



HAL
open science

Impact de la séquence thérapeutique entre les taxanes et les inhibiteurs de l'axe du récepteur des androgènes dans la prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration

Nicolas Delanoy

► To cite this version:

Nicolas Delanoy. Impact de la séquence thérapeutique entre les taxanes et les inhibiteurs de l'axe du récepteur des androgènes dans la prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02278699

HAL Id: dumas-02278699

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02278699v1>

Submitted on 4 Sep 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 157

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact de la séquence thérapeutique entre les taxanes et les inhibiteurs
de l'axe du récepteur des androgènes dans la prise en charge
du cancer de prostate résistant à la castration

Présentée et soutenue publiquement
le 19 Septembre 2018

Par

Nicolas DELANOY

Né le 23 novembre 1988 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Stéphane Oudard, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Arnaud Méjean, PU-PH Président

M. Le Professeur Christophe Hennequin, PU-PH

Mme Le Docteur Gwenaëlle Gravis, Oncologue

Mme Le Docteur Laurence Albigès, Oncologue médical

REMERCIEMENTS

Au professeur Stéphane Oudard : Merci de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail, pour vos conseils et pour vos encouragements bienveillants, merci de continuer à me faire confiance...

Au professeur Karim Fizazi : Merci pour votre pédagogie, pour votre rigueur, et vos conseils très précieux pour un jeune médecin et qui continueront à me guider toute ma carrière

Au professeur Arnaud Méjean et au professeur Christophe Hennequin qui ont accepté de m'accompagner pour cette thèse

Au docteur Laurence Albigès pour son dynamisme communicatif, sa pédagogie, son humanité

Au docteur Gwénaëlle Gravis qui depuis Marseille a accepté de m'accompagner pour cette thèse

A tous les investigateurs qui nous ont fait confiance et ont accepté de nous communiquer les données de leurs patients

A Magdalena, Christine et Florence qui nous ont permis de centraliser et d'analyser les données de CATS

Merci à ma famille de m'avoir supporté dans mes études

A Clémence ma petite femme que j'aime tant, qui a très largement contribué à ce travail en prenant soin de son petit mari et de notre fille Anne-Cécile pendant mes (trop) longues heures studieuses. Merci pour ta patience et de ta bienveillance, pour ton courage et ta sagesse !

A ma maman qui avant Clémence m'a bichonné pendant 12 ans d'études (peut être trop, il paraît que j'ai pris de mauvaises habitudes...)

A mon père qui m'a transmis sa force de labeur qui m'a permis de mener à bien mes études de médecine et ma thèse, ainsi que pour son amour de la grammaire, merci pour ta soigneuse relecture

A ma sœur Blandine qui a longtemps supporté son frère studieux et partagé mes moments de détente, de préférence à vive allure sur les sentiers de montagne

A Anne-Cécile ma puce, pleine de joie et de vie que tu communique à ton pâpâpâpâ...

A mes amis,

A Edouard qui m'accompagne depuis Laennec, c'est un peu en partie de ta faute si je suis aujourd'hui oncologue

A Constance toujours pleine de bons conseils, parfois directifs mais toujours justes

A Louis avec qui j'ai pu partager et je partage toujours mes doutes et mes aventures

A Cécile, ma co-externe de toujours, profite bien du soleil de Marseille et de ton petit Joseph

A Charles, toujours prêt pour un week-end au ski, avec toi pas de prise de tête, tu fais la conversation tout seul...

A Jules, compagnon de sous colle, des vacances, avec toi nous avons fait un sacré bout de chemin, des bancs de Stan au SIHP !

A Alexandre, ami latiniste, compagnon de P1, et toujours là aux moments importants... je te confirme, c'est tout de même long à écrire une thèse !!

A Antoine, entre les bassins du Racing club et les pistes du Chinailon on en a parcouru du chemin !

A Quitterie et Mathieu, qui ont toujours été là dans les moments difficiles (heureusement pour les moments joyeux aussi...)

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	- 2 -
INTRODUCTION.....	- 8 -
PARTIE 1 : ÉPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE.....	- 10 -
CHAPITRE 1 : CLASSIFICATION ET EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE.....	10 -
1 : Incidence et mortalité.....	- 10 -
2 : Dépistage du cancer de la prostate.....	- 11 -
3 : Stades de la maladie au diagnostic.....	- 13 -
CHAPITRE 2 : ROLE PHYSIOLOGIQUE DU SIGNAL ANDROGENIQUE.....	15 -
1 : Embryologie et anatomie de la prostate.....	- 15 -
2 : Rôle physiologique des androgènes dans l'embryogenèse prostatique.....	- 16 -
3 : Rôle physiologique des androgènes dans la prostate mature.....	- 17 -
CHAPITRE 3 : ACTIVATION DU SIGNAL ANDROGENIQUE DANS LA PROSTATE.....	19 -
1 : Organisation du récepteur des androgènes.....	- 19 -
2 : Voie canonique du signal androgénique.....	- 21 -
CHAPITRE 4 : ONCOGENESE PROSTATIQUE.....	22 -
1 : Généralités sur l'oncogenèse.....	- 22 -
2 : Application au cancer de la prostate.....	- 24 -
3 : Spécificités moléculaires du cancer de la prostate métastatique.....	- 28 -
PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE RESISTANT A LA CASTRATION.....	- 31 -
CHAPITRE 1 : DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU CANCER DE LA PROSTATE.....	31 -
1 : Diagnostic du cancer de la prostate.....	- 31 -
2 : Classification du cancer de la prostate.....	- 32 -
CHAPITRE 2 : PLACE DE LA CASTRATION DANS LE CANCER DE LA PROSTATE.....	36 -
1 : Physiologie de la castration.....	- 36 -
2 : Place de la castration dans la prise en charge du cancer de la prostate.....	- 38 -
3 : Définition de la résistance à la castration.....	- 42 -
CHAPITRE 3 : LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE RESISTANT A LA CASTRATION - 43	- 43 -
1 : Les chimiothérapies.....	- 43 -
2 : Les thérapies ciblant l'axe androgénique (iARA).....	- 48 -
3 : Les thérapies ciblant le squelette.....	- 54 -
4 : Autres traitements du CPRCm.....	- 55 -
CHAPITRE 4 : MECANISMES DE RESISTANCE AUX TRAITEMENTS DU CPRCm.....	57 -
1 Résistance aux taxanes.....	- 57 -
2 Mécanismes de résistance aux iARA.....	- 61 -
3. Résistance croisée entre les taxanes et les iARA (données précliniques).....	- 64 -
CHAPITRE 5 : DONNEES CLINIQUES SUR LES SEQUENCES THERAPEUTIQUES DANS LE CPRCm.....	67 -
1 : Résistances croisées entre les iARA.....	- 67 -
2 : Place des taxanes et des iARA dans la séquence thérapeutique du CPRCm.....	- 70 -
Conclusion de la partie 2.....	- 76 -
PARTIE 3 : DONNEES DE L'ETUDE RETROSPECTIVE CATS.....	- 77 -
CHAPITRE 1 : OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	77 -
CHAPITRE 2. PATIENTS ET METHODES.....	78 -

1 : Collecte des données	- 78 -
2 : Critères de jugement.....	- 79 -
3 : Analyses statistiques	- 79 -
CHAPITRE 3 : RESULTATS	- 81 -
1 : Caractéristiques des patients.....	- 81 -
2 : Réponse du PSA selon la séquence thérapeutique	- 83 -
3 : Critères de jugement secondaires	- 83 -
4 : Toxicités et données de sécurité	- 85 -
5 : Analyse multivariée des facteurs influençant la survie globale.....	- 85 -
CHAPITRE 4. DISCUSSION	- 87 -
1 : Principales données de l'étude CATS	- 87 -
2 : Les limites de l'étude CATS.....	- 88 -
3 : Confrontation aux données de la littérature.....	- 89 -
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	- 91 -
ANNEXES	- 94 -
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM DU CANCER DE LA PROSTATE (2010).....	- 94 -
ANNEXE 2 : ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR BPI-SF :	- 95 -
ANNEXE 3 : ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL ECOG.....	- 97 -
REFERENCES	- 98 -

FIGURE 1: DE LEONE ET AL. (1), PROJECTION DU TAUX D'INCIDENCE ET MORTALITE DU CANCER DE LA PROSTATE EN FRANCE.....	- 11 -
FIGURE 2 : RECOMMANDATIONS EAU - INDICATIONS DU DEPISTAGE PAR LE DOSAGE SERIQUE DU PSA(22).....	- 12 -
FIGURE 3: EXTRAIT DE L'ETUDE ERSPC(20), DIAGRAMME DES FLUX.....	- 13 -
FIGURE 4: DE ABATE SHEN ET AL. REPRESENTATION D'UNE COUPE DE LA PROSTATE HUMAINE MATURE EN VUE SAGITTALE (2)	- 16 -
FIGURE 5 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE GLANDE PROSTATIQUE ET DES DIFFERENTES POPULATIONS CELLULAIRES, CELLULES LUMINALES AU CONTACT DE LA LUMIERE ET PRODUISANT LES SECRETIONS PROSTATIQUES, LES CELLULES BASALES ET LES CELLULES NEURO-ENDOCRINES EN PERIPHERIE (2).....	- 18 -
FIGURE 6 : ORGANISATION DU RECEPTEUR DES ANDROGENES ET DE SES PRINCIPAUX VARIANTS (29)	- 20 -
FIGURE 7 : VOIE CANONIQUE DE LA VOIE DU RECEPTEUR DES ANDROGENES (33)- 21 -	
FIGURE 8 : "HALLMARKS OF CANCER" PREMIER MODELE DE LA TUMORIGENESE PROPOSE PAR WEINBERG EN 2000 (37)	- 23 -
FIGURE 9 : "HALLMARKS OF CANCER THE NEXT GENERATION", SECOND MODÈLE DE TUMORIGÈNESE DE WEINBERG (2011)(38).....	- 23 -
FIGURE 10 : MODELE DE TUMORIGENESE PROSTATIQUE PROPOSE PAR CORY ABATE SHEN ET AL (2).	- 25 -
FIGURE 11 "CLUSTER" MOLECULAIRE DES CANCERS DE LA PROSTATE ET ALTERATIONS ASSOCIEES NON CLASSANTES (43).....	- 28 -
FIGURE 12 : EXTRAIT DU TCGA, COMPARAISON DE L'INCIDENCE DES ALTERATIONS GENETIQUES ENTRE LES TUMEURS LOCALISEES ET LES TUMEURS METASTATIQUES (43).....	- 29 -
FIGURE 13 : DE MODENA ET AL.(48) INCIDENCE DES ALTERATIONS DES GENES DE REPARATION DE L'ADN: A) HOMMES MUTATION BRCA2 AVEC UN CANCER AU DIAGNOSTIC AVANT 65 ANS, B) PATIENTS AVEC UN CPRCM, C)PATIENTS AVEC UN CPRCM, MUTATIONS DE BRCA 2 ET DE 10 GENES IMPLIQUES DANS LA REPARATION DE L'ADN.	- 30 -
FIGURE 14 : RECOMMANDATIONS EAU, GRADE SELON LE SCORE DE GLEASON(22)- 34 -	
FIGURE 15 : RECOMMANDATIONS EAU, CLASSIFICATION D'AMICO (22)	- 34 -
FIGURE 16 ORGANISATION DU RECEPTEUR DES ANDROGENES ET DE SES PRINCIPAUX VARIANTS (29)	- 62 -
FIGURE 17 : DE VAN SOEST, CONTROLE DE LA CROISSANCE TUMORALE DE PDX ET DE PDX-ENZAR PAR LE DOC, LE CABA ET L'ENZA (16)	- 66 -
FIGURE 18 : ETUDE PROSPECTIVE DE DE BONO (124), TAUX DE REPONSE BIOLOGIQUE SOUS ENZA EN POTS-ABI.....	- 68 -

FIGURE 19 : EXTRAIT DE TERADA ET AL. (137) SURVIE JUSQU'A PROGRESSION CLINIQUE OU BIOLOGIQUE SOUS IARA.....	- 70 -
FIGURE 20 EXTRAIT DE LA META-ANALYSE DE MAINES(139), SURVIE GLOBALE SELON LA SEQUENCE THERAPEUTIQUE EN POST DOC	- 71 -
FIGURE 21 : EXTRAIT ANGELELGUES ET AL.(140) SURVIE GLOBALE APRES DOC ..	72 -
FIGURE 22 SELECTION OF PATIENTS FOR INCLUSION IN THE STUDY. DATA FROM PATIENTS TREATED WITH DOC, CABA, AND ONE NEXT-GENERATION ANDROGEN RECEPTOR-TARGETED THERAPY (IARA; ABIRATERONE ACETATE, ENZA) WERE RETROSPECTIVELY COLLECTED BETWEEN NOVEMBER	- 82 -
FIGURE 23 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC ET A L'INITIATION DE LA SEQUENCE, MODALITES DE TRAITEMENT.....	- 82 -
FIGURE 24 : REPONSE DU PSA SELON LE TRAITEMENT ET LA SEQUENCE THERAPEUTIQUE	- 83 -
FIGURE 25 : BENEFICE CLINIQUE, TEMPS JUSQU'A PROGRESSION DU PSA, SURVIE SANS PROGRESSION RADIOLOGIQUE ET SURVIE GLOBALE	- 84 -
FIGURE 26: SURVIE GLOBALE SELON LA SEQUENCE DEPUIS LE DEBUT DE LA PREMIERE LIGNE	- 85 -
FIGURE 27 : FACTEURS PRONOSTIQUES (SURVIE GLOBALE), ANALYSE UNIVARIEE ET MULTIVARIEE.....	- 86 -

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est un problème majeur de santé publique puisqu'on recense chaque année en France pas moins de 53 000 nouveaux cas chez l'homme. Son pic d'incidence se situe entre 65 et 75 ans (1). Responsable de près de 9000 décès chaque année, il représente la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme, derrière le cancer du poumon (environ 21 000 décès/an) et le cancer colo-rectal (environ 9400 décès par an)(1).

Présente uniquement chez les sujets de sexe masculin, la prostate est générée sous le contrôle de la sécrétion des androgènes (2), au premier rang desquels la testostérone. Celle-ci est fortement impliquée dans le développement du cancer de la prostate. La castration est un des principaux traitements lorsque la maladie n'est pas curable par des traitements localisés, comme la chirurgie ou les différentes techniques de radiothérapie (3). Malheureusement, la castration a une efficacité anti-tumorale limitée dans le temps. On parle alors de cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)

Depuis 2005, un premier traitement, le Docetaxel (DOC) a permis d'améliorer le pronostic des patients atteints d'un CPRC métastatique (CPRCm) (4,5). Par la suite, cinq nouvelles thérapies ont permis d'allonger la survie globale des patients atteints de CPRCm, dans un laps de temps très réduit. Deux d'entre elles ne sont malheureusement pas disponibles en France à l'heure actuelle : le sipuleucel-T (6), une immunothérapie, et la seconde, le radium 223 (7), un radiométabolite ciblant spécifiquement les cellules tumorales des métastases osseuses. Les trois autres traitements font partie de l'arsenal

thérapeutique courant. Le Cabazitaxel (CABA) (8), un second taxane dont l'efficacité a été démontrée chez des patients préalablement traités par le DOC. Enfin, deux thérapies hormonales, des inhibiteurs de l'axe du récepteur aux androgènes (iARA) : l'acétate d'Abiratérone (ABI) et l'Enzalutamide (ENZA). Ces deux derniers traitements ont fait la preuve de leur efficacité aussi bien avant qu'après un traitement par DOC (9–12).

Si ce dynamisme dans l'émergence des thérapies du CPRCm a été une bonne nouvelle pour les patients, la rapidité du développement de ces traitements, qui n'ont pas été comparés entre eux, soulève de nombreuses questions sur les stratégies de prescription. Aucun de ces traitements ne permet d'assurer une rémission complète. L'apport de ces thérapies consiste en une amélioration de la durée de vie (survie globale) et de la qualité de vie des patients. Mais ce bénéfice reste limité dans le temps. Certaines données cliniques (13–15) ou encore *in vitro*, sur cultures cellulaires ou des modèles animaux de PDX (*Patient Derived Xenograft*) (16–18), suggèrent que l'utilisation des nouveaux iARA pourrait induire une résistance aux taxanes, et plus particulièrement au DOC. Par conséquent, l'ordre de prescription des traitements du CPRCm pourrait avoir un impact sur la survie globale et la qualité de vie des patients.

Après une présentation de l'épidémiologie et de la physiopathologie du cancer de la prostate, puis des principaux traitements du cancer de la prostate, ce travail tentera, à partir des données de la littérature et des résultats de l'étude rétrospective multicentrique CATS de donner des éléments de réponse à la question suivante : Existe-t-il une séquence thérapeutique permettant d'optimiser la durée et la qualité de vie des patients atteints de CPRCm ?

PARTIE 1 : ÉPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

CHAPITRE 1 : CLASSIFICATION ET EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

1 : INCIDENCE ET MORTALITE

L'incidence du cancer de la prostate en France est estimée à 53 000 nouveaux cas par an. Son pic d'incidence se situe entre 65 et 75 ans (1). En 2011, le taux d'incidence en France était de 97,7 cas pour 100 000 habitants contre 124,5 en 2005 (19). Cette diminution est principalement expliquée par l'abandon du dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage sérique du PSA (*Prostate Specific Antigen*).

En parallèle, la mortalité par cancer de la prostate n'a cessé de diminuer. Le taux de décès par cancer de la prostate était de 10,5 décès pour 100 000 habitants en 2011 contre 13,3 en 2005. Ce taux de mortalité équivaut à environ 9000 décès par an. Il représente ainsi la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme, derrière le cancer du poumon (environ 21 000 décès/an) et le cancer colo-rectal (environ 9400 décès par an)(1).

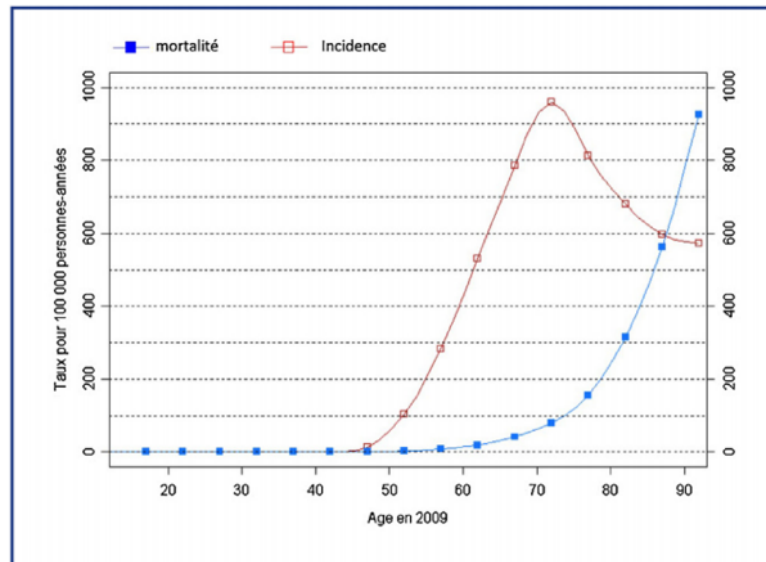


FIGURE 1: DE LEONE ET AL. (1), PROJECTION DU TAUX D'INCIDENCE ET MORTALITE DU CANCER DE LA PROSTATE EN FRANCE

2 : DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Le dépistage du cancer de la prostate repose sur un dosage sanguin du PSA couplé au toucher rectal à la recherche d'un nodule prostatique. Un taux de PSA > 4,0 ng/dL doit faire poser l'indication de biopsies de prostate sous contrôle radiologique en vue d'une confirmation diagnostique.

L'apport du dépistage du cancer de la prostate par le dosage sérique du PSA a été évalué par deux études internationales. Une étude Européenne, l'étude ERSPC qui a inclus 162 388 patients, avec un suivi médian de 11 ans. Les résultats montrent une augmentation du nombre de diagnostics de cancers de la prostate (RR = 1,63 [1,57 ; 1,69]), avec une diminution de la mortalité spécifique (RR= 0,79 [0,68 ; 0,91]) (20). L'étude Américaine PLCO a quant à elle inclus 76.685 patients, suivis pour une durée médiane de 13 ans. L'étude PLCO montre une augmentation du nombre de diagnostics de cancers de la prostate (RR = 1,12 [1,07 ; 1,17]) mais pas de diminution de la mortalité spécifique (RR = 1,09 [0,87 ; 1,36]).

Une méta-analyse a été réalisée par le groupe Cochrane à partir de ces deux études. Les résultats de cette méta-analyse ne montrent aucun bénéfice en survie globale (RR =1,00 [0,96 ; 1,03]) ni en mortalité spécifique (RR = 1,00; [0,86 ; 1,17]). Le dépistage est par ailleurs associé à un sur-diagnostic et à un sur-traitement (21).

Compte-tenu de ces données, il n'existe pas de dépistage organisé du cancer de la prostate par le dosage du PSA. Les sociétés savantes, à l'instar de l'EAU (*European Association of Urology*) ne recommandent plus un dépistage systématique, mais orienté sur les facteurs de risques individuels et après information du patient des risques de sur-traitement (22). Ainsi, il peut être proposé un dosage du PSA associé à un toucher rectal chez les hommes ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans. Le dépistage est proposé à partir de 45 ans chez les sujets à risque et de 50 ans en population générale. Le suivi du PSA peut alors être modulé selon les premiers taux de PSA : un intervalle de 8 ans entre deux dépistages pouvant être proposé si le PSA est en-dessous de 1 ng/mL, et un intervalle de 2 ans si le PSA est entre 1,0 et 4,0 ng/mL.

Table 4. Guidelines for screening and early detection

Recommendation	LE	GR
Do not subject men to PSA testing without counselling them about the potential risks and benefits.	3	B
Offer an individualised risk-adapted strategy for early detection to a well-informed man with a good performance status and a life expectancy of at least 10–15 yr.	3	B
Offer PSA testing in men at elevated risk of having PCa:	2b	A
<ul style="list-style-type: none"> • Men aged >50 yr • Men aged >45 yr and a family history of PCa • African American men aged >45 yr • Men with a PSA level >1 ng/ml at age 40 yr • Men with a PSA level >2 ng/ml at age 60 yr 		
Offer a risk-adapted strategy (based on initial PSA level), with follow-up intervals of 2 yr for those initially at risk:	3	C
<ul style="list-style-type: none"> • Men with a PSA level >1 ng/ml at age 40 yr • Men with a PSA level >2 ng/ml at age 60 yr Postpone follow-up to 8 yr in those not at risk.		
Decide on the age at which early diagnosis of PCa should be stopped based on life expectancy and performance status; men who have a life expectancy <15 yr are unlikely to benefit.	3	A

GR = grade of recommendation; LE = level of evidence; PCa = prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen.

FIGURE 2 : RECOMMANDATIONS EAU - INDICATIONS DU DEPISTAGE PAR LE DOSAGE SERIQUE DU PSA(22)

Les facteurs de risque identifiés de cancer de la prostate sont : un âge ≥ 65 ans, une origine ethnique Antillaise ou Afro-américaine, des antécédents familiaux de cancer de la prostate, ou encore certaines variations génétiques (23). Le syndrome métabolique serait associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Cette association ne nécessite pas pour autant la recommandation de règles hygiéno-diététiques spécifiques (d'un point de vue oncologique) (22). Des facteurs d'exposition professionnelle sont suspectés, notamment chez les personnels militaires, ou encore les personnels soignants (24). Par ailleurs, les données épidémiologiques suggèrent que les cancers de

la prostate développés chez le sujet jeune sont une entité nosologique distincte de ceux survenant chez les sujets plus âgés (25).

3 : STADES DE LA MALADIE AU DIAGNOSTIC

Les études d'évaluation du dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA apportent des données intéressantes sur les stades de la maladie au diagnostic. Les données de l'étude Européenne ERSPC (20) montrent que le cancer de la prostate est diagnostiqué à un stade localisé dans 90,4% à 93% des cas. Dans l'étude PLCO, 95,8% des patients du groupe dépistage avaient un cancer de la prostate au stade localisé (contre 94,3% dans le groupe contrôle), et 2,3% avaient un cancer d'emblée métastatique dans le groupe dépistage (contre 2,9% dans le groupe contrôle) (26).

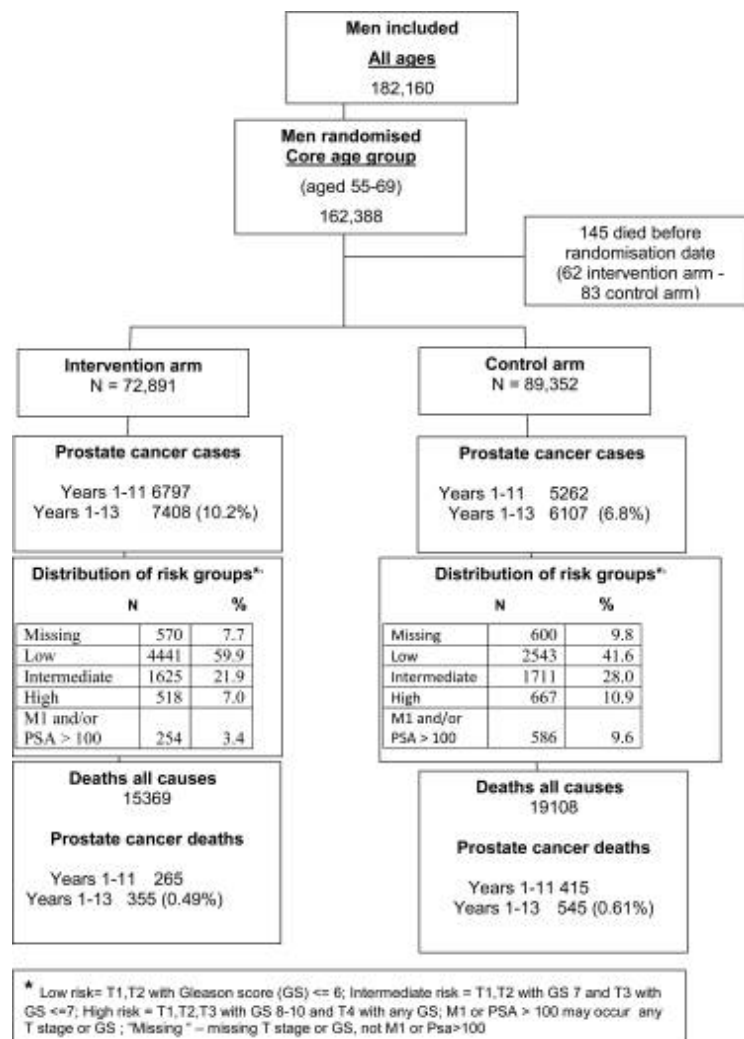


FIGURE 3: EXTRAIT DE L'ETUDE ERSPC(20), DIAGRAMME DES FLUX

Le devenir des patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate localisé a été évalué par *Wanling Xie et al* dans une méta-analyse. Leur étude a inclus les données individuelles de 28 905 patients (issues de 28 essais thérapeutiques) traités pour un cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire ou élevé (Cf partie 2 « classification du cancer de la prostate »). Leurs données montrent que 21% des patients développent un cancer de la prostate à 5 ans de leur traitement initial. Dans l'étude PLCO (26), cette catégorie de patient correspondait à 29% des patients diagnostiqués au-décours d'un dépistage par le dosage du PSA et 38% des patients du groupe contrôle.

CHAPITRE 2 : ROLE PHYSIOLOGIQUE DU SIGNAL ANDROGENIQUE

1 : EMBRYOLOGIE ET ANATOMIE DE LA PROSTATE

Située juste en dessous de la vessie, la prostate apparaît chez l'embryon humain de sexe masculin à partir de la douzième semaine de développement. Elle naît à la face postérieure de l'urètre, canal reliant la vessie au méat urétéral situé sur le gland. Les cellules endodermiques de l'urètre prostatique vont constituer deux bourgeons qui, en se développant, vont former l'épithélium prostatique. Celui-ci va ensuite s'organiser en glandes qui dès la quinzième semaine de développement seront actives et produiront leurs premières sécrétions. En parallèle, les cellules du mésoderme vont constituer le stroma, tissu de support fibro-musculaire, situé autour des glandes prostatiques (2). La prostate humaine mature est ainsi composée de deux lobes (droit et gauche), avec au centre l'urètre prostatique, sur lequel vient se brancher le canal prostatique. Celui-ci draine l'ensemble des sécrétions des glandes prostatiques et des glandes séminales.

En pathologie humaine, la prostate est habituellement divisée en trois zones : une zone centrale et une zone périphérique, et enfin une zone transitionnelle, située juste en-dessous de la vessie.

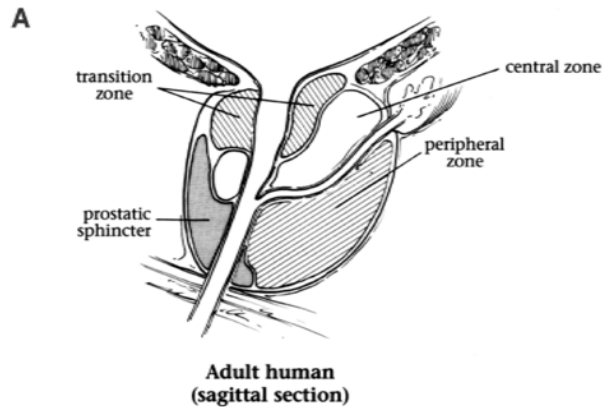


FIGURE 4: DE ABATE SHEN ET AL. REPRESENTATION D'UNE COUPE DE LA PROSTATE HUMAINE MATURE EN VUE SAGITTALE (2)

La zone centrale est habituellement le siège d'une hyperplasie glandulaire, encore appelée adénome ou hyperplasie bénigne de la prostate, responsable de troubles obstructifs urinaires chez l'homme âgé de plus de 65 ans (27). La zone périphérique est quant à elle le principal siège des tumeurs malignes de la prostate, qui surviennent également dans une population d'hommes âgés (1).

2 : ROLE PHYSIOLOGIQUE DES ANDROGENES DANS L'EMBRYOGENESE PROSTATIQUE

L'étude des relations entre l'endoderme et le mésenchyme a permis d'identifier le rôle précoce des androgènes dans le développement prostatique. Le mésenchyme, formé à partir du mésoderme (tissu embryonnaire), constitue le tissu de support fibromusculaire au sein duquel vont se développer les glandes et les canaux prostatiques. Il ne participe pas à la genèse des sécrétions prostatiques. L'endoderme est quant à lui le tissu embryologique qui donne naissance aux cellules de l'épithélium prostatique qui formeront les glandes à l'origine des sécrétions prostatiques. Ces mêmes cellules épithéliales seront le point de départ des carcinomes de la prostate.

