



HAL
open science

Abiratérone dans le cancer de la prostate

Fariel Rekik

► **To cite this version:**

Fariel Rekik. Abiratérone dans le cancer de la prostate. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03209534

HAL Id: dumas-03209534

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03209534>

Submitted on 27 Apr 2021

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.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—
Soutenu le 28/10/2020

Par Fariel REKIK

**ABIRATERONE DANS LE CANCER DE LA
PROSTATE**

Jury :

Président Monsieur le Professeur Michel BRAZIER

Directeur Monsieur le Professeur Saïd KAMEL

Membre Madame Emmanuelle MAKHOUL-PÉRON

Thèse n°

Remerciements

Je dédie ce travail,

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été présents, de m'avoir laissée faire mes propres choix, et de m'avoir toujours soutenue dans leur réalisation. Sans vous, rien n'aurait été possible.

A mes sœurs Chama & Farah,

Pour notre complicité, nos délires, nos sorties, nos discussions, pour votre humeur et votre soutien. Je vous dois beaucoup. Vous êtes mes princesses.

A mon mari Aziz,

Pour tout l'amour que tu m'apportes au quotidien. Pour ton soutien, ta patience et ta compréhension. Pour ton aide et ta relecture lors de l'élaboration de ce travail. Je t'aime.

A mon fils Hedi,

Pour m'avoir permis de devenir mère. Je t'aime d'un amour infini.

A ma belle-famille,

Pour votre affection, votre gentillesse, votre générosité. Vous m'avez accueilli les bras grands ouverts au sein de votre famille.

A ma copine Elodie,

Pour notre amitié, nos études de pharmacie ensemble, nos délires, nos soirées, nos galas... Que notre amitié perdure tout le long de notre vie.

A mon grand-père Maternelle,

Tu me manque. De là-haut, puisses être fiers de ta petite-fille. Sans toi, je n'aurais jamais eu l'opportunité d'étudier en France.

A tonton Kamel,

Merci pour ton soutien durant toutes ses années, et particulièrement les plus difficiles.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Michel BRAZIER,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury.

Merci pour la qualité de votre enseignement tout au long de mes études pharmaceutiques.

Monsieur le Professeur Saïd KAMEL,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse et je tenais à vous exprimer toute ma reconnaissance.

Merci de m'avoir consacré du temps et de la patience, merci pour tous vos précieux conseils et pour votre disponibilité qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Madame Emmanuelle MAKHOUL-PÉRON,

Merci Emmanuelle d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de mon jury.

Merci pour ton amitié et pour tes conseils.

Table des matières

Table des matières.....	4
Liste des abréviations	7
INTRODUCTION.....	8
PREMIERE PARTIE : GENERALITE SUR LE CANCER DE LA PROSTATE	9
I. L’histoire naturel et épidémiologie du cancer de la prostate	9
1. Qu’est-ce qu’un cancer de la prostate ?.....	9
2. Épidémiologie du cancer de la prostate.....	9
II. Physiologie de la prostate et des androgènes chez l’homme adulte	12
1. La physiologie de la prostate	12
2. L’anatomie de la glande masculine.....	13
3. Synthèse et régulation de l’hormone androgénique « la testostérone »	14
III. Diagnostic et dépistage du cancer de la prostate	19
1. Les symptômes et les signes	19
2. Le diagnostic.....	20
3. Cancer de la prostate : stade et grade.....	21
4. Les dépistages	26
SECONDE PARTIE : TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE ET LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	27
I. Les différentes modalités thérapeutiques.....	27
1. L’historique du traitement du cancer de la prostate.....	27
2. Les traitements du cancer de la prostate.....	27
3. La prise en charge de la qualité de vie	36
II. Les stratégies thérapeutiques (les recommandations)	37
1. Les recommandations et les bonnes pratiques.....	37
2. Les effets des recommandations sur les pratiques professionnelles	38
3. Maladie non métastatique	39

4. Maladie métastatique (N+ ou M+).....	43
5. Cancer de la prostate Résistance à la castration (CPRC)	44
TROISIÈME PARTIE : ABIRATÉRONNE ET CANCER DE LA PROSTATE	46
I. L'acétate d'abiratéronne (Zytiga ®).....	46
1. Présentation de la molécule	46
2. Indications de l'acétate d'abiratéronne.....	47
3. Mécanismes d'action de l'abiratéronne.....	47
4. Mécanisme intracellulaire associé à l'hormono- résistance	49
II. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (m CRPC) – Étude COU-AA-301 et 302	50
1. Étude COU-AA-301.....	51
2. Étude COU-AA-302.....	54
III. Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC) – Étude 3011 « Étude LATITUDE »	58
1. L'objectif de l'étude.....	58
2. Méthodologie et méthode	58
3. Résultats	60
4. Tolérance	62
5. Conclusion	62
DISCUSSION.....	63
CONCLUSION.....	65
BIBLIOGRAPHIE	66
ANNEXES.....	74

Liste des annexes

Annexe 1 Classification TNM 2010

Annexe 2 Exemple de questionnaire de HRQoL à proposer aux patients pris en charge pour un traitement d'un cancer de la prostate.

Annexe 3 Critère de D'AMICO

Annexe 4. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Annexe 5. État de performance (ECOG)

Liste des abréviations

- ABP : « Androgen Binding Protein »
- ADT : « Androgen Deprivation Therapy », suppression androgénique
- AFU : Association Française d’Urologie
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
- ARE : « Androgen Response Element »
- AUA : « American Urological Association »
- CCAFU : Comité de Cancérologie de l’Association Française d’Urologie
- DHEA : DéHydroEpiAndrostérone
- DHEA-S : Ester de Sulfate de la DéHydroEpiAndrostérone
- DHT : DiHydroTestostérone
- ECOG : « Eastern Cooperative Oncology Group », état de performance
- FKBP-4 : FK506 binding protein 4
- HAS : Haute Autorité de la Santé
- HRE : « Hormone Response Element »
- HSP : « Heat Shock Proteins », protéines de réponse au choc thermique
- IMRT : RadioThérapie Modulée en Intensité
- INCA : Institut National du Cancer
- IC : Intervalle de confiance
- LBD : « Ligand Binding Domain »
- LH : « Luteinizing Hormone », hormone lutéinisante
- NLS : « Nuclear Localisation Signal »
- PCa : « Prostate Cancer », cancer de la prostate
- PCA3 : « Prostate CAncer gene 3 »
- PSA : « Prostate-Specific Antigen », antigène spécifique de la prostate
- RA : Récepteur aux Androgènes
- RBP : Recommandations de Bonne Pratique
- SGTA : « Small Glutamine-rich Tetratricopeptide repeat-containing protein Alpha »
- SHBG : « Sex Hormon Binding Globulin », globuline liant les hormones sexuelles

INTRODUCTION

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate est second du classement des cancers les plus fréquents chez l'homme. La chimiothérapie, la radiothérapie externe et les hormonothérapies de premières générations par suppression androgénique sont devenues les traitements de références pour éradiquer cette pathologie et sont prescrits depuis plusieurs années. Cependant, cette maladie se propage aux organes voisins de la prostate chez 35 % des patients et développe une résistance à la castration aux hormonothérapies standards.

Ces dernières années, de nouvelles molécules se sont développées en France, appelées les hormonothérapies de deuxième génération, telles que l'acétate d'abiratéron. En effet, elles sont indiquées aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Ainsi ce mémoire de thèse a en premier lieu pour but de rappeler la physiologie de la prostate et des androgènes ainsi que le rôle du dépistage du cancer de la prostate.

Dans un second temps, de résumer les différentes stratégies thérapeutiques du cancer de la prostate et les recommandations à suivre pour la prise en charge des patients.

Pour terminer, de présenter les études cliniques ayant mené à l'autorisation de mise sur le marché de l'acétate d'abiratéron.

PREMIERE PARTIE : GENERALITE SUR LE CANCER DE LA PROSTATE

I. L'histoire naturel et épidémiologie du cancer de la prostate

1. Qu'est-ce qu'un cancer de la prostate ?

Le Cancer de la prostate (PCa, « Prostate Cancer ») est une maladie des cellules de la prostate, une glande de l'appareil génital masculin. Cette pathologie est caractérisée par une prolifération incontrôlée des cellules épithéliales de la glande prostatique, qui se multiplient de façon anarchique pour former une tumeur maligne. Avec le temps, la tumeur peut s'étendre localement. Les cellules cancéreuses peuvent se détacher et migrer hors de la prostate vers d'autres tissus ou organes (essentiellement les ganglions lymphatiques et les os) où elles forment alors de nouvelles tumeurs appelées métastases. Cette maladie a souvent une évolution lente sur plusieurs années. (1)

2. Épidémiologie du cancer de la prostate

Le PCa représente un enjeu majeur de santé publique dans les pays industrialisés. En effet, il s'agit d'un des premiers cancers et de la 3^{ème} cause de décès chez l'homme de plus de 50 ans en France et en Europe. Au cours de ces dernières années, le taux de mortalité a diminué. Cette baisse s'explique par les stratégies de dépistage qui sont plus ciblées et le développement des outils de diagnostiques d'où une prise en charge thérapeutique précoce et efficace de la maladie. (2)

a. Situation dans le monde

Il correspond au 4^{ème} cancer pour les deux sexes et le 2^{ème} plus fréquent chez les hommes (figure 1). On estime environ 1.1 million d'hommes diagnostiqués en 2012, dont 15% à un stade très avancé et 30 700 de personnes sont décédées du PCa.

Ce chiffre ne cessera d'augmenter, en 2030, le nombre d'hommes atteints est évalué à 1.7 million de nouveaux cas et 49 900 décès en raison du vieillissement de la population mondiale.

(3)

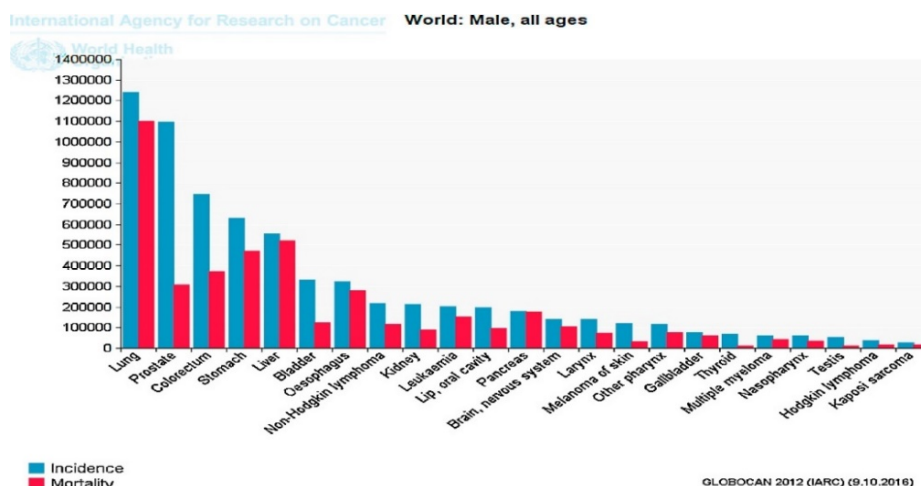


Figure 1 : L'incidence et la mortalité des cancers dans le monde en 2012 (2)

La Martinique se situe parmi les pays européens à fort taux d'incidence de PCa au monde. Deux hypothèses sont avancées pour expliquer ce taux élevé d'incidence au sein de cette communauté : l'âge et la susceptibilité génétique liée aux origines ethniques et géographiques de la population, en tant que facteurs de risque connus de la maladie (figure 2). (4)

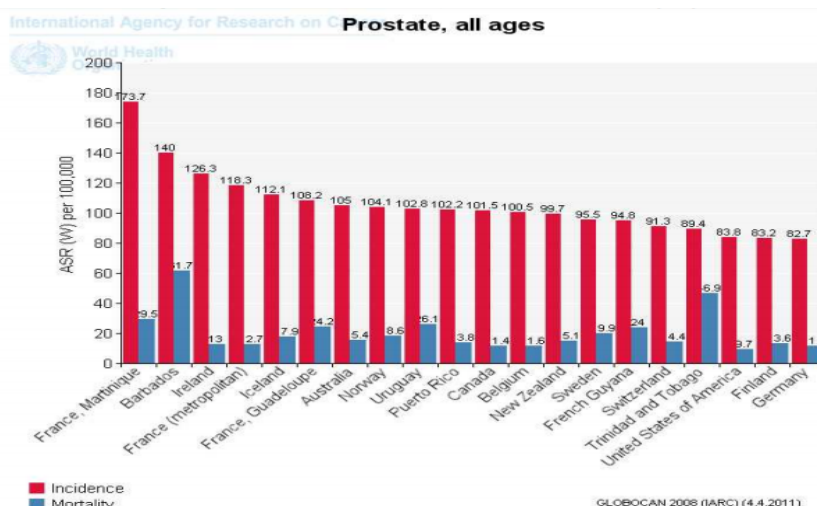


Figure 2 : Les taux les plus élevés du cancer de la prostate en 2008 (4)

b. Situation en France métropolitaine

Avec 53 917 de nouveaux cas recensés en 2011, le PCa occupe la première place des cancers chez l'homme en termes d'incidence (figure 3). Il représente 25,6 % de l'incidence des cancers masculins. Le nombre de décès en 2011 est estimé à 8 893, soit 10,4% des décès par cancer masculin.(5)

En 2013, l'institut national du cancer (INCA) a publié dans son rapport annuel « les cancers en France », estimant une incidence en France métropolitaine à 48 427 et une mortalité à 8 625 en

2013, et 8 207 décès en 2017. Ces taux ont diminué entre 2005 et 2009 avec, respectivement, moins de 4% par an pour le taux de décès et moins de 6% pour le taux d'incidence. (6)

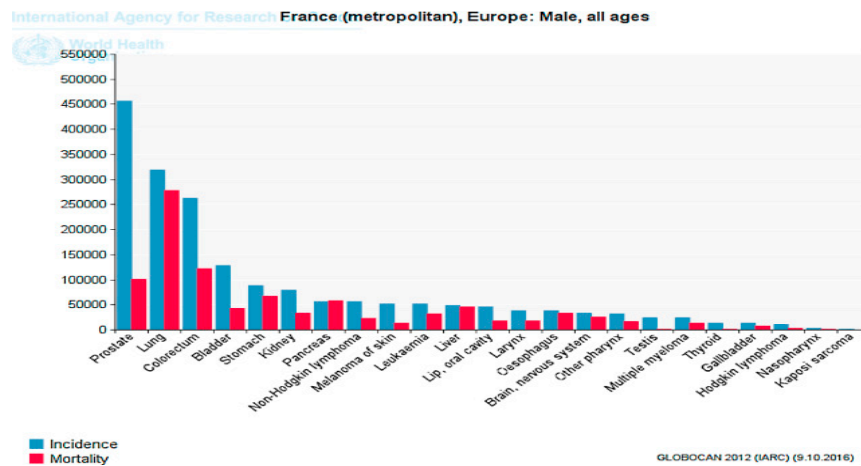


Figure 3 : L'incidence et mortalité du cancer de la prostate en France en 2012 (2)

c. Survie nette en France métropolitaine

On définit la survie nette des patients atteints d'un cancer lorsque cette pathologie est l'unique cause de leur mort. En effet, cela permet de connaître la proportion des patients décédés directement ou indirectement de leur cancer. (7)

D'après les dernières estimations de la survie des PCa en France, la survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans était de 94% pour les cas diagnostiqués entre 2005-2010 et de 80% sur l'âge à 10 ans pour les cas diagnostiqués entre 1989-2010 alors qu'elle n'était que de 72% pour ceux diagnostiqués durant la période 1989-1993. Dix ans après le diagnostic, les chiffres étaient de 56% pour ces mêmes cas. D'après ces chiffres, on remarque bien une légère diminution de la survie nette avec l'âge. (6,8)

La figure 4 montre qu'en 2010 la probabilité de décès à 1 an est proche de zéro chez les hommes diagnostiqués avant 65 ans alors qu'elle est légèrement en hausse pour les patients de 75 ans et atteint 3% pour ceux de 80 ans. L'analyse des cas diagnostiqués en 2005 sur une période plus longue montre que la probabilité de décès pour les patients âgés de moins de 65 ans est très faible. Pour les 75 ans, on remarque un maintien de la probabilité de décès tandis qu'une légère augmentation pour ceux de 80 ans.

