



HAL
open science

Acétate d'abiratérone associé à la dexaméthasone dans le cancer de la prostate résistant à la castration : réponse biologique après switch ou rechallenge

Mathieu Jamelot

► To cite this version:

Mathieu Jamelot. Acétate d'abiratérone associé à la dexaméthasone dans le cancer de la prostate résistant à la castration : réponse biologique après switch ou rechallenge. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02958655

HAL Id: dumas-02958655

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02958655>

Submitted on 6 Oct 2020

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

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

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

DISCIPLINE : ONCOLOGIE MEDICALE

PAR

Mathieu JAMELOT

Né le 22 Décembre 1985 à Melun (Seine et Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

Mardi 8 septembre 2020

Acétate d'abiratérone associé à la dexaméthasone dans le cancer de la prostate résistant à la castration : réponse biologique après switch ou rechallenge

Directeur de thèse: **Professeur Stéphane CULINE**, PU-PH, Oncologie médicale

Président du jury : **Professeur Frédéric DI FIORE**, PU-PH, Oncologie médicale

Membres du jury : **Professeur Bernard DUBRAY**, PU-PH, Onco-Radiothérapie
Professeur Karim FIZAZI, PU-PH, Oncologie médicale
Docteur François-Xavier NOUHAUD, PH, Urologie
Docteur Fabien LAMOUREUX, PH, Pharmacologie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie

Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale

Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie

Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN** Virologie

M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR** Parasitologie

M. Maxime **GRAND** Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON**

UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

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

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
1.1. <i>Epidémiologie du cancer de la prostate</i>	1
1.2. <i>Facteurs de risque</i>	3
1.3. <i>Biologie du cancer de la prostate et hormonothérapie</i>	4
1.3.1. <i>Production des androgènes</i>	4
1.3.2. <i>Le récepteur aux androgènes et mode d'action des androgènes</i>	5
1.3.3. <i>Hormonothérapie de première génération</i>	7
1.3.3.1. <i>Analogues de la LHRH</i>	8
1.3.3.2. <i>Antagonistes de la LHRH</i>	8
1.3.3.3. <i>Les estrogènes</i>	8
1.3.3.4. <i>Les anti-androgènes</i>	9
1.3.4. <i>Hormonorésistance</i>	9
1.4. <i>Le cancer de la prostate métastatique : traitements actuels</i>	11
1.4.1. <i>Chimiothérapies</i>	11
1.4.2. <i>Hormonothérapies de seconde génération</i>	11
1.4.2.1. <i>Molécules utilisées à ce jour</i>	11
1.4.2.2. <i>Mécanismes d'action de l'acétate d'abiratéron</i>	13
1.4.2.3. <i>Pharmacocinétique de l'acétate d'abiratéron</i>	14
1.5. <i>La corticothérapie dans le cancer de prostate</i>	16
1.5.1. <i>Les glucocorticoïdes : généralités</i>	16
1.5.1.1. <i>Synthèse des glucocorticoïdes</i>	16
1.5.1.2. <i>Mode d'action des glucocorticoïdes</i>	18
1.5.1.3. <i>Pharmacologie des glucocorticoïdes</i>	19
1.5.1.3.1. <i>Absorption</i>	19
1.5.1.3.2. <i>Distribution</i>	19
1.5.1.3.3. <i>Métabolisation</i>	20
1.5.1.3.4. <i>Élimination</i>	20
1.5.2. <i>Prednisone et dexaméthasone</i>	21
1.5.3. <i>Action de la corticothérapie dans le cancer de la prostate</i>	22
1.5.4. <i>Corticothérapie et acétate d'abiratéron</i>	23
2. MATERIEL ET METHODES	25
2.1. <i>Objectifs de l'étude</i>	25
2.1.1. <i>Objectif principal de l'étude</i>	25
2.1.2. <i>Les critères de jugement secondaire</i> :	25
2.2. <i>Description de l'étude</i>	25
2.2.1. <i>Population et méthodologie</i>	25
2.2.2. <i>Critères d'inclusion</i>	26
2.2.3. <i>Critères d'exclusion</i>	26
2.2.4. <i>Flow chart</i>	27
2.3. <i>Méthodes statistiques</i>	27
3. RESULTATS	29
3.1. <i>Description de la population</i>	29
3.2. <i>Durée de traitement</i>	32
3.3. <i>Taux de réponse au traitement</i>	32
3.3.1. <i>Chute du PSA selon le switch ou le rechallenge</i>	32

3.3.2.	<i>Chute du PSA selon la réponse à l'acétate d'abiratéron + prednisone</i>	33
3.3.3.	<i>Chute du PSA selon le positionnement de la ligne AA + dexaméthasone</i>	34
3.3.4.	<i>Taux de réponse selon le PSA lors de l'introduction AA+ dexaméthasone</i>	35
3.3.5.	<i>Taux de réponse selon le temps de résistance jusqu'à la castration</i>	35
3.3.6.	<i>Analyse multivariée</i>	36
3.4.	<i>Survie sans progression (SSP)</i>	36
3.4.1.	<i>SSP selon switch ou rechallenge</i>	37
3.4.2.	<i>SSP selon si répondeur à AA+ prednisone</i>	37
3.4.3.	<i>SSP selon le positionnement de la ligne AA + dexaméthasone</i>	38
3.5.	<i>Survie jusqu'au changement de ligne</i>	39
3.5.1.	<i>Survie jusqu'au changement de ligne selon switch ou rechallenge</i>	40
3.5.2.	<i>Survie jusqu'au changement de ligne selon si répondeur à AA+ prednisone</i>	41
3.5.3.	<i>Survie jusqu'au changement de ligne selon le positionnement de AA+D</i>	41
3.6.	<i>Longs répondeurs</i>	42
3.7.	<i>Toxicité</i>	43
4.	DISCUSSION	44
5.	CONCLUSION	53
ANNEXES		54
ANNEXE 1 :	CYCLE CELLULAIRE	55
ANNEXE 2 :	LES DIFFERENTS ANALOGUES LHRH EN FRANCE	56
ANNEXE 3 :	RCP DE L'ACETATE D'ABIRATERONE	57
ANNEXE 4 :	VOIE DE SIGNALISATION DES GLUCOCORTICOIDES.....	73
ANNEXE 5 :	SYNTHESE SURRENALIENNE.....	74
ANNEXE 6 :	ÉTUDES RETROSPECTIVES OU PROSPECTIVES AYANT TESTE L'EFFICACITE DE LA DEXAMETHASONE EN PRISE CONTINUE.	75
ANNEXE 7 :	EFFETS DU TRAITEMENT PAR ABIRATERONE SUR LA SYNTHÈSE HORMONO-SURRENALIENNE.....	76
ANNEXE 8 :	EFFET DU TRAITEMENT PAR ABIRATERONE ET PREDNISON SUR LA SYNTHÈSE HORMONO-SURRENALIENNE.....	77
ANNEXE 9 :	VOIES D'ACTION DE LA DEXAMETHASONE	78
BIBLIOGRAPHIE		79

(

Table des figures

<i>Figure 1: Distribution de l'incidence et des décès par cancer dans le monde, tous sexes confondus</i>	<i>2</i>
<i>Figure 2: Distribution des incidences et des décès par cancer dans le monde, chez les hommes</i>	<i>2</i>
<i>Figure 3: Évolution des taux d'incidence</i>	<i>3</i>
<i>Figure 4: Production de la testostérone et axe hypothalamo-hypophysaire</i>	<i>5</i>
<i>Figure 5: Interaction androgènes- récepteur aux androgènes</i>	<i>7</i>
<i>Figure 6: Les voies de synthèse des stéroïdes inhibées par l'acétate d'abiratérone</i>	<i>14</i>
<i>Figure 7: Métabolisme de l'abiratérone</i>	<i>15</i>
<i>Figure 8: Régulation des glandes surrénales</i>	<i>18</i>
<i>Figure 9: Voies de signalisation impliquées dans le cancer de la prostate par l'activation du récepteur aux glucocorticoïdes</i>	<i>23</i>
<i>Figure 10: Flow chart de l'étude</i>	<i>27</i>
<i>Figure 11: Courbe de la SSP (en mois)</i>	<i>37</i>
<i>Figure 12: Courbe de la SSP selon le switch ou le rechallenge (en mois)</i>	<i>37</i>
<i>Figure 13: Courbes de la SSP selon la réponse sous AA+P (en mois)</i>	<i>38</i>
<i>Figure 14: Courbes des SSP selon positionnement AA+D (en mois)</i>	<i>39</i>
<i>Figure 15: Courbe de survie jusqu'au changement de ligne (en mois)</i>	<i>40</i>
<i>Figure 16: Courbe de survie jusqu'à changement de ligne selon switch/rechallenge (en mois)</i>	<i>40</i>
<i>Figure 17: Courbes de survie jusqu'à progression selon réponse à AA+P (en mois)</i>	<i>41</i>
<i>Figure 18: Courbes de survie jusqu'à progression selon positionnement d'AA+D (en mois)</i>	<i>42</i>

Sommaire des tableaux

<i>Tableau 1: Demi-vie des glucocorticoïdes</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 2:Équivalence des corticoïdes. La prednisone sert de référence.</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 3: Caractéristiques des patients lors du diagnostic initial du cancer de la prostate</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 4: Traitements médicaux avant AA + dexaméthasone</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 5: Caractéristiques cliniques des patients lors de l'initiation de l'AA+ dexaméthasone.....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 6: Chute du PSA > 50% selon le switch ou le rechallenge</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 7: Chute du PSA > 30% selon le switch ou le rechallenge</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 8:Chute du PSA > 50% selon la réponse à l'acétate d'abiratérone + prednisone</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 9: Chute du PSA > 30 % selon la réponse à l'acétate d'abiratérone + prednisone</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 10: Chute du PSA > 50% selon le positionnement de la ligne AA + dexaméthasone</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 11: Chute du PSA > 30% selon le positionnement de la ligne AA + dexaméthasone</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 12: Chute du taux de PSA > 50% selon le taux initial du PSA lors de l'introduction AA+ dexa</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 13: Chute du taux de PSA > 30% selon le taux initial du PSA lors de l'introduction AA+ D.....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 14: Chute du PSA > 50% selon le temps de résistance jusqu'à la castration</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 15: Chute du PSA > 30% selon le temps de résistance jusqu'à la castration</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 16: Analyse multivariée</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 17: Comparaison des SSP selon positionnement AA+D</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 18: Comparaison des survies jusqu'à progression selon la réponse à AA+P</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 19: Comparaison des survies jusqu'à progression selon positionnement d'AA+D</i>	<i>42</i>

Abréviations

AA : Acétate d'abiratérone

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARE : Androgen Responsive Element

BRCA : Breast Cancer, gène suppresseur de tumeur

CPRCm : Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

D : Dexaméthasone

DHT : Dihydrotestostérone, métabolite biologiquement actif de la testostérone

ECOG : L'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group, également appelée échelle de l'OMS, s'étend sur six valeurs, de 0 (bon état de santé) à 5 (décès)

GR : récepteur aux glucocorticoïdes

Hb : hémoglobine

HR : Hazard Ratio

IL : Interleukine, protéine impliquée dans l'inflammation

INCA : Institut National du Cancer

LDH : Lactate déshydrogénase

LH : Hormone Lutéinisante

LHRH : L'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

P : Prednisone

PAL : Phosphatases Alcalines

PSA : antigène prostatique spécifique

RA : Récepteur aux androgènes

RM : Récepteur aux minéralocorticoïdes

SSP : Survie sans Progression

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular endothelial growth factor)

1. Introduction

1.1. Epidémiologie du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est aujourd'hui le premier cancer chez l'homme en termes d'incidence en France, en Europe et dans le monde. D'après l'INCA, il y a eu 48 427 nouveaux cas de cancers de la prostate en France en 2013, pour un taux standardisé monde¹ de 82,6 (1). D'après les estimations, en 2018, il y a eu 50 430 nouveaux cas, ce qui le place premier, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (31 231 et 23 216 cas estimés respectivement en 2018) (2).

En termes de mortalité, le cancer de la prostate est au troisième rang avec près de 9209 décès en 2018 en France, derrière le cancer du poumon qui se situe au premier rang chez l'homme (22 761 décès en 2018), et le cancer colorectal (9 209 décès) (2).

En Europe, un peu plus de 375 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués (23% des cas de cancers en Europe). Plus de 81 000 décès y ont été répertoriés, soit 10% de la mortalité due au cancer (3).

Dans le monde, le cancer de la prostate est le deuxième plus fréquent - derrière le cancer broncho-pulmonaire-, avec plus de 1,3 millions de cas diagnostiqués (13,5% des cancers chez l'homme) et près de 360 000 décès, ce qui représente la cinquième cause de mortalité par cancer chez l'homme (Fig. 1 et Fig.2). Les taux d'incidence standardisés sur l'âge sont hautement variables dans le monde. Ainsi les taux les plus élevés sont retrouvés en Océanie (79,1 pour 100000 personnes), en Amérique du Nord (73,7) suivie par l'Europe (62,1). A l'inverse, l'Afrique (26,6) et l'Asie (11,5) sont les continents où l'incidence est la plus faible. La population présentant le plus fort taux d'incidence dans le monde est celle située en Guadeloupe, et celle présentant l'incidence la plus faible est celle du Bhoutan (4,5). En ce qui concerne le taux de mortalité, celui-ci est plus élevé en Amérique centrale (10,7 pour 100000 personnes), suivie par l'Australie/Nouvelle-Zélande (10,2) et l'Europe de l'Ouest (10,1). Les taux de mortalité les plus faibles sont retrouvés

¹ La standardisation des taux d'incidence ou de mortalité répond à la répartition inhomogène des classes d'âge dans les différents pays. Les 'vieux pays d'Europe' ont une population de personnes de plus de 60 ans importante, qui sont potentiellement sujettes à avoir un cancer. A l'inverse, les pays émergents ont une jeunesse importante (jusqu'à 50% de la population de moins de 25 ans) qui a peu de risques de cancers (comme de la prostate, par exemple). Pour comparer entre pays, il faut donc homogénéiser les populations : d'où la création d'une 'Population Standard Monde'.

en Asie du sud (3,3) et en Afrique du Nord (5,8). A noter que le taux de mortalité augmente avec l'âge et que plus de 55% des décès ont lieu après l'âge de 65 ans (4,5).

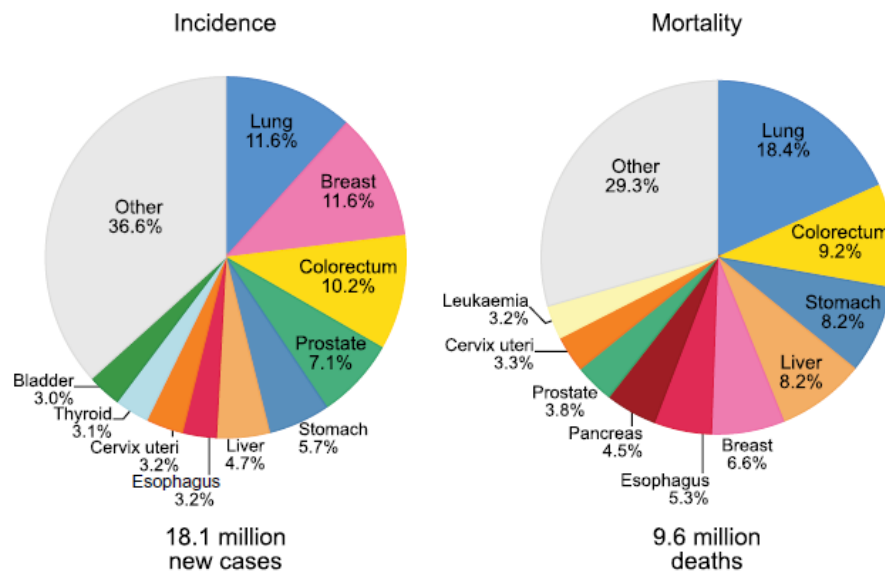


FIGURE 1: DISTRIBUTION DE L'INCIDENCE ET DES DECES PAR CANCER DANS LE MONDE, TOUS SEXES CONFONDUS

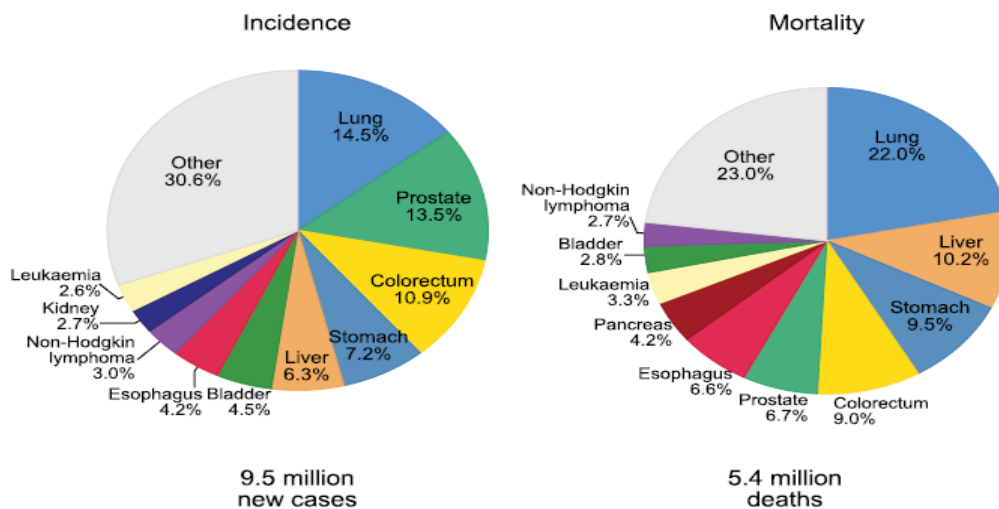


FIGURE 2: DISTRIBUTION DES INCIDENCES ET DES DECES PAR CANCER DANS LE MONDE, CHEZ LES HOMMES

Le cancer prostatique a connu une augmentation de son incidence en France jusqu'en 2005, liée notamment à l'augmentation du dépistage individuel par le dosage du PSA (Prostate Specific Antigen ou antigène spécifique de la prostate). Depuis nous assistons à une diminution de l'incidence de près de 6% par an, ainsi qu'à une diminution de la mortalité de 4% par an en moyenne (Fig.3). La diminution de la mortalité est liée au dépistage plus précoce, à l'amélioration des techniques de dépistage ainsi qu'à

l'amélioration des traitements. La survie standardisée² à 5 ans est actuellement de 93% (1).

L'âge médian au décès en 2012 était de 83 ans.

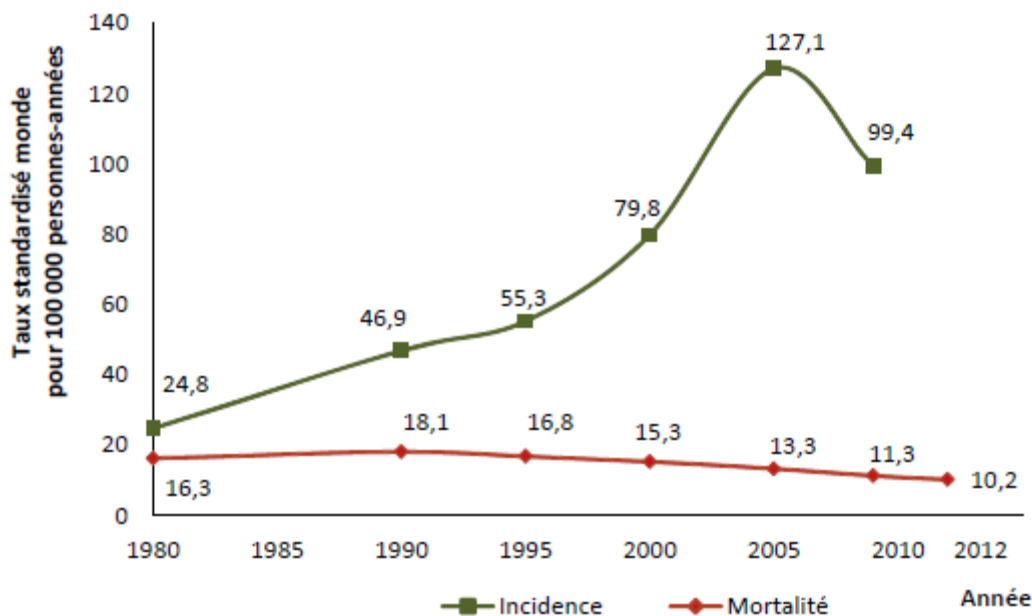


FIGURE 3: ÉVOLUTION DES TAUX D'INCIDENCE

1.2. Facteurs de risque

Le cancer de la prostate est un cancer du sujet âgé. Il est admis que tous les hommes centenaires possèdent des cellules cancéreuses au niveau de leur prostate sans que le cancer se soit « développé » (6). En plus de l'âge, d'autres facteurs de risque ont été identifiés.

Parmi ces facteurs de risque, on retrouve notamment l'ethnie noire qui connaît une incidence du cancer prostatique plus élevée que parmi les autres ethnies. La population Antillaise représente la population la plus à risque au niveau mondial.

L'histoire familiale est également un facteur de risque de développer un cancer prostatique. En ce qui concerne la génétique, près de 95% des cancers prostatiques

² La survie nette est la survie que l'on observerait dans la situation hypothétique où la seule cause de décès possible serait le cancer que l'on étudie. La méthode utilisée pour estimer la survie nette suppose que la mortalité « autres causes » des personnes atteintes de cancer peut être approchée par la mortalité « toutes causes » de la population générale. Pour pouvoir effectuer des comparaisons internationales et temporelles, la survie nette doit être standardisée sur l'âge.

concernent une hérédité polygénique. Seuls 5% des cancers de la prostate sont secondaires à la mutation d'un gène donné. Le gène muté le plus fréquemment retrouvé dans les histoires familiales est le gène BRCA2 (la mutation BRCA1 est retrouvée moins fréquemment). Il est recommandé d'adresser un patient en onco-génétique s'il existe une histoire familiale de cancer du sein et de l'ovaire et/ou si le patient a eu un cancer de la prostate avant 50 ans (7).

D'autres facteurs de risque ont été évoqués comme une grande taille des patients, l'obésité, le tabagisme, la sédentarité, l'alimentation riche en graisses. A l'inverse, des facteurs protecteurs tels que le café, les tomates, le poisson ou la vitamine D, ont été décrits dans la littérature mais le niveau de preuves reste faible (8,9).

1.3. Biologie du cancer de la prostate et hormonothérapie

1.3.1. Production des androgènes

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant, les androgènes y jouant un rôle majeur dans la prolifération tumorale et dans la survie des cellules cancéreuses.

Les androgènes sont des hormones stéroïdes qui permettent le développement des caractères sexuels masculins et qui stimulent l'anabolisme protéique et le métabolisme lipidique. Ces hormones sont produites à partir du cholestérol (10). Elles sont sécrétées avant tout par le testicule, et accessoirement par la zone réticulée de la corticosurrénale. Une des hormones appartenant à cette famille est la testostérone, qui est l'hormone masculinisante la plus puissante. D'autres hormones appartiennent à cette famille comme la déhydro-épi-androstérone (DHEA), ou l'adrénostérone.

La testostérone qui est produite par les testicules, est sous la dépendance de la LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) synthétisée au niveau de l'hypothalamus. Cette LHRH va ensuite se fixer sur ses récepteurs situés au niveau de l'hypophyse et qui va entraîner l'activation de la synthèse et de la sécrétion de LH (Hormone Lutéinisante). La LH va ensuite se fixer au niveau de ses récepteurs dans les cellules de Leydig situées au niveau des testicules, permettant la synthèse de testostérone (Fig.4).

Outre la testostérone, d'autres androgènes circulent au niveau plasmatique : la dihydrotestostérone (DHT) qui est synthétisée à partir de la testostérone sous l'action de la 5- α réductase, l'androsténone (origine testiculaire 50% et surrénalienne 50%) et la

déhydroépiandrostérone (sDHEA) qui est d'origine surrénalienne. 10% des androgènes sont produits au niveau des surrénales.

La synthèse de testostérone testiculaire est régulée par un rétrocontrôle négatif afin de permettre une diminution de la production de LHRH et de LH et ainsi éviter une synthèse trop importante de testostérone (11).

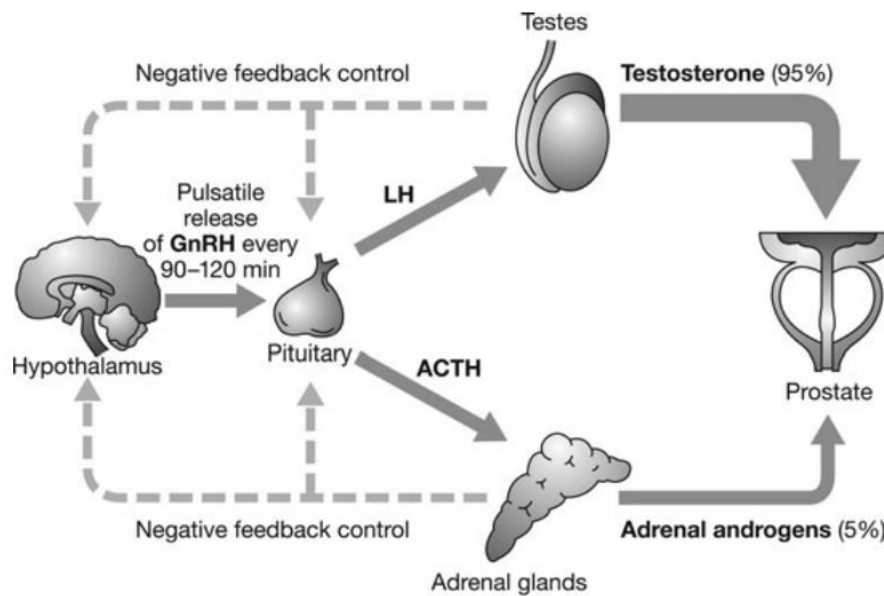


FIGURE 4: PRODUCTION DE LA TESTOSTERONE ET AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE

1.3.2. Le récepteur aux androgènes et mode d'action des androgènes

Le récepteur aux androgènes (RA) fait partie de la famille des récepteurs nucléaires. Le RA est présent à l'état inactif dans le cytosol et il est activé lorsqu'il se lie à un ligand tel que la dihydrotestostérone (DHT) qui est le ligand le plus affin et le plus spécifique.

Une fois lié avec son ligand, le RA va se dimériser et va être transporté dans le noyau cellulaire où il joue un rôle de facteur de transcription, en se liant sur des séquences d'ADN spécifiques (*androgen responsive elements* ou ARE). Le couple RA + androgène, interagit avec un grand nombre de protéines partenaires appelées co-activateurs ou co-répresseurs pour permettre la régulation de la réponse hormonale (12).

Le RA a plusieurs rôles. Durant l'embryogénèse, il dirige la différenciation prostatique. A l'âge adulte, il assure l'homéostasie de la glande prostatique en libérant des signaux de prolifération et de survie au niveau des cellules épithéliales et ainsi assurent la synthèse du liquide séminal (13–15). **La transcription du gène du PSA est sous la dépendance du RA (16).**

Le RA assurant l'équilibre des cellules épithéliales, il est de ce fait impliqué en premier ordre, dans le cancer. En activant et désactivant des voies de signalisation oncogénique et cellulaires, le RA est responsable de la prolifération tumorale, et de nombreux travaux sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes.

Cette activité transcriptionnelle du RA, est appelée **la voie génomique classique** des androgènes. Lorsque la DHT est fixée au RA, le complexe RA/DHT se transloque au niveau du noyau cellulaire et se fixe au niveau des séquences ARE, situées dans les régions promotrices de gènes cibles(Fig.5) (17).

Un des mécanismes responsables de la prolifération des cellules épithéliales prostatiques, est la régulation par les androgènes, de gènes codant pour des protéines contrôlant le cycle cellulaire comme les cyclines et les CDK qui permettent la progression en G1 et la transition G1/S (Voir Annexe 1) (18).

Les androgènes permettent également la régulation de facteurs de croissance tels qu'IGF-1, EGF et TGF- β , qui sont produits par les cellules stromales prostatiques.

Les androgènes protègent également les cellules cancéreuses de l'apoptose, en bloquant l'activation des caspases dans les voies intrinsèques et extrinsèques de la mort cellulaire programmée.

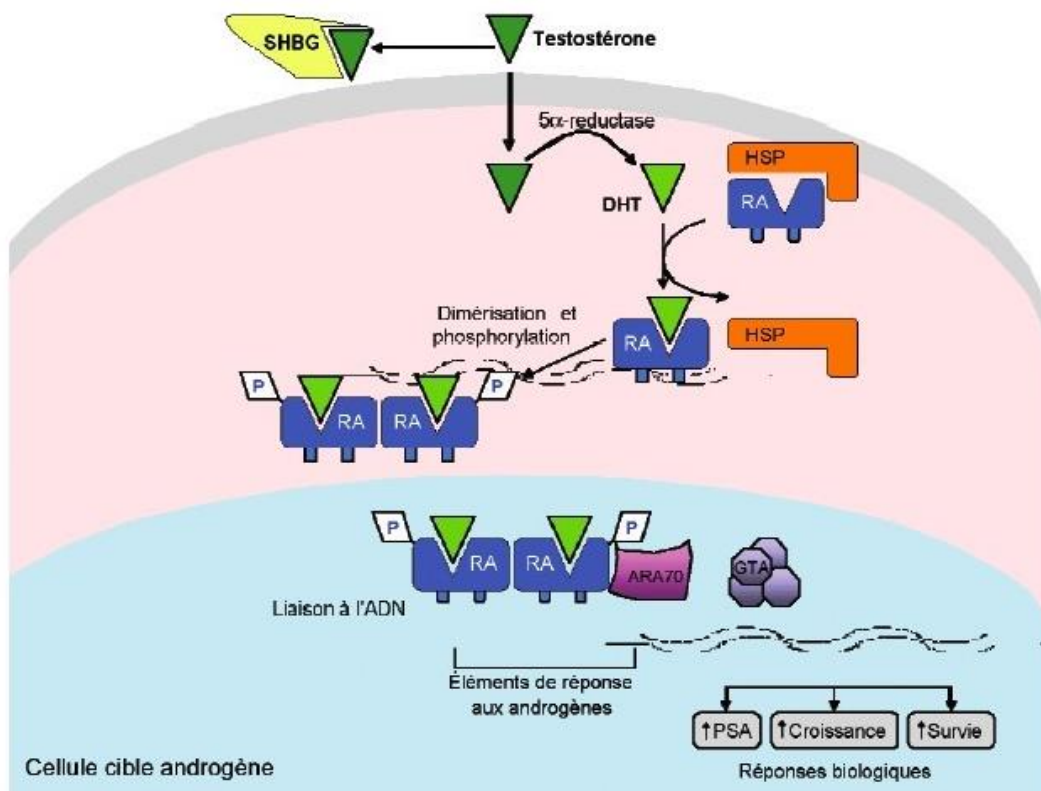


FIGURE 5: INTERACTION ANDROGENES- RECEPTEUR AUX ANDROGENES(17)

Une deuxième voie d'action des androgènes a été décrite : **la voie non génomique** (19,20). En effet, certaines actions des androgènes sont très rapides et ne peuvent être activées par le génome. Cette deuxième voie, nécessite des récepteurs situés au niveau de la membrane plasmique, qui après la liaison avec les androgènes, vont permettre un afflux intracellulaire de calcium et ainsi l'activation de voies de signalisation telles que : PI3K (phosphoinositide-3-kinase), ou MAP kinases (Mitogen Activated Protein) par exemple (17,21,22).

Ces deux voies – génomique et non génomique - sont ainsi étroitement intriquées, ce qui explique la grande variabilité de la réponse à la stimulation androgénique.

1.3.3. Hormonothérapie de première génération

L'hormonothérapie de première génération a été décrite pour la première fois par Huggins dans les années 1940. Ses travaux lui ont permis d'obtenir le prix Nobel en 1966 (23). Aujourd'hui l'hormonothérapie, en plus d'être utilisée en association avec la radiothérapie pour les cancers de la prostate localement avancés ou à haut risque, est le traitement de

1^{ère} ligne du cancer de la prostate métastatique. Il existe à ce jour quatre classes d'hormonothérapie de première génération.

1.3.3.1. Analogues de la LHRH

Il existe plusieurs analogues de la LHRH en France, qui sont des hormones de synthèse injectables par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Les analogues disponibles en France sont : la triptoréline (Decapeptyl®), la buséréline (Bigonist®), la leuproréline (Enantone® et Eligard®) et la goséréline (Zoladex®). Toutes ces molécules permettent un arrêt de la pulsativité de la sécrétion de LHRH par rétrocontrôle négatif. Cependant lors de la première injection, une sécrétion intense de LH et FSH a lieu, conduisant à un pic de testostérone, appelé aussi effet Flare-Up. Chez les patients présentant une forte masse tumorale, l'effet Flare-Up peut aggraver les douleurs métastatiques. Pour diminuer cet effet, un anti-androgène peut être administré pendant les quinze premiers jours (24).

1.3.3.2. Antagonistes de la LHRH

Un seul antagoniste est disponible en France : il s'agit du dégarelix (Firmagon®). L'administration s'effectue par une injection sous-cutanée mensuelle. Cet antagoniste va se fixer de manière compétitive et réversible sur les récepteurs de la LHRH de l'hypophyse ce qui a pour conséquence une diminution de la synthèse de la LH et de la FSH, et donc une diminution de la testostéronémie. Il n'y a pas d'effet flare-up. La castration est obtenue plus rapidement avec les antagonistes comparés aux analogues. Il est préféré chez les patients présentant des signes cliniques graves comme une compression médullaire et chez les patients présentant des dysuries (24).

1.3.3.3. Les estrogènes

Il existe deux molécules ayant l'AMM en France : le diéthylstilbestrol (Distilbène®) et l'estramustine (Estracyt®). L'administration est per os et quotidienne.

Le diéthylstilbestrol a une action de rétrocontrôle négatif et également une action inhibitrice directe sur l'hypophyse. Du fait d'une toxicité cardiovasculaire et d'un risque thrombo-embolique, le diéthylstilbestrol est aujourd'hui très peu utilisé.

L'estrามustine a une double action : un effet cytotoxique et un effet antigonadotrope. Les principaux effets secondaires sont les troubles digestifs comme les vomissements et l'augmentation du risque thrombo-embolique. Aujourd'hui, cette molécule n'est plus utilisée en France (24).

1.3.3.4. Les anti-androgènes

Deux types de molécules existent :

- les anti-androgènes non stéroïdiens purs avec la flutamide (Eulexine®), le nilutamide (Anandron®) et le bicalutamide (Casodex®)
- les anti-androgènes stéroïdiens avec l'acétate de cyprotérone (Androcur®)

Les anti-androgènes non stéroïdiens rentrent en compétition avec la DHT sur le RA et donc inhibent la translocation du RA vers le noyau cellulaire et empêche ainsi l'activation de la voie génomique et non génomique.

En ce qui concerne les anti-androgènes stéroïdiens, ils réalisent un rétro-contrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire (action centrale) et ont une action périphérique avec une action sur le RA (24).

Les effets secondaires principaux sont la gynécomastie, une hépatotoxicité et une diminution de la libido. En ce qui concerne le bicalutamide, le risque thrombo-embolique est majoré.

Pour la réalisation du blocage androgénique complet (BAC), l'ensemble des anti-androgènes non stéroïdiens peuvent être utilisés, mais le bicalutamide reste à ce jour le plus utilisé. En dehors de la prévention du flare-up, il n'y a plus d'indication au BAC.

1.3.4. Hormonorésistance

La castration a une médiane d'efficacité de 18 mois, car le cancer développe des mécanismes de résistance aux traitements, c'est ce qu'on appelle le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) (13).

Différents mécanismes sont impliqués dans la résistance à la castration.

Le premier est la sélection clonale, qui est expliquée par la disparition des cellules androgéno-dépendantes et la survie des cellules non sensibles à la castration qui vont pouvoir proliférer.

Le deuxième, est l'inhibition de l'apoptose avec l'expression de Bcl-2 qui est une protéine anti-apoptotique. Son expression favorise la survie des cellules épithéliales.

Le troisième mécanisme, est que malgré l'inhibition de la synthèse de testostérone par les testicules, **il existe une concentration intra-tumorale de testostérone trois fois plus élevée après castration** que dans les tumeurs primaires des patients non traités. Cette augmentation serait la conséquence de **l'activation de la production des androgènes à partir des surrénales** (25).

Le quatrième mécanisme, le plus complexe, **est celui de l'activation du récepteur des androgènes à travers différents processus**. Le premier est l'amplification génique du RA durant la castration pour permettre la croissance des cellules cancéreuses à de faibles concentrations hormonales. Il a été également démontré une augmentation de la sensibilité du RA aux androgènes et une augmentation de la concentration locale en androgènes. Une mutation du RA permettant une activation du récepteur par les ligands inappropriés peut être retrouvée, comme notamment la mutation T877A, qui permet l'activation du RA par les anti-androgènes (18,26). De plus, certains facteurs de croissance tels que l'IGF-1 et l'EGF peuvent activer le RA. Des taux d'interleukine IL-6 élevés ont été retrouvés. Enfin, il a été démontré l'implication et l'activation des voies PI3K/Akt et Map kinases ainsi que HER2, qui jouent un rôle important dans la progression du cancer de la prostate vers le statut hormono-réfractaire. Récemment, de nombreux travaux portant sur les épissages alternatifs, ont permis de caractériser des isoformes du RA issus de ces épissages de l'ARNm. Le variant le plus décrit à ce jour est le variant AR-V7(13).

Des altérations génomiques ont été retrouvés dans les CPRC, comme l'inactivation du gène PTEN (gène suppresseur de tumeur) ce qui permet l'activation de la voie PI3K-AKT. Il a été également identifié que l'expression du gène RB1 était diminuée ou que le gène TP53 était muté dans près de 50 % des CPRC (27).

1.4. Le cancer de la prostate métastatique : traitements actuels

1.4.1. Chimiothérapies

A ce jour, deux chimiothérapies sont utilisées dans le cancer de la prostate métastatique. Le docétaxel est utilisé en première ligne, à une dose de 75 mg/m² tous les 21 jours. La deuxième chimiothérapie qui a démontré son efficacité en deuxième ligne est le cabazitaxel, à une dose de 25 mg/m² tous les 21 jours (7,28–30).

Ces chimiothérapies sont systématiquement associées à une hormonothérapie continue. Les études CHARTEED (31) et STAMPEDE (32) ont démontré l'efficacité en première ligne du docétaxel pour les cancers de la prostate d'emblée métastatique et à haut volume tumoral. Ces deux études parues en 2015 et 2016, ont démontré une augmentation de la survie globale chez les patients présentant une maladie métastatique à haut risque (multiples métastases osseuses).

1.4.2. Hormonothérapies de seconde génération

1.4.2.1. Molécules utilisées à ce jour

Ces dernières années, une nouvelle classe de molécules a fait son apparition : celles des hormonothérapies de seconde génération. A ce jour, il existe deux molécules ayant obtenu l'AMM.

La première est l'**enzalutamide (XTANDI®)**. L'enzalutamide est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes. Il se lie de manière compétitive au domaine de liaison des ligands du récepteur des androgènes et inhibe la translocation des récepteurs des androgènes vers le noyau cellulaire, et permet le recrutement de cofacteurs des récepteurs des androgènes. L'étude PREVAIL, qui a étudié l'efficacité de l'enzalutamide en pré-docétaxel, a permis de démontrer que l'enzalutamide diminue le risque de décès de 29% (HR= 0,706, IC 95% : 0,60-0,84, p< 0,0001) par rapport au groupe placebo et prolonge la survie sans progression radiologique (7,33). Dans l'étude AFFIRM, l'enzalutamide utilisée en pré-docétaxel, prolonge la survie médiane de 4,8 mois par rapport au groupe placebo, avec une survie médiane de 18,4 mois (34). A ce jour, il existe trois indications de l'enzalutamide :

- le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes.
- le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
- le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

La deuxième molécule est l'**acétate d'abiratérone (ZYTIGA®)** qui possède un mécanisme d'action différent de l'enzalutamide (voir prochain paragraphe) (35). La première étude à avoir démontré l'efficacité de l'acétate d'abiratérone, était l'étude COU-AA-301, qui comparait l'acétate d'abiratérone associée à 10 mg de prednisone par jour à un groupe placebo ; chez des patients présentant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) et traités précédemment avec du docétaxel. La survie globale était augmentée à 15,8 mois versus 11,2 mois dans le groupe placebo (HR : 0,74 ; 95% CI : 0,64-0,86 ; p < 0,0001) (36).

Une deuxième étude, l'étude COU-AA-302, publiée en 2015 (37) a démontré l'efficacité de l'acétate d'abiratérone chez les patients présentant un CPRCm et chimio-naïfs. La médiane de survie globale dans le groupe AA était de 34,7 mois versus 30,3 mois dans le groupe placebo (HR : 0,81, 95% IC : 0,70-0,93 ; p= 0,0033).

Enfin en 2017, deux études ont démontré l'intérêt de l'AA en première ligne chez les patients d'emblée métastatique (et donc hormonosensibles). La première d'entre elles est l'étude LATITUDE (38–41), publiée en 2017, qui a randomisé 1199 patients présentant un cancer de prostate nouvellement diagnostiqué dans les 3 mois, à haut risque, d'emblée métastatique et hormono-naïfs. Cette étude comparait un groupe recevant un traitement standard de suppression androgénique associé à un placebo (n =602), à un autre groupe recevant la même castration associée à de l'acétate d'abiratérone (1000mg/jour) et de la prednisone (5mg/jour) (n =597). Ces patients à haut risque étaient définis par au moins 2 des 3 critères suivants : un score de Gleason \geq 8, la présence de \geq 3 lésions sur la scintigraphie osseuse, et/ou la présence de lésions viscérales mesurables. Les patients étaient stratifiés en fonction de la présence ou non de métastase viscérale, et leur statut de performance (ECOG). L'analyse finale a été effectuée après un suivi médian de 51,8 mois et la survie globale était significativement

plus longue dans le groupe acétate d'abiratérone plus prednisone (médiane 53,3 mois [IC 95% : 48,2-non atteint]) que dans le groupe placebo (36,5 mois [33,5-40,0]), avec un HR 0,66 (IC à 95% 0,56-0,78; $p < 0,0001$) (39).

La deuxième étude, était l'étude STAMPEDE (42). Elle a randomisé 1917 patients entre un traitement standard par castration ou un traitement combinant castration et acétate d'abiratérone (1000mg/j) plus prednisone (5mg/j). La population incluse était très hétérogène comprenant à la fois des tumeurs métastatiques, des tumeurs N+ et des tumeurs localement avancées mais avec au moins deux des trois critères de gravité suivants (un stade T3/T4, un score de Gleason de 8 à 10, un taux de PSA ≥ 40 ng/mL) ou une récurrence après chirurgie radicale ou radiothérapie avec des facteurs de risque élevés. Dans cette étude, seuls 52% des patients étaient métastatiques. Après une médiane de suivi de 40 mois, il y avait moins de décès dans le bras AA versus groupe placebo (184 versus 262) (HR= 0,63 ; IC 95% = 0,52-0,76, $p < 0,001$).

A ce jour, les indications de l'acétate d'abiratérone sont les suivantes :

- le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique.
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRCm) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRCm) chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

1.4.2.2. Mécanismes d'action de l'acétate d'abiratérone

Comme nous l'avons vu précédemment, un des mécanismes d'action de la résistance à la castration est l'augmentation de l'expression des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse et l'activation des surrénales pour la synthèse androgénique.

C'est cette synthèse surrénalienne qui est ciblée par l'acétate d'abiratérone.

L'acétate d'abiratérone (AA) est un inhibiteur sélectif et irréversible du cytochrome P450 17 α -hydroxylases-C17,20 lyase (CYP17A1), une enzyme exprimée dans le testicule, la surrénale, et le tissu prostatique tumoral. L'AA inhibe la synthèse d'androgènes testiculaires et surrénaliens (action sur la composante extratumorale), et la biosynthèse des androgènes dans la cellule tumorale elle-même (action sur la composante intratumorale). Le CYP17A1 permet la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione. L'inhibition du CYP17A1 conduit également à une réduction de la synthèse du cortisol accompagnée d'une augmentation de la synthèse de désoxycorticostérone, de corticostérone et des hormones adrénocorticotropes (ACTH), précurseurs de la biosynthèse des stéroïdes, et ainsi en résulte un possible syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes. L'addition de corticoïdes (dexaméthasone, prednisone) à l'acétate d'abiratérone permet d'arrêter ce rétrocontrôle et conduit à la suppression des niveaux d'ACTH (Fig.6) (43).

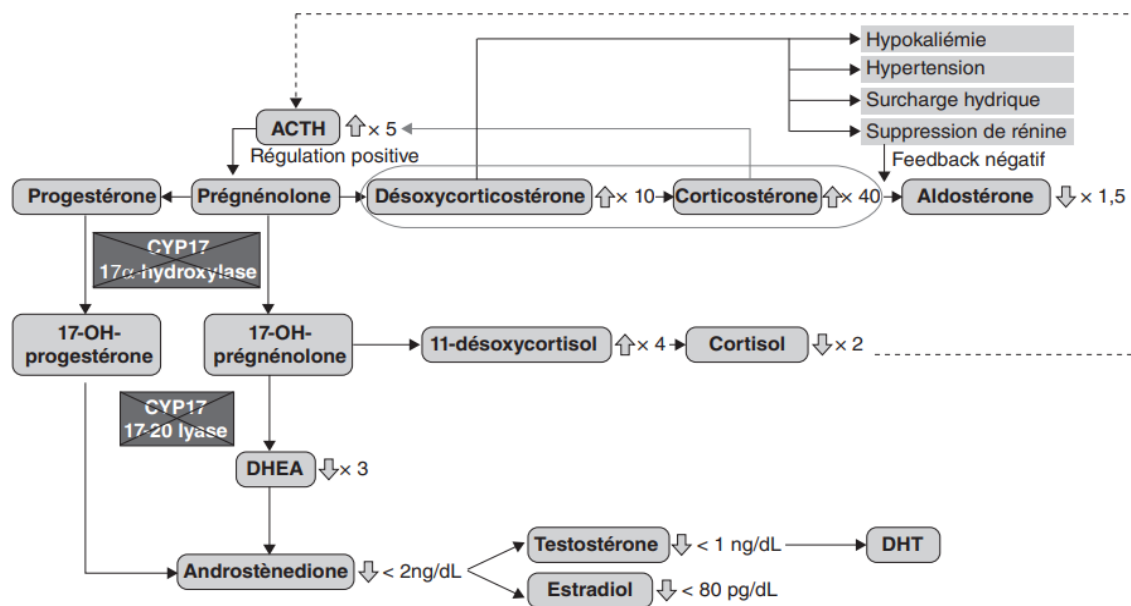


FIGURE 6: LES VOIES DE SYNTHÈSE DES STÉROÏDES INHIBÉES PAR L'ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE (43)

De plus, l'acétate d'abiratérone pourrait agir par un autre mécanisme : celui de modifier les concentrations intratumorales en œstrogènes et progestérones et ainsi avoir une action sur la prolifération tumorale. Cependant d'autres études sont nécessaires (43).

1.4.2.3. Pharmacocinétique de l'acétate d'abiratérone

La prise de l'acétate d'abiratérone s'effectue par voie orale. La posologie quotidienne est de 1000 mg /jour. Une fois les comprimés avalés, l'acétate d'abiratérone va être très rapidement convertie en abiratérone qui est le métabolite actif (acétate d'abiratérone indétectable au niveau plasmatique).(44)

L'acétate d'abiratérone est hydrolysée en abiratérone par des estérases. Cette biotransformation, est réalisée principalement dans le foie, nécessitant une hydroxylation, une oxydation et une sulfatation. Aucun cytochrome n'intervient dans cette métabolisation. Chez les patients atteints d'un CRPCm, la C_{max} est atteinte en 2 heures environ après l'administration orale. L'état d'équilibre (ou steady state) de la C_{max} est de 226 ng/m et l'AUC est de 1173 ng.h/ml. (45)

La demi-vie $t_{1/2}$ est de 16 h. Les patients ayant pris un repas riche en graisse ont 4,6 fois plus d'exposition à l'abiratérone que les patients ayant pris un repas léger ou étant à jeun. Ainsi l'absorption est augmentée lors de la prise alimentaire riche en graisse.(46)

Il a été également démontré, que l'abiratérone pouvait être convertie par l'enzyme 3 β -hydroxystéroïde dehydrogenase/ $\Delta^{5\rightarrow 4}$ isomérase 1 (3 β -HSD1) en métabolite actif Δ^4 -abiratérone (Δ^4 A). Ce métabolite a également une fonction inhibitrice envers la CYP17A1 et les récepteurs aux androgènes. Le Δ^4 A peut être ensuite converti en 3-keto-5 α -abiratérone grâce à la stéroïde-5 α -réductase.

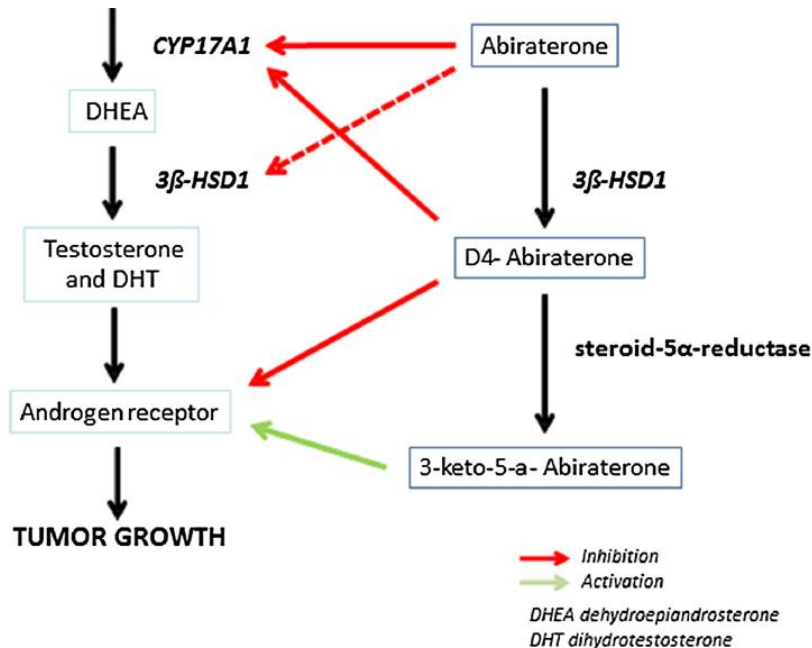


FIGURE 7: METABOLISME DE L'ABIRATERONE

Le rôle exact de $\Delta 4A$ n'est à ce jour pas complètement établi, mais il semblerait qu'un ratio élevé $\Delta 4A$ /abiratéronne soit responsable d'une diminution de la survie globale et de la survie sans progression. Ce ratio est également le reflet de l'activité de l'enzyme 3β -HSD1, pour laquelle un variant du gène HSD3B1 pourrait à l'état hétérozygote ou homozygote, être responsable d'une diminution de l'efficacité de l'abiratéronne. Des études sont en encore nécessaires pour confirmer ces résultats (47).

1.5. La corticothérapie dans le cancer de prostate

1.5.1. Les glucocorticoïdes : généralités

1.5.1.1. Synthèse des glucocorticoïdes

Toutes les hormones surrénaliennes sont synthétisées à partir du cholestérol. Le chef de file des glucocorticoïdes est le cortisol.

Les glandes surrénales sont au nombre de deux, elles se situent au-dessus des reins. Leur rôle est la sécrétion des hormones stéroïdiennes. Elles se composent de deux glandes endocrines, la médullosurrénale au centre qui va sécréter les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et autour la corticosurrénale qui sécrète trois quart des hormones surrénaliennes.

La corticosurrénale va se diviser en trois zones, réticulée, fasciculée et glomérulée (10).

Ces trois zones sont les suivantes (Fig.7):

- La zone glomérulée : la plus superficielle des zones, elle possède une fine épaisseur. Cette zone glomérulaire sécrète l'hormone minéralocorticoïde ou aldostérone. Celle-ci joue un rôle essentiel dans l'homéostasie sodée et la pression artérielle.
- La zone fasciculée : située en dessous de la zone glomérulée. Cette zone synthétise les glucocorticoïdes : cortisol, cortisone et corticostérone
- La zone réticulée : partie la plus interne de la corticosurrénale. Cette zone synthétise les stéroïdes sexuels. L'androgène principal, d'origine surrénalienne et de faible activité biologique, est la déhydroépiandrostérone (DHA ou DHEA). Elle produit également de la testostérone.

L'aldostérone intervient dans la régulation du métabolisme des minéraux en provoquant la réabsorption de sodium et la fuite rénale de potassium. Son antagoniste est la spironolactone. Le cortisol possède également une légère activité MC qui sera responsable de la rétention hydrosodée. Les dérivés de synthèse en sont quasiment dénués. Les androgènes sont responsables du développement de la pilosité pubertaire. Le cortisol a pour rôle le maintien de l'homéostasie métabolique et énergétique. Il va être responsable de la mobilisation rapide des glucides, lipides et protides en cas de réponse à un stress. Ils concourent à l'équilibre hydro-électrolytique et influencent les fonctions musculaires, cardio-vasculaires, rénales et cérébrales, toutes ces actions étant qualifiées de physiologiques car se manifestant dans un organisme sain. Le cortisol possède également des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives retrouvées uniquement lorsque l'organisme est dans un état pathologique inflammatoire (48). Les corticoïdes, nom résultant de la contraction du terme corticostéroïde, sont stricto sensu des hormones stéroïdes naturelles synthétisées par les glandes corticosurrénales. On inclut dans cette famille, les stéroïdes de synthèse apparentés à ces molécules naturelles et possédant tout ou une partie de leurs propriétés biologiques. L'usage tend à exclure de ce groupe les hormones minéralocorticoïdes et androgènes, sécrétées par ces mêmes glandes surrénales, et à réserver, l'appellation « corticoïdes » aux seuls glucocorticoïdes. Pour résumer, un glucocorticoïde ou corticoïde est un stéroïde naturel ou synthétique susceptible d'exercer une activité métabolique et mimant qualitativement l'activité du cortisol, hormone glucocorticoïde physiologique (49).

La régulation de la synthèse de ces hormones se fait sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. En effet, la corticolibérine ou CRH (Corticotropin Releasing Hormone) synthétisée au niveau de l'hypothalamus, influence l'antéhypophyse sécrétant l'ACTH (Adreno-CorticoTrophine Hormone), appelée aussi corticotrophine. Cette ACTH stimule la biosynthèse et la sécrétion des hormones cortico-surrénales (49).

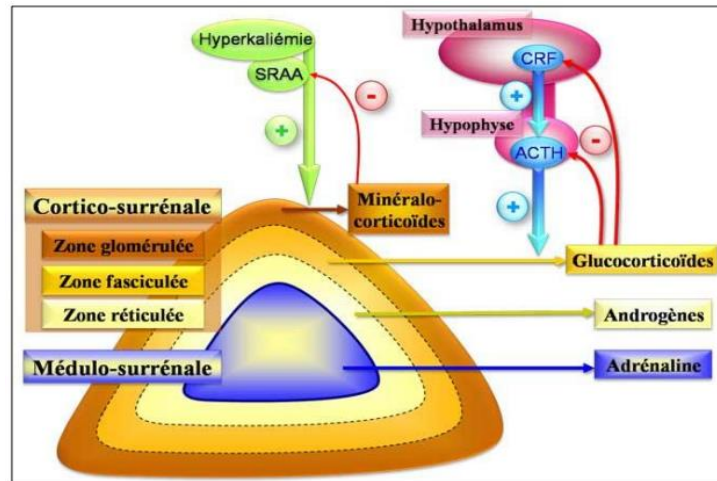


FIGURE 8: REGULATION DES GLANDES SURRENALES

1.5.1.2. Mode d'action des glucocorticoïdes

Le principal mode d'action des glucocorticoïdes est rendu possible grâce aux récepteurs des glucocorticoïdes (GR). Ces GR sont présents au niveau cytoplasmique et au niveau du noyau cellulaire. Ces récepteurs sont des protéines pouvant agir comme facteur de transcription ligand-dépendant et régulant ainsi l'expression de nombreux gènes de réponse aux glucocorticoïdes. Ces récepteurs possèdent trois domaines : un domaine de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale), un domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire) et un domaine de liaison au ligand (partie C-terminale).

Lorsque le glucocorticoïde pénètre dans la cellule, il va se fixer au niveau du GR cytoplasmique et l'active. S'ensuit une translocation du complexe glucocorticoïde-GR vers le noyau cellulaire. Une fois le GR activé, ce dernier est phosphorylé qui va permettre l'activation transcriptionnelle et également l'activation des voies de signalisation non génomiques.

Les GR, une fois activés vont reconnaître des séquences spécialisées de l'ADN, les GREs, et s'y fixent. Les GR stimulent alors la transcription de gènes cibles. Ces domaines d'activation de transcription interagissent avec des co-facteurs. De nouveaux ARN vont être ainsi synthétisés et vont coder pour des protéines déterminant l'action hormonale des glucocorticoïdes (50).

Les trois grands effets des glucocorticoïdes sont l'action anti-inflammatoire, l'action immunomodulatrice et l'action pro-apoptotique. Elles sont toutes trois bénéfiques à un grand nombre de pathologies inflammatoires, auto-immunes et néoplasiques.

Ces glucocorticoïdes ont notamment une efficacité anti-tumorale dans le cancer de la prostate.

1.5.1.3. Pharmacologie des glucocorticoïdes

1.5.1.3.1. Absorption

La biodisponibilité des glucocorticoïdes est d'environ 80% après prise orale, quelle que soit la molécule administrée. Par exemple, la résorption s'effectue à 80% au niveau du jéjunum pour une dose de prednisone administrée par voie orale. L'absorption se fait rapidement, le T_{max} est atteint dans un délai de 30 minutes à 90 minutes après administration. La biodisponibilité n'est pas modifiée par l'alimentation, mais la courbe des concentrations plasmatiques est déplacée d'environ deux heures (48).

1.5.1.3.2. Distribution

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée (90% pour la prednisone et la prednisolone, 77% pour la méthylprednisolone) à deux protéines de transport : l'albumine possédant une forte capacité mais une faible affinité, et la transcortine (ou CBG :Cortisol binding globulin) possédant une faible capacité mais une forte affinité. L'affinité pour la transcortine est 2,5 fois plus élevée pour la prednisolone que pour le cortisol. Par un phénomène de compétition, le cortisol déplace la prednisolone des protéines plasmatiques, son taux de fixation est inversement proportionnelle au rythme circadien du cortisol. Les molécules qui possèdent un fort taux de fixation à la transcortine (cortisol, prednisolone) ont une cinétique non linéaire, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de relation de proportionnalité entre la dose administrée et la concentration de forme libre du médicament. Certaines molécules comme la dexaméthasone et la méthylprednisolone se lient essentiellement à l'albumine, leur cinétique sera linéaire. Il est important de rappeler que la forme active d'un médicament est sa forme libre, donc les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques possèdent une fraction libre active faible (48).

1.5.1.3.3. Métabolisation

La plupart des glucocorticoïdes sont actifs sans aucune transformation. Exception faite pour le cortisol et la prednisone qui sont légèrement antagonistes et qui nécessitent une 11-hydroxylation au niveau hépatique pour devenir des agonistes. La métabolisation des glucocorticoïdes fait intervenir les cytochromes (CY) P450 isoenzyme 3A4/3A5 (CYP3A4 et CYP3A5) (48).

1.5.1.3.4. Élimination

Les glucocorticoïdes sont lipophiles, pour pouvoir permettre leur élimination, elles doivent être métabolisées en métabolites plus hydrosolubles. L'élimination se fait majoritairement par voie rénale. La forme inchangée n'excède pas 5 % dans les urines, le reste étant métabolisé dans l'organisme. Ceci explique la clairance totale soit représentée par la clairance métabolique puisque la clairance rénale est de 10 ml/min environ alors que la clairance totale varie de 100 à 750 ml/min selon le corticoïde. Au niveau hépatique et extra-hépatique et selon les molécules, les métabolites résultent soit d'une réduction des fonctions cétones, d'une oxydation de la fonction alcool, ou soit d'une hydroxylation suivi le plus souvent d'une glucuroconjugaison ou d'une sulfoconjugaison. Les demi-vies biologiques et plasmatiques déterminent la durée d'action des molécules et permettent de distinguer trois groupes de corticoïdes : ceux à activité brève, ceux à activité intermédiaire et ceux à activité prolongée. La demi-vie plasmatique correspond au temps nécessaire pour que la concentration de la molécule diminue de moitié et la demi-vie biologique correspond à la durée d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien (Tableau 1) (50).

**Demi-vie
Plasmatique
(heure)**

**Demi-vie
Biologique (heure)**

Activité brève	Cortisol	1,3 – 2	8 – 12
	Cortisone	0,5 – 1,5	8 – 12
Activité intermédiaire	Prednisone	1 – 3,5	18 - 36
	Prednisolone	2 – 3,5	18 - 36
	Méthylprednisolone	1,5 – 3	18 - 36
Activité prolongée	Dexaméthasone	2,5 – 4,5	36 – 54
	Bétaméthasone	2,5 – 4,5	36 – 54
	Cortivazol	> 5	> 60

TABLEAU 1: DEMI-VIE DES GLUCOCORTICOÏDES

1.5.2. Prednisone et dexaméthasone

Il existe différentes molécules de corticostéroïdes avec différentes galéniques (inhalées, per os, injectable, dermocorticoïdes...). Ces différentes molécules possèdent des activités minéralo-corticoïdes et anti-inflammatoires différentes.

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses
Hydrocortisone	1	1	20 mg
Cortisone	0.8	0.8	25 mg
Prednisone	4	0,8	5 mg
Prednisolone	4	0.8	5 mg
Méthylprednisolone	5	0.5	4 mg
Triamcinolone	5	0	4 mg
Bétaméthasone	25	0	0.75 mg
Dexaméthasone	25	0	0.75 mg
&Cortivazol	60	0	0.3 mg

TABLEAU 2: ÉQUIVALENCE DES CORTICOÏDES. LA PREDNISONE SERT DE REFERENCE.

La molécule utilisée en co-administration avec l'acétate d'abiratérone est la prednisone. La prednisone est aujourd'hui en France, la corticothérapie orale la plus utilisée avec la

prednisolone. La dexaméthasone, devant une activité anti-inflammatoire importante, est moins utilisée en France. Cette dernière, présente une activité anti-inflammatoire cinq fois plus élevée que la prednisone et possède une activité minéralo-corticoïde nulle. L'équivalence de dose pour la dexaméthasone est de 1,5 mg pour 10 mg de prednisone (Tableau 2). Pour ces propriétés anti-inflammatoires, quelques équipes s'intéressent à la co-administration de la dexaméthasone à l'acétate d'abiratérone.

1.5.3. Action de la corticothérapie dans le cancer de la prostate

L'association des glucocorticoïdes à d'autres traitements (chimiothérapie ou hormonothérapie) dans le cadre du cancer de la prostate, présente plusieurs atouts. En effet, les glucocorticoïdes permettent un rétrocontrôle négatif sur l'ACTH et donc une diminution de la sécrétion des androgènes surrénaliens. Les corticostéroïdes ont également une action anti-tumorale grâce aux GR. Ces GR interviennent dans la régulation de nombreuses voies de signalisation telles que l'inflammation ou l'angiogénèse. Par exemple, la dexaméthasone permet la diminution du volume tumoral en diminuant l'expression de VEGF et d'IL-8 (51). La dexaméthasone a aussi un effet anti-prolifératif en augmentant l'expression de TGF β 1. Plusieurs autres voies de signalisation sont régulées par les glucocorticoïdes (voir figure 8).

Molécules régulatrices clés	Fonction cellulaire
IκBα ^A (NFκBtranscriptionalactivity ^D)	Prolifération ^D , invasion ^D , angiogenèse ^D , métastases ^D
IL-6 ^D	Prolifération ^D
Phospho-ERK1/2 ^D	Prolifération ^D , apoptose ^A
Cycline D1	Prolifération ^D , apoptose ^A
p21 ^A	Prolifération ^D , transformation ^D
p27 ^A	Prolifération ^D , transformation ^D
Phospho-c-Myc ^D	Prolifération ^D , transformation ^D
AP-1 ^D	Prolifération ^D , transformation ^D
SGK-1 ^A	Survie ^A
p38 ^D	Prolifération ^D , transformation ^D
JNK/SAPK/MEK1,2 ^D	Prolifération ^D , transformation ^D
SRF, p53, STAT1 ^D	Prolifération ^D , transformation ^D
p15 ^A	Arrêt du cycle cellulaire ^D
p27 ^A	Arrêt du cycle cellulaire ^D
IL-8 ^D	Prolifération ^D , angiogenèse ^D
TGF-β1 ^A	Prolifération ^D
TβRII ^A	Prolifération ^D
uPA ^D	Métastases osseuses ^D
VEGF ^D	Prolifération ^D , lymphogenèse ^D , angiogenèse ^D
AR transcriptionalactivity ^D	Prolifération ^D
VDR ligand binding ^A	Apoptose ^A , prolifération ^D , invasivité ^D
15-LOX-2 ^D	Arrêt du cycle cellulaire ^D , angiogenèse ^D
OPG ^D	Survie ^D
S100P ^A	Apoptose ^D , croissance cellulaire ^A

FIGURE 9: VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUEES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE PAR L'ACTIVATION DU RECEPTEUR AUX GLUCOCORTICOÏDES (46)

La corticothérapie permet aussi une réduction de la symptomatologie avec notamment une action antalgique et une réduction de la fatigue. Plusieurs études comparant des bras chimiothérapies/hormonothérapies à des bras avec corticostéroïdes seuls, ont démontré que les glucocorticoïdes avaient une efficacité sur la diminution du PSA et une augmentation de la survie globale (52). Des études ont démontré également l'efficacité de la prise quotidienne de dexaméthasone seule avec des taux de réponse de plus de 50% sur le taux de PSA chez 27,8 à 62% des patients (voie annexe 6).

1.5.4. Corticothérapie et acétate d'abiratérone

L'acétate d'abiratérone est utilisée en association avec de la prednisone (5 mg dans le cadre du cancer de la prostate métastatique hormonosensible et 10 mg dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration) pour éviter l'effet minéralocorticoïde.

L'acétate d'abiratérone inhibe de façon sélective le CYP17A1 (17 α -hydroxylase et C17,20 lyase). Ces enzymes sont nécessaires à la synthèse des androgènes. La synthèse de désoxycorticostérone et de corticostérone est préservée et augmente respectivement de 10 et 40 fois. Cette élévation résulte en un syndrome d'hypersécrétion de minéralocorticoïdes (hypokaliémie, HTA, rétention hydrosodée) responsable par un feed-back négatif, de la réduction des niveaux d'aldostérone. L'inhibition du CYP17A1 conduit également à une réduction de la synthèse du cortisol accompagnée d'une augmentation de la synthèse du cortisol accompagnée d'une augmentation de la synthèse de désoxycorticostérone, de corticostérone et de l'ACTH, précurseur de la synthèse des stéroïdes. Enfin, l'inhibition du CYP17 entraîne une augmentation des minéralocorticoïdes de la glande surrénale.

Ces effets secondaires sont améliorés par de petites doses de corticostéroïdes comme la prednisone ou la dexaméthasone qui restaurent le rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (52–54).

Ainsi, il est aujourd'hui établi de la nécessité de la co-administration des glucocorticoïdes aux hormonothérapies de seconde génération, permettant un effet anti-tumoral et pour prévenir les effets minéralocorticoïdes. Aujourd'hui, quelques travaux (55) portent sur la posologie minimale efficace ou sur la classe de glucocorticoïdes à adopter pour permettre une meilleure efficacité anti-tumorale et sur la réduction des effets secondaires tels que les effets minéralocorticoïdes, l'hyperglycémie, la déminéralisation osseuse,...

Quelques équipes ont travaillé sur le possible intérêt de switcher la prednisone vers la dexaméthasone chez les patients progressant sous acétate d'abiratérone. En effet, il semblerait que le changement de classe de corticoïdes et avec la prise notamment de dexaméthasone toujours associée à l'acétate d'abiratérone, permettrait d'obtenir une baisse du PSA chez certains patients (56).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la réponse biologique à l'acétate d'abiratérone associée à la dexaméthasone dans une population hétérogène de patient atteint de cancer de la prostate métastatique. Divers facteurs prédictifs de cette réponse seront recherchés.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Objectifs de l'étude

2.1.1. Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de cette étude, est d'évaluer l'efficacité du traitement par l'acétate d'abiratérone associé à la dexaméthasone dans le cadre du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après au minimum un traitement antérieur par acétate d'abiratérone associé à la prednisone. Le critère de jugement principal est défini par la chute du taux de PSA > 50%.

2.1.2. Les critères de jugement secondaire :

Les objectifs secondaires sont l'étude de la chute du taux de PSA > 30%, l'étude de la survie sans progression biologique, et l'étude de la survie jusqu'au changement de ligne de traitement ou au décès.

2.2. Description de l'étude

2.2.1. Population et méthodologie

Il s'agit d'une étude de série de cas multicentrique menée dans deux hôpitaux universitaires en France : l'hôpital Saint Louis à Paris, et l'Institut Gustave Roussy à Villejuif. 77 patients ont été inclus dans l'étude. Les patients étaient tous des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm). La castration est définie par une testostéronémie ≤ 50 ng /dL. Les patients présentaient un statut de performance 0-2 à Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). L'ensemble des patients présentaient un adénocarcinome prostatique. Les patients ont été inclus entre janvier 2015 et octobre 2019. Tous les patients ont reçu au moins une ligne AA + P. Lors de la progression biologique, les patients pouvaient bénéficier soit directement

du switch AA+ P vers AA+ dexaméthasone, soit d'une autre ligne de traitement selon l'appréciation du clinicien (docétaxel, cabazitaxel ou enzalutamide) puis de la reprise de l'AA associée à la dexaméthasone ce qu'on appelle le rechallenge.

La progression biochimique était confirmée telle que définie selon les critères PCWG3 (57) : augmentation du PSA $\geq 25\%$ et PSA ≥ 2 ng/mL au-dessus du nadir et confirmé par un deuxième prélèvement 3 semaines après. Le changement de traitement avait lieu lors de la progression biologique.

Quatre comprimés (250 mg chacun) d'acétate d'abiratérone et un comprimé (0,5 mg) de dexaméthasone ont été administrés quotidiennement, en continu, en cycles de 28 jours. Tous les patients ont subi une évaluation standard qui comprenait les antécédents médicaux, un examen physique et des examens biologiques (PSA, hématologie, biochimie, bilan hépatique et bilan rénal) au départ et à des intervalles de 4 semaines. Des évaluations cliniques et biologiques ont été réalisées tous les 3 mois, ou plus tôt en cas de détérioration clinique. Une évaluation par imagerie avec TDM et scintigraphie osseuse a été réalisée tous les 6 mois, ou plus tôt en cas de progression biologique / clinique. Les critères de progression étaient les critères définis par le groupe de travail PCWG3. Les effets indésirables ont été classés selon les critères communs de toxicité pour les événements indésirables du National Cancer Institute, (CTCAE version 4.0). Le traitement a été administré jusqu'à ce que la maladie une progression ou une toxicité inacceptable s'est produite.

2.2.2. Critères d'inclusion

- Patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.
- Patients ayant reçu un traitement auparavant par AA + P

2.2.3. Critères d'exclusion

- Exposition insuffisante à l'acétate d'abiratérone + dexaméthasone (< 1 cycle).
- Données manquantes indispensables à l'analyse statistique
- Patients perdus de vue ou non suivis au long cours dans l'établissement investigateur
- Néoplasie associée ou antécédent excepté les tumeurs cutanées (hors mélanome)

2.2.4. Flow chart

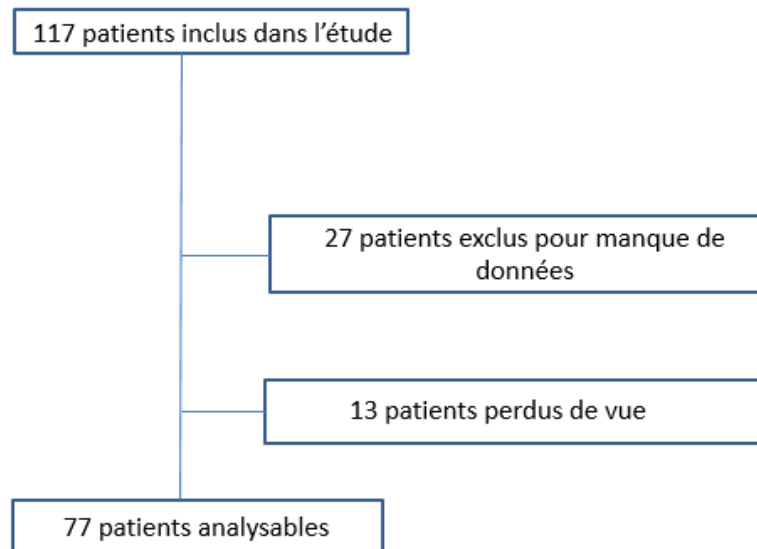


FIGURE 10: FLOW CHART DE L'ETUDE

2.3. Méthodes statistiques

Les critères d'évaluation secondaire sont la survie sans progression biologique (SSP) et la survie jusqu'au changement de ligne ou au décès.

La SSP est définie, comme le temps entre l'introduction d'AA+ Dexa et l'élévation du PSA de 25 % par rapport au nadir sous traitement, à deux dosages successifs réalisés à au moins 3 semaines d'intervalle.

Les variables ont été décrites par la moyenne (écart-type) et le pourcentage couplé à un intervalle de confiance calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson. Les groupes ont été comparés avec Khi2 ou le test exact de Fisher selon le cas. La probabilité de survie a été calculée avec la méthode de Kaplan Meier avec un intervalle de confiance à 95%. La réponse biologique attendue était supérieure à 20%, le risque alpha correspondant était unilatéral et fixé à 5% (10% bilatéral). Concernant les autres analyses, le risque alpha était bilatéral et fixé à 5%. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R 3.6 et le package de survival.

Un modèle de régression logistique a été utilisé pour une analyse multivariée expliquant la réponse biologique (chute du PSA >50%) avec les variables : « Age lors de l'introduction de la dexaméthasone », « Hormonosensibilité > 12 mois », « Nombre de

lignes avant dexaméthasone (0 si une et 1 si plus) », « Durée traitement AA+ P », « Taux du PSA à l'initiation (< 100 ou >100) ». Les résultats sont exprimés en odds ratio ajusté avec un intervalle de confiance à 95 %.

Les données manquantes n'ont pas été imputées. En cas de donnée manquante sur une variable utilisée dans une analyse le patient est exclu.

3. Résultats

3.1. Description de la population

Entre septembre 2015 et décembre 2019, 31 patients ont été traités par acétate d'abiratérone et dexaméthasone à l'hôpital Saint Louis et 86 patients l'ont été à l'institut Gustave Roussy. Sur l'ensemble de ces 117 patients, 40 ont été exclus de l'analyse pour manque de données ou perte de vue.

Sur les 77 patients analysés, 17 étaient toujours sous traitement par acétate d'abiratérone + dexaméthasone au moment du recueil de données.

Lors du diagnostic initial du cancer prostatique, l'âge médian était de 64 ans, 39/77 (37,7%) des patients présentaient une maladie métastatique d'emblée. 2 patients recevaient une corticothérapie orale au long cours, indépendamment du cancer.

Plus de 88% des patients ont présenté un temps jusqu'à la résistance à la castration supérieur à 12 mois. 64/77 (83,2%) des patients présentaient un ECOG à 0 ou 1 lors de l'introduction de la dexaméthasone. 30/77 (39%) des patients ont reçu une seule ligne de traitement (acétate d'abiratérone + prednisone) avant l'introduction de la dexaméthasone, 26/77 (33,7%) ont en reçu deux, et 21/77 (27,3%) ont en reçu trois ou plus.

L'ensemble des patients ont reçu obligatoirement l'acétate d'abiratérone associée à la prednisone. **49/77 (66,2%) des patients ont connu une baisse du PSA > 50% lors du traitement par acétate d'abiratérone + prednisone, et 57/77 (74%) une réponse supérieure à 6 mois.**

L'âge médian, lors de l'introduction d'AA+D était de 74 ans (47- 97). 64/77 (83,1%) présentaient un ECOG à 0 ou 1, ce qui est élevé pour cette population de patients métastatiques ayant connu au minimum une ligne de traitement au stade métastatique. Le taux médian du PSA à l'introduction de la D, était de 28,2 (0,5-6488) ng/mL. 68/77 (86,8%) patients présentaient des métastases osseuses, 21/77 (27,6%) patients présentaient des métastases ganglionnaires et 5/77 (6,6%) des métastases viscérales. L'ensemble des caractéristiques des patients sont résumées dans les tableaux 3, 4 et 5.

Au diagnostic initial du cancer de la prostate

N (%)

Score de Gleason	
≤ 7	33 (55,9)
8-10	26 (44,1)
<i>Données manquantes</i>	18
Age au diagnostic (médiane)	64 ans [37-83]
Anatomopathologie : adénocarcinome	77 (100)
Maladie métastatique d'emblée	39 (37,7)
Antécédent de traitement local à visée curative	49 (63,6)
- Radiothérapie prostatique	35(45,5)
- Prostatectomie	30 (39)
Traitement par corticothérapie au long cours	2 (2,6)
ECOG	
0	25 (32,5)
1	39 (50,7)
2	10 (13)
3	3 (3,8)

TABLEAU 3: CARACTERISTIQUES DES PATIENTS LORS DU DIAGNOSTIC INITIAL DU CANCER DE LA PROSTATE

Traitements médicaux avant AA + D	N(%)
SSP médiane sous AA + prednisone	533 jours
Castration Médicale	
Analogues LH-RH +/- anti-androgènes	64 (83,1)
Antagonistes LH-RH	9 (11,7)
<i>Données manquantes</i>	4 (5,2)
Castration Chirurgicale	1 (1,3)
Castration continue	54 (70,1)
Castration intermittente	23 (29,8)
Temps jusqu'à résistance à la castration	
< 12 mois	9 (11,7)
>12 mois	68 (88,3)
>36 mois	44 (57,1)
Nombres de traitements médicaux précédant AA + dexaméthasone	
1	30 (39)
2	26 (33,7)
3	7 (9,1)
4	8 (10,4)
5	2 (2,6)
6	4 (5,2)
Traitements médicaux précédant AA + dexaméthasone	
Acétate d'abiratéronne + prednisone	77 (100)
Docétaxel	32 (41,6)
Enzalutamide	26 (33,8)
Cabazitaxel	16 (20,8)

Sipuleucel-T	5 (6,5)
Cyclophosphamide	2 (2,6)
Carboplatine-VP16	2 (2,6)
Diéthylstilbestrol	1 (1,3)
Cabozantinib	1 (1,3)
Radium-223	1 (1,3)
Orteronel	1 (1,3)
Ipilimumab	1 (1,3)
PSMA-Lutetium	1 (1,3)
Protocole Zactima	1 (1,3)
Protocole CABADOC	1 (1,3)
Protocole GALAHAD	1 (1,3)
Protocole PEACE 1	1 (1,3)
Traitements médicaux précédant AA + dexaméthasone à St Louis	
Acétate d'abiratérone + prednisone	28 (100)
Enzalutamide	19 (67,9)
Docétaxel	15 (53,6)
Cyclophosphamide	2 (7,1)
Cabazitaxel	1 (3,6)
Carboplatine-VP16	1 (3,6)
Diéthylstilbestrol	1 (3,6)
Cabozantinib	1 (3,6)
Radium-223	1 (3,6)
PSMA-Lutetium	1 (3,6)
Protocole Zactima	1 (3,6)
Traitements médicaux précédant AA + dexaméthasone à l'IGR	
Acétate d'abiratérone + prednisone	49 (100)
Docétaxel	17 (34,7)
Enzalutamide	7 (14,3)
Cabazitaxel	6 (12,2)
Sipuleucel-T	5 (10,2)
Carboplatine-VP16	1 (2)
Orteronel	1 (2)
Ipilimumab	1 (2)
Protocole CABADOC	1 (2)
Protocole GALAHAD	1 (2)
Protocole PEACE 1	1 (2)
Chute du PSA > 50% sous AA + prednisone	49 (66,2)
Réponse > 6 mois sous AA+ prednisone	57 (74)

TABLEAU 4: TRAITEMENTS MEDICAUX AVANT AA + DEXAMETHASONE

Caractéristiques cliniques des patients lors de l'initiation de AA+D	N(%)
Age médian	74 [47-97]
ECOG 0 ou 1	64 (83,1%)
Médiane PSA	28,2 [0,5 - 6488]
Sites des métastases	
Os	68 (86,8)
Ganglions	21 (27,6)
Viscères (foie, poumons)	5 (6,6)
Biologie (médianes)	
Hb	12,8 [8,7-14,7]
LDH (Normales 190-400 UI/L)	200 [136-1200]
PAL (Normales 30-100 UI/L)	103 [30-1822]
Albumine	40 [17-50]

TABLEAU 5: CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS LORS DE L'INITIATION DE L'AA+ DEXAMETHASONE

3.2. Durée de traitement

La durée de traitement moyenne par AA+ prednisone était de 572 jours et la médiane de 533 jours. En ce qui concerne la durée de traitement par AA+ dexaméthasone, elle était en moyenne de 220 jours ($Q_1 = 103$, $Q_3 = 450$), soit 7.2 mois.

3.3. Taux de réponse au traitement

La proportion de patients présentant une chute du PSA > 50% est de 28,6% (IC 90% : 20,2%-38,2%, $p= 0,045$).

La proportion de patients présentant une chute du PSA > 30 % est de 36,3% (IC 90% : 27%-46%, $p= 0,0006$).

3.3.1. Chute du PSA selon le switch ou le rechallenge

Le switch représente la poursuite de l'acétate d'abiratérone chez le patient, tout en arrêtant la prednisone pour le relayer par 0,5 mg / jour de dexaméthasone.

Le rechallenge consiste à arrêter le traitement par acétate d'abiratérone + prednisone et à relayer par une autre ligne de traitement puis à réintroduire à une ligne ultérieure (à l'appréciation du clinicien), l'acétate d'abiratérone associée à la dexaméthasone (0,5mg /jour).

Les taux de chute du PSA ont été analysés pour des valeurs supérieures à 50 % et 30%. Les résultats sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

p-value =0,94	Pas de chute PSA > 50%	Chute PSA > 50%
Switch	38 (71,6%)	15 (28,4%)
Rechallenge	17 (70,8%)	7 (29,2%)

TABLEAU 6: CHUTE DU PSA > 50% SELON LE SWITCH OU LE RECHALLENGE

Le taux de chute du PSA > 50% ne diffère pas selon qu'il y ait eu un switch ou un rechallenge (28.4 % pour le switch, versus 29.2% pour le rechallenge, p= 0.94).

p-value = 0,377	Pas de chute PSA > 30%	Chute PSA > 30 %
Switch	32 (60,4 %)	21 (39,6 %)
Rechallenge	17 (70,8%)	7 (29,2%)

TABLEAU 7: CHUTE DU PSA > 30% SELON LE SWITCH OU LE RECHALLENGE

En ce qui concerne la baisse du PSA supérieure à 30%, il y a plus de répondeurs pour les patients ayant bénéficié d'un switch (39.6%) par rapport aux patients ayant bénéficié d'un rechallenge (29,2%), mais la différence n'est pas statistiquement significative.

3.3.2. Chute du PSA selon la réponse à l'acétate d'abiratérone + prednisone

p-value= 0,09	Pas de Chute PSA > 50%	Chute PSA > 50%
Non Répondeur sous AA+ prednisone	21 (84%)	4 (16 %)
Répondeur sous AA+ prednisone	32 (65,3%)	17 (34,7%)

TABLEAU 8:CHUTE DU PSA > 50% SELON LA REPONSE A L'ACETATE D'ABIRATERONE + PREDNISONE

En ce qui concerne la chute du PSA > 50%, cette baisse est plus importante chez les patients précédemment répondeurs sous AA+ prednisone où 17/77 (34.6%) patients ont connu une chute supérieure à 50% après avoir répondu sous AA+ prednisone contre 4/77 (16%) patients n'ayant pas répondu sous AA+ prednisone, la différence n'est pas statistiquement significative. A l'inverse, 32/77 (65.3%) patients n'ont pas connu de chute du PSA > 50% malgré leur réponse à AA+ prednisone (Tableau 8).

p-value = 0,3776	Pas de Chute PSA > 30%	Chute PSA > 30%
Non Répondeur sous AA+ prednisone	13 (72.2%)	5 (27.8%)
Répondeur sous AA+ prednisone	34 (60.7%)	22 (39.3%)

TABLEAU 9: CHUTE DU PSA > 30 % SELON LA REPONSE A L'ACETATE D'ABIRATERONE + PREDNISONE

Pour la chute du PSA > 30%, nous observons la même orientation, à savoir que les patients ayant répondu sous AA+ P, vont être plus nombreux à connaître une baisse du taux de PSA supérieure à 30% (Tableau 9).

3.3.3. Chute du PSA selon le positionnement de la ligne AA + dexaméthasone

p-value= 0,72	Pas de Chute PSA > 50%	Chute PSA > 50%
En 2eme ligne	21 (70 %)	9 (30%)
En 3eme ligne	20 (76,9%)	6 (23,1%)
>3eme ligne	14 (66,7%)	7 (33,3%)

TABLEAU 10: CHUTE DU PSA > 50% SELON LE POSITIONNEMENT DE LA LIGNE AA + DEXAMETHASONE

p-value= 0,1839	Pas de Chute PSA > 30%	Chute PSA > 30%
En 2eme ligne	16 (53,3%)	14 (46,7%)
En 3eme ligne	20 (76,9%)	6 (23,1%)
>3eme ligne	13 (61,9%)	8 (38,1%)

TABLEAU 11: CHUTE DU PSA > 30% SELON LE POSITIONNEMENT DE LA LIGNE AA + DEXAMETHASONE

Lorsque la dexaméthasone est introduite en 3eme ligne ou au-delà, l'efficacité sur la chute du taux de PSA > 30%, semble diminuée.

3.3.4. Taux de réponse selon le PSA lors de l'introduction AA+ dexaméthasone

p-value= 0,7539	Pas de chute PSA > 50%	Chute PSA > 50%
PSA < 10	19 (76%)	6 (24%)
PSA ≥ 10 et < 100	18 (66,7%)	9 (33,3%)
PSA >100	16 (69,6%)	7 (30,4%)

TABLEAU 12: CHUTE DU TAUX DE PSA > 50% SELON LE TAUX INITIAL DU PSA LORS DE L'INTRODUCTION AA+ DEXA

p-value= 0,4616	Pas de chute PSA > 30%	Chute PSA > 30%
PSA < 10	18 (72%)	7 (28%)
PSA ≥ 10 et < 100	15 (55,6%)	12 (44,4%)
PSA >100	14 (60,9%)	9 (39,1%)

TABLEAU 13: CHUTE DU TAUX DE PSA > 30% SELON LE TAUX INITIAL DU PSA LORS DE L'INTRODUCTION AA+ D

Le taux initial du PSA ne semble pas influencer sur la réponse biologique.

3.3.5. Taux de réponse selon le temps de résistance jusqu'à la castration

p-value = 0.11	Pas de chute du PSA > 50%	Chute PSA > 50%
Hormonosensibilité < 12 mois	4 (44.5%)	5 (55.5%)
Hormonosensibilité > 12 mois	49 (74.2%)	17 (25.8%)

TABLEAU 14: CHUTE DU PSA > 50% SELON LE TEMPS DE RESISTANCE JUSQU'A LA CASTRATION

p-value = 0,0709	Pas de chute du PSA > 30%	Chute PSA > 30%
Hormonosensibilité < 12 mois	3 (6,4%)	44 (93,6%)
Hormonosensibilité > 12 mois	6 (21,4%)	22 (78,6%)

TABLEAU 15: CHUTE DU PSA > 30% SELON LE TEMPS DE RESISTANCE JUSQU'A LA CASTRATION

Malgré un manque de puissance statistique, une hormonosensibilité inférieure à 12 mois semble en faveur d'une meilleure réponse biologique avec 5/9 (55.5%) des patients

présentant une baisse du PSA > 50% contre 17/66 (25.8%) des patients ayant présenté une hormonosensibilité > 12 mois. Les résultats sont plus proches de la significativité pour la chute du PSA > 30%.

3.3.6. Analyse multivariée

	OR	IC 95 %	p
Age lors de l'introduction de la D	0.93	0.87 - 0.99	0.05
Hormonosensibilité > 12 mois	0.36	0.07 - 1.78	0.21
Nombre de lignes avant D	0.59	0.17 - 1.99	0.39
Durée traitement AA+ P	1.00	1,00 - 1.00	0.37
PSA < 100	1.94	0.51 - 7.97	0.34
PSA > 100	1.77	0.41 - 8.18	0.44

TABLEAU 16: ANALYSE MULTIVARIEE

Une analyse multivariée a été réalisée pour permettre d'identifier un facteur prédictif à la réponse biologique après l'introduction de D. L'âge lors de l'introduction de la D, la durée de l'hormonosensibilité supérieure à 12 mois, le nombre de lignes de traitements avant AA+D, et le taux de PSA lors de l'introduction de la D ont été analysés. Seul l'âge apparaît comme un facteur prédictif d'efficacité. Plus le patient est âgé et moins il a de chance de répondre au traitement. : OR 0,93 (IC 95% : 0,87-0,99 ; p=0,05).

3.4. Survie sans progression (SSP)

La médiane de la SSP sous AA+D est de 119 jours ($Q_1 = 57$, $Q_3 = 216$), soit 3,9 mois. La médiane de la durée de traitement par AA+ D était de 220 jours ($Q_1 = 103$, $Q_3 = 450$), soit 7.2 mois.

33,9 % (IC 24,3% - 47,3%) des patients sont en vie à 6 mois et 21,5% (IC 13,5%-34,1%) à 12 mois.

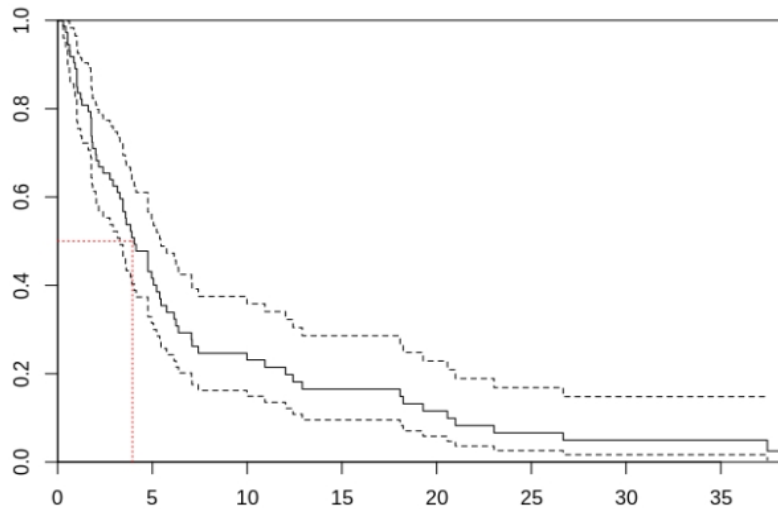


FIGURE 11: COURBE DE LA SSP (EN MOIS)

3.4.1. SSP selon switch ou rechallenge

La SSP a été comparée selon que les patients bénéficiant du switch ou du rechallenge. Il n'y a pas de différence de survie constatée : La médiane de la SSP en ce qui concerne le switch est de 4,3 mois et la médiane de la SSP pour le rechallenge est de 3 mois. Le taux de survie à 6 mois pour le switch et le rechallenge est de 34,2% (IC 22,8% - 51,1%) et de 32,8% (IC 17,9% - 59,8%) respectivement. A 12 mois, le taux de survie est de 24,8% (IC 14,9% - 41,4%) pour le switch, et de 14% (IC 4,9% - 39%) pour le rechallenge.

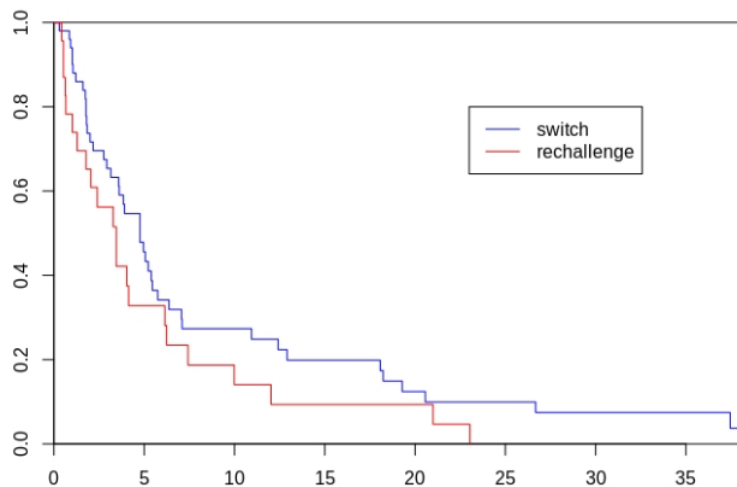


FIGURE 12: COURBE DE LA SSP SELON LE SWITCH OU LE RECHALLENGE (EN MOIS)

3.4.2. SSP selon si répondeur à AA+ prednisone

La médiane de la SSP pour les patients ayant répondu sous AA+ P (baisse de 50% du PSA) est de 119 ($Q_1 = 53 - Q_3 = 226$) jours contre 96 jours ($Q_1 = 32 - Q_3 = 164$) pour les patients n'ayant pas répondu.

Il existe une tendance à ce que les patients ayant connu une réponse sous AA+P, aient une SSP augmentée lors de l'introduction de la D. Cependant il n'existe pas de différence statistique significative. Le taux de survie à 6 mois est 28,1 % (IC 14,3% - 55,2%) pour les non répondeurs sous P, et 36,8% % (IC 24,9 %- 54,5%) pour les répondeurs. A 12 mois, 14,1% (IC 4,9% - 40%) des non répondeurs sont en vie contre 24,5 % (IC 14,4 % - 41,7%).

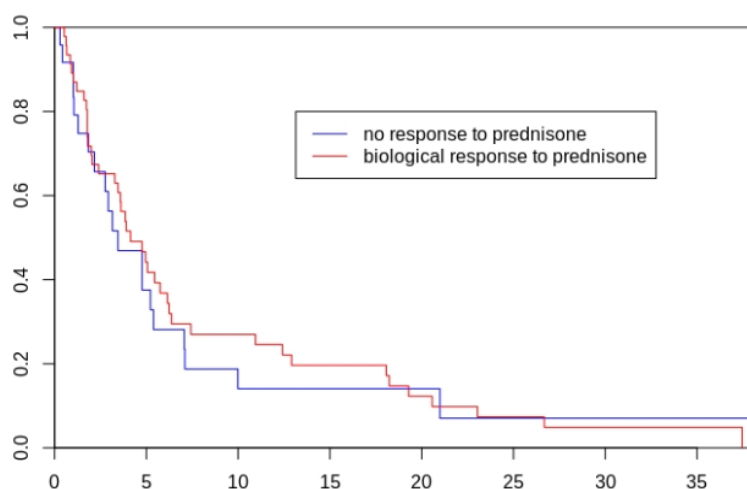


FIGURE 13: COURBES DE LA SSP SELON LA REPONSE SOUS AA+P (EN MOIS)

3.4.3. SSP selon le positionnement de la ligne AA + dexaméthasone

Introduction D	En 2 ^{eme} ligne	En 3 ^{eme} ligne	>3 ^{eme} ligne
Survie à 3 mois	75,7 % (IC 61,5 % - 93,1 %)	47,8 % (IC 31,2 % - 73,3%)	59,6 % (IC 41,4 % - 85,7%)
Survie à 6 mois	38,1 % (IC 23,6 %- 61,7 %)	29,3 % (IC 15,3 %- 56,1%)	32,5% (IC 16,9 %- 62,3%)
Survie à 12 mois	30% % (IC 16,7 % - 54 %)	14,7 % (IC 5,2 % - 41,1%)	16,2 % (IC 5,7 % - 45,6%)

TABLEAU 17: COMPARAISON DES SSP SELON POSITIONNEMENT AA+D

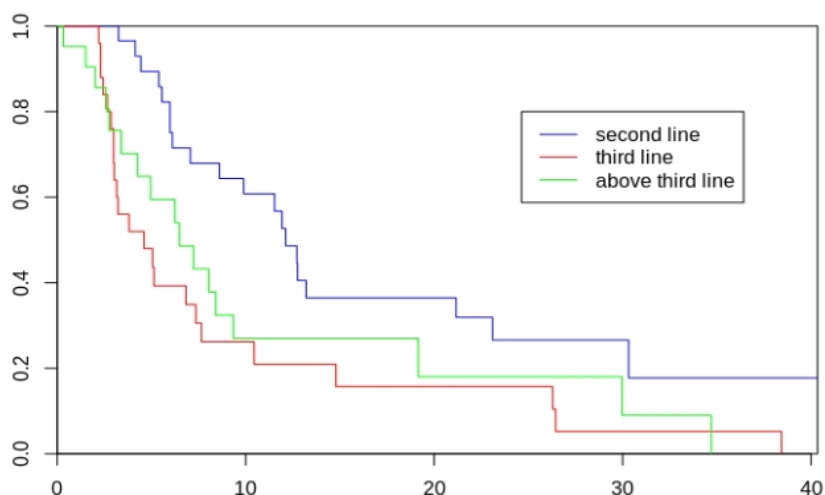


FIGURE 14: COURBES DES SSP SELON POSITIONNEMENT AA+D (EN MOIS)

Malgré le manque de significativité statistique, l'introduction d'AA+D précoce (en 2^{ème} ligne) dans le schéma de traitement, semble être bénéfique sur la survie sans progression : 75,7% des patients sont en vie à 3 mois contre 47,8% pour l'introduction en 3^{ème} ligne et 59,6% au-delà de la 3^{ème} ligne. A 12 mois, la survie est de 30% lors de l'introduction en 2^{ème} ligne versus 14,7% et 16,2% en 3^{ème} et au-delà de la 3^{ème} ligne respectivement.

En revanche, aucune différence n'est observée entre l'introduction de la D en 3^{ème} ligne ou au-delà de la 3^{ème} ligne.

3.5. Survie jusqu'au changement de ligne

La médiane du taux de survie jusqu'au changement de ligne est de 7,4 mois. A 6 mois, 32,5% (IC 16,9 %- 62,3%) des patients sont en vie et 16,2 % (IC 5,7 % - 45,6%) des patients sont toujours en vie à 12 mois.

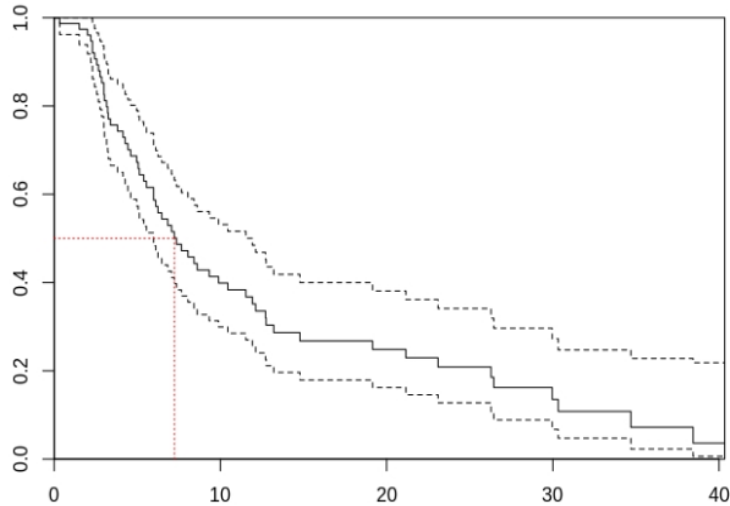


FIGURE 15: COURBE DE SURVIE JUSQU'AU CHANGEMENT DE LIGNE (EN MOIS)

3.5.1. Survie jusqu'au changement de ligne selon switch ou rechallenge

La survie jusqu'au changement de ligne ne diffère pas selon le switch ou le rechallenge. A 6 mois le taux de survie est de 60,8% (IC 48,8 %- 75,9%) et de 53,4 % (IC 35,8 %- 79,5%) respectivement. A 12 mois, 39,8 % (IC 28,1 % - 56,3%) des patients ayant bénéficié d'un switch sont en vie contre 24,3 % (IC 11,3 % - 51,9%) des patients ayant bénéficié d'un rechallenge.

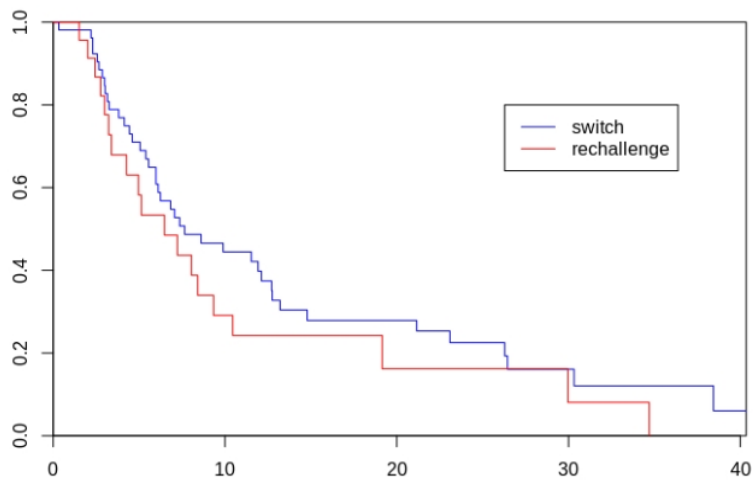


FIGURE 16: COURBE DE SURVIE JUSQU'A CHANGEMENT DE LIGNE SELON SWITCH/RECHALLENGE (EN MOIS)

3.5.2. Survie jusqu'au changement de ligne selon si répondeur à AA+ prednisone

Aucune différence de survie jusqu'au changement de ligne selon si le patient est répondeur ou non à AA+ P n'a été retrouvée.

	Répondeur à AA+P	Non répondeur à AA+P
Survie à 3 mois	81,3 % (IC 71 % - 93,1%)	87,3 % (IC 74,8 % - 100%)
Survie à 6 mois	59,6 % (IC 47,1 %- 75,5%)	55,3% (IC 38 %- 80,4%)
Survie à 12 mois	32,9 % (IC 21,7 % - 49,8%)	35,5 % (IC 19,9 % - 63,6%)

TABLEAU 18: COMPARAISON DES SURVIES JUSQU'À PROGRESSION SELON LA REPONSE A AA+P

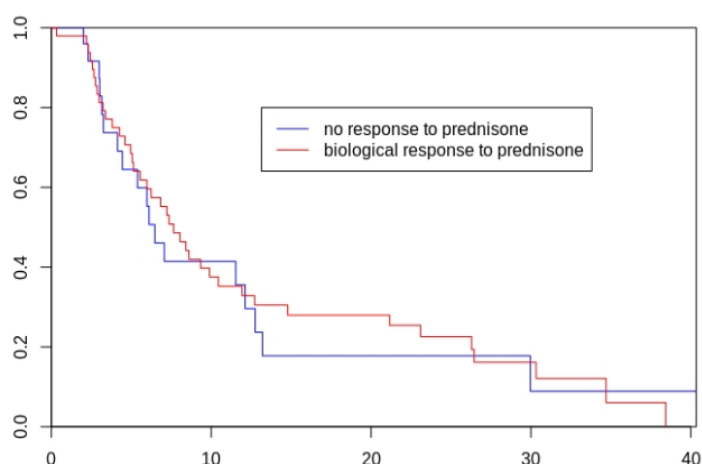


FIGURE 17: COURBES DE SURVIE JUSQU'À PROGRESSION SELON REPONSE A AA+P (EN MOIS)

3.5.3. Survie jusqu'au changement de ligne selon le positionnement de AA+D

La survie est diminuée jusqu'au changement de ligne si le positionnement de AA+D est trop tardif dans le schéma thérapeutique. Lorsque AA+D est en 2^{ème} ligne, le taux de survie est de 100% à 3 mois contre 68% en 3^{ème} ligne (IC 51,9 % - 89%) et 75,6% au-delà de la 3^{ème} ligne (IC 59,1 % - 96,7%). A 12 mois, le taux de survie est de 52,7 % (IC 36,8 % - 75,3%) en 2^{ème} ligne, 20,9 % (IC 9,3 % - 46,9%) en 3^{ème} ligne et de 27 % (IC

12,8 % - 56,9%) au-delà de la 3^{ème} ligne. Cependant aucune différence statistique n'a pu être retrouvée.

Introduction D	En 2 ^{ème} ligne	En 3 ^{ème} ligne	>3 ^{ème} ligne
Survie à 3 mois	100 % (IC 100 % - 100%)	68 % (IC 51,9 % - 89%)	75,6 % (IC 59,1% -96,7%)
Survie à 6 mois	75,1% (IC 60,7 %- 92,9%)	39,3% (IC 23,9 %- 64,4%)	59,4% (IC 41,1 %-85,9%)
Survie à 12 mois	52,7 % (IC 36,8 % - 75,3%)	20,9 % (IC 9,3 % - 46,9%)	27 % (IC 12,8 % - 56,9%)

TABLEAU 19: COMPARAISON DES SURVIES JUSQU'A PROGRESSION SELON POSITIONNEMENT D'AA+D

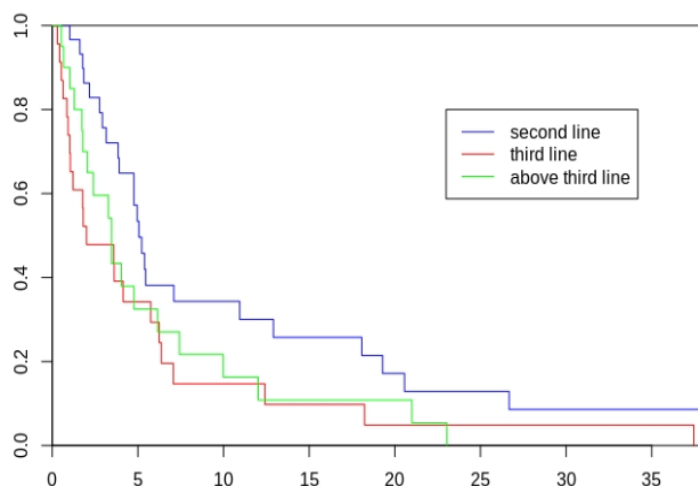


FIGURE 18: COURBES DE SURVIE JUSQU'A PROGRESSION SELON POSITIONNEMENT D'AA+D (EN MOIS)

3.6. Longs répondeurs

Dans cette étude, il y a 12 patients longs répondeurs à AA+D (réponse supérieure à 12 mois). Parmi ces 12 patients, seul 1 n'a pas présenté une hormonosensibilité supérieure à 12 mois. Tous ont présenté une réponse supérieure à 6 mois lors du traitement par AA+P, 9 patients avaient présenté une chute du taux de PSA > 30% et 8 une chute du taux du PSA > 50%.

La médiane du PSA lors de l'introduction de D est de 25,8 [1,13 – 1600]. La médiane de la SSP est de 22 mois [13-39] et la médiane de la durée de traitement est de 29 mois [21-38].

Ce qui est intéressant de noter, c'est que parmi ces 12 longs répondeurs, seuls 3 patients ont présenté une chute du PSA supérieure à 30% et 50%. Le patient dont la chute du PSA est la plus faible (15%), est celui dont la durée du traitement est la plus longue et celui dont le temps de progression de la maladie est l'un des plus longs : 24 mois.

3.7. Toxicité

Le traitement a été bien toléré, aucun patient n'a présenté de toxicité grade III/IV (CTCAE) durant l'exposition à l'acétate d'abiratérone associée à la dexaméthasone. Aucune hypokaliémie ou de symptômes liés à un syndrome minéralocorticoïdes n'ont été retrouvés. Aucune réduction de dose n'a été nécessaire.

4. Discussion

Cette étude rétrospective étudiant l'association AA+ D en situation de switch ou de rechallenge, est l'étude qui à ce jour, a inclus le plus de patients avec 77 patients analysés. L'étude de *Fenioux et al* (58), était une étude rétrospective qui a recueilli 93 patients mais seuls 48 patients ont bénéficié de AA+D après progression sous AA+P. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Une deuxième étude rétrospective menée par *Roviello et al* (59), a inclus 36 patients qui avaient tous bénéficié d'au minimum 3 lignes de traitement en phase métastatique. Le critère de jugement principal était la réponse biologique avec la chute du PSA > 50%. L'étude de *Lorente et al* en 2014 (60), la première sur ce sujet, avait recueilli 30 patients qui progressaient sous AA+P, et le critère de jugement principal était la baisse du taux de PSA > 50%. A ce jour, une seule étude prospective de phase II a été réalisée, il s'agit de l'étude SWITCH de *Romero-Laorden et al* (61) où 21 patients en progression biologique ou radiologique en pré ou post docétaxel ont bénéficié d'AA+D. Tous ces patients avaient tous reçus au minimum 3 mois de traitement par AA+P. Leur critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une chute du PSA > 30% après 6 semaines de traitement par AA+D.

Notre étude a permis de confirmer l'efficacité et l'intérêt de l'association AA+ D chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et en progression après AA+ P. La durée de traitement par AA+ dexaméthasone était en moyenne de 220 jours, soit 7 mois environ. Dans cette étude, nous avons confirmé les résultats des précédentes études concernant la proportion de patients ayant une baisse du taux de PSA > 50% : 28,6% (IC 90% : 20,2%-38,2%, p= 0,045). La proportion de patients présentant une chute du PSA > 30 % est de 36,3% (IC 90% : 27%-46%, p= 0,0006). Dans l'étude de *Fenioux et al*, 27 % (13/48) des patients présentent une chute du PSA > 50%, dans l'étude de *Roviello et al*, seulement 11% des patients présentent une chute du PSA > 50% et 34.6% des patients dans l'étude de *Romero-Laorden et al*. Dans l'étude de Lorente et al, 20% des patients ont connu une baisse du PSA > 50%. Nous avons également comparé le switch (le changement de la P vers la dexaméthasone tout en maintenant l'acétate d'abiratérone) versus le rechallenge (introduction AA+D après plusieurs lignes de traitements selon l'appréciation du clinicien).

L'étude n'a pas permis de montrer une différence d'efficacité entre ces deux méthodes. En revanche, pour une diminution du PSA > 30%, il semblerait avoir une efficacité plus importante pour le switch mais les résultats ne sont pas significatifs.

Il semblerait que l'efficacité de AA+ D soit plus importante chez les patients ayant auparavant répondu sous AA+P, mais une nouvelle fois l'étude manque de puissance. Lorsque la dexaméthasone est introduite en 3eme ligne ou au-delà, l'efficacité semble diminuée. Dans l'étude de *Roviello et al*, les auteurs avaient démontré qu'un positionnement en 5eme ligne de l'acétate d'abiraterone + D était associé à une diminution de l'efficacité. Dans l'étude de *Romero-Laorden et al*, 41% des patients ayant eu du docétaxel avant AA+D ont eu une baisse du PSA > 50% contre 21.4% n'en ayant pas eu. Le taux initial de PSA lors de l'introduction de la D, ne semble pas influencer sur la réponse biologique.

Malgré un manque de puissance statistique, une hormonosensibilité inférieure à 12 mois est en faveur d'une meilleure réponse biologique.

L'analyse multivariée a retrouvé seulement l'âge (un âge jeune est prédictif d'une meilleure efficacité) comme possible facteur prédictif d'efficacité, mais une étude prospective et avec plus de patients est nécessaire. Dans une précédente étude étudiant l'utilisation seule de la dexaméthasone dans le CPRCm, l'âge jeune avait été retrouvé comme étant un facteur prédictif d'efficacité (62). Dans notre étude, la médiane de la SSP sous AA+D est de 119 jours, soit 3,9 mois. Cette SSP est inférieure à celle retrouvée dans l'étude de *Fenioux et al*, qui était de 10,35 mois, et inférieure également à celle de *Romero et al*, où la médiane de la SSP est de 5.3 mois, mais supérieure à celle de l'étude de *Roviello et al*, avec 10,8 semaines. Il est important de souligner que contrairement à notre étude, dans l'étude de *Fenioux et al*, les patients bénéficiaient directement du switch vers la D, et dans l'étude de *Roviello et al*, les patients devaient avoir bénéficié d'au minimum de trois lignes de traitement. Dans l'étude SWITCH, étude de phase II, la survie globale lors de l'introduction d'AA+ D était de 20,9 mois (IC95% : 10,0-31,7).

Le switch ou le rechallenge n'ont pas d'impact sur la SSP. En revanche, les patients ayant répondu à AA+P, auraient une SSP augmentée.

L'introduction précoce d'AA+D dans le schéma de traitement aurait un effet bénéfique sur la survie.

L'étude de *Fenioux et al*, a permis de retrouver trois facteurs pronostiques et qui étaient significativement associés à une SSP plus longue: longue durée de sensibilité aux

hormones (≥ 5 ans; SSP médiane 16,62 vs 4,17 mois, HR 0,30, IC 90% : 0,16- 0,56); faible taux de PSA au moment du changement (<50 ng / mL; SSP médiane 15,21 vs 3,86 mois, HR 0,33, IC 90% : 0,18-0,60); et court délai de progression du PSA sur AA + P (<6 mois; médiane SSP 28,02 vs 6,65 mois, HR 0,41 (IC 90% 0,21-0,81). Dans l'analyse multivariée de l'étude de Fenioux, la durée de sensibilité hormonale et le taux de PSA étaient des facteurs pronostiques indépendants. *Fenioux et al*, ont établi trois scores de risque: risque faible, avec deux facteurs pronostiques favorables (taux de PSA < 50 ng/mL au moment du switch et durée de sensibilité hormonale ≥ 5 ans); risque intermédiaire, avec un facteur pronostique défavorable (taux de PSA ≥ 50 ng / mL au moment du switch et durée de sensibilité hormonale ≥ 5 ans ou niveau de PSA < 50 ng/mL au moment du switch et durée de sensibilité hormonale <5 ans); et un risque élevé, avec deux facteurs pronostiques défavorables (taux de PSA ≥ 50 ng / ml au moment du switch et durée de sensibilité hormonale <5 ans). Les courbes de SSP diffèrent significativement selon ces 3 scores.

A noter que nous avons identifié dans notre étude 12 patients longs répondeurs à AA+D (réponse supérieure à 12 mois). Une longue réponse ne semble pas être corrélée à une réponse biologique importante : seuls 3 patients longs répondeurs ont connu une baisse de leur PSA $> 50\%$ lors de l'introduction de la D. Le patient dont la chute du PSA est la plus faible (15%), est celui dont la durée du traitement est la plus longue et celui dont le temps de progression de la maladie est l'un des plus longs : 24 mois. Dans l'étude de *Fenioux et al*, 5 patients qui présentaient une résistance primaire sous AA+P (réponse inférieure à 6 mois), ont connu une SSP > 10 mois sous AA+D. Dans l'étude SWITCH, la baisse du PSA $>50\%$ a été retrouvée chez 41,7% des patients ayant répondu sous AA+P, et chez 21,4% des patients n'ayant pas répondu antérieurement à AA+P.

Il est important de souligner que l'association AA+D a été bien tolérée, aucun patient n'a présenté de toxicité grade III/IV durant l'exposition à l'acétate d'abiratérone associée à la dexaméthasone. Cette bonne tolérance de la dexaméthasone a été retrouvée dans l'ensemble des études.

Antérieurement à ces différentes études décrites, une précédente étude de phase II (55,63), avait étudié la tolérance de différents glucocorticoïdes associés à l'acétate d'abiratérone : chaque patient recevait 1000 mg par jour de AA, avec soit 5 mg x 2/jour de prednisone, ou 5 mg de prednisone /jour, ou 2,5 mg x 2/ jour de prednisone ou 0,5 mg/jour de dexaméthasone. Le critère de jugement principal était la non survenue de

syndrome d'excès en minéralocorticoïdes durant les 6 premiers cycles de traitement (24 semaines). Le critère d'évaluation principal (IC à 95% exclu un excès de 50% de minéralocorticoïdes) a été atteint pour le groupe AA + P 5mg x 2 et le groupe AA+D tandis que les deux autres groupes n'ont pas atteint le seuil. Cependant plus de cas d'insulinorésistance, une augmentation de masse grasse et une déminéralisation osseuse plus importante ont été retrouvés dans le groupe dexaméthasone.

En 2015, un essai randomisé de phase II (64) avait comparé l'efficacité de la prise seule de prednisone à la dose standard de 5 mg/jour et la prise seule de dexaméthasone à la dose de 0,5 mg / jour chez des patients suivis pour CPRCm et naïfs de chimiothérapie. Trente-six patients ont été randomisés dans le groupe prednisone et 39 patients ont reçu de la dexaméthasone. Parmi les données d'efficacité, les taux de réponse PSA étaient respectivement de 47% contre 24% pour D et P ($p = 0,05$). Le délai médian de progression du PSA était de 9,7 mois avec le traitement par dexaméthasone contre 5,1 mois pour le traitement par prednisone. De plus, les auteurs ont proposé un crossover lors de la progression du PSA en passant de la P à la D chez 23 patients. 7 des 19 cas évaluables (37%) avaient une chute du PSA confirmée lors de l'introduction de D.

L'ensemble de ces études démontrent l'intérêt et l'activité anti-tumorale de la dexaméthasone dans le cancer prostatique résistant à la castration. Cependant les mécanismes d'action sont à ce jour peu connus.

Les mécanismes de résistance à l'acétate d'abiratéron sont nombreux. Un des mécanismes de résistance du CPRCm est l'amplification du gène du récepteur aux androgènes (RA) qui est fréquemment observé après un traitement hormonal (65). Une équipe a étudié le nombre de copies du gène du RA au niveau plasmatique chez des patients en progression sous enzalutamide ou AA. Les auteurs ont retrouvé une augmentation du nombre de copies du gène du RA au niveau plasmatique, chez les patients réfractaires, et cette augmentation était corrélée à une diminution de la survie globale (66). Des auteurs ont également démontré, qu'un traitement par AA entraînait une augmentation de l'expression du gène de CYP17A1 au niveau intra-tumoral (65). Un autre mécanisme de résistance est la formation de variants du récepteur aux androgènes suite à l'épissage alternatif. , A ce jour plus d'une vingtaine de variants ont été décrits (67). Le plus connu est le variant 7 (AR-V7), qui est régulé de manière positive et induit par l'inhibition de la voie des anti-androgènes. L'augmentation de son expression est responsable d'une résistance à l'AA (65).

Il existe également des mutations au niveau du gène codant pour AR, qui apparaissent durant les traitements par hormonothérapie de première génération et seconde génération (68). Plus d'une centaine ont été décrites (69). Ces mutations sont situées au niveau du site de fixation du ligand du RA. Il s'agit essentiellement des mutations gains de fonction ayant pour conséquence l'activation du RA par des androgènes, des glucocorticoïdes, ou des œstrogènes. L'inhibition de CYP17 a pour conséquence une augmentation de la synthèse de progestérone, qui va permettre la sélection de la mutation T878A. Cette mutation confère au RA, une plus grande sensibilité aux œstrogènes et la progestérone. Une autre mutation a été décrite, et cette mutation résulte de l'activation du RA par les glucocorticoïdes. Cette mutation est la mutation L702H, qui a été rapportée chez des patients traités par AA en concomitance avec de la prednisone ou de la dexaméthasone. L702H est une mutation qui peut entraîner une activation du RA par les glucocorticoïdes. La mutation L702H est associée à une résistance primaire à l'abiratérone. Une étude a démontré que les mutations ponctuelles L702H et T878A étaient associées à une mauvaise réponse aux traitements par l'abiratérone et l'enzalutamide (70).

D'autres voies de résistance aux RA sont connues : l'activation de d'autres voies de signalisation oncologique, la différenciation tissulaire prostatique en carcinome à petites cellules et l'activation de checkpoint immunitaires comme PD1 et PD-L1 (65). Une autre mutation, H875Y, est activée par les glucocorticoïdes (71).

Pour contrecarrer la résistance à l'acétate d'abiratérone, le changement de glucocorticoïdes est donc l'une des options thérapeutiques. Les hypothèses pouvant expliquer l'efficacité de la dexaméthasone sont regroupées en quatre catégories :

- Les différences pharmacocinétiques entre les différents corticostéroïdes :

Les différences pharmacocinétiques entre la dexaméthasone et la prednisolone pourraient expliquer les mécanismes. La demi-vie de la dexaméthasone est plus longue, ce qui peut produire une suppression plus efficace de l'ACTH et une activité antitumorale

plus élevée que la prednisolone. On pense que la dexaméthasone est un agent plus puissant que la prednisolone en raison de son activité glucocorticoïde plus forte et de son activité minéralocorticoïde plus faible (72,73).

- L'activation du récepteur des glucocorticoïdes (GR) et / ou du récepteur des minéralocorticoïdes (MR) :

Les différences d'activation des récepteurs minéralocorticoïdes (RM) entre la prednisolone et la dexaméthasone pourraient également affecter l'efficacité, même si seules quelques études ont étudié le rôle des RM dans le CPRCm. La résistance aux glucocorticoïdes qui se produit une fois que le RM est activé pourrait être contrée par un switch à la dexaméthasone, qui a moins d'affinité pour le récepteur minéralocorticoïde (74). Le RM est exprimé dans les cellules tumorales de la prostate indépendamment du RA et semble être contrôlé par des cytokines inflammatoires, qui à leur tour sont impliquées dans la progression du cancer de la prostate. On pense que les modifications de l'expression du RM, résultant des cytokines inflammatoires, sont impliquées dans la cancérogenèse du cancer de la prostate (72).

L'activation de différents récepteurs des glucocorticoïdes (GR) entre la prednisone et la dexaméthasone peut expliquer l'efficacité du changement de glucocorticoïdes (72). Le rôle des glucocorticoïdes et du récepteur des glucocorticoïdes (GR) dans le cancer de la prostate est complexe car les glucocorticoïdes peuvent être à la fois bénéfiques et nocifs. Cependant, dans le CPRCm où les traitements anti-androgéniques sont utilisés pour antagoniser la signalisation AR, la régulation positive et l'activation du GR peuvent être un autre mécanisme cliniquement pertinent de résistance aux thérapies qui ciblent l'axe de signalisation AR. Le RA et le GR sont tous deux membres de la même classe de récepteurs nucléaires de stéroïdes, partagent des structures et des mécanismes d'action communs. Au fur et à mesure que les patients progressent au niveau tumoral, la dépendance à la signalisation directe du RA est contournée en raison d'une puissante inhibition des récepteurs, ce qui provoque une activation ultérieure du GR. Le GR activé est alors capable de se lier aux ARE nucléaires et de réguler un sous-ensemble de gènes cibles du RA qui favorisent la survie cellulaire et la progression tumorale. Différentes études soutiennent l'hypothèse que l'activation et la régulation positive de GR, secondaires à l'antagonisme du RA, est un mécanisme de résistance potentiel aux

thérapies ciblant l'axe du RA (70,75). Au fur et à mesure que les patients progressent vers le CPRCm, la prednisolone est capable d'activer davantage le GR, qui peut s'inverser avec un switch à la dexaméthasone, qui a une affinité plus faible pour le GR.

Des différences dans l'activation du GR entre la dexaméthasone et la prednisolone pourraient également être responsables de ce phénomène. L'expression de GR a été significativement augmentée chez les patients atteints de cancer de la prostate qui ont été exposés à une privation d'androgènes. Le RA et le GR, qui sont tous deux membres des récepteurs nucléaires des stéroïdes, partagent des structures, des mécanismes d'action et plusieurs cibles transcriptionnelles communs. En raison de l'inhibition du RA, la signalisation du RA est contournée via le GR activé, qui se lie aux éléments de réponse nucléaire aux androgènes et régule les gènes cibles du RA.

- Mutation du RA par certains glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes peuvent activer des mutations des RA comme nous l'avons décrit précédemment avec la mutation L702H, et ainsi promouvoir une prolifération cellulaire tumorale indépendante de la voie des androgènes. La résistance survient secondaire à l'émergence de mutations ponctuelles somatiques AR qui sont activées par la prednisone mais pas par la dexaméthasone (76). Le changement de la prednisone vers la dexaméthasone permettrait d'arrêter l'activation de la mutation L702H, il s'agit d'une hypothèse.

- Diminution de l'inflammation :

Les glucocorticoïdes ont un effet anti-angiogénique et anti-inflammatoire sur le cancer de la prostate en modulant les facteurs de transcription, les facteurs de croissance cellulaire et les cytokines, ce qui peut également contribuer aux différences d'activité antitumorale. La dexaméthasone a un effet anti-angiogénique sur le cancer de la prostate, qui est médié par l'activation de la signalisation médiée par GR, conduisant à une réduction de

l'IL-6, IL-8 et de l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire. L'IL-6 est connue pour stimuler la croissance des cellules cancéreuses de la prostate par le biais des GR d'une manière indépendante des androgènes et il a été démontré qu'elle active le RA par une voie dépendante de STAT3. En ce qui concerne la dexaméthasone, elle permet l'inhibition de la croissance tumorale en agissant sur la voie de l'interleukine IL-6 (77,78).

Malgré ces hypothèses, l'efficacité du changement de corticoïdes reste mal comprise. Une des autres hypothèses serait la voie de la pharmacogénétique. La prednisone et la dexaméthasone sont substrats tous les deux des cytochromes CYP3A4 et CYP3A5, ainsi que de la P-gp. La dexaméthasone est également inductrice du cytochrome CYP2C9. A ce jour, aucun polymorphisme expliquant la variabilité de réponse à ces glucocorticoïdes n'a été décrit.

De nombreuses interrogations restent à éclaircir. Quelle est la meilleure posologie de dexaméthasone à utiliser ? En effet, l'ensemble des études ont utilisé la posologie de 0,5mg/j d'après l'étude de Lorente (60), or 0,5 mg de dexaméthasone n'est pas équivalent à 10 mg de prednisone. Il faudrait utiliser 1,5 mg de dexaméthasone par jour pour être en équivalence de dose.

L'autre question est de savoir à quel moment le switch doit être réalisé : lors de la progression biologique seulement ou également lors de la progression radiologique ou clinique ? De plus les patients très symptomatiques peuvent-ils bénéficier de ce switch ? Enfin, quelle est la stratégie optimale dans le schéma thérapeutique : introduire la dexaméthasone directement après la progression sous AA ou garder cette option thérapeutique lorsque l'ensemble des traitements autorisés ont été utilisés avec le risque de développer des résistances aux corticoïdes ?

A ce jour, les études n'ont pas réussi à déterminer quels seraient les groupes de patients chez qui ce changement de corticoïdes serait le plus bénéfique. Une longue hormonosensibilité, un âge jeune, une introduction précoce de la dexaméthasone dans le schéma thérapeutique, ainsi qu'une précédente réponse à AA+P, seraient des facteurs prédictifs d'efficacité au switch. Mais des études prospectives et incluant plus de patients sont nécessaires. Il pourrait être intéressant de mener des études comparant un bras AA+D à un autre groupe bénéficiant d'un autre traitement comme notamment une étude comparant AA+P avec AA+D ?

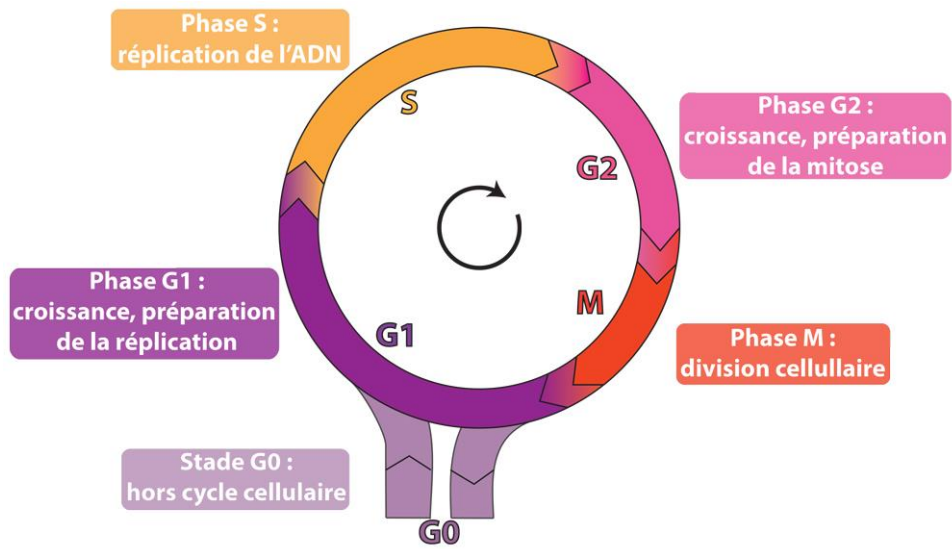
5. Conclusion

Nous avons démontré et confirmé dans cette étude que le changement de corticoïde associé à l'acétate d'abiratérone était efficace. Près de 28% de patients ont connu une baisse du PSA > 50%. La médiane de survie sans progression était de 3,9 mois. Un âge jeune, une introduction précoce de la dexaméthasone dans le schéma de traitement et une réponse précédente à l'acétate d'abiratérone associé à la prednisone, semblent être prédictifs d'une efficacité du changement de corticoïdes, mais le manque de puissance de l'étude ne nous permet pas de le certifier. Il faut souligner, que le changement de la prednisone par la dexaméthasone, permet d'obtenir une stabilisation de la maladie chez certains patients avec des réponses prolongées. La tolérance est très bonne et il s'agit d'une option thérapeutique peu coûteuse.

Les mécanismes expliquant la réponse tumorale lors de l'introduction de la dexaméthasone ne restent pas totalement compris. Des études prospectives randomisées et incluant un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour mieux identifier les potentiels répondeurs, mieux optimiser la séquence thérapeutique, et mieux connaître les mécanismes biologiques. L'étude de biomarqueurs tels qu'AR-V7 ou la mutation L702H sont des pistes à envisager. Il peut être envisagé également une étude randomisée comparant AA+P et AA+D.

Annexes

Annexe 1 : Cycle cellulaire



Source 1 : https://mbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction

Annexe 2 : Les différents analogues LHRH en France

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Mode d'injection et rythme	Galénique	SMR	ASMR	Prix ampoule (euros)
Triptoréline	Decapeptyl	3	IM, mensuel	PS	Important	V	134,44
Triptoréline	Decapeptyl	11,25	IM, trimestriel	PS	Important	V	376,15
Triptoréline	Decapeptyl	22,5	IM, semestriel	PS	Important	V	715,44
Buséreléline	Bigonist	6,3	SC, bimensuel	Implant	Important	V	285,30
Leuproréline	Enantone	3,75	SC, IM, mensuel	PS	Important	V	137,32
Leuproréline	Enantone	11,25	SC, IM, trimestriel	Microsphères	Important	V	376,15
Leuproréline	Enantone	30	SC, semestriel	PS	Important	V	715,44
Leuproréline	Eligard	7,5	SC mensuel	PS	Important	V	123,89
Leuproréline	Eligard	22,5	SC trimestriel	PS	Important	V	332,96
Leuproréline	Eligard	45	SC, semestriel	PS	Important	V	632,55
Goséréline	Zoladex	3,6	SC, mensuel	Implant	Important	II	138,62
Goséréline	Zoladex	10,8	SC, trimestriel	Implant	Important	CaP localement évolué II CaP localement évolué	380,13

PS : poudre et solvant pour suspension injectable ; IM : intramusculaire ; SC : sous-cutanée ; DCI : dénomination commune internationale ; CaP : cancer de la prostate.

Source 2 : Bastide C, et al ; 2013.

Annexe 3 : RCP de l'acétate d'abiratérone

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZYTIGA 250 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiratérone. Excipients à effet notable

Chaque comprimé contient 189 mg de lactose et 6,8 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés ovales, blancs à blanc cassé (15,9 mm de long x 9,5 mm de large), avec AA250 gravé sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans :

- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1)
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être prescrit par un professionnel de santé habilité. Posologie

La dose recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne

et ne doit pas être administrée avec de la nourriture (voir ci-dessous « Mode d'administration »). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratérone (voir rubriques 4.5 et 5.2).

ZYTIGA doit être pris avec de faibles doses de prednisone ou de prednisolone. La dose quotidienne recommandée de prednisone ou de prednisolone est de 10 mg.

La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et ensuite tous les mois. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement.

Cependant, les patients ayant un risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement et ensuite tous les mois (voir rubrique 4.4).

Chez les patients ayant une hypokaliémie pré-existante ou ayant développé une hypokaliémie au cours du traitement par ZYTIGA, le maintien de la kaliémie à un taux $\geq 4,0$ mM doit être envisagé.

Chez les patients qui développent des toxicités de Grade ≥ 3 incluant hypertension artérielle, hypokaliémie, œdème et autres troubles d'origine non minéralocorticoïde, le traitement doit être interrompu et une prise en charge médicale appropriée instaurée. Le traitement par ZYTIGA ne doit pas être réintroduit tant que les symptômes de toxicité n'ont pas régressé au Grade 1 ou à l'état initial. En cas d'oubli d'une dose quotidienne de ZYTIGA, de prednisone ou de prednisolone, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle.

Hépatotoxicité

Chez les patients développant une hépatotoxicité au cours du traitement (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT] ou augmentation de l'aspartate aminotransférase [ASAT] de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement doit être interrompu immédiatement (voir rubrique 4.4). Après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales, la reprise du traitement peut être effectuée à une dose réduite de 500 mg (deux comprimés) une fois par jour. Chez les patients pour qui le traitement a été réintroduit, les taux de transaminases sériques doivent être surveillés au minimum toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois et ensuite tous les mois. Si l'hépatotoxicité réapparaît à la dose réduite de 500 mg par jour, le traitement doit être arrêté.

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT ou ASAT 20 fois supérieurs à la LSN) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté et ne doit pas être réintroduit chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère préexistante, Classe A de Child-Pugh.

En cas d'insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh), on observe une augmentation de l'exposition systémique à l'abiratéronne d'environ quatre fois suite à l'administration de 1 000 mg en dose unique d'acétate d'abiratéronne (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité clinique suite à l'administration de doses répétées d'acétate d'abiratéronne chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C). Aucun ajustement posologique ne peut être prévu. L'utilisation de ZYTIGA doit être évaluée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, chez lesquels le bénéfice doit être nettement supérieur au risque potentiel (voir les rubriques 4.2 et 5.2). ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). Cependant, il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients présentant à la fois un cancer de la prostate et une insuffisance rénale sévère. La prudence est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation de ZYTIGA dans la population pédiatrique n'est pas justifiée.

Mode d'administration ZYTIGA est à usage oral.

Les comprimés doivent être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins une heure après avoir pris les comprimés. Ceux-ci doivent être avalés en entier avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère [Classe C de Child-Pugh (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)].

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypertension artérielle, hypokaliémie, rétention hydrique et insuffisance cardiaque dues à un excès de minéralocorticoïdes

ZYTIGA peut entraîner une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique (voir rubrique 4.8) en raison de l'augmentation du taux de minéralocorticoïdes secondaire à l'inhibition du CYP17 (voir rubrique 5.1). L'administration concomitante d'un corticoïde réduit la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), entraînant une baisse de l'incidence et de la gravité de ces effets indésirables. La prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une augmentation de la pression artérielle, par une hypokaliémie (par exemple, ceux traités par des glucosides cardiotoniques), ou par une rétention hydrique (par exemple, ceux présentant une insuffisance cardiaque), un angor sévère ou instable, un infarctus récent ou une arythmie ventriculaire et ceux avec une insuffisance rénale sévère.

ZYTIGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire. Les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'un infarctus du myocarde ou des événements thrombotiques artériels dans les 6 mois précédents, un angor sévère ou instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV (étude 301) selon la New York Heart Association (NYHA) ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV (étude 302) ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque (FEVG) < 50 % ont été exclus des études de phase 3 menées avec ZYTIGA. Dans l'étude 302, les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques nécessitant un traitement médical ont été exclus. La sécurité d'emploi chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50% ou atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA (dans l'étude 301) ou d'insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la NYHA (dans l'étude 302) n'a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Avant de traiter les patients ayant un risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive (par exemple antécédent d'insuffisance cardiaque, hypertension artérielle non contrôlée, ou troubles cardiaques comme une cardiopathie ischémique), il faut envisager la réalisation d'un bilan cardiaque (par exemple une échographie cardiaque). Avant le traitement par ZYTIGA, l'insuffisance cardiaque doit être traitée et la fonction cardiaque optimisée. Toute hypertension artérielle, hypokaliémie et rétention hydrique doit être corrigée et contrôlée. Pendant le traitement, la pression artérielle, la kaliémie, la rétention hydrique (prise de poids, œdèmes périphériques), et autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les 2 semaines pendant 3 mois et ensuite tous les mois et les anomalies doivent être corrigées. Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients présentant une hypokaliémie au cours du traitement par ZYTIGA. Évaluez la fonction cardiaque, instaurez une prise en charge appropriée et envisagez l'arrêt de ce traitement en cas de détérioration cliniquement significative de la fonction cardiaque (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité et insuffisance hépatique

Des élévations marquées du taux d'enzymes hépatiques entraînant l'arrêt du traitement ou une modification de la dose sont survenues lors des études cliniques contrôlées (voir rubrique 4.8). Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois. En cas d'apparition de symptômes cliniques ou de signes révélant le développement d'une hépatotoxicité, les transaminases sériques doivent être dosées immédiatement. Si au cours du traitement les ALAT ou ASAT augmentent de plus de 5 fois par rapport à la LSN, le traitement doit être immédiatement interrompu et les fonctions hépatiques étroitement surveillées.

La reprise du traitement pourra se faire uniquement après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales et à doses réduites (voir rubrique 4.2).

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère, (ALAT ou ASAT 20 fois supérieurs à la LSN) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci devra être arrêté et ne sera pas réintroduit chez ces patients.

Les patients présentant une hépatite virale active ou symptomatique ont été exclus des essais cliniques ; il n'y a donc pas de données relatives à l'utilisation de ZYTIGA dans cette population.

Il n'y a aucune donnée clinique de sécurité et d'efficacité concernant l'administration de doses multiples d'acétate d'abiratéronne chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Classe B ou C de Child-Pugh). L'utilisation de ZYTIGA doit être évaluée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, chez lesquels le bénéfice doit être nettement

supérieur au risque potentiel (voir les rubriques 4.2 et 5.2). ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

De rares cas d'insuffisance hépatique aigüe et d'hépatite fulminante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.8).

Sevrage des corticoïdes et prise en charge des situations de stress

La prudence est recommandée et une surveillance de l'insuffisance corticosurrénale doit être mise en place en cas d'arrêt de l'administration de la prednisone ou de la prednisolone. En cas de poursuite de l'administration de ZYTIGA après sevrage des corticoïdes, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler les symptômes d'un surdosage en minéralocorticoïdes (voir les informations ci-dessus).

Chez les patients sous prednisone ou prednisolone sujets à un stress inhabituel, une augmentation de la dose de corticoïdes avant, pendant et après la période de stress peut être indiquée.

Densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse peut survenir chez les hommes avec un cancer métastatique avancé de la prostate (cancer de la prostate résistant à la castration). L'utilisation de ZYTIGA en association avec un glucocorticoïde peut augmenter cet effet.

Utilisation précédente de kétoconazole

Des taux de réponse plus faibles peuvent être attendus chez les patients qui ont été traités précédemment par du kétoconazole pour leur cancer de la prostate.

Hyperglycémie

L'utilisation de glucocorticoïdes pouvant augmenter l'hyperglycémie, la glycémie doit être fréquemment contrôlée chez les patients diabétiques.

Utilisation avec une chimiothérapie

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de ZYTIGA avec une chimiothérapie par agent cytotoxique n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Intolérance aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints d'affections héréditaires rares telles que l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient notamment plus de 1 mmol (soit 27,2 mg) de sodium par dose de quatre comprimés. Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

Risques potentiels

Une anémie et un dysfonctionnement sexuel peuvent apparaître chez les hommes souffrant d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, y compris ceux traités par ZYTIGA.

Effets musculo-squelettiques

Des cas de myopathies ont été rapportés chez des patients traités par ZYTIGA. Certains patients avaient une rhabdomyolyse avec une insuffisance rénale. La plupart des cas se sont développés au cours du premier mois de traitement ; les patients se sont rétablis après l'arrêt de ZYTIGA. La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des médicaments connus pour être associés à une myopathie/rhabdomyolyse.

Interactions avec d'autres médicaments

En raison du risque de diminution de l'exposition à l'abiratéron, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités au cours du traitement, à moins qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets de la nourriture sur l'acétate d'abiratéron

L'administration avec la nourriture augmente de façon significative l'absorption de l'acétate d'abiratéron. L'efficacité et la sécurité d'emploi lorsqu'il est administré avec de la nourriture n'ayant pas été établies, ce médicament ne doit pas être pris avec de la nourriture (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Effet potentiel d'autres médicaments sur l'exposition à l'abiratéron

Dans une étude pharmacocinétique clinique d'interaction chez des sujets sains pré-traités avec de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, à la dose de 600 mg par jour pendant 6 jours, suivie d'une dose unique de 1000 mg d'acétate d'abiratéron, l'ASC_∞ plasmatique moyenne de l'abiratéron était diminuée de 55%.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, le phénobarbital, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) sont à éviter au cours du traitement, à moins qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique.

Dans une autre étude pharmacocinétique clinique d'interaction chez des sujets sains, l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'abiratéron.

Effet potentiel sur l'exposition d'autres médicaments

L'abiratéron est un inhibiteur des enzymes hépatiques CYP2D6 et CYP2C8 métabolisant les médicaments. Dans une étude visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratéron (plus prednisone) sur une dose unique de dextrométhorphan comme substrat du CYP2D6, l'exposition systémique (ASC) du dextrométhorphan a été augmentée d'environ 2,9 fois. Une augmentation de l'ASC₂₄ du dextrométhorphan, métabolite actif du dextrométhorphan, d'environ 33% a été observée.

La prudence est recommandée lors de l'administration avec des médicaments activés ou métabolisés par le CYP2D6, en particulier ceux ayant une marge thérapeutique étroite. Une diminution de la dose des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2D6 doit être envisagée. Des exemples de médicaments métabolisés par le CYP2D6 incluent métoprolol, propranolol, désipramine, venlafaxine, halopéridol, rispéridone, propafénone, flécaïnide, codéine, oxycodone et tramadol (les trois derniers médicaments nécessitant le CYP2D6 pour la formation de leurs métabolites actifs analgésiques).

Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec le CYP2C8 chez des sujets sains, l'ASC de la pioglitazone a été augmentée de 46% et les ASC de M-III et M-IV, les métabolites actifs de la pioglitazone, ont chacune diminué de 10% lorsque la pioglitazone était associée avec une dose unique

de 1 000 mg d'acétate d'abiratéron. Bien que ces résultats indiquent qu'aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition n'est attendue lorsque ZYTIGA est associé à des médicaments principalement éliminés par le CYP2C8, les patients doivent être surveillés pour des signes de toxicité liés à un substrat du CYP2C8 à index thérapeutique étroit, s'ils sont utilisés de façon concomitante.

In vitro, les métabolites principaux, le sulfate d'abiratéron et le sulfate de N-oxyde-abiratéron, inhibent l'absorption par le transporteur hépatique OATP1B1 ; en conséquence, cela peut augmenter les concentrations des médicaments éliminés par OATP1B1. Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour confirmer l'interaction avec le transporteur.

Utilisation avec les médicaments allongeant l'intervalle QT

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, la prudence est conseillée lorsque ZYTIGA est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc.

Utilisation avec la spironolactone

La spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut augmenter le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA). L'utilisation avec ZYTIGA n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il n'y a pas de donnée chez l'Homme sur l'utilisation de ZYTIGA lors de la grossesse et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer.

Contraception chez les hommes et les femmes

La présence de l'abiratérone ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. L'utilisation d'un préservatif est nécessaire en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. L'utilisation d'un préservatif associée à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire en cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Grossesse

ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez la femme et il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez la femme.

Fertilité

L'acétate d'abiratérone a perturbé la fécondité des rats mâles et femelles, mais ces effets ont été entièrement réversibles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ZYTIGA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle et infection du tractus urinaire.

Les autres effets indésirables importants incluent des affections cardiaques, une hépatotoxicité, des fractures et l'alvéolite allergique.

Les conséquences pharmacodynamiques du mécanisme d'action de ZYTIGA peuvent entraîner une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Au cours des études cliniques, des réactions indésirables minéralocorticoïdes attendues ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par acétate d'abiratérone que chez les patients sous placebo : hypokaliémie 21% vs 11%, hypertension artérielle 16% vs 11%, rétention hydrique (œdème périphérique) 26% vs 20 %.

Chez les patients traités par acétate d'abiratérone, des cas d'hypokaliémie de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) et d'hypertension artérielle de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés respectivement chez 4% et 2% des patients. Dans l'ensemble, les réactions minéralocorticoïdes ont été prises en charge médicalement avec succès. L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'incidence et la gravité de ces effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Au cours d'études incluant des patients atteints de cancer de la prostate métastatique à un stade avancé traités par un analogue de la LH-RH ou traités précédemment par orchidectomie, ZYTIGA a été administré à une dose de 1 000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à faible dose (10 mg par jour).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques et post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable et fréquence
Infections et infestations	Très fréquent : infection du tractus urinaire Fréquent : sepsis
Affections endocriniennes	Peu fréquent : insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hypokaliémie Fréquent : hypertriglycéridémie
Affections cardiaques	Fréquent : insuffisance cardiaque*, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie Indéterminée : infarctus du myocarde, allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare : alvéolite allergique ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhée Fréquent : dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase Rare : hépatite fulminante, insuffisance hépatique aigüe
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent : myopathie, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : œdème périphérique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent : fractures**

* L'insuffisance cardiaque regroupe l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection.

** Les fractures incluent toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques

a Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation

Les effets indésirables de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) survenues chez les patients traités par acétate d'abiratéron ont été les suivants : hypokaliémie 3%, infection urinaire, élévation du taux d'alanine aminotransférase, hypertension artérielle, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, fractures 2%, œdèmes périphériques, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire 1% chacun.

Hypertriglycéridémie et angine de poitrine de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observées chez < 1% des patients. Œdème périphérique, hypokaliémie, infection du tractus urinaire, insuffisance cardiaque et fractures de grade 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés chez < 1% des patients.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Effets cardiovasculaires

Les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'un infarctus du myocarde ou un événement thrombotique artériel dans les 6 mois précédents, un angor sévère ou instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV (étude 301) ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV (étude 302) selon la NYHA ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50% ont été exclus des deux études de phase 3. Tous les patients inclus (groupe traité par la substance active et groupe placebo) ont simultanément reçu un traitement de suppression androgénique, principalement par des analogues de la LH-RH, qui a été associé à des cas de diabète, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite cardiaque. La fréquence des effets indésirables cardiovasculaires dans les études de phase 3 chez les patients sous acétate d'abiratéronne *versus* les patients sous placebo a été : hypertension artérielle 14,5% vs 10,5%, fibrillation auriculaire 3,4% vs 3,4%, tachycardie 2,8% vs 1,7%, angine de poitrine 1,9% vs 0,9%, troubles cardiaques 1,9% vs 0,6%, et arythmie 1,1% vs 0,4%.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité avec une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale ont été rapportés chez des patients traités par acétate d'abiratéronne. Dans l'ensemble des études cliniques, une élévation des résultats des tests fonctionnels hépatiques (augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT de

> 5 x LSN ou augmentation de la bilirubine de > 1,5 x LSN) a été rapportée chez 4% des patients traités par acétate d'abiratéronne, généralement durant les trois premiers mois de traitement. Au cours de l'étude clinique 301, les patients dont le taux initial d'ALAT ou d'ASAT était élevé se sont révélés plus susceptibles de présenter une augmentation des résultats des tests fonctionnels hépatiques que ceux commençant le traitement avec des valeurs normales. Lorsque des augmentations du taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN ou de la bilirubine > 3 x LSN ont été observées, l'acétate d'abiratéronne a été suspendu ou arrêté. Dans deux cas, une élévation importante des résultats des tests fonctionnels hépatiques est survenue (voir rubrique 4.4). Ces deux patients, avec une fonction hépatique initiale normale, ont présenté une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de 15 à 40 x LSN et une élévation de la bilirubine de 2 à 6 x LSN. Après arrêt de l'administration du traitement, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques de ces deux patients se sont normalisées et un des patients a été traité à nouveau, sans récurrence de ces augmentations. Dans l'étude 302, des élévations d'ALAT ou d'ASAT de grade 3 ou 4 ont été observées chez 35 (6,5%) des patients traités par acétate d'abiratéronne. Les élévations du taux d'aminotransférase ont été normalisées chez tous les patients sauf 3 (2 avec de nouvelles métastases hépatiques multiples et 1 avec une augmentation des ASAT environ 3 semaines après la dernière administration d'acétate d'abiratéronne). Les arrêts de traitement dus à l'augmentation des ALAT et des ASAT ont été rapportés dans 1,7% et 1,3% des patients traités par acétate d'abiratéronne et dans 0,2% et 0% des patients traités par placebo ; aucun décès lié à une toxicité hépatique n'a été rapporté.

Au cours des essais cliniques, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients présentant un taux initial d'ALAT et d'ASAT $\geq 2,5$ x LSN en l'absence de métastases hépatiques et

> 5 x LSN en présence de métastases hépatiques ont été exclus. Dans l'étude 302 les patients présentant des métastases hépatiques n'étaient pas éligibles et ceux ayant un taux initial d'ALAT et d'ASAT $\geq 2,5$ x LSN ont été exclus. Les anomalies des tests fonctionnels hépatiques apparues chez les patients participant aux essais cliniques ont été prises en charge de manière active par l'interruption du traitement et la reprise éventuelle de celui-ci uniquement après retour des résultats des tests fonctionnels hépatiques à leur valeur initiale (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 x LSN n'ont pas été retraités. La sécurité d'une reprise du traitement chez ces patients est inconnue. Le mécanisme de l'hépatotoxicité n'est pas connu.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage chez l'homme avec ZYTIGA est limitée.

Il n'y a pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage, l'administration doit être suspendue et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place, incluant une surveillance de la survenue d'arythmies, d'une hypokaliémie et de signes et symptômes de rétention hydrique. La fonction hépatique doit également être évaluée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Endocrinothérapie, autres antagonistes hormonaux et agents apparentés, Code ATC : L02BX03

Mécanisme d'action

L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) est transformé *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiratérone inhibe de manière sélective l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire lors de la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le CYP17 catalyse la conversion de la prégénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, respectivement la DHEA et l'androsténone, par 17 α -hydroxylation et rupture de la liaison C17,20. L'inhibition du CYP17 entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales (voir rubrique 4.4).

Le cancer de la prostate sensible aux androgènes répond aux traitements qui diminuent les taux d'androgènes. Les traitements supprimeurs des androgènes, tels que les analogues de la LH-RH ou l'orchidectomie, réduisent la production d'androgènes dans les testicules mais n'affectent pas leur production par les glandes surrénales ni dans la tumeur. Administré en même temps que des analogues de la LH-RH (ou que l'orchidectomie), le traitement par ZYTIGA abaisse le taux de testostérone sérique à un niveau indétectable (par les méthodes de dosage commercialisées).

Effets pharmacodynamiques

ZYTIGA diminue les taux sériques de testostérone et des autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints par l'utilisation des analogues de la LH-RH seuls ou par l'orchidectomie. Ceci est dû à l'inhibition sélective de l'enzyme CYP17 nécessaire à la biosynthèse des androgènes. Le PSA sert de biomarqueur chez les patients atteints de cancer de la prostate. Lors d'une étude clinique de phase 3 chez des patients en échec de chimiothérapie contenant des taxanes, 38% des patients traités par acétate d'abiratérone ont vu leur taux de PSA baisser d'au moins 50% par rapport à la valeur initiale, contre 10% pour le groupe placebo.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité a été établie au cours de deux études cliniques (études 301 et 302) de phase 3, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo, chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Les patients inclus dans l'étude 302 n'avaient pas eu de chimiothérapie antérieure par docétaxel ; alors que les patients inclus dans l'étude 301 avaient déjà reçu au préalable du docétaxel. Les patients étaient traités par un analogue de la LH-RH ou avaient précédemment été traités par orchidectomie. Dans le groupe recevant la substance active, ZYTIGA a été administré à une dose de 1 000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à une dose faible de 5 mg, deux fois par jour. Les patients du groupe témoin ont reçu un placebo et de la prednisone ou de la prednisolone à une dose faible de 5 mg, deux fois par jour.

Les modifications du taux de PSA sérique pris isolément ne sont pas toujours prédictives du bénéfice clinique. Ainsi, dans ces deux études, il était recommandé que les patients poursuivent leurs traitements jusqu'à ce que les critères d'arrêt soient remplis pour chaque étude comme spécifié ci- après.

Dans les deux études, l'utilisation de spironolactone n'était pas autorisée car la spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut augmenter le taux de PSA.

Étude 302 (patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure)

Cette étude a inclus des patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure qui étaient asymptomatiques ou peu symptomatiques et pour lesquels la chimiothérapie n'était pas encore cliniquement indiquée. Un score ne dépassant pas 0-1 sur l'échelle BPI-SF (*Brief Pain Inventory- Short Form*) au cours des dernières 24 heures était considéré comme asymptomatique, et un score de 2-3 était considéré comme peu symptomatique.

Dans l'étude 302, (n=1 088) l'âge médian des patients inclus était de 71 ans pour les patients traités par ZYTIGA plus prednisone ou prednisolone et de 70 ans pour les patients traités par placebo plus prednisone ou prednisolone. Le nombre de patients traités par ZYTIGA par groupe ethnique était de 520 sujets de race blanche (95,4%), 15 sujets de race noire (2,8%), 4 sujets asiatiques (0,7%) et

6 sujets d'autres groupes ethniques (1,1%). Dans chacun des deux bras, l'indice de performance à l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) était de 0 pour 76% des patients et de 1 pour 24% des patients. Cinquante pourcent des patients n'avaient que des métastases osseuses, 31% des patients avaient des métastases osseuses et des tissus mous ou des ganglions lymphatiques et 19% des patients avaient seulement des métastases des tissus mous ou des ganglions lymphatiques. Les patients présentant des métastases viscérales étaient exclus. Les co-critères primaires d'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiologique (rSSP). En plus de ces co-critères primaires, le bénéfice a également été évalué par le délai jusqu'à l'utilisation des opiacés pour les douleurs cancéreuses, le délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie, le délai jusqu'à la détérioration de l'indice de performance à l'échelle ECOG ≥ 1 point et le délai jusqu'à l'augmentation du PSA sur la base des critères PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group-2*). Les traitements à l'étude ont été arrêtés à l'apparition d'une progression clinique sans équivoque. Les traitements pouvaient aussi être arrêtés au moment de la confirmation de la progression radiologique, laissée à la discrétion de l'investigateur.

La survie sans progression radiologique (rSSP) a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et par les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) modifiés (pour les lésions des tissus mous).

L'analyse de la rSSP était basée sur une évaluation centralisée de la progression radiologique.

Lors de l'analyse planifiée de la rSSP il y avait 401 événements ; soit 150 (28%) patients traités par ZYTIGA et 251 (46%) patients traités par placebo ayant progressé radiologiquement ou étant décédés. Une différence significative de rSSP entre les groupes de traitement a été observée. Cependant, des données ont continué à être collectées dans le cadre de la seconde analyse intermédiaire de la survie globale (OS). L'analyse radiologique de la rSSP par l'investigateur, réalisée dans le cadre de l'analyse de suivi de sensibilité, est présentée dans le tableau 3 et la figure 2.

Six cent sept (607) sujets ont eu une progression radiologique ou sont décédés : 271 (50%) dans le groupe acétate d'abiratéron et 336 (62%) dans le groupe placebo. Le traitement par acétate d'abiratéron a diminué le risque de progression radiologique ou de décès de 47% par rapport au placebo (RR = 0,530 ; IC à 95% : [0,451 - 0,623], $p < 0,0001$). La rSSP médiane était de 16,5 mois dans le groupe acétate d'abiratéron et de 8,3 mois dans le groupe placebo.

Une analyse intermédiaire (AI) planifiée de l'OS a été menée après l'observation de 333 décès. La levée d'aveugle s'est basée sur l'amplitude du bénéfice clinique observé et un traitement par ZYTIGA a été proposé aux patients du groupe placebo. La survie globale était plus longue pour le groupe traité par ZYTIGA que pour celui traité par placebo avec une réduction de 25% du risque de décès (RR = 0,752 ; IC à 95% : [0,606 - 0,934], $p=0,0097$), mais les données de survie globale n'étaient pas matures et les résultats intermédiaires n'atteignaient pas le seuil d'arrêt statistiquement significatif pré-défini (voir Tableau 4). La survie a continué à être suivie après cette AI.

L'analyse finale planifiée de la survie globale a été menée après l'observation de 741 décès (durée médiane de suivi de 49 mois). Soixante-cinq pourcent des patients traités par ZYTIGA sont décédés (354 sur 546), comparé à 71% des patients traités par placebo (387 sur 542). Un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale a été démontré dans le groupe traité par ZYTIGA avec une réduction du risque de décès de 19,4% (RR=0,806 ; IC à 95% : [0,697 - 0,931], p=0,0033) et une amélioration dans la médiane de survie globale de 4,4 mois (ZYTIGA : 34,7 mois, placebo : 30,3 mois) (voir Tableau 4 et Figure 3). Cette amélioration a été démontrée alors que 44 % des patients du groupe placebo avaient reçu un traitement ultérieur par ZYTIGA.

Outre l'observation de l'amélioration de la survie globale et de la rSSP, l'ensemble des critères secondaires était en faveur de ZYTIGA comme suit :

Le délai médian jusqu'à progression du PSA, basé sur les critères PCWG2, était de 11,1 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 5,6 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,488 ; IC à 95% : [0,420 - 0,568], p < 0,0001). Le délai jusqu'à progression du PSA était approximativement doublé avec le traitement par ZYTIGA (RR = 0,488). La proportion de patients avec une réponse confirmée sur le taux de PSA était plus grande dans le groupe ZYTIGA que dans le groupe placebo (62% vs 24% ; p < 0,0001). Une augmentation significative du nombre de réponses tumorales complètes et partielles a été observée chez les patients atteints de lésions des tissus mous mesurables et traités par ZYTIGA.

Délai jusqu'à l'utilisation des opiacés pour les douleurs cancéreuses : lors de l'analyse finale, le délai médian jusqu'à l'utilisation des opiacés pour les douleurs liées au cancer de la prostate était de 33,4 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 23,4 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,721 ; IC à 95% : [0,614 - 0,846], p < 0,0001).

Délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie par agent cytotoxique : le délai médian était de 25,2 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 16,8 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,580 ; IC à 95% : [0,487 - 0,691], p < 0,0001)

Délai jusqu'à la détérioration de l'indice de performance à l'échelle ECOG \geq 1 point : le délai médian était de 12,3 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 10,9 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,821 ; IC à 95% : [0,714 - 0,943], p = 0,0053). Les critères suivants d'évaluation de cette étude démontrent un avantage statistiquement significatif en faveur du traitement par ZYTIGA :

La réponse objective : Une réponse objective a été définie comme la proportion de patients avec une maladie mesurable parvenant à une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST (la taille initiale des ganglions lymphatiques devait être \geq 2 cm pour être considérée comme une lésion-cible). La proportion des patients avec une maladie mesurable initiale ayant une réponse objective était de 36% pour le groupe ZYTIGA et de 16% dans le groupe placebo (p < 0,0001).

Douleur : Le traitement par ZYTIGA a réduit significativement le risque de progression du score moyen de la douleur de 18% par rapport au traitement par placebo (p = 0,0490). Le délai médian jusqu'à la progression était de 26,7 mois dans le groupe ZYTIGA et de 18,4 mois dans le groupe placebo.

Délai jusqu'à la dégradation du FACT-P (score total) : le traitement par ZYTIGA a réduit le risque de dégradation du FACT-P (score total) de 22% par rapport au placebo (p = 0,0028). Le délai médian jusqu'à la dégradation du FACT-P (score total) était de 12,7 mois dans le groupe ZYTIGA et de 8,3 mois dans le groupe placebo.

Étude 301 (patients ayant eu une chimiothérapie antérieure)

Les patients inclus dans l'étude 301 avaient déjà été traités par docétaxel. Il n'était pas nécessaire que les patients présentent une progression de la maladie sous docétaxel, étant donné que le traitement avait pu être arrêté suite à la toxicité de la chimiothérapie. Les patients ont été maintenus sous traitement à l'étude jusqu'à l'observation d'une progression du PSA (confirmée par une augmentation de 25% par rapport à l'état initial/nadir) ainsi que jusqu'à progression radiologique telle que définie au protocole et progression symptomatique ou clinique. Les patients ayant antérieurement reçu un traitement par le kétoconazole pour un cancer de la prostate ont été exclus de cette étude. Le critère primaire d'efficacité était la survie globale.

L'âge médian des patients inclus était de 69 ans (intervalle [39 – 95]). Le nombre de patients traités par ZYTIGA par groupe ethnique comportait 737 (93,2%) sujets de race blanche, 28 (3,5%) sujets de race noire, 11 (1,4%) sujets asiatiques et 14 (1,8%) sujets d'autres groupes ethniques. Onze pourcent des patients inclus présentaient un indice de performance de 2 à l'échelle ECOG, 70% présentaient des signes radiologiques de progression de la maladie, avec ou sans progression du taux de PSA, 70% avaient déjà reçu une chimiothérapie par un agent cytotoxique et 30% en avaient reçu deux. 11% des patients traités par ZYTIGA présentaient des métastases hépatiques.

Une analyse programmée, réalisée après observation de 552 décès, a montré que 42% (333 sur 797) des patients traités par ZYTIGA contre 55% (219 sur 398) des patients sous placebo sont décédés. Une amélioration statistiquement significative de la médiane de survie globale a été observée chez les patients traités par ZYTIGA.

À chaque évaluation après les premiers mois de traitement, la proportion de patients toujours en vie était plus importante dans le groupe ZYTIGA comparé au groupe contrôle.

Outre l'observation de l'amélioration de la survie globale, l'ensemble des critères secondaires étaient en faveur de ZYTIGA et étaient statistiquement significatifs, après ajustements en analyse multivariée, comme suit :

Les patients traités par ZYTIGA présentaient un taux de réponse sur le PSA total (défini comme une baisse \geq 50% par rapport à la valeur initiale) significativement plus élevé que ceux sous placebo, 38% vs 10%, $p < 0,0001$.

Le temps médian jusqu'à progression du taux de PSA était de 10,2 mois pour les patients traités par ZYTIGA et de 6,6 mois pour les patients sous placebo (RR= 0,580 ; IC à 95% : [0,462 - 0,728], $p < 0,0001$).

La survie médiane sans progression radiologique était de 5,6 mois pour les patients traités par ZYTIGA et de 3,6 mois pour les patients sous placebo (RR = 0,673 ; IC à 95% : [0,585 - 0,776], $p < 0,0001$).

Douleur

La proportion de patients ayant ressenti un soulagement de la douleur était, d'un point de vue statistique, significativement plus élevée pour le groupe traité par ZYTIGA que pour le groupe placebo (44% vs 27%, $p = 0,0002$). Un patient répondant au soulagement de la douleur était défini comme un patient ayant ressenti une diminution d'au moins 30% par rapport à la valeur initiale du score de la pire douleur sur l'échelle BPI-SF, au cours des dernières 24 heures sans augmentation du score d'utilisation des antalgiques, observée lors de deux évaluations consécutives, à quatre semaines d'intervalle. Le soulagement de la douleur a été évalué uniquement chez les patients présentant un score initial de douleur ≥ 4 et avec au moins un score de soulagement de la douleur évalué en cours de traitement (N=512).

Une plus faible proportion de patients traités par ZYTIGA a ressenti une augmentation de la douleur comparativement aux patients sous placebo à 6 mois (22% vs 28%), 12 mois (30% vs 38%) et 18 mois (35% vs 46%). L'augmentation de la douleur a été définie comme une augmentation \geq 30%, par rapport à la valeur initiale, du score de la pire douleur sur l'échelle BPI-SF au cours des 24 heures précédentes, sans baisse du score d'utilisation des analgésiques observée lors de deux visites consécutives ou une augmentation \geq 30% du score d'utilisation des analgésiques observée lors de deux visites consécutives. Le temps avant progression de la douleur au 25^e percentile était de 7,4 mois pour le groupe traité par ZYTIGA contre 4,7 mois pour le groupe placebo.

Complications osseuses

Une plus faible proportion de patients dans le groupe ZYTIGA a présenté des complications osseuses par rapport au groupe placebo à 6 mois (18% vs 28%), 12 mois (30% vs 40%) et 18 mois (35% vs 40%). Le temps avant la survenue d'une complication osseuse au 25^e percentile a été deux fois plus élevé dans le groupe ZYTIGA que celui du groupe contrôle : 9,9 mois *versus* 4,9 mois. Une complication osseuse est définie comme une fracture spontanée, une compression médullaire, une irradiation palliative des os ou une intervention chirurgicale sur des os.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ZYTIGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer avancé de la prostate. Voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration d'acétate d'abiratéronne, la pharmacocinétique de l'abiratéronne et de l'acétate d'abiratéronne a été étudiée chez des sujets sains, des patients atteints de cancer métastatique de la prostate à un stade avancé et des sujets non atteints de cancer et présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'acétate d'abiratéronne est rapidement transformé in vivo en abiratéronne, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (voir rubrique 5.1).

Absorption

Après administration orale d'acétate d'abiratéronne à jeun, la concentration plasmatique maximale d'abiratéronne est atteinte après environ 2 heures.

Comparé à une administration à jeun, l'administration d'acétate d'abiratéronne avec la nourriture entraîne une augmentation de l'exposition systémique moyenne à l'abiratéronne jusqu'à 10 fois (pour l'ASC) et jusqu'à 17 fois (pour la C_{max}), en fonction de la teneur en graisses des aliments. En raison de la variabilité normale du contenu et de la composition des repas, la prise de ZYTIGA avec les repas peut entraîner des degrés d'exposition très variables. Ainsi, ZYTIGA ne doit pas être pris avec de la nourriture. Il doit être pris au moins deux heures après le repas et aucun aliment ne doit être ingéré pendant au moins une heure après la prise de ZYTIGA. Les comprimés doivent être avalés en entier, avec de l'eau (voir rubrique 4.2).

Distribution

Dans le plasma humain, la fixation protéique de la ^{14}C -abiratéronne est de 99,8%. Le volume de distribution apparent est d'environ 5 630 L, ce qui suggère une large distribution de l'abiratéronne vers les tissus périphériques.

Biotransformation

Après administration orale de gélules de ^{14}C -acétate d'abiratéronne, l'acétate d'abiratéronne est hydrolysé en abiratéronne, elle-même éliminée par plusieurs mécanismes dont la sulfatation, l'hydroxylation et l'oxydation, principalement au niveau du foie. La majorité de la radioactivité circulante (environ 92%) se trouve sous forme de métabolites de l'abiratéronne. Sur 15 métabolites détectables, deux métabolites principaux, le sulfate d'abiratéronne et le sulfate de N-oxyde-abiratéronne, représentent chacun environ 43% de la radioactivité totale.

Élimination

D'après les données recueillies chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique moyenne de l'abiratéronne est d'environ 15 heures. Après administration orale de 1 000 mg de ^{14}C -acétate d'abiratéronne, environ 88% de la dose radioactive est retrouvée dans les selles et environ 5% dans l'urine. Les principaux composés présents dans les selles sont l'acétate d'abiratéronne et l'abiratéronne sous forme inchangée (respectivement environ 55% et 22% de la dose administrée).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'acétate d'abiratéronne a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère ou modérée (respectivement Classes A et B de Child-Pugh) et chez des sujets contrôles sains. L'exposition systémique à l'abiratéronne après administration d'une dose unique de 1 000 mg par voie orale a augmenté d'environ 11% et 260% respectivement chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère et modérée. La demi-vie moyenne de l'abiratéronne est prolongée jusqu'à environ 18 heures chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et jusqu'à environ 19 heures chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Dans une autre étude, la pharmacocinétique de l'abiratéronne a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) préexistante (n=8) et chez 8 sujets contrôles sains ayant une fonction hépatique normale. L'ASC de

l'abiratérone a augmenté d'environ 600% et la fraction libre de médicament a augmenté d'environ 80% chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère comparés aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère.

L'utilisation d'acétate d'abiratérone doit être évaluée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée chez lesquels le bénéfice doit être nettement supérieur au risque potentiel (voir les rubriques 4.2 et 4.4). L'acétate d'abiratérone ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Pour les patients qui développent une hépatotoxicité en cours de traitement, un arrêt du traitement et une adaptation de la dose peuvent être nécessaires (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'acétate d'abiratérone a été comparée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse stable *versus* des patients contrôles appariés ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique à l'abiratérone après administration d'une dose unique de 1 000 mg par voie orale n'a pas augmenté chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. L'administration chez des patients présentant une insuffisance rénale, incluant une insuffisance rénale sévère ne nécessite pas de réduction de la dose (voir rubrique 4.2). Cependant, il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients présentant à la fois un cancer de la prostate et une insuffisance rénale sévère. La prudence est recommandée chez ces patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans toutes les études de toxicité chez l'animal, une baisse significative du taux de testostérone circulante a été observée. En conséquence, une diminution de la masse des organes ainsi que des modifications morphologiques et/ou histopathologiques des organes génitaux, des glandes surrénales, de l'hypophyse et des glandes mammaires ont été observées. Toutes ces modifications se sont révélées entièrement ou partiellement réversibles. Les modifications des organes génitaux et des organes sensibles aux androgènes sont conformes à la pharmacologie de l'acétate d'abiratérone. Toutes les modifications hormonales liées au traitement ont été réversibles ou résolutes après une période de récupération de quatre semaines.

Dans les études de fécondité chez le rat mâle et femelle, l'acétate d'abiratérone a réduit la fécondité ; ceci était complètement réversible en 4 à 16 semaines après l'arrêt de l'acétate d'abiratérone.

Dans une étude de toxicité chez le rat, l'acétate d'abiratérone a affecté la grossesse, incluant une diminution de la survie et du poids du fœtus. Des effets sur les organes génitaux externes ont été observés bien que l'acétate d'abiratérone n'ait pas été tératogène.

Dans ces études de fécondité et de toxicité réalisées chez le rat, tous les effets ont été rapportés à l'activité pharmacologique de l'acétate d'abiratérone.

Outre les modifications des organes génitaux observées lors de toutes les études de toxicité chez l'animal, les données non cliniques issues des études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2), l'acétate d'abiratérone n'était pas carcinogène. Dans une étude de carcinogénicité de 24 mois chez le rat, l'acétate d'abiratérone a augmenté l'incidence des néoplasmes des cellules interstitielles au niveau des testicules. Ce résultat est considéré comme lié à l'action pharmacologique de l'abiratérone et spécifique au rat. L'acétate d'abiratérone n'était pas carcinogène chez la rate.

La substance active, l'abiratérone, présente un risque environnemental pour l'environnement aquatique, notamment pour les poissons.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline Croscarmellose sodique Lactose monohydraté Stéarate de magnésium Povidone (K29/K32) Silice colloïdale anhydre Laurylsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons ronds blancs en PEHD munis d'un bouchon sécurité-enfant en polypropylène contenant 120 comprimés. Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Etant donné son mécanisme d'action, ce médicament peut nuire au développement du fœtus ; ainsi, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas le manipuler sans protection, comme par exemple des gants.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ce médicament peut induire un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 5.3).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/714/001

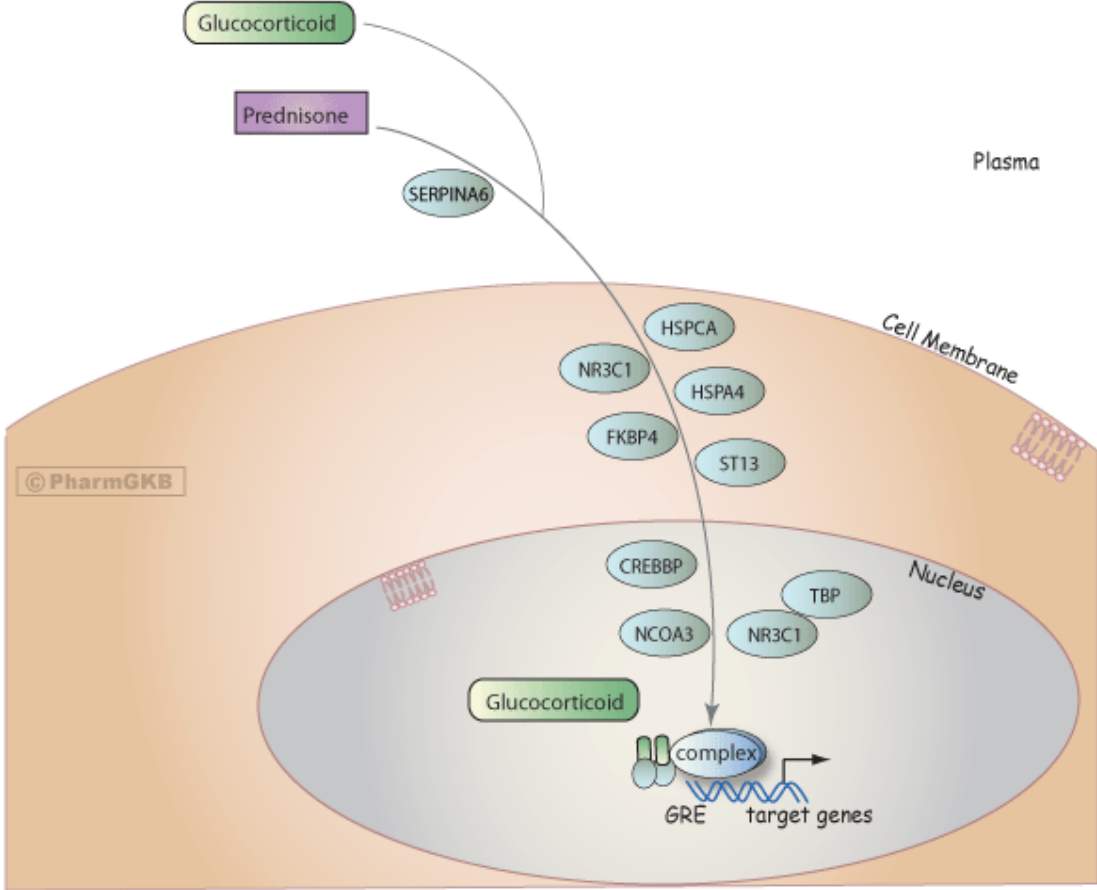
9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 septembre 2011 Date du dernier renouvellement : 26 mai 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu/>.

Annexe 4 : Voie de signalisation des glucocorticoïdes



Source : <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2027>

Annexe 5 : Synthèse surrénalienne

	Zone Glomérulée	Zone Fasciculée	Zone Réticulée
Molécule(s) synthétisée(s)	<u>Minéralocorticoïdes :</u> Aldostérone	<u>Glucocorticoïdes :</u> Cortisol, Cortisone et Corticostérone	<u>Androgènes :</u> Déhydroépiandrostène (DHEA, DHEAS) <u>Oestrogènes :</u> en petite quantité
Régulation par	Angiotensine II (Système Rénine Angiotensine Aldostérone = SRAA), ACTH (Adrénocorticotrophine Hormone) Kaliémie	CRH (Corticotropin Releasing Hormone) ACTH (Adrénocorticotrophine Hormone)	

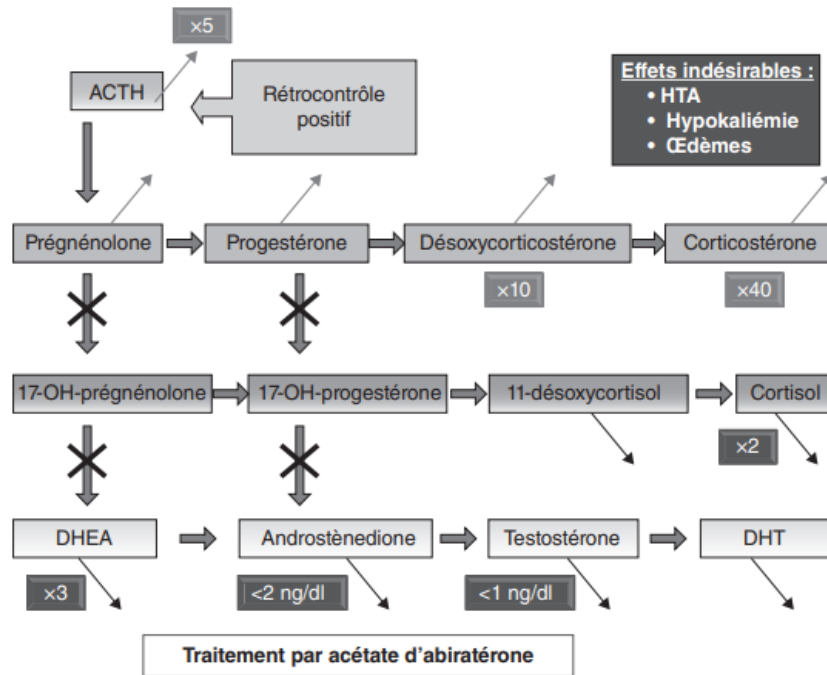
Annexe 6 : Études rétrospectives ou prospectives ayant testé l'efficacité de la dexaméthasone en prise continue.

N	Type*	Dose/j (mg)	Réponse PSA > 50 %	TTP médian (mois)	Rép. sympt.	Rép. radio	Bras comparé	Reference
38	R	1.5-2.25	61 %	8 (3-22)	63 %	21 %	-	Storlie et al. Cancer 1995
37	P	0.5-2	62 %	7 (1-22)	61 %	19 %	-	Nishimura et al. Cancer 2000
19	P	1.5	27.8 %	2.1 (1.2-27.5)	58.3 %	33 %	-	Saika et al. Int J Urol 2001
27	R	1.5	59.3 %	5.4	-	-	-	Morioka et al. Urol Int 2002
102	R	0.5	49 %	7.4 (1-28)	-	-	-	Venkitarman et al. BJU Int 2007
133	P	2 + aspirine +ranitidine	50 %	-	-	-	+ diethyl- stilbestrol	Shamash et al. Br J Cancer 2011

*R : rétrospectif ; P : prospectif ; TTP : Time to PSA progression.

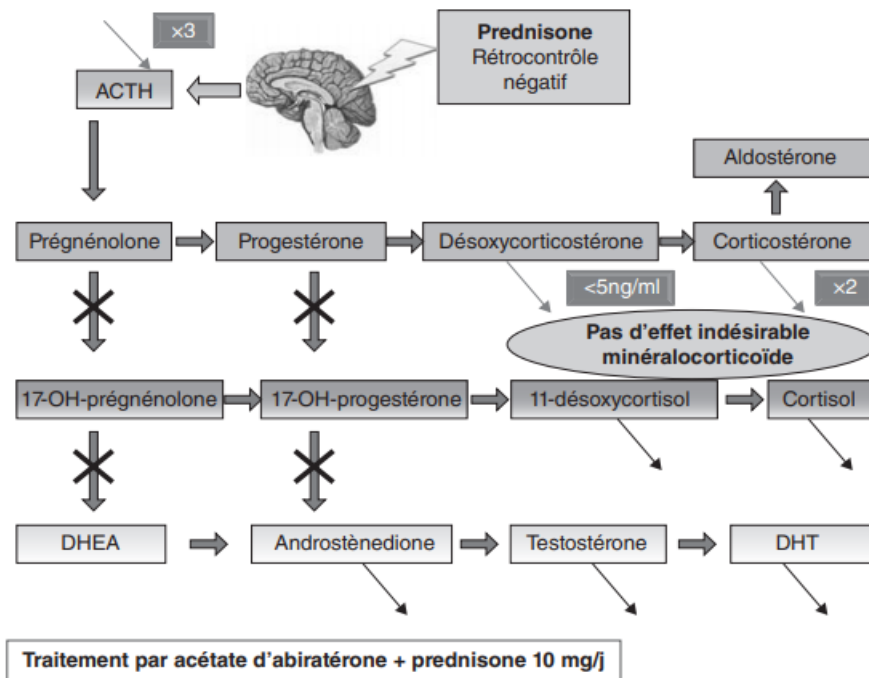
Source : *Lebdai S, et al, 2013*

Annexe 7 : Effets du traitement par abiraténone sur la synthèse hormono-surrénalienne



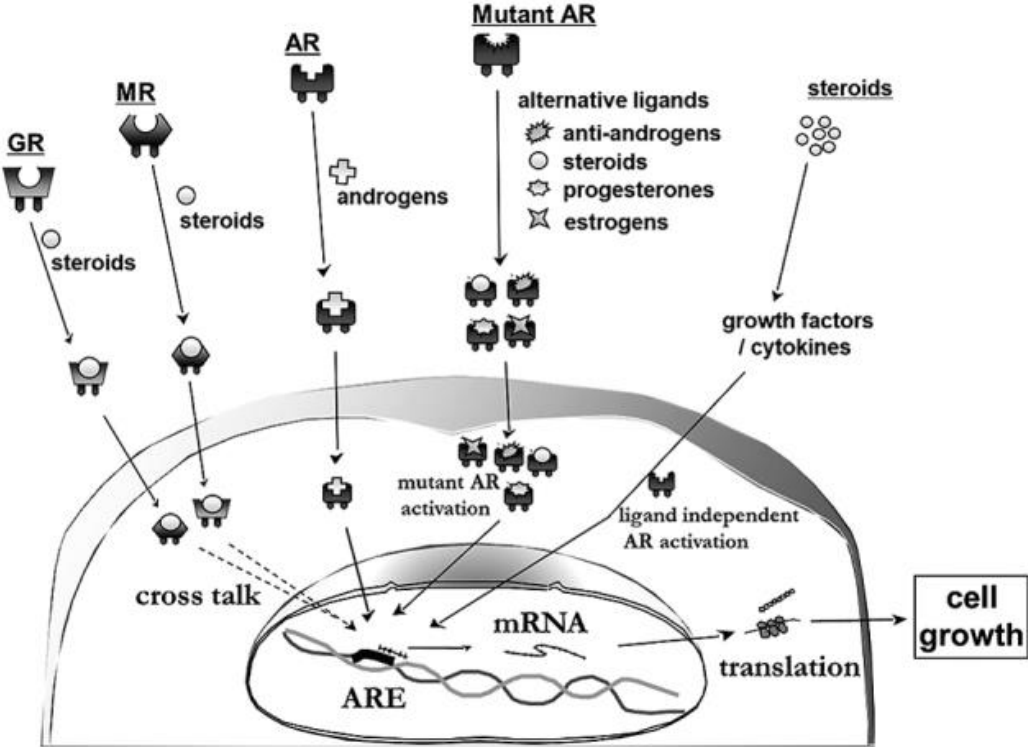
Source : Lebdai S, et al, 2013

Annexe 8: Effet du traitement par abiraténone et prednisone sur la synthèse hormono-surrénalienne



Source : Lebdai S, et al, 2013

Annexe 9 : Voies d'action de la dexaméthasone



Bibliographie

1. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.
4. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. avr 2019;10(2):63-89.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
6. Collège national des enseignants en cancérologie (France), Azria D, Giraud P, Trédaniel J. *Cancérologie*. 2017.
7. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer]. *Prog Urol*. nov 2018;28 Suppl 1:R81-132.
8. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, Stampfer MJ, Kenfield SA. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol*. juin 2017;35(6):867-74.
9. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 03 2018;8(12).
10. Garnier M, Delamare J, éditeurs. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. 30. éd. Paris: Maloine; 2009. 1048 p.
11. Drudge-Coates L. GnRH blockers: a changing paradigm in the management of prostate cancer. *International Journal of Urological Nursing*. nov 2009;3(3):85-92.
12. Heemers HV, Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev*. déc 2007;28(7):778-808.
13. Doucet L, Terrisse S, Gauthier H, Pouessel D, Le Maignan C, Teixeira L, et al. Bases de biologie moléculaire du cancer de la prostate résistant à la castration. *Bulletin du Cancer*. juin 2015;102(6):497-500.
14. Wen S, Chang H-C, Tian J, Shang Z, Niu Y, Chang C. Stromal androgen receptor roles in the development of normal prostate, benign prostate hyperplasia, and prostate cancer. *Am J Pathol*. févr 2015;185(2):293-301.

15. Meeks JJ, Schaeffer EM. Genetic regulation of prostate development. *J Androl.* juin 2011;32(3):210-7.
16. Green SM, Mostaghel EA, Nelson PS. Androgen action and metabolism in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 5 sept 2012;360(1-2):3-13.
17. Tostain J, Rossi D, Martin PM. [Physiology of androgens in adult men]. *Prog Urol.* nov 2004;14(5):639-60.
18. Dayon A. Rôle de la sphingosine kinase-1 dans la survie et la progression des cellules tumorales prostatiques Incap vers l'androgéno-indépendance. Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale - CNRS UMR 5089; 2008.
19. Guo Z, Benten WPM, Krücken J, Wunderlich F. Nongenomic testosterone calcium signaling. Genotropic actions in androgen receptor-free macrophages. *J Biol Chem.* 16 août 2002;277(33):29600-7.
20. Pietras RJ, Szego CM. Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells. *Nature.* 6 janv 1977;265(5589):69-72.
21. Rahman F, Christian HC. Non-classical actions of testosterone: an update. *Trends Endocrinol Metab.* déc 2007;18(10):371-8.
22. Bennett NC, Gardiner RA, Hooper JD, Johnson DW, Gobe GC. Molecular cell biology of androgen receptor signalling. *Int J Biochem Cell Biol.* juin 2010;42(6):813-27.
23. Huggins C. EFFECT OF ORCHIECTOMY AND IRRADIATION ON CANCER OF THE PROSTATE. *Ann Surg.* juin 1942;115(6):1192-200.
24. Bastide C, Bruyère F, Karsenty G, Guy L, Rozet F. Le traitement hormonal du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie.* nov 2013;23(15):1246-57.
25. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 1 juin 2008;68(11):4447-54.
26. Del Re M, Crucitta S, Restante G, Rofi E, Arrigoni E, Biasco E, et al. Pharmacogenetics of androgen signaling in prostate cancer: Focus on castration resistance and predictive biomarkers of response to treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* mai 2018;125:51-9.
27. Davies A, Conteduca V, Zoubeidi A, Beltran H. Biological Evolution of Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):147-54.
28. 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.* 7 oct 2004;351(15):1502-12.

29. 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*. 1 oct 2017;35(28):3189-97.
30. 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*. 2 oct 2010;376(9747):1147-54.
31. 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.
32. 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. *Lancet*. 19 mars 2016;387(10024):1163-77.
33. 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.
34. 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.
35. Caffo O, Veccia A, Kinspergher S, Maines F. Abiraterone acetate and its use in the treatment of metastatic prostate cancer: a review. *Future Oncol*. févr 2018;14(5):431-42.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):686-700.
40. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):194-206.

41. Fizazi K, Chi KN. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 26 2017;377(17):1697-8.
42. 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.
43. Audenet F, Murez T, Ripert T, Villers A, Neuzillet Y. [CYP17A1 inhibitors in prostate cancer: mechanisms of action independent of the androgenic pathway]. *Prog Urol.* oct 2013;23 Suppl 1:S9-15.
44. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol.* 20 mars 2010;28(9):1481-8.
45. Han CS, Patel R, Kim IY. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* juin 2015;11(6):967-75.
46. Stuyckens K, Saad F, Xu XS, Ryan CJ, Smith MR, Griffin TW, et al. Population pharmacokinetic analysis of abiraterone in chemotherapy-naïve and docetaxel-treated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Pharmacokinet.* déc 2014;53(12):1149-60.
47. Blanchet B, Carton E, Alyamani M, Golmard L, Huillard O, Thomas-Scheomann A, et al. A PK/PD study of Delta-4 abiraterone metabolite in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Pharmacol Res.* 2018;136:56-61.
48. Baldomir E. Baldomir Emilie, Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours : mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance à l'officine. [Internet] [Thèse d'exercice]. Limoges; 2011 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-41773>
49. Bastian L. LA CORTICOTHÉRAPIE : PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET CONSEILS À L'OFFICINE. ÉTUDE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTS SOUS CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE. [Internet] [Thèse d'exercice]. Université de Lorraine; 2015 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_BASTIAN_LINDSAY.pdf
50. Dejean C, Richard D. [Mechanisms of action of glucocorticoids]. *Rev Med Interne.* mai 2013;34(5):264-8.
51. Yano A, Fujii Y, Iwai A, Kawakami S, Kageyama Y, Kihara K. Glucocorticoids suppress tumor lymphangiogenesis of prostate cancer cells. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2006;12(20 Pt 1):6012-7.
52. Lebdaï S, Branchereau J, Robert G, De La Taille A, Bouchaert P. [Corticotherapy in castration-resistant prostate cancer]. *Prog Urol.* oct 2013;23 Suppl 1:S23-33.
53. Auchus RJ, Yu MK, Nguyen S, Mundle SD. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist.* déc 2014;19(12):1231-40.

54. Attard G, Reid AHM, Auchus RJ, Hughes BA, Cassidy AM, Thompson E, et al. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2012;97(2):507-16.
55. Swami U, Pal SK, Agarwal N. Ideal Glucocorticoid Regimen With Abiraterone Acetate: Options and Challenges. *JAMA Oncol.* 27 juin 2019;
56. Kato T, Kojima S, Fujimoto A, Otsuka K, Suyama T, Hou K, et al. PSA response following the « steroid switch » in patients with castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone: A case report. *Oncol Lett.* oct 2018;16(4):5383-8.
57. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 20 avr 2016;34(12):1402-18.
58. Fenioux C, Louvet C, Charton E, Rozet F, Ropert S, Prapotnich D, et al. Switch from abiraterone plus prednisone to abiraterone plus dexamethasone at asymptomatic PSA progression in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2019;123(2):300-6.
59. Roviello G, Petrioli R, Bonetta A, Conca R, Rodriquenz MG, Aieta M. Corticosteroid switch in heavily pre-treated castration-resistant prostate cancer patients progressed on abiraterone acetate plus prednisone. *Invest New Drugs.* 2018;36(6):1110-5.
60. Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R, Pezaro C, Perez R, Mateo J, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. *Br J Cancer.* 9 déc 2014;111(12):2248-53.
61. Romero-Laorden N, Lozano R, Jayaram A, López-Campos F, Saez MI, Montesa A, et al. Phase II pilot study of the prednisone to dexamethasone switch in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients with limited progression on abiraterone plus prednisone (SWITCH study). *Br J Cancer.* 2018;119(9):1052-9.
62. Komiya A, Shimbo M, Suzuki H, Imamoto T, Kato T, Fukasawa S, et al. Oral low-dose dexamethasone for androgen-independent prostate cancer patients. *Oncol Lett.* janv 2010;1(1):73-9.
63. Attard G, Merseburger AS, Arlt W, Sternberg CN, Feyerabend S, Berruti A, et al. Assessment of the Safety of Glucocorticoid Regimens in Combination With Abiraterone Acetate: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study. *JAMA Oncol.* 27 juin 2019;
64. Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V, Thomas K, Parker L, Ahiabor R, et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(4):673-9.
65. Boudadi K, Antonarakis ES. Resistance to Novel Antiandrogen Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2016;10(Suppl 1):1-9.
66. Conteduca V, Wetterskog D, Sharabiani MTA, Grande E, Fernandez-Perez MP, Jayaram A, et al. Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or

- abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. *Ann Oncol.* 1 juill 2017;28(7):1508-16.
67. Penel N. Le variant 7 du récepteur aux androgènes (« AR-V7 ») : évolution des concepts. *Bulletin du Cancer.* sept 2016;103(9):711-3.
 68. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med.* 25 mai 1995;332(21):1393-8.
 69. Ledet EM, Lilly MB, Sonpavde G, Lin E, Nussenzweig RH, Barata PC, et al. Comprehensive Analysis of AR Alterations in Circulating Tumor DNA from Patients with Advanced Prostate Cancer. *Oncologist.* avr 2020;25(4):327-33.
 70. Crona DJ, Whang YE. Androgen Receptor-Dependent and -Independent Mechanisms Involved in Prostate Cancer Therapy Resistance. *Cancers (Basel).* 12 juin 2017;9(6).
 71. Jernberg E, Bergh A, Wikström P. Clinical relevance of androgen receptor alterations in prostate cancer. *Endocr Connect.* nov 2017;6(8):R146-61.
 72. Roviello G, Sobhani N, Corona SP, D'Angelo A. Corticosteroid switch after progression on abiraterone acetate plus prednisone. *Int J Clin Oncol.* févr 2020;25(2):240-6.
 73. Diederich S, Scholz T, Eigendorff E, Bumke-Vogt C, Quinkler M, Exner P, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of synthetic mineralocorticoids and glucocorticoids: receptor transactivation and prereceptor metabolism by 11beta-hydroxysteroid-dehydrogenases. *Horm Metab Res.* juin 2004;36(6):423-9.
 74. Lan NC, Graham B, Bartter FC, Baxter JD. Binding of steroids to mineralocorticoid receptors: implications for in vivo occupancy by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1982;54(2):332-42.
 75. Arora VK, Schenkein E, Murali R, Subudhi SK, Wongvipat J, Balbas MD, et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell.* 5 déc 2013;155(6):1309-22.
 76. Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM, et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med.* juin 2000;6(6):703-6.
 77. Nishimura K, Nonomura N, Satoh E, Harada Y, Nakayama M, Tokizane T, et al. Potential mechanism for the effects of dexamethasone on growth of androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 21 nov 2001;93(22):1739-46.
 78. Akakura K, Suzuki H, Ueda T, Komiya A, Ichikawa T, Igarashi T, et al. Possible mechanism of dexamethasone therapy for prostate cancer: suppression of circulating level of interleukin-6. *Prostate.* 1 juill 2003;56(2):106-9.

Le serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

Titre : Acétate d'abiratéronne associé à la dexaméthasone dans le cancer de la prostate résistant à la castration : réponse biologique après switch ou rechallenge

Résumé : L'acétate d'abiratéronne (AA) associé à la prednisone (P) est un traitement majeur du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm). L'association AA et dexaméthasone (D) a été décrite comme une autre option possible, immédiatement (switch) ou en rechallenge après une ligne de traitement différente. 77 patients atteints de CPRCm ont été inclus dans cette étude rétrospective menée dans deux centres. Tous les patients ont reçu AA + P. Après la progression de la maladie sous AA + P, les patients ont été traités soit d'abord avec un autre médicament, puis un rechallenge de l'AA associée à D, soit avec un passage immédiat de P à D. Les critères de rechute biologique étaient conformes aux critères PCWG3. L'efficacité de l'AA + D a été estimée par la proportion de patients avec une baisse du PSA > 50% par rapport à la valeur initiale (PSA50), une baisse du PSA > 30% par rapport à la valeur initiale (PSA30) et une survie sans progression biologique (SSP). Après une durée médiane de traitement par AA + D de 533 jours, la proportion de patients avec PSA50 était de 28,6% (IC 90%: 20,2-38,2) et la proportion de patients avec PSA30 était de 36,3% (IC 90%: 27-46). Le taux de réponse biologique n'était pas différent si les patients étaient traités dans un contexte de switch ou de rechallenge. Les patients avec une réponse antérieure avec AA + P étaient plus susceptibles d'atteindre le PSA50 avec AA + D, mais les résultats n'étaient pas significatifs: 34,6% contre 16%. La médiane de la SSP sous AA + D était de 4,2 mois. La SSP était similaire après le switch ou la rechallenge. Une diminution de la SSP, sans signification statistique, a été observée pour l'introduction tardive de D dans le schéma thérapeutique. Le traitement par AA + D a été bien toléré, sans EI de grade 3-4. Le passage de P à D associé à l'AA après progression de la maladie sur AA + P peut resensibiliser le CPRCm à l'AA, avec une réponse PSA 50 atteinte chez 28,6% des patients et une SSP médiane de 4,2 mois. Cela semble être une option intéressante dans CPRCm, soit en switchant directement ou en rechallenge. Des études prospectives avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires, afin d'identifier des critères prédictifs potentiels d'efficacité.

Mots clés: Cancer de la prostate, Acétate d'abiratéronne, Dexaméthasone, Switch, Rechallenge

Titre : Abiraterone and dexamethasone in castration-resistant prostate cancer: biological response after switch or rechallenge

Abstract: Abiraterone acetate (AA) combined with prednisone (P) is a major treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The combination of AA and dexamethasone (D) has been described as another possible option, immediately (switch) or in rechallenge after a different treatment line. 77 patients with mCRPC were included in this retrospective study conducted in two centers. All patients received AA + P. After disease progression on AA+P, patients were treated either first with another drug and then rechallenge of AA combined with D or with an immediate switch from P to D. The criteria for biological relapse were in accordance with the PCWG3 criteria. The efficacy of AA+D was estimated by the proportion of patients with a PSA decline > 50% from baseline value (PSA50), a PSA decline > 30% from baseline value (PSA30) and progression-free survival (SSP). After a median duration of treatment with AA + D of 533 days, the proportion of patients with PSA50 was 28.6% (90% CI: 20.2-38.2) and the proportion of patients with PSA30 was 36.3 % (90% CI: 27-46). The biological response rate was no different whether the patients were treated in a switch or rechallenge context. Patients with prior response on AA + P were more likely to reach PSA50 on AA + D, but the results were not significant: 34.6 % versus 16%. Median SSP on AA+D was 4.2 months. SSP was similar after either switch or rechallenge. A decrease of SSP, without statistical significance, was observed for the late introduction of D into the treatment regimen. Treatment with AA+D was well tolerated, with no grade 3-4 AEs. Change from P to D associated with AA after disease progression on AA+P may resensitize mCRPC to AA, with a PSA 50 response reached in 28.6% of patients and a median SSP of 4.2 months. It appears to be an interesting option in mCRPC, either by directly switching the corticoid or in AA rechallenge. Prospective studies with a larger number of patients are necessary, in order to identify potential predictive criteria for efficacy.

Key words: Prostate neoplasm, Abiraterone, Dexamethasone, Switch, Rechallenge

DATE DE SOUTENANCE: 08 septembre 2020