Des études de recombinaison de tissus embryonnaires ont permis d'étudier les relations endoderme-mésoderme. Elles consistent à mettre en présence des cellules de mésoderme et des cellules d'endoderme (préalablement isolées par dissection et digestion enzymatique), Dans les études de *Cunha et al.*(28,29), la différenciation prostatique des cellules endodermiques était évaluée à partir des caractéristiques morphologiques et de différents facteurs contenus dans les sécrétions épithéliales. Plusieurs combinaisons de cellules endodermiques et mésodermiques issues du sinus urogénital ou bien d'autres

organes embryonnaires ont été testées. L'utilisation de cellules endodermiques en provenance du sinus urogénital ou bien d'autres organes aboutissait à une différenciation prostatique en présence de cellules mésenchymateuses prélevées dans le sinus urogénital. *A contrario*, en présence de cellules endothéliales prélevées dans le sinus urogénital, seules les cellules mésodermiques prélevées au niveau du sinus urogénital permettaient une différenciation prostatique des cellules endodermiques. L'utilisation de cellules mésodermiques du sinus urogénital avec un récepteur des androgènes (RA) non fonctionnel (mutant TFM, *Testicular-Feminization Mutant*) ne permettait pas d'assurer une différenciation prostatique.

Ces travaux permettent donc de montrer que la différenciation prostatique est le fruit d'une interaction mésoderme-endoderme : le mésoderme situé au niveau du sinus urogénital et exprimant le RA sécrète des facteurs permettant la différenciation des cellules endodermiques en cellules épithéliales prostatiques. Ce modelage de l'endoderme par le mésoderme se fait sous le contrôle des androgènes présents dans l'environnement.

3 : ROLE PHYSIOLOGIQUE DES ANDROGENES DANS LA PROSTATE MATURE

Dans la prostate mature, les cellules épithéliales prostatiques s'organisent en glandes, au sein desquelles sont décrites classiquement trois populations cellulaires (2). Première population cellulaire, les cellules luminales. Principal contingent, elles sont situées au contact de la lumière de la glande, avec une morphologie cylindrique. Les cellules luminales matures expriment le RA. Leur prolifération ainsi que la production des sécrétions prostatiques sont stimulées par les androgènes circulants. Les sécrétions des cellules luminales, essentielles à la reproduction, contiennent des nutriments et différents facteurs comme le PSA, qui permet la fluidification du sperme.

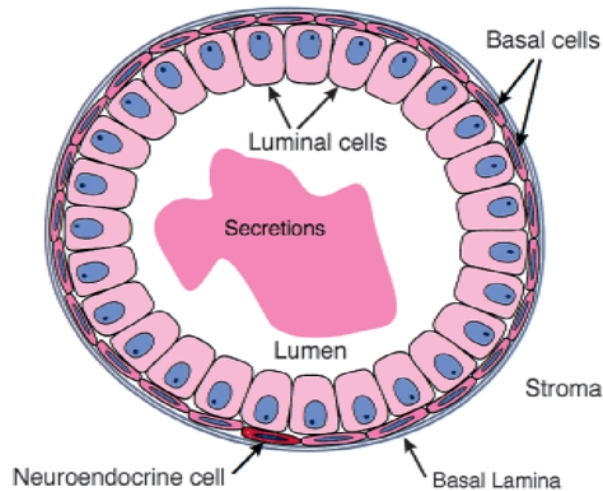


FIGURE 5 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE GLANDE PROSTATIQUE ET DES DIFFERENTES POPULATIONS CELLULAIRES, CELLULES LUMINALES AU CONTACT DE LA LUMIERE ET PRODUISANT LES SECRETIONS PROSTATIQUES, LES CELLULES BASALES ET LES CELLULES NEURO-ENDOCRINES EN PERIPHERIE (2).

Deuxième population cellulaire, les cellules basales. En périphérie de la glande, elles sont situées entre les cellules luminales et la lame basale (couche fibreuse assurant le lien entre l'épithélium glandulaire et la matrice extracellulaire - Figure 5). De morphologie pavimenteuse, ces cellules n'expriment pas le RA, mais possèdent des propriétés de cellules souches prostatiques : expression de facteurs de protection de l'ADN cellulaire et de résistance à l'apoptose (30,31).

Les cellules neuro-endocrines constituent la troisième population cellulaire. Beaucoup plus rares, leur origine est débattue : dérivées des crêtes neurales ou dérivées des cellules endodermiques. Morphologiquement identiques à des cellules basales, elles sont principalement connues pour leur implication dans des tumeurs de la prostate agressives : les carcinomes à petites cellules. Les interactions entre ces différentes populations cellulaires sont débattues. Les cellules basales constitueraient un réservoir pouvant donner naissance à des cellules intermédiaires pluripotentes, sensibles aux androgènes, capables de proliférer et de donner naissance aux trois populations cellulaires précédemment décrites (2,30,32).

L'interaction entre le mésenchyme et l'endothélium prostatique, ainsi que les interactions entre les différentes populations cellulaires de l'épithélium prostatique, sont des sujets d'étude majeurs pouvant permettre de comprendre la tumorigenèse prostatique ainsi que les mécanismes de résistance aux traitements médicaux du cancer de la prostate.

CHAPITRE 3 : ACTIVATION DU SIGNAL ANDROGENIQUE DANS LA PROSTATE

1 : ORGANISATION DU RECEPTEUR DES ANDROGENES

Le RA appartient à la famille des récepteurs nucléaires de classe 1. Le gène du RA est situé sur le bras long du chromosome X, et s'étend sur environ 90 kilobases (longueur variable selon les individus). Il comporte 8 exons (33). Sa forme canonique respecte une architecture similaire à celle des autres récepteurs stéroïdiens : par exemple, comme le récepteur de la progestérone ou encore le récepteur des glucocorticoïdes. Le RA comporte 3 domaines distincts : le domaine N-terminale (DNT), le domaine de liaison à l'ADN (DLA), et le domaine de liaison au ligand (DLL).

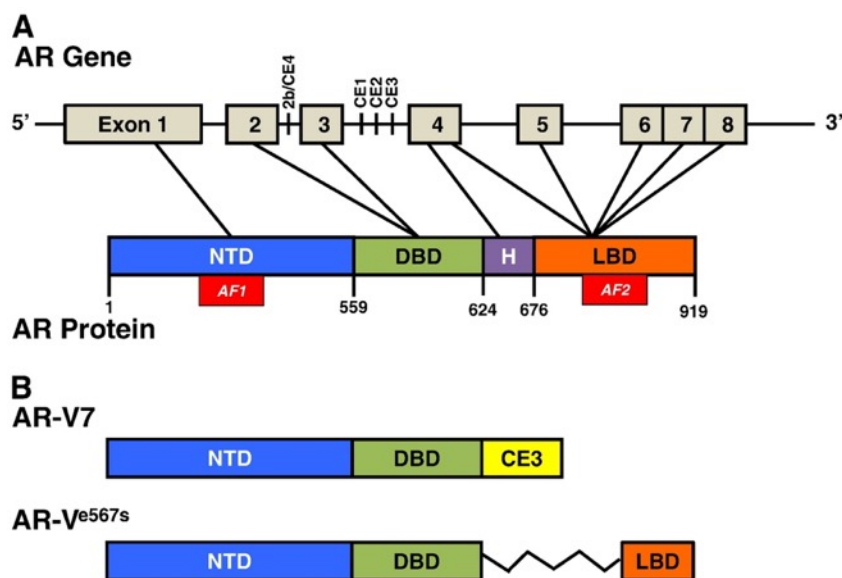


FIGURE 6 : ORGANISATION DU RECEPTEUR DES ANDROGENES ET DE SES PRINCIPAUX VARIANTS (29)

Le DNT est codé par l'exon 1. Il comporte deux régions d'activation appelées TAU1 et TAU5. TAU1 est responsable de la transactivation du RA (autophosphorylation du RA sous forme dimérisée). Ces deux régions, très conservées parmi les récepteurs stéroïdiens, sont aussi impliquées dans les interactions avec les protéines chaperonnes de la famille HSP (*Heat Shock Protein*). Le DNT comporte par ailleurs deux répétitions polymorphiques codant pour des glutamines. Le nombre de glutamines varie de 10 à 27 selon les individus. Ce nombre moyen de répétitions de glutamines est plus faible dans les populations afro-antillaises. Ce fait serait associé à une augmentation de l'activité du RA, et pourrait expliquer la plus forte incidence du cancer de la prostate dans ces populations (33).

Le DLA est situé au milieu du RA. Il est codé par les exons 1, 2 et 3. Il reconnaît des éléments de réponse au RA (ERRA), constitués de plusieurs séquences consensus. Les ERRA sont situés dans les régions promotrices des gènes sous le contrôle du signal androgénique.

Le DLL est situé à l'extrémité C-terminale du RA, relié au reste de la chaîne protéique par une région charnière. Ces deux éléments sont codés par les exons 3 à 8. Des exons cryptiques du RA ont été décrits, aboutissant à des variants du RA, produits par un mécanisme d'épissage alternatif. Certains d'entre eux, comme le variant 7 (RA-

V7), seraient impliqués dans la résistance des traitements du CPRCm (34–36), en permettant une activation du RA indépendante du ligand.

2 : VOIE CANONIQUE DU SIGNAL ANDROGENIQUE

Le RA est caractérisé par une très forte affinité pour la dihydrotestostérone (DHT). La DHT est le produit de la catalysation de la testostérone par la 5- α -réductase prostatique. La testostérone est quant à elle sécrétée par les cellules de Leydig, situées dans le parenchyme testiculaire. L'androstédone et la déhydroépiandrostérone (DHEA), androgènes de production extra-gonadique, sont des ligands alternatifs du RA.

Situé dans le cytosol, le RA sous forme non liée a une conformation instable. La protéine chaperonne HSP90 se lie alors au RA, afin de le maintenir dans une conformation permettant l'exposition du DLL. Une fois lié à son ligand, le RA se dissocie de HSP90. S'en suivent la dimérisation du RA, sa transactivation par phosphorylation, puis sa translocation nucléaire. Dans le noyau, le RA joue son rôle de facteur de transcription. Le DLA du RA reconnaît les ERRA. Cette fixation du RA à l'ADN permet le recrutement de la RNA-polymérase ainsi que des différents cofacteurs de transcription. Ce processus permet *in fine* l'expression des gènes sous régulation androgénique (33).

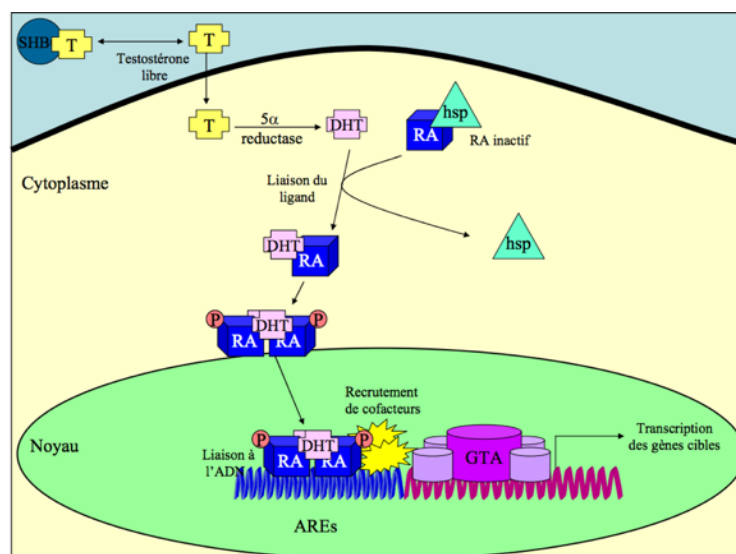


FIGURE 7 : VOIE CANONIQUE DE LA VOIE DU RECEPTEUR DES ANDROGENES (33)

CHAPITRE 4 : ONCOGENESE PROSTATIQUE

1 : GENERALITES SUR L'ONCOGENESE

De manière très générale, la tumorigenèse passe par l'accumulation d'évènements chromosomiques, génétiques et épigénétiques. Ces évènements aboutissent à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Les propriétés des cellules cancéreuses ont été théorisées par Hanahan et Weinberg dans une publication de l'an 2000 (37).

D'après le premier modèle de Weinberg, la cellule cancéreuse acquiert six propriétés que sont : la prolifération (suppression des points de contrôle du cycle cellulaire), l'indépendance vis à vis des facteurs de croissance, la capacité infinie de réplication de l'ADN (activation des télomérases), l'immortalité (résistance aux signaux de mort cellulaire), la capacité de migration, et enfin l'induction d'une néo-angiogenèse (production d'une nouvelle vascularisation qui permet d'apporter les nutriments nécessaires à la croissance tumorale).

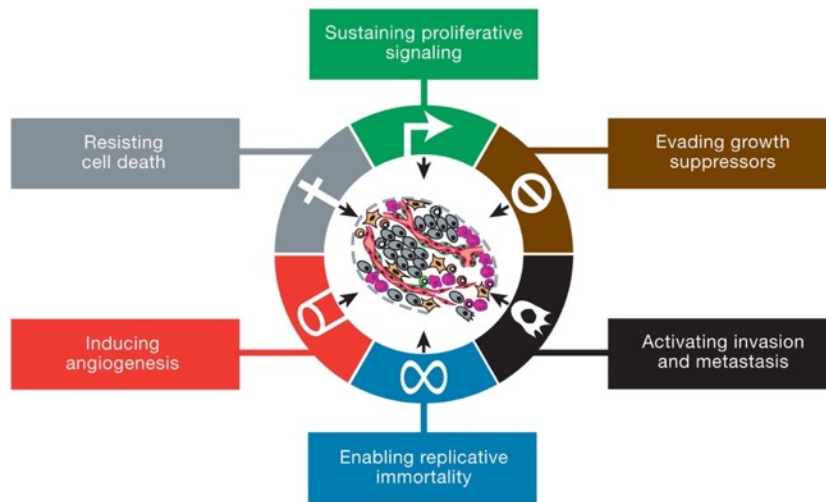


FIGURE 8 : "HALLMARKS OF CANCER" PREMIER MODELE DE LA TUMORIGENESE PROPOSE PAR WEINBERG EN 2000 (37)

Ce modèle a été actualisé onze ans plus tard (38), en intégrant la capacité de la cellule tumorale à s'adapter et à interagir avec son environnement. Ces nouveaux éléments font intervenir de nouveaux acteurs, généralement regroupés sous le terme de « microenvironnement péri-tumoral » (MEP). Ce dernier modèle de Weinberg intègre donc quatre propriétés supplémentaires : l'instabilité génétique (donnant la possibilité à la cellule de modifier son propre génome), la capacité d'échapper à la surveillance immunitaire, la capacité de moduler l'inflammation au profit d'une inflammation pro-tumorale et enfin la dérégulation du métabolisme énergétique (permettant à la cellule tumorale de s'adapter à la privation d'oxygène).

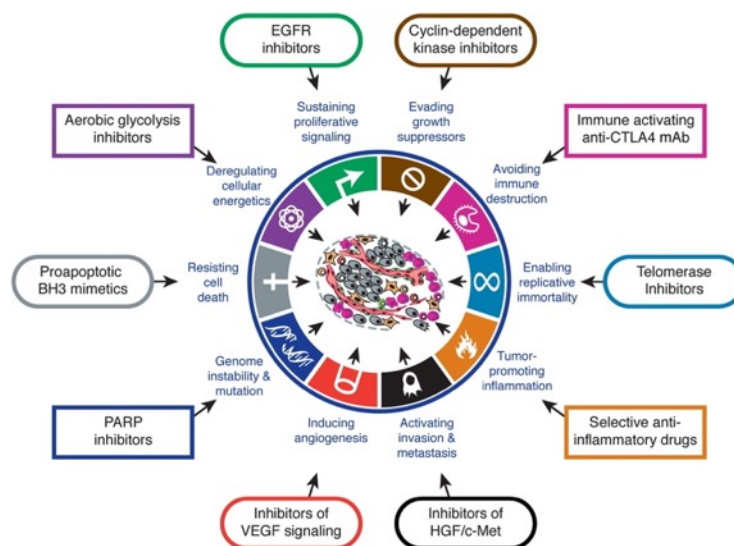


FIGURE 9 : "HALLMARKS OF CANCER THE NEXT GENERATION", SECOND MODELE DE TUMORIGENÈSE DE WEINBERG (2011)(38)

Ces dix propriétés du cancer résument les grands axes d'étude pour l'ensemble des cancers solides. Selon les cancers et leurs stades de développement tumoral, certains de ces mécanismes sont principalement utilisés par les cellules tumorales.

2 : APPLICATION AU CANCER DE LA PROSTATE

2.1 : Modèle histologique et corrélation biologique

En 2000, dans une publication contemporaine de Weinberg (37), *Cory Abate-Shen et al.* (2) ont proposé un modèle de tumorigenèse prostatique. Ce modèle intègre des données de l'observation microscopique des cancers de la prostate et des données de cytogénétique et de génétique. Ce modèle propose ainsi pour chaque étape morphologique un ou plusieurs événements génétiques/génomiques sous-jacents.

La première étape est celle de la formation d'une néoplasie intra-prostatique (NIP). Cette NIP correspond à une prolifération de cellules luminales dans la lumière des glandes prostatiques. Les NIP sont décrites comme une phase de transition entre les cellules normales et les cellules cancéreuses. Sur le plan moléculaire, ces lésions seraient caractérisées par la perte d'une partie du bras long du chromosome 8. Celle-ci impliquerait la perte d'expression du gène suppresseur de tumeur NKX3.¹ Ce gène est par ailleurs impliqué dans l'un des rares syndromes familiaux de prédisposition au cancer de la prostate.

Le cancer invasif se caractérise au niveau morphologique par la perte de la couche basale et par le franchissement de la lame basale par les cellules luminales transformées. A ce stade, les cellules prolifèrent, migrent, et colonisent de proche en proche la prostate saine et les organes de voisinage. Sur le plan moléculaire, la perte du bras court du chromosome 10 (impliquant le gène PTEN²) et la perte du bras court du

¹ nk3 homeobox 1, gène codant pour un facteur de croissance impliqué dans la régulation de la prolifération des cellules prostatiques.

² Phosphatase and Tensin homolog, gène codant pour une phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase. Protéine inhibitrice d'une des principales voies de transduction du signal et de prolifération cellulaire

chromosome 13 (région comprenant le gène Rb ³) sont deux altérations fréquemment retrouvées à ce stade de la tumorigénèse.

Ultime étape, la dissémination métastatique. Cette dissémination concerne le plus fréquemment les ganglions iliaques et lombo-aortiques, puis à distance les os. Cliniquement le patient ressent des douleurs osseuses associées sur l'imagerie à des lésions ostéocondensantes et ostéolytiques.

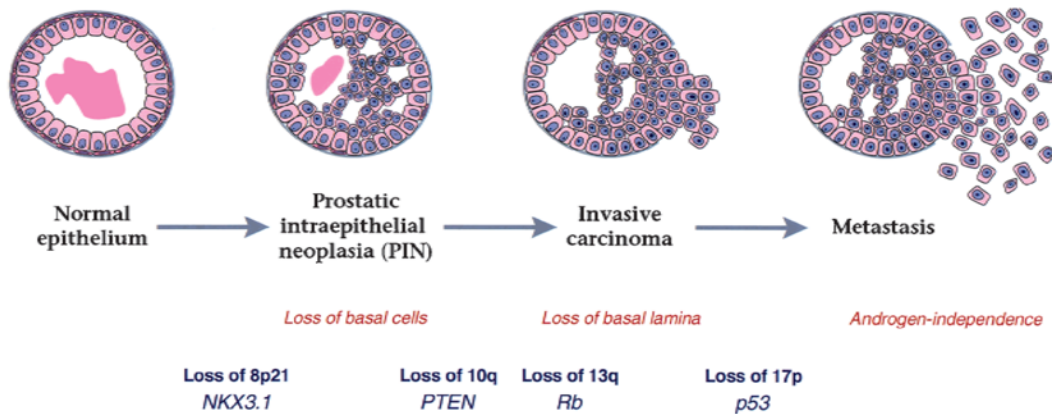


FIGURE 10 : MODELE DE TUMORIGENESE PROSTATIQUE PROPOSE PAR CORY ABATE SHEN ET AL (2).

A l'échelle moléculaire, on retrouve fréquemment au stade métastatique une perte de fonction de la protéine p53.

Ce modèle de tumorigénèse prostatique est, de l'avis même des auteurs, simpliste dans la mesure où les carcinomes de la prostate sont caractérisés par une très grande hétérogénéité tumorale. Cette hétérogénéité compromet la définition d'un modèle de tumorigénèse reposant sur un nombre restreint de gènes candidats.

2.2 : Apport des techniques de séquençage haut débit

Depuis la proposition de ce modèle en 2000, de nombreux travaux ont cartographié les altérations génétiques et génomiques associées au cancer de la prostate. Le premier niveau d'analyse a concerné l'ADN génomique avec des études de séquençage

³ Rb transcriptional corepressor 1, gène encodant pour un régulateur négatif du cycle cellulaire

de l'exome (totalité des régions de l'ADN faisant l'objet d'une transcription en ARN messager). Les autres niveaux d'analyse ont été la recherche des variations du nombre de copies (VNC) d'ADN et des réarrangements chromosomiques.

Parmi les mutations ponctuelles, les plus fréquentes concernent les gènes TP53, FOXA1⁴, SPOP⁵ et PTEN (39). Concernant les VNC et les réarrangements chromosomiques, plusieurs études ont permis de corréliser leur importance à l'agressivité des tumeurs (estimée par le score de de Gleason) ou encore à la survie jusqu'à récurrence (après un traitement curateur). Les tumeurs les moins agressives (ayant récidivé plus tard ou un score de Gleason plus faible) présentaient peu de VNC alors que les tumeurs plus agressives (Gleason ≥ 8 ou une survie jusqu'à récurrence plus courte) avaient un fort taux de VNC (40,41).

L'analyse du transcriptome des cancers de la prostate (ARN exprimés) a permis de mettre en évidence de nombreux transcrits de fusion impliquant ERG⁶ ou d'autres gènes de la famille ETS (famille de facteurs de croissance) en partenariat avec des promoteurs régulés par le RA. *TMPRSS2-ERG* est le transcrit le plus fréquent (premier décrit)(42). Du point de vue biologique, ces transcrits de fusion permettent à la cellule tumorale de sur-exprimer des facteurs de croissance cellulaire (ayant pour effet biologique d'augmenter la survie et la croissance des cellules transformées) sous le contrôle du RA. Ceci illustre la forte dépendance du cancer de la prostate aux androgènes. Ces transcrits de fusion, présents dans 58% (données TCGA (42)) des cancers de la prostate localisés, ont été étudiés chez des patients traités par prostatectomie. Ces transcrits n'ont malheureusement aucun impact pronostique à l'heure actuelle. Leur recherche n'est donc pas intégrée à la pratique clinique courante (44,45).

L'étape suivante dans la caractérisation moléculaire des cancers de la prostate a été réalisée par le programme TCGA («The Cancer Genome Atlas») (43). L'originalité des travaux du TCGA a été de réaliser une analyse biologique exhaustive de 333 cas de cancer de la prostate localisés. Pour chaque patient, l'ADN, l'ARN et des protéines

⁴ Forkhead box A1, gène encodant pour une famille de protéine ciblant l'ADN impliqué dans l'activation transcriptionnelle

⁵ SPECKLE TYPE BTB/POZ PROTEIN, GENE IMPLIQUE DANS LE REMODELAGE DE LA CHROMATINE

⁶ ETS TRANSCRIPTION FACTOR, GENE CODANT POUR UN FACTEUR DE TRANSCRIPTION

tumorales ont été prélevés. L'ensemble du matériel tissulaire a été analysé par sept plateformes permettant : un séquençage du génome tumoral, associé à un séquençage profond de l'exome complet, une recherche de variations du nombre de copies, une analyse de la méthylation de l'ADN, un séquençage des ARN messagers et des micro-ARN, et enfin une analyse de l'expression d'un panel de protéines. L'objectif de ce travail était de mieux caractériser les sous-types de cancer de la prostate localisés à partir de données biologiques les plus exhaustives, et de permettre de comprendre, au sein de ces sous-types, les différents mécanismes biologiques mis en œuvre dans la tumorigenèse prostatique.

Un des premiers enseignements des travaux du TCGA est la confirmation de la très grande hétérogénéité des cancers de la prostate. Vingt-six pour cent des tumeurs analysées n'ont pas pu être classées. Sept groupes ou clusters de cancer de la prostate localisée ont été identifiés à partir des données de transcriptomique et du séquençage de l'ADN, reprenant des anomalies précédemment identifiées. Quatre sous-types à gènes de fusion, 46% impliquant ERG, 8%, 4% et 1% impliquant les gènes ETV1⁷, ETV4 et FLI 1⁸ respectivement. Ces gènes de fusion sont exclusifs des mutations de SPOP (11%), FOXA1 (3%) et IDH1⁹ (1%) qui définissent les 3 derniers clusters. Etant donné le suivi limité des patients au moment de la publication de cette classification (suivi médian de 2 ans et seulement 33 (10%) rechutes biologiques), la valeur pronostique de ces clusters reste encore à déterminer.

7 ETS VARIANT 2 ET 4

8 FLI-1 PROTO-ONCOGEN

9 ISOCITRATE DEHYDROGENASE (NADP(+)) 1

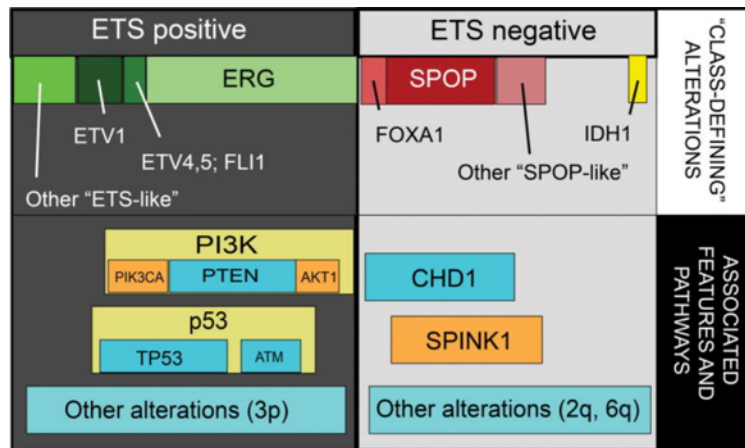


FIGURE 11 "CLUSTER" MOLECULAIRE DES CANCERS DE LA PROSTATE ET ALTERATIONS ASSOCIEES NON CLASSANTES (43)

Au sein de ces grandes classes, d'autres altérations récurrentes sont identifiables. Ces altérations pourraient moduler les mécanismes moléculaires (46) et l'agressivité des tumeurs au sein même de ces classes. Certaines, comme des mutations de BRAF¹⁰ ou des altérations de la voie PI3K¹¹/AKT¹² sont des mutations pour lesquelles des thérapies moléculaires ciblées peuvent aujourd'hui être proposées.

3 : SPECIFICITES MOLECULAIRES DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE

D'un point de vue biologique, l'évolution vers un cancer de la prostate métastatique suppose l'acquisition des capacités de migration, de circulation intravasculaire et de nidation, avec des caractéristiques moléculaires propres. Ces spécificités moléculaires ont été caractérisées à partir d'une cohorte de patients métastatiques (47) et ont pu être comparées à celles du TCGA (43) (cancers de la prostate localisés).

En comparaison avec les tumeurs localisées, les tumeurs métastatiques sont caractérisées par un plus fort taux de mutations et une fraction de génome altérée plus importante. D'un point de vue mécanistique, 3 voies biologiques majeures semblent

10 B-RAF PROTO-ONCOGENE

11 PHOSPHOINOSITIDE-3-KINASE

12 AKT SERINE/THREONINE KINASE

impliquées dans l'évolution tumorale métastatique : en premier lieu la voie du récepteur des androgènes (RA), en second lieu la voie PTEN/PI3K, en troisième lieu les gènes impliqués de contrôle du cycle cellulaire : TP53 et Rb.

Les études génomiques de cohortes ne permettent pas aisément de distinguer les évènements moléculaires liés à l'histoire naturelle du cancer de ceux induits par les traitements. Il ressort cependant de ces données que la voie du signal androgénique est d'une importance majeure au stade de cancer de la prostate métastatique. Des altérations du gène de la voie du signal androgénique étaient observées chez 107/150 (71,3%) des tumeurs analysées (47). La principale altération consiste en une amplification du gène du RA et la deuxième en des mutations faux sens.

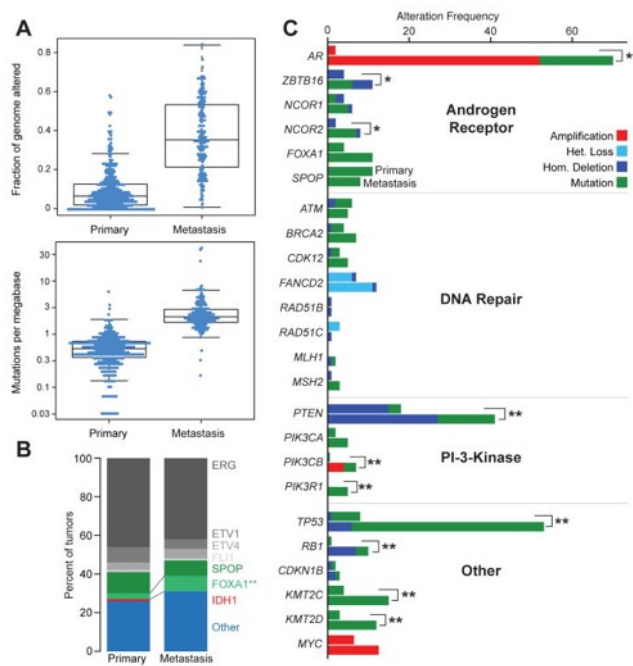


FIGURE 12 : EXTRAIT DU TCGA, COMPARAISON DE L'INCIDENCE DES ALTERATIONS GENETIQUES ENTRE LES TUMEURS LOCALISEES ET LES TUMEURS METASTATIQUES (43)

A noter que l'étude de *Robinson* (47) décrivait des anomalies dans les voies de réparation de l'ADN mais sans réelle différence significative entre les stades localisés et métastatiques. Cependant, des altérations des gènes de réparation de l'ADN étaient observées chez 23% des CPRCm analysés. De nouvelles données confirment l'importance des altérations des gènes de la réparation de l'ADN qui représenteraient jusqu'à 33% des patients atteints d'un CPRCm (48).

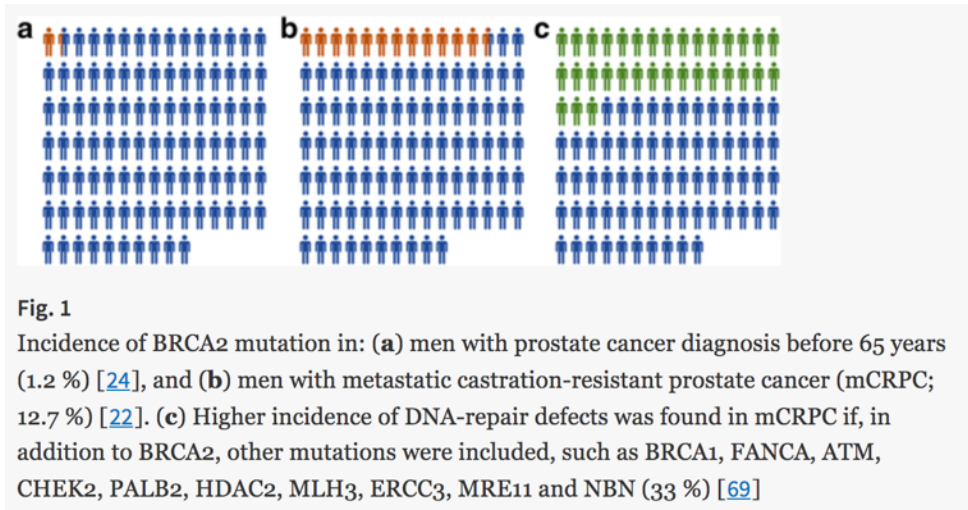


FIGURE 13 : DE MODENA ET AL.(48) INCIDENCE DES ALTERATIONS DES GENES DE REPARATION DE L'ADN: A) HOMMES MUTATION BRCA2 AVEC UN CANCER AU DIAGNOSTIC AVANT 65 ANS, B) PATIENTS AVEC UN CPRCM, C) PATIENTS AVEC UN CPRCM, MUTATIONS DE BRCA 2 ET DE 10 GENES IMPLIQUES DANS LA REPARATION DE L'ADN.

La prévalence de ces anomalies des voies de réparation de l'ADN, et la forte addiction au signal androgénique sont des données biologiques majeures avec une traduction clinique. Ces données sont corrélées aux modes d'action des principaux traitements validés dans le cancer de la prostate ou en cours de développement.

PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE RESISTANT A LA CASTRATION

CHAPITRE 1 : DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU CANCER DE LA PROSTATE

1 : DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE

Le diagnostic de certitude du cancer de la prostate repose sur un examen anatomo-pathologique. Il est le plus fréquemment fait à un stade asymptomatique. Le diagnostic peut être suspecté à l'examen clinique devant des signes fonctionnels urinaires irritatifs (impériosités mictionnelles) ou obstructifs (rétention urinaire, dysurie) ou encore une hématurie, signant une extension localement avancée du cancer de la prostate. Des douleurs osseuses, des signes neurologiques à type de compression médullaire ou de syndrome de la queue de cheval sont des signes d'une maladie avancée avec une extension osseuse, d'autant plus lorsqu'ils sont associés à des signes généraux comme une altération de l'état général. En l'absence de ces symptômes, la palpation d'un nodule prostatique au toucher rectal peut orienter vers un cancer de la prostate localisé.

Une élévation d'un taux sérique de PSA est spécifique d'une pathologie prostatique. Un taux de PSA > 4,0 ng/mL permet de détecter un cancer de la prostate avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 90%. Les autres causes d'élévation du PSA sont l'hypertrophie bénigne de la prostate ou encore des causes infectieuses ou inflammatoires (prostatites). L'analyse du rapport de PSA libre / PSA total permet d'améliorer la spécificité du PSA. Un rapport > 20% est en faveur d'une hypertrophie

bénigne de la prostate, un rapport < 10% est en faveur d'une prostatite ou d'un cancer de la prostate (49).

Le plus fréquemment, le diagnostic de cancer de la prostate est fait à partir de biopsies de prostate systématisées (sous repérage échographique). Un nombre minimal de 12 biopsies est recommandé, réparties dans l'ensemble des quadrants de la prostate. Le diagnostic peut aussi être fait dans les suites d'un traitement chirurgical d'une hypertrophie bénigne de la prostate, à partir des copeaux de résection. Dernier cas de figure, le diagnostic peut être fait dans le cadre de la découverte d'une maladie métastatique d'emblée, soit par biopsies prostatiques, soit par la biopsie d'une lésion secondaire.

2 : CLASSIFICATION DU CANCER DE LA PROSTATE

La classification du cancer de la prostate permet de définir des groupes de patients au pronostic similaire. Au stade localisé, l'objectif thérapeutique est la guérison. Celle-ci est permise par un traitement localisé curateur, éventuellement associé à un traitement adjuvant. La classification permet de grader l'intensité des soins en fonction du risque de récurrence locale, ou encore du risque d'évolution vers le stade métastatique.

2.1 Classification TNM

La classification TNM repose initialement sur l'examen clinique et radiologique du patient. Le bilan radiologique comprend la réalisation d'une tomodensitométrie abdomino-pelvienne (recherche de métastases ganglionnaires et hépatiques) et d'une scintigraphie osseuse au technétium 99 (recherche de métastases osseuses). Cette évaluation est réalisée lorsque la maladie est avancée localement (palpation d'un nodule tumoral concernant les deux lobes de la prostate en envahissant les organes de voisinage), lorsque l'examen clinique laisse suspecter une maladie métastatique, et dans certains cas de maladie à haut risque métastatique (cf. infra).

L'ensemble de cette évaluation est formalisé par la classification TNM (cf annexe 1) regroupant 3 paramètres : le T pour la taille tumorale, le N pour la présence de métastases ganglionnaires, le M pour la présence de métastases osseuses ou viscérales.

Le paramètre T est gradé de 1 à 4. Les tumeurs classées T1 correspondent à des tumeurs infra-cliniques (non palpables au toucher rectal), les tumeurs T2 sont des tumeurs cliniques localisées uniquement à la prostate, les tumeurs T3 et T4 sont des tumeurs localement avancées avec un envahissement des organes de voisinage (vésicules séminales puis organes pelviens).

Les paramètres N et M expriment l'absence/présence de métastases ganglionnaires ou extra-ganglionnaires respectivement.

L'IRM pelvienne permet de compléter le bilan d'extension. Sa place est encore à définir dans la stratégie diagnostique du fait des variabilités d'interprétation inter-opérateurs. Elle semble particulièrement intéressante pour éliminer la présence d'un contingent tumoral de haut grade (22), ou encore confirmer l'extension locale dans l'optique d'une chirurgie conservatrice, notamment pour les cancers localisés de risque intermédiaire ou élevé (cf. infra).

2.2 Du score de Gleason au score ISUP

Le score de Gleason (50) est établi à partir de l'examen anatomopathologique. Il repose sur l'analyse des différents contingents cellulaires de la tumeur. Les différents contingents sont gradés de 1 à 5 en fonction de leur agressivité (capacité de dissémination locale et métastatique). Le score final est établi à partir de la somme du grade des deux contingents cellulaires les plus représentés sur le tissu tumoral disponible. Il est généralement noté entre 6 (correspondant à une tumeur de bas risque) et 10 (très forte malignité). Des évolutions de ce score ont été récemment proposées par la société internationale de pathologie urinaire.

En effet, un même score de Gleason peut comprendre des tumeurs de pronostics différents. C'est le cas en particulier du Gleason 7. Les patients 4 +3 ont un pronostic plus défavorable que les patients 3 + 4. Le nouveau grade histopronostique classe les tumeurs en 5 grades (de 1 à 5). Il prend en compte, non plus la somme des grades de contingents tumoraux, mais la combinaison des grades individuels des deux principaux contingents.

Table 2. International Society of Urological Pathology 2014 grade groups*

Gleason score	Grade group
≤6 (3+3 or 3+2 or 2+3 or 2+2)	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9–10	5

*

Grade groups can now be reported in addition to the overall or global Gleason score of a prostate biopsy or radical prostatectomy.

FIGURE 14 : RECOMMANDATIONS EAU, GRADE SELON LE SCORE DE GLEASON ET EQUIVALENCE SELON LE SCORE ISUP(22)

2.3 Classification d'Amico

La classification de d'Amico a été établie pour évaluer le risque de récurrence locale des tumeurs localisées (22). Elle repose sur la combinaison du T de la classification TNM, du score de Gleason et du taux sérique de PSA. Les patients sont ainsi classés en trois groupes pronostiques : risque faible, intermédiaire et haut.

Table 1. EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate Cancer

Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition			
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 and cT1-2a Localised	PSA 10–20 ng/mL or GS 7 or cT2b Localised	PSA > 20 ng/mL or GS >7 or cT2c Localised	any PSA any GS cT3–4 or cN+ Locally advanced

GS = Gleason score; PSA = prostate-specific antigen.

FIGURE 15 : RECOMMANDATIONS EAU, CLASSIFICATION D'AMICO (22)

Au sein de ces trois groupes, des sous-groupes peuvent être individualisés. En particulier, les patients du groupe intermédiaire sont divisés selon la combinaison du score de Gleason : les patients Gleason 3+4 sont considérés intermédiaires « faibles » et les patients Gleason 4+3 comme intermédiaires « forts ». Ceci implique par exemple la réalisation systématique d'un bilan d'extension radiologique chez les patients intermédiaires forts.

CHAPITRE 2 : PLACE DE LA CASTRATION DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

1 : PHYSIOLOGIE DE LA CASTRATION

L'importance du signal androgénique dans la prostate est parfaitement illustrée par les travaux du Dr. Charles Brenton Huggins, publiés en 1941 (51). Ce chirurgien a étudié la croissance de la prostate chez le chien. Il a montré que la croissance de la prostate était stimulée par l'injection d'hormones mâles, et inhibée par l'injection d'hormones femelles. À la suite de ces observations, en émettant l'hypothèse que les cellules tumorales prostatiques conservaient des propriétés des cellules prostatiques normales, il proposa de castrer des patients afin d'empêcher le développement tumoral. Plus de la moitié des patients castrés ont présenté une réponse tumorale clinique, alors qu'ils avaient une maladie métastatique ou localement avancée. La castration est alors devenue le traitement de référence du cancer de la prostate avancé. Cette découverte lui a valu de recevoir le prix Nobel de médecine en 1966.

La castration consiste à supprimer la sécrétion de la testostérone par les gonades. Elle peut être réalisée chirurgicalement par pulpectomie, en supprimant le parenchyme testiculaire contenant les cellules de Leydig. Elle peut aussi être réalisée médicalement par l'injection d'oestrogènes.

A partir des années 1980, le traitement médical par agonistes de la LH-rH a été développé. Ces agonistes sont administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. A la phase initiale du traitement, ils provoquent une augmentation de la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse. Cette hyperactivité hypophysaire entraîne une augmentation transitoire de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig. Par la suite, une seconde phase dite « d'épuisement hypophysaire » s'instaure. Hyperstimulée, l'hypophyse ne répond plus aux agonistes de la LH-RH, et cesse sa sécrétion de FSH et de LH. Non stimulées, les cellules de Leydig cessent à leur tour de synthétiser la testostérone (52). Un des inconvénients majeurs de ces traitements est la phase initiale d'hyperandrogénisme, responsable parfois d'un phénomène de *flare-up*. Le *flare-up* correspond à une augmentation de la croissance tumorale en réponse à l'augmentation de la concentration de testostérone, elle-même induite par l'hyperactivité hypophysaire à la phase initiale du traitement. A l'échelle clinique, le *flare-up* induit un risque de complications tumorales, en particulier de compression médullaire en cas de métastases osseuses rachidiennes. Les autres effets secondaires décrits sous agonistes de la LH-RH sont l'impuissance, la baisse de la libido, les bouffées de chaleur, la fatigue, une diminution des facultés cognitives, une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire et du risque d'ostéoporose.

Le bicalutamide, un inhibiteur stéroïdien du récepteur des androgènes, a été développé en complément des agonistes de la LH-rH (53). Le bicalutamide, en association aux agonistes de la LH-rH a montré un bénéfice sur la réponse tumorale et la survie sans progression chez des patients avec un cancer de la prostate avancé. Cependant aucun bénéfice sur la survie globale n'a été observé (54). Par ailleurs, le bicalutamide n'a pas démontré d'efficacité en monothérapie (55). Il a cependant l'avantage de supprimer le phénomène de *flare-up* à l'initiation du traitement par agonistes de la LH-rH.

Plus récemment, le degarelix, un antagoniste de la LH-rH a été développé. Ce traitement a fait la preuve d'une non-infériorité au leuprolide (agoniste de la LH-RH) pour la castration de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique (56). Le degarelix induit d'emblée une réduction de la testostérone périphérique sans phénomène de *flare-up*. Les effets secondaires liés au degarelix sont par ailleurs similaires à ceux des agonistes de la LH-rH, avec toutefois une majoration des douleurs au point d'injection.

2 : PLACE DE LA CASTRATION DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE

La castration (ou traitement hormonal) est indiquée à plusieurs étapes de la prise en charge du cancer de la prostate.

2.1 : Traitement hormonal adjuvant

Au diagnostic d'une maladie localisée ou localement avancée, la castration est indiquée comme traitement adjuvant. Pour les tumeurs de risque intermédiaire, une castration courte de 4 à 6 mois est recommandée en association à la radiothérapie externe. L'alternative à ce stade initial est la prostatectomie radicale (sans castration adjuvante). Pour les tumeurs de risque élevé, c'est une castration de 2 à 3 ans qui est recommandée en association à la radiothérapie externe (22). La prostatectomie radicale associée à un curage ilio-obturateur est une alternative moins fréquemment utilisée chez les patients de haut risque (sans castration adjuvante).

2.2 : Tumeurs avec envahissement ganglionnaire (N+)

Dans le cas d'une maladie localisée avec métastases ganglionnaires, la castration, associée à la radiothérapie externe de la prostate et des aires ganglionnaires pelviennes est le traitement de référence (22).

2.3 : La rechute biologique asymptomatique

La castration peut aussi être indiquée lors de la rechute biologique asymptomatique. La rechute biologique est caractérisée par l'ascension du PSA ($> 0,2$ ng/mL après chirurgie initiale et augmentation de plus 2 ng/mL par rapport au nadir après radiothérapie) (57). A ce stade, chez un patient asymptomatique, les examens standards d'imagerie (scanner et scintigraphie osseuse) sont très peu rentables (sauf si PSA > 10 ng/mL et temps de doublement du PSA < 6 mois). La réalisation d'un TEP-scanner à la choline et d'une IRM prostatique peuvent être rentables pour mettre en évidence une récurrence prostatique. Cette récurrence sera confirmée par la réalisation de biopsies prostatiques.

Lorsque la rechute locale est confirmée, après prostatectomie initiale le traitement standard est une irradiation pelvienne de rattrapage. Après radiothérapie

initiale, une chirurgie de sauvetage peut être discutée. Du fait d'une morbidité importante, la prostatectomie de sauvetage doit être réalisée chez des patients bien sélectionnés (57).

Dans le cadre d'une rechute biologique asymptomatique, la castration de sauvetage est une troisième alternative. Celle-ci a été évaluée chez des patients asymptomatiques par l'essai de l'EORTC30891 (58). Dans cet essai, les patients inclus devaient avoir une maladie T0N0-2M0, et avoir refusé (ou avoir été récusés) pour un traitement local de rattrapage. Ils étaient randomisés entre un bras castration immédiate (à la rechute biologique) et un bras castration différée (apparition d'une maladie symptomatique localement ou à distance ou à risque de complication). L'essai était conçu pour montrer l'équivalence entre les deux stratégies en termes de survie globale. L'étude était négative sur son critère de jugement principal : la survie globale était de 6,5 ans [5,9 ; 7,2] dans le bras castration différée contre 7,4 ans [6,6 ; 8,5] dans le bras castration immédiate. Les principales causes de décès étaient le décès par cancer de la prostate (35,7%) et les décès par événement cardiovasculaire (34,2%). Une analyse post-hoc a étudié les données des patients par sous-groupes (59). Dans cette analyse, les patients avec un PSA < 50 ng/mL et un temps de doublement du PSA < 12 mois avaient un risque relatif de décès par cancer de la prostate 7,5 fois plus élevé que les patients avec un temps de doublement de PSA > 12 mois. Ces données tendent à faire proposer une castration immédiate en cas de récurrence biologique asymptomatique, mais limitée aux patients suivants : maladie T0N0-2M0 asymptomatique et PSA > 50 ng/mL à la rechute ou temps de doublement du PSA < 12 mois (57). En cas de réponse biologique à la castration immédiate, un traitement hormonal intermittent peut être proposé aux patients répondeurs afin de diminuer les effets secondaires de la castration (en particulier sur l'augmentation du risque cardio-vasculaire) (57).

2.4 : La rechute symptomatique et les patients métastatiques d'emblée

2.4.1 : Castration seule

La rechute symptomatique revêt deux situations. La première est celle d'une rechute localisée qui pourra faire éventuellement l'objet d'un traitement local par radiothérapie ou chirurgie. En cas d'inéligibilité à un traitement local, la castration de sauvetage sera le traitement de référence.

La seconde situation est celle d'une maladie métastatique hormono-sensible. Dans ce cas de figure, le traitement standard a longtemps été la castration seule. Ce standard a récemment évolué, avec les résultats des études CHAARTED (60) et STAMPEDE (61) d'une part, et des études LATITUDE (62) et STAMPEDE (63) d'autre part. Chez des patients sélectionnés sur la « charge tumorale », le DOC en association à la castration (fort volume tumoral), et plus récemment l'ABI en association à la castration (haut risque) ont fait la preuve d'un bénéfice en survie globale chez des patients présentant un cancer de la prostate métastatique hormono-naïf.

2.4.2 : Docetaxel chez les patients hormono-naïfs

Trois essais ont évalué l'efficacité du DOC en association avec la castration chez ces patients.

Le premier essai publié est celui du GETUG-15 (64). Dans cette étude, les patients étaient inclus indépendamment de la charge tumorale. Ils recevaient soit une castration seule, soit une castration associée à 6 cycles de DOC. Cette étude est négative, avec une médiane de survie globale de 58,9 mois pour le groupe castration plus DOC, contre 54,2 mois dans le groupe castration seule (HR = 1,01 [0,75 ; 1,36]).

Le deuxième essai est l'étude CHAARTED (essai américain). Cette étude incluait tous les patients avec un cancer de la prostate métastatique naïf de castration (ou ayant eu au maximum 2 ans de castration adjuvante avec un délai minimum de 12 mois avant la rechute). L'essai était stratifié sur la charge tumorale. Le groupe à haute charge tumorale était défini par les critères suivants : 1 métastase viscérale ou au moins 4 métastases osseuses dont au moins 1 en-dehors du squelette axial. Les patients recevaient soit du DOC 6 cycles en plus de la castration, soit une castration seule. Dans cette étude, un bénéfice en survie globale a été démontré pour l'ensemble de la cohorte (HR = 0,61 [0,47 ; 0,80], $p < 0,001$), soit une médiane de survie à 57,6 mois dans le groupe DOC plus castration (contre 44,0 mois). L'analyse selon la charge tumorale a montré un bénéfice pour le groupe avec une forte charge tumorale (HR = 0,60 [0,45 ; 0,81], $p < 0,001$), soit une médiane de survie de 49,2 mois dans le groupe DOC (contre 32,2 mois). Le bénéfice n'était pas significatif dans le groupe à faible charge tumorale. La médiane de survie n'avait été atteinte dans aucun des 2 bras pour ces sous-groupes lors de la première analyse publiée (60). Les résultats de la dernière analyse (publiés en Avril 2018) confirment le bénéfice en survie globale pour le groupe à haute charge tumorale uniquement (65).

La troisième source de données provient de STAMPEDE, un essai Anglais multi-bras. Cet essai a comparé (entre autres) la castration seule à une castration en association à 6 cycles de DOC chez des patients en rechute biologique, métastatique ou non. STAMPEDE incluait également des maladies localement avancées, avec envahissements ganglionnaires ou métastatiques d'emblée. Deux bras comprenaient un traitement par 6 cycles de DOC en association à la castration (+/- acide zolédronique) à 2 bras castration seule (+/- acide zolédronique). La comparaison des bras DOC + castration et castration seule a montré un avantage en survie globale au bras DOC + castration (HR = 0,78 [0,66–0,93] p=0,006).

Une méta-analyse reprenant les données individuelles des patients métastatiques de ces 3 essais a montré un bénéfice en survie globale chez les patients métastatiques traités par DOC plus castration (HR = 0,63 [0,57–0,70] p < 0,001) (66), quelle que soit la charge tumorale. Cette méta-analyse a fait du DOC un standard dans cette population de patients.

2.4.3 : Abiratérone chez les patients hormono-naïfs

Les résultats de l'étude LATITUDE ont été présentés en Juin 2017. Cette étude incluait des patients présentant un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible dit à haut risque. Le haut risque était défini par la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants : score de Gleason entre 8 et 10, au moins 3 métastases osseuses, présence d'une métastase viscérale. Les patients étaient randomisés pour recevoir de l'ABI (1000 mg/jour) en association à la castration ou une castration seule. L'étude a montré un bénéfice en survie globale en faveur du groupe ABI + castration (HR = 0,62 [0,51 ; 0,76] p < 0,001) (62). Ces résultats font de l'ABI un nouveau standard pour les patients avec un cancer de la prostate métastatique hormono-naïf à haut risque.

Les données de l'étude STAMPEDE (67) permettent de comparer frontalement les deux stratégies suivantes : ABI + castration contre DOC + castration. Aucun bénéfice n'a été mesuré en termes de survie globale (HR = 1,16 (95% CI 0,82–1,65)). Les données de survie sans progression ont montré un avantage au traitement par ABI + castration (HR = 0,65 (95% CI 0,48–0,88)). Cependant l'ABI était administrée en continu jusqu'à progression alors que le traitement par DOC était borné à 6 cures. D'autre part les

effectifs étaient relativement faibles dans les deux bras, pénalisant l'étude en termes de puissance statistique.

3 : DEFINITION DE LA RESISTANCE A LA CASTRATION

Sous castration efficace, le RA est privé de ses deux principaux activateurs, la testostérone et la DHT. Cependant le contrôle de la croissance tumorale par la castration a un effet limité dans le temps. La masse tumorale s'enrichit en cellules ayant appris à survivre en milieu pauvre en androgènes. Lorsque le cancer échappe à la castration, on parle alors de résistance à la castration. Celle-ci répond à une définition stricte proposée par le PCWG 2 (68). Chez un patient asymptomatique, il s'agit d'une élévation significative du taux de PSA par rapport au nadir ($> 25\%$ et/ou $> 0,2$ ng/mL), confirmée par un second dosage à au moins 4 semaines d'intervalle et à plus de 12 semaines du début de la castration. Cette ascension du PSA doit être observée chez un sujet castré efficacement. La castration efficace est définie par un taux de testostérone sérique < 50 ng/dL (69).

En cas de progression symptomatique, celle-ci doit être confirmée par une imagerie standard : un scanner et une scintigraphie osseuse. La progression radiologique répond aux critères RECIST (70) pour le scanner et aux critères du PCWG2 pour la scintigraphie osseuse (68).

Dans tous les cas de progression tumorale, la réalisation d'une imagerie standard est indispensable. L'imagerie standard (scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse) peut éventuellement être complétée d'un TEP à la choline (ou TEP-PSMA si disponible). Ces examens d'imagerie nucléaire peuvent permettre d'identifier une maladie oligométastatique, éventuellement accessible à un traitement multimodal sur les quelques cibles de la maladie tumorale. Peu de données sont cependant disponibles sur ce type de prise en charge.

CHAPITRE 3 : LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE RESISTANT A LA CASTRATION

1 : LES CHIMIOETHERAPIES

Le Docetaxel

1.1.1 Effet pharmacodynamique du DOC

Le DOC appartient à la famille des taxanes. Il inhibe la dépolymérisation des microtubules. Les microtubules sont les éléments de base du cytosquelette. Ils sont eux-mêmes composés d'hétérodimères d'alpha-tubuline et de bêta-tubuline. Cette dernière est la cible pharmacologique du DOC. La mobilité du cytosquelette, permise par la dépolymérisation et la repolymérisation des microtubules, est indispensable à la division cellulaire. Le blocage du cytosquelette lors de la mitose induit un phénomène de « catastrophe mitotique », aboutissant à la mort cellulaire par apoptose (71,72) : le blocage de la dépolymérisation des microtubules constitue un stress cellulaire, induisant la phosphorylation du facteur BCL-2 médiée par l'activation de la voie JNK, initiant le processus d'apoptose (71). D'autres mécanismes d'action du DOC ont été proposés : l'induction d'une apoptose indépendante du phénomène de catastrophe mitotique, impliquant la survivine et la voie Smac-Diablo (71), ou encore l'inhibition directe de la translocation nucléaire du RA médiée par les microtubules (36,73).

1.1.2 Données cliniques :

Dès 1999, les données du développement précoce du DOC ont été publiées. Le DOC était alors développé en association avec l'estrामustine, chez des patients atteints d'un CPRCm (74). D'autres phases 2 randomisées ont testé l'efficacité d'associations entre le DOC et le thalidomide (75), ou encore la vinorelbine (76). Une étude de phase 2 randomisée, publiée en 2005, comparait l'efficacité de 2 schémas d'administration du DOC, en association avec l'estrामustine et à la prednisone contre le traitement standard (mitoxantrone associée à la prednisone) (77). Le DOC était administré par cycles de 21 jours, soit à la dose de 70 mg/m² à J2 (DOC70), soit à la dose de 35 mg/m² à J2 et à J9 (DOC35). L'estrामustine était administrée à la dose de 280 mg 3 fois par jour (J1-J5 et J8-J12). La mitoxantrone était administrée toutes les 3 semaines à la dose de 12mg/m² (MTX12). Dans cette étude, le taux de réponse au PSA (diminution de plus de 50% par rapport au PSA de référence) était de 67% et 63% pour les bras DOC70 et DOC35 respectivement, contre 18% dans le groupe MTX12 (p < 0,001). La durée médiane jusqu'à progression du PSA était de 18,6 et 18,4 mois (groupes DOC70 et DOC35) contre 13,4 mois dans le groupe MTX12.

En phase 3 (4), le DOC a été développé selon un modèle similaire chez des patients atteints d'un CRPCm. Dans l'étude de *Tannock*, à la différence de la phase 2 randomisée, le DOC était associé uniquement à la prednisone. Deux schémas d'administrations ont été comparés : une injection de 75 mg/m² à J1 toutes les 3 semaines (DOC75) et le schéma DOC35. Les 2 schémas de DOC étaient comparés à la mitoxantrone (MTX12). L'étude incluait 1006 patients, répartis de manière équilibrée entre les 3 groupes. La majorité des patients (91 à 94% des patients) avaient eu au moins 2 lignes de traitement hormonal, 30% avaient un score de Gleason entre 8 et 10, 70% avaient une progression visible sur la scintigraphie osseuse, et 22% avaient des métastases viscérales. En comparaison au MTX12, le DOC75 a permis un allongement de la survie globale des patients de 2,4 mois (en analyse multivariée : HR = 0,76 [0,62 ; 0,94] p = 0,009). Le gain sur la survie globale n'était pas significatif en analyse multivariée pour le bras DOC35 (HR = 0,91 [0,75 ; 1,1]). La médiane de survie globale était de 18,9 mois et de 17,4 mois dans les bras DO75 et DOC 35 respectivement contre 16,5 mois dans le bras MTX12. Le taux de réponse du PSA (> 50%) était de 35%, 31% et de 22% dans les groupes DOC75, DOC35 et MTX12 respectivement (p< 0,001). La durée de la réponse du PSA était similaire entre les 3 groupes (de 7,7 à 8,2 mois). Une

amélioration de la qualité de vie, mesurée par l'échelle FACT-P était observée chez 22% des patients du bras DOC (contre 13% dans le groupe contrôle).

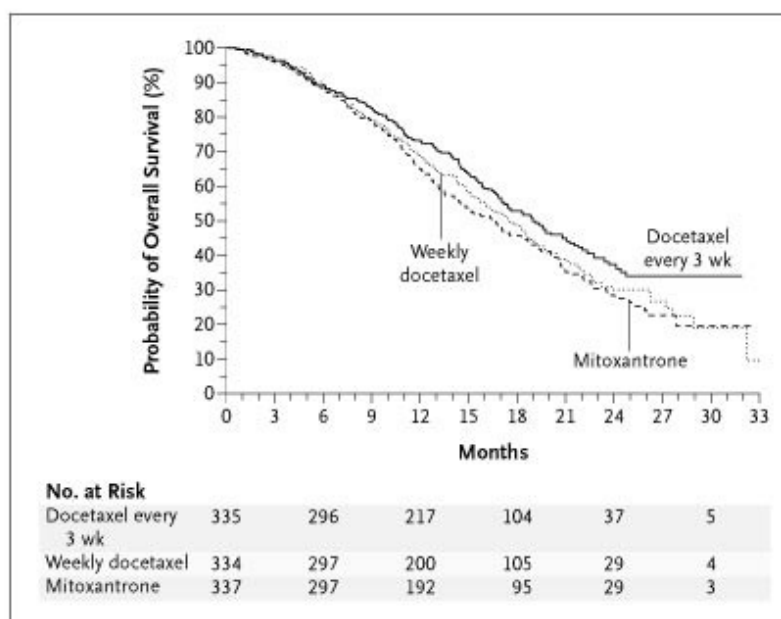


FIGURE 16 : DE TANNOCK ET AL.(4), ESTIMATION DE LA SURVIE GLOBALE DANS LES TROIS GROUPES : DOC EVERY 3 WEEKS (DOC75), DOC WEEKLY (DOC35) ET MITOXANTRONE (MTX12)

La présence de métastases viscérales, un score de Gleason entre 8 et 10, un taux élevé de phosphatases alcalines, un taux d'hémoglobine bas (< 10 g/dL) ont été identifiés comme des facteurs de mauvais pronostic, alors qu'une progression du PSA isolée à l'initiation du DOC était associée à un meilleur pronostic.

En 2008, une mise à jour des résultats a été publiée (78), confirmant le bénéfice observé dans le groupe DOC75, avec une survie médiane de 19,2 mois [17,5 ; 21,3] contre 16,3 mois [14,3 ; 21,3] dans le groupe contrôle, et ce de manière homogène dans les différents sous-groupes de patients. Le bénéfice pour le schéma DOC35 n'était pas significatif dans cette mise à jour (HR = 0,87 [0,74 ; 1,02]). Les principaux effets secondaires de grade 3-4 (CTCAE) sous DOC étaient : une fatigue (53%), une alopecie (65%), des nausées/vomissements (42%), des diarrhées (32%), des onychopathies (30%). Le taux de neutropénie fébrile était de 3%.

Une seconde phase 3 présentée par Petrylak (5) comparait l'association DOC plus estramustine à la mitoxantrone. Le DOC était administré à la dose de 60mg/m² à J2, toutes les 3 semaines, associé à l'estramustine (280mg 3 fois par jour J1-J5) et à de la

dexaméthasone (DOC-E60). La médiane de survie globale était de 17,5 mois pour le bras DOC-E60 contre 15,6 mois dans le groupe MTX12 ($p = 0,002$ – test du log-rank).

Le bénéfice en survie globale était jugé comparable au DOC en monothérapie. Suite à ces deux études de phase 3, le schéma DOC75 est devenu le traitement de référence en première ligne dans le CPRCm.

1.2 : Le Cabazitaxel

1.2.1 Effet pharmacodynamique du cabazitaxel

A l'instar du DOC, le CABA est un taxane semi-synthétique. Il a été conçu pour contrecarrer les résistances développées par les cellules tumorales, secondairement à l'exposition au DOC. Le principal mécanisme pharmacodynamique du CABA est *a priori* très proche du DOC. Il passe par l'inhibition de la dépolymérisation des microtubules, avec un blocage du cycle cellulaire en phase G2-M (79). La principale différence entre ces deux taxanes, est la très faible affinité du CABA pour la protéine d'export P-gP (par rapport au DOC). Ceci permet d'augmenter la concentration intracellulaire du CABA par rapport au DOC (80–82). Par ailleurs, l'inhibition de la dépolymérisation des microtubules par le CABA serait conservée en contexte d'hyper-expression de la bêta-tubuline de classe 3 (83). A noter que des données contradictoires identifient l'expression de la bêta-tubuline de classe 3 comme un mécanisme de résistance au CABA (84).