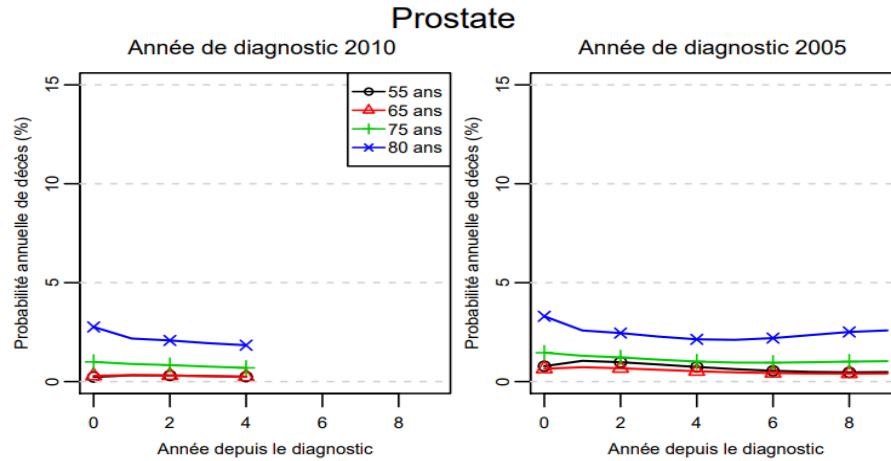


Figure 4 : La probabilité nette de décéder pour les patients atteints du cancer de la prostate selon l'âge du diagnostic, pour les hommes diagnostiqués en 2010 et en 2005 (8)

II. Physiologie de la prostate et des androgènes chez l'homme adulte

1. La physiologie de la prostate

La prostate est une glande qui existe uniquement chez les hommes. Elle se situe sous la vessie et entoure l'urètre, qui est le tube qui transporte l'urine et le sperme en dehors du corps (figure 5). La fonction principale de la prostate est de fabriquer le liquide prostatique (le fluide qui transporte, protège et nourrit les spermatozoïdes qui sont produits par les testicules). Cet organe est sous la dépendance de la testostérone qui est une hormone sexuelle stéroïdienne qui fait partie du groupe androgénique et sécrétée par les testicules et les glandes surrénales.(9)

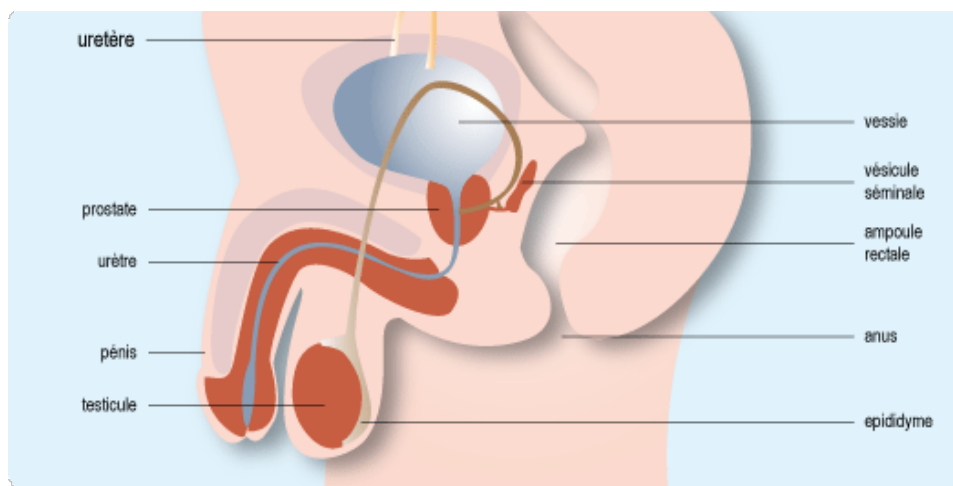


Figure 5 : L'appareil génital masculin. (9)

2. L'anatomie de la glande masculine

Chez l'homme jeune, la prostate est communément décrite ayant la taille d'une prune (volume estimé à 20cm³ environ). (10)

Environ les deux tiers de la prostate sont constitués de tissu conjonctif et l'autre tiers est de structure fibro-musculaire. Cette glande est entourée d'une mince couche de tissu conjonctif appelé capsule.

Traditionnellement, la prostate est divisée en lobes anatomiques (inféro-postérieur, inféro-latéral, super-médial et antéromédial) par l'urètre et les canaux éjaculatoires. Cependant, la division histologique de la prostate en 3 zones est plus importante sur le plan clinique (figure 6) :

- La zone périphérique : située en arrière et elle constitue le corps principal de la glande (environ 65%). Elle est principalement la zone la plus ressentie contre le rectum lors du toucher rectal (TR) qui a une valeur irremplaçable. En effet, c'est la zone où apparaissent la plupart des PCa.
- La zone transitionnelle : située au centre et entoure l'urètre, elle constitue environ 5 à 10 % de la taille de la prostate. Avec l'âge les cellules augmentent de volume, cette affection est appelée hyperplasie bénigne de la prostate.
- La zone centrale : se trouve derrière la zone transitionnelle et entoure les canaux éjaculatoires, elle représente environ 25% de la taille de la prostate. Le PCa naît rarement dans cette partie. (11)

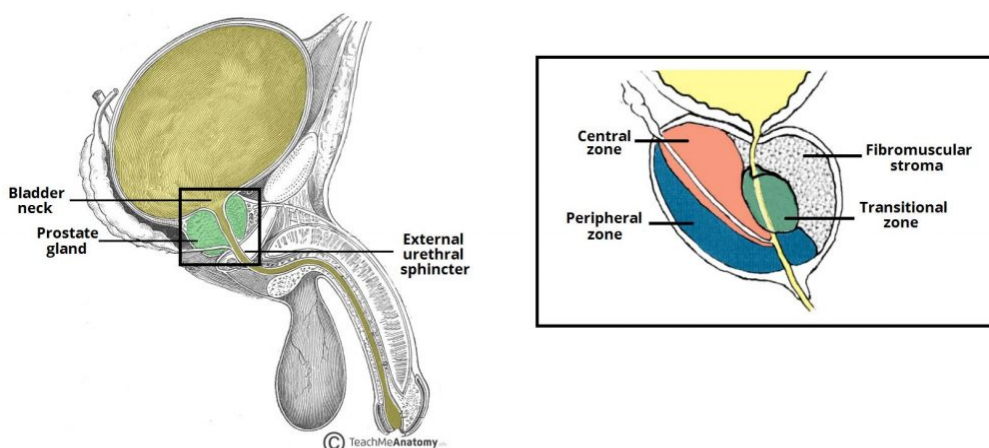


Figure 6 : Les zones de la prostate (12)

3. Synthèse et régulation de l'hormone androgénique « la testostérone »

a. Les androgènes et la croissance tumorale

Les PCa expriment fortement le récepteur aux androgènes (RA) ; ils ont besoin de testostérone pour se développer et survivre : on parle d'un cancer hormono-dépendant. Cela signifie qu'ils répondent aux thérapies par ablation androgénique. La castration chimique au moyen des hormonothérapies de première génération ou la castration chirurgicale (l'orchidectomie) n'agissent que sur la source testiculaire d'androgènes, n'impactant ni la sécrétion surrénalienne, ni la sécrétion tumorale autocrine.

Au stade tardif du PCa, la tumeur devient résistante à la castration et poursuit sa croissance en dépit des thérapies de suppression androgénique (ADT) : la voie du RA reste cruciale à cette étape, malgré l'appauvrissement du milieu sérique en androgènes. Le taux de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) régulée par le RA augmente suggérant la réactivation du récepteur par la persistance intracellulaire de ses ligands, physiologiques ou non. Les mécanismes de contournement des niveaux faibles d'androgènes circulants (parmi lesquels la captation et la conversion des androgènes faibles surrénaliens, et la synthèse *de novo* d'androgènes par la tumeur à partir du cholestérol) coïncident avec un changement de phénotype tumoral, qui seront détaillés dans les prochaines parties.

b. La Synthèse des androgènes

Les deux sources biologiques d'androgènes sont les cellules de Leydig des testicules produisant principalement 90 % de la testostérone chez l'homme à maturité et les cellules corticales de la surrénale produisant principalement les 10 % restant sous forme de déhydroépiandrostérone (DHEA), d'ester de sulfate (DHEA-S) et d'androstènedione. Ces trois androgènes sont convertis en testostérone au sein des tissus périphériques (figure 7). (13),(14)

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes qui vont induire la différenciation et la maturation des organes reproducteurs masculins « les testicules », et stimuler les caractères sexuels secondaires masculins. (15)

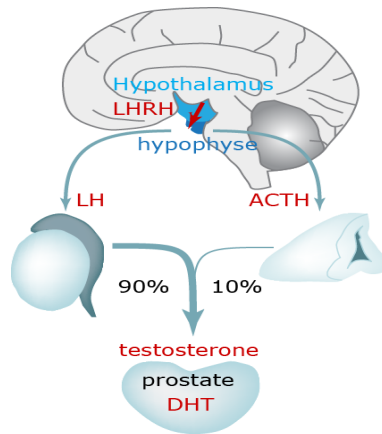


Figure 7 : Mécanisme d'action des agonistes de la LHRH (16)

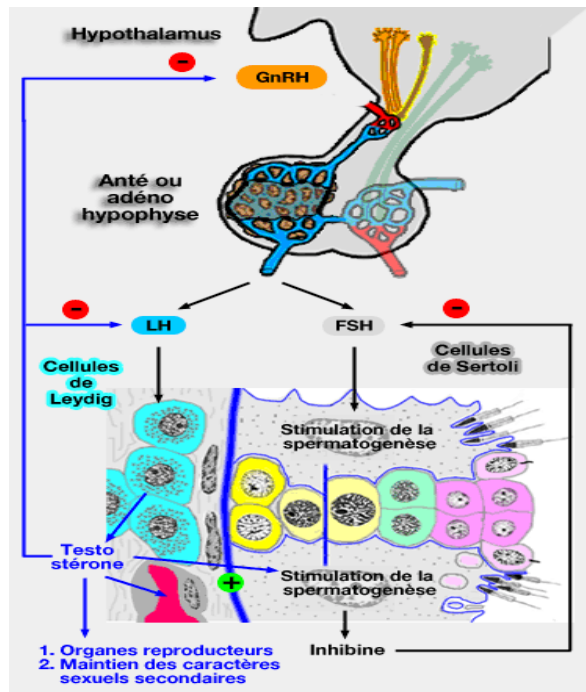


Figure 8 : Boucles de contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (17)

c. Régulation hormonale des androgènes

Le contrôle de la production d'androgènes par la cellule de Leydig dépend de la sécrétion d'hormone LH (luteinizing hormone ou hormone lutéinisante), qui est libérée par l'hypophyse antérieure de la glande pituitaire. L'hypothalamus libère GnRH qui stimule la sécrétion du LH et FSH par les cellules gonadotropes antéhypophysaires. (18)

La GnRH est un décapeptide libéré par l'hypothalamus sur un mode pulsatile, donnant un caractère pulsatile et rythmique à la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires. La sécrétion de LH déclenche l'activité enzymatique stéroïdienne des cellules de Leydig d'où la stimulation

de la séquence adénylate cyclase. Ce qui entraîne la formation d'AMP cyclique (cAMP). Les protéines kinases sont activées par cAMP. Cette dernière contribue à la conversion du cholestérol en prégnénolone : la stéroïdogénèse (la voie menant à la sécrétion des androgènes). L'activation hormonale de la cAMP est affectée par le calcium. (19)

De nombreuses hormones protéiques sont capables de moduler la sensibilité de leurs tissus cibles en régulant le nombre de récepteurs dans la membrane cellulaire. Dans le cas de forte concentration de gonadotrophine exogène ou endogène après un traitement par gonadotrophine ou GnRH au sein des testicules, cela peut produire des effets négatifs. Il s'agit de l'autorégulation des récepteurs des cellules de Leydig dans les 24 h, due à l'inhibition par la testostérone, dihydrotestostérone (DHT) et l'œstradiol au niveau hypothalamus en ralentissant le générateur de pulses hypothalamiques et donc la libération de LH (Figure 8). (18)

L'augmentation de FSH et de LH causée par la castration chirurgicale fait disparaître le rétrocontrôle négatif.

d. Récepteur aux androgènes (RA)

Le RA est une phosphoprotéine de 110 KDa, appartenant à la famille des facteurs de transcription des récepteurs nucléaires. Ces molécules agissent dans le noyau et régulent la transcription de réseaux complexes de gènes. Elles sont activées par un ligand (petites molécules lipophile). Le RA est le médiateur clé de l'action des androgènes dans les cellules cibles telle que la prostate. (14)

Ces récepteurs ont une structure analogue avec d'autres récepteurs nucléaires. Les fonctions de contrôle androgéno-dépendant de l'expression de gènes sont portées par les quatre domaines fonctionnels du RA (Figure 9) :

- Domaine de transactivation NH₂ terminal (A/B) avec une séquence d'acides aminés très variable et la plus petite. Ce domaine contient la fonction d'activation transcriptionnelle AF-1.
- Domaine de liaison à l'ADN (C) ("DNA Binding Domain"- DBD) qui se fixe sur des séquences d'ADN particulières qui se trouvent à proximité des gènes qu'elles régulent. Ce domaine est très conservé, qui assure la reconnaissance d'éléments de réponses aux androgènes ("Androgene Responsive Element" - ARE).

- Domaine charnière (D) : cette séquence en acides aminés appelée le signal de localisation nucléaire ("Nuclear Localisation Signal" - NLS) permet le transfert du complexe RA-ligand dans le noyau de la cellule cible et d'y rester.
- Domaine de fixation du ligand ("Ligand Binding Domain" - LBD) composé de domaine de fixation au ligand (hormone...) (E), à l'extrémité COOH-terminale, domaine (F).
Le (LBD) contient la fonction d'activation transcriptionnelle AF-2 ligand-dépendante.

Les deux des domaines DBD et LBD possèdent une forte homologie de séquence. Les domaines C / E et F sont les acides aminés impliqués dans la dimérisation des récepteurs.

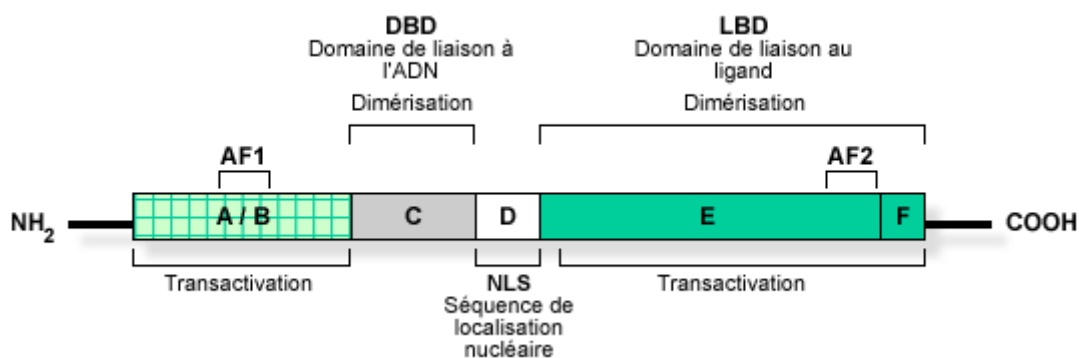


Figure 9 : structure moléculaire des récepteurs nucléaires ((20))

e. Mode d'action du récepteur des androgènes et signalisation intracellulaire

Les androgènes sont indispensables à la prolifération, à la différenciation et à la survie des cellules prostatiques. Ils agissent sur ces cellules par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique, le RA. Le RA est une molécule intracellulaire, plus précisément intracytosolique. Son mode d'action principal est celui d'un facteur de transcription (action génotropique) bien que l'on sache depuis peu qu'il agit également par l'intermédiaire de cascades de phosphorylations intracytosoliques, cet effet non génotropique étant associé à une forme membranaire du RA.

Une fois la testostérone produite par les testicules et par la conversion des stéroïdes de la surrénal, cette hormone est transportée vers le tissu cible par des protéines de transport (SHBG « Sex Hormon Binding Globulin », albumine, et ABP « Androgen Binding Protein »). Lorsqu'elle est libérée de sa protéine plasmatique porteuse, la testostérone pénètre dans la cellule prostatique à travers de la membrane cytoplasmique et se fixe sur les récepteurs libres. En effet, 90% sera convertie en DHT par l'enzyme 5 α -réductase. La DHT est un ligand des RA 30 fois plus puissant que la testostérone, car elle se dissout plus lentement du RA et induit une transformation en un récepteur plus résistant à la dégradation.

A l'état basal, sans ligand, la stabilité du RA dans le complexe cytoplasmique est assurée par un complexe de protéines chaperonnes de la famille des protéines de réponse au choc thermique (heat shock proteins, HSP), telles que HSP 90, HSP 70 et HSP 40 et des protéines co-chaperonnes p23, FKBP-4 (FK506 binding protein 4) et SGTA (small glutamine-rich tetratricopeptide repeat-containing protein alpha). Ces dernières maintiennent le RA dépourvu d'hormones (apoRA) dans une conformation inactive, favorable à la liaison avec son ligand naturel le DHT mais empêchant sa liaison avec l'ADN.

Après liaison du DHT à son récepteur, celle-ci aboutit à la dissociation du complexe HSP90/HSP70 et au recrutement de HSP27 qui favorise la translocation nucléaire du RA. La structure et la composition du récepteur nucléaire du RA se modifient. Cela aboutit à son activation en tant que facteur de transcription qui met à jour les sites de dimérisation et la séquence de transfert nucléaire (NLS). Le RA sous sa forme de dimère se fixe à une séquence spécifique de l'ADN (DBD) propre aux récepteurs des hormones stéroïdiennes, appelée HRE (Hormone Response Element), en particulier ici, ARE (Androgen Response Element). Il s'agit de la voie de signalisation génomique, classique (ou canonique), du RA.

Les co-activateurs comme les ARA70 qui augmentent la transcription ou les co-répresseurs, les facteurs de transcription et l'ARN polymérase se rassemblent sur l'homo-dimère.

Ce complexe multimoléculaire joue un rôle important pour l'activation ou la suppression de la transcription des gènes spécifiques androgénorégulés à des endroits précis de la chromatine. Le récepteur aux androgènes possède une activité intrinsèque ainsi il peut activer son propre gène de fabrication. La synthèse des protéines responsables des modifications cellulaires androgéno-induites provoquant la prolifération, la survie, la différenciation et la sécrétion de PSA par la cellule prostatique est dirigée par la translation des ARNm sur les ribosomes cytoplasmiques.

L'assemblage induit par l'AR à des complexes multiprotéiques aboutit à un niveau finement régulé de transcription génétique (Figure 10). (21,22)

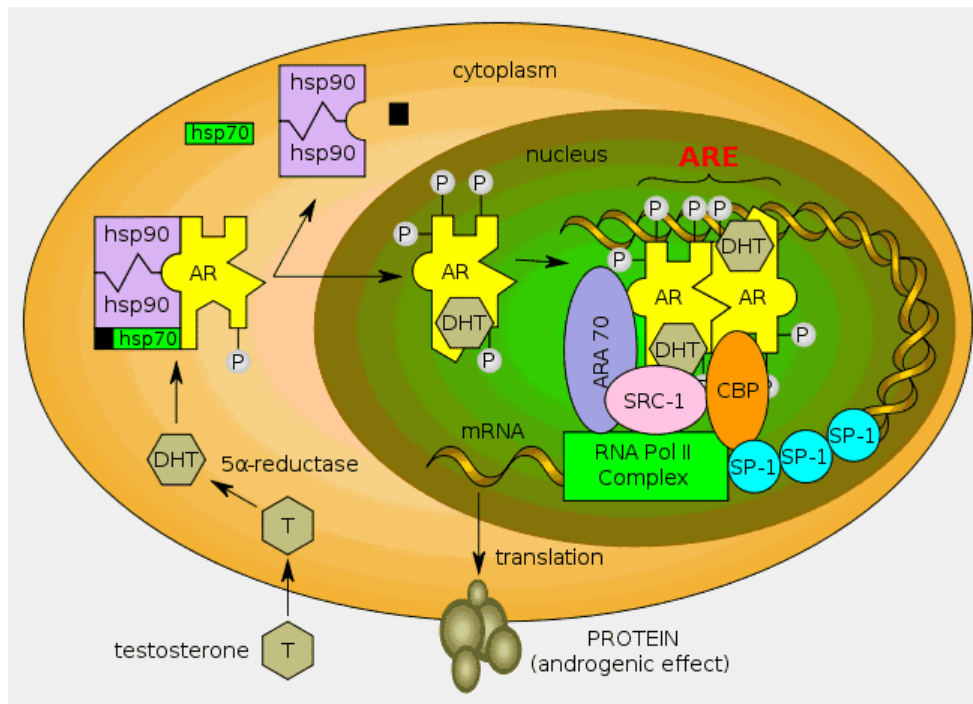


Figure 10 : Mécanisme génotropique de la stimulation androgénique (21)

III. Diagnostic et dépistage du cancer de la prostate

Trois facteurs de risque ont été identifiés dont l'âge, l'origine ethnique et l'hérédité pour le PCa. Si un parent du premier degré est atteint de la maladie, le risque est au moins doublé et si deux ou plusieurs parents du premier degré sont affectés, le risque augmente de 5 à 11 fois. Environ 9% des personnes atteintes de PCa ont un PCa héréditaire, défini comme trois parents ou plus affectés ou au moins deux parents ayant développé la maladie avant l'âge de 55 ans.

Des facteurs exogènes, tels que la consommation alimentaire et d'alcool, le comportement sexuel, l'exposition aux rayons ultraviolets, l'inflammation chronique et l'exposition professionnelle, pourraient également être impliqués dans le développement du PCa. (23)

1. Les symptômes et les signes

Aux premiers stades de la maladie, le patient est asymptomatique. Les premiers symptômes apparaissent souvent lorsque la tumeur croît et entraîne des troubles urinaires. D'autres pathologies peuvent provoquer les mêmes symptômes que le PCa. (24)

Les symptômes du PCa localisé comprennent la pollakiurie, débit urinaire faible ou interrompu ou besoin de forcer pour vider la vessie, nycturie, hématurie et/ou hémospémie, dysfonction érectile et brûlure mictionnelle ou douleur en position assise causée par l'hypertrophie de la prostate.

En cas d'extension du PCa les symptômes sont douleurs osseuses, œdèmes des membres inférieurs, amaigrissement, asthénie et troubles intestinaux.

2. Le diagnostic

De nombreux tests diagnostiques du PCa sont disponibles, principalement : le toucher rectal, le dosage de la concentration sérique du PSA et la biopsie prostatique. Dans un second temps est réalisé un bilan d'extension à la recherche de métastases (comme la réalisation d'IRM). Cette section décrit les examens de diagnostic et pronostic du PCa.

a. Les examens de dépistage

Le dosage de la PSA (*antigène spécifique de la prostate*)

Le PSA est une glycoprotéine produite majoritairement par le composant épithélial de la prostate. Il est un des constituants du liquide séminal dont le rôle est de fluidifier le sperme pour faciliter la mobilité des spermatozoïdes. Les hommes atteints de pathologies prostatiques, y compris l'adénocarcinome de la prostate, peuvent présenter des taux sériques élevés de PSA.

Il existe deux formes de PSA et la somme des deux compose le PSA sérique total : une forme liée et la forme libre (30% du PSA total). La forme liée augmente en cas de cancer, la forme libre augmente en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate. L'augmentation du PSA sérique total n'est pas spécifique au PCa, ce dosage est utilisé pour préciser les indications de la biopsie prostatique en cas de suspicion du PCa.

Une valeur de PSA supérieure à 4 ng/mL est généralement considérée comme anormale mais cette valeur doit être interprétée par le médecin en fonction du contexte clinique, de l'âge du sujet et de la taille de sa prostate. (25)

Le toucher rectal

Le toucher rectal recherche des anomalies à la palpation de la prostate. Cette technique n'est pas très précise et nécessite une expertise.(25)

b. Confirmation du diagnostic :

Si les résultats des tests du PSA ou du toucher rectal sont anormaux, les tests suivants peuvent aider à confirmer le diagnostic du PCa :

Le test Prostate cancer gène 3 (PCA3)

Il consiste à rechercher le gène PCA3 dans l'urine. Le gène PCA3 est fortement exprimé chez tous les hommes atteints d'un PCa contrairement au PSA qui est présent chez tous les hommes. A l'aide d'un test d'urine, un médecin peut savoir si ce gène est présent chez le patient.

Ce test ne remplace pas le test de PSA. Il est utilisé avec un test PSA pour aider à décider si une biopsie de la prostate est nécessaire. (26)

Échographie transrectale (ETR)

Le médecin insère une sonde dans le rectum pour réaliser une échographie prostatique en utilisant des ondes sonores de haute fréquence. Cette technique est généralement effectuée en même temps qu'une biopsie. (27)

Biopsie

C'est l'examen qui permet de poser le diagnostic définitif. Il consiste à un prélèvement d'une petite quantité de tissu ou de cellules pour une analyse anatomo-pathologique à la recherche de cellules cancéreuses et à calculer le score de Gleason. Cet échantillon de tissu est obtenu par une aiguille mince et creuse ou par une sonde pour prélever dans plusieurs zones de la prostate : cet échantillon est appelé « carottes ». La plupart des patients se verront retirer 10 à 12 morceaux de tissu. Le score de Gleason décrit la vitesse à laquelle la tumeur se développe et la probabilité que le cancer se propage. (27)

c. Bilan d'extension du cancer de la prostate

Selon les recommandations de l'American Association of Clinical Oncology (ASCO), pour les patients à faible risque (asymptomatique et stade précoce) n'ont pas besoin de réaliser une tomographie par ordinateur ou une scintigraphie osseuse pour déterminer le stade de la maladie. À l'inverse des patients à un stade avancé, l'ASCO recommande la réalisation de différentes modalités d'imagerie à la recherche de métastases. (28)

3. Cancer de la prostate : stade et grade

a. Stades du cancer de la prostate

La stadification est un moyen de classer ou de décrire où se situe le cancer, la taille de la tumeur, s'il s'est propagé et si d'autres organes du corps sont atteints. Les stades du PCa sont utiles au pronostic et la décision thérapeutique.

Il existe deux types de stadification pour le PCa :

- La stadification clinique est basée sur les résultats du toucher rectal, du test du PSA et du score de Gleason (permettant de classer le PCa). Les résultats de ces derniers aideront à déterminer si les radiographies, les scintigraphies osseuses, les tomographies par ordinateur ou

l'IRM sont également nécessaires. Toutes ces analyses peuvent ajouter des informations pour aider le médecin à déterminer le stade clinique.

- La stadification pathologique est basée sur les résultats de prélèvement d'une petite quantité du tissu prostatique ou dans le cas de l'ablation de la prostate entière et de certains ganglions lymphatiques. L'examen des ganglions lymphatiques peut fournir plus d'informations pour la stadification pathologique.

Le système de stadification se base sur la classification « TNM » (Annexe 1), développé par « *the American Joint Committee on Cancer* », et qui repose sur les résultats des examens complémentaires :

- Tumeur (T) : Quelle est la taille de la tumeur primaire ? Où est-elle située ?
- Ganglions régionaux (N) : la tumeur s'est-elle propagée aux ganglions lymphatiques ? Si oui, où et combien ?
- Métastases (M) : le cancer s'est-il propagé à d'autres parties du corps ? Si oui, où et combien ?

Il existe 5 stades : stade 0 et les stades de I à IV (1 à 4). Plus le numéro du stade est élevé, plus le cancer est avancé (figure 11). Les stades I et II du PCa correspondent à un cancer localisé et les stades III et IV correspondent à un cancer localement avancé. Ces stades permettent de standardiser la description du cancer pour harmoniser les prises en charge. (29)

- Le stade I : la tumeur touche uniquement la muqueuse. Il n'y a ni ganglion envahi, N0, ni métastase, M0.
- Le stade II : la tumeur touche les différentes couches de la paroi. Ce stade est subdivisé en trois, IIa, IIb et IIc.
- Le stade III : la tumeur s'étend en dehors de la prostate et / ou aux vésicules séminales. Ce stade est subdivisé en trois, IIIa, IIIb et IIIc.
- Le stade IV : la tumeur a envahi les organes voisins de la prostate. Ce stade correspond à une tumeur (T) avec métastases ganglionnaires (N1) et des métastases à distance, M1.

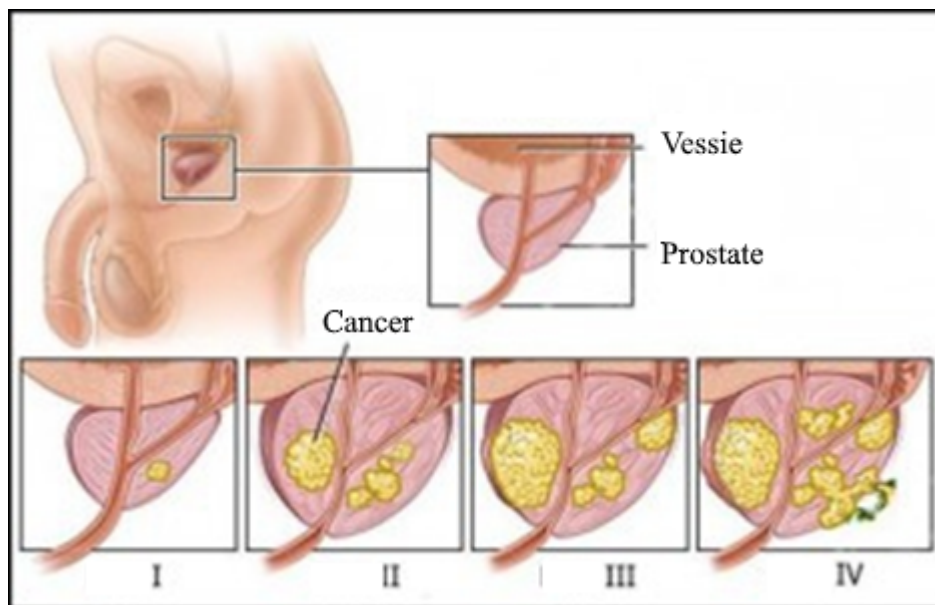


Figure 11 : Les stades de la maladie (30,31)

b. Classification histologique du cancer de la prostate « classification de Gleason »

Le score de Gleason décrit l'apparence et le comportement des cellules cancéreuses comparativement à celles des cellules normales, pour connaître la rapidité à laquelle le cancer peut se développer et de la probabilité de sa propagation.

Ce score est basé sur combien le cancer ressemble à un tissu sain d'après l'examen au microscope. Les tumeurs les moins agressives s'approchent le plus possible à des tissus sains. Les tumeurs les plus agressives ressemblent moins à des tissus sains et elles sont susceptibles de se développer et de se diffuser vers d'autres parties du corps.

Le système de classification de Gleason est l'outil le plus couramment utilisé pour déterminer le grade du PCa. Il repose sur le degré de différenciation des cellules cancéreuses et sur leur modèle de croissance (disposition) dans la prostate. La différenciation décrit à quel point les cellules cancéreuses sont différentes. En effet, le pathologiste examine la différenciation, l'aspect des cellules cancéreuses dans la prostate et attribue un modèle de croissance sur une échelle de 3 à 5 à partir de deux emplacements différents. Les cellules cancéreuses qui ressemblent aux cellules saines reçoivent un grade faible. Les cellules cancéreuses qui ressemblent moins à des cellules saines reçoivent un grade plus élevé. Pour attribuer les numéros, le pathologiste détermine le modèle principal de croissance cellulaire, qui est la zone où le cancer est le plus évident et recherche un autre domaine de croissance. Le médecin

attribue ensuite à chaque zone un modèle de croissance des cellules cancéreuses de 3 à 5 (Figure 11).

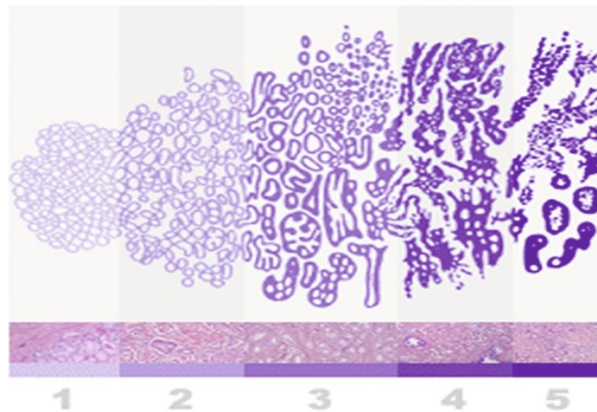


Figure 11. Aspect de glande prostatique selon sa différenciation.(32)

Le score de Gleason est compris entre (6 – 10) et il est obtenu en additionnant les deux grades histologiques les plus représentés allant de 1 à 5. Il va de 6, correspondant à un cancer de grade bas à 10 correspondant à un cancer de haut grade. Un cancer de bas grade se développe plus lentement et est moins susceptible de se propager qu'un cancer de haut grade. Les médecins prennent en compte le score de Gleason en plus du stade pour définir la stratégie thérapeutique. Par exemple, la surveillance active peut être une option pour une personne ayant une petite tumeur, un faible taux de PSA et un score de Gleason à 6. Les personnes ayant un score de Gleason plus élevé peuvent avoir besoin d'un traitement plus intensif, même si le PCa est localisé. (33)

Cette classification a été beaucoup critiquée car elle présente de nombreux défauts. Tout d'abord, la presque totalité des PCa diagnostiqués actuellement ont un score minimal de 6, correspondant à des cancers très bien différenciés. Par conséquent il semble être compliqué d'expliquer aux patients qu'ils ont un cancer indolent, alors que leur score se situe dans la médiane de l'échelle de Gleason. De plus, le score de Gleason stricto sensu ne fait pas de différence entre les scores 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire). Enfin, beaucoup d'études définissent comme « haut grade » les scores de Gleason 8 à 10, sans différencier les scores 8 par rapport aux 9-10, dont le pronostic n'est pas le même. (34)

Pour pallier à ces insuffisances, une nouvelle classification a été proposée par l'ISUP (International Society of Urological Pathology) en 2014, avec les groupes pronostiques suivants (tableau 1) :

Groupe	Score de Gleason	Stade du cancer
Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)	Le cancer à ce stade est précoce et est généralement à croissance lente. La tumeur ne peut pas être ressentie. Le niveau de PSA est faible. Les cellules cancéreuses sont bien différenciées, ce qui signifie qu'elles ressemblent à des cellules saines.
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)	La tumeur ne se trouve que dans la prostate. Le taux du PSA est moyen ou faible. Le PCa du groupe 2 est petit mais peut présenter un risque croissant de croissance et de propagation.
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)	La tumeur ne se trouve que dans la prostate. Le taux du PSA est moyen ou faible. Le PCa du groupe 2 est petit mais peut présenter un risque d'augmentation de la croissance et de la propagation.
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)	Le taux du PSA est élevé, la tumeur se développe ou le cancer est à grade haut. Tout cela indique un cancer localement avancé qui est susceptible de se développer et de se propager.
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10	Le cancer s'est propagé au-delà de la prostate.

Tableau 1 : Classification « ISUP » pour le cancer de la prostate (8)

c. Les stades du cancer de la prostate

Les cancers de la prostate localisés

Le cancer ne s'est pas propagé à l'extérieur de la prostate (score de Gleason inférieure à 7, taux de PSA entre 4 et 10 ng/mL). Les cellules tumorales sont localisées au niveau de la prostate sans atteinte locorégionale ni métastatique. En l'absence de traitement le PCa peut s'étendre, avec un développement pouvant être rapide ou très lent sur plusieurs années. Par conséquence, pour un patient âgé de 80 ans atteint d'un PCa à croissance lente, il est plus susceptible de mourir d'une autre maladie que par son cancer. (35)

Les cancers de la prostate localement avancés

Le cancer s'est propagé à l'extérieur de la prostate aux organes voisins (les vésicules séminales, la vessie, le rectum ou encore la paroi pelvienne), mais pas à des sites distants, tels que les

ganglions lymphatiques ou les os. Il n'y a pas de métastase à distance. Il est également appelé cancer de stade T3 ou T4. (36)

Les cancers de la prostate métastatiques

Parfois les cellules cancéreuses s'échappent de la prostate, se développent rapidement et se propagent aux tissus voisins. Les ganglions lymphatiques à proximité sont souvent la première destination pour la propagation d'un cancer (taux de PSA supérieure à 30 ng/mL). Il s'agit le plus souvent de ceux du pelvis, c'est pourquoi on parle d'atteinte ganglionnaire pelvienne. Les cellules cancéreuses peuvent également toucher les os, le foie et les poumons. On parle d'un cancer métastatique (stades IV) (taux de PSA supérieure à 30 ng/mL). (36)

4. Les dépistages

Il n'existe actuellement aucune preuve d'introduction de programmes de dépistage généralisés à la population pour la détection précoce du PCa chez l'homme. (37). Le dépistage de masse par dosage systématique du PSA est déconseillé afin d'éviter la détection de PCa asymptomatique.

SECONDE PARTIE : TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE ET LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES

I. Les différentes modalités thérapeutiques

Aujourd'hui on définit plusieurs programmes pour la prise en charge des PCa, les principaux sont la chirurgie (prostatectomie totale), la radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie), la surveillance active (qui permet de différer la mise en route d'un traitement), l'hormonothérapie et la chimiothérapie dans de rares cas. Les traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. (38). Selon l'état du patient, le type du cancer, son stade ou sa localisation, les traitements peuvent avoir pour but :

- De traiter la tumeur ou les métastases.
- De réduire le risque de récurrence après un traitement radical.
- De contrôler le développement de la tumeur ou des métastases.
- De traiter les symptômes engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

1. L'historique du traitement du cancer de la prostate

L'effet bénéfique de l'ablation des androgènes sur le PCa métastatique n'a été réalisé qu'en 1941, par Huggins et Clarence Hodges. Huggins a donc été le premier à utiliser une approche systémique pour traiter le PCa. Pour reconnaître l'importance de ces découvertes, Charles Huggins a reçu le prix Nobel de physiologie et médecine en 1966.

Lorsque Charles Huggins a découvert que le PCa métastatique répondait à une thérapie par ablation des androgènes, cela a annoncé le début d'une nouvelle ère de thérapie du PCa. (39)

2. Les traitements du cancer de la prostate

a. Abstention - surveillance

Attente vigilante

L'attente vigilante est un moyen de surveiller le PCa qui ne cause aucun symptôme ou problème. Le but est de garder un œil sur le cancer sur le long terme et d'éviter le traitement sauf en cas de symptômes. Le PCa est souvent à croissance lente et peut rester asymptomatique. De nombreux traitements du PCa peuvent provoquer des effets secondaires. Pour certains patients, ces effets secondaires peuvent à long terme avoir un impact

important sur leur vie. Cette méthode a pour objectif de retarder la prise des traitements, et les effets indésirables qui l'accompagnent, tant qu'il n'est pas nécessaire. (40).

Elle se différencie de la surveillance active :

- Si le patient a besoin d'un traitement à un moment donné, il visera généralement à contrôler le cancer et à gérer les symptômes plutôt que de le traiter.
- Elle convient aux malades ayant d'autres problèmes de santé qui peuvent ne pas bénéficier de traitements tels que la chirurgie ou la radiothérapie, ou dont le cancer peut ne jamais causer de problèmes au cours de leur vie.
- Elle implique moins de tests par rapport à la surveillance active.

Surveillance active

Une attente vigilante est souvent confondue avec une surveillance active, qui est un autre moyen de surveiller le PCa. L'objectif des deux est d'éviter d'avoir un traitement inutile, mais les raisons de les avoir sont différentes. (40).

Elle se différencie de l'attente vigilante :

- Si le patient a besoin d'un traitement à tout moment donné, il visera généralement à traiter le cancer.
- Elle ne convient qu'aux malades atteints d'un cancer à croissance lente qui ne s'est pas propagé à l'extérieur de la prostate (cancer localisé à faible risque d'évolution) et qui bénéficierait d'un traitement tel que la chirurgie ou la radiothérapie s'ils en avaient besoin.
- Elle implique des tests hospitaliers plus réguliers que l'attente vigilante, tels que les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les biopsies de la prostate.

b. Prostatectomie totale (PT)

La chirurgie du PCa (appelée prostatectomie radicale ou totale) vise à retirer toute la prostate ainsi que les vésicules séminales. Dans certains cas, les ganglions lymphatiques voisins sont également enlevés, on parle alors de curage ganglionnaire.

La chirurgie du PCa est une option pour certains patients avec un PCa localisé ou si la maladie s'est propagée dans la zone située juste à l'extérieur de la prostate « cancer localement avancé de la prostate ». La chirurgie peut parfois être indiquée pour traiter un cancer qui est réapparu

après la radiothérapie (PCa récidivant). La prostatectomie totale n'est pas très courante car cela peut augmenter le risque d'effets secondaires. (41)

Les effets secondaires les plus courants de la chirurgie sont les troubles urinaires (incontinence urinaire) et les dysfonctions érectiles. Le risque de contracter ces effets secondaires dépend de l'état de santé général et de l'âge du patient. L'incontinence est fréquente tout de suite après l'opération et elle s'améliore généralement avec le temps (un à six mois après la chirurgie). L'incontinence permanente est rare. (42). Les troubles de l'érection sont plus fréquents, notamment chez les sujets les plus âgés ou ayant une tumeur volumineuse. Près de 95 % des patients sont concernés immédiatement après l'opération. Le retour des érections peut prendre quelques mois jusqu'à trois ans et peuvent ne pas être aussi fortes qu'auparavant. Dans ce cas, des traitements peuvent être proposés.

c. Radiothérapie externe

La radiothérapie vise à détruire les cellules cancéreuses de la prostate sans causer trop de dommages aux cellules saines.

La radiothérapie par faisceau externe est un traitement qui utilise un faisceau de rayons X à haute énergie dirigé vers la prostate depuis l'extérieur du corps. Ces rayons X endommagent les cellules cancéreuses et les empêchent de se développer et de se propager à d'autres parties du corps. La radiothérapie endommage et tue les cellules cancéreuses, mais les cellules saines peuvent se réparer et récupérer plus facilement. (43)

Indications

La radiothérapie par faisceau externe est indiquée à tous les stades de la maladie, seule ou en association avec un traitement par hormonothérapie.

- Le cancer qui ne s'est pas propagé à l'extérieur de la prostate (PCa localisé à risque faible). Pour les formes localisées à risque intermédiaire, une hormonothérapie de courte durée (jusqu'à 6 mois) peut être associée à la radiothérapie.
- Le cancer qui s'est propagé à l'extérieur de la prostate (PCa localement avancé à haut risque).
- Le cancer qui est revenu après un traitement visant à le guérir (PCa récidivant).

Enfin, une radiothérapie externe peut aussi parfois compléter un traitement par chirurgie et dans certains cas de cancers à haut risque. Également, une radiothérapie peut parfois être utilisée pour traiter des métastases osseuses. (43)

Les différentes méthodes de la radiothérapie

Il existe deux types courants de radiothérapie par faisceau externe :

- Radiothérapie modulée en intensité (IMRT) : l'emplacement, la taille et la forme de la prostate sont cartographiés par l'ordinateur. Grâce à ces informations, l'appareil de radiothérapie délivre des faisceaux de rayonnement qui correspondent le plus possible à la forme de la prostate. Cela permet d'éviter d'endommager les tissus sains qui l'entourent, et réduit ainsi le risque d'effets secondaires.

La force du rayonnement peut être contrôlée afin que les différentes zones reçoivent une dose différente. Ce qui signifie qu'une dose plus élevée de rayonnement peut être administrée à la prostate sans causer trop de dommages aux tissus environnants.

- Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3D-CRT) : les faisceaux de rayonnement sont cartographiés à la taille, la forme et la position de la prostate (comme avec IMRT). Cependant, la force du rayonnement ne peut pas être contrôlée en 3D-CRT, donc toutes les zones sont traitées avec la même dose.

L'IMRT est désormais le type standard de radiothérapie par faisceau externe pour le PCa dans la plupart des hôpitaux, mais certains utilisent encore la 3D-CRT. Ce sont deux moyens efficaces pour traiter le PCa. (43)

Les effets secondaires

La radiothérapie est en général bien tolérée mais elle s'accompagne souvent de certains effets indésirables tels que les problèmes intestinaux (comme les diarrhées), les troubles urinaires, les réactions cutanées (une rougeur de la peau semblable à un coup de soleil, appelée érythème cutané, est une réaction rare) ainsi que la fatigue. Mais il existe généralement des traitements et des moyens pour les traiter. La dysfonction érectile fait également partie des effets secondaires rapportés par 10 à 50 % des patients.

d. Curiethérapie

La curiethérapie, également connue sous le nom de curiethérapie à faible débit de dose (LDR), est un type de radiothérapie par laquelle les rayonnements sont délivrés localement grâce à de minuscules graines radioactives introduites dans le tissu prostatique, à travers le périnée. Les graines restent dans la prostate pour toujours et donnent une dose constante de rayonnement sur quelques mois. La curiethérapie a une action très localisée au niveau de la prostate.

Le rayonnement endommage les cellules de la prostate et les empêche de se diviser et de croître. Les cellules cancéreuses ne peuvent pas récupérer et elles murent, mais les cellules saines peuvent se réparer plus facilement.

Les graines libèrent la majeure partie de leur rayonnement au cours des trois premiers mois suivant leur introduction dans la prostate. Après environ 8 à 10 mois, presque tout le rayonnement est libéré. La quantité de rayonnement laissée dans les graines est si faible qu'elle n'a aucun effet sur le corps. (41)

Indications

En monothérapie : La curiethérapie peut être indiquée aux patients atteints d'un PCa localisé à faible risque et à d'autres patients dont le cancer présente un risque intermédiaire de propagation.

En association avec un autre traitement : La curiethérapie est indiquée pour le PCa localisé à haut risque, cette curiethérapie peut être associée avec une radiothérapie externe et une hormonothérapie. En effet, cette association avec d'autres traitements en même temps que la curiethérapie permanente peut aider à rendre le traitement plus efficace. Mais cela peut également augmenter le risque d'effets secondaires. Également, cette thérapie peut être indiquée chez certains patients atteints d'un PCa localisé à risque intermédiaire. (44)

Effets secondaires

Comme tous les traitements, la curiethérapie peut provoquer des effets secondaires. Ceux-ci affecteront chaque malade différemment, et il est possible de ne pas avoir les mêmes effets secondaires.

Les effets secondaires commencent généralement à apparaître environ une semaine après le traitement ou bien quelques semaines plus tard, lorsque le rayonnement des graines commence à avoir un effet. Ces effets secondaires devraient s'améliorer au cours des mois suivants car les graines perdent leur rayonnement et le gonflement diminue.

Après l'intervention, les effets indésirables qui se manifestent : présence de sang dans les urines (hématurie) et dans le sperme, hématome au niveau du périnée causé par l'insertion de l'aiguille, irritation rectale liée à la mise en place de la sonde endorectale au cours du traitement, thrombose veineuse ou phlébite (rarement), fatigue (peu fréquente).

Certains effets secondaires peuvent prendre plusieurs semaines à se développer et peuvent durer plus longtemps. Ceux-ci peuvent inclure les troubles urinaires qui sont très fréquents, des

problèmes d'érection transitoire et rarement des troubles rectaux comme une inflammation du rectum (rectite). (45)

e. Hormonothérapie

Le PCa est un cancer dit hormonosensible, c'est à-dire que son développement est stimulé par des hormones masculines : les androgènes et plus particulièrement la testostérone, responsable des caractères masculins. La plupart de la testostérone du corps est produite par les testicules. Une petite quantité provient également des glandes surrénales. Les cellules cancéreuses, qui sont dérivées des cellules normales de la prostate, sont sous la dépendance directe de cette hormone.

L'hormonothérapie consiste à contrer l'action des hormones masculines favorisant le développement et la croissance des cellules cancéreuses. En effet, les cellules cancéreuses de la prostate ont besoin de testostérone pour se développer.

L'hormonothérapie en monothérapie visera à contrôler la maladie et à retarder ou à gérer les symptômes. (46)

Indications

Selon la propagation du cancer, l'hormonothérapie est utilisée de différentes manières. (46)

- PCa localement avancé : lorsque le cancer s'est propagé dans la zone située à l'extérieur de la prostate, un traitement hormonal d'une durée de six mois est proposé au patient avant la radiothérapie et il peut être poursuivi pendant et après la radiothérapie jusqu'à trois ans. L'hormonothérapie est le traitement de référence des PCa localement avancés.
 - Dans certains cas de cancers localisés à risque intermédiaire, une hormonothérapie courte durée (jusqu'à 6 mois) peut parfois être prescrite en association avec une radiothérapie externe.
 - PCa métastatique : l'hormonothérapie sera un traitement à vie pour la plupart des patients atteints d'un PCa métastatique. L'hormonothérapie ralentit la croissance de la maladie. Elle vise à contrôler la propagation du cancer et non à le guérir. Elle peut également aider à soigner les symptômes du cancer avancé, tels que les douleurs osseuses. La durée pendant laquelle le traitement contrôle la maladie varie d'un patient à l'autre. Cela dépend de l'agressivité du cancer et de sa propagation.
- Une chimiothérapie peut être proposée en association avec l'hormonothérapie.

Types d'hormonothérapie

Les médicaments d'hormonothérapie sont le plus souvent administrés par voie orale, injectés sous la peau ou en intramusculaire.

Le type d'hormonothérapie qui sera indiqué au patient dépend de la propagation du cancer et du choix personnel.

Trois classes de médicaments sont prescrites : les agonistes ou antagonistes de la LHRH, les anti-androgènes périphériques et les œstrogènes. (46)

- **Les agonistes et les antagonistes de la LHRH** (*hormones libérant l'hormone lutéinisante*)

La sécrétion de la testostérone par les testicules est contrôlée par une autre hormone sécrétée par l'hypothalamus et qui porte le nom de LHRH. Les analogues et les antagonistes de la LHRH sont deux familles de médicaments qui, par un mécanisme complexe, bloquent la production de la testostérone par les testicules. On parle de castration chimique. Il en résulte une très forte diminution de la masse tumorale après quelques semaines de traitement.

- **Les œstrogènes**

Le diéthylstilbestrol est le seul traitement à base d'œstrogène qui est utilisé de façon marginale en France. Il s'emploie peu et uniquement lorsque le cancer ne répond plus aux traitements médicamenteux précédents. Le diéthylstilbestrol inhibe la sécrétion de LHRH puis, indirectement, celle de testostérone par les testicules. Il s'oppose également aux effets des androgènes produits par les glandes surrénales. La mise en place de ce traitement s'accompagne systématiquement d'impuissance, de gynécomastie, d'une diminution de la pilosité et du volume des testicules. Il peut être aussi à l'origine d'accidents cardiovasculaires graves d'où la nécessité d'une surveillance cardiaque accrue. (46)

- **Les anti-androgènes**

Les anti-androgènes agissent en bloquant directement l'action des androgènes en prenant la place de la testostérone au niveau des récepteurs hormonaux des cellules prostatiques. Ils peuvent être utilisés, en monothérapie, en association avec les analogues de la LH-RH, généralement en début de traitement afin de réaliser un blocage androgénique totale, ou après la chirurgie. Les anti-androgènes les plus connus sont le flutamide, le bicalutamide, le nilutamide et l'acétate de cyprotérone.

Après plusieurs semaines ou plusieurs années, la tumeur devient résistante au premier traitement à base d'hormonothérapie. De ce fait, le médecin peut proposer les molécules d'hormonothérapie de nouvelle génération : l'acétate d'abiratéron (Zytiga®) et l'enzalutamide (Xtandi®). Ces dernières s'attaquent aux voies qui permettent à la tumeur de contourner le traitement initial d'hormonothérapie. (47)

Effets secondaires

Les effets indésirables suivants sont communs aux différents types d'hormonothérapie : bouffées de chaleur ; troubles de l'érection ; baisse de la libido ; prise de poids ; diminution de la masse osseuse (ostéoporose) ; gonflement et sensibilité de la poitrine (gynécomastie) ; irritabilité.

f. Chirurgie (orchidectomie)

Elle consiste à retirer les testicules ou une partie des testicules. C'est ce qu'on appelle une orchidectomie. Cette opération consiste à supprimer 95 % de la sécrétion de testostérone de l'organisme. Ce type d'hormonothérapie n'est pas souvent indiquée car elle entraîne une stérilité permanente mais elle permet d'éviter de suivre un traitement médicamenteux à vie. (48)

g. Chimiothérapie

La chimiothérapie utilise des médicaments anticancéreux (cytotoxiques) qui vise à détruire les cellules tumorales ou à les empêcher de proliférer (bloque le mécanisme de la division cellulaire). La principale molécule utilisée est le docétaxel. Ce traitement agit dans l'ensemble du corps, on parle d'un traitement général, dit aussi traitement systémique. Par conséquence toutes les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation sont atteintes. (49)

Indications

Une chimiothérapie peut être indiquée pour traiter le PCa métastatique ; dans certaines situations cliniques, elle peut parfois être associée à une hormonothérapie.

En effet, après un premier traitement de longue durée par hormonothérapie standard, la tumeur s'adapte progressivement et échappe au blocage hormonal. Après plusieurs mois à quelques années, ce traitement devient totalement inefficace. On parle alors de PCa résistant à la castration et de nouvelles molécules, notamment de chimiothérapie, peuvent être prescrites pour traiter la maladie.

Chimiothérapies disponibles

Il existe deux principaux médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter le PCa : le docétaxel (Taxotere ®) et le cabazitaxel (Jevtana ®). Ces deux traitements sont administrés par perfusion en association avec un corticoïde (prednisone ou prednisolone), administré par voie orale.

- **Docétaxel (Taxotere ®)**

Le docétaxel est la chimiothérapie la plus couramment utilisée chez les patients atteints d'un PCa métastatique résistant à la castration. Il peut être utilisé parallèlement à l'hormonothérapie avec ou sans corticoïde pour les patients qui viennent de recevoir un diagnostic de PCa métastatique hormonosensible. (50)

- **Cabazitaxel (Jevtana ®)**

Il est indiqué pour le PCa avancé qui a cessé de répondre à l'hormonothérapie standard et si le patient a déjà reçu du docétaxel. Il s'agit d'un traitement de deuxième intention, car il est utilisé si le malade a subi déjà une chimiothérapie auparavant. (51)

Effets secondaires

Les effets indésirables des traitements varient selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes. La plupart d'entre eux sont temporaires et disparaîtront progressivement après la fin du traitement.

La chimiothérapie affecte l'efficacité de la moelle osseuse. Cette dernière fabrique des globules rouges et blancs et d'autres cellules appelées les plaquettes. Il peut y avoir une baisse des niveaux de l'une de ces cellules pendant la chimiothérapie, ce qui peut provoquer des effets secondaires. Cela se produit généralement environ 7 et 10 jours après chaque séance de traitement.

Les effets secondaires les plus courants sont : engourdissement ou picotements dans les mains et les pieds / changement d'humeur / changement des ongles / larmoiement / rétention d'eau / peau sensible / chute de cheveux/ problèmes intestinaux/ bouche endolorie/ perte d'appétit/ fatigue extrême et essoufflement/ saignement et ecchymose / infections. (51)

3. La prise en charge de la qualité de vie

a. Définition de la qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé (*Health related quality of life* – *HRQoL*) est un concept multidimensionnel qui est difficile à définir en raison de la nature subjective dont la perception de l'état actuel du patient comparé à ce qu'il considère comme idéal. En effet, l'évaluation de la HRQoL est une mesure des aspects positifs et négatifs de la vie de façon intuitive concernant l'impact de sa maladie et des traitements sur son bien-être. (52)

Pour de nombreuses personnes, la HRQoL fait référence à la capacité de pratiquer des activités de la vie normale. Ainsi la majorité des auteurs estiment que la HRQoL englobe quatre dimensions plus un, on parle de la qualité de vie globale :

- La dimension physique (capacité physique, autonomie, gestes de la vie quotidienne...)
- La dimension psychologique (émotivité, anxiété, dépression...)
- La dimension somatique (douleur, asthénie, sommeil...)
- La dimension sociale (environnement familial, professionnel et amical, participation à des activités de loisirs, vie sexuelle)
- La dimension spirituelle

b. Les différentes méthodes pour mesurer la qualité de vie

L'évaluation de la HRQoL est devenue une pratique habituelle au cours de la prise en charge des pathologies chroniques et notamment du cancer grâce à des auto-questionnaires. Il s'agit d'outils de mesure standardisés et validés. Ce questionnaire de HRQoL est rempli par le patient car il ne peut être apprécié que par lui-même et non par le médecin. (52,53)

On définit deux méthodes de mesure de la HRQoL : l'entretien psychologique (évaluation qualitative) entrant dans le champ des « *Patient Reported Outcomes* » (PROs), comme l'acceptabilité ou la satisfaction des patients et les outils psychométriques sous forme de questionnaires ou d'échelles (évaluation quantitative) visant à évaluer l'état du patient sur une seule dimension. Les deux questionnaires qui sont retenus et validés pour évaluer la HRQoL des patients pris en charge pour PCa: l'EORTC QLQ C30 module prostate ou FACT (Functionnel Assessment of Cancer Therapy). (Annexe 2)

c. Quand mesurer la qualité de vie

En cancérologie, l'évaluation de la qualité de vie peut être utilisée dans différents cas comme l'étude du retentissement de la survenue du cancer ou des traitements, dans le dépistage d'une souffrance psychosociale majeure ou dans la prise de décision thérapeutique (tel que le choix du traitement). Cependant, même si cet indicateur a pris une place considérable en recherche et en cancérologie, il n'est pas obligatoire.

Enfin même si des études ont démontré que l'évaluation régulière de la qualité de vie permettait une meilleure communication médecin/patient et une meilleure connaissance des symptômes et des problèmes psychosociaux rencontrés par les patients, il reste, cependant des barrières méthodologiques qui freinent son utilisation en pratique courante. (52)

II. Les stratégies thérapeutiques (les recommandations)

Les « recommandations de bonne pratique » (RBP) sont des propositions de prise en charge d'un patient reposant sur une synthèse aussi fiable que possible des données acquises de la science. Elles sont régulièrement mises à jour en fonction des avancées médicales et réglementaires.

Il existe différentes options de traitement disponibles pour les patients atteints d'un PCa. Il est généralement impossible de déclarer qu'une thérapie est supérieure à une autre. Cependant, sur la base de la littérature disponible, certaines recommandations peuvent être faites. Les options de traitement sont subdivisées selon le stade de la maladie au moment du diagnostic. (54)

1. Les recommandations et les bonnes pratiques

Les premières recommandations de prise en charge du PCa localisé sont américaines « American Urological Association » (AUA) ; elles ont été publiées en décembre 1995. Le document a été l'élaboration de six années de travaux de 17 cliniciens et scientifiques avec l'extraction détaillée d'informations de 165 articles qui répondaient aux critères rigoureux du groupe d'experts. (55).

En 2001 l'Association européenne d'urologie (EAU) publie les premières recommandations européennes. (56)

Le National Cancer Institute (NCI) a dépensé 2,1 milliards de dollars pour la recherche sur le PCa et, en novembre 2005, environ 28 111 articles scientifiques concernant le PCa ont été publiés dans des revues médicales à comité de lecture (OVID Search, 31 décembre 1995 au 23 octobre 2005). (55).

En France, cette mission est confiée aujourd'hui à la haute autorité de la santé (HAS). Elle est chargée non seulement d'éditer des recommandations et autres outils définissant les bonnes pratiques professionnelles mais aussi de les promouvoir. Il s'agit donc pour elle d'en assurer la diffusion mais surtout d'y faire adhérer les professionnels afin qu'ils les intègrent dans leurs pratiques.

Les recommandations sont ici présentées, non pas en tant qu'instrument politico-économique d'encadrement des pratiques médicales, mais en tant qu'outil professionnel au service des médecins de plus en plus pris dans des rapports de négociation avec les patients.

L'Association française d'urologie (AFU) a souhaité rédiger les recommandations professionnelles relatives à la prise en charge urologique des patients dont ceux souffrant du PCa. Ces recommandations ont pour but d'aider les urologues à choisir le type de prise en charge le mieux adapté en fonction du patient, de l'acte et de la structure de soins. Ces recommandations ont reçu le label HAS. Elles ont donc été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par la HAS. (57).

2. Les effets des recommandations sur les pratiques professionnelles

En France, selon plusieurs jugements du Conseil d'état, les recommandations ont force de loi, tant pour les médecins que pour les administrations qui les élaborent. L'objectif de ces recommandations de bonnes pratiques est de modifier les pratiques médicales de manière à ce qu'elles deviennent de « bonnes » pratiques après hiérarchisation selon leur niveau de preuve estimé par un collectif d'experts.

Ces bonnes pratiques donnent aux professionnels et établissements de santé des indications et des orientations pour l'application des dispositions législatives et réglementaires relatives à la dispensation des soins aux patients. En effet, les médecins ne peuvent pas s'opposer aux RBP mais simplement montrer que les propositions qu'elles fournissent ne sont éventuellement pas adaptées à la situation particulière d'un patient donné.

Les recommandations ne doivent cependant pas être appliquées « mécaniquement », c'est-à-dire sans discernement notamment de la situation clinique, des valeurs et préférences des patients ; et cela, principalement parce qu'elles n'ont pas vocation à décrire l'ensemble de la prise en charge d'un état de santé ou d'une maladie. Elles devraient se limiter aux points d'amélioration de cette prise en charge, identifiés à l'aide d'études de pratiques ou, en l'absence de telles études, à l'aide des avis et de l'expérience des professionnels de santé concernés par

le thème. Cependant, une part de la littérature en sciences humaines et sociales sur ce sujet est le reflet d'un discours récurrent sur la perte de l'autonomie de la médecine. (58)

3. Maladie non métastatique

a. Au stade localisé (T1T2 N0M0)

La surveillance active consiste à sélectionner les patients avec une tumeur localisée à très faible risque de progression ou à risque intermédiaire. Pour une espérance de vie faible, l'abstention-surveillance clinique est une option envisageable pour des patients à faible risque et à risque intermédiaire, après concertation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), et information du patient. (59)

La prostatectomie radicale est le traitement de référence, selon les critères de D'Amico (Annexe3). (60) (61)

La radiothérapie externe constitue la deuxième option thérapeutique pour les PCa des patients à faible risque évolutif selon les critères de D'Amico (T1-2a, score de Gleason < ou =6, PSA < 10 ng/mL) avec une survie sans récurrence biologique à 10 ans identique à la prostatectomie totale ou à la curiethérapie. (60)

Pour le groupe avec un pronostic intermédiaire (T2b, Score de Gleason = 7, PSA 10 à 20 ng/mL), la radiothérapie externe a un bon résultat. Le bénéfice de l'augmentation de dose et l'association à une hormonothérapie prolongée a été clairement démontré pour ce groupe. (60).

Concernant le groupe de patients à haut risque, il a été montré un bénéfice de la radiothérapie externe en association à une hormonothérapie prolongée. (60)

La curiethérapie est une alternative thérapeutique dans le traitement des PCa localisés pour le groupe intermédiaire avec un mauvais pronostic (T1 ou T2, Score de Gleason < 7, PSA < ou = 15 ng/mL.). (60)

b. Au stade localement avancé non métastatique (T3-T4, N0-1, M0)

Les associations thérapeutiques sont indiquées pour le groupe de patients avec une tumeur localement avancée à haut risque (T3-T4 ; Score de Gleason > ou = 8, PSA > ou = 20 ng/mL) :

- L'association hormono-radiothérapie est un traitement local standard recommandé. La radiothérapie en association d'une hormonothérapie de longue durée de 2 à 3 ans pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. (60)
- L'association chirurgie-radiothérapie : La radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale pour les patients à haut risque de progression améliore la survie sans récurrence

biochimique et clinique à 5 ans lorsqu'il existe une extension extra prostatique mais sans bénéfice sur la survie globale. (60)

Les traitements isolés sont indiqués pour les tumeurs localement avancées présentant un faible risque métastatique (cT3a, PSA <10 ng/mL, score de Gleason < 7, N0) :

- La prostatectomie totale : pratiquée dans le cadre d'une extension extra-prostatique sur l'IRM. Un curage ganglionnaire étendu avec analyse anatomopathologique des ganglions prélevés doit être réalisé. L'Indication d'un traitement hormonal adjuvant en cas d'envahissement ganglionnaire est recommandée. La prostatectomie offre une survie globale de 10 ans de 85 à 98 %. (60)
- Hormothérapie en monothérapie : ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une radiothérapie avec des polyopathologies sévères.

c. Récidive du cancer de la prostate

Modalités de suivi après traitement local

Le suivi après traitement local a pour but de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. En effet, après avoir été traités pour un PCa, certains patients voient leur taux de PSA augmenter, on parle d'une récurrence biologique ou rechute du PCa après traitement local. Le premier signe chez ces patients c'est l'augmentation du taux du PSA.

De ce fait, le dosage du PSA est un moyen très efficace de vérifier le succès du premier traitement. Selon les recommandations du comité de cancérologie de l'association française d'urologie en 2018 (CCAFU), un premier dosage de PSA totale est recommandé dans les 3 mois après l'intervention. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans. Le changement du niveau du PSA (PSA > 2 ng/mL) suggère que le cancer est revenu au dépend du traitement initial. (60)

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

Le médecin peut effectuer d'autres examens d'imagerie pour identifier une récurrence locale pouvant justifier un traitement de rattrapage. Ceux-ci peuvent inclure une tomodensitométrie, une IRM (imagerie par résonance magnétique) ou une TEP (tomographie par émission de positons). Une biopsie de confirmation peut être utile, notamment en cas de discordance entre la biologie et l'IRM, si elle influence le traitement de rattrapage.

Un bilan complet par TDM et scintigraphie osseuse est indiqué en cas de symptômes ou de valeurs de PSA élevées (PSA > 10 ng/mL). (60)

Les causes de la réapparition de la maladie

On ne sait toujours pas pourquoi le PCa réapparaît, mais il y a deux hypothèses possibles :

- Toutes les cellules cancéreuses de la prostate n'ont pas été traitées lors du premier traitement.
- Le cancer était plus avancé par rapport au diagnostic initial. Les tests ou les analyses subits au moment du diagnostic peuvent avoir manqué de petits groupes de cellules cancéreuses à l'extérieur de la prostate, par exemple dans les ganglions lymphatiques ou les os. De ce fait, le premier traitement n'aurait pas visé ces cellules. Au fil du temps, ces cellules peuvent avoir atteint une taille suffisante pour déclencher la réapparition de la maladie. (60)

Le traitement de la récurrence

Les traitements du PCa récidivant sont appelés traitements de deuxième intention. De nombreux traitements utilisés pour traiter le PCa lors de son premier diagnostic peuvent également être utilisés comme traitements de deuxième intention. (62)

Les types de traitement que le patient reçoit en deuxième intention dépendront de plusieurs facteurs dont les traitements déjà administrés, l'emplacement de la récurrence, la présence d'autres maladies et les préférences du patient.

- 1- La radiothérapie externe : est le type de radiothérapie le plus fréquemment utilisé. Elle peut être administrée en association avec de l'hormonothérapie.
La radiothérapie peut être employée lorsque le cancer est traité par une chirurgie et qu'il réapparaît dans la même région de la prostate. Si la radiothérapie externe a déjà servi à traiter le cancer, elle ne peut pas être administrée de nouveau dans la même région, car la radiation causerait trop de dommages aux tissus entourant la prostate, comme la vessie et le rectum. On peut proposer la radiothérapie externe pour traiter le PCa qui s'est propagé aux os (métastases osseuses).
- 2- La curiethérapie : peut être employée au patient si le premier traitement utilisé pour traiter la tumeur dans la prostate était la radiothérapie externe.
- 3- La chirurgie (PT) : lorsqu'elle est employée pour traiter un cancer récidivant, elle porte le nom de chirurgie de rattrapage.
- 4- L'échographie focalisée à haute intensité (HIFU) : utilise des ultrasons focalisés pour créer une chaleur intense qui détruit les cellules cancéreuses de la prostate. Il s'agit d'un traitement très récent du PCa et il est souvent employé pour traiter un cancer qui récidive après radiothérapie.

- 5- La cryochirurgie : est une intervention chirurgicale qui a recours à des températures extrêmement froides ou glaciales pour détruire les cellules ou les tissus anormaux. Quand le premier traitement administré est la radiothérapie, on utilise parfois la cryochirurgie si le cancer récidive dans la prostate.
- 6- L'hormonothérapie : est le traitement principal du PCa qui récidive à l'extérieur de la région prostatique. La plupart des cas de PCa récidivant réagissent à l'hormonothérapie. Lorsque le PCa réapparaît après avoir été traité par une première hormonothérapie, on dit qu'il est hormono-résistant (ou androgéno-indépendant). On emploie le plus souvent un autre type d'hormonothérapie pour traiter un PCa hormono-résistant.
- 7- La chimiothérapie : peut être proposée pour traiter un PCa récidivant qui s'est propagé à des régions éloignées du corps (appelé cancer de la prostate métastatique). Elle peut être administrée avec ou sans hormonothérapie.

Premier traitement	Traitement de la récurrence
Prostatectomie totale	<ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie - Hormonothérapie seule
Radiothérapie externe	<ul style="list-style-type: none"> - Hormonothérapie - HIFU - Cryothérapie - Curithérapie - Chirurgie
Curiethérapie	<ul style="list-style-type: none"> - Hormonothérapie - Radiothérapie externe avec curiethérapie - Chirurgie - Cryothérapie - HIFU
HIFU	<ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie externe - Cryothérapie - Hormonothérapie - Chirurgie
Cryothérapie	<ul style="list-style-type: none"> - HIFU - Radiothérapie - Hormonothérapie - Chirurgie

Tableau 2. Résumer des différentes possibilités de traitements après une première prise en charge.

4. Maladie métastatique (N+ ou M+)

a. Cancer de la prostate oligo-métastatique

Il s'agit d'un PCa caractérisé par un nombre limité de localisations secondaires (présence de moins de 3 ou 5 métastases). En effet, on n'observe cette situation que lorsque les cellules tumorales n'ont acquis qu'une partie des gènes de dissémination. De plus ce stade peut être observé soit lors du diagnostic primitif (maladie oligo-métastatiques d'emblée), soit dans le cas de récurrence après un traitement primaire (oligo-récurrence), ou en cours d'hormonothérapie (oligo-progression). La prise en charge du PCa au stade oligo-métastatique d'emblée c'est le traitement local des métastases (chirurgie, la radiothérapie, la cryothérapie ou la radiothérapie) en association avec l'ADT qui semble améliorer la survie chez certains patients. Cette prise en charge doit être discutée au cas par cas en RCP. (63,64)

b. Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible mHSCP (ou hormono-naïf ou hormono- dépendant)

Les patients traités par prostatectomie ou radiothérapie pour une maladie localisée développent souvent une récurrence métastatique après un traitement local. Certains patients peuvent également présenter une maladie d'emblée métastatique. Bien que le moment de l'apparition de la métastase soit différent, tous ces patients sont censés être sensibles à la castration chirurgicale ou médicale, et sont donc sensibles à un phénomène connu sous le nom de PCa métastatique sensible aux hormones (mHSPC).

La mHSPC est peu fréquente, il s'agit d'un PCa qui s'est propagé à d'autres parties du corps et qui répond toujours au traitement de suppression de la testostérone car les patients n'ont jamais reçu (c'est-à-dire sont sensibles à) un traitement par ADT.

Ce stade de la maladie précède le développement d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC), ce dernier se caractérise par un mauvais pronostic et une létalité élevée.

La thérapie par ADT est la pierre angulaire du traitement systémique du mHSPC depuis les années 1940, lorsque Huggins et Hodges ont démontré l'efficacité du traitement hormonal chez les patients atteints d'un PCa.

Les recommandations actuelles de l'ASCO et de l'AFU de 2018 soutiennent le traitement par le docétaxel ou l'acétate d'abiratéron en association avec une ADT. (60)

5. Cancer de la prostate Résistance à la castration (CPRC)

Le cancer de la prostate résistant à la castration est défini par un taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L et une progression biochimique du PSA avec trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL ou progression radiographique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST « Response Evaluation Criteria in Solid Tumours » (Annexe 4). Une progression symptomatique seule qui apparaît n'est pas suffisante.

a. Les patients non métastatiques résistants à la castration (CPRCm0)

Lorsque le cancer ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps, il est appelé « cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration ».

ASCO et l'AFU recommandent que le traitement du CPRCm0 continue avec l'ADT pour baisser le taux de testostérone et compléter cette suppression d'androgénique par l'apalutamide (Erleada®) ou l'enzalutamide (Xtandi®).

Des tests PSA et / ou des tests d'imagerie peuvent être effectués régulièrement pour voir si le cancer s'est aggravé ou s'est propagé. Pour les patients à faible risque de développer une maladie métastatique, ASCO recommande un test PSA tous les 4 à 6 mois. Pour les malades à haut risque de maladie métastatique, ASCO recommande un test PSA tous les 3 mois. Des tests d'imagerie, comme la scintigraphie osseuse, la tomodensitométrie ou l'IRM, peuvent être effectués si un patient présente des symptômes ou des signes d'aggravation du cancer. (65,66)

b. Patients métastatiques résistants à la castration (CPRCm)

Si le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps, il est appelé « cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ». Le CPRCm est défini par une augmentation du taux de PSA et / ou une aggravation des symptômes et / ou une croissance du cancer après vérification aux scans. L'évaluation du traitement dans le CPRCm est basée sur des critères de jugement utilisés qui sont la survie sans progression radiographique, la survie globale qui reste le « gold standard », l'évaluation clinique et biologique du PSA comme marqueur de réponse tous les 3 mois.

D'après les recommandations de l'AFU 2018 aucune préférence ne peut être faite entre une hormonothérapie de 2^{ème} génération et une chimiothérapie en l'absence de facteurs prédictifs validés d'efficacité. Parmi les critères qui vont orienter les choix, il faut considérer un certain

nombre de facteurs comme le statut de performance et l'âge du patient, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuro-endocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'hormonothérapie initiale (l'hormono-sensibilité) et l'utilisation du docétaxel à la phase hormonaïve.

Les options de traitement pour le CPRCm sont énumérées ci-dessous :

- Inhibiteurs de la RA, telle qu'une nouvelle hormonothérapie chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale.
- Chimiothérapie par docétaxel, surtout en cas d'une tumeur indifférenciée de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques et d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an).
- Chimiothérapie avec cabazitaxel si le docétaxel cesse de fonctionner
- Une deuxième ligne de traitement peut être proposée, dans ce cas il faudra tenir compte des résistances croisées entre les hormonothérapies de 2^{ème} génération et privilégier une chimiothérapie si la 1^{ère} ligne de traitement était une hormonothérapie de 2^{ème} génération. On prend en compte l'état général et l'âge du patient.
- Radium-223 pour traiter les métastases osseuses exclusives (ou prédominantes).

Dans CPRCm avec métastases osseuses, il est recommandé de prévenir l'apparition de complications osseuses liées aux métastases osseuses par la prescription d'un traitement antirésorptif. Le traitement sera initié au diagnostic de CPRCm pour une durée de 24 mois minimum. (65,66) (60)

TROISIÈME PARTIE : ABIRATÉRONNE ET CANCER DE LA PROSTATE

Aujourd'hui la suppression androgénique en monothérapie n'est plus le traitement de référence du cancer de la prostate métastatique. Cette prise en charge a été bouleversée par l'arrivée de la chimiothérapie puis des hormonothérapies de nouvelle génération.

Depuis septembre 2011, l'acétate d'abiratérone a été ajouté à l'arsenal thérapeutique des praticiens impliqués dans la prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration métastatique (mCPRC). L'efficacité de cette molécule a été prouvée après chimiothérapie à base docétaxel et avant chimiothérapie (chimio naïfs) chez les patients peu symptomatiques. En 2018, la demande d'extension d'indication de l'acétate d'abiratérone a été acceptée et cette dernière est désormais indiquée dans le cancer de la prostate métastatique hormono sensible à haut risque (mHPSC).

I. L'acétate d'abiratérone (Zytiga ®)

1. Présentation de la molécule

La molécule d'acétate d'abiratérone a été initialement découverte en 1990 dans un centre de recherche à Londres (institute of cancer Research) par le Docteur Gerry Potter. Le brevet fut déposé en 1994 par la société British Technology Group (BTG plc). BTG a ensuite concédé la licence de la molécule à la société Cougar Biotechnology en 2004 qui a ensuite initié le développement commercial du produit. En 2009, la société Cougar Biotechnology a été acquise par la société Johnson & Johnson, dont l'entité pharmaceutique Janssen mène actuellement la commercialisation et les essais cliniques du produit. (67)

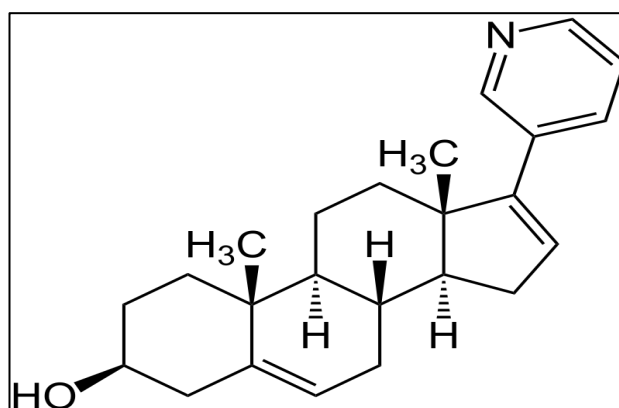


Figure 11. DCI abiratérone (acétate) - Nom UICPA: (3β)-17-(pyridin-3-yl)androst-5,16-diène-3-ol (67)

2. Indications de l'acétate d'abiratérone

La première autorisation de mise sur le marché (AMM) de Zytiga® aux États-Unis a été obtenue le 7 septembre 2011 pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCPRC) chez les hommes adultes lorsque les traitements anticancéreux à base de docétaxel n'ont pas été efficaces.

En décembre 2012, une deuxième indication a été retenue par FDA pour la même population mCPRC, naïve de chimiothérapie et après échec d'un traitement de suppression androgénique. Il s'agit du nouveau standard qui sera prescrit en première ligne pour les patients résistant à l'hormonothérapie conventionnelle. (68).

Une 3ème extension d'indication pour Zytiga® a été accordée par l'EMA (European Medicines Agency) en janvier 2018, pour les patients ayant mHSPC à haut risque nouvellement diagnostiqués, en association à une ADT.

Zytiga® est toujours utilisé en association avec les médicaments prednisone ou prednisolone.

Ce médicament n'est délivré que sur ordonnance. (69)(70)

3. Mécanismes d'action de l'abiratérone

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur sélectif et irréversible de la biosynthèse des androgènes. Il est hydrolysé puis converti in vivo en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes qui inhibe la 17 α -hydroxylase / C17,20-lyase (CYP17). La CYP17 est une enzyme complexe microsomiale ubiquitaire exprimée au niveau des tissus tumoraux testiculaires, surrénaliens et prostatiques et est nécessaire à la biosynthèse des androgènes.

Le CYP17 catalyse deux réactions séquentielles : 1) la conversion de la prégnénone et progestérone en leurs dérivés 17 α -hydroxy par activité 17 α -hydroxylase et 2) la formation de déhydroépiandrostérone (DHEA) et d'androstènedione, respectivement, par l'activité C17, 20 lyase. La DHEA et l'androstènedione sont des androgènes et des précurseurs de la testostérone.

Le blocage de la CYP 17 affecte les voies glucocorticoïde et androgénique. En effet, cette inhibition empêche la conversion de la prégnénone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, tels que la DHEA et l'androstènedione. Elle entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïde par les surrénales, car il y'a une perte du rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il s'ensuit une augmentation par cinq de la sécrétion corticotrope d'ACTH (hormone adrénocorticotrope), responsable de la stimulation de la stéroïdogénèse en amont de CYP17A1A1, et de la synthèse de minéralocorticoïdes (taux de

désoxycorticostérone et de corticostérone) à l'origine des effets indésirables de l'hyperminéralocorticisme. La co-administration de corticostéroïdes supprime la production de minéralocorticoïdes induite par l'ACTH, minimisant ainsi les effets secondaires liés aux minéralocorticoïdes de l'abiratéronne.

Les traitements supprimeurs des androgènes, tels que les traitements avec des agonistes de la GnRH ou de l'orchidectomie, diminuent la production d'androgènes dans les testicules mais n'affectent pas la production des androgènes par les glandes surrénales ou dans la tumeur. L'acétate d'abiratéronne est l'unique molécule bloquant la production de testostérone au niveau des glandes surrénales, des testicules et des cellules tumorales prostatiques. (71)(68)

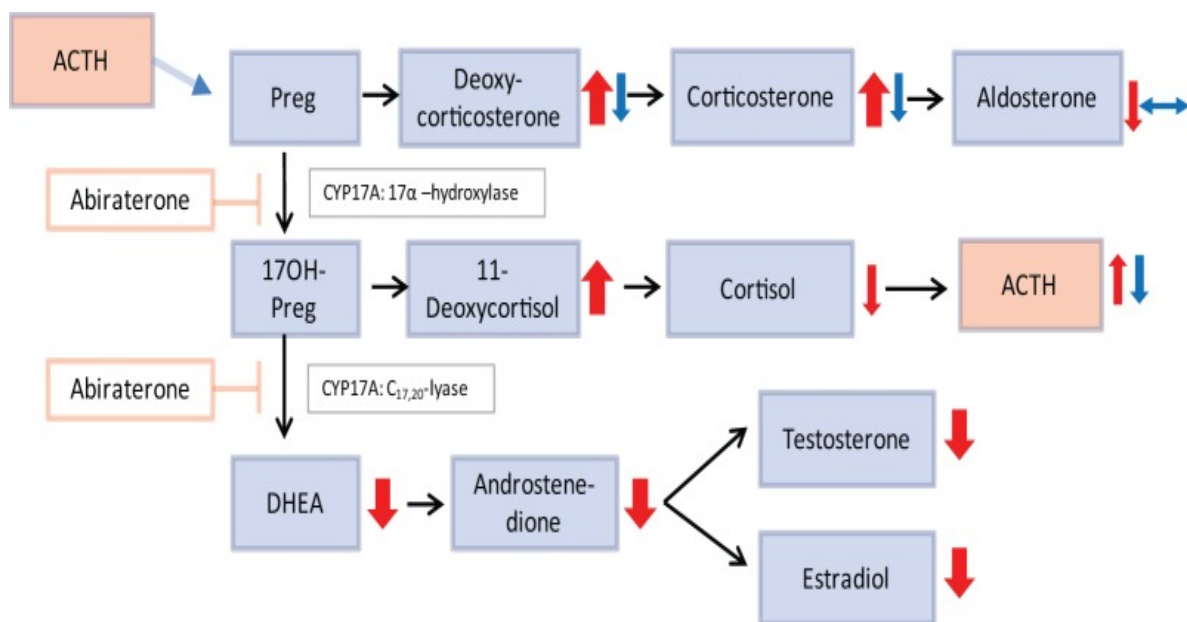


Figure 12. Voies de biosynthèse des stéroïdes et mécanisme d'action de l'acétate d'abiratéronne. CYP17 a deux activités enzymatiques séquentielles. L'activité 17 α -hydroxylase est essentielle à la production de cortisol. L'activité C 17,20 -lyase est nécessaire pour la synthèse de la testostérone et de l'estradiol. Ainsi, l'inhibition de la fonction C 17,20 -lyase est la fonction souhaitée de l'abiratéronne car c'est cette activité enzymatique qui est responsable de la production d'androgènes.

Les flèches rouges indiquent la direction et le degré de changement des niveaux d'hormones de l'abiratéronne. Les flèches bleues indiquent le changement des taux d'hormones lorsque des corticostéroïdes sont administrés avec de l'abiratéronne.(71). ACTH, hormone adrénocorticotrope; DHEA, déhydroépiandrostérone; Preg, prégnénolone.

4. Mécanisme intracellulaire associé à l'hormono- résistance

Différents évènements sont impliqués dans le développement du PCa et sa progression vers une phase d'échappement hormonal. Il semble que le RA joue un rôle central primordial. De plus, la résistance à l'ablation androgénique du PCa est due à un désordre moléculaire qui est provoqué par une prolifération cellulaire et une activation de RA multiples. En effet, malgré la suppression des androgènes, la voie de signalisation via le RA continue à être fonctionnelle dans les tumeurs hormono-résistantes. Ainsi, la majorité des cellules des tumeurs résistantes à l'ablation androgénique continue à exprimer le RA et le PSA en dépit de la suppression androgénique.

Les mécanismes qui ont été proposés pour développer une résistance à la castration malgré la suppression androgénique sont résumés dans les paragraphes suivants :

a. Surexpression du récepteur aux androgènes

Une surexpression du RA est fréquemment observée dans les PCa résistant à la suppression androgénique. Cette amplification permet la croissance des cellules cancéreuses prostatiques dans un milieu contenant de faibles doses d'androgènes circulant après hormonothérapie. (72).

b. Modification des récepteurs aux androgènes

Les modifications des RA sont causées par des amplifications ou des mutations entraineraient un « gain de fonction » permettant une affinité accrue pour des faibles concentrations en androgènes ou d'autre ligand comme les corticostéroïdes ou les œstrogènes ou les antagonistes du RA. En effet, ces derniers constituent un autre mécanisme par lequel les cellules cancéreuses prostatiques continuent à croître dans un environnement castré. Des mutations du RA sont retrouvées dans environ 10% des PCa hormono-résistantes à la thérapie anti-hormonale. (73).

c. Surexpression d'enzymes impliquées dans la synthèse des androgènes

La production autocrine d'androgènes est un processus supplémentaire par lequel les cellules cancéreuses prostatiques peuvent résister à la suppression androgénique. La synthèse d'androgènes se fait à partir des stéroïdes surrénaliens ou directement à partir du cholestérol ou de ses précurseurs. Plusieurs études ont mis en évidence la surexpression des gènes impliqués dans la synthèse du cholestérol et des androgènes dans les métastases hormono-résistantes par rapport aux tumeurs non traitées. (68)

d. Autres mécanismes

L'altération de l'expression des co-facteurs du RA : plusieurs études établissent des corrélations entre l'augmentation du taux des co-activateurs du RA et l'état androgéno-indépendant. Cela est dû à l'augmentation de la transcription des gènes androgéno-sensibles ou à l'augmentation de l'affinité du RA pour d'autres ligands. Il s'agit donc d'un mécanisme supplémentaire d'acquisition de résistance à la suppression androgénique. Parmi ces co-activateurs on retrouve des membres de la famille p160 qui ont été étudiés longtemps dans les pathologies prostatiques. Il semble clairement que les Co-activateurs des récepteurs stéroïdiens (SRC1) sont surexprimés dans les cancers prostatiques hormono-résistants. De même, dans les cellules cancéreuses, il a été démontré que le TIF2 est surexprimé. Les auteurs montrent que la surexpression de SRC1 ou de TIF2 autorise la liaison de RA avec la DHEA et l'androstènedione, et que cette liaison se traduit par une activation transcriptionnelle de RA. Une activation du RA par les œstrogènes est également possible en présence d'une surexpression du co-activateur ARA70.

La transactivation du RA par les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase : une deuxième catégorie de mécanismes est basée sur l'hypothèse d'une activation androgéno-indépendante de la voie de signalisation RA dans les tumeurs résistantes à la thérapie. Il a été montré que certains oncogènes tels que Erb-b2 ou H-ras peuvent activer de façon ligand-indépendante la voie de signalisation des MAP Kinase (Mitogen-Activated Protein Kinase) et ainsi induire la stimulation de l'activité de transcription des RA et par conséquent une survie accrue des cellules tumorales. (74)

De plus, des analyses ont montré que les récepteurs EGF peuvent stimuler l'activité transcriptionnelle de l'AR sur un gène-cible en absence d'androgènes. (75)

II. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (m CRPC) – Étude COU-AA-301 et 302

Le PCa métastatique est caractérisé par une période pendant laquelle la suppression de la testostérone sérique avec un traitement anti-androgène est suffisante pour contrôler la maladie. Cependant, cette période est suivie d'une transition vers la résistance à la castration, au cours de cette période la progression se produit malgré la suppression continue de la testostérone. On appelle ces cancers les mCRPC, historiquement nommé PCa réfractaire aux hormones (ou androgéno-indépendant).

Dans le cas de l'abiratérone, l'approbation suite à l'utilisation de docétaxel a été initialement accordée sur la base d'essai dans cette population atteinte de mCRPC : il s'agit de l'étude clinique COU-AA-301 (mCPRC pré-traités par chimiothérapie). Des essais ultérieurs ont été menés pour la population mCRPC naïfs de chimiothérapie (COU-AA-302) conduisant à l'extension de l'approbation à cette population.

1. Étude COU-AA-301

a. Méthodologie et méthode

Conception de l'étude COU-AA-301 et population de patients

Il s'agit d'une étude pivot internationale de phase III multicentrique, randomisée de l'abiratérone en association avec la prednisone versus la prednisone seule chez des patients atteints d'un mCPRC après une chimiothérapie par docétaxel.

Entre le 8 mai 2008 et le 28 juillet 2009, 1195 patients dans 147 sites de 13 pays ont été recrutés. Durant l'étude, le traitement a été conservé jusqu'à l'observation d'une progression du PSA (confirmée par une augmentation de 25% par rapport à l'état initial/nadir) et/ou jusqu'à une progression radiologique (progression à la scintigraphie osseuse avec ≥ 2 nouvelles lésions, confirmée au moins 6 semaines plus tard avec au moins une autre nouvelle lésion et progression des tissus mous ($gg \geq 2\text{cm}$) selon les critères RECIST modifiés « Response Evaluation Criteria in Solid Tumours ») et/ou jusqu'à progression clinique (aggravation de la douleur/apparition d'événements osseux/augmentation de la dose de prednisone ou prednisolone ou un changement de traitement par un glucocorticoïde plus puissant pour traiter les symptômes liés au PCa /initiation d'une nouvelle thérapie systémique anti-cancéreuse).

Les Patients inclus ont été stratifiés en fonction de l'état de performance du Eastern Cooperative Oncology Group ($ECOG \leq 2$) (annexe 5), du nombre de schémas de chimiothérapie précédents reçus (au moins une mais pas plus de deux dont au moins une doit avoir contenu du Docétaxel), des signes radiologiques de progression de la maladie (avec ou sans progression du PSA) et de la suppression androgénique en continu avec le taux de la testostérone sérique < 50 ng /dL ou $1,7$ nmol/L ($\leq 2,0$ nm/dL).

Les patients ont été randomisés avec un ratio de 2:1 pour recevoir soit de l'acétate d'abiratérone (1000 mg, une fois par jour et par voie orale, 1 heure avant ou 2 heures après le repas) plus de la prednisone (5 mg, par voie orale deux fois par jour) tous les jours pendant des « cycles » de 28 jours ou un placebo (4 comprimés de placebo par jour) plus prednisone (5 mg, par voie orale deux fois par jour) tous les jours pendant des « cycles » de 28 jours (figure 13). Au total sur les

1195 patients éligibles, 797 ont été randomisés pour recevoir de l'acétate d'abiratérone plus prednisone (bras abiratérone) et 398 pour recevoir un placebo plus prednisone (bras contrôle). (76,77)

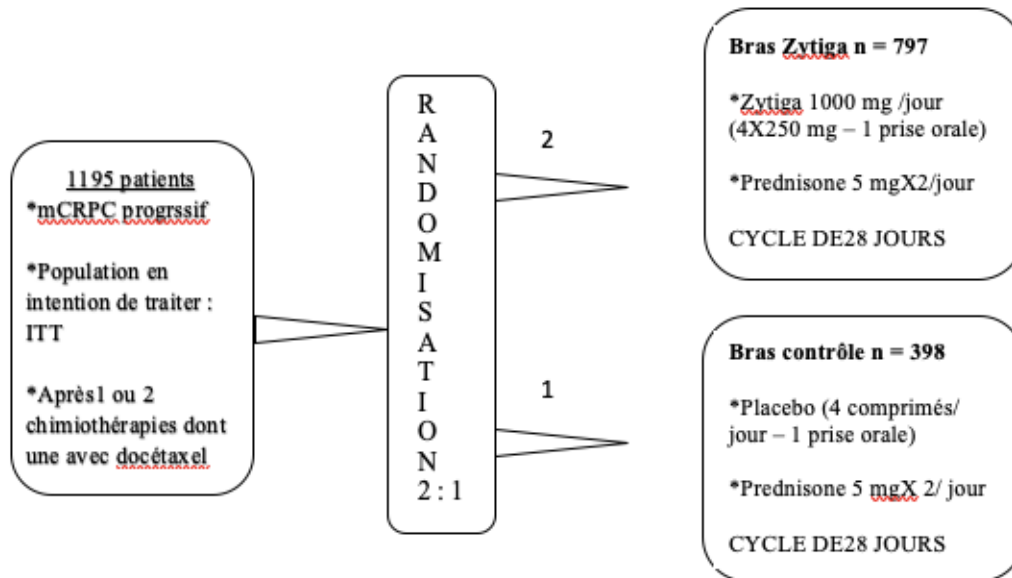


Figure 13. Schéma de l'essai clinique COU-AA-301 (77)

Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. (77)

Les critères secondaires étaient :

- Le temps médian jusqu'à progression du PSA (TTPP : time to PSA progression) défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression du PSA selon les critères du PSAWG (Prostate Specific Antigen Working Group). La progression du PSA était définie par une augmentation du taux de PSA de 25% après 12 semaines de traitement.
- Survie sans progression radiologique définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression radiologique ou le décès. La progression radiologique était évaluée par l'investigateur et définie soit par une progression de la maladie dans les tissus mous selon les critères RECIST modifiés (taille de ganglion $\geq 2,0$ cm) soit par la progression de la maladie constatée sur l'imagerie montrant 2 nouvelles lésions ou plus, confirmées par un second scanner 6 semaines plus tard montrant une nouvelle lésion supplémentaire ou plus.

- Le taux de réponse PSA total (défini par une baisse $>$ ou $=$ 50 % par rapport à la valeur initiale) défini comme la proportion de patients montrant, à 12 semaines d'intervalle, une diminution du PSA d'au moins 50% par rapport à l'inclusion selon les critères du PSAWG. Le taux de réponse du PSA était confirmé si une mesure supplémentaire effectuée 4 semaines plus tard, montrait également une diminution du PSA d'au moins 50% par rapport à l'inclusion (toujours selon les critères PSAWG).

b. Résultats

Efficacité

Lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisée après observation de 552 décès (333 sur 797 des patients du groupe abiratérone et 219 sur 398 dans le groupe placebo), la durée médiane du suivi était de 12,8 mois.

Concernant le critère de jugement principal, la médiane de survie globale (le critère principal) dans le groupe abiratérone était plus longue que dans le groupe placebo (14,8 mois [IC à 95% : [14,1 ; 15,4] vs 10,9 mois IC à 95 : [10,2 ; 12,0] ; $p < 0,0001$) soit une différence en valeur absolue de 3,9 mois en faveur du groupe abiratérone.

Concernant les critères de jugements secondaires, le délai médian de progression du PSA différait également (8,5 mois dans le groupe abiratérone vs 6,6 mois, dans le groupe placebo ; $p < 0,0001$), ainsi que la médiane de survie sans progression radiologique (5,6 mois, vs 3,6 mois ; $p < 0,0001$) et la proportion de patients ayant eu une réponse PSA (29,5% vs 22 5,5% ; $p < 0,0001$). Tous les critères d'efficacité de jugement secondaires étaient donc en faveur du groupe traité. (76,77)

Tolérance

Les événements indésirables de grade 3-4 les plus fréquents étaient la fatigue (72 [9%] des 791 patients dans le groupe abiratérone vs 41 [10%] sur 394 dans le groupe placebo), l'anémie (62 [8%] vs 32 [8%]), des maux de dos (56 [7%] vs 40 [10%]) et les douleurs osseuses (51 [6%] vs 31 [8%]). Ces derniers sont de 55 % dans le groupe abiratérone et de 58% dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus spécifiques du traitement par abiratérone étaient des œdèmes périphériques (tous grades confondus : 31% dans le groupe abiratérone versus 22% dans le groupe placebo), une hypokaliémie (17% versus 8% dans le groupe placebo), une

infection des voies urinaires (12% dans le groupe abiratérone versus 7% dans le groupe placebo) et une hypertension artérielle (10% versus 8% dans le groupe placebo). (77)

c. Conclusion

Au total, un bénéfice clinique avec l'Acétate d'Abiraterone a été observé par rapport à la survie globale, la progression radiologique et biologique ainsi que le taux de PSA dans COU-AA-301, des patients suivis pour un mCPRC après une chimiothérapie par docétaxel. La qualité de vie des patients se détériore moins sous traitement que sous placebo. (76,77)

2. Étude COU-AA-302

a. Méthodologie et méthode

Conception de l'étude COU-AA-302 et population de patients

COU-AA-302 est une étude pivot internationale de phase III multicentrique (151 centres), en double aveugle, contrôlée contre un placebo dans le mCRPC dans laquelle des patients ($n = 1088$) ont été randomisés selon un rapport de 1 : 1 pour recevoir de l'acétate d'abiratérone (1000 mg par voie orale par jour) en association à la prednisone (5 mg deux fois par jour) ou un placebo en association à la prednisone (figure 14).

Les critères d'éligibilités stipulaient que les patients étaient naïfs de chimiothérapie avec un mCRPC asymptomatique à peu symptomatique avec une progression de la maladie mise en évidence par une augmentation du PSA selon les critères PCWG2 (critères prostate cancer working group 2) ou une progression radiographique selon les critères RECIST modifiés. La symptomatologie a été évaluée à l'aide du Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) avec un score de 0 à 1 classé comme asymptomatique et un score de 2 à 3 classé comme peu symptomatique.

Les critères d'exclusion regroupaient : métastases viscérales, traitement antérieur par le kétoconazole, antécédents de dysfonctionnement hypophysaire ou surrénalien, hypertension artérielle non contrôlée, pathologie cardiaque avec expression clinique et arythmie sous traitement médical.

Les patients ont été stratifiés selon l'état de performance (ECOG) de grade 0 ou 1. (78)

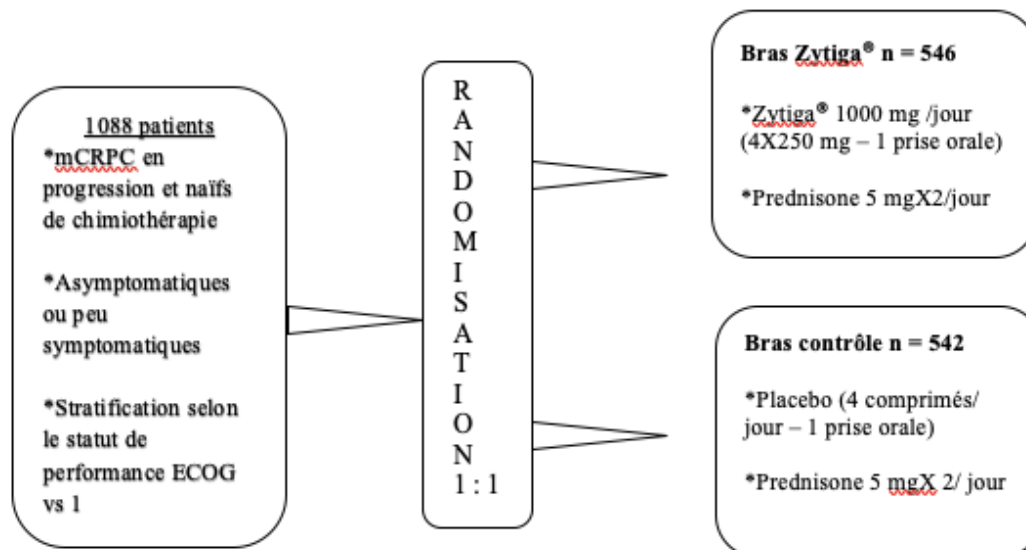


Figure 14. Schéma de l'essai clinique COU-AA-302 (78)

Critères d'évaluation et plan de l'étude

Les critères de jugements principaux étaient la survie sans progression radiographique et la survie globale.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le délai médian d'utilisation des opiacés pour la douleur liée au cancer, le délai médian d'utilisation de la chimiothérapie, le délai médian de détérioration de l'état de performance (score ECOG supérieur ou égale à 1 point) et le délai médian de progression du PSA sur la base de critères PCWG2.

Des cycles de 28 jours de traitement ont été définis. Des évaluations de la maladie avec PSA sérique, tomographie informatisée ou imagerie par résonance magnétique de la poitrine, de l'abdomen et du bassin et scintigraphie osseuse ont été réalisées au départ, avant les cycles 3, 5 et 7, puis tous les trois cycles. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, définie par une progression radiographique seule ou une progression clinique sans équivoque seule (une progression sans équivoque correspondant à l'un ou plusieurs de ces critères : douleur nécessitant traitement par opiacés, traitement par chimiothérapie, radiation palliative, déclin du score de performance ECOG à un grade 3 ou à un grade supérieur, intervention chirurgicale pour des complications dues à la progression de la tumeur) ou progression radiographique et clinique sans équivoque ou évènement indésirable. La hausse du PSA en l'absence de progression radiographique ou clinique n'est pas une indication d'arrêt du traitement à l'étude.

Le plan d'analyse de l'étude est le suivant : trois analyses intermédiaires (IA) ont été prévues après la survenue d'environ 15%, 40% et 55% d'événements de décès chez les patients. (78)

b. Résultats

Les résultats de la première analyse intermédiaire n'ont pas été publiés.

Deuxième analyse intermédiaire

La deuxième analyse intermédiaire de la survie globale a eu lieu après un suivi médian de 22,2 mois et que 43% des décès prévus se soient produits. Au moment de cette analyse, plus de décès étaient survenus dans le groupe placebo [186 sur 542 (34%)] qu'avec l'abiratérone [147 sur 546 (27%)]. Cela représentait une réduction de 25% du risque de décès avec l'abiratérone [hazard ratio (HR), 0,75 ; Intervalle de confiance (IC) à 95%, 0,61-0,93 ; $p = 0,01$]. Cet avantage de survie globale (médiane : 35,3 contre 30,1 mois ; HR : 0,79 [IC à 95%, 0,66-0,95] ; $p = 0,0151$) n'a pas atteint la limite d'efficacité prédéfinie (niveau α : 0,0035).

Cependant, lors de cette analyse intermédiaire, il y avait un bénéfice clair sur la progression radiologique en faveur de l'abiratérone (16,5 contre 8,3 mois ; HR, 0,53 ; IC à 95%, 0,45-0,62 ; $p < 0,001$). Les résultats étaient similaires sur les sous-groupes prédéfinis. Sur la base de l'efficacité et de la tolérance, après la deuxième analyse intermédiaire, le comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité a recommandé la levée du double aveugle de l'étude avec un croisement des patients traités par placebo vers l'abiratérone.(53) Les patients du bras contrôle ont alors reçu l'abiratérone en association avec la prednisone. (78)

Troisième analyse intermédiaire

La troisième analyse intermédiaire, la durée médiane de suivi de la survie globale pour la population en intention de traiter était de 27,1 mois. Les patients recevant de l'abiratérone par rapport à la prednisone ont présenté une amélioration statistiquement significative de la progression radiologique ($p < 0,0001$), avec un délai médian avant progression de la maladie ou décès selon la définition du protocole est de 16,5 mois contre 8,2 mois, respectivement (HR : 0,52 ; $p < 0,0001$). Cette amélioration a été observée dans tous les sous-groupes de patients. L'analyse de la survie globale était en faveur du traitement par l'abiratérone (médiane : 35,3 vs 30,1 mois ; HR : 0,79 ; $p = 0,0151$) mais n'a pas franchi la limite statistique prédéfinie avec un niveau α de 0,0035.

Une analyse exploratoire multivariée ajustant les facteurs pronostiques de base a confirmé une amélioration de la survie globale pour l'abiratérone par rapport à la prednisone (HR : 0,74 ; $p = 0,0017$). Le PSA sérique initial, la lactate déshydrogénase, la phosphatase alcaline,

l'hémoglobine, les métastases osseuses et l'âge étaient des facteurs pronostiques significatifs ($p < 0,01$). (79)

Analyse finale

Une analyse intermédiaire ultérieure et une analyse finale ont été publiées depuis. Après un suivi médian de 49,4 mois et 741 décès, malgré une levée de l'aveugle précoce et un traitement ultérieur dans 80% du groupe placebo (67% du groupe abiratérone), le bénéfice en survie globale avec abiratérone a atteint une signification statistique (34,7 vs 30,3 mois, HR, 0,81 ; IC à 95%, 0,70 à 0,93 ; $p = 0,0033$). Le résultat final pour la progression radiologique a confirmé l'avantage avec l'abiratérone (16,5 *contre* 8,2 mois ; HR, 0,52 ; IC à 95%, 0,45-0,61 ; $p < 0,001$).

Les résultats des critères de jugement secondaires étaient en faveur l'abiratérone, y compris le délai de déclin de l'indice de performance (12,3 *contre* 10,9 mois; HR, 0,83; IC à 95%, 0,72–0,94; $p = 0,005$), le délai de début de la chimiothérapie (26,5 *contre* 16,8 mois; HR, 0,61; IC à 95%, 0,51-0,72; $p < 0,0001$), le temps de consommation d'opiacés (33,4 *contre* 23,4 mois; HR, 0,72; IC à 95%, 0,61-0,85; $p < 0,0001$) et le temps jusqu'à la progression du PSA (11,1 *contre* 5,6 mois; HR, 0,50; IC à 95%, 0,43-0,58; $p < 0,0001$).

Les paramètres expérimentaux ont également favorisé l'abiratérone. Ces derniers comprenaient une baisse du PSA de $\geq 50\%$ (68% avec abiratérone *contre* 29% sous placebo), le temps médian de déclin de l'état fonctionnel mesuré par le score FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) (12,7 *contre* 8,3 mois ; HR 0,79 ; IC à 95%, 0,67-0,93 ; $p = 0,005$) et réponse objective par RECIST (chez les 438 patients atteints d'une maladie mesurable) [36%*contre* 16% ; risque relatif (RR), 2,27 ; IC à 95%, 1,59–3,25 ; $p < 0,001$]. (78)

Tolérance

Les données sur les événements indésirables étaient similaires aux données rapportées à partir d'une analyse intermédiaire. Les événements indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement dans 9% du groupe abiratérone et 6% du groupe placebo (7% et 4% considérés comme liés au traitement). Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus courants et présentant un intérêt particulier étaient les troubles cardiaques (8% vs 4%), l'augmentation de l'ALAT (6% vs <1%) et l'hypertension (5% vs 3%). Aucun décès lié au traitement n'a été observé.

c. Conclusion

Les chercheurs ont conclu : « Dans cet essai de phase III randomisé avec un suivi médian de plus de 4 ans, le traitement par l'acétate d'abiratérone a prolongé la survie globale par rapport à

la prednisone seule d'une marge à la fois cliniquement et statistiquement significative. Ces résultats confirment en outre le profil de sécurité favorable de l'acétate d'abiratéronne chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, naïf de chimiothérapie ». (78)

III. Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC) – Étude 3011 « Étude LATITUDE »

1. L'objectif de l'étude

Le but de cette étude était de déterminer l'efficacité et la tolérance des patients nouvellement diagnostiqués (au cours des 3 mois précédents) avec un PCa métastatique et présentant des facteurs pronostiques à haut risque bénéficiant de l'ajout d'acétate d'abiratéronne et de prednisone à faible dose au traitement de suppression androgénique (ADT ; agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante [LHRH] ou castration chirurgicale).

2. Méthodologie et méthode

LATITUDE est une étude d'enregistrement de phase III internationale, qui a inclus de 2013 à 2014, 1199 patients dans 235 centres répartis dans 34 pays. La méthodologie de cette large étude multicentrique était celle d'un essai clinique randomisé, qui comparait, en double aveugle, un traitement par l'acétate d'abiratéronne, prednisone et hormonothérapie de suppression androgénique à 2 placebos associés à de l'ADT.

Les critères d'inclusion étaient des patients mHNPC (Cancer de la prostate métastatique hormono-naïf) nouvellement diagnostiqué (diagnostic datant de moins de 3 mois), à haut risque correspondant à l'association de moins deux des trois facteurs de risques suivants : un score de Gleason ≥ 8 , au moins trois lésions à la scintigraphie osseuse ou des métastases viscérales mesurables (hors atteinte ganglionnaire), avoir plus de 18 ans et avoir un score de stratification ECOG compris entre 0 et 2.

Un comité de suivi indépendant a été mis en place afin d'évaluer régulièrement les données de tolérance et les données d'efficacité lors d'analyses intermédiaires planifiées. Les résultats de l'étude LATITUDE sont issus de la première analyse intermédiaire planifiée à environ 50 % des événements (406 décès ont été observés dans cette analyse). Au vu de l'amplitude du bénéfice clinique observé dans cette 1^{ère} analyse intermédiaire planifiée, notamment sur la

survie globale, le traitement par Zytiga® a été proposé aux patients du bras contrôle recevant toujours l'ADT et les 2 placebos.

Les patients de l'étude LATITUDE ont été répartis selon un ratio 1 : 1 dans deux bras distincts : le bras Zytiga® et le bras contrôle. La répartition des patients dans ces deux bras s'est faite de façon randomisée et selon le schéma suivant : 597 patients ont été répartis dans le bras Zytiga® et ont reçu 1000 mg par jour de Zytiga® en association avec 5mg par jour de prednisone et de l'ADT et 602 patients ont été répartis dans le bras contrôle et ont reçu deux placebos en association avec l'ADT (figure15).

La randomisation a été stratifiée selon deux critères : le score ECOG qui pouvait être compris entre 0 et 2, ainsi que la présence ou non de métastases viscérales mesurables. Un arrêt de l'étude pour les patients était prévu en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable à moins que l'investigateur ne fût d'avis contraire. (80)

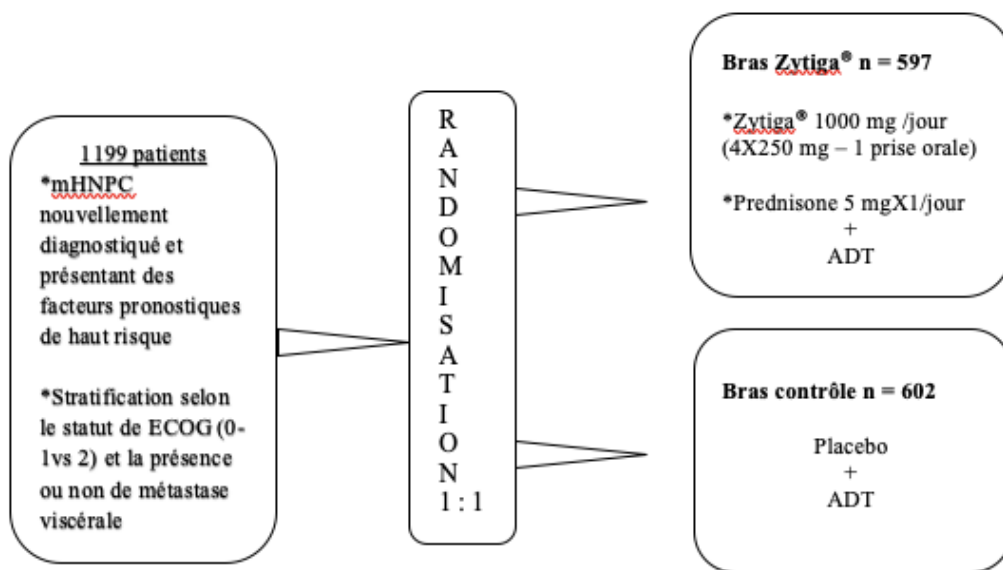


Figure 15. Schéma de l'essai clinique de l'étude LATITUDE (80)

Les critères de jugements principaux étaient : la survie globale et la survie sans progression radiologique.

Les critères d'évaluation secondaires étaient : le délai avant progression du PSA, le délai avant instauration d'une chimiothérapie, le délai avant instauration du traitement suivant pour le PCa, le risque d'évènements osseux (c'est-à-dire fracture clinique ou pathologique, compression

médullaire, radiothérapie palliative ou chirurgie de l'os), ainsi que le délai jusqu'à progression de la douleur. (80)

3. Résultats

a. Population

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes. L'âge médian à l'inclusion était de 67 ans. Les patients présentaient majoritairement un score de Gleason ≥ 8 associé à plus de 3 lésions osseuses (96% des patients dans le groupe Zytiga® et 94,7% des patients dans le groupe placebo). 64,4% des patients du groupe Zytiga® et 62,6% des patients du groupe placebo présentaient plus de 11 lésions osseuses. 97% des patients présentaient des atteintes métastatiques osseuses dans chacun des deux groupes comparés. A l'initiation, 29% des patients du groupe Zytiga® et 27% des patients du groupe placebo présentaient un score de douleur BPI symptomatique (≥ 4). Enfin, 20% des patients avaient des métastases viscérales (dont 12% de métastases pulmonaires et 5% de métastases hépatiques). (80)

b. Survie globale

La première analyse intermédiaire, effectuée après un suivi médian de 30,4 mois a mis en évidence une diminution significative de 38% du risque de décès dans le bras de patients sous Zytiga®. La médiane de survie était de 34,7 mois dans le bras comparateur, alors que dans le bras de patients sous Zytiga®, la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte. Cela signifie que seul un nombre restreint d'évènements est survenu au moment de l'analyse ($p < 0,001$). Le bénéfice de Zytiga® sur l'allongement de la survie globale a été démontré dans différents sous-groupes de patients. Dans le sous-groupe des moins de 75 ans, dans le sous-groupe avec un score de Gleason ≥ 8 , dans l'ensemble des sous-groupes ECOG, dans les sous-groupes avec ou sans métastase viscérale, dans les sous- groupes définis en fonction du nombre de métastases osseuses, et dans l'ensemble des sous-groupes définis en fonction du niveau de PSA et de LDH. (80)

c. Progression radiologique

Zytiga® allonge significativement la survie sans progression radiologique. Lors de cette même analyse intermédiaire, Zytiga® a montré une médiane de survie sans progression radiologique de 33 mois, correspondant à une augmentation significative de 18,2 mois par rapport au bras

comparateur, pour lequel la survie sans progression était de 14,8 mois. Zytiga® a donc permis une réduction du risque de progression radiologique de 53% ($p < 0,001$). Là encore, ce bénéfice sur la médiane de survie sans progression radiologique a été démontré chez de nombreux sous-groupes de patients. Dans le sous-groupe de patients avec un score de Gleason \geq à 8, dans l'ensemble des sous-groupes ECOG, dans les sous-groupes de patients avec ou sans métastases viscérales et osseuses, et dans l'ensemble des sous-groupes définis en fonction du niveau de PSA et de LDH. (80)

d. Critères de jugement secondaires

Concernant le bénéfice de Zytiga® sur les critères secondaires, ce dernier a démontré un avantage sur tous les critères. En effet, le traitement a permis une réduction du risque de progression du PSA de 70% ($p < 0,001$), un allongement significativement du délai avant instauration d'une chimiothérapie. Le bras de patients sous Zytiga® n'a pas atteint la médiane d'instauration d'une chimiothérapie par rapport au bras comparateur qui avait une médiane de 38,9 mois. Zytiga® a donc permis une diminution significative du délai avant instauration d'une chimiothérapie ($p < 0,001$).

Également Zytiga® allonge significativement le délai avant instauration du traitement suivant. Le bras de patients sous Zytiga® n'a pas atteint la médiane d'instauration du traitement suivant par rapport au bras comparateur qui avait une médiane de 21,6 mois. Zytiga® a donc permis une diminution significative du délai avant instauration d'un traitement ($p < 0,001$).

Finalement Zytiga® a montré une diminution du risque d'évènements osseux symptomatiques de 30% par rapport au bras comparateur ($p = 0,009$), allongé significativement la survie spécifique et elle a montré une réduction du risque de décès par cancer de la prostate de 45% par rapport au bras comparateur ($p < 0,0001$).

Par rapport au bénéfice sur la qualité de vie des patients, Zytiga® a amélioré la qualité de vie des patients inclus dans l'étude. En effet, le délai médian jusqu'à détérioration de la qualité de vie dans le bras des patients Zytiga® est de 12,9 mois, contre 8,3 mois dans le bras contrôle.

D'un point de vue clinique, la fatigue et la douleur sont des indicateurs de la qualité de vie des patients. Ainsi, le bénéfice de Zytiga® sur la qualité de vie a été évalué par plusieurs échelles de qualité de vie, de progression de la douleur intense et de progression de la fatigue intense (respectivement : FACT-P, BPI-SF, BFI).

Au cours de l'étude LATITUDE, le risque de progression de la douleur la plus intense a été réduit de 31% dans le groupe Zytiga® par rapport au groupe placebo. Le risque de progression de la fatigue la plus intense a été réduit de 35% dans le groupe Zytiga® par rapport au groupe placebo. (80)

4. Tolérance

Dans l'étude LATITUDE, la proportion de patients présentant un effet indésirable, quel qu'il soit, était comparable dans les deux groupes évalués : 93%. L'incidence des événements indésirables de grade 3 et 4 était de 63% dans le bras Zytiga® versus 48% dans le bras contrôle.

La proportion de patients présentant des effets indésirables sérieux était similaire dans les 2 groupes (28% dans le bras Zytiga, 24% dans le bras contrôle).

La fréquence des effets indésirables conduisant à un arrêt de traitement était de 12% des patients du bras Zytiga® et 10% des patients du bras contrôle.

Les principaux effets secondaires de grade 3-4 observés dans les deux bras étaient l'hypertension artérielle, l'hypokaliémie, l'augmentation des ALAT (alanine transaminase), les événements cardiaques, et comme mentionné dans les recommandations CCAFU 2018-2020 facilement gérables en pratique. Il n'a pas été noté de différences en termes d'hyperglycémie et de fatigue. (80)

5. Conclusion

Les résultats obtenus dans l'étude LATITUDE ont permis à Zytiga® d'obtenir en Novembre 2017 une AMM Européenne en première intention dans le traitement du mHSPC à haut risque nouvellement diagnostiqué.

En France, l'évaluation par la Commission de Transparence des données de l'étude LATITUDE a conduit l'HAS à octroyer à Zytiga® en mai 2018 une ASMR modéré de niveau III, compte tenu de la démonstration d'une amélioration de la survie globale cliniquement pertinente et des données de qualité de vie suggérant une amélioration sous Zytiga® en association avec l'ADT, par rapport à l'ADT seul. (80)

DISCUSSION

Depuis plusieurs années la prise en charge du PCa a connu une importante évolution. L'introduction du PSA sérique en tant que biomarqueur hautement spécifique pour les maladies prostatiques a conduit à une augmentation spectaculaire du diagnostic du PCa à un stade précoce. Plusieurs nouveaux biomarqueurs comme le dosage du PCA-3 et l'identification du gène de fusion TMPRSS2-ERG sont disponibles sur le marché mais nécessiteraient de meilleures spécificités et sensibilités. Ces deux nouveaux tests de diagnostics viennent compléter le dosage du PSA, le toucher rectal et la réalisation de biopsies prostatiques.

Quid du dépistage du cancer de la prostate ?

Cette question fait débat depuis une vingtaine d'années et est souvent remise au premier plan. Le but du dépistage du PCa est de détecter les cancers qui pourraient présenter un risque élevé de propagation s'ils ne sont pas traités, et détectés tôt avant qu'ils ne se propagent. Lorsqu'il est découvert tôt, cela peut aider à arrêter ou ralentir la propagation du cancer ainsi réduire le risque de décès par la tumeur chez certains patients en leur proposant une prise en charge adaptée. En effet, plus la prise en charge est précoce plus le risque de développer des métastases est diminuée, améliorant ainsi la qualité de vie du patient. L'AFU recommande chez les patients âgés de 50 à 75 ans un toucher rectal (annuel) et un dosage du PSA s'il existe un facteur de risque familial ou ethnique. Du fait de l'évolution lente de ce cancer, il n'est pas nécessaire de proposer ce dépistage après 75 ans. Le dosage du PSA peut être réalisé une fois par an avec possibilité d'allonger la fréquence à deux ans si la valeur du PSA est inférieure à 2ng/mL. La biopsie, n'est pas recommandée (sauf en cas de toucher rectal douteux et d'une valeur du PSA supérieure à 4ng/mL). (81)

L'évolution du cancer de la prostate est-elle rapide ?

Comparé à d'autres types de cancer, le PCa a une croissance relativement lente. Dans la majorité des cas, son évolution est très variable avec des temps de doublement du PSA pouvant aller de quelques mois à plusieurs années.

Le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique ?

Le PCa est devenu, par sa fréquence et la mortalité qui lui est associée, un problème de santé publique en France. Au cours des deux dernières décennies, l'incidence du PCa a très fortement

augmenté environ 5,33% par an en moyenne. Les taux de mortalité sont estimés à 40 000 en 2000. Il représente la deuxième cause de mortalité par le cancer chez l'homme. (82)

Un traitement efficace est-il disponible ?

Le traitement des patients atteints d'un PCa implique généralement une intervention chirurgicale, une radiothérapie ou une hormonothérapie. De nombreuses études ont montré que malgré le traitement par castration médicale ou chirurgicale, les PCa continuent à avoir des niveaux suffisants d'androgènes pour stimuler la croissance tumorale. Cette progression de la maladie peut être due en partie à la synthèse intra-tumorale d'androgènes, avec des cellules cancéreuses de la prostate résistantes à la castration sur-exprimant les enzymes nécessaires à la biosynthèse des androgènes. L'orchidectomie ou la castration pharmacologique avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (avec ou sans antiandrogène) conduit à des taux de testostérone sérique de l'ordre de 20 à 50 ng/dL ou 0,7 nmol/L à 1,7 nmol/L. L'arrivée sur le marché de l'acétate d'abiratérone réduit davantage les niveaux d'androgènes de 1 à 2 ng/dL ou 0,03 nmol/L à 0,07 nmol/L. Le blocage de la synthèse des androgènes en inhibant le CYP17 peut produire des réponses tumorales chez les patients qui n'ont plus de réponse aux thérapies hormonales standard et qui ont reçu une chimiothérapie à base de docétaxel.

Le profil de tolérance observé dans le groupe de patients ayant reçu de l'acétate d'abiratérone est acceptable. En effet, les effets toxiques sont principalement de grades 1 ou 2, avec un faible taux d'arrêt du médicament ou de réduction de dose, et sont en grande partie liés à un excès de minéralocorticoïde résultant du blocage du CYP17. Ces événements indésirables comprennent l'hypokaliémie, l'hypertension artérielle et la rétention hydrique, qui sont en grande partie abrogés par l'utilisation de prednisone à faible dose ou de prednisolone (5 mg deux fois par jour). Le traitement par l'acétate d'abiratérone ne semble pas augmenter le risque de modifications métaboliques ou de symptômes associés à une suppression d'androgènes. Néanmoins, un suivi plus long est nécessaire pour évaluer les effets toxiques à long terme.

CONCLUSION

Depuis plusieurs années, les hormonothérapies de première génération représentent une classe thérapeutique très utilisée, et sont ainsi prescrites en première intention dans le PCa.

Cependant, cette maladie avec le temps développe une résistance à la castration malgré la suppression androgénique par les hormonothérapies standards.

Des nouvelles hormonothérapies ont été récemment développées en France grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de résistance à la castration par les cellules cancéreuses. Ces hormonothérapies de deuxième génération se divisent en deux catégories : les inhibiteurs directs de la CYP17 (Zytiga®) et les inhibiteurs de la translocation nucléaire (Xtandi®).

L'avènement de ces molécules thérapeutiques a révolutionné la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration. Ces dernières améliorent la survie des patients et présentent un profil de sécurité favorable. De plus, elles ralentissent la détérioration de la qualité de vie des malades mais aussi retardent l'utilisation de la thérapie cytotoxique.

Dans l'actualisation 2018-2020 de ses recommandations pour le PCa, le CCAFU considère que l'association de Zytiga® à l'ADT comme nouveau standard thérapeutique en tant que 1^{ère} ligne pour le traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono et chimio-naïfs à haut risque nouvellement diagnostiqués. (60)

BIBLIOGRAPHIE

1. GP_INCA_Kprostate_VD (5).pdf.
2. Terrier M, Terrier JE, Paparel P, Morel-Journel N, Baldini A, Ruffion A. Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. Médecine Nucléaire. 2017 Sep 1;41(5):329–34.
3. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(13):5137–41.
4. Rapport d'orientation - Cancer de la prostate. :80.
5. INCA - Les cancers en France en 2015.pdf.
6. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cited 2019 Aug 25]. Available from: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
7. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2019 Aug 25]. Available from: <https://www.snfge.org/content/survie-nette-et-conditionnelle-des-patients-att>
8. Survie_nette_conditionnelle_chez_les_personnes_atteintes_de_cancer_en_France_met_ropolitaine_mel_20181211 (1).pdf.
9. Comprendre le cancer de la prostate [Internet]. [cited 2019 Aug 25]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-prostate/comprendre-cancer-prostate>
10. La prostate : Généralités [Internet]. Prostate. [cited 2019 Aug 26]. Available from: <https://www.prostate.fr/prostate/generalites/>
11. La prostate - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2019 Aug 26]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate/?region=qc>
12. The Prostate Gland - Structure - Vasculature - Lymph - TeachMeAnatomy [Internet]. [cited 2019 Aug 26]. Available from: <https://teachmeanatomy.info/pelvis/the-male-reproductive-system/prostate-gland/>
13. l'Urologie - 2018 - Physiologie des androgènes chez l'homme adulte.pdf.

14. Dehm SM, Tindall DJ. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2006 Oct 1;99(2):333–44.
15. l'Urologie M de. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 28]. Available from: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>
16. La prostate – SeleXel [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://selexel.com/fr/prostate/>
17. Reproduction : cellules de Leydig-régulation hormonale de la spermatogenèse [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <http://vetopsy.fr/reproduction/male/spermatogenese-leydig.php>
18. Dufau ML, Winters CA, Hattori M, Aquilano D, Barañao JLS, Nozu K, et al. Hormonal regulation of androgen production by the Leydig cell. