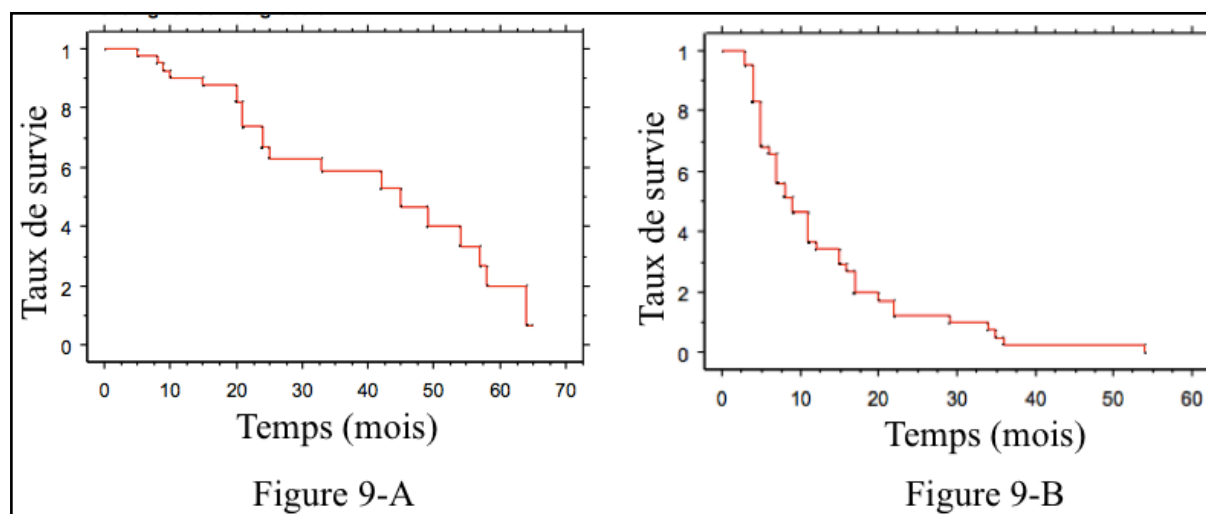


Figure 9 : Courbes de survie globale (Figure A) et de survie sans progression (Figure B) sous la première ligne de traitement

4.3.2 - Impact de la classe thérapeutique utilisée sur la survie

Sur un total de 41 patients, 21 patients ont été traités par une chimiothérapie à base de Taxanes (DTX) et 16 patients ont bénéficié d'un traitement par HNG (14 patients pour l'AA et 2 patients pour l'ENZ).

La médiane de SG était de 49 mois pour les patients traité par DTX et de 33 mois pour ceux sous HNG ($p = 0,52$). La SSP était respectivement de 11 mois contre 7 mois ($p = 0,09$). Il n'y avait donc pas de différence significative sur la survie lorsque le DTX ou les HNG étaient prescrites en première ligne.

4.3.3 - Impact d'un traitement curatif initial local sur la survie

20 patients ont bénéficié initialement d'une prise en charge de leur CaP à visée curative, que ce soit par traitement chirurgical ($n=13$) ou par une RxT pouvant être associée ou non à une castration chimique selon le schéma de Bolla ($n=7$).

La médianes de SG des patients après une première ligne thérapeutique était significativement supérieure chez les patients ayant obtenu un traitement curatif en comparaison à ceux traités par castration seule (57 versus 42 mois; $p = 0,01$). La SSP était aussi améliorée dans le cas d'un traitement local initial avec une durée de 11 mois contre 7 mois ($p = 0,04$). Les courbes de survies sont présentées dans la Figure 10.

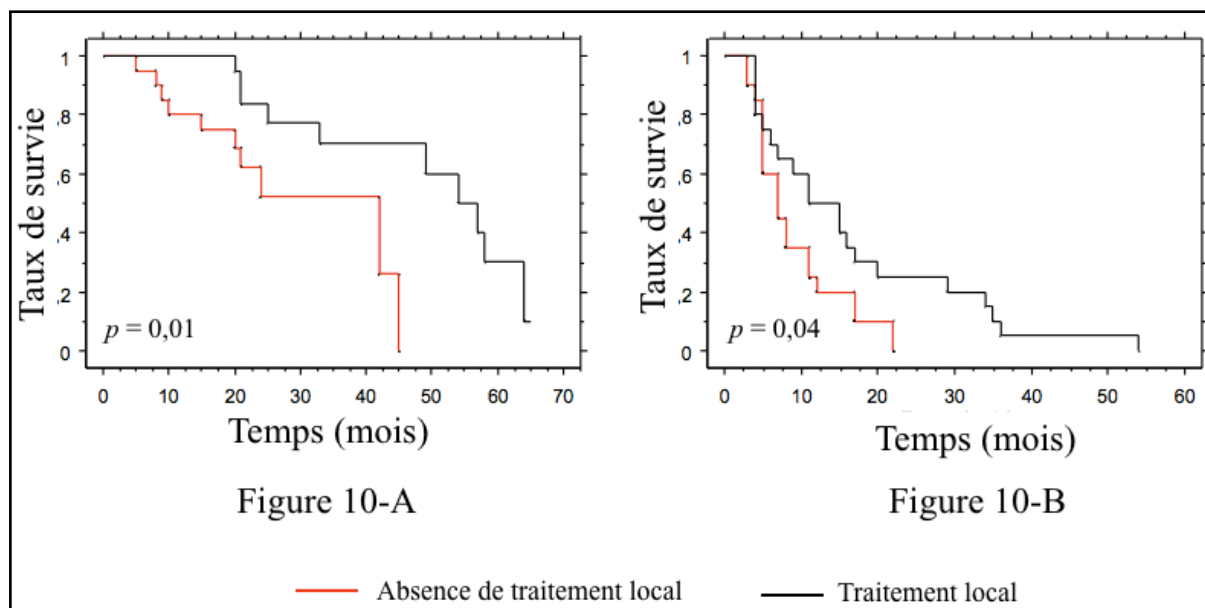


Figure 10 : Courbes de survie globale (Figure A) et survie sans progression(Figure B) sous première ligne thérapeutique selon le traitement initial local

4.3.4 - Impact de la durée de la castration initiale sur la survie

La durée médiane de castration avant la pose du diagnostic de CPRC était de 40 mois.

Les patients ayant une hormonothérapie initiale considérée comme prolongée (> 36 mois) avait une SSP significativement supérieure aux patients ayant eu une castration courte avec des médianes respectivement de 11 versus 7 mois ($p = 0,05$), quel que soit le traitement mis en route par la suite.

Cependant, l'étude en sous-groupe des patient traités en première ligne soit par une HNG ou par une chimiothérapie par Taxane n'a pas permis de retrouver que la durée d'hormonothérapie initiale avant le diagnostic de CPRC avait un impact sur la SG et la SSP. (Tableau 14)

Tableau 14 : Survie des patients sous Taxanes ou hormonothérapies de nouvelle génération en fonction de la durée d'hormonothérapie initiale			
	Hormonothérapie < 36 mois	Hormonothérapie > 36 mois	Seuil de significativité
Traitement par Taxanes			
SG (mois)	45	49	$p = 0,75$
SSP (mois)	15	7	$p = 0,1$
Traitement par HNG			
SG (mois)	33	24	$p = 0,52$
SSP (mois)	4	8	$p = 0,48$
HNG : Hormonothérapies de nouvelle génération; SG : médiane de SG; SSP : médiane de survie sans progression			

4.3.5 - Impact de la baisse du PSA sur la survie

Une baisse du taux de PSA $> 50\%$, entre 30 et 50% et $< 30\%$ a été observé dans respectivement 54% (20/37), 10% (4/37) et 7% (3/37) des cas. Pour 4 patients, ces données n'ont pu être analysées.

Les différentes variations du taux de PSA sont exposées dans la Figure 11.

Parmi les patients traités par DTX, ENZ et AA, 52%, 50% et 36% avaient respectivement une baisse de leur taux de PSA de plus de 50%.

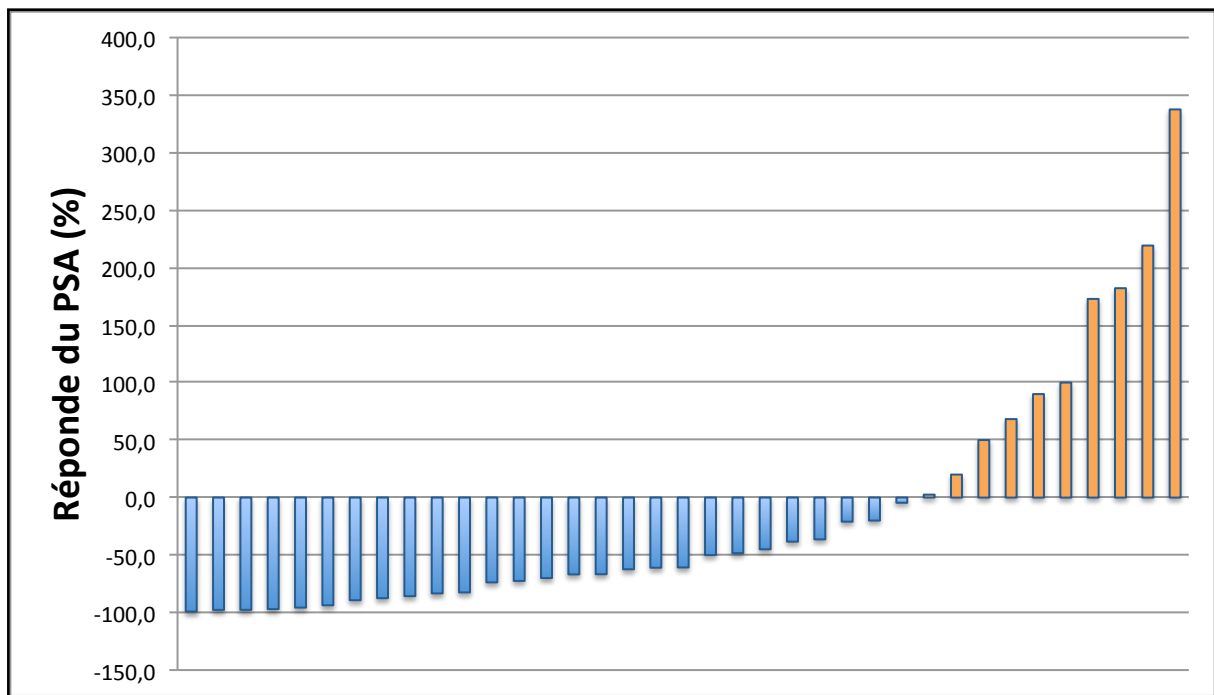


Figure 11 : Histogramme exposant la baisse maximum du PSA sous une première ligne de traitement

La baisse importante du taux de PSA (> 50% du taux initial) avait une répercussion sur la SSP de la première ligne. En effet, il était retrouvé une SSP qui était significativement plus importante dans le sous-groupe des patients ayant eu une baisse du taux du PSA > 50% en comparaison de ceux qui ont eu une baisse plus faible voire une augmentation du PSA (15 mois contre 5 mois respectivement; $p = 0,008$).

Cependant, cette constatation n'a pas été faite pour la SG. Elle était de 45 mois pour les patients considérés comme «bons répondeurs» et de 42 mois pour les autres. (Figure 12)

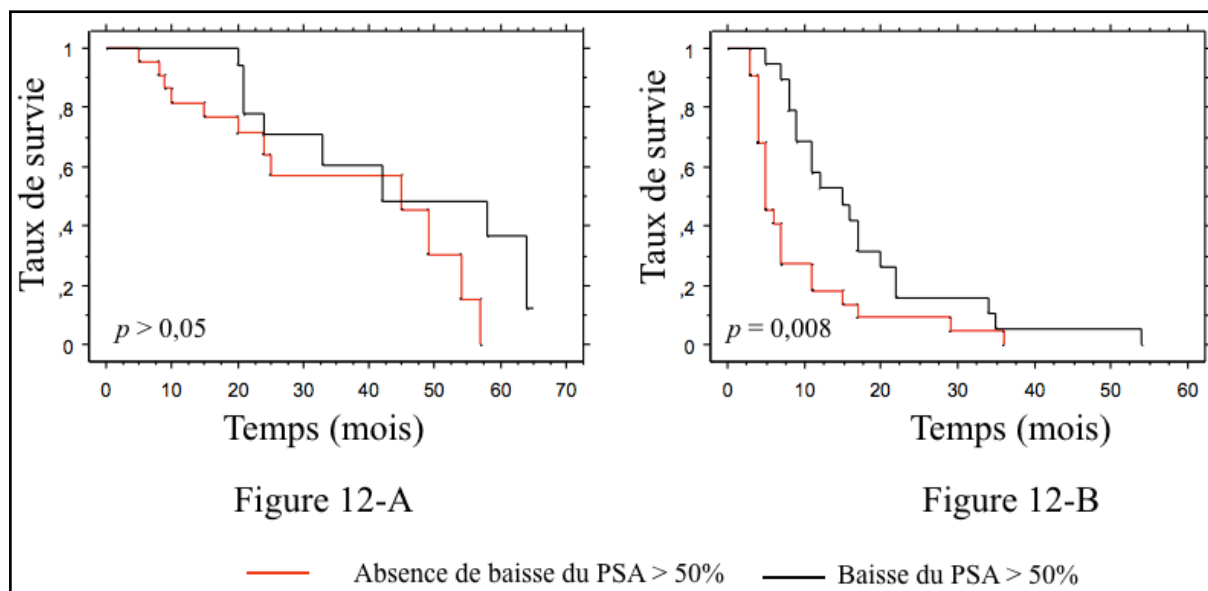


Figure 12 : Courbes de survie globale (Figure A) et survie sans progression(Figure B) sous première ligne thérapeutique selon la baisse du PSA

4.4 - Deuxième ligne thérapeutique

4.4.1 - Caractéristiques des patients à l'initiation de la deuxième ligne

41 patients ont bénéficié d'une deuxième ligne thérapeutique : 32 par une HNG et 9 par une Taxane.

Le suivi médian était de 24 mois [2-72].

Les caractéristiques de cette population sont exposées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Caractéristiques de la deuxième ligne thérapeutique du CPRC	
Variabiles	Patients, n (%)
Molécule de seconde ligne (n=41)	
Acétate d'Abiratéronne	25 (61)
Docetaxel	8 (19,5)
Enzalutamide	7 (17)
Cabazitaxel	1 (2,5)
Survie globale médiane (mois)	21
Survie sans progression médiane (mois)	9
PSA initial moyen (ng/ml)	158,9
Evolution du taux de PSA (n=35)	
Patients présentant une baisse du taux de PSA	27 (77)
> 50% de baisse	20 (57)
Entre 30 et 50% de baisse	4 (11)
< 30% de baisse	3 (9)
Patients présentant une hausse du taux de PSA	8 (23)
Toxicité induite par le traitement (n=37)	
Grade 0,1,2	16 (43)
Grade 3,4	0
Mise en place d'une troisième ligne	25 (61)
Causes de changement de la ligne (n=25)	
Progression biologique	25 (100)
Progression radiologique	17 (68)

4.4.2 - Survie globale et survie sans progression

Les patients traités par une deuxième ligne thérapeutique pour un CPRC avaient une médiane de SG de 21 mois et une médiane de SSP de 9 mois.

4.4.3 - Impact de la classe thérapeutique utilisée sur la survie

La totalité des patients inclus ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne pour la prise en charge de leur CRPC : 25 patients par AA, 8 par DTX, 7 par ENZ et 2 par CBZ.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur la médiane de SG et de la SSP chez les patients traités par Taxanes ou par HNG.

4.4.4 - Impact d'un traitement curatif initial local sur la survie

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative quant à la médiane de SG et de la SSP après une deuxième ligne de traitement chez les patients ayant été traité ou pas par un traitement initial curatif, que ce soit par PR ou RxT.

Pour les patients traités, la médiane de SG était de 28 mois et de 11 mois pour ceux non traités ($p=0,15$).

La médiane de SSP était 13 mois contre 7 mois pour les patients traités initialement ou non ($p=0,11$).

4.4.5 - Impact de la durée de la castration initiale sur la survie

L'évaluation de l'impact de la durée de la castration initiale sur la SG et la SSP de la deuxième ligne a été recherchée.

Lorsque la durée de l'hormonothérapie était supérieure à 36 mois, la médiane de SG était de 21 mois contre 28 mois pour une hormonothérapie inférieure à 36 mois ($p = 0,4$).

Il n'existait pas de différence significative quant à la SSP avec une médiane de 10 mois pour une hormonothérapie longue et de 9 quand celle-ci était courte ($p = 0,98$).

4.4.6 - Impact de la baisse du PSA sur la survie

27 patients traités par une deuxième ligne présentaient une baisse de leur taux de PSA contre 8 qui avaient une augmentation. 6 résultats n'avaient pu être analysés.

Les différents taux de baisse et de hausse de PSA sont exposés dans la figure 13.

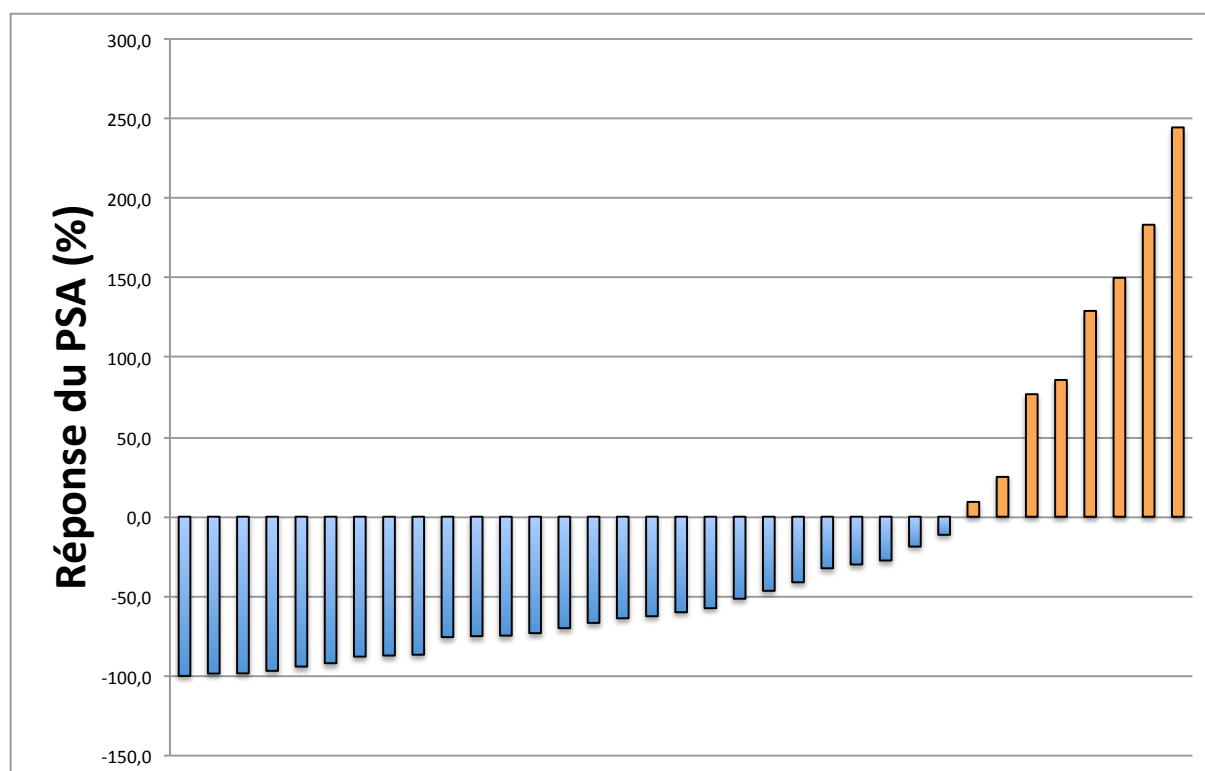


Figure 13 : Histogramme exposant par patient, la baisse maximum du PSA sous une deuxième ligne de traitement

Les patients ayant obtenu un nadir de PSA ayant diminué d'au moins 50% en comparaison au PSA à l'initiation du second traitement ont présenté une meilleure médiane de SG ainsi qu'une meilleure médiane de SSP. Chez les patients considérés comme «bons répondeurs», la médiane de SG était de 34 mois contre 16 mois pour les autres ($p = 0,02$) et de SSP de 13 mois contre 6 ($p = 0,019$). Ces survies sont retrouvées dans le Figure 14.

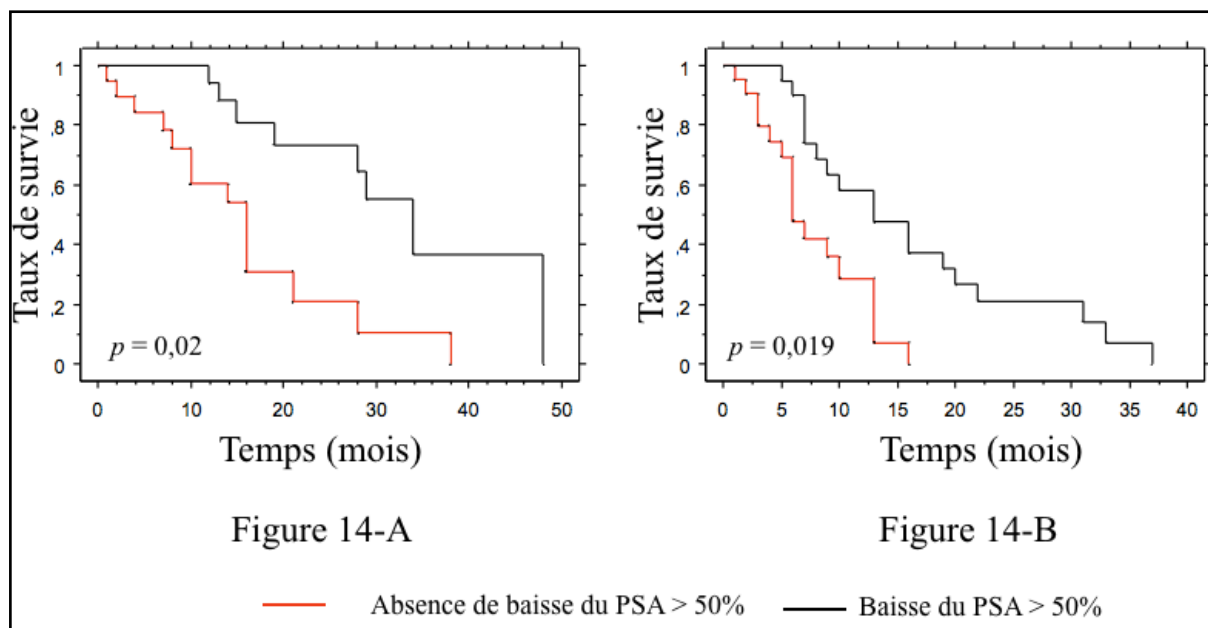


Figure 14 : Courbes de survie globale (Figure A) et survie sans progression(Figure B) sous deuxième ligne thérapeutique selon la baisse du PSA

4.5 - Résultats sur le mode séquentiel après deux traitements

4.5.1 - Impact du traitement de première ligne sur la réponse biologique lors du traitement de deuxième ligne

37 patients ont été traités en première ligne par une Taxane ou une HNG : 21 patients par DTX, 14 patients par AA et 2 patients par ENZ.

Parmi ces 37 patients, il a été retrouvé en deuxième ligne une réponse biologique chez 25 patients et hausse du taux de PSA chez 6 patients (6 résultats n'ont pu être analysés).

18 patients avaient une réponse importante (baisse du taux de PSA > 50%) et 7 avaient une réponse considérée comme modérée (baisse du taux de PSA < 50%).

Lorsque le traitement de première ligne était une Taxane ou une HNG, le taux de patients «bon répondeur» était respectivement de 61% et 54%.

La répartition des différentes variations du PSA en fonction de la famille thérapeutique prescrite en première ligne est exposée dans la Figure 15.

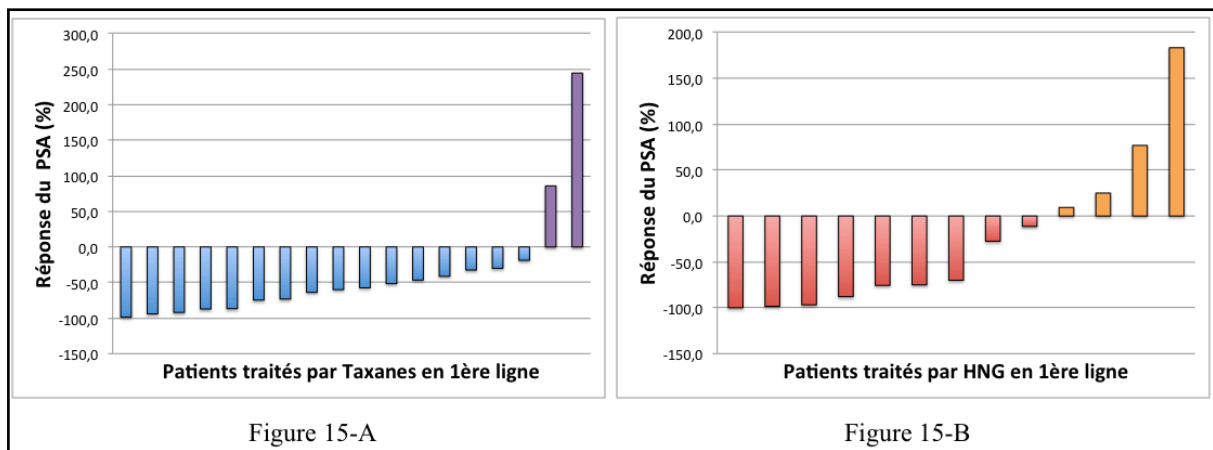


Figure 15 : Histogramme exposant la baisse maximum du PSA au cours du traitement par une 2ème ligne chez des patients traités en 1ère ligne par Taxanes (Figure A) et par HNG (Figure B)

Plus particulièrement, le taux de patients «bon répondeurs» en fonction des 3 séquences les plus utilisées était de:

- 65% pour la séquence DTX puis AA (nombre de patients analysables traités par cette séquence : 17)
- 66% pour la séquence AA puis DTX : (nombre de patients analysables traités par cette séquence : 6)
- 40% pour la séquence AA puis ENZ (nombre de patients analysables traités par cette séquence : 5)

4.5.2 - Comparaison des différentes séquences sur la survie

4.5.2.1 - Hormonothérapies de nouvelle génération et Taxanes

20 patients avaient été traités par séquence de traitement type Taxane puis HNG et 7 l'inverse.

Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les patients traités pas chimiothérapie par Taxanes puis HNG et ceux traités par HNG puis Taxanes en terme de médiane de SG avec respectivement 49 mois et 24 mois ($p = 0,24$).

4.5.2.2 - Séquences les plus fréquemment utilisées

Nous avons calculé les médianes de SG et de SSP des 3 séquences thérapeutiques les plus prescrites dans la population que nous avons étudiée. Les différences entre les séquences en terme de survie n'ont pas été calculées en raison du faible effectif.

Les résultats sont exposés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Survies après deux traitements		
	SG (mois)	SSP (mois)
DTX puis AA (n=20)	28	10
AA puis DTX (n=7)	19	8
AA puis ENZ (n=7)	Non atteinte	7

DTX : Docetaxel; AA : Acétate d'Abiratérone; ENZ : Enzalutamide

4.6 - Etude descriptive des patients traités par une troisième et une quatrième ligne thérapeutique

4.6.1 - Troisième ligne thérapeutique

4.6.1.1 - Caractéristiques démographiques.

25 patients sur les 41 inclus initialement ont pu être traités par une troisième ligne de traitement.

Les deux molécules les plus utilisées étaient l'ENZ pour 40% suivie par le CBZ (28%).

Les médianes de SG et de SSP étaient respectivement de 11 et de 7 mois.

Une réponse biologique était retrouvée chez 13 patients et cette réponse était supérieure à 50% dans la majorité des cas (n=7).

14 patients présentaient une mauvaise tolérance aux traitements mais aucune de grade > 2.

Parmi ces 25 patients, 16 (64%) ont reçu une quatrième et dernière ligne de traitement.

Les données concernant la troisième ligne thérapeutique sont exposées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Caractéristiques de la troisième ligne thérapeutique du CPRC	
Variables	Patients, n (%)
Molécule de troisième ligne (n=25)	
Enzalutamide	10 (40)
Cabazitaxel	7 (28)
Docetaxel	4 (16)
Acétate d'Abiratérone	2 (8)
Mitoxantrone	2 (8)
Suivi médian (mois)	17 [2 - 44]
Survie globale médiane (mois)	11
Survie sans progression médiane (mois)	7
PSA initial moyen (ng/ml)	294,1
Evolution du taux de PSA (n=21)	
Patients présentant une baisse du taux de PSA	13 (62)
Baisse > 50%	7 (33)
Baisse entre 30 et 50%	2 (10)
Baisse < 30%	4 (19)
Patients présentant une hausse du taux de PSA	8 (38)
Toxicité induite par le traitement (n=20)	14 (70)
Grade 0,1,2	14 (70)
Grade 3,4	0
Mise en place d'une quatrième ligne	16 (64)
Causes de changement de la ligne (n=16)	
Progression biologique	16 (100)
Progression radiologique	13 (81,2)

4.6.1.2 - Evaluation de la survie après trois lignes.

La survie des patients ayant bénéficié de la séquence la plus utilisée a été calculée. Cette dernière était constituée du DTX puis de l'AA et enfin de l'ENZ (n=6).

La médiane de SG et la médiane de SSP était respectivement de 8 et 5 mois.

4.6.1.3 - Evaluation de la réponse biologique après trois lignes.

Nous nous sommes intéressés à la troisième ligne thérapeutique la plus utilisée : l'ENZ. 10 patients ont reçu comme traitement l'ENZ à ce stade de la prise en charge du CPRC. Parmi ces patients, nous avons le PSA nadir pour 7. 1 patient avait une baisse de plus de 50%, 2 une baisse entre 30 et 50% et 1 inférieure à 30%. 3 patients n'avaient obtenu aucune réponse biologique.

4.6.2 - Caractéristiques de la quatrième ligne thérapeutique

16 patients parmi les 41 inclus initialement ont pu être traités par une quatrième ligne de traitement. Dans la moitié des cas, les patients ont reçu un traitement par ENZ.

Les médianes de SG et de SSP étaient respectivement de 6 et de 5 mois.

Sur un total de 11 patients analysables, une réponse biologique était retrouvée chez 6 patients. Cette réponse était systématiquement inférieure à 50%.

Les données concernant la quatrième ligne thérapeutique sont exposées dans le tableau 18.

Tableau 18 : Caractéristiques de la quatrième ligne thérapeutique du CPRC	
Variables	Patients, n (%)
Molécule de quatrième ligne (n=16)	
Enzalutamide	8 (50)
Cabazitaxel	5 (31)
Mitoxantrone	2 (12)
Distilbène	1 (6)
Suivi médian (mois)	11 [4-28]
Survie globale médiane (mois)	6
Survie sans progression médiane (mois)	5
PSA initial moyen (ng/ml)	361,3
Evolution du taux de PSA (n=11)	
Patients présentant une baisse du taux de PSA	6 (54)
> 50% de baisse	0
Entre 30 et 50% de baisse	2 (18)
< 30% de baisse	4 (36)
Patients présentant une hausse du taux de PSA	5 (46)

4.7 - Etude du PSA au cours des lignes de traitements

Le PSA moyen (ng/ml) au début de chacune des lignes de traitement du CPRC était de 108, 158, 294 et 361.

Il a été comparé le PSA moyen à l'initiation de chacune des lignes avec celui de la ligne suivante. Malgré l'augmentation du PSA initial moyen à chacune des lignes consécutives, aucune différence statistique n'a été retrouvée. La variation du PSA initial et le seuil de significativité pour la comparaison de chacune des lignes sont décrites dans la Figure 16.

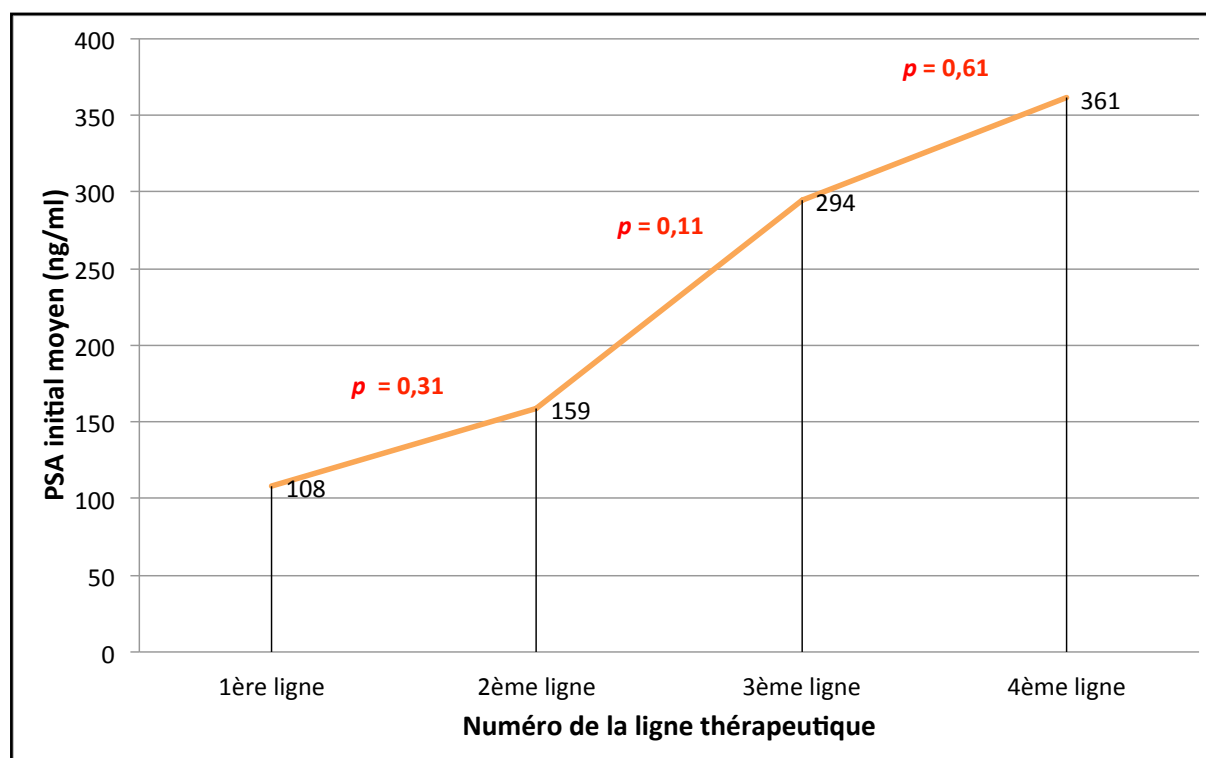


Figure 16 : Evolution du PSA initial à chaque ligne et comparaison statistique

4.8 - Réponse biologique chez les patients traités par les deux hormonothérapies de nouvelle génération

Sur les 41 patients ayant reçu au moins deux traitements pour le CPRC, 27 ont été traités par les 2 HNG. Parmi cet effectif, une analyse du PSA a pu être réalisée pour 20 patients. 16 patients ont répondu d'un point de vue biologique (baisse de leur PSA au cours du traitement par rapport au PSA initial) à n'importe laquelle des 2 thérapeutiques et 4 n'ont répondu à aucune thérapeutique. La répartition des différentes réponses est exposée dans la figure 17.

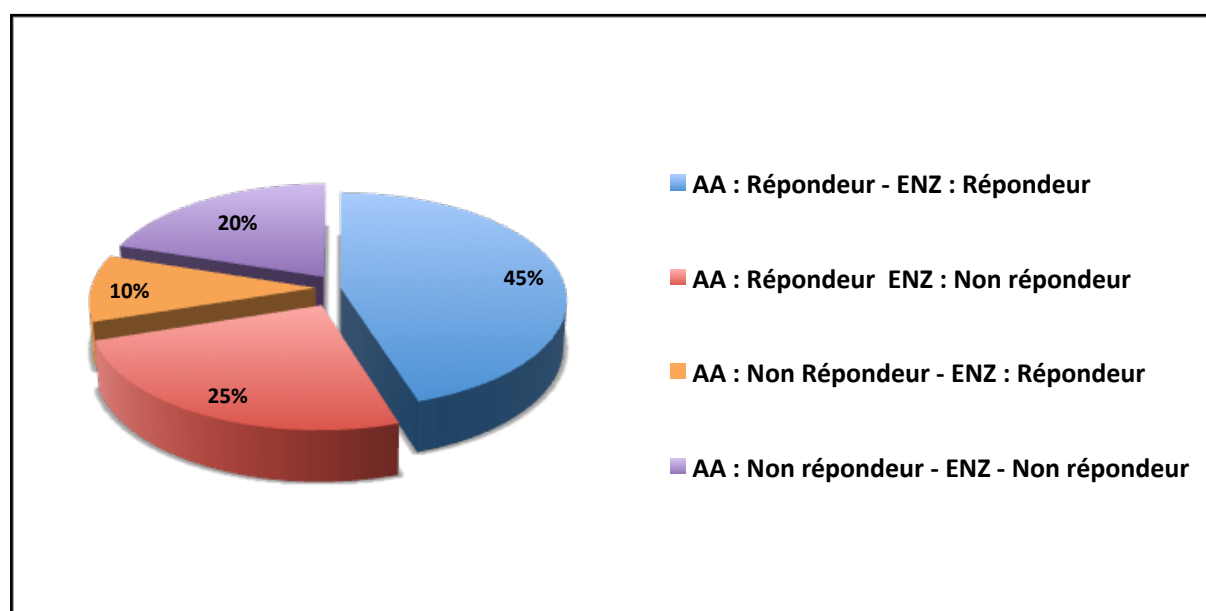


Figure 17 : Répartition du type de réponse biologique des patients ayant été traités par les 2 HNG (n=20)
AA : Acétate d'Abiratérone; ENZ : Enzalutamide

Parmi les 9 patients répondeurs d'un point de vue biologique à l'AA et à l'ENZ, aucun d'entre eux n'était «bon répondeur» sous les deux molécules. Seul 3 patients avaient une baisse du PSA > 30% sous chacune des deux HNG.

4.9 - Coût de la prise en charge directe du cancer de la prostate résistant à la castration

4.9.1 - Coût spécifique par ligne et par type de traitement

4.9.1.1 - Castration chimique.

L'ensemble des patients suivis étaient castrés de manière médicale. Dans l'ensemble des cas, ce traitement était poursuivi pendant la totalité du suivi.

La durée moyenne d'hormonothérapie étant de 78 mois [13-270], le prix de cette thérapeutique par patient était donc de 8595€.

4.9.1.2 - Traitement de première ligne

21 patients étaient traités par DTX avec un nombre moyen de cures de 11 [3-41]. Pour les HNG, 14 patients étaient traités par AA (durée moyenne de traitement de 10 mois [3-22]) et 2 par ENZ (durée moyenne de traitement de 11 mois [4-7]).

Le coût moyen par patient pour le DTX, l'AA et l'ENZ était respectivement de 4 477€, 35 000€ et 36 014€.

4.9.1.3 - Traitement de deuxième ligne

Sur les 41 patients qui ont pu obtenir une deuxième ligne thérapeutique, 25 patients étaient traités par AA, 8 par DTX, 7 par ENZ et 1 par CBZ.

Les différentes informations sur le coût de la deuxième ligne thérapeutique sont résumées dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Coût de la deuxième ligne thérapeutique				
	Nombre de patients	Nombres de cures	Durée moyenne de traitement (mois)	Coût / patient (€)
AA	25		12 [1-33]	42 000
DTX	8	10 [3-30]		4 070
ENZ	7		6 [2-16]	19 644
CBZ	1	4		16 400

AA : Acétate d'Abiratérone; DTX : Docetaxel; ENZ : Enzalutamide; CBZ : Cabazitaxel; € : Euros

4.9.1.4 - Traitement de troisième ligne

Un total de 25 patients ont été traités par une troisième ligne thérapeutique.

Parmi les HNG, 10 patients avaient reçu de l'ENZ et 2 de l'AA pour une durée moyenne de traitement de 9 mois [1-9] et 5 mois [6-11] respectivement. Le coût moyen par patient du traitement était de 31 500€ pour l'AA et de 16 370€ pour l'ENZ.

Parmi les chimiothérapies à base de Taxanes, 7 patients étaient traités par CBZ (nombre moyen de cures : 7 [3-10]), et 4 par DTX (nombre moyen de cures : 6 [1-11]). Le coût moyen par patient était 28 700€ pour le CBZ et de 2 442€ pour le DTX.

4.9.1.5 - Traitement de quatrième ligne

La quatrième ligne thérapeutique comprenait 8 patients sous ENZ et 5 sous CBZ.

La durée moyenne du traitement par ENZ était de 4 mois [1-8] et le nombre moyen de cures sous CBZ était de 7 [3-12].

Le coût moyen du traitement par patient de cette ligne était de 13 096€ pour l'ENZ et de 28 700€ pour le CBZ.

4.9.2 - Coût global

Le coût global, pour notre cohorte, de la prise en charge thérapeutique du CaP par castration chimique ainsi que du CPRC s'élevait à 2 925 660€.

En prenant en compte uniquement les patients traités par les molécules que nous avons évalués, le coût moyen par patient était de 94 385€.

La ligne thérapeutique la plus coûteuse est la deuxième, avec un total de 30 158€ par patient.

Le coût de chaque ligne pour notre cohorte et par patient est exposé dans la Figure 18.

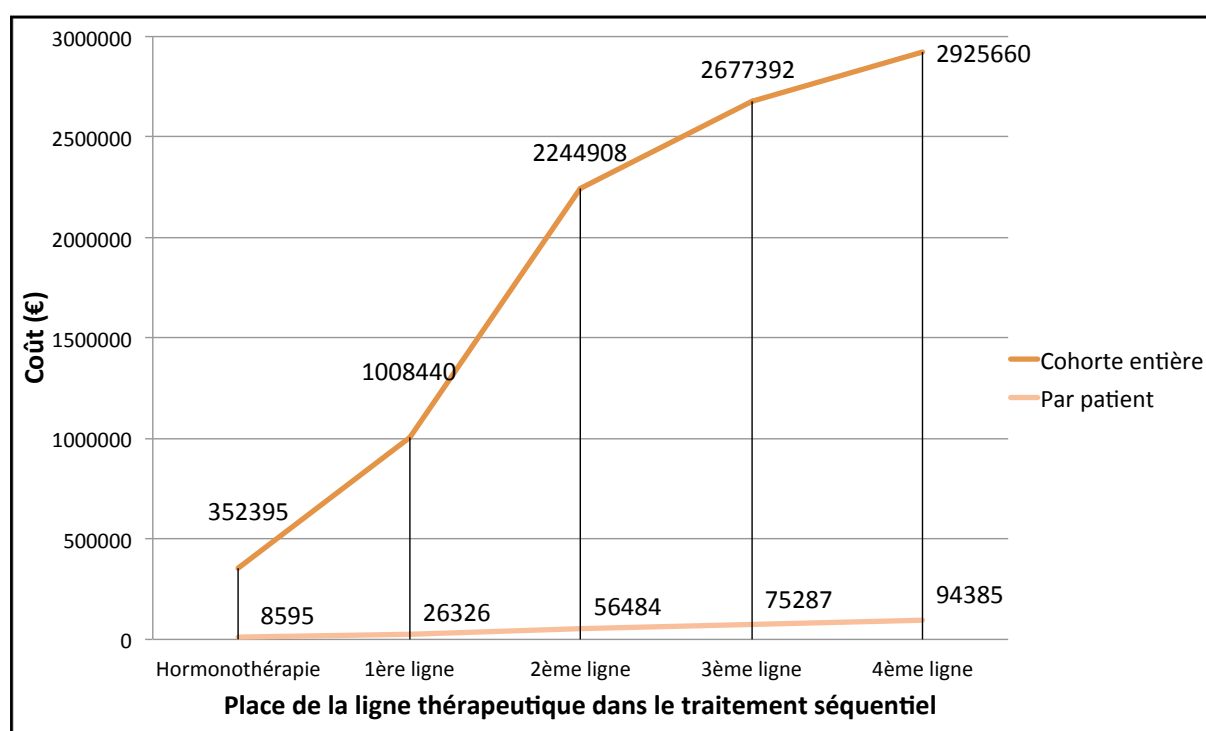


Figure 18 : Coût de chaque ligne thérapeutique dans la prise en charge du CaP et du CPRC.
€ : Euros

La part la plus importante du traitement revenait à l'AA avec une somme de 1 603 000€, suivi par l'ENZ (478 004€), le CBZ (360 800€), la castration chimique (352 395€) et enfin le DTX (131 461€).

La coût de chaque classe thérapeutique par patient en fonction de son utilisation par ligne thérapeutique est exposée dans la Figure 19.

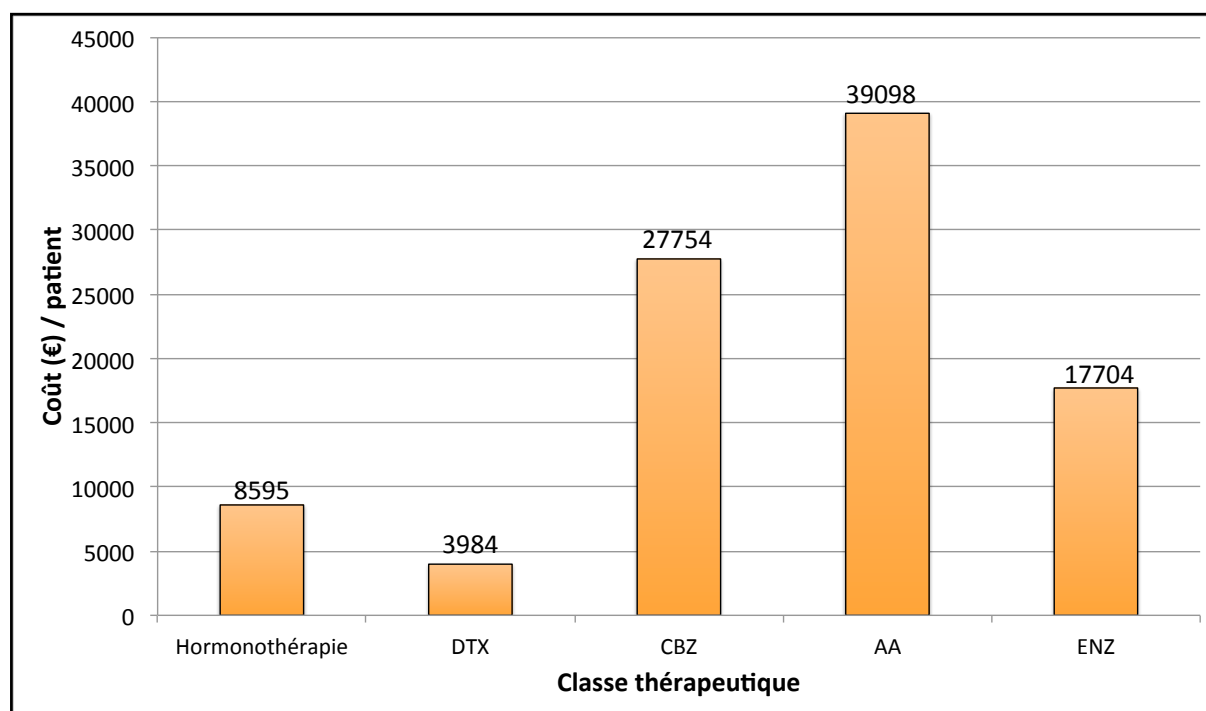


Figure 19 : Coût moyen de chaque molécule thérapeutique dans la prise en charge du CaP et CPRC par patient.
DTX : Docetaxel; CBZ : Cabazitaxel; AA : Acétate d'Abiratérone;
ENZ : Enzalutamide; € : Euros

5 - DISCUSSION

Depuis des décennies, la déplétion androgénique était le traitement de référence du CaP avancé. Ce traitement permettant la baisse des androgènes circulant et ainsi le contrôle de la maladie n'était que temporaire avec l'apparition d'une résistance à la castration dans les 18 à 24 mois (37).

Pendant de nombreuses années, peu de propositions thérapeutiques étaient offertes aux patients ayant un CPRC avec un faible gain d'espérance de vie. L'émergence des chimiothérapies à bases de Taxanes ainsi que des HNG a permis d'améliorer le pronostic avec des médianes de SG allant de 24 à 48 mois.

Dans ce contexte, notre étude rétrospective, bi-centrique permettait d'exposer comment les patients répondaient d'un point de vue carcinologique à la multiplication des traitements du CPRC.

Cette analyse avait aussi pour but d'évaluer le coût de la prise en charge thérapeutique directe d'un CaP avancé jusqu'au décès.

5.1 - Durées des survies

5.1.1 - Première ligne

5.1.1.1 - Docetaxel

Notre étude a retrouvé une médiane de SG pour les patients traités par DTX de 49 mois, bien supérieure à celle retrouvée dans les deux études princeps ayant évalué le DTX en première ligne, en comparaison à MTX : 17,1 mois dans l'étude de Petrilak *et al.* (81) et 18,9 mois dans celle de Tannock *et al* (51).

Les raisons qui pouvaient expliquer cette différence étaient multiples :

- La durée de suivi était nettement plus importante dans notre série avec un suivi médian de 31 mois contre 20,8 mois.
- Dans l'étude de Petrilak *et al.* (**81**) les patients bénéficiaient d'un traitement différent associant le DTX à l'Estramustine qui est une combinaison d'Oestradiol et de Normitogen moutarde.
- Enfin, le traitement post-DTX n'était pas renseigné dans ces deux études. Depuis l'étude de Tannock *et al.* (**51**) en 2004, de nombreuses nouvelles molécules ont été étudiées et ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. En comparaison, les 21 patients que nous avons suivis ont tous pu bénéficier d'une deuxième ligne, 14 d'une troisième et 11 d'une quatrième.

5.1.1.2 - Hormonothérapies de nouvelle génération

La médiane de SG était relativement comparable avec les études évaluant l'AA et l'ENZ en pré-DTX (**56,58**) . Pour rappel, notre médiane de SG pour les patients traités par HNG était de 32 mois.

Les patients inclus dans l'étude COU-AA-302 (**56**) avaient un suivi médian de 22 mois et la médiane de SG n'était pas atteinte. Pour les patients inclus dans l'étude PREVAIL (**58**), la médiane de survie était de 32,4 mois.

Dans notre étude la SSP était définie comme la durée avant toute modification thérapeutique, quelque soit la raison. La médiane de SSP égale à 7 mois dans notre étude était plus courte.

En comparaison, la durée médiane avant d'instaurer une ligne de chimiothérapie était bien plus élevée dans la littérature : 25,2 mois pour les patients traités par AA et 28 mois pour ceux traités par ENZ.

- Une première explication des ces discordances était que le suivi et le nombre d'événements étaient insuffisants dans notre cohorte de petite taille pour permettre une analyse fiable des résultats de SSP.

- Une autre hypothèse était que les critères de changement de lignes comme la hausse du PSA et les critères RECIST radiologiques n'aient pas été identiques entre les études. En effet, dans ces études princeps comme dans la notre, aucune limite n'a été parfaitement définie.

Par contre, les caractéristiques démographiques de la population ne semblaient pas être une explication crédible puisque la répartition des scores de Gleason et les localisations métastatiques étaient environ similaires : 53% de Gleason > 7, localisations métastatiques osseuses dans 63% et viscérales dans 12,5% des cas. A titre comparatif, dans l'étude PREVAIL (**58**), 50% des patients avaient un score de Gleason > 7, 85% avaient une atteinte osseuse et 11,2% une atteinte viscérale.

5.1.2 - Deuxième ligne

Pour les trois séquences les plus fréquemment utilisées (DTX puis AA; AA puis DTX; AA puis ENZ), les médianes de SG étaient respectivement de 28, 19 mois et non atteinte pour la dernière.

Quant aux SSP, elles étaient de 10, 8 et 7 mois.

En comparaison à la littérature, nos résultats se trouvaient être bien plus supérieurs.

Pour les SG :

- L'étude princeps évaluant l'AA en deuxième ligne (**55**) permettait de retrouver une efficacité avec une médiane de SG de 14,8 mois.
- Selon les études rétrospectives analysant le DTX en post-AA (**68-72**) , les médianes de SG se trouvaient être entre 11,6 et 12,5 mois.
- La SG dans l'analyse de Azad *et al.* (**59**) chez des patients chimio-naïfs sur l'ENZ en post-AA était de 8,6 mois.

Pour les SSP :

- Dans l'étude française évaluant les résultats à long terme de l'AA chez des patients traités au préalable par du DTX (**82**) (36,3 mois de suivi), la durée médiane de traitement était de 5,2 mois

- Pour la séquence évaluant l'AA puis le DTX, Mezinski *et al.* (69) retrouvait sur une cohorte de 35 patients une SSP de 4,6 mois.
- Enfin, Azad *et al.* (59) ont trouvé une SSP de 5,3 mois pour les patients traités par AA initialement puis ENZ.

Les résultats entre notre cohorte et les études exposées précédemment sont difficilement comparables. Hormis l'étude COU-AA-301 (55), toutes les évaluations sont rétrospectives et sur de faibles effectifs. Pour notre analyse, la cohorte maximale est de 20 patients.

L'ensemble des résultats ne permettait donc pas de conclure mais il montrait une tendance sur le fait que la séquence DTX puis AA pourrait potentiellement être supérieure.

5.1.3 - Troisième ligne

De très nombreuses études évaluaient la troisième ligne thérapeutique et la majorité d'entre elles jugeaient l'ENZ en troisième ligne après le DTX en première et l'AA en deuxième.

Dans la littérature (59,61,62,65), lorsque les patients étaient exposés à une telle séquence, les médianes de SG variaient entre 7,1 mois et 12,2 mois et la SSP entre 2,8 et 4,6 mois.

Dans notre cohorte, les patients ayant été traités par DTX puis AA puis ENZ étaient les plus nombreux, avec un faible effectif de 6 patients. En comparaison à ces données, les nôtres semblaient plutôt proches avec une médiane de SG et une médiane de SSP qui étaient respectivement de 8 et 5 mois.

Ces résultats semblables pouvaient probablement être expliqués par le fait que les différentes survies se réduisent au fur et à mesure de la progression chronologique de la maladie.

5.2 - Efficacité sur la réponse biologique

5.2.1 - Efficacité de la première ligne sur la réponse biologique.

Dans notre étude, la réponse biologique était disparate en fonction du traitement de première ligne. 52%, 50% et 36% des patients avaient une baisse de leur taux de PSA > 50% quand ils étaient traités respectivement par DTX, ENZ et AA.

Cette réponse biologique était contradictoire avec les résultats obtenus dans la littérature .

Elle était inférieure pour les patients traités par DTX toutes les 3 semaines : 32% **(51)**. Elle était de 48% pour les patients traités de manière hebdomadaire.

Pour les HNG, nos résultats étaient plus faibles que ceux de la littérature. L'étude PREVAIL **(58)** retrouvait un taux de 78% de patients ayant une baisse majeure de leur taux de PSA et de 62% dans l'étude COU-AA-302 **(56)**.

Cette différence de résultats qui n'était pas en faveur de notre étude pour les HNG pourrait être expliquée par une faible cohorte (14 patients pour l'AA; 2 patients pour l'ENZ).

Le taux de PSA à l'initiation du traitement de première ligne pouvait être une des causes. Pour rappel, sous DTX, le taux de patients «bon répondeur» était plus faible dans l'étude de Tannock *et al.* **(51)** et inversement pour l'AA, en comparaison à notre étude. Dans l'étude évaluant le DTX, la médiane du PSA était plus élevée que dans notre étude (114 ng/ml contre 60 ng/ml) et était plus faible dans l'étude COU-AA-302 **(56)** (42 ng/ml contre 51 ng/ml), laissant témoigner une maladie plus ou moins évoluée sur le plan biologique au début de la prise en charge par la première ligne thérapeutique et ainsi une différence de réponse biologique.

5.2.2 - Efficacité de la deuxième ligne sur la réponse biologique

40% des patients ayant été traités par AA puis ENZ avaient une baisse de plus de 50% de leur taux de PSA. Ce taux était compris entre 18 et 25,5% dans la littérature **(59-60)** .

Parmi les 6 patients dont les données sont analysables, 66% des patients traités par DTX

puis AA avaient une réponse biologique considérée comme satisfaisante. Dans l'étude de Mezinski *et al.* (69) , il n'y avait que seulement 26%.

Pour les 17 patients analysables ayant bénéficié de la séquence DTX puis AA, 11 patients (65%) étaient «bons répondeurs». Dans la littérature, l'étude de Azad AA *et al.* (68) retrouvait un taux de 35%

Ces différences pouvaient être expliquées par le fait que pour notre cohorte, la réalisation du dosage du PSA n'ait pas été centralisé, expliquant les variations du taux. De plus, le critère de maintien de baisse du taux de PSA de plus de 50% utilisé par Azad *et al.* (68) n'a pas été pris en compte.

5.2.3 - Efficacité de la troisième ligne sur la réponse biologique

Les données sur la réponse biologique de l'ENZ en 3ème ligne étaient plutôt similaires à celles retrouvées dans de nombreuses études publiées évaluant l'ENZ après le DTX et l'AA. Dans notre cohorte, 14% des patients avaient une réponse biologique avec un nadir du PSA inférieur à 50% du PSA initial. Dans la littérature, ce taux tendait à être semblable au notre, puisqu'il variait de 12,8 à 28,6% (59-64), sauf pour une seule étude (65) où le taux était de 39,1%.

Ces résultats faibles dans notre étude tout comme dans la littérature sont expliqués par la population affaiblie par l'évolution chronique de la maladie.

5.2.4 - Réponse biologique chez les patients traités par les deux hormonothérapies de nouvelle génération

45% des patients ayant reçu l'AA et l'ENZ avaient une réponse biologique avec une baisse du taux de leur PSA au cours de chaque traitement. A contrario, 10% n'ont eut aucune réponse biologique.

Antonarakis *et al.* (79) mettaient en évidence que les patients qui exprimaient le AR-V7 ne répondaient biologiquement (défini comme une baisse de > 50%) ni à l'AA, ni à l'ENZ. Aussi, il a été démontré que ces mêmes patients avaient une survie sans progression biologique et radiologique significativement plus faible que les patients n'exprimant pas ce variant.

Plus récemment, la réponse au CBZ a semblé ne pas être dépendante du statut de l'AR-V7. En effet, il n'existait pas de différence significative sur la SG, la SSP et la réponse biologique entre les patients présentant ou non un AR-V7 (83). A contrario, les patients exprimant l'AR-V7 étaient considérés comme non répondeurs aux HNG.

Il serait donc judicieux dans l'avenir de définir cette population à risque pour lui proposer le traitement le plus adapté et espérer un gain en survie.

5.3 - Facteurs pronostiques sur la survie

5.3.1 - Traitement initial

Il a été mis en évidence que le traitement curatif initial réalisé, quand il était indiqué était un facteur pronostique sur la SG ainsi que la SSP de la première ligne de traitement. Cette constatation n'a pas été retrouvée pour la SSP de la deuxième ligne.

La durée de l'hormonothérapie de déprivation androgénique prescrite pour les CaP en récurrence ou métastatique d'emblée avait aussi un rôle dans la SG et dans la réponse à la première ligne thérapeutique, mais pas à la deuxième. En rapportant cette constatation à un autre moment de la prise en charge thérapeutique du CaP, cela était concordant avec les données de la littérature. En effet, Bolla *et al.* (33) avaient mis en évidence que l'ajout d'une castration hormonale pour une durée de 36 mois avait un impact sur la SG. Même si cette étude fait loi pour la prise en charge, actuellement des protocoles testent des durées de déprivation androgénique moins longues.

Ces constatations paraissent logiques puisque les patients ayant pu obtenir une prise en charge curative initiale et/ou une castration médicale prolongée avaient une maladie moins agressive et donc contrôlable plus longtemps.

5.3.2 - Evolution du PSA

La baisse du PSA de plus de 50% était significativement associée à une amélioration de la SSP pour la première ligne et la deuxième ligne de traitement. Le dosage du PSA semblait donc être un bon marqueur de l'efficacité de la ligne de traitement utilisée.

Dans la littérature, peu d'études évaluaient clairement la cinétique du PSA comme facteur pronostique dans le CPRC.

L'étude SWOG 9916 (81) évaluait chez des patients présentant un CPRC la réponse du PSA comme marqueur sur la survie parmi deux groupes de patients, ceux traités par DTX et ceux traités par MTX. Il a été mis en évidence que les patients ayant une baisse de plus de 30% de leur PSA avaient une meilleure médiane de SG que ceux qui ne présentaient pas cette baisse : respectivement 18 mois et 11 mois.

Aussi, Saad *et al.* (84) ont réalisé une étude rétrospective pour rechercher s'il existait une corrélation entre le taux de PSA et des critères de jugements cliniques (SG, progression osseuse métastatique, risque d'événement osseux) chez des patients recevant un Biphosphonate ou un placebo mais pas de chimiothérapies à base de Taxanes. Dans les deux groupes, l'augmentation du PSA était associée à une baisse de la SG et une augmentation de la progression osseuse.

Le suivi du PSA avait aussi montré son importance pour détecter les résistances aux HNG puisque Caffo *et al.* (76) retrouvaient que les patients ne présentant pas de baisse de leur taux de PSA après un mois sous AA ou ENZ n'étaient pas répondeurs aux HNG. Cette constatation pourrait donc aboutir dans l'avenir à rechercher l'AR-V7 chez cette catégorie de patients pour confirmer la résistance aux HNG.

Dans la littérature, nous remarquons qu'il existait une baisse de l'activité au fur et à mesure de la prise en charge du CPRC. Ce résultat était confirmé par nos résultats car nous pouvions nous attendre à ce qu'une SG prolongée et la présence d'une maladie plus avancée dans le temps réduisent progressivement le contrôle de la maladie. Cette donnée peut être indirectement confirmée par la comparaison du PSA à l'initiation du chaque traitement. Le PSA moyen est plus élevé à l'initiation du traitement suivant. Cette différence sur ce critère qui est habituellement utilisé comme valeur pronostique suggère donc qu'il est plus difficile d'avoir un contrôle sur une maladie avancée.

5.4 - Coût direct du traitement

Pour la société, le CPRC se pose comme un réel problème de santé publique au vu du nombres de patients atteints et par le coût que génère sa prise en charge.

Notre étude mettait en évidence l'importance du coût économique en relation avec la prise en charge thérapeutique du CaP avancé et du CPRC.

Dans cette cohorte de 41 patients, la stratégie de prise en charge du CPRC a été estimé à 2 925 660€.

L'AA composait la partie la plus importante de cette somme avec une part de 55%. Cette raison était due à son prix élevé (3500€ / mois), le nombre de patients traités (la totalité, soit 41 patients) et la durée moyenne de traitement de 11,2 mois [1-33]. Il était important de préciser que la durée de traitement et ainsi le coût engendré n'était pas modifiée par la ligne thérapeutique précédente. En effet, les patients bénéficiant de l'AA en première ligne sont considérés comme fréquemment asymptomatiques, au contraire des patients qui bénéficient de ce traitement en échec du premier traitement (dans 80% des cas par DTX). Les médianes de SSP sans progression des patients sous AA étaient de 10 mois pour les patients chimio-naifs et de 12 mois pour ceux ayant déjà bénéficiés d'un traitement préalable.

Dans la littérature, l'étude Canadienne de Dragomir *et al.* (85) a calculé le coût de la prise en charge du CPRC. Elle a évalué le coût total selon deux modèles. Le premier était le modèle thérapeutique «actuel» qui était établi à partir des recommandations canadiennes de cancérologie et du remboursement des médicaments par l'assurance Québécoise publique; ce modèle reflétait la stratégie thérapeutique la plus fréquemment utilisée en 2013-2014. L'AA était utilisé chez des patients précédemment traités par DTX. L'ENZ et le CBZ ne faisaient pas partie des traitements proposés. Le deuxième était un modèle «alternatif» où les patients chimio-naïfs recevaient en premier lieu de l'AA, puis du DTX et enfin du CBZ. Il était pris en compte le traitement de la prévention des événements osseux par du Denosumab© ainsi que la prémédication pour la prévention des effets secondaires des chimiothérapies.

Dans le premier modèle, le coût moyen par patient était de 48 428 CAD, soit 33 900€. Pour le deuxième modèle, une forte augmentation, due à l'introduction du CBZ et à la durée plus prolongée de l'AA était retrouvée. Cette somme était de 104 071 CAD, soit 72 850€. Nous constatons donc une similitude entre les résultats obtenus dans notre étude (94 385€) et ceux de Dragomir *et al.* (85) pour le modèle alternatif. Il était important de préciser que l'AA coûtait en moyenne 33% moins cher et le CBZ 9% plus cher en France qu'au Canada. Cependant, il existait des différences entre cette précédente étude et la nôtre. Tout d'abord, les médicaments utilisés n'étaient pas similaires. Il n'avait pas été pris en compte l'ENZ dont le prix mensuel estimé à 3 274 CAD, et nous n'avions pas intégré le coût du Denosumab© (409€ / mois) des médicaments de prémédication ni le retrait des anti-androgènes.

Les limites de cette évaluation étaient nombreuses :

- le faible effectif rend difficile la possibilité d'extrapoler cette somme à l'ensemble des patients atteints d'un CPRC et d'avoir ainsi une idée précise du coût engendré à la société.

l'adaptation des doses n'avait pas été pris en compte. La mauvaise tolérance des patients (asthénie, troubles digestifs) avait engendré des modifications thérapeutiques.

- l'absence d'évaluation des traitements associés : la prévention des événements osseux, le coût des hospitalisations de jour pour le traitement par chimiothérapies, celui des examens diagnostiques ainsi que le coût global engendré par les soins de fin de vie.

Obtenir une idée sur le service rendu sur ces thérapeutiques aurait pu être particulièrement appréciable pour cette évaluation médico-économique. En effet, se pose malheureusement dans notre société l'intérêt du coût majeur de ces traitements. Un indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie a été développé en 1977, c'est le QALY, acronyme de «année de vie ajustée par sa qualité». L'étude de Wilson *et al.* (86) retrouvait que, en comparaison au Placebo, l'AA était le traitement ayant le meilleur rapport coût/bénéfice avec un QALY de 123 000 \$. Suivait ensuite l'ENZ (154 000\$ / QALY) et le CBZ (163 000\$ / QALY). Dans notre étude, la majeure partie du coût économique revenait à l'AA et à l'ENZ.

En analysant ces résultats avec ceux obtenus par l'étude de Dragomir *et al.* (85), nous pouvons donc présumer que les dépenses dues à l'AA et à l'ENZ étaient opportunes.

5.5 - Arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique du cancer de prostate résistant à la castration

Au total, 13 séquences thérapeutiques ont été réalisées dans notre étude. Les prescriptions ont été faites en fonction de l'AMM donnée de manière chronologique. Ceci explique pourquoi le DTX a été le plus fréquemment prescrit, suivi de l'AA et enfin de l'ENZ. Ces médicaments ont été administrés en séquence de manière empirique, et la possibilité de résistance croisée n'a pas été prise en compte.

De plus, le choix lors des réunions de concertation pluridisciplinaires est difficile à faire puisque que la grande majorité des études rétrospectives venaient seulement d'être publiées. Aussi, dans la littérature, peu d'arguments sont exposés pour prendre une décision certaine. En effet, en deuxième ligne, l'efficacité d'un point de vue biologique du DTX en comparaison à l'ENZ était légèrement supérieur (de 26% à 48% pour le DTX (68-72) contre 18 à 25% pour l'ENZ (59,60)).

En troisième ligne, l'AA ne semble pas être particulièrement efficace (66,67) (de 3% à 8% de patients considérés comme «bon répondeurs»), en comparaison à l'ENZ et au CBZ qui

eux, ont une efficacité quasi-similaire. La baisse du taux de PSA de plus de 50% est retrouvé dans 18% à 39% des cas pour l'ENZ (59-65) et de 35% à 41% pour le CBZ (73,74).

A l'heure actuelle, l'AFU ne donne pas de réelle conduite à tenir, tout comme l'EAU, même si cette dernière préconisait de prescrire en première ligne, chez les patients symptomatiques du DTX. Chez les patients pauci-symptomatiques, aucune véritable recommandation n'était établit et l'utilisation de l'AA, de l'ENZ et du DTX était proposée.

Aux vues des études COU-AA-302 (56) et PREVAIL (58), la tendance est de proposer une prise en charge plus précoce des CPRC par ces nouveaux médicaments. En effet, les AMM obtenues initiales concernaient des patients traités précédemment par du DTX, puis, cette attitude a progressivement changé pour permettre à l'AA et à l'ENZ d'être prescrit dès le diagnostic de CPRC posé.

Actuellement, certaines études publiées ou en cours essaient de pousser encore plus ce raisonnement de traitement précoce :

- l'étude CHARTED (34) et celle du bras C de l'étude STEPEDE (35) ont prouvé l'efficacité pour débiter un traitement à base de chimiothérapie par DTX associé à une castration pour les patients ayant un CaP d'emblée métastatique.
- l'ARN-509 est un anti-androgène dont la structure et le mode d'action est proche de l'ENZ. Deux études évaluent ce traitement chez des patients ayant un CPRC diagnostiqué uniquement sur une augmentation du PSA (absence de volume cible métastatique). L'étude SPARTAN (87) randomise des patients entre traitement par ARN-509 et placebo et a pour objectif principal la médiane de survie sans métastase. Une autre étude de phase III randomise les patients avec AA avec ou sans traitement par ARN-509, comme traitement de première ligne des CPRC métastatiques avec comme critère de jugement principal la SSP radiologique (88)
- l'étude ARAMIS (89) évalue quant à elle l'ODM-201. Cette molécule est un anti-androgène qui présente aussi une activité sur la translocation du RA. Aramis compare l'ODM-201 à un placebo chez des patients ayant un CPRC sans lésion métastatique avec comme critère de jugement principal la survie sans métastase.

- les bras G et J de l'étude STEMPEDÉ évaluaient respectivement le blocage androgénique à l'AA et le blocage androgénique à l'AA ainsi qu'à l'ENZ chez des patients ayant un CaP métastatique. Les résultats de ces essais sont en attente.

La revue de la littérature publiée par Lebdaï *et al.* (90) sur les différentes possibilités thérapeutiques mettait donc en évidence qu'il n'existait actuellement aucun niveau d'évidence suffisant pour guider la prescription du traitement séquentiel du CPRC.

Malgré cela, l'EAU a établi un diagramme en fonction de l'état général du patient et du type d'atteinte métastatique pour aider les soignants dans leur conduite à tenir. (Figure 20)

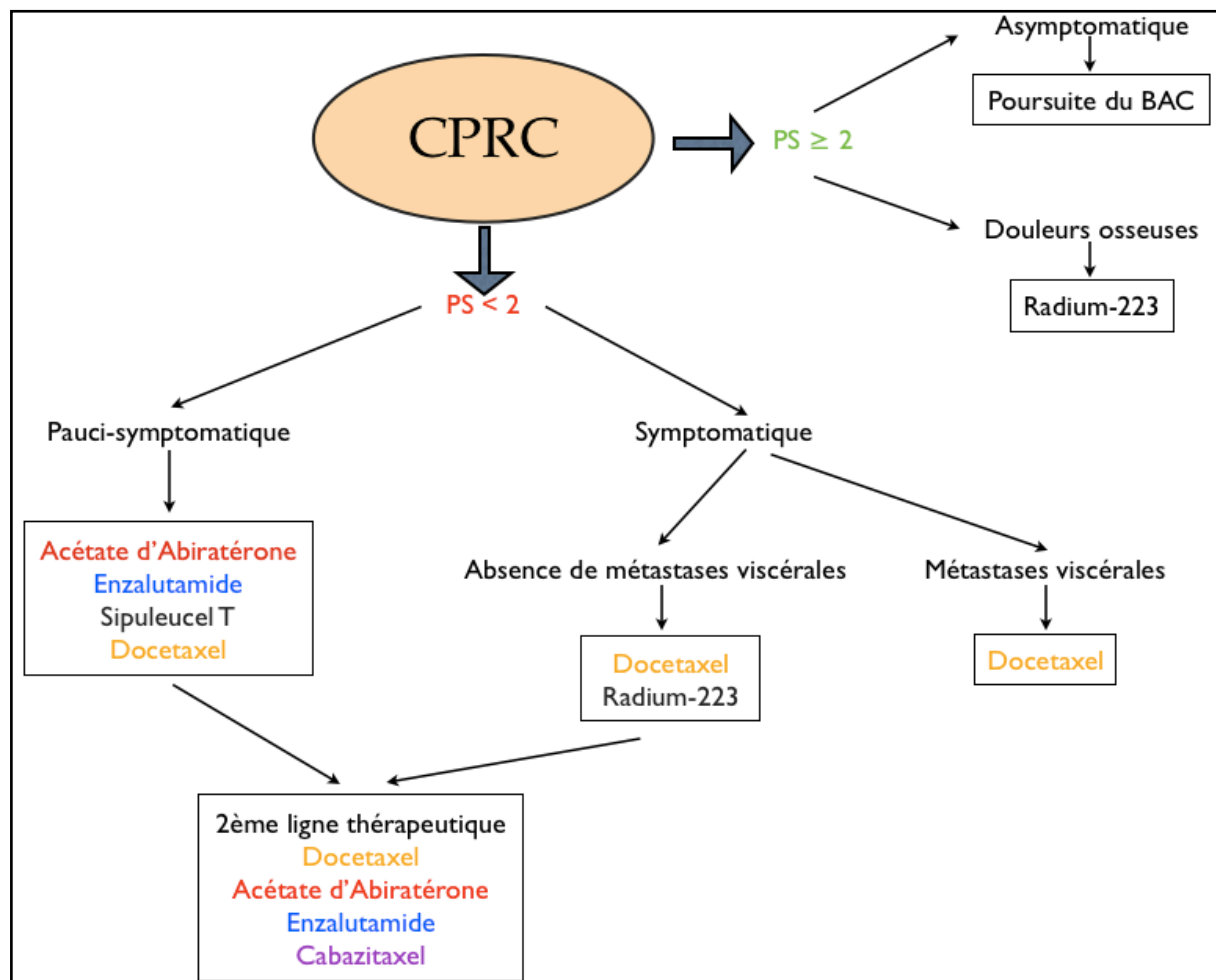


Figure 20 : Organigramme exposant les possibilités thérapeutiques du cancer de prostate résistant à la castration
PS : Indice de Performance; BAC : blocage androgénique complet

6 - CONCLUSION

Notre étude a donc permis d'évaluer la réponse clinique en terme de survie et biologique des patients ayant bénéficié d'au moins deux lignes thérapeutiques dans le CRPC.

Aussi, l'estimation du coût de cette prise en charge par patient a pu être calculé, et ainsi apprécier l'impact médico-économique.

Cependant, cette étude rétrospective avec une faible cohorte ne permet d'obtenir que peu de conclusions statistiques. De plus, certains médicaments avaient été utilisés dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation, ce qui ne reflète pas la globalité des prises en charge dans notre territoire.

Devant le coût si élevé de cette prise en charge pour cette pathologie et devant l'arrivée perpétuelle de nouveaux traitements et de nouveaux protocoles, il est nécessaire de définir avec précision une séquence thérapeutique, du aux restrictions budgétaires actuelles.

Il existe donc un intérêt majeur à réaliser des études prospectives comprenant de plus grosses cohortes pour évaluer la réponse biologique et radiologique des patients ayant un CRPC. L'apport de la base de données OPAL évaluant les pratiques de prise en charge du CRPC en Haute et Basse Normandie a toute sa place.

Aussi, des efforts devront être portés pour établir la preuve de résistance croisée et pour définir des bio-marqueurs prédictifs de la réponse aux différents traitements. La réponse biologique d'une classe thérapeutique pourrait devenir un argument pour modifier plus rapidement un traitement.

Le coût médico-économique devrait aussi être étudié pour définir un algorithme de prise en charge des patients pouvant être répondeurs aux traitements actuellement disponibles.

7 - REFERENCES

- 1 - Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 2005 Mar 16 (3): 481-8
- 2 - Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96
- 3 - Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002 May-Jun;52(3):154-79
- 4 - Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15): 1502-12
- 5 - Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48
- 6 - Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33
- 7 - de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54
- 8 - Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23
- 9 - Jansson KF, Akre O, Garmo H, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Oct;62(4):656-61
- 10 - Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30 (2):143-8
- 11 - Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4): 765–781
- 12 - Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0 ed. Lyon: IARCPress; 2004
- 13 - Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010;100(4):693–701

- 14 - Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013 Feb;36(2):132-9
- 15 - Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):124-37
- 16 - Salomon L, Bastide C, Beuzebec P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Peyromaure M, Ploussard G, Renard-Penna R, Rozet F, Azria D, Coloby P, Molinié V, Ravery V, Rebillard X, Richaud P, Villers A, Soulié M; Les membres du CCAFU.[CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Prog Urol.* 2013 Nov;23 Suppl 2:S69-101
- 17 - Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027-35
- 18 - Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jan 18;104(2):125-32
- 19 - Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer: Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. (PIVOT) *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 203-13
- 20 - Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013 Apr; 346:f2023. 36
- 21 - Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014 Mar;348
- 22 - Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):477-94
- 23 - Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, Colombel M, Rouvière O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study.*Eur Radiol.* 2013 Jul;23(7):2019-29
- 24 - Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009 Feb;19(2):470-80
- 25 - Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;63:1040-8
- 26 - Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-8

- 27 - Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yosse-powitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-05
- 28 - Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):349-54
- 29 - Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol*. 2010 Oct;58(4):559-66
- 30 - Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, Huddart RA, Dearnaley DP, Parker CC. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):981-7
- 31 - Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Jul;52(1):29-37
- 32 - Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, Haese A, Heidenreich A, Menon M, Sulser T, Tewari AK, Eastham JA. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):7-16
- 33 - Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1066-73
- 34 - Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46
- 35 - James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, Hetherington J, Hoskin PJ, Jones RJ, Laing R, Lester JF, McLaren D, Parker CC, Parmar MK, Ritchie AW, Russell JM, Strebler RT, Thalmann GN, Mason MD, Sydes MR. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1028-38
- 36 - Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzebec P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. 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 Feb;14(2):149-58
- 37 - Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, Figg WD, Tarassoff C, Arlen P, Gulley JL. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2005 Nov;96(7):985-9]
- 38 - Heidenreich A et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014
- 39 - Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, Palotie A, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet*. 1995 Apr;9(4):401-6

- 40 - Mitsiades N, Sung CC, Schultz N, Danila DC, He B, Eedunuri VK, Fleisher M, Sander C, Sawyers CL, Scher HI. Distinct patterns of dysregulated expression of enzymes involved in androgen synthesis and metabolism in metastatic prostate cancer tumors. *Cancer Res.* 2012 Dec 1;72(23):6142-52
- 41 - Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013 Dec 5;32(49):5501-11
- 42 - Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Cato AC, Hittmair A, Radmayr C, Eberle J, Bartsch G, Klocker H. Mutant androgen receptor detected in an advanced-stage prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone. *Mol Endocrinol.* 1993 Dec;7(12):1541-50
- 43 - Hu R, Isaacs WB, Luo J. A snapshot of the expression signature of androgen receptor splicing variants and their distinctive transcriptional activities. *Prostate.* 2011 Nov;71(15):1656-67
- 44 - Gioeli D, Paschal BM. Post-translational modification of the androgen receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Apr 16;352(1-2):70-8
- 45 - Guo Z, Dai B, Jiang T, Xu K, Xie Y, Kim O, Nesheiwat I, Kong X, Melamed J, Handratta VD, Njar VC, Brodie AM, Yu LR, Veenstra TD, Chen H, Qiu Y. Regulation of androgen receptor activity by tyrosine phosphorylation. *Cancer Cell.* 2006 Oct;10(4):309-19
- 46 - Miyoshi Y, Ishiguro H, Uemura H, et al. Expression of AR associated protein 55 (ARA55) and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2003;56(4):280–6.
- 47 - Mostaghel EA, Nelson PS. Intracrine androgen metabolism in prostate cancer progression: mechanisms of castration resistance and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;22(2):243-58
- 48 - Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008 Jun 1;68(11):4447-54
- 49 - Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, Febbo PG, Balk SP. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 2006 Mar 1;66(5):2815-25
- 50 - Montgomery B, Mostaghel E, Vessella R et al. Androgen synthesis in castration-adapted metastatic prostate cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2007;Part 1. Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(No. 18S): 98
- 51 - Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12
- 52 - Kuroda K, Liu H, Kim S, Guo M, Navarro V, Bander NH. Docetaxel down-regulates the expression of androgen receptor and prostate-specific antigen but not prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cell lines: implications for PSA surrogacy. *Prostate.* 2009 Oct 1;69(14):1579-85
- 53 - Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, Qian DZ, Beer TM, Kyprianou N. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res.* 2010 Oct 15;70(20):7992-8002
- 54 - de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1147-54

- 55 - de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005
- 56 - Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48
- 57 - Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367 (13):1187-97
- 58 - Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jun 1
- 59 - Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*. 2015 Jan;67(1):23-9
- 60 - Cheng HH, Gulati R, Azad A, Nadal R, Twardowski P, Vaishampayan UN, Agarwal N, Heath EI, Pal SK, Rehman HT, Leiter A, Batten JA, Montgomery RB, Galsky MD, Antonarakis ES, Chi KN, Yu EY. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015 Jun;18(2):122-7
- 61 - Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T, Jentzmik F, Stoeckle M, Schrader M, Herrmann E, Cronauer MV. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):30-6
- 62 - Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, van den Berg HP, Los M, Hamberg P, Coenen JL, van den Eertwegh AJ, de Jong IJ, Kerver ED, van Tinteren H, Bergman AM. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*. 2014 Apr 1;120(7):968-75
- 63 - Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, Ferraldeschi R, Zivi A, Attard G, Chowdhury S, de Bono JS. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;50(1):78-84
- 64 - Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, Schmid SC, Lorente D, Retz M, Merseburger AS, von Klot CA, Boegemann M, de Bono J. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):317-24
- 65 - Thomson D, Charnley N, Parikh O. Enzalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(5):1040-1
- 66 - Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol*. 2013 Jul;24(7):1802-7

- 67 - Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, Albiges L, Attard G, Fizazi K, De Bono JS, Massard C. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol*. 2013 Jul;24(7):1807-12
- 68 - Azad AA, Leibowitz-Amit R, Eigl BJ, Lester R, Wells JC, Murray RN, Kollmannsberger C, Heng DY, Joshua AM, Chi KN. A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2014 Nov;74(15):1544-50
- 69 - Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E, Hunt J, Sheridan E, Baikady B, Sarvadikar A, Maier G, Reid AH, Mulick Cassidy A, Olmos D, Attard G, de Bono J. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol*. 2012 Nov;23(11):2943-7
- 70 - Suzman DL, Luber B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate*. 2014 Sep;74(13):1278-85
- 71 - Aggarwal R, Harris A, Formaker C, Small EJ, Molina A, Griffin TW, Ryan CJ. Response to subsequent docetaxel in a patient cohort with metastatic castration-resistant prostate cancer after abiraterone acetate treatment. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Oct;12(5):e167-72
- 72 - Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Bassi S, Carducci MA, Eisenberger MA, Antonarakis ES. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):646-52.
- 73 - Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L, Wang C, Beuzeboc P, Gross-Goupil M, de La Motte Rouge T, Guillot A, Gajda D, Massard C, Gleave M, Fizazi K, Loriot Y. Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):228-35
- 74 - Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, Lorente D, Ferraldeschi R, Bianchini D, Dearnaley D, Parker C, de Bono JS, Attard G. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol*. 2014 Sep;66(3):459-65
- 75 - Wissing MD, Coenen JL, van den Berg P, Westgeest HM, van den Eertwegh AJ, van Oort IM, Bos MM, Bergman AM, Hamberg P, Ten Tije AJ, Los M, Lolkema MP, de Wit R, Gelderblom H. CAST: A retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *Int J Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):E760-72
- 76 - Caffo O, De Giorgi U, Fratino L, Alesini D, Zagonel V, Facchini G, Gasparro D, Ortega C, Tucci M, Verderame F, Campadelli E, Lo Re G, Procopio G, Sabbatini R, Donini M, Morelli F, Sartori D, Zucali P, Carrozza F, D'Angelo A, Vicario G, Massari F, Santini D, Sava T, Messina C, Fornarini G, La Torre L, Ricotta R, Aieta M, Mucciari C, Zustovich F, Macrini S, Burgio SL, Santarossa S, D'Aniello C, Basso U, Tarasconi S, Cortesi E, Buttigliero C, Ruatta F, Veccia A, Conteduca V, Maines F, Galligioni E. Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):147-53
- 77 - Kim W, Jones JO, Diamond M, Haqq C, Molina A, Small EJ, Ryan CJ. Inhibition of the androgen receptor by mineralocorticoids at levels physiologically achieved in serum in patients treated with abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014 Jul 22
- 78 - Richards J, Lim AC, Hay CW, Taylor AE, Wingate A, Nowakowska K, Pezaro C, Carreira S, Goodall J, Arlt W, McEwan IJ, de Bono JS, Attard G. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res*. 2012 May 1;72(9):2176-82

- 79 - Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1028-38
- 80 - Antonarakis ES, Lu C, Lubber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015 Jun 4
- 81 - Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004 Oct;351 (15):1513-20
- 82 - Houédé N, Beuzebec P, Gourgou S, Tosi D, Moise L, Gravis G, Delva R, Fléchon A, Latorzeff I, Ferrero JM, Oudard S, Tartas S, Laguerre B, Topart D, Roubaud G, Agherbi H, Rebillard X, Azria D. Abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long term outcome of the Temporary Authorization for Use programme in France. *BMC Cancer*. 2015 Apr 4;15:222
- 83 - Onstenk W, Sieuwerts AM, Kraan J, Van M, Nieuweboer AJ, Mathijssen RH, Hamberg P, Meulenbeld HJ, De Laere B, Dirix LY, van Soest RJ, Lolkema MP, Martens JW, van Weerden WM, Jenster GW, Foekens JA, de Wit R, Sleijfer S. Efficacy of Cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Is Independent of the Presence of AR-V7 in Circulating Tumor Cells. *Eur Urol*. 2015 Jul 15
- 84 - Saad F, Segal S, Eastham J. Prostate-specific antigen kinetics and outcomes in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with or without zoledronic acid. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):146-53
- 85 - Dragomir A, Dinea D, Vanhuyse M, Cury FL, Aprikian AG. Drug costs in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer in Canada. *BMC Health Serv Res*. 2014 Jun 13;14:252
- 86 - Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, Yu D, Srinivas S. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Dec;20(6):417-25
- 87 - clinicaltrials.gov. A study of ARN-509 in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (SPARTAN). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204>; 2014
- 88 - clinicaltrials.gov. An efficacy and safety study of JNJ56021927 in participants with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02257736>; 2015.
- 89 - clinicaltrials.gov. Efficacy and safety study of ODM-201 in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (ARAMIS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200614>
- 90 - Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, de La Taille A, Flamand V, Lebret T, Murez T, Neuzillet Y, Ploussard G, Audenet F. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol*. 2015 Sep 15

RESUME

INTRODUCTION

Le traitement du cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) a été profondément bouleversé par l'apparition des chimiothérapies à bases de Taxanes (Docetaxel (DTX) et Cabazitaxel) et des hormonothérapies de nouvelles générations (HNG) que sont l'Acétate d'Abiratérone (AA) et l'Enzalutamide (ENZ). Cependant, si ces molécules ont permis d'améliorer le pronostic des patients, de nombreux doutes persistent quant à l'utilisation en séquence de ces traitements. Aussi, le coût de ces traitements particulièrement onéreux peut potentiellement devenir un critère pour le choix de la molécule à prescrire.

MATERIELS ET METHODES

Une étude a été réalisée chez des patients traités par au moins deux traitements pour un CPRC dans les centres hospitalo-universitaires de Rouen et de Créteil entre 2009 et 2015. L'ensemble des données clinico-biologiques a été collecté de manière rétrospective. Le premier axe de cette étude était d'évaluer les médianes de survies globales (SG) et des survies sans progression (SSP) en fonction des traitements utilisés. Aussi, les traitements initiaux et la réponse biologique ont été évalués pour mettre en évidence leur impact pronostique sur les survies. Le second axe de ce travail était d'étudier le coût médico-économique de la prise en charge carcinologique du CPRC.

RESULTATS

41 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian lors du diagnostic du CPRC était de 68 ans [53-91]. L'ensemble des patients a été traité par une deuxième ligne, 25 par une troisième et 16 par une quatrième. Un total de treize séquences a été proposé aux patients. La médiane de SG à l'initiation de la première ligne était de 47 mois, les médianes de SSP pour la première et deuxième ligne étaient de 9 mois. La médiane de SSP pour la première ligne n'était pas significativement plus importante pour le DTX en comparaison aux HNG (11 mois *vs* 7 mois; $p=0,09$). Une durée d'hormonothérapie initiale prolongée était associée à une meilleure SSP pour la première ligne (11 mois *vs* 7 mois; $p=0,05$). La baisse du PSA de plus de 50% au cours d'une ligne thérapeutique a été retrouvée comme facteur pronostique sur la SSP de la ligne (pour la première ligne : 15 mois *vs* 5 mois; $p=0,008$; pour la deuxième ligne : 13 mois *vs* 6 mois; $p=0,019$).

L'évaluation médico-économique a montré que la prise en charge moyenne du CPRC par patient était de 94 387€. La ligne la plus coûteuse était la seconde en raison de la durée de traitement et des classes thérapeutiques utilisées. La molécule la plus onéreuse par patient était l'AA avec un coût de 39 098€.

CONCLUSION

Ce travail a permis de mettre en avant l'intérêt des récents traitements du CPRC et d'exposer l'impact des traitements précédents et de la réponse biologique sur l'efficacité de ces nouvelles molécules. L'analyse économique a mis en évidence l'augmentation du coût de la prise en charge du CPRC pour la société, en fonction des différentes lignes et classes thérapeutiques.

MOTS CLES

Cancer de prostate résistant à la castration, Docetaxel, Cabazitaxel, Acétate d'Abiratérone, Enzalutamide, Séquence thérapeutique, Coût de traitement