D'autres données sur lignées cellulaires suggèrent une interaction du CABA avec la voie PI3-Kinase / AKT, voie majeure dans l'oncogenèse dans le CPRCm (43,47). Par cette voie, le CABA induirait une mort cellulaire par autophagie (79). Enfin, à l'instar du DOC, le CABA inhiberait le signal androgénique, soit par inhibition du transport du RA par les microtubules (73), soit par séquestration nucléaire du facteur FOXO1, corégulateur du RA activé (72).

1.2.2 : Données cliniques

En 2010, les données de l'étude de phase 3 TROPIC (85) apportent la preuve de l'efficacité du Cabazitaxel (CABA) dans le CPRCm. Le CABA était administré à la dose

de 25 mg/m² (CABA25) toutes les 3 semaines (associé à la prednisone 10 mg par jour) chez des patients prétraités par DOC, et était comparé à la mitoxantrone associée à la prednisone (MTX12). Le nombre de cycles était limité à 10. L'étude a inclus 755 patients répartis équitablement entre les deux groupes. L'âge médian était de 68 ans dans le groupe CABA (67 dans le groupe contrôle). Un quart des patients avaient au moins une métastase viscérale, 13% des patients avaient reçus au moins 2 lignes de DOC, 28% avaient progressé sous DOC et 45% avaient progressé dans les 3 mois suivant l'arrêt du DOC. Le CABA25 a permis un allongement de la survie globale de 2,5 mois (HR = 0,7 [0,59 ; 0,83]), portant la médiane de survie sous CABA25 à 15,1 mois [14,1 ; 16,3], contre 12,7 mois [11,6 ; 13,7] dans le groupe MTX12. Le bénéfice en survie globale était homogène pour l'ensemble des sous-groupes analysés. Le taux de réponse du PSA (> 50%) était de 39,2% dans le groupe CABA25 et de 17,8% dans le groupe MTX12. La médiane de SSP était de 2,8 mois dans le groupe CABA25 contre 1,4 mois dans le groupe MTX12 (p <0,001). Les deux toxicités les plus fréquentes sous CABA étaient la neutropénie (58%) et la diarrhée (6%). Une neutropénie fébrile a été observée chez 8% des patients sous CABA. Ces données ont fait du CABA un standard chez les patients prétraités par DOC dans le CPRCm.

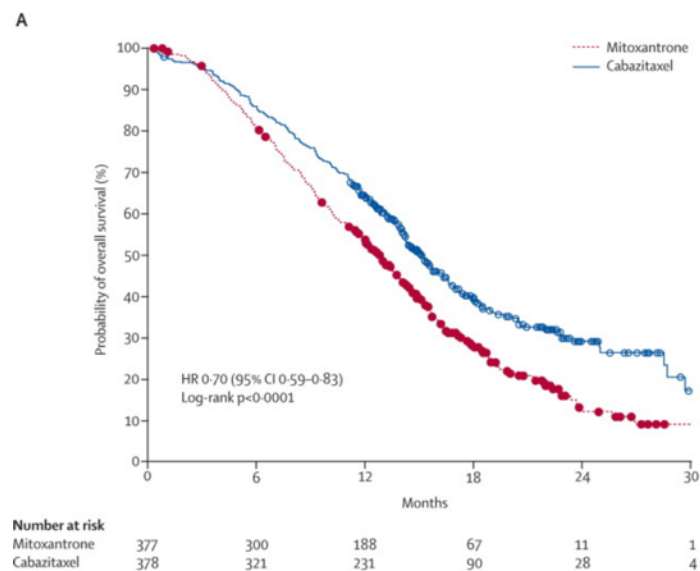


FIGURE 17 : DE BONO ET AL (8), ESTIMATION DE LA SURVIE GLOBALE SOUS CABA ET MITOXANTRONE

En 2017, les données de l'étude PROSELICA (86) ont permis de montrer la non-infériorité du CABA administré à la dose de 20 mg/m² (CABA20) par rapport au traitement standard (CABA25). La survie globale était de 13,4 mois pour le groupe CABA20 contre 14,5 mois dans le groupe CABA25. La survenue d'effets indésirables de

grade 3-4 était de 39,7% dans le groupe CABA20 contre 54,5% dans le groupe CABA25. Ces données font du régime CABA20 une option thérapeutique chez des patients plus fragiles. Par ailleurs, une étude de phase II a évalué un schéma d'administration hebdomadaire du CABA (10 mg/m² J1-J8-J15-J21, J1 = J35) chez des patients altérés, montrant un temps médian jusqu'à progression du PSA de 4,8 mois (87).

Aucun facteur prédictif de la réponse au CABA n'a été mis en évidence. La survenue d'une neutropénie fébrile serait associée à une survie prolongée sous CABA (88). De même, la baisse du taux de PSA, d'emblée ou après *flare-up* du PSA (89,90), ou encore un score de Gleason élevé (8-10) seraient des facteurs de bon pronostic sous CABA.

2 : LES THERAPIES CIBLANT L'AXE ANDROGENIQUE (IARA)

2.1 : L'acétate d'abiraterone

2.1.1 : Effet pharmacodynamique de l'acétate d'abiraterone

L'acétate d'abiraterone (ABI) est hydrolysé en abiraterone (ABI), son métabolite actif. L'ABI est un inhibiteur stéroïdien irréversible du cytochrome 17.1A1 (91). Le CYP17.1A1 est une enzyme clé de la synthèse des androgènes et des hormones stéroïdiennes. Il permet la conversion de la pregnénonone en 17-hydroxypregnénonone puis en DHEA, qui sert de métabolite pour la formation de l'androstenedione, à son tour transformée en testostérone puis en dihydrotestostérone (DHT). La DHT est le principal activateur du récepteur des androgènes. L'ABI inhibe donc deux étapes clés de la synthèse des androgènes. En combinaison avec la castration, l'ABI inhibe la synthèse des androgènes au niveau des glandes surrénales et des adipocytes, ou encore au niveau tumoral. En effet, sous la pression de la privation androgénique induite par la castration, la tumeur acquiert la capacité de produire ses propres androgènes par l'expression du CYP17.1A1, permettant une sécrétion paracrine d'androgènes (91).

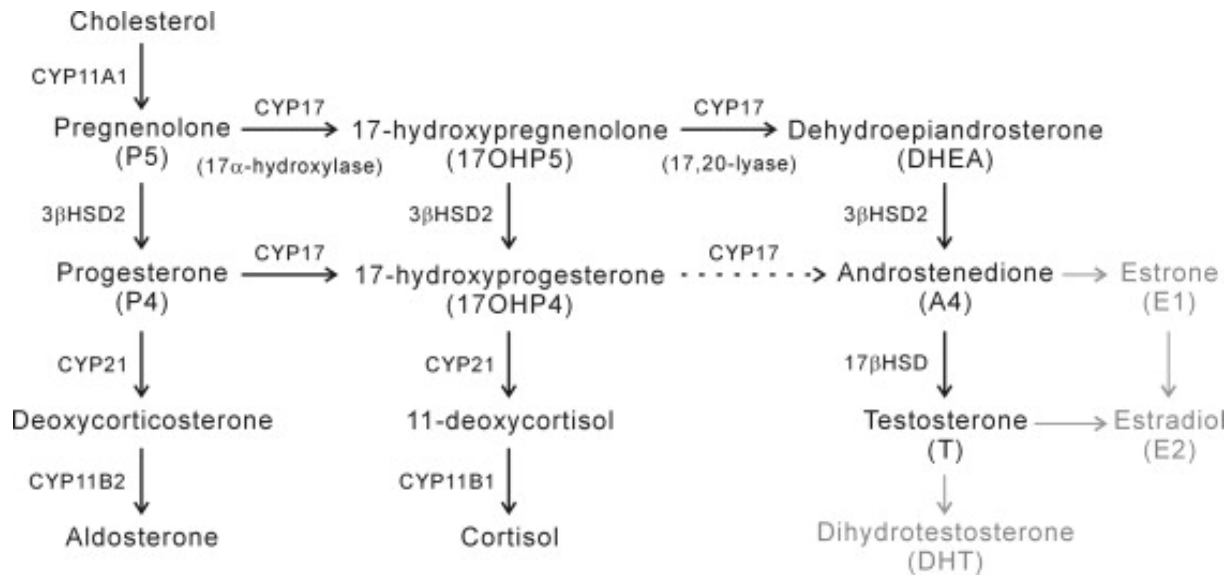


FIGURE 18: SYNTHÈSE DES ANDROGENES

Par ailleurs, des données suggèrent une place importante des métabolites de l'ABI dans le contrôle du CPRCm. L'ABI est principalement métabolisée au niveau hépatique par le CYP3A4 et le SULT2A1 en métabolites inactifs. Cependant, la structure stéroïdienne de l'ABI permet sa conversion par l'enzyme 3-beta-HSD2 en delta4-ABI (D4ABI). Une étude chez la souris montre que la D4ABI serait un puissant inhibiteur du signal androgénique. D'une part la D4ABI inhibe la 3-beta-HSD2 requise pour la synthèse de la DHT. Avec sa conformation proche de la DHT, la D4-ABI est un puissant inhibiteur du RA (92). Par ailleurs, la D4ABI est transformée en 5-alpha-ABI par la 5-alpha-réductase, qui serait un agoniste du RA. L'association de l'ABI à un inhibiteur de la 5-alpha-réductase, le dutastéride, permettrait de réduire la formation de 5-alpha-ABI et d'augmenter l'effet anti-tumoral de l'ABI (93). Un essai thérapeutique de phase 2 évalue actuellement cette association (NCT01393730).

Un dernier effet pharmacologique anti-tumoral de l'ABI serait l'inhibition de la protéine HSP27 (91), dont l'activation est associée à un pronostic défavorable sous DOC (71).

2.1.2 Acétate d'abiraterone, données cliniques

2.1.2.1 Abiraterone après docetaxel

En 2011, les résultats de l'étude intermédiaire de l'essai de phase 3 COU-AA-301, montraient un gain en survie globale sous abiraterone 1000 mg/jour et prednisone 5 mg/jour (contre placebo + prednisone 5 mg), chez des patients prétraités par DOC pour un CPRCm (94). Les résultats définitifs de l'analyse de la survie globale ont été publiés en 2012, avant la réalisation de la levée d'aveugle permettant un cross-over (10). Les patients avaient un âge médian de 69 ans, 11% avaient des métastases viscérales. Avec un suivi médian de 20,2 mois, la survie globale médiane était de 15,8 mois dans le groupe ABI [14,8 ; 17,0] contre 11,2 [10,4 ; 13,1] dans le groupe placebo (HR = 0,74 [0,64 : 0,86] p < 0,001). Le gain en survie globale était homogène pour l'ensemble des sous-groupes.

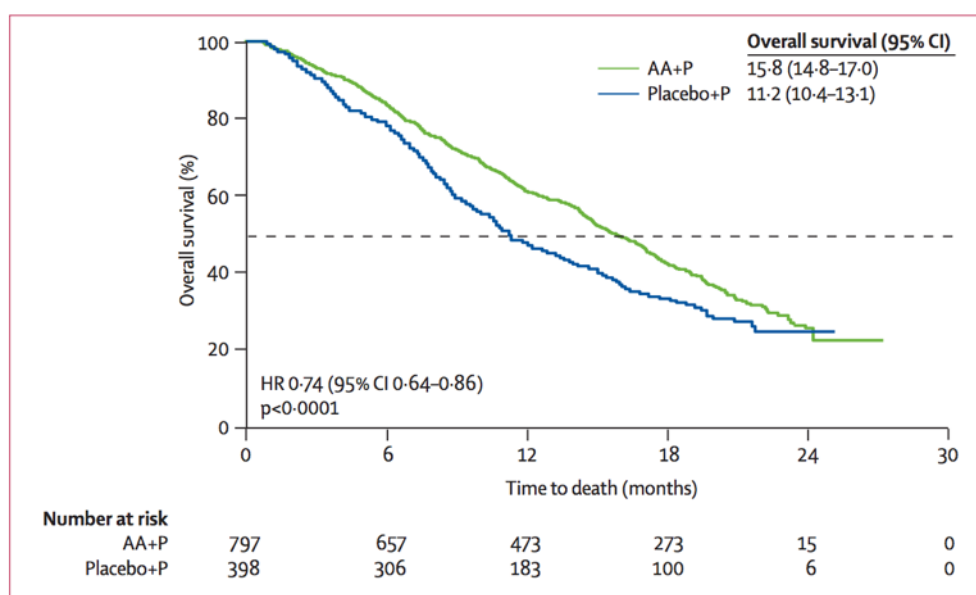


Figure 2: Overall survival
HR=hazard ratio. AA=abiraterone acetate. P=prednisone.

FIGURE 19 : ETUDE COU-AA-301, ESTIMATION DE LA SURVIE GLOBALE DANS LE GROUPE ABI ET DANS LE GROUPE PLACEBO (10)

La durée moyenne jusqu'à progression du PSA dans le groupe ABI était de 8,5 mois (contre 6,5 mois dans le groupe placebo). La rSSP était de 5,6 mois contre 3,6 mois, le taux de réponse du PSA (>50%) était de 29,5% (contre 5,5%). Les principales toxicités rencontrées sous ABI étaient la fatigue (47%), l'anémie (25%), ainsi que des effets indésirables liés à la prise de prednisone (Hypokaliémie, rétention hydro-sodée et hypertension artérielle). Ces données ont conduit à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ABI en post-DOC.

2.1.2.2 Abiratérone en pré-docetaxel

En 2013 les résultats de l'essai COU-AA-302 (9) ont apporté la preuve de l'efficacité de l'ABI chez des patients avec un CPRCm naïfs de chimiothérapie. L'étude COU-AA-302 incluait des patients asymptomatiques à modérément symptomatiques (douleur évaluée par l'échelle BPISF (annexe 3), score 0 à 3/10), avec un état général conservé (ECOG PS 0 ou 1, cf annexe 3).

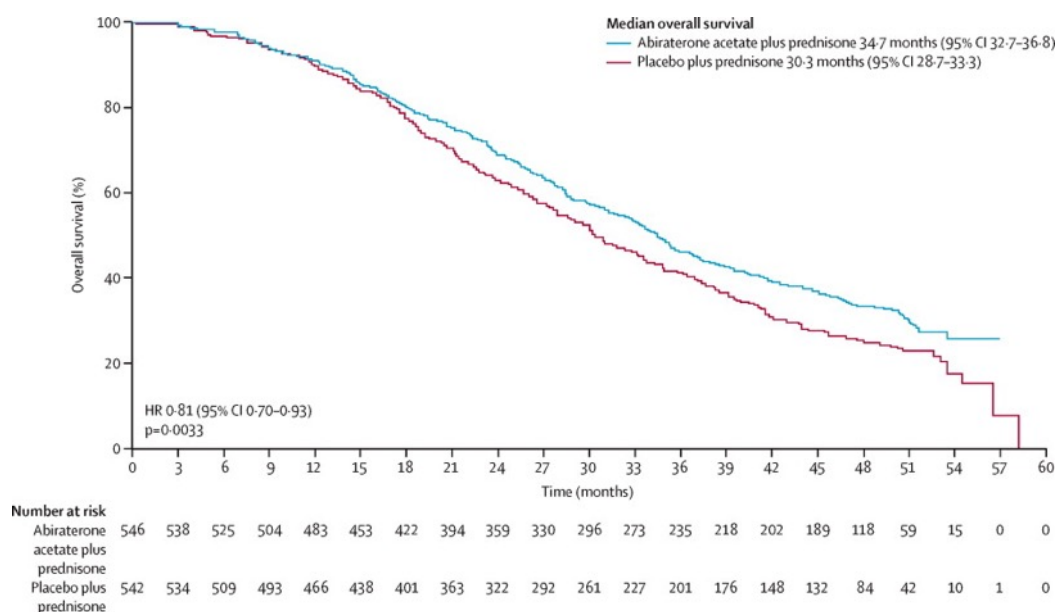


FIGURE 20 : ETUDE COU-AA-301(10), ANALYSE DE LA SURVIE GLOBALE DANS LES BRAS ABI ET PLACEBO

Les données de l'analyse finale (95) montrent, avec un suivi médian de 49,2 mois, une survie globale de 34,7 mois [32,7 ; 36,8] pour le groupe ABI contre 30,3 [28,7 ; 33,3] dans le groupe placebo (p =0,0033). Au moment de l'analyse finale, 8% des patients du bras ABI étaient encore sous traitement (aucun dans le bras placebo) et 44% des patients du bras placebo avaient été successivement traités par ABI. De plus, le temps jusqu'à l'utilisation d'antalgiques opioïdes était amélioré sous ABI (HR = 0,72 [0,61 ; 0,91] p = 0,0013). Le taux de toxicités de grade 3-4 était de 54% et 44% dans les bras ABI et placebo respectivement. Les toxicités les plus fréquentes étaient des événements cardiovasculaires (8%) et des élévations des transaminases (6%). Ces données ont permis l'obtention de l'AMM de l'ABI dans le CPRCm avant DOC.

2.2 : L'enzalutamide

2.2.2.1 Effet pharmacodynamique

L'enzalutamide (ENZA), développé sous le nom de MDV3100, est un inhibiteur du récepteur des androgènes de forte affinité (en comparaison du bicalutamide utilisé pour la castration). L'ENZA cible directement le domaine de liaison au ligand du RA, empêchant sa dimérisation, son activation ainsi que sa translocation nucléaire.

2.2.2 Données cliniques

2.2.2.1 Étude de phase 3 en post-Docetaxel

L'ENZA a connu un développement similaire à l'ABI. La preuve de son efficacité thérapeutique après DOC a été apportée en 2012 par les résultats de l'étude AFFIRM (96). Les patients étaient randomisés dans le bras ENZA 160 mg par jour, ou bien dans le bras placebo. Avec un suivi médian de 14,4 mois, la survie globale médiane était de 18,4 mois dans le bras ENZA [17,3 mois ; Non atteinte] contre 13,6 mois [11,3 ; 15,8] dans le bras placebo (HR = 0,63 [0,53 ; 0,75], $p < 0,001$).

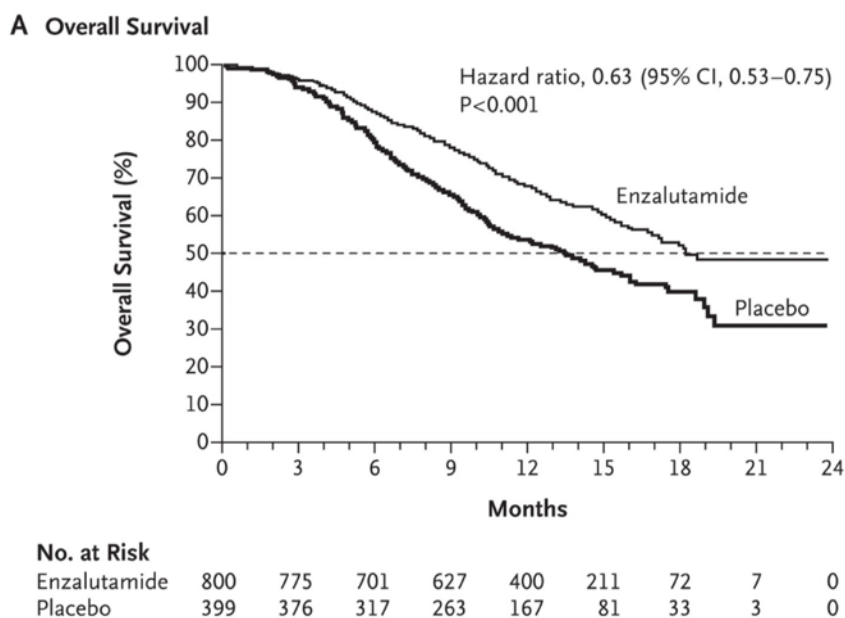


FIGURE 21: ETUDE AFFIRM, ESTIMATION DE LA SURVIE GLOBALE DANS LE BRAS ENZA ET DANS LE BRAS PLACEBO (96)

Une réponse biologique du PSA ($\geq 50\%$) était observée chez 54% des patients du groupe ENZA contre 3% dans le groupe placebo ($p < 0,001$), et le temps jusqu'à progression radiologique était de 8,3 mois contre 2,9 mois (HR = 0,40, $p < 0,001$). Un taux plus important de diarrhée, de bouffées de chaleur et de fatigue était observé dans le groupe ENZA. Cinq cas d'épilepsie (0,6%) imputables à l'ENZA ont été rapportés.

2.2.2.2 Étude de phase 3 en pré-Docetaxel

En 2014, les résultats de l'étude PREVAIL sont publiés suite à une analyse intermédiaire (11). Les données de l'étude apportent la preuve de l'efficacité de l'ENZA chez des patients naïfs de chimiothérapie. Les patients devaient avoir un état général conservé (ECOG 0-1) et être modérément symptomatiques (BPSIF 0 à 3/10). Selon le même design que l'étude AFFIRM, les patients étaient randomisés soit dans le bras ENZA 160 mg/jour, soit dans le groupe placebo. Les résultats publiés lors de la dernière mise à jour, après un suivi médian de 22 mois (97) font état d'une médiane de survie globale de 32,4 mois dans le groupe ENZA contre 30,2 mois dans le groupe placebo (HR = 0,71 [0,6 ; 0,84] ; p < 0,001).

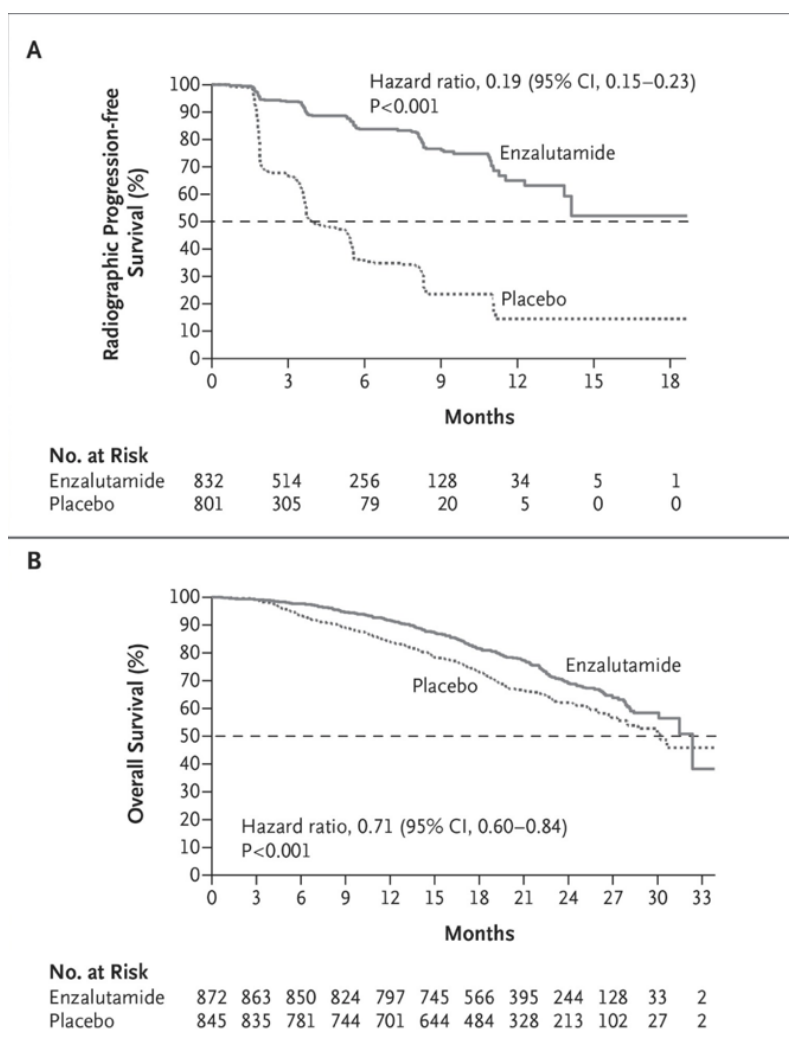


FIGURE 22: ETUDE PREVAIL, ESTIMATION DE LA SURVIE SANS PROGRESSION RADIOLOGIQUE (A) ET DE LA SURVIE GLOBALE (B) DANS LE BRAS ENZA ET DANS LE BRAS PLACEBO (11)

Le taux de progression radiologique à 12 mois était de 14% dans le groupe ENZA contre 40% dans le groupe placebo (HR = 0,19 p < 0,001). Le taux de réponse du PSA (>50%) était de 78% dans le groupe ENZA contre 3% dans le groupe placebo. La durée médiane jusqu'à détérioration de la qualité de vie (mesurée par l'échelle FACT-P) était de 22,3 mois dans le groupe ENZA contre 13,3 mois dans le groupe placebo. La fatigue et l'hypertension artérielle étaient les deux effets secondaires les plus rapportés dans le groupe ENZA. Un seul cas d'épilepsie a été rapporté dans le bras ENZA dans cette étude. Ces données ont permis l'obtention de l'AMM de l'ENZA en première ligne thérapeutique du CPRCm.

3 : LES THERAPIES CIBLANT LE SQUELETTE

3.1 L'acide zolédronique

L'acide zolédronique (Zometa) est un biphosphonate. Cette classe thérapeutique, initialement développée dans l'ostéoporose, est un inhibiteur de l'ostéolyse. Son efficacité a été évaluée dans plusieurs tumeurs solides (sein, poumon, myélome multiple). Le critère de jugement principal utilisé pour le développement du Zometa était la survenue d'un événement osseux. Étaient considérées comme événement osseux les complications suivantes : fracture pathologique, compression médullaire, la réalisation d'une radiothérapie externe ou d'une chirurgie orthopédique pour le traitement d'une métastase osseuse. Dans une étude regroupant des patients atteints d'un cancer du poumon et d'autres tumeurs solides, le Zometa, était administré à la dose de 4 mg et à la dose de 8 mg (secondairement diminuée à 4 mg), 1 injection IV tous les 28 jours. Il était comparé à un placebo (98). La fréquence des événements osseux était de 38% sous Zometa 4mg, 35% sous Zometa 8mg contre 44% dans le groupe placebo (p = 0,023). Par ailleurs, le Zometa permettait d'augmenter le temps jusqu'à survenue du premier événement osseux : 230 jours dans le groupe Zometa contre 163 jours dans le groupe placebo (p = 0,023). Les principaux effets indésirables décrits sous Zometa étaient la survenue de vomissements, d'anémie, de douleur osseuse, d'hypocalcémie, ainsi que des cas d'ostéonécrose de la mâchoire. Ces données ont fait du Zometa 4 mg toutes les 4 semaines un traitement de référence pour la prise en charge des métastases osseuses chez les patients atteints de CPRCm.

3.2 Le Denosumab

Le Denosumab est un anticorps monoclonal ciblant le ligand du facteur Rank (RANKL). RANKL est un facteur de croissance majeur pour la formation des ostéoclastes. Les ostéoclastes ont pour principale fonction de lyser la matrice osseuse permettant d'en favoriser le renouvellement. L'inhibition de RANKL par le Denosumab permet donc d'inhiber l'ostéolyse.

L'efficacité du Denosumab pour la prévention des événements osseux a été évaluée en phase 3 dans le CPRCM contre le Zometa (99). L'étude incluait 1904 patients répartis équitablement entre le bras Denosumab 120 mg SC toutes les 4 semaines et le bras Zometa 4 mg Iv toutes les 4 semaines. Le temps jusqu'à survenue du premier événement osseux était de 20,7 mois dans le groupe Denosumab contre 17,1 mois dans le groupe Zometa (HR = 0,82 [0,71 ; 0,95] ; p = 0,008 en analyse de supériorité). Le principal effet secondaire sous Denosumab était l'hypocalcémie (13%). Les taux d'ostéonécrose de la mâchoire étaient de 2% et 1% dans le groupe Denosumab et le groupe Zometa respectivement.

4 : AUTRES TRAITEMENTS DU CPRCM

4.1 : Le Sipuleucel-T

Le Sipuleucel-T est une immunothérapie dite adoptive. Le principe de ce traitement consiste à prélever chez le patient des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) par leucaphérèse. Ces cellules sont ensuite éduquées à reconnaître comme « non soi » des cellules de cancer de la prostate, puis réinjectées chez le patient. Cette procédure permet d'induire une réponse immunitaire cytotoxique contre la tumeur prostatique. Ce traitement a été évalué lors de l'essai de phase 3 IMPACT (6) qui a montré un bénéfice en survie globale de 4,5 mois contre placebo. Cependant, compte-tenu de la logistique nécessaire, la production de ce traitement est maintenant interrompue.

4.2 : Le radium-223

L'alpha-radine 223 ou « Radium-223 », est un radio-métabolite spécialement conçu pour cibler les cellules tumorales des métastases osseuses. Au cours de l'étude de phase 3 ALSYMPCA (7), portant sur 921 patients atteints de CPRC, il a permis (contre placebo) un allongement de la survie globale (HR = 0,7 [0,56 ; 0,88] p = 0,002) pour les patients prétraités par DOC ou non (HR = 0,69 [0,52 ; 0,92] p = 0,01). Plus de la moitié des patients ont présenté des effets indésirables de grade 3-4, principalement à type d'anémie et de neutropénie. Ce traitement a l'AMM en Europe, mais n'est actuellement pas disponible en France faute de remboursement.

4.3 : Les inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP ciblent un des mécanismes clés de la réparation de l'ADN. Les PARP permettent la réparation des cassures simple brin de l'ADN. Ils ont été développés initialement chez des patientes présentant un cancer de l'ovaire avec une perte de fonction de la protéine BRCA. BRCA est impliqué dans la réparation des cassures double brin de l'ADN. L'administration d'un inhibiteur de PARP dans une cellule tumorale ayant déjà un défaut de réparation de l'ADN conduit à l'accumulation d'altération de l'ADN aboutissant à la mort cellulaire. Ce mécanisme est appelé létalité synthétique.

Les données de génomique et de transcriptomique du CPRCm montrent que près de 25% des patients présentent des anomalies des voies de réparation de l'ADN. Les inhibiteurs de PARP semblent être une option thérapeutique prometteuse chez ces patients. Une étude de phase 2 (100) a évalué l'efficacité de l'Olaparib à la dose de 400mg 2 fois par jour chez des patients présentant un CPRCm avancé. Parmi les 50 patients inclus, tous les patients avaient reçu du DOC, 98% de l'ABI et 58% du CABA. Le taux de réponse était de 33% [20 ; 48]. L'analyse génomique des tumeurs retrouvait des anomalies des voies de réparation de l'ADN chez 16 patients de l'étude. Parmi ces patients, 14 avaient répondu à l'Olaparib (88%). Plusieurs études randomisées évaluent actuellement l'efficacité des inhibiteurs de PARP dans le CPRCm avancé (TRITON3, PROfound, Galahad) (101).

CHAPITRE 4 : MECANISMES DE RESISTANCE AUX TRAITEMENTS DU CPRCM

1 RESISTANCE AUX TAXANES

1.1 Mécanismes de résistance au DOC

De nombreuses données sont disponibles sur les mécanismes de résistance au DOC. Nous en présentons une liste non exhaustive.

En 2014, une étude ancillaire d'un essai de phase 2 étudiait la transcription d'un panel de 93 gènes. L'étude de phase 2 testait l'efficacité du DOC en association avec la castration en traitement néo-adjuvant du cancer de la prostate hormono-naïf (102). Le matériel tumoral disponible a permis de comparer les profils d'expression des cellules tumorales avant et après exposition au DOC en contexte de castration. Il est apparu que les cellules tumorales, en réponse au traitement néo-adjuvant, présentaient une activation : des gènes régulés par le RA, des gènes sous le contrôle du facteur de transcription NF-kappa-B, ainsi que des gènes de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Plusieurs travaux sur modèle cellulaire ou sur modèle animal permettent de supporter ces données (36,71,103–106).

1.1.1 Rôle des cytokines de la CPRCm en réponse au DOC

De nombreuses cytokines sont sécrétées par les cellules de CPRCm (71) et pourraient avoir un effet oncogénique direct, en particulier l'interleukine-6 (IL-6), MIC-1 ou encore l'interleukine-8 (IL-8), capable d'activer la voie NF-kappa-B (107).

La voie de l'IL-6 a particulièrement été étudiée dans le CPRCm. Des données cliniques, parfois conflictuelles, en ont fait un facteur prédictif de la réponse au DOC. Un taux sérique d'IL-6 avant la première cure de DOC a été associé à une moindre réponse. Cependant, la modification du taux sérique d'IL-6 après DOC n'avait aucune relation avec la réponse au traitement, faisant plus volontiers de l'IL-6 un facteur de résistance primaire. L'interleukine-6 se fixe à un récepteur transmembranaire à tyrosine kinase, capable d'activer la voie JAK/STAT ainsi que la voie des MAP-Kinases. Cette cascade permet *in fine* d'activer des gènes, pour certains sous le contrôle du récepteur des androgènes, mais ce de façon indépendante de la voie du RA. Compte-tenu de ces données précliniques, des inhibiteurs de l'IL-6 ont été développés. Ils n'ont malheureusement pas réussi à faire la preuve de leur efficacité clinique en phase II (108).

Une autre cytokine, MIC-1 (macrophage inhibitory cytokine 1) a aussi été corrélée *in vitro* à une diminution de l'efficacité du DOC (106). Son expression a été associée à une induction de la TEM et à une diminution de l'apoptose induite par la voie mitochondriale. L'inhibition de l'expression de MIC-1 a été associée à une augmentation de la cytotoxicité du DOC, tant sur des cellules tumorales luminales que sur des cellules tumorales aux propriétés de cellules souche (faible division cellulaire et chimiorésistance). Un essai de phase II (ACTRN12611000540910) initié en 2010 évaluait la valeur prédictive de l'expression sérique de MIC-1 pour la réponse au DOC. Aucune donnée n'a cependant été publiée depuis son enregistrement.

1.1.2 Rôle des protéines chaperonnes

La clusterine est une protéine chaperonne. Elle existe sous deux iso-formes : une iso-forme tronquée, de localisation nucléaire, capable d'induire la mort cellulaire, et une iso-forme longue, sécrétée dans le milieu extracellulaire. Dans les cellules de CPRCm, la clusterine est exclusivement exprimée sous sa forme longue sécrétée. Sous cette iso-forme, elle est capable de se lier au facteur proapoptotique Ku70-BAX. Par ce biais, elle inhibe la mort cellulaire par apoptose. Dans les cellules de CPRCm, l'expression de la clusterine est régulée par le facteur ERG1, sous le contrôle d'IGFR1, dont l'activation est médiée par l'activation de la voie Wnt/GSK/Bêta-catenine. Cette voie Wnt/GSK/Bêta-

catenine est elle-même régulée par le facteur DAB2IP, dont l'expression est réprimée dans les cellules exposées au DOC. La perte d'expression de DAB2IP aboutirait *in fine* à la surexpression de la clusterine sous sa forme sécrétée, responsable d'une inhibition de l'apoptose via l'inhibition de BAX (109). Ces travaux ont abouti au développement de l'OGX-011, un inhibiteur de la clusterine. L'OGX-011 a été développé jusqu'en phase 3 (essai SYNERGY) en association au DOC, sans réussir à démontrer un bénéfice en survie globale dans la mCRPC (110). La même étude en association avec le CABA a été réalisée, avec des résultats similaires (111).

D'autres protéines chaperonnes, HSP27 et HSP90 ont été décrites comme facteurs de résistance au DOC. HSP90 participerait en particulier à l'induction de la TEM. Un inhibiteur de HSP27 a été étudié en phase 1 : OGX-427. Malheureusement son développement a été interrompu faute de signal d'efficacité clinique (diminution du taux de cellules tumorales circulantes, mais pas de réponse biologique sur le PSA ni de gain de survie sans progression à 12 semaines)(112).

1.1.3 Régulation de la concentration intracellulaire du DOC

La régulation de la concentration intracellulaire du DOC est un mécanisme majeur de résistance. L'entrée du DOC dans la cellule repose, du moins en partie, sur un transport actif, permis par des protéines d'influx. Ainsi, sur des modèles de PDX résistant au DOC, il a été montré une diminution de l'expression de la protéine d'influx SLC01B3 (113).

De manière analogue, le DOC est éliminé du milieu intracellulaire par l'intermédiaire de protéines d'efflux, parmi lesquelles la protéine ABCC4 (114), ou encore la P-GP, protéine d'efflux encodée par le gène MDR-1 (*multidrug-resistance 1*)(115). De manière intéressante, la protéine P-GP a été retrouvée sur des microvésicules et des exosomes produits par des cellules de cancer de la prostate résistant au DOC (116). Les exosomes sont une portion des vésicules circulantes et sont impliqués dans la communication intercellulaire. Ces microvésicules sont libérées dans le milieu extracellulaire par une cellule émettrice, puis entrent dans la circulation sanguine avant de s'associer à la membrane cytoplasmique de cellules distantes. La fusion de la vésicule avec la membrane cytoplasmique de la cellule hôte permet à celle-ci d'intégrer des protéines reliées à la membrane de la cellule émettrice. En outre, la cellule hôte reçoit des facteurs intracellulaires comme les micro-ARN. Ce partage permettrait aux cellules tumorales résistantes au DOC de transformer à distance des cellules sensibles au DOC

en cellules résistantes (116,117). Ainsi, l'expression de la P-GP sur des exosomes circulants dans le plasma pourrait être un biomarqueur de résistance au DOC (115,116).

1.1.4 Modification de la cible thérapeutique

Dans des lignées cellulaires de cancer de la prostate résistant au DOC, il a été mis en évidence une modification de la composition des tubulines. La résistance au DOC était corrélée à une diminution de l'expression de la bêta-tubuline de classe 1 (cible principale du DOC), au profit d'une iso-forme appelée bêta-tubuline de classe 3 (pour laquelle le DOC a une moindre affinité) (71). Dans d'autres lignées cellulaires, la résistance au DOC a été associée à une mutation de la bêta-tubuline de type 1, bien que ces dernières données soient controversées (71,73).

1.1.5 Interaction avec le microenvironnement péri-tumoral

Le microenvironnement péri-tumoral (MEP) occupe une place importante dans la physiopathologie du cancer de la prostate, et ce à tous les stades du développement.

D'après le dernier modèle de Weinberg (38), la progression tumorale suppose l'induction d'un état d'immunotolérance. Les cellules tumorales peuvent ainsi se développer en échappant à l'action des lymphocytes T cytotoxiques. De nombreuses données indiquent que cet état d'immunotolérance dans le cancer de la prostate est médié par le recrutement au sein de la tumeur de cellules immunomodulatrices.

Dans un contexte immunologique non modifié, les tissus périphériques sont colonisés par des cellules dendritiques. Ces cellules ont un rôle de surveillance immunitaire. Elles captent des antigènes exprimés par les cellules tumorales. Les cellules dendritiques migrent ensuite dans les tissus lymphoïdes (ganglions) où elles sélectionnent et activent des lymphocytes T cytotoxiques capable de reconnaître l'antigène tumoral présenté. Par ce biais, elles induisent une réponse immunitaire cytotoxique : les lymphocytes activés infiltrent le tissu périphérique et ciblent les cellules tumorales (118) et induisent leur mort.

L'étude du MEP de cancers de la prostate a permis d'identifier la présence de cellules aux propriétés immunomodulatrices. Parmi ces cellules on compte : des cellules dendritiques, des macrophages de type 2, ou encore des MDSC (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*). Le taux de MDSC circulant dans le sang périphérique a été corrélé

aux stades les plus évolués dans cancer de la prostate, ainsi qu'à des cancers de la prostate de mauvais pronostic (119,120). Des données sur modèles de souris suggèrent que les MDSC seraient recrutées par le biais de L'IL-6. Ce recrutement interviendrait dès le stade de résistance à la castration (121). Cette même sécrétion d'IL-6 interviendrait dans la résistance au DOC (71). De manière intéressante, un récent essai de phase 2 évaluait l'efficacité d'un vaccin dendritique (NCT01446731) en association au DOC chez des patients atteints d'un CPRCm. Les données de cet essai ont permis d'associer la chute du taux de MDSC sous traitement à un meilleur pronostic en analyse multivariée (122). Dans le cancer du côlon, la présence de MDSC dans le MET a été corrélée à une plus faible SSP sous chimiothérapie. L'ensemble de ces données suggère que les MDSC pourraient intervenir dans la résistance au DOC, et seraient de manière générale associés à une maladie plus évoluée et de moins bon pronostic. Cette forte infiltration par les MDSC expliquerait aussi la faible efficacité des inhibiteurs des points du contrôle immuns (anti-PD(L)1 et anti-CTLA4) dans le CPRCm. Le ciblage des MDSC serait une des pistes majeures pour l'amélioration de la prise en charge du CPRCm.

1.2 Mécanismes de résistance au CABA

Les données sur les résistances au CABA sont encore peu nombreuses. Une étude réalisée *in vitro* sur des lignées cellulaires tumorales non prostatiques, a mis en évidence plusieurs mécanismes : une surexpression des protéines d'efflux (P-GP), une surexpression de la bêta-tubuline de classe 3, ou encore une diminution de l'expression des gènes de la réparation de l'ADN, en particulier BRCA1 (84). Cette dernière donnée, très préliminaire, peut être intéressante pour le positionnement des inhibiteurs de PARP dans la séquence thérapeutique du CPRCm.

2 MECANISMES DE RESISTANCE AUX IARA

Les mécanismes de résistance aux iARA peuvent être divisés en deux catégories. La première étant une catégorie de mécanismes « androgéno-dépendants », consistant au maintien du signal androgénique malgré l'inhibition du RA, la seconde comprenant des mécanismes « androgéno-indifférents », n'impliquant pas la voie du RA.

2.1 Mécanismes de résistance androgéno-dépendants

2.1.1 L'amplification du signal androgénique

Comme cité précédemment, les données du TCGA et de l'étude de Robinson ont montré que des altérations génétiques de la voie du signal androgénique étaient observées dans 107/150 (71,3%) des tumeurs analysées. (47). Ces altérations se faisaient soit par amplification du nombre de copies du RA (123), soit par le biais d'une régulation transcriptionnelle, via l'intervention de miRNA ou encore d'autres facteurs de transcription (124).

2.1.2 : Mutations ponctuelles du récepteur des androgènes

Les mutations du RA sont moins fréquentes que les phénomènes d'amplification, mais concerneraient tout de même 20% des patients avec un CPRCm (43,47). Environ 150 mutations ont été décrites, la plupart affectant le DLL. Plus rarement, des mutations affectant le DLA ou la région charnière ont été décrites.

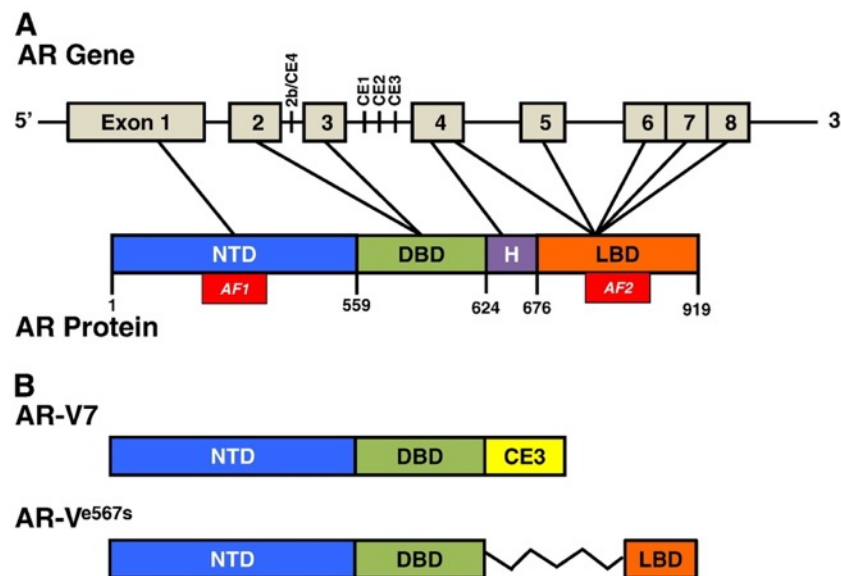


FIGURE 23 ORGANISATION DU RECEPTEUR DES ANDROGENES ET DE SES PRINCIPAUX VARIANTS (29)

Ces mutations permettent pour certaines la liaison du RA à d'autres ligands comme la progestérone ou encore les glucocorticoïdes. La mutation F876L, affectant le LBD, a été décrite *in vitro* comme facteur de résistance secondaire à l'ENZA et à son homologue l'ARN-509 (125).

2.1.3 : Epissage alternatif du récepteur des androgènes

L'épissage alternatif est un mécanisme de modulation de l'expression post-transcriptionnelle des gènes. Elle consiste en la formation d'un ARN messager variant par l'expression d'un exon cryptique, aboutissant à la formation d'un ARN messager avec un nouveau cadre de lecture, donnant le plus souvent naissance à une forme tronquée (par rapport à la protéine d'origine).

Le gène du RA possède plusieurs exons cryptiques, aboutissant à la production de plusieurs iso-formes. La plus fréquente est la protéine non tronquée. Deux autres iso-formes ont été identifiées dans plusieurs lignées cellulaires de cancer de la prostate, le variant 7 (RA-V7) et le variant Ve567s (124).

Le RA-V7 est dépourvu du DLL. Il aurait la capacité de se dimériser avec le RA non tronqué, de l'activer, et de permettre sa translocation nucléaire de façon indépendante des microtubules (36,126). L'étude des cellules tumorales circulantes (CTC) de patients traités par iARA pour un CPRCm a permis de corrélérer l'expression de l'AR-V7 à une moindre réponse aux iARA (34). Des données similaires ont été publiées à partir d'ARN circulant en sang total (35), ou encore à partir d'exosomes (127). De même, des données sur des biopsies itératives de patients traités par ENZA suggèrent que l'expression du RA-V7 par les cellules tumorales pourrait être un facteur de résistance primaire à l'ENZA (128).

L'ensemble de ces données font du RA-V7 un biomarqueur potentiel pour le traitement personnalisé du cancer de la prostate. Cette surexpression du RA-V7 pourrait être induite par l'activation du facteur MYC et de la voie NF-kappa-B dans des lignées résistantes à l'ENZA. Cette résistance serait contrôlée par l'ajout d'inhibiteurs du bromodomaine, permettant de restaurer la sensibilité des cellules à l'ENZA et à l'ARN-509 (129). Une autre cible serait l'enzyme hnRNPA1, responsable de l'épissage alternatif du RA (130).

Cependant, certaines données suggèrent que le RA-V7 interviendrait comme un régulateur du signal androgénique, et que parmi l'ensemble des gènes sous la dépendance du RA, certains seraient spécifiquement activés par le RA-V7 et d'autres spécifiquement par le récepteur non tronqué (131).

2.1.4 : Régulation épigénétique

Certaines données suggèrent que les gènes sous contrôle du RA pourraient être exprimés via l'activation des cofacteurs du récepteur des androgènes, en particulier le cofacteur SRC1 (128).

2.2 : Mécanismes de résistance androgéno-indépendants

L'activation de voies alternatives à la voie du RA a été décrite. Une des voies majeures est la voie PTEN/PI3K, le plus fréquemment activée par la perte de PTEN (47). Des données cliniques rétrospectives ont permis d'identifier la perte de PTEN comme un facteur de mauvais pronostic chez des patients traités par ABI (132). Par ailleurs, des données *in vivo* sur des lignées de cellules de cancer de la prostate suggèrent que l'ajout d'inhibiteurs d'AKT ou de mTOR permettrait de surmonter la résistance à l'ENZA. De plus, ces études suggèrent une régulation croisée entre la voie PTEN/AKT et la voie du RA (133,134).

Certaines données indiquent que le récepteur des glucocorticoïdes serait amplifié dans des lignées cellulaires résistant à l'ENZA, induisant une activation des protéines chaperonnes et modulant le signal de l'IL-6 (123). L'exposition des cellules tumorales à l'ENZA, à long terme, pourrait aussi induire un phénomène de TEM médié par l'activation de la voie Her2-Neu/YB1(135). Ce mécanisme serait potentiellement réversible par le Lapatinib. Enfin, plusieurs données suggèrent l'instauration d'un état d'immunotolérance en contexte d'exposition à l'ENZA, aboutissant à l'expression de PD-L1 et PD-L2 sur les cellules dendritiques circulantes (136).

3. RESISTANCE CROISEE ENTRE LES TAXANES ET LES IARA (DONNEES PRECLINIQUES)

L'ensemble de ces données suggère que l'inhibition du signal androgénique pourrait être une cible commune des taxanes et de iARA (71,73,123) . Le RA-V7 a été proposé comme un mécanisme de résistance commun au DOC et aux iARA (34,36). Cependant, les études d'Antonarakis sur des CTC de CPRCm semblent contredire cette hypothèse. La détection d'ARNm de RA-V7 a pu être corrélée à la résistance aux iARA (34), mais pas à la résistance aux taxanes (137). De plus, certaines données suggèrent

que les taxanes induiraient une inhibition du signal androgénique en perturbant les interactions du RA avec ses cofacteurs de transcription (72).

D'autre part, la pression de sélection sous iARA et DOC induit l'expression de voies de signalisation alternatives comme la voie NF-kappa-B et la voie PI3K/AKT. La conséquence est une augmentation de la résistance aux signaux de mort cellulaire. L'acquisition de propriétés de cellules souche (138) pourrait aussi expliquer la moindre sensibilité des cellules tumorales aux iARA avec l'évolution vers un phénotype androgéno-indépendant. L'acquisition d'un phénotype androgéno-indépendant sous iARA induirait de même une diminution de la chimiosensibilité.

Les travaux de *Van Soest* (16,139) ont permis de montrer une potentielle résistance croisée entre les iARA et les taxanes. Il a ainsi comparé l'efficacité du DOC, du CABA et de l'ENZA sur un modèle de PDX de CPRCm. Dans une première étape, il a pu montrer que les trois traitements étaient efficaces pour le contrôle de PDX de CPRCm. Dans un second temps, à partir de la même lignée cellulaire parentale, il a établi une lignée de cellules résistant à l'ENZA. Ces cellules ont permis de construire des PDX résistant à l'ENZA (PDX-ENZAR) et de tester l'efficacité du DOC, du CABA et de l'ENZA sur ces PDX-ENZAR. Comme attendu, l'ENZA ne permettait pas de contrôler la croissance de PDX-ENZAR. De même, le DOC ne permettait pas de contrôler la croissance tumorale des PDX-ENZAR, alors que le CABA montrait une efficacité similaire sur les PDX et les PDEX-ENZAR.

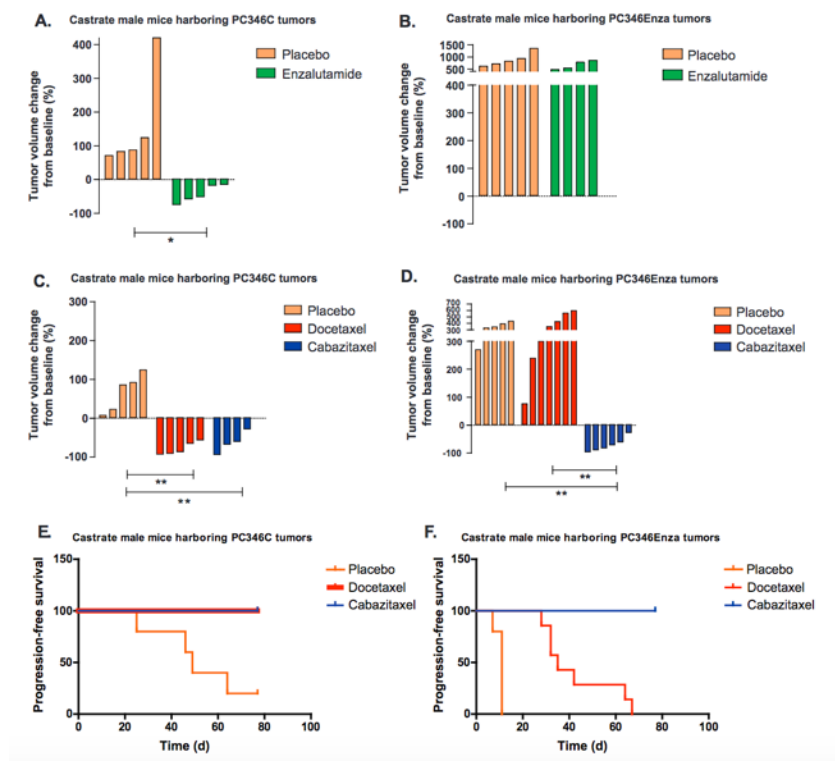


FIGURE 24 : DE VAN SOEST, CONTROLE DE LA CROISSANCE TUMORALE DE PDX ET DE PDX-ENZAR PAR LE DOC, LE CABA ET L'ENZA (16)

Ces travaux apportent des données intéressantes permettant de soutenir l'hypothèse d'une résistance croisée entre le DOC et les iARA. Cette même hypothèse est soutenue par plusieurs données cliniques qui seront développées dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 5 : DONNEES CLINIQUES SUR LES SEQUENCES THERAPEUTIQUES DANS LE CPRCm

Le traitement du CPRCm repose donc en France sur 4 molécules, 2 taxanes, le DOC et le CABA, et 2 thérapies ciblant directement le signal androgénique (iARA) : l'ABI et l'ENZA. Le développement en parallèle de ces traitements et leurs indications conduisent actuellement à une administration séquentielle de ces traitements. Il est possible de prescrire en première ligne, soit une iARA, soit le DOC. Plusieurs séquences thérapeutiques sont permises du fait des AMM des traitements, avec en particulier la possibilité de repousser le recours à la chimiothérapie. Cependant, compte-tenu des données précliniques, l'émergence de résistances croisées entre ces différents traitements est très probable. La question du choix de la séquence thérapeutique est donc primordiale pour optimiser la durée et la qualité de vie des patients atteints de CPRCm

1 : RESISTANCES CROISEES ENTRE LES IARA

Concernant les iARA, plusieurs études cliniques indiquent une forte probabilité de résistance croisée entre l'ABI et l'ENZA. En 2014, une première série rétrospective,

publiée par *Bianchini et al* (140), évaluait l'efficacité de l'ENZA chez des patients prétraités par ABI. Dans cette série, le taux de réponse biologique (diminution du PSA de plus de 50% par rapport au PSA basal) était de 12,8% et la durée médiane de traitement de 2,9 mois. En comparaison, sous ENZA, les patients de l'étude AFFIRM (post-DOC) (12) présentaient un taux de réponse biologique de 54% et un temps jusqu'à progression radiologique d'environ 9 mois. Plusieurs études rétrospectives, réalisées sur de petits effectifs, ont confirmé ces données (Cf Tableau 1). En 2017, une étude prospective présentée par *de Bono* (141) évaluait l'efficacité et la sécurité de l'ENZA chez des patients présentant une progression à plus de 24 mois d'un traitement par ABI. Le taux de réponse biologique du PSA était de 27% [20 ; 34], et le temps jusqu'à progression du PSA était de 5,7 mois [5,6 ; 5,8].

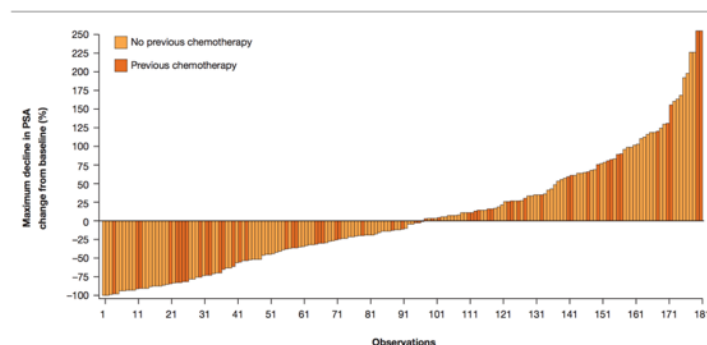


Fig. 3 – Waterfall plot of maximum percentage decline in PSA.
PSA = prostate-specific antigen.

FIGURE 25 : ETUDE PROSPECTIVE DE DE BONO (141), TAUX DE REPONSE BIOLOGIQUE SOUS ENZA EN POTS-ABI

Dans leur ensemble, ces données suggèrent une très faible efficacité de l'ENZA après traitement par ABI.

De manière similaire, d'autres études ont évalué l'efficacité de l'ABI après échec de l'ENZA. En 2013, *Loriot et al* (142) ont présenté les données d'une cohorte rétrospective de 38 patients traités par ABI (en post-ENZA et post-DOC). Le taux de réponse biologique était de 8% et la PFS médiane de 2,7 mois [2,3 ; 4,1]. Pour comparaison, les patients de l'étude COU-AA-301 (10), traités par ABI après DOC avaient un taux de réponse biologique de 29,5% et un temps médian jusqu'à progression du PSA de 8.5 mois [8.3 ;11.1].

Auteur	Année réf.	et Nombre de patients	Durée du traitement	Réponse biologique	Temps jusqu'à progression du PSA
ABI -> ENZA					
Schrader	2013 (143)	35	4,9 mois	43,8\$ 15,8\$\$%	et
Bianchini	2013 (140)	39	2,9 mois	12,8%	
Badrising	2013 (144)	61	3,5 mois	21%	4,1 mois
Schmid	2014 (145)	35	2,8 mois		
Azad	2014 (146)	115 (68* et 47**)	4,1 mois	22* 26%**	et
Suzman	2014 (147)	30	4,1 mois	34%	
Brasso	2015 (148)	137**	3,2 mois	18%	
Cheng	2015 (149)	244 (79* et 165**)		18%* 2%**	et 4,0* et 2,8** mois
Zangh	2015 (150)	28 (9* et 19**)		11%* 5%**	et 4,04* et 2,96** mois
PREVAIL				78%	11,2 mois
AFFIRM				54%	
ENZA -> ABI					
Loriot	2013 (142)	38	3 mois	8%	
Noonan	2013 (151)	30	3 mois	3%	
Yamada	2016 (152)	14 pts	3,4 mois	7%	NC
COU-AA-301				29,5%	8,5 mois
COU-AA-302				62%	11,1 mois
TABLEAU 1 – ETUDES PORTANT SUR LA SEQUENCE THERAPEUTIQUE DE L'ABI ET DE L'ENZA, COMPARAISON AUX DONNEES DES ETUDES COU-AA-301, COU-AA-302, AFFIRM ET PREVAIL					
* AVANT DOC, ** APRES DOC, \$ SENSIBLE A L'ABI, \$\$ RESISTANT A L'ABI					

Ces données montrent, dans leur ensemble, une perte d'efficacité de l'ABI après exposition à l'ENZA et vice versa, avec potentiellement un effet plus délétère sur l'ABI lorsqu'utilisé en post ENZA.

En 2016, une étude rétrospective présentait les données de 81 patients séquentiellement traités par ABI et ENZA. Les auteurs ont comparé la somme des survies sans progression (SSP) sous les deux traitements (SSP 1 + SSP 2) (153). Soixante-cinq patients avaient reçu la séquence ABI-ENZA et 16 la séquence ENZA-ABI. L'analyse multivariée montrait un avantage en SSP pour la séquence ABI-ENZA (HR = 0,37 [0,22 ; 0,64] p < 0,001), mais non significatif en en survie globale (HR = 0,57 [0,29 ; 1,11]). De même, une nouvelle étude rétrospective multicentrique (Japon et USA)

rapportée par *Terada* (154), incluant 198 patients proposait l'analyse de ces deux séquences : ABI-ENZA (113 patients) contre ENZA-ABI (85 patients). L'analyse de la SSP (PSA et radiologique combinée) montrait un avantage à la séquence ABI-ENZA (HR = 0,56, $p < 0,001$). Les données de réponse biologique et de SSP combinée (PSA + PFS) confirmaient la notion d'une nette perte d'efficacité en seconde ligne de l'iARA, et ce quelle que soit la séquence ABI-ENZA ou ENZA-ABI.

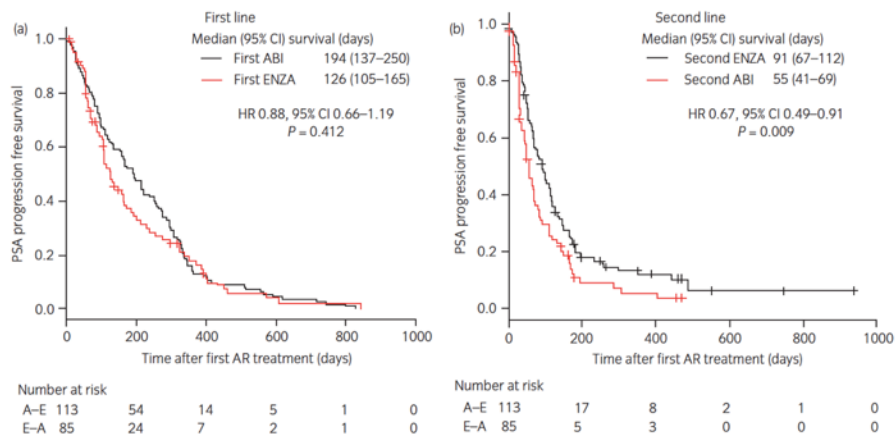


Fig. 2 PSA-PFS of ABI and ENZA as (a) first-line and (b) second-line treatments.

FIGURE 26 : EXTRAIT DE TERADA ET AL. (154) SURVIE JUSQU'A PROGRESSION CLINIQUE OU BIOLOGIQUE SOUS IARA

Une troisième étude présentée par *Mori* retrouvait des résultats similaires dans une étude incluant 69 patients (155).

En résumé, la littérature comporte de nombreuses études, toutes rétrospectives et sur un faible effectif, mais dont le message est univoque et en faveur d'une résistance croisée entre les iARA. Il existerait cependant un avantage en SSP en faveur de la séquence ABI-ENZA. Quelques données suggèrent qu'un intervalle libre plus long entre les iARA serait en faveur d'une meilleure réponse à l'ENZA après AA (144).

2 : PLACE DES TAXANES ET DES IARA DANS LA SEQUENCE THERAPEUTIQUE DU CPRCM

2.1 Données rétrospectives

La question de la séquence thérapeutique suppose aussi de déterminer le moment idéal pour initier la chimiothérapie. Dans une méta-analyse publiée en 2015 (156),

Maines a évalué la probabilité de survie globale chez des patients préalablement traités par DOC. Trois séquences étaient analysées : la séquence « tout hormone » (patients traités par ABI-ENZA ou ENZA-ABI), la séquence CABA puis iARA (CA), et la séquence iARA suivie de CABA (AC). La survie globale actuarielle à 12 mois était présentée. On observait un taux de 76,4% et 61,3% pour les séquences CA et AC respectivement, et un taux de 28,5% pour la séquence « tout hormone ». Pour les trois séquences analysées, les principaux facteurs pronostiques connus dans le CPRCm étaient répartis de façon homogène (âge, score de Gleason, état général ECOG, taux de PSA, localisations métastatiques). Ces résultats suggèrent que l'utilisation du CABA en post-DOC est associée à une meilleure survie que l'utilisation séquentielle de deux iARA.

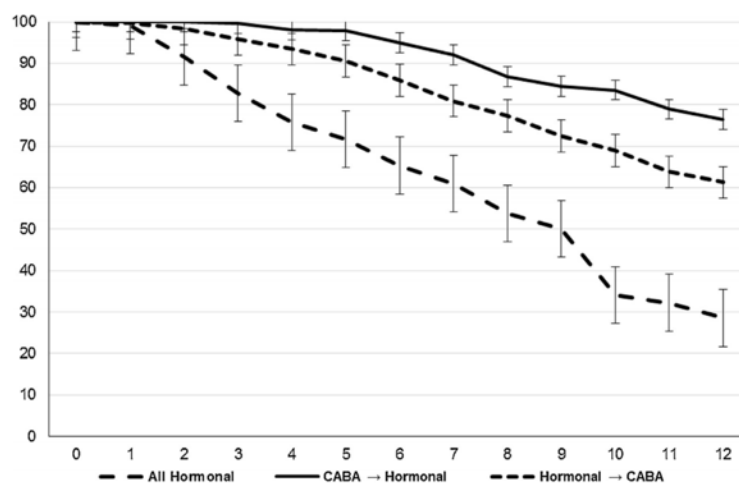


Fig. 2. Cumulative survival rates according to groups.

FIGURE 27 EXTRAIT DE LA META-ANALYSE DE MAINES(156), SURVIE GLOBALE SELON LA SEQUENCE THERAPEUTIQUE EN POST DOC

L'étude rétrospective FLAC (157) incluait quant à elle des patients traités en première ligne par DOC pour un CPRCm. Les auteurs ont comparé la survie globale de patients traités par CABA (patients n'ayant pas eu accès aux iARA car traités avant l'AMM des iARA) à celle de patients traités plus tardivement (ayant eu accès aux iARA). Les données de cette étude confirment le bénéfice en survie globale d'un traitement séquentiel par CABA et un iARA par rapport à du CABA seul.

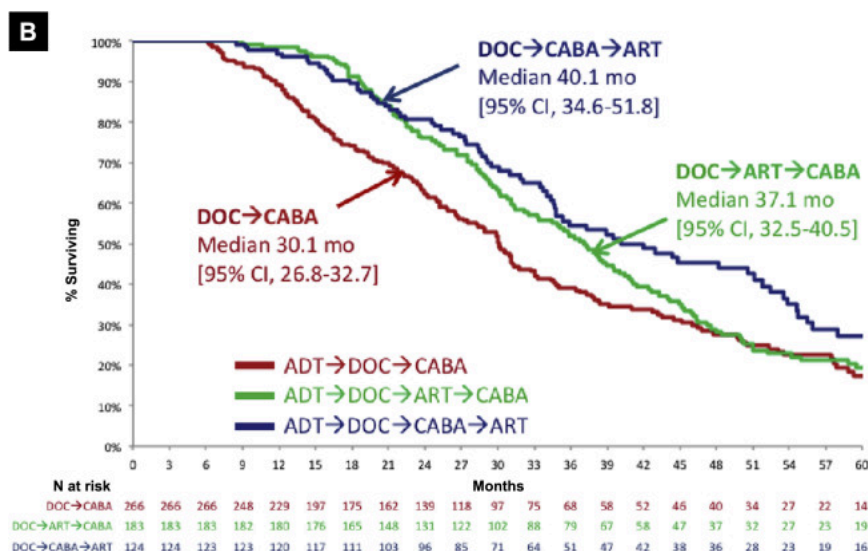


FIGURE 28 : EXTRAIT ANGELELGUES ET AL.(157) SURVIE GLOBALE APRES DOC

2.2 Etude Firstana

Le CABA est volontiers décrit comme un taxane permettant de contrecarrer les résistances contre les taxanes acquises sous DOC. Peu de données sont disponibles sur la séquence entre les deux taxanes dans le CPRCm. L'étude de phase 3 FIRSTANA (158), dont les résultats ont été publiés très récemment, a évalué la place du CABA en première ligne de chimiothérapie dans le CPRCm.

Dans cette étude, le CABA25 et le CABA20 étaient comparés au DOC75 en tant que première ligne de chimiothérapie dans le CPRCm. L'étude a été construite comme une étude de supériorité avec les hypothèses suivantes : une réduction de 25% de la probabilité de décès sous CABA (soit un HR = 0,75), en comparant d'une part le CABA25 au DOC75 (avec CABA25 > DOC75) et le CABA20 et le DOC75 (avec CABA20 > DOC75). Les hypothèses statistiques pour le calcul du nombre de sujets à inclure étaient les suivantes : une médiane de survie de 18 mois sous DOC, un risque de première espèce de 2,5%, en test unilatéral. Un nombre total de 774 décès devait être observé pour obtenir une puissance de 90%.

Au total, l'analyse du critère de jugement principal (en intention de traiter) a inclus 1168 patients répartis équitablement entre les bras CABA25 (n = 389), CABA20 (n = 388) et DOC75 (n = 391). Les caractéristiques épidémiologiques entre les 3 groupes étaient équilibrées. L'âge médian était de 68,5 ans, 21% à 23,1% des patients avaient au

moins une métastase viscérale, 55,5 à 57,5% des patients avaient une progression isolée du PSA à l'inclusion, 95,9 à 97,2% des patients n'avaient pas été préalablement traités par un iARA. Le nombre médian de cycles de taxane était de 9 dans tous les groupes de traitement. Les motifs d'arrêt du traitement étaient la progression tumorale (CABA25 = 36,8%, CABA20 = 25,2%, DOC75 = 34,4%) et la survenue d'effets indésirables (CABA25 = 32,0%, CABA20 = 25,2% et DOC75 = 34,4%).

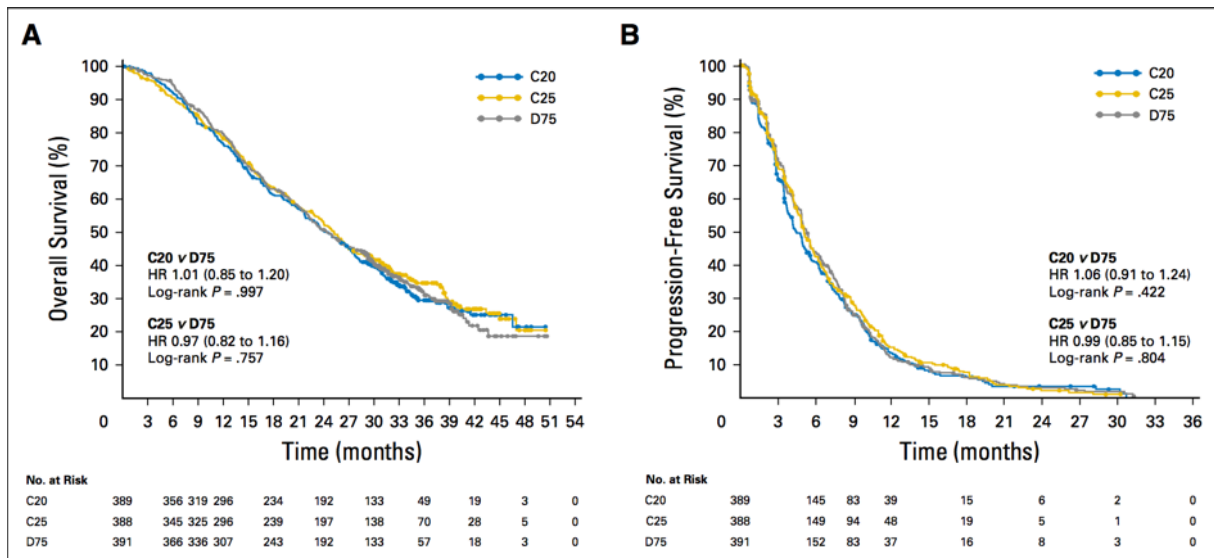


FIGURE 29 : DE OUDARD ET AL.(158) ESTIMATION DE LA SURVIE GLOBALE (A) ET DE LA SURVIE SANS PROGRESSION (B) SELON LES GROUPES C20 (CABA20), C25 (CABA25) ET D75 (DOC75).

L'étude FIRSTANA est négative en survie globale, avec une médiane de survie globale de 25,2 mois, 24,5 mois et 24,3 mois dans les groupes CABA25, CABA20 et DOC75 respectivement : HR = 1,01 [0,86 ; 1,20] pour CABA20 contre DOC75 et HR = 0,97 [0,82 ; 1,16] pour CABA25 contre DOC75. La SSP radiologique médiane était de 13,1 mois, 13,4 mois et 12,1 mois et le taux de réponse du PSA était de 68,7%, 60,7% et 68,4% dans les groupes CABA25, CABA20 et DOC75 respectivement. En dehors de la forme physique (avantage au CABA20), aucun avantage en qualité de vie n'a été observé entre les patients traités par CABA et les patients traités par DOC. Les taux d'effets indésirables de grade 3-4 étaient de 60,1% pour le bras CABA25 contre 41,2% et 46% dans les groupes CABA20 et DOC75 respectivement. Le profil de toxicité était cependant différent entre le DOC et le CABA. Les principales toxicités communes sont les toxicités digestives (diarrhée et nausée/vomissement, constipation), et la fatigue. Sous DOC étaient plus fréquentes que sous CABA les toxicités suivantes : l'alopécie (39% contre 8,9 à 13%), les neuropathies périphériques (25,1% contre 11,7 à 12,0%), les œdèmes

périphériques (20,4% contre 7,7 à 9,8%), les stomatites (3,7% contre 4,9 à 6,6%) et les troubles unguéaux (9,0% contre 0,2 à 0,3%).

Les résultats sont inattendus en regard des hypothèses initiales de l'étude. A noter que la moyenne de survie globale dans le bras DOC était supérieure à l'hypothèse initiale (24,3 mois contre 18 mois), pouvant diminuer la puissance statistique de l'étude. L'étude FIRSTANA étant construite comme une étude de supériorité, on ne peut pas formellement conclure à la non-infériorité du CABA au DOC en première ligne du CPRCm. Cependant, à la vue des données de survie globale avec un HR de 0,97, et une borne supérieure < 1,20, la non-infériorité du CABA25 au DOC75 semble atteinte (idem en SSP). A noter que cette étude a inclus en grande majorité des patients naïfs d'iARA (95%), ce qui limite son applicabilité aux seuls patients chez qui on envisage une chimiothérapie en première ligne de CPRCm.

Le recueil des traitements ultérieurs montre que 57,4% des patients traités par CABA ont reçu un iARA contre 62,7% des patients du bras DOC. Le DOC a été ré-administré chez 12,5% des patients du bras DOC et 26,3% de ces patients ont eu accès au CABA. Dans le bras CABA, 36,6 à 39,7% des patients ont été traités par DOC alors que seulement 6,2% ont eu un nouveau traitement par CABA. L'analyse de l'efficacité du DOC après CABA pourrait être intéressante pour comprendre l'absence de bénéfice en survie globale de l'utilisation du CABA en première ligne.

Table A1. Most Frequent Anticancer Systemic Therapies Administered After Study Treatment (in > 5% of patients in either arm)			
Poststudy Treatment	Cabazitaxel, No. (%)		Docetaxel (n = 391), No. (%)
	20 mg/m ² (n = 389)	25 mg/m ² (n = 388)	
Any anticancer therapy	287 (73.8)	273 (70.4)	301 (77.0)
Docetaxel	154 (39.7)	142 (36.6)	49 (12.5)
Abiraterone/abiraterone acetate	152 (39.1)	154 (39.6)	181 (46.3)
Enzalutamide	71 (18.3)	69 (17.8)	64 (16.4)
Prednisone/prednisolone	23 (5.9)	28 (7.2)	37 (9.5)
Cabazitaxel	24 (6.2)	21 (5.4)	103 (26.3)
Mitoxantrone	15 (3.9)	16 (4.1)	20 (5.1)

FIGURE 30 : DE OUDARD ET AL(158) TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE ET ULTERIEURS

Deux messages ressortent de l'analyse des traitements ultérieurs. D'une part le taux de cross-over vers le CABA est faible pour le groupe DOC. L'étude FIRSTANA ne permet pas de répondre à la question de la séquence CABA-DOC contre DOC-CABA, ni à la question CABA d'emblée ou CABA après DOC. D'autre part, le taux de réexposition au CABA est faible chez les patients traités initialement par CABA, ce alors que

certaines données suggèrent que cette stratégie pourrait être bénéfique pour les patients (159).

En conclusion, l'étude FIRSTANA étant construite comme une étude de supériorité, on ne peut pas formellement conclure à la non-infériorité du CABA au DOC en première ligne du CPRCm, même si les données de la survie globale, de la SSP et de la qualité de vie semblent indiquer que l'utilisation du CABA en première ligne de CPRCm est une alternative valable au DOC, chez des patients non prétraités par iARA. Compte-tenu de la diversité des traitements ultérieurs, cette étude ne permet pas de répondre à elle seule à la séquence thérapeutique entre les deux taxanes.

2.3 Etude TAXYNERGY

L'étude de phase 2 randomisée TAXYNERGY (NCT01718353), dont les premiers résultats ont été publiés en 2017 (73), pose la question du changement précoce de taxane en cas de mauvaise réponse du PSA. Les auteurs ont par ailleurs évalué la valeur prédictive de 2 biomarqueurs sur CTC : le taux de localisation nucléaire du RA, et la taille des microtubules. Les patients inclus avaient tous un CPRCm naïf de chimiothérapie, 44,4% des patients avaient été prétraités par un iARA. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du DOC en première ligne, soit du CABA (2 :1). En cas de réponse du PSA < 30% à 12 semaines (marqueur de mauvais pronostic sous DOC) ou de progression radiologique, un changement de taxane était réalisé. Le critère de jugement principal était le taux de réponse en comparaison de l'étude TAX327.

Au total, 63 patients ont été inclus, 41 dans le bras DOC et 22 dans le bras CABA. Un changement de taxane a été opéré chez 15 patients (3 dans le bras CABA et 12 dans le bras DOC). Parmi ces patients, 7 ont présenté une réponse du PSA (> 50%) (1 CABA-> DOC et 6 DOC-CABA). Le taux de réponse du PSA était ainsi porté à 55,6% (35/63). Une plus faible localisation nucléaire du RA dans les CTC au J8 du cycle 1 a pu être corrélée à une réponse biologique du PSA (p= 0,009).

Le taux de réponse du PSA est plus faible que dans FIRSTANA, mais les patients étaient ici pour la moitié prétraités par iARA. Les données de cette étude sont immatures pour une analyse de la SSP ou de la survie globale, mais la question d'un changement précoce de taxane basée sur la présence de biomarqueurs prédictifs de

l'échec de traitement est une approche intéressante, d'autant plus qu'une réponse du PSA est observée chez près de la moitié des patients ayant changé de taxane.

CONCLUSION DE LA PARTIE 2

En résumé, les données cliniques de la littérature suggèrent un fort taux de résistance croisée entre les nouvelles thérapies hormonales, (patient naïf de chimiothérapie ou non)(154,156). En post-DOC, l'utilisation du CABA et d'au moins un iARA semble être associée à un meilleur pronostic après traitement par DOC (157). Il existe cependant une part d'ombre sur la séquence idéale pour le choix de la première ligne thérapeutique. Une seule étude rétrospective, publiée par *Maughan* (15) compare la séquence ABI-DOC à la séquence DOC-ABI. Cette étude présente les données de 58 patients (26 patients DOC-ABI et 32 patients ABI-DOC). Malgré un déséquilibre dans les caractéristiques initiales des 2 groupes, l'analyse du cumule de SSP (SSP1+SSP2) et de la survie globale n'a pas montré de différence entre les deux séquences : HR = 0.82 [0,50 ; 1,33] et HR = 0.79 [0.50-1.25] respectivement. Des données supplémentaires sont nécessaires pour répondre à la question de la séquence idéale entre les taxanes et les iARA en première ligne du CPRCm.

PARTIE 3 : DONNEES DE L'ETUDE RETROSPECTIVE CATS

CHAPITRE 1 : OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le CABA et les iARA ont été développés en parallèle sans comparaison directe et avec des contrôles différents. Certaines données précliniques semblent indiquer une résistance croisée entre le DOC et les iARA (16,17,139). Existe-t'il une séquence thérapeutique optimale pour la prise en charge des patients atteints d'un CPRCm ?

En l'absence de donnée d'essai thérapeutique randomisé, les données de la vie réelle pourraient permettre d'apporter des éléments de réponse à cette question d'importance majeure. Nous avons donc constitué un registre rétrospectif multicentrique CATS (160), dont l'objectif est de proposer une analyse exploratoire de données de la vie réelle, afin de déterminer si une séquence thérapeutique optimale peut être proposée dans le CPRCm.

CHAPITRE 2. PATIENTS ET METHODES

1 : COLLECTE DES DONNEES

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir de patients consécutifs atteints de CPRCm, traités par 3 lignes de traitement (DOC, une iARA [ABI ou ENZA] et CABA) entre novembre 2012 et octobre 2016, dans 34 centres issus de 8 pays. Tous les patients respectant les critères d'inclusion suivants ont été inclus : (1) cancer de la prostate histologiquement prouvé ; (2) une maladie métastatique progressive sous castration efficace (testostéronémie < 50 ng/dL); (3) suivi minimal de 3 mois après la troisième ligne thérapeutique si le patient était encore en vie. Comme l'ABI et l'ENZA ciblent la même voie (146,161,162) avec un fort taux de résistances croisées, ces traitements ont été regroupés et analysés en tant qu'iARA. Un traitement antérieur par DOC, ABI ou ENZA pour une maladie hormono-sensible n'était pas autorisé. Les patients ont été classés en 3 groupes : Le groupe 1 comprenant les patients ayant reçu la séquence DOC→CABA→iARA; le groupe 2 les patients ayant reçu la séquence DOC→iARA→CABA; et le groupe 3 la séquence iARA→DOC→CABA.

Les antécédents médicaux, les paramètres cliniques et paracliniques des patients au début de chaque ligne thérapeutique, les résultats biologiques et d'imagerie sous traitement et les toxicités de grade ≥ 3 ont été recueillis rétrospectivement à l'aide

d'un formulaire électronique centralisé (eCRF). Toutes les mesures du PSA ont été capturées (habituellement réalisées toutes les 3-4 semaines). L'évaluation radiologique standard (scintigraphie osseuse, tomodensitométrie) était réalisée à la discrétion du médecin (habituellement toutes les 8 à 12 semaines) ou lorsque la progression de la maladie était soupçonnée d'après l'évaluation clinique ou les résultats du PSA.

2 : CRITERES DE JUGEMENT

Le critère d'évaluation principal était la réponse du PSA, définie comme une diminution d'au moins 50% du taux de PSA par rapport à valeur initiale avant le début de traitement. Les critères de jugement secondaires comprenaient le meilleur bénéfice clinique, le temps jusqu'à progression du PSA (TPP), la SSP radiologique (rSSP), la survie globale et la survenue de toxicité de grade ≥ 3 . Le meilleur bénéfice clinique était défini selon le jugement du médecin (amélioration, stabilité, non-réponse) basé sur l'indice de performance du Groupe coopératif d'oncologie orientale (ECOG), la douleur ou les symptômes liés au cancer et la consommation d'analgésiques. Le TTP était calculé selon les critères du Groupe de travail sur le cancer de la prostate 2 (PCWG2)(68); la rSSP était recueillie à partir des compte-rendus de radiologie et de consultation et définie comme le délai entre l'initiation du traitement et la progression radiologique selon les critères du PCWG2 (68) ou le décès. La survie globale était calculée à partir de l'initiation de la première, de la deuxième et de la troisième ligne thérapeutique jusqu'au décès. Des facteurs pronostiques ont également été analysés (cf infra).

3 : ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques étaient descriptives et les p-values sont fournies à titre exploratoire. Sur la base des réponses du PSA publiées sous DOC (4,14) CABA (8), et sous iARA (9-11,163), il a été estimé qu'un minimum de 120 patients par groupe serait nécessaire dans chaque bras pour atteindre un taux de précision de mesure du critère de jugement principal allant de 17,9% à 31,0%. La survie globale, le TPP et la rSSP ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les rapports de risque instantanés (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox. Les paramètres suivants ont été testés comme facteurs

pronostiques : l'âge du patient à l'initiation de la séquence, le score de Gleason et la classification TNM au diagnostic, le traitement antérieur avec intention curative, la durée de la réponse traitement hormonal (TH)(castration), le nombre de lignes de TH avant la première ligne thérapeutique, la séquence des thérapies et les paramètres suivants à l'initiation de la séquence: type de progression (progression du PSA seulement, progression radiologique, progression clinique), sites métastatiques, statut de performance ECOG, douleur et niveaux de PSA. Le rapport neutrophiles / lymphocytes, l'hémoglobine et la phosphatase alcaline n'ont pas été analysés en raison de données manquantes. L'analyse multivariée a été réalisée en utilisant une régression logistique par étapes. Les analyses statistiques ont été générées à l'aide du logiciel SAS® version 9.2.

L'approbation de l'eCRF a été obtenue auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et l'étude a été approuvée par les comités d'éthique compétents. Tous les patients inclus ont été informés de cette étude non interventionnelle, ainsi que de la possibilité de s'opposer à l'utilisation de leurs données.

CHAPITRE 3 : RESULTATS

1 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Sept cent soixante-cinq patients atteints de CPRCm traités dans 34 centres de 8 pays entre novembre 2012 et octobre 2016 ont été identifiés rétrospectivement. Parmi eux, 669 patients évaluables ont été inclus dans l'analyse finale. Au diagnostic, l'âge médian était de 67 ans, 51,4% des patients avaient une maladie métastatique et 53,2% avaient un score de Gleason de 8-10. Cinq patients ont reçu du radium 223 (tous dans le groupe 2, 4 après CABA, 1 avant CABA) mais aucun patient n'a reçu de Sipuleucel-T. Au début de la séquence, un score de Gleason 8-10 était plus fréquent dans le groupe 1 (63,5%) que dans les groupes 2 et 3 (50% pour les deux, $p = 0,01$), alors que les patients du groupe 3 avaient une valeur médiane de PSA inférieure ($p = 0,03$) à l'initiation de la séquence, et un nombre plus élevé de lignes d'ADT antérieures ($p = 0,002$). Les autres paramètres étaient équilibrés entre les groupes, tout comme l'utilisation d'agents modifiant le squelette (Denosumab, et Zometa - données non présentées). Le suivi médian à partir de la première ligne de la séquence était de 33,7 mois [35,5 ; 42,9] dans le groupe 1, 31,5 mois [34,5 ; 38,1] dans le groupe 2 et 27,9 mois [25,4 ; 32,6] dans le groupe 3 ($p = 0,013$).

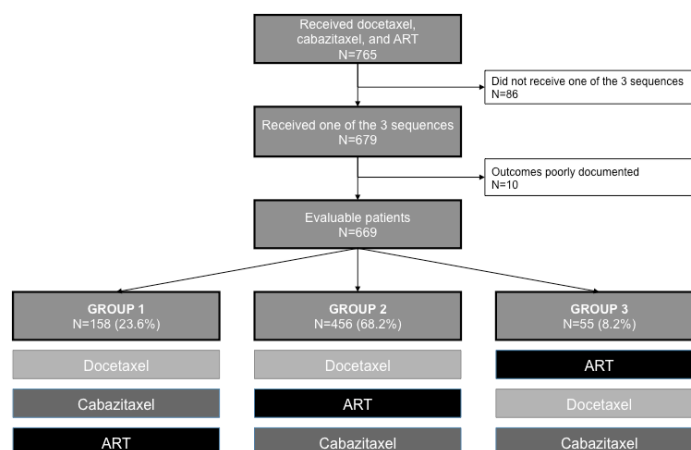


FIGURE 31 SELECTION OF PATIENTS FOR INCLUSION IN THE STUDY. DATA FROM PATIENTS TREATED WITH DOC, CABA, AND ONE NEXT-GENERATION ANDROGEN RECEPTOR-TARGETED THERAPY (IARA; ABIRATERONE ACETATE, ENZA)

Table 1 – Disease history, clinical characteristics, and treatment modalities for 669 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer subsequently treated with three life-extending therapies^a

	Overall (n = 669)	Group 1 (n = 158)	Group 2 (n = 456)	Group 3 (n = 55)	p value
Disease history					
Gleason score	(n = 585)	(n = 137)	(n = 396)	(n = 52)	
Gleason 8–10, n (%)	311 (53.2)	87 (63.5)	198 (50.0)	26 (50.0)	0.003
Metastatic disease at diagnosis	(n = 611)	(n = 138)	(n = 419)	(n = 54)	
Patients, n (%)	314 (51.4)	82 (59.4)	204 (48.7)	28 (51.9)	0.20
Prior therapy with curative intent	(n = 658)	(n = 149)	(n = 454)	(n = 55)	
Patients, n (%)	328 (49.8)	71 (47.7)	235 (51.8)	22 (40.0)	0.84
Duration of response to first ADT ^b	(n = 645)	(n = 150)	(n = 440)	(n = 55)	
Median (mo)	24.4	24.0	25.2	22.9	0.076
≤12 mo, n (%)	150 (23.3)	43 (28.7)	93 (21.1)	14 (25.5)	0.16
Patient characteristics at SI					
Median age (yr)	67	68	66	68	0.75
ECOG performance status 2	(n = 467)	(n = 95)	(n = 332)	(n = 40)	
Patients, n (%)	24 (5.1)	4 (4.2)	17 (5.1)	3 (7.5)	0.80
Pain	(n = 616)	(n = 137)	(n = 424)	(n = 55)	
Patients, n (%)	261 (42.4)	58 (42.3)	183 (43.2)	20 (36.4)	0.65
Metastatic sites	(n = 648)	(n = 151)	(n = 442)	(n = 55)	
Bone, n (%)	521 (80.3)	123 (81.5)	355 (80.1)	43 (78.2)	0.88
Lymph nodes, n (%)	268 (41.4)	63 (41.7)	180 (40.7)	25 (45.5)	0.79
Visceral, n (%)	54 (8.3)	15 (9.9)	36 (8.1)	3 (5.5)	0.56
Type of progression	(n = 668)	(n = 158)	(n = 455)	(n = 54)	
PSA only, n (%)	203 (30.4)	46 (29.1)	135 (29.7)	22 (40.7)	0.01
Radiological, n (%)	408 (61.1)	93 (58.9)	286 (62.9)	29 (53.7)	
Clinical, n (%) ^c	159 (23.8)	44 (27.8)	108 (23.7)	7 (12.7)	
Median baseline PSA (ng/ml)	47.0	48.4	55.4	34.0	0.03
Treatment modalities by sequence					
Median prior ADT lines before SI (n) ^d	1.0	1.5	1.0	2.0	0.002
Median DOC cycles, n (range)	6 (1–28)	6 (1–16)	6.0 (1–28)	6 (2–17)	0.07
DOC initial dosage and schedule	(n = 567)	(n = 116)	(n = 400)	(n = 51)	
75 mg/m ² every 3 wk, n (%)	453 (79.9)	85 (73.3)	333 (83.3)	35 (68.6)	0.006
Other schedule, n (%)	114 (20.1)	31 (26.7)	67 (16.7)	16 (31.4)	
Prophylactic G-CSF with DOC	(n = 669)	(n = 158)	(n = 456)	(n = 55)	
Patients, n (%)	126 (18.8)	19 (12.0)	87 (19.1)	20 (36.4)	0.001
Median ART duration, mo (range)	5.5(0.4–42.4)	4.8 (0.4–34.5)	5.9 (0.5–42.4)	5.0 (0.9–15.0)	0.03
Median CABA cycles, n (range)	6 (1–22)	7 (1–19)	6 (1–22)	4 (1–15)	0.002
CABA initial dose and schedule	(n = 621)	(n = 140)	(n = 432)	(n = 49)	
25 mg/m ² every 3 wk, n (%)	409 (65.9)	101 (72.1)	283 (65.5)	25 (51.0)	0.11
20 mg/m ² every 3 wk, n (%)	122 (19.6)	23 (16.4)	86 (19.9)	13 (26.5)	
Other schedule, n (%)	90 (14.5)	16 (11.4)	63 (14.6)	11 (22.4)	
Prophylactic G-CSF use with CABA	(n = 621)	(n = 140)	(n = 432)	(n = 49)	
Patients, n (%)	318 (51.2)	62 (44.3)	231 (53.5)	25 (51.0)	0.17

ADT = androgen deprivation therapy; ART = next-generation androgen receptor-targeted agent (abiraterone acetate or enzalutamide); CABA = cabazitaxel; DOC = docetaxel; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; PSA = prostate-specific antigen; SI = sequence initiation.

^a Group 1: DOC CABA ART; group 2: DOC ART CABA; group 3: ART DOC CABA.

^b Time between first ADT intake and disease progression (PSA, radiological, or clinical).

^c Appearance of worsening of cancer-related pain or symptoms as per physician's judgment.

^d Old-generation hormonal therapy lines.

FIGURE 32 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC ET A L'INITIATION DE LA SEQUENCE, MODALITES DE TRAITEMENT

2 : REPOSE DU PSA SELON LA SEQUENCE THERAPEUTIQUE

Sous DOC, le taux de réponse du PSA était plus élevé dans les groupes 1 (59,8%) et 2 (64,3%) que dans le groupe 3 (44,0%, $p = 0,021$). La réponse du PSA avec le CABA était significativement plus importante en deuxième ligne (56,1% dans le groupe 1) que durant la troisième ligne (37,5% et 30,2% dans les groupes 2 et 3, respectivement, $p = 0,001$). La réponse du PSA avec l'iARA ne différait pas significativement entre les groupes 1, 2 et 3 (33,7%, 40,2% et 52,2% respectivement, $p = 0,11$).

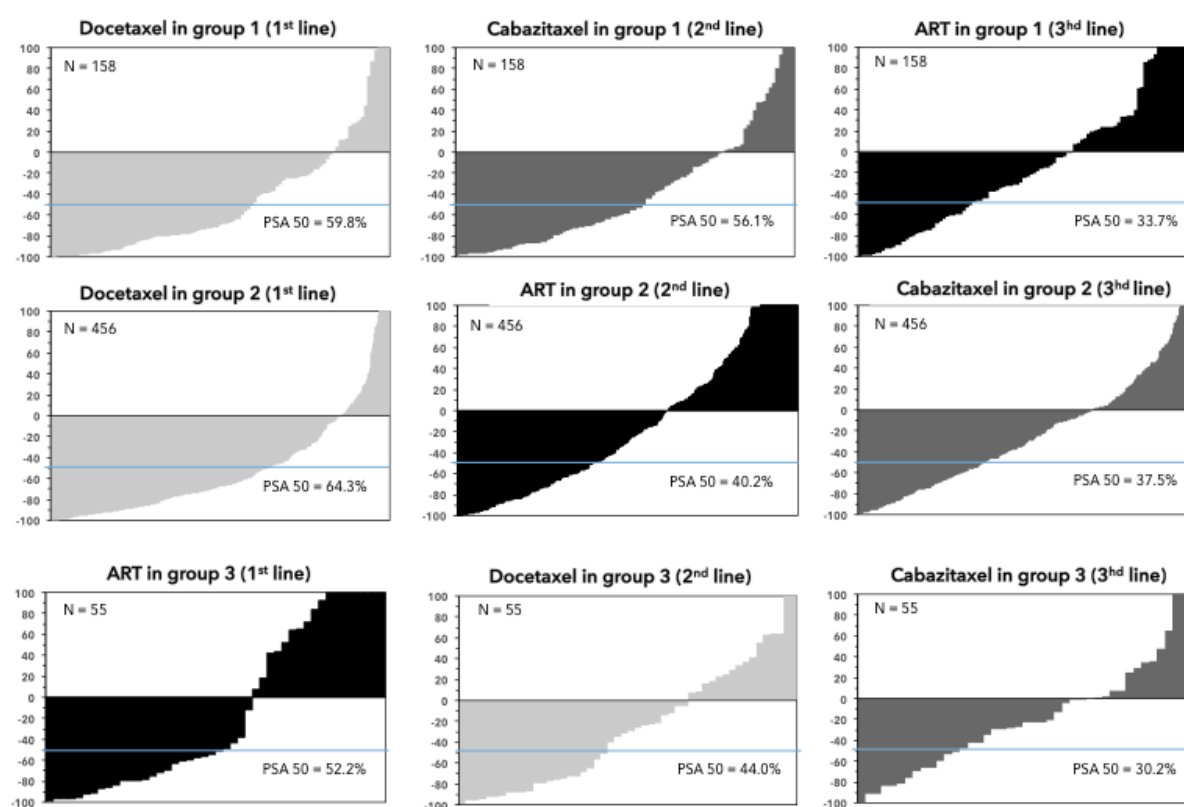


FIGURE 33 : REPOSE DU PSA SELON LE TRAITEMENT ET LA SEQUENCE THERAPEUTIQUE

3 : CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

La rSSP médiane avec le DOC était significativement plus courte dans le groupe 3 (9,2 mois) que dans les groupes 1 et 2 (17,0 et 15,0 mois, respectivement, $p = 0,001$). Avec le CABA, la médiane de rSSP ne différait pas de manière significative entre les groupes ($p = 0,317$). La rSSP médiane avec l'iARA était plus longue dans les groupes 1 et

2 (respectivement 26,9 et 11,04 mois) que dans le groupe 3 (6,6 mois). Les taux de rSSP à 3 mois étaient de 91,8% et 91,4% dans les groupes 1 et 2 contre 87,3% dans le groupe 3. A 6 mois, les taux étaient de 81,7% et 72,8% dans les groupes 1 et 2 contre 54,5% dans le groupe 3.

Le meilleur bénéfice clinique pendant le traitement était apparemment plus faible avec l'iARA en troisième ligne ($p < 0,001$), mais ne différait pas significativement entre les séquences de traitement avec le DOC ($p = 0,71$) et le CABA ($p = 0,60$).

Les durées de survie globale médianes à partir de l'initiation de la séquence thérapeutique étaient respectivement de 34,8, 35,8 et 28,9 mois dans les groupes 1, 2 et 3. Les taux respectifs de survie globale à 2 ans étaient de 75,7%, 74,6% et 63,1%. Comme le résultat dans le groupe 3 était inattendu, une analyse de sensibilité du TPP, de la rSSP et de la survie globale a été réalisée dans laquelle seuls les patients commençant la première ligne thérapeutique en même temps que les premiers patients du groupe 3 ont été inclus (611 patients au total). Les résultats étaient similaires à ceux de la cohorte globale.

Table 2 – Best clinical benefit, duration of response, and overall survival^a

	Overall (n = 669)	Group 1 (n = 158)	Group 2 (n = 456)	Group 3 (n = 55)	p value
Best clinical benefit^b					
ART	(n = 522)	(n = 104)	(n = 370)	(n = 48)	
Improved, n (%)	156 (29.9)	25 (24.0)	118 (31.9)	13 (27.1)	
Stable, n (%)	268 (51.3)	45 (43.3)	194 (52.4)	29 (60.4)	0.001
Nonresponder, n (%)	98 (18.8)	34 (32.7)	58 (15.7)	6 (12.5)	
DOC	(n = 512)	(n = 101)	(n = 365)	(n = 46)	
Improved, n (%)	164 (32.0)	23 (22.8)	127 (34.8)	14 (30.4)	
Stable, n (%)	312 (60.9)	69 (68.3)	214 (58.6)	29 (63.0)	0.24
Nonresponder, n (%)	36 (7.0)	9 (8.9)	24 (6.6)	3 (6.5)	
CABA	(n = 514)	(n = 114)	(n = 359)	(n = 41)	
Improved, n (%)	176 (34.2)	48 (42.1)	118 (32.9)	10 (24.4)	
Stable, n (%)	261 (50.8)	49 (43.0)	185 (51.5)	27 (65.9)	0.11
Nonresponder, n (%)	77 (15.0)	17 (14.9)	56 (15.6)	4 (9.8)	
Median TPP, mo (95% CI)					
ART	7.4 (6.9–8.1)	9.3 (7.7–11.9)	7.3 (6.4–8.0)	5.0 (4.0–8.1)	0.001
DOC	9.2 (8.7–9.9)	11.6 (10.3–13.5)	8.6 (8.1–9.5)	6.6 (5.0–10.4)	0.065
CABA	8.7 (7.9–9.2)	8.4 (6.5–9.0)	9.1 (7.8–9.9)	8.9 (5.1–12.7)	0.013
Median rPFS, mo (95% CI)					
ART	11.5 (10.3–13.1)	26.9 (14.8–NR)	11.0 (9.5–12.9)	6.6 (5.0–10.2)	<0.001
DOC	15.0 (14.1–16.6)	17.0 (14.3–20.5)	15.0 (14.0–17.0)	9.2 (5.5–12.6)	<0.001
CABA	14.0 (12.5–16.2)	13.5 (11.5–16.3)	15.0 (13.0–16.9)	10.7 (7.3–18.3)	0.317
Median OS, mo (95% CI)					
From first LET	35.2 (34.0–37.2)	34.8 (32.4–41.5)	35.8 (33.9–38.4)	28.9 (23.3–35.9)	0.007
From second LET	22.6 (21.6–24.2)	21.0 (17.7–23.2)	23.1 (22.0–25.6)	21.4 (17.3–28.4)	0.42
From third LET	12.9 (11.5–13.8)	10.9 (9.1–14.1)	13.1 (12.1–14.7)	12.7 (7.95–16.7)	0.76

DOC = docetaxel; CABA = cabazitaxel; ART = androgen receptor-targeted agent (abiraterone acetate or enzalutamide); TPP = time to PSA progression, rPFS: radiological progression-free survival; NR = not reached; PSA = prostate-specific antigen; LET = life-extending therapy; OS = overall survival.

^a Group 1: DOC CABA ART; group 2: DOC ART CABA; group 3: ART DOC CABA.

^b On the basis of performance status, symptom severity, and analgesic consumption.

FIGURE 34 : BENEFACTE CLINIQUE, TEMPS JUSQU'A PROGRESSION DU PSA, SURVIE SANS PROGRESSION RADIOLOGIQUE ET SURVIE GLOBALE

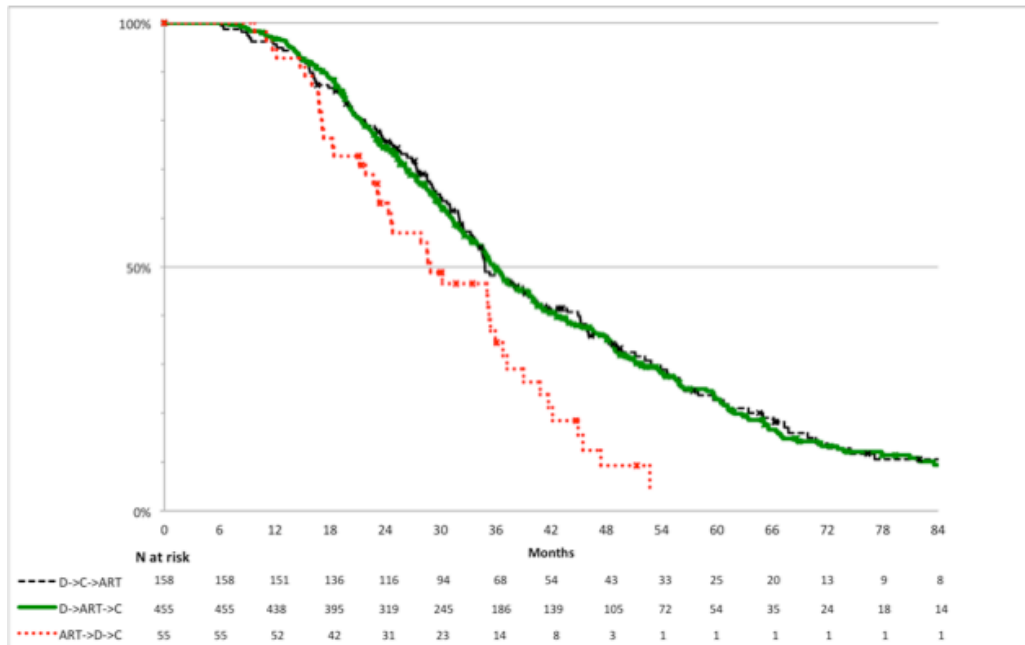


FIGURE 35: SURVIE GLOBALE SELON LA SEQUENCE DEPUIS LE DEBUT DE LA PREMIERE LIGNE

4 : TOXICITES ET DONNEES DE SECURITE

Les toxicités les plus fréquemment rapportées avec le DOC et le CABA étaient la neutropénie de grade ≥ 3 et la neutropénie fébrile. Les onychopathies et la neuropathie étaient moins fréquentes avec le CABA qu'avec le DOC. Les toxicités les plus fréquemment rapportées avec les iARA étaient l'hypertension, l'hypokaliémie et l'augmentation des transaminases. Il y a eu 4 décès liés au CABA (0,6%): 3 dus à une neutropénie fébrile et 1 lié à une diarrhée avec déshydratation sévère. Tous les décès sont survenus en troisième ligne, principalement au cours du cycle 1 ($n = 3$). La dose initiale de CABA était de 20 mg / m² dans 3 cas, de 25 mg / m² dans 1 cas et un seul patient avait reçu des injections prophylactiques de facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF).

5 : ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS INFLUENÇANT LA SURVIE GLOBALE

En analyse univariée, une durée de réponse au premier TH ≤ 12 mois, la séquence de traitement iARA->DOC->CABA, le PSA de référence (log 10), la présence de métastases viscérales, la présence de douleur et le statut de performance ECOG de 2 ou plus ont été associés avec une survie globale plus courte. En analyse multivariée avec

régression par étape, seule la présence de métastases viscérales, la douleur, le statut de performance ECOG ≥ 2 au début de la première ligne thérapeutique et la séquence de traitement iARA->DOC->CABA étaient facteurs pronostiques indépendants d'une survie globale plus courte.

Table 3 – Factors influencing overall survival at first extending therapy initiation: univariate and multivariate analyses

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Duration of response to first ADT				
>12 mo	Reference			
≤12 mo	1.33 (1.08–1.64)	0.008		
Treatment sequence				
DOC → ART → CABA	Reference		Reference	
DOC → CABA → ART	0.96 (0.78–1.18)		1.04 (0.79–1.36)	
ART → DOC → CABA	1.62 (1.18–2.23)	0.008	1.98 (1.36–2.89)	0.002
Metastatic sites at sequence initiation				
Lymph node only	Reference		Reference	
Bone	1.5 (1.11–2.02)		1.19 (0.83–1.69)	
Visceral	2.32 (1.54–3.49)	<0.001	1.76 (1.09–2.82)	<0.001
Type of progression				
PSA only	Reference			
Radiological	1.31 (1.07–1.59)			
Clinical	1.92 (1.35–2.73)	0.002		
ECOG PS				
0–1	Reference		Reference	
≥2	3.09 (1.96–4.89)	<0.001	2.13 (1.32–3.45)	0.002
Pain				
No	Reference		Reference	
Yes	1.63 (1.35–1.96)	<0.001	1.44 (1.14–1.83)	0.003
PSA (log ₁₀)	1.42 (1.22–1.64)	<0.001		

ADT = androgen deprivation therapy; CABA = cabazitaxel; DOC = docetaxel; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PSA = prostate-specific antigen; CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

FIGURE 36 : FACTEURS PRONOSTIQUES (SURVIE GLOBALE), ANALYSE UNIVARIEE ET MULTIVARIEE

CHAPITRE 4. DISCUSSION

1 : PRINCIPALES DONNEES DE L'ETUDE CATS

Cette cohorte rétrospective est, à notre connaissance, la plus grande jamais réalisée pour évaluer la séquence des lignes thérapeutiques (DOC, CABA, iARA) chez les patients atteints de CPRCm. La survie globale médiane était plus longue que celle observée dans les cohortes historiques (4,5), quelle que soit la séquence thérapeutique (allant de 28,9 à 35,8 mois). De plus, ces données confirment le bénéfice des nouvelles lignes thérapeutiques dans le CPRCm, tel que démontré dans les études pivots (8,10,95,164). En analyse multivariée, la survie globale était réduite lorsque le DOC était utilisé après une iARA (HR 1,98; IC 95: 1,36-2,89; p = 0,002). Les résultats des critères de jugement secondaires suggèrent également une activité réduite du DOC après progression sous iARA. Par conséquent, la rSSP avec le DOC était seulement de 9,2 mois dans le groupe 3 par rapport à 17,0 et 15,0 mois dans les groupes 1 et 2, respectivement (p <0,001). La rSSP avec l'iARA était étonnamment faible dans le groupe 3 (médiane de 6,6 mois), mais était bonne avec le CABA quelle que soit la séquence (médiane 10,6 mois). L'incidence globale des toxicités de grade ≥ 3 était similaire dans les 3 groupes malgré 4 décès liés au CABA qui ont été documentés dans le plus grand sous-groupe (groupe 2).

Nos résultats doivent être considérés avec prudence compte-tenu du caractère rétrospectif et non randomisée de l'étude. Ce type d'étude implique de possibles biais de sélection. Le fait que les patients éligibles aient dû être traités avec 3 lignes thérapeutiques a probablement contribué à la sélection de patients en meilleur état général et donc plus aptes à recevoir 3 lignes thérapeutiques ou bien encore avec une maladie plus agressive nécessitant l'utilisation de 2 taxanes.

2 : LES LIMITES DE L'ETUDE CATS

Le choix de la décroissance du PSA en tant que critère principal peut également être critiqué. La rSSP aurait été un paramètre beaucoup plus pertinent dans la mesure où elle est mieux corrélée à la survie globale que la réponse du PSA. Cependant, il n'est pas facile d'utiliser un tel paramètre comme critère de jugement principal dans une étude rétrospective. Dans la pratique, le moment et les modalités de la surveillance par l'imagerie peuvent varier d'un centre à l'autre. Bien que les patients aient généralement eu une imagerie au début de chaque ligne thérapeutique, puis à intervalles réguliers pendant le traitement, il n'existe actuellement aucune recommandation claire sur la fréquence optimale des examens d'imagerie. Par conséquent, l'imagerie n'a probablement pas été réalisée à la même fréquence chez tous les patients, comme cela peut être le cas dans les essais cliniques randomisés. Enfin, le petit nombre de patients inclus dans le groupe 3 et leur suivi plus court sont également des faiblesses de l'étude. Ce fait est probablement lié à l'approbation plus récente des iARA avant la chimiothérapie et au fait que les patients analysés devaient ensuite recevoir du DOC et du CABA. Les répondeurs de longue durée ne nécessitant pas d'autres ligne thérapeutique n'ont pas été inclus dans ce registre. Par ailleurs, les différences dans les caractéristiques épidémiologiques entre les 3 groupes étaient attendues dans la mesure où elles sont en cohérence avec les consensus d'experts (162,165): les patients avec un score élevé de Gleason élevé étaient préférentiellement traités par chimiothérapie en première ligne thérapeutique alors que les patients asymptomatiques étaient préférentiellement traités par iARA.

3 : CONFRONTATION AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

3.1 : Données de survie sans progression sous iARA

En ce qui concerne les iARA en première ligne, nos résultats contrastent avec les données des études COU-AA-302 (95) et PREVAIL (164). Dans ces essais, évaluant l'ABI et l'ENZA en pré-DOC, les réponses du PSA $\geq 50\%$ étaient de 62% et 78%, et les durées médianes de rSSP étaient de 11,1 et 11,2 mois respectivement. La réponse médiocre du PSA (52%) et la faible rSSP (6,6 mois) observées dans le groupe 3 étaient inattendues puisque les patients à l'initiation de l'iARA avaient principalement une progression biologique asymptomatique et devraient, en théorie, avoir un meilleur pronostic. Le plus grand nombre de TH antérieurs ($p = 0,002$) et le taux le plus élevé de réponse de courte durée à la ligne de TH (<1 an) semblent suggérer qu'une proportion relativement importante de ces patients avaient un risque de résistance précoce aux iARA (166). Afin d'éliminer le biais lié à la période de recrutement, une analyse de sensibilité du TPP, de la rSSP et de la survie globale, en se concentrant sur les patients commençant la première ligne thérapeutique à la même période a été réalisée. Cependant, les résultats sont restés inchangés. Enfin, l'analyse de la rSSP actuarielle montre un taux de progression similaire à 3 mois entre les 3 groupes sous iARA. Un biais de sélection en faveur de patients avec une résistance primaire aux iARA semble donc exclu.

3.2 : Données de survie sans progression sous taxane après une iARA

L'observation d'une plus courte rSSP avec le DOC après une iARA est en accord avec plusieurs études rétrospectives qui suggèrent que le DOC pourrait perdre en activité lorsqu'il est administré après une iARA (13,14,161). À la progression après une iARA, le DOC était associé à des réponses du PSA $\geq 50\%$ allant de 25,7% à 38,0%, ce qui est beaucoup plus faible que la réponse du PSA observée avec le DOC en première intention dans le récent essai FIRSTANA (68,5%)(158).

À l'inverse, l'activité du CABA dans notre cohorte est restée inchangée d'après les critères de jugement secondaires en deuxième ou en troisième ligne. Ceci est en accord avec les résultats d'un essai prospectif, randomisé, de phase II ne montrant aucune différence significative en SSP et en OS avec le CABA chez les patients précédemment traités ou non par une iARA (167). *Al Nakouzi et al.* ont rapporté des données cliniques similaires avec le CABA (17). Des réponses au PSA $\geq 50\%$ ont été obtenues chez 28/79

patients (35%) ayant déjà reçu un traitement par DOC et par ABI. La SSP médiane et la survie globale étaient respectivement de 4,4 et 10,9 mois. Dans le même article, les auteurs ont rapporté que, *in vitro*, le CABA diminuait la viabilité cellulaire des cellules cancéreuses prostatiques sensibles à l'ENZA et résistantes à l'ENZA dans la même plage de concentrations. Les modèles de xénogreffes ont également démontré que le CABA est plus actif que le DOC dans les tumeurs résistantes à ENZA (16).

D'un autre côté, certaines études pré-cliniques (mais pas toutes) suggèrent que l'activité du DOC repose en partie sur le ciblage direct de la voie du récepteur des androgènes (18,168). Pris ensemble, ces données suggèrent qu'une activité réduite du DOC après une iARA est probable et pourrait s'appuyer sur des cibles partagées entre le DOC et les iARA, alors que l'activité du CABA peut être conservée en post-iARA.

3.3 : Facteurs pronostiques

Enfin, dans l'analyse multivariée, la présence de métastases viscérales, un ECOG PS plus élevé et la présence de douleur à l'initiation du traitement ont été associées à une mauvaise survie globale, comme rapporté précédemment.

3.4 : Toxicités des traitements

Les effets indésirables rapportés dans ce registre étaient en accord avec ceux rapportés dans les essais de phase III. Les taxanes sont principalement associés à la neutropénie de grade ≥ 3 et à ses complications potentielles (neutropénie fébrile, infections neutropéniques). Un traitement prophylactique systématique par G-CSF initié au cycle 1 est nécessaire sous CABA et doit être envisagé chez tous les patients âgés de 70 ans ou plus et chez ceux qui ont présenté une hématotoxicité sous DOC (169). Chez les patients jugés inaptes à recevoir le schéma posologique standard de CABA, une dose de 20 mg/m² s'est révélée non inférieure à 25 mg/m² en termes de survie globale (86). Les événements indésirables les plus fréquents avec une iARA étaient l'hypertension, l'hypokaliémie et l'augmentation des transaminases, ce qui souligne la nécessité de surveiller régulièrement ces effets toxiques dans la pratique quotidienne.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les données de l'étude CATS incluant des patients atteints de CPRCm traités par 3 lignes thérapeutiques (DOC, CABA et une iARA) suggèrent que l'activité du CABA n'est pas influencée par la séquence thérapeutique et qu'elle ne semble pas être corrélée avec la sensibilité à l'iARA. Par contre, l'activité du DOC peut être diminuée quand celui-ci est utilisé après l'échec d'une iARA. Les données de l'étude CATS sont cependant insuffisantes pour conclure à une résistance croisée entre le DOC et les iARA.

Alors que de nouveaux standards émergent dans le cancer de la prostate métastatique hormono-naïf (61,170,171), le problème de la séquence thérapeutique reste crucial (172). En effet, le DOC et l'ABI ont tous les deux permis l'augmentation de la survie globale chez des patients atteints d'un cancer de la prostate naïf de traitement hormonal. Les données de l'étude STAMPEDE ne permettent pas actuellement de trancher en faveur de l'ABI ou du DOC. En l'absence de biomarqueur orientant sur le choix du premier traitement, la question de la séquence thérapeutique reste ouverte pour le traitement du cancer de la prostate métastatique.

Il est cependant très complexe de répondre en recherche clinique à la question de la séquence thérapeutique. L'étude de la séquence thérapeutique peut être réalisée à partir de l'analyse de patients issus d'essais randomisés, permettant de s'affranchir des déséquilibres initiaux entre les bras de traitement (172). Ce type d'étude s'inscrit cependant dans un contexte restreint et reste limité par son caractère rétrospectif. L'étude de la séquence thérapeutique peut se focaliser sur le choix entre deux traitements dans un contexte donné. Par exemple, l'essai randomisé CARDS (NCT02485691) étudie actuellement l'efficacité des iARA et du CABA chez des patients prétraités par DOC et ayant rapidement progressé sous un premier iARA. Cet essai

pourrait permettre d'apporter des données de haut niveau de preuve scientifique chez des malades lourdement prétraités. La réalisation d'un essai de séquence randomisant les patients selon plusieurs séquences thérapeutique permettrait d'apporter des données rigoureuses. Cependant un tel essai, compte-tenu de la multiplicité des séquences possibles, supposerait d'inclure un très grand nombre de patients et d'assurer un suivi très long avant de pouvoir tirer des conclusions sur la séquence. Ce suivi, long et onéreux, exposerait par ailleurs au risque d'aboutir à des conclusions désuètes une fois les données de l'étude matures, du fait de l'évolution des indications des traitements, ou encore du développement de nouveaux traitements.

L'alternative à la séquence thérapeutique est la combinaison des traitements. Plusieurs études randomisent actuellement les patients pour des stratégies plurimodales dès le diagnostic de cancer de la prostate métastatique. Par exemple, l'étude PEACE 1 (NCT01957436) pose la question du cumul du DOC, de l'ABI et de l'irradiation de la loge prostatique au stade de cancer de la prostate métastatique hormono-naïf. Par ailleurs, d'autres traitements pourraient dans un futur proche venir s'intégrer à l'arsenal thérapeutique du cancer de la prostate métastatique : les inhibiteurs de PARP actuellement en développement semblent prometteurs compte-tenu du fort taux d'altérations des gènes de réparation de l'ADN au fur et à mesure de la progression tumorale.

La forte hétérogénéité tumorale constatée dès les stades précoces de la tumorigenèse prostatique rend complexe l'identification de biomarqueurs cliniquement pertinents. Cependant l'identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements pourrait permettre de proposer un traitement personnalisé du cancer de la prostate. Certaines données suggèrent que la présence du transcrit de fusion TMPRSS2-ERG pourrait orienter le choix entre le DOC et un iARA (173,174). Si ces données restent très préliminaires, l'identification d'un tel biomarqueur pourrait à son tour bouleverser l'ordre établi par l'identification, en population générale, d'une séquence thérapeutique idéale.

Les données de notre étude (160) permettent de confirmer, avec une cohorte multicentrique et un effectif important de patients des données déjà acquises sur les séquences entre les taxanes et les iART. L'étude de données de la vie réelle ne permet pas d'identifier une séquence thérapeutique optimale, en particulier du fait du caractère rétrospectif et non randomisé que supposent de telles données. D'un autre côté, la réalisation d'un essai randomisé spécifiquement dimensionné pour l'étude de la totalité

de la séquence thérapeutique relève de la gageure. L'étude bien conduite des traitements de seconde ligne et des lignes ultérieures après un essai de phase 3, ou mieux encore l'identification de biomarqueurs fiables pour prédire la réponse aux traitements semblent être les meilleures options pour répondre à la question de la séquence idéale des traitements dans le cancer de la prostate métastatique.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM DU CANCER DE LA PROSTATE (2010)

- **T : Tumeur primitive**
 - **T0** : Absence de tumeur
 - **T1** : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
 - **T1a** < 5 % du tissu réséqué* et score de Gleason 6
 - **T1b** > 5 % du tissu réséqué* et/ou score de Gleason 7
 - **T1c** : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
 - **T2** : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - **T2a** : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - **T2b** : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - **T2c** : Atteinte des deux lobes
 - **T3** : Extension au-delà de la capsule
 - **T3a** : Extension extra-capsulaire
 - **T3b** : Extension aux vésicules séminales
 - **T4** : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
- **N : Ganglions régionaux**
 - **Nx** : ganglions régionaux non évalués
 - **N0** : Absence de métastase ganglionnaire
 - **N1** : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
 - **N1mi** : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm
- **M : Métastases à distance**
 - **M0** : Absence de métastases à distance
 - **M1** : Métastases à distance
 - **M1a** : Ganglions non régionaux
 - **M1b** : Os
 - **M1c** : Autres sites

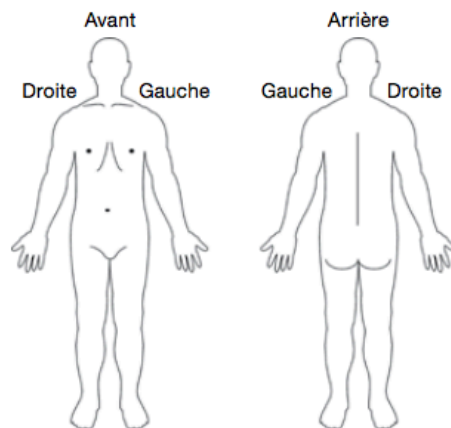
ANNEXE 2 : ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR BPI-SF :

Questionnaire BPI (à compléter soi-même)

La version abrégée du questionnaire BPI procure un moyen simple et rapide de mesurer l'intensité de la douleur et les répercussions de celle-ci sur les activités quotidiennes. Les patients évaluent l'intensité maximale, minimale, moyenne et actuelle de leur douleur ainsi que l'influence de la douleur sur sept aspects de la capacité fonctionnelle^{1,2}.

Instructions³

1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous éprouvons diverses douleurs (mal de tête léger, douleurs causées par une entorse ou mal de dents) de temps à autre. Aujourd'hui, avez-vous ressenti une douleur autre que les douleurs courantes?
 Oui Non
2. Sur le dessin ci-dessous, noircissez les zones où vous ressentez une douleur. Faites un X à l'endroit où la douleur est la plus intense.



3. Veuillez évaluer votre douleur en encerclant le chiffre qui décrit le mieux la douleur **la plus intense** que vous avez éprouvée au cours des 24 dernières heures.
Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur aussi intense que vous puissiez imaginer
4. Veuillez évaluer votre douleur en encerclant le chiffre qui décrit le mieux la douleur **la moins intense** que vous avez éprouvée au cours des 24 dernières heures.
Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur aussi intense que vous puissiez imaginer
5. Veuillez évaluer votre douleur en encerclant le chiffre qui décrit le mieux la douleur que vous éprouvez **en moyenne**.
Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur aussi intense que vous puissiez imaginer
6. Veuillez évaluer votre douleur en encerclant le chiffre qui décrit le mieux la douleur que vous éprouvez **en ce moment**.
Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur aussi intense que vous puissiez imaginer
7. Quels traitements ou médicaments recevez-vous pour soulager votre douleur? _____
8. Au cours des 24 dernières heures, quel soulagement les traitements ou médicaments que vous recevez contre la douleur vous ont-ils procuré? Veuillez encercler le pourcentage qui reflète le **soulagement** que vous en avez retiré.
Aucun soulagement 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% Soulagement complet
9. Cochez la case à côté du chiffre qui décrit le mieux comment, au cours des 24 dernières heures, la douleur a interféré avec :
A. Vos activités générales
Aucunement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalement

B. Votre humeur

Aucunement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalement

C. Votre capacité à marcher

Aucunement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalement

D. Votre travail habituel (incluant le travail à l'extérieur de la maison et les tâches domestiques)

Aucunement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalement

E. Vos relations avec votre entourage

Aucunement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalement

F. Votre sommeil

Aucunement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalement

G. Votre capacité à profiter de la vie

Aucunement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalement

Score⁴**Score relatif à l'intensité de la douleur :**

Le score relatif à l'intensité maximale de la douleur (question 3) devrait servir de variable principale, tandis que les autres questions servent à évaluer la variabilité de la douleur.

Score relatif à la pire douleur : _____

Aussi, on peut additionner les scores des questions 3 à 6 puis diviser la somme obtenue par 4 afin d'obtenir un indice composite de l'intensité de la douleur.

Somme des scores aux questions 3, 4, 5 et 6 : _____**Divisez ce score par 4 (score d'intensité de la douleur) :** _____**Score d'interférence de la douleur :****Additionnez toutes les réponses à la question 9. Score total :** _____**Divisez le score total par 7 (score d'interférence de la douleur) :** _____

Références: 1. Tan G, Jensen M, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the brief pain inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain* 2004;5(2):133-7. 2. Zeiman DC et al. Validation of a modified version of the Brief Pain Inventory for painful diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Nurs* 2005;23:97-104. 3. Cleeland, Charles S. The Brief Pain Inventory. The Pain Research Group, ©1991. 4. Caraceni A, Mendoza TR, Mencia E, et al. A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory. *Pain* 1996;65:87-92.

Échelle de statut de performance- ECOG

(Échelle de statut de performance-ECOG)

- 0.** Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction
- 1.** Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives
- 2.** Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
- 3.** Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée
- 4.** Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement alité ou confiné au fauteuil

REFERENCES

1. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Rapport technique. 2015 [cité 4 janv 2017]; Disponible sur: http://www.chu-besancon.fr/registretumeursdoubts/rapport_projection_incidence_mortalite_cancer_france_2015.pdf
2. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev.* 10 janv 2000;14(19):2410-34.
3. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA.* 27 juin 2017;317(24):2532-42.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502–1512.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513–1520.
6. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2006;24(19):3089-94.
7. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 18 juill 2013;369(3):213-23.
8. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet.* oct 2010;376(9747):1147-54.
9. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med.* 10 janv 2013;368(2):138-48.
10. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* oct 2012;13(10):983-92.
11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med.* 31 juill 2014;371(5):424-33.
12. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 27 sept 2012;367(13):1187-97.
13. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Bassi S, Carducci MA, Eisenberger MA, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic

castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* oct 2014;66(4):646-52.

14. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2012;23(11):2943-7.

15. Maughan BL, Xhou XC, Suzman DL, Nadal R, Bassi S, Schweizer MT, et al. Optimal sequencing of docetaxel and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate.* nov 2015;75(15):1814-20.

16. van Soest RJ, de Morrée ES, Kweldam CF, de Ridder CMA, Wiemer EAC, Mathijssen RHJ, et al. Targeting the Androgen Receptor Confers In Vivo Cross-resistance Between Enzalutamide and Docetaxel, But Not Cabazitaxel, in Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* juin 2015;67(6):981-5.

17. Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L, Wang C, Beuzeboc P, Gross-Goupil M, et al. Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. *Eur Urol.* août 2015;68(2):228-35.

18. Zhu M-L, Horbinski CM, Garzotto M, Qian DZ, Beer TM, Kyprianou N. Tubulin-Targeting Chemotherapy Impairs Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer. *Cancer Res.* 15 oct 2010;70(20):7992-8002.

19. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Le cancer de la prostate, évolution de l'incidence et de la mortalité en France entre 1980 et 2011. *Prog En Urol.* 1 juill 2015;25(9):536-42.

20. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet.* 6 déc 2014;384(9959):2027-35.

21. Hayes JH, Barry MJ. Screening for Prostate Cancer With the Prostate-Specific Antigen Test: A Review of Current Evidence. *JAMA.* 19 mars 2014;311(11):1143-9.

22. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-29.

23. Sutcliffe S, Colditz GA. Prostate cancer: is it time to expand the research focus to early-life exposures? *Nat Rev Cancer.* mars 2013;13(3):208-518.

24. Barry KH, Martinsen JI, Alavanja MCR, Andreotti G, Blair A, Hansen J, et al. Risk of early-onset prostate cancer associated with occupation in the Nordic countries. *Eur J Cancer.* 1 déc 2017;87:92-100.

25. Salinas CA, Tsodikov A, Ishak-Howard M, Cooney KA. Prostate cancer in young men: an important clinical entity. *Nat Rev Urol.* juin 2014;11(6):317-23.

26. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 18 janv 2012;104(2):125-32.

27. Jung JH, Kim J, MacDonald R, Reddy B, Kim MH, Dahm P. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 2017;11:CD012615.
28. Cunha GR. Growth factors as mediators of androgen action during male urogenital development. *Prostate Suppl.* 1996;6:22-5.
29. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev.* août 1987;8(3):338-62.
30. Liu AY, True LD, LaTray L, Ellis WJ, Vessella RL, Lange PH, et al. Analysis and sorting of prostate cancer cell types by flow cytometry. *The Prostate.* 1 août 1999;40(3):192-9.
31. Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW, Schaafsma HE, Debruyne FM, Schalken JA. Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res.* 15 nov 1992;52(22):6182-7.
32. Zenzmaier C, Untergasser G, Berger P. Aging of the prostate epithelial stem/progenitor cell. *Exp Gerontol.* nov 2008;43(11):981-5.
33. Lapouge G. Mécanismes d'action d'une nouvelle classe de mutations du récepteur des androgènes dans les cancers de la prostate [Internet] [PhD Thesis]. 2007. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2007STR13018/document>
34. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org.frodon.univ-paris5.fr/10.1056/NEJMoa1315815>. 2014 [cité 19 mai 2018]. Disponible sur: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1315815?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
35. Qu F, Xie W, Nakabayashi M, Zhang H, Jeong SH, Wang X, et al. Association of AR-V7 and Prostate-Specific Antigen RNA Levels in Blood with Efficacy of Abiraterone Acetate and Enzalutamide Treatment in Men with Prostate Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 févr 2017;23(3):726-34.
36. Zhang G, Liu X, Li J, Ledet E, Alvarez X, Qi Y, et al. Androgen receptor splice variants circumvent AR blockade by microtubule-targeting agents. *Oncotarget.* 2015;6(27):23358.
37. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 7 janv 2000;100(1):57-70.
38. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74.
39. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat J-P, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet.* 20 mai 2012;44(6):685-9.
40. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 13 juill 2010;18(1):11-22.
41. Hieronymus H, Schultz N, Gopalan A, Carver BS, Chang MT, Xiao Y, et al. Copy number alteration burden predicts prostate cancer relapse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 juill

2014;111(30):11139-44.

42. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun X-W, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 28 oct 2005;310(5748):644-8.
43. Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, Ally A, Amin S, Andry CD, et al. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. nov 2015;163(4):1011-25.
44. Gopalan A, Leversha MA, Satagopan JM, Zhou Q, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion is not associated with outcome in patients treated by prostatectomy. *Cancer Res*. 15 févr 2009;69(4):1400-6.
45. Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, Pitt M, Lis RT, Stack EC, et al. THE TMPRSS2:ERG REARRANGEMENT, ERG EXPRESSION, AND PROSTATE CANCER OUTCOMES: A COHORT STUDY AND META-ANALYSIS. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. sept 2012;21(9):1497-509.
46. Kaffenberger SD, Barbieri CE. Molecular subtyping of prostate cancer: *Curr Opin Urol*. mai 2016;26(3):213-8.
47. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell*. 16 juill 2015;162(2):454.
48. Modena A, Iacovelli R, Scarpa A, Brunelli M, Ciccamese C, Fantinel E, et al. Investigating BRCA Mutations: A Breakthrough in Precision Medicine of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Target Oncol*. 1 oct 2016;11(5):569-77.
49. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog En Urol*. nov 2013;23:S69-101.
50. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. févr 2016;40(2):244-52.
51. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293.
52. Tolis G, Koutsilieris M, Herrera R, Stellos A, Martinez A, Dufresne M. Advanced prostatic adenocarcinoma: biological aspects and effects of androgen deprivation achieved by castration or agonistic analogues of LHRH. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1984;1(2):129-36.
53. Kolvenbag GJ, Blackledge GR, Gotting-Smith K. Bicalutamide (Casodex) in the treatment of prostate cancer: history of clinical development. *The Prostate*. 1 janv 1998;34(1):61-72.
54. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DMA, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8(2):194-200.

55. Iversen P. Update of monotherapy trials with the new anti-androgen, Casodex (ICI 176,334). International Casodex Investigators. *Eur Urol.* 1994;26 Suppl 1:5-9.
56. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* déc 2008;102(11):1531-8.
57. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42.
58. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2006;24(12):1868-76.
59. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* mai 2008;53(5):941-9.
60. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 20 août 2015;373(8):737-46.
61. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet.* 19 mars 2016;387(10024):1163-77.
62. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 2017;377(4):352-60.
63. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 27 2017;377(4):338-51.
64. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2013;14(2):149-58.
65. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2018;36(11):1080-7.
66. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 1 avr 2016;69(4):563-73.
67. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding

abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 mai 2018;29(5):1235-48.

68. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 1 mars 2008;26(7):1148-59.

69. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1999;17(11):3461-7.

70. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol*. août 2010;195(2):281-9.

71. Magadoux L, Isambert N, Plenchette S, Jeannin J, Laurens V. Emerging targets to monitor and overcome docetaxel resistance in castration resistant prostate cancer (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 24 juin 2014 [cité 5 août 2017]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2014.2517>

72. Mellado B, Jimenez N, Marin-Aguilera M, Reig O. Diving Into Cabazitaxel's Mode of Action: More Than a Taxane for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Genitourin Cancer*. août 2016;14(4):265-70.

73. Antonarakis ES, Tagawa ST, Galletti G, Worroll D, Ballman K, Vanhuyse M, et al. Randomized, Noncomparative, Phase II Trial of Early Switch From Docetaxel to Cabazitaxel or Vice Versa, With Integrated Biomarker Analysis, in Men With Chemotherapy-Naïve, Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2017;35(28):3181-8.

74. Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J, Shelton G, Weitzman A, Judge T, et al. Phase I/II studies of docetaxel (Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol*. oct 1999;26(5 Suppl 17):28-33.

75. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2004;22(13):2532-9.

76. Hahn NM, Marsh S, Fisher W, Langdon R, Zon R, Browning M, et al. Hoosier Oncology Group randomized phase II study of docetaxel, vinorelbine, and estramustine in combination in hormone-refractory prostate cancer with pharmacogenetic survival analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 oct 2006;12(20 Pt 1):6094-9.

77. Oudard S, Banu E, Beuzeboc P, Voog E, Dourthe LM, Hardy-Bessard AC, et al. Multicenter Randomized Phase II Study of Two Schedules of Docetaxel, Estramustine, and Prednisone Versus Mitoxantrone Plus Prednisone in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3343-51.

78. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2008;26(2):242-5.
79. Huo R, Wang L, Liu P, Zhao Y, Zhang C, Bai B, et al. Cabazitaxel-induced autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to A549 cell death. *Mol Med Rep*. oct 2016;14(4):3013-20.
80. Villanueva C, Bazan F, Kim S, Demarchi M, Chaigneau L, Thierry-Vuillemin A, et al. Cabazitaxel: a novel microtubule inhibitor. *Drugs*. 9 juill 2011;71(10):1251-8.
81. Galsky MD, Dritselis A, Kirkpatrick P, Oh WK. Cabazitaxel. *Nat Rev Drug Discov*. sept 2010;9(9):677-8.
82. de Morrée E, van Soest R, Aghai A, de Ridder C, de Bruijn P, Ghobadi Moghaddam-Helmantel I, et al. Understanding taxanes in prostate cancer; importance of intratumoral drug accumulation. *The Prostate*. 2016;76(10):927-36.
83. Smiyun G, Azarenko O, Miller H, Rifkind A, LaPointe NE, Wilson L, et al. β III-tubulin enhances efficacy of cabazitaxel as compared with docetaxel. *Cancer Chemother Pharmacol*. juill 2017;80(1):151-64.
84. Duran GE, Wang YC, Francisco EB, Rose JC, Martinez FJ, Coller J, et al. Mechanisms of resistance to cabazitaxel. *Mol Cancer Ther*. janv 2015;14(1):193-201.
85. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet Lond Engl*. 2 oct 2010;376(9747):1147-54.
86. Eisenberger M, Hardy-Bessard A-C, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2017;35(28):3198-206.
87. Climent MA, Perez-Valderrama B, Mellado B, Fernandez Parra EM, Fernandez Calvo O, Ochoa de Olza M, et al. Weekly cabazitaxel plus prednisone is effective and less toxic for « unfit » metastatic castration-resistant prostate cancer: Phase II Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. déc 2017;87:30-7.
88. Meisel A, von Felten S, Vogt DR, Liewen H, de Wit R, de Bono J, et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer*. mars 2016;56:93-100.
89. Angelergues A, Maillet D, Flechon A, Ozguroglu M, Mercier F, Guillot A, et al. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. juin 2014;50(9):1602-9.
90. Buonerba C, Pond GR, Sonpavde G, Federico P, Rescigno P, Puglia L, et al. Potential value of Gleason score in predicting the benefit of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol Lond Engl*. juin 2013;9(6):889-97.
91. Weiss M, Ahrend H, Grossebrummel H, Ziegler P, Brandenburg L-O, Walther R, et al.

Cytochrome P450 17A1 Inhibitor Abiraterone Acetate Counteracts the Heat Shock Protein 27's Cell Survival Properties in Prostate Cancer Cells. *Urol Int.* 2016;97(1):112-7.

92. Li Z, Bishop A, Alyamani M, Garcia JA, Dreicer R, Bunch D, et al. Conversion of abiraterone to D4A drives antitumor activity in prostate cancer. *Nature.* 16 juill 2015;523(7560):347-51.

93. Li Z, Alyamani M, Li J, Rogacki K, Abazeed M, Upadhyay SK, et al. Redirecting abiraterone metabolism to fine-tune prostate cancer anti-androgen therapy. *Nature.* 26 mai 2016;533(7604):547-51.

94. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 26 mai 2011;364(21):1995-2005.

95. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* févr 2015;16(2):152-60.

96. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 27 sept 2012;367(13):1187-97.

97. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* févr 2017;71(2):151-4.

98. Comito G, Segura CP, Taddei ML, Lanciotti M, Serni S, Morandi A, et al. Zoledronic acid impairs stromal reactivity by inhibiting M2-macrophages polarization and prostate cancer-associated fibroblasts. *Oncotarget* [Internet]. 20 mai 2016 [cité 14 juin 2016];5(0). Disponible sur: <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5B%5D=9497>

99. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet.* 5 mars 2011;377(9768):813-22.

100. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 29 oct 2015;373(18):1697-708.

101. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 15 févr 2018;378(7):645-57.

102. Marín-Aguilera M, Codony-Servat J, Reig Ò, Lozano JJ, Fernández PL, Pereira MV, et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Mediates Docetaxel Resistance and High Risk of Relapse in Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther.* 1 mai 2014;13(5):1270-84.

103. Shiota M, Kashiwagi E, Yokomizo A, Takeuchi A, Dejima T, Song Y, et al. Interaction between docetaxel resistance and castration resistance in prostate cancer: implications of Twist1, YB-1, and androgen receptor. *The Prostate.* sept 2013;73(12):1336-44.

104. Puhr M, Hoefler J, Schäfer G, Erb HHH, Oh SJ, Klocker H, et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Leads to Docetaxel Resistance in Prostate Cancer and Is Mediated by Reduced Expression

of miR-200c and miR-205. *Am J Pathol.* déc 2012;181(6):2188-201.

105. Nakamura KDM, Tilli TM, Wanderley JL, Palumbo A, Mattos RM, Ferreira AC, et al. Osteopontin splice variants expression is involved on docetaxel resistance in PC3 prostate cancer cells. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* févr 2016;37(2):2655-63.

106. Mimeault M, Johansson SL, Batra SK. Marked improvement of cytotoxic effects induced by docetaxel on highly metastatic and androgen-independent prostate cancer cells by downregulating macrophage inhibitory cytokine-1. *Br J Cancer.* 19 mars 2013;108(5):1079-91.

107. Guo Y, Zang Y, Lv L, Cai F, Qian T, Zhang G, et al. IL-8 promotes proliferation and inhibition of apoptosis via STAT3/AKT/NF- κ B pathway in prostate cancer. *Mol Med Rep.* déc 2017;16(6):9035-42.

108. Fizazi K, De Bono JS, Flechon A, Heidenreich A, Voog E, Davis NB, et al. Randomised phase II study of siltuximab (CNTO 328), an anti-IL-6 monoclonal antibody, in combination with mitoxantrone/prednisone versus mitoxantrone/prednisone alone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* janv 2012;48(1):85-93.

109. Wu K, Xie D, Zou Y, Zhang T, Pong R-C, Xiao G, et al. The Mechanism of DAB2IP in Chemoresistance of Prostate Cancer Cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 sept 2013;19(17):4740.

110. Chi KN, Higano CS, Blumenstein B, Ferrero J-M, Reeves J, Feyerabend S, et al. Custirsén in combination with docetaxel and prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (SYNERGY trial): a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* avr 2017;18(4):473-85.

111. Beer TM, Hotte SJ, Saad F, Alekseev B, Matveev V, Fléchon A, et al. Custirsén (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2017;18(11):1532-42.

112. Chi KN, Yu EY, Jacobs C, Bazov J, Kollmannsberger C, Higano CS, et al. A phase I dose-escalation study of apatorsén (OGX-427), an antisense inhibitor targeting heat shock protein 27 (Hsp27), in patients with castration-resistant prostate cancer and other advanced cancers. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(6):1116-22.

113. de Morrée ES, Böttcher R, van Soest RJ, Aghai A, de Ridder CM, Gibson AA, et al. Loss of SLCO1B3 drives taxane resistance in prostate cancer. *Br J Cancer.* 6 sept 2016;115(6):674-81.

114. Oprea-Lager DE, Bijnsdorp IV, Moorselaar RJ a. V, Eertwegh AJMVD, Hoekstra OS, Geldof AA. ABCC4 Decreases Docetaxel and Not Cabazitaxel Efficacy in Prostate Cancer Cells In Vitro. *Anticancer Res.* 2 janv 2013;33(2):387-91.

115. Kharaziha P, Chioureas D, Rutishauser D, Baltatzis G, Lennartsson L, Fonseca P, et al. Molecular profiling of prostate cancer derived exosomes may reveal a predictive signature for response to docetaxel. *Oncotarget.* 2015;6(25):21740.

116. Kato T, Mizutani K, Kameyama K, Kawakami K, Fujita Y, Nakane K, et al. Serum exosomal P-glycoprotein is a potential marker to diagnose docetaxel resistance and select a taxoid for patients

with prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* sept 2015;33(9):385.e15-385.e20.

117. Corcoran C, Rani S, O'Brien K, O'Neill A, Prencipe M, Sheikh R, et al. Docetaxel-Resistance in Prostate Cancer: Evaluating Associated Phenotypic Changes and Potential for Resistance Transfer via Exosomes. Kyprianou N, éditeur. *PLoS ONE.* 10 déc 2012;7(12):e50999.

118. Lopez-Bujanda Z, Drake CG. Myeloid-derived cells in prostate cancer progression: phenotype and prospective therapies. *J Leukoc Biol.* août 2017;102(2):393-406.

119. Idorn M, Køllgaard T, Kongsted P, Sengeløv L, Straten P thor. Correlation between frequencies of blood monocytic myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and negative prognostic markers in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 1 nov 2014;63(11):1177-87.

120. Chi N, Tan Z, Ma K, Bao L, Yun Z. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with cancer stages, interleukin-8 and -6 in prostate cancer. *Int J Clin Exp Med.* 15 oct 2014;7(10):3181-92.

121. Wu C-T, Hsieh C-C, Lin C-C, Chen W-C, Hong J-H, Chen M-F. Significance of IL-6 in the transition of hormone-resistant prostate cancer and the induction of myeloid-derived suppressor cells. *J Mol Med Berl Ger.* nov 2012;90(11):1343-55.

122. Kongsted P, Borch TH, Ellebaek E, Iversen TZ, Andersen R, Met Ö, et al. Dendritic cell vaccination in combination with docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase II study. *Cytotherapy.* 1 avr 2017;19(4):500-13.

123. Modena A, Ciccarese C, Fantinel E, Bimbatti D, Tortora G, Massari F. Metastatic castration-resistant prostate cancer: targeting the mechanisms of resistance to abiraterone acetate and enzalutamide. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(9):1037-48.

124. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther.* déc 2013;140(3):223-38.

125. Korpál M, Korn JM, Gao X, Rakiec DP, Ruddy DA, Doshi S, et al. An F876L Mutation in Androgen Receptor Confers Genetic and Phenotypic Resistance to MDV3100 (Enzalutamide). *Cancer Discov.* 1 sept 2013;3(9):1030-43.

126. Li Y, Chan SC, Brand LJ, Hwang TH, Silverstein KAT, Dehm SM. Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines. *Cancer Res.* 15 janv 2013;73(2):483-9.

127. Del Re M, Biasco E, Crucitta S, Derosa L, Rofi E, Orlandini C, et al. The Detection of Androgen Receptor Splice Variant 7 in Plasma-derived Exosomal RNA Strongly Predicts Resistance to Hormonal Therapy in Metastatic Prostate Cancer Patients. *Eur Urol.* avr 2017;71(4):680-7.

128. Efstathiou E, Titus M, Wen S, Hoang A, Karlou M, Ashe R, et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* janv 2015;67(1):53-60.

129. Asangani IA, Wilder-Romans K, Dommeti VL, Krishnamurthy PM, Apel IJ, Escara-Wilke J, et al. BET Bromodomain Inhibitors Enhance Efficacy and Disrupt Resistance to AR Antagonists in the Treatment of Prostate Cancer. *Mol Cancer Res MCR.* avr 2016;14(4):324-31.

130. Nadiminty N, Tummala R, Liu C, Lou W, Evans CP, Gao AC. NF-kappaB2/p52:c-Myc:hnRNPA1 Pathway Regulates Expression of Androgen Receptor Splice Variants and Enzalutamide Sensitivity in Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther*. août 2015;14(8):1884-95.
131. Cao B, Qi Y, Zhang G, Xu D, Zhan Y, Alvarez X, et al. Androgen receptor splice variants activating the full-length receptor in mediating resistance to androgen-directed therapy. *Oncotarget*. 30 mars 2014;5(6):1646-56.
132. Ferraldeschi R, Sharifi N, Auchus RJ, Attard G. Molecular Pathways: Inhibiting Steroid Biosynthesis in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 juill 2013;19(13):3353-9.
133. Kato M, Banuelos CA, Imamura Y, Leung JK, Caley DP, Wang J, et al. Cotargeting Androgen Receptor Splice Variants and mTOR Signaling Pathway for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juin 2016;22(11):2744-54.
134. Toren P, Kim S, Johnson F, Zoubeidi A. Combined AKT and MEK Pathway Blockade in Pre-Clinical Models of Enzalutamide-Resistant Prostate Cancer. *Culig Z, éditeur. PLOS ONE*. 5 avr 2016;11(4):e0152861.
135. Shiota M, Bishop JL, Takeuchi A, Nip KM, Cordonnier T, Beraldi E, et al. Inhibition of the HER2-YB1-AR axis with Lapatinib synergistically enhances Enzalutamide anti-tumor efficacy in castration resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 20 avr 2015;6(11):9086-98.
136. Bishop JL, Sio A, Angeles A, Roberts ME, Azad AA, Chi KN, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 1 janv 2015;6(1):234-42.
137. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 1 août 2015;1(5):582.
138. Bernardo MM, Kaplun A, Dzinic SH, Li X, Irish J, Mujagic A, et al. Maspin Expression in Prostate Tumor Cells Averts Stemness and Stratifies Drug Sensitivity. *Cancer Res*. 15 sept 2015;75(18):3970-9.
139. van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, Moll JM, Teubel W, Wiemer E a. C, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. déc 2013;49(18):3821-30.
140. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, Ferraldeschi R, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. janv 2014;50(1):78-84.
141. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, et al. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol*. 22 août 2017;
142. Lorient Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel

and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juill 2013;24(7):1807-12.

143. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann C-H, Schnoeller TJ, Krabbe L-M, Hajili T, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*. janv 2014;65(1):30-6.

144. Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, van den Berg HP, Los M, Hamberg P, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*. 1 avr 2014;120(7):968-75.

145. Schmid SC, Geith A, Böker A, Tauber R, Seitz AK, Kuczyk M, et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther*. févr 2014;31(2):234-41.

146. Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*. janv 2015;67(1):23-9.

147. Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *The Prostate*. sept 2014;74(13):1278-85.

148. Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, Schmid SC, Lorente D, Retz M, et al. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol*. août 2015;68(2):317-24.

149. Cheng HH, Gulati R, Azad A, Nadal R, Twardowski P, Vaishampayan UN, et al. 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*. juin 2015;18(2):122-7.

150. Zhang T, Dhawan MS, Healy P, George DJ, Harrison MR, Oldan J, et al. Exploring the Clinical Benefit of Docetaxel or Enzalutamide After Disease Progression During Abiraterone Acetate and Prednisone Treatment in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. août 2015;13(4):392-9.

151. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. juill 2013;24(7):1802-7.

152. Yamada Y, Matsubara N, Tabata K-I, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, et al. Abiraterone acetate after progression with enzalutamide in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-center retrospective analysis. *BMC Res Notes*. 18 oct 2016;9(1):471.

153. Maughan BL, Lubner B, Nadal R, Antonarakis ES. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study: Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide. *The Prostate [Internet]*. août 2016 [cité 19 oct 2016]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/pros.23246>

154. Terada N, Maughan BL, Akamatsu S, Kobayashi T, Yamasaki T, Inoue T, et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-

resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* juin 2017;24(6):441-8.

155. Mori K, Kimura T, Onuma H, Kimura S, Yamamoto T, Sasaki H, et al. Lactate dehydrogenase predicts combined progression-free survival after sequential therapy with abiraterone and enzalutamide for patients with castration-resistant prostate cancer. *The Prostate.* juill 2017;77(10):1144-50.

156. Maines F, Caffo O, Veccia A, Trentin C, Tortora G, Galligioni E, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* déc 2015;96(3):498-506.

157. Angelergues A, Efstathiou E, Gyftaki R, Wysocki PJ, Lainez N, Gonzalez I, et al. Results of the FLAC European Database of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel, Cabazitaxel, and Androgen Receptor-Targeted Agents. *Clin Genitourin Cancer.* 23 févr 2018;

158. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2017;35(28):3189-97.

159. Thibault C, Eymard J-C, Birtle A, Krainer M, Baciarello G, Fléchon A, et al. Efficacy of cabazitaxel rechallenge in heavily treated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* juill 2018;97:41-8.

160. Delanoy N. Sequencing of Taxanes and New Androgen-targeted Therapies in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results of the International Multicentre Retrospective CATS Database. *Eur Urol Oncol (2018)* [Internet]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.05.009>

161. de Bono JS, Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PFA, Small EJ, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol.* 8 juill 2016;

162. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, Heidenreich A, Sternberg CN, Tombal B, et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* juin 2014;50(9):1617-27.

163. Maines F, Caffo O, De Giorgi U, Fratino L, Lo Re G, Zagonel V, et al. Safety and Clinical Outcomes of Abiraterone Acetate After Docetaxel in Octogenarians With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of the Italian Compassionate Use Named Patient Programme. *Clin Genitourin Cancer.* févr 2016;14(1):48-55.

164. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 31 juill 2014;371(5):424-33.

165. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 | *Annals of Oncology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdv257>

166. Loriot Y, Eymard J-C, Patrikidou A, Ileana E, Massard C, Albiges L, et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. sept 2015;51(14):1946-52.
167. van Soest RJ, Nieuweboer AJM, de Morrée ES, Chitu D, Bergman AM, Goey SH, et al. The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2015;51(17):2562-9.
168. Komura K, Jeong SH, Hinohara K, Qu F, Wang X, Hiraki M, et al. Resistance to docetaxel in prostate cancer is associated with androgen receptor activation and loss of KDM5D expression. *Proc Natl Acad Sci*. 31 mai 2016;113(22):6259-64.
169. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, Ozen H, Sengelov L, Van Oort I, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer*. avr 2014;50(6):1090-9.
170. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 27 juill 2017;377(4):352-60.
171. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. 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*. juin 2015;67(6):1028-38.
172. Lavaud P, Gravis G, Foulon S, Joly F, Oudard S, Priou F, et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol* [Internet]. oct 2017 [cité 1 déc 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283817307911>
173. Reig O, Marin-Aguilera M, Carrera G, Jimenez N, Pare L, Garcia-Recio S, et al. TMPRSS2-ERG in Blood and Docetaxel Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. nov 2016;70(5):709-13.
174. Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, Reid AHM, Vickers E, A'Hern R, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 1 avr 2009;69(7):2912-8.

Impact de la séquence thérapeutique entre les taxanes et les inhibiteurs de l'axe du récepteur des androgènes dans la prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration

Contexte: La séquence optimale des traitements dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) est inconnue.

Objectif: Évaluer le devenir des patients atteints de CPRCm traités par Docetaxel (DOC), Cabazitaxel (CABA) et un nouvel agent ciblant les récepteurs des androgènes (iARA) (acétate d'Abiratéronne ou Enzalutamide), selon 3 séquences différentes.

Patients et méthodes : Les données de 669 patients consécutifs atteints de CPRCm ont été recueillies rétrospectivement entre novembre 2012 et octobre 2016. Le critère d'évaluation principal était la réponse biologique du PSA (diminution $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale) pour chaque traitement. Les critères secondaires étaient le meilleur bénéfice clinique, le délai jusqu'à progression du PSA, la survie globale (SG) et la toxicité.

Résultats: 158 patients ont reçu DOC→CABA→iARA (groupe 1), 456 ont reçu DOC→iARA→CABA (groupe 2) et 55 ont reçu iARA→DOC→CABA (groupe 3). Au départ, la progression biologique seule et un score de Gleason <8 étaient plus fréquents dans le groupe 3. La réponse du PSA sous DOC était plus faible dans le groupe 3 que dans les autres groupes ($p = 0,02$) et la réponse du PSA sur CABA était plus élevée en deuxième qu'en troisième ligne ($p = 0,001$). La SG calculée à partir du premier traitement a atteint 34,8, 35,8 et 28,9 mois dans les groupes 1, 2 et 3 ($p = 0,007$). La toxicité était comparable entre les bras.

Conclusions: La séquence du DOC, du CABA et d'une iARA permettrait d'atteindre une SG médiane allant jusqu'à 35,8 mois. Le CABA semble conserver son activité indépendamment de la séquence. L'activité du DOC après l'iARA semble être réduite.

Mots clés : Abiraterone, inhibiteurs de l'axe du récepteur des androgènes, Cancer de la prostate résistant à la castration, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamide, Séquence

Sequencing of taxanes and new androgen-targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer – Results of the international multicenter retrospective CATS database

Background: The optimal sequence of life-extending therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) is unknown.

Objective: To evaluate outcomes of mCRPC patients treated with DOC (DOC), CABA (CABA) and a novel androgen receptor-targeted agent (iARA) (abiraterone acetate or ENZA), according to 3 different sequences.

Patients and methods Data from 669 consecutive mCRPC patients were retrospectively collected between November 2012 and October 2016. Primary endpoint was prostate-specific antigen (PSA) response (decrease $\geq 50\%$ from baseline) with each therapy. Secondary endpoints included best clinical benefit, time to PSA progression, radiological progression-free survival (rPFS), overall survival (OS) and toxicity.

Results : 158 patients received DOC→CABA→iARA (Group 1), 456 received DOC→iARA→CABA (Group 2), and 55 received iARA→DOC→CABA (Group 3). At baseline, PSA progression only and Gleason <8 were more common in Group 3. PSA response on DOC was lower in Group 3 than in other groups ($p=0.02$) and PSA response on CABA was higher in second than in third line ($p=0.001$). In Group 3, rPFS on iARA (6.6 months) and DOC (9.2 months) were also shorter than in other groups. OS calculated from the first life-extending therapy reached 34.8, 35.8 and 28.9 months in Groups 1, 2 and 3, respectively ($p=0.007$). Toxicity was comparable between arms.

Conclusions: In this retrospective trial, sequencing of DOC, CABA and one iARA, was associated with a median OS of up to 35.8 months. CABA seemed to retain its activity regardless treatment sequence. DOC activity after iARA appeared to be reduced, but data were insufficient to conclude cross-resistance.

Keywords : Abiraterone, Androgen receptor axis-targeted agents, Castration-resistant prostate cancer, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamide, Sequence

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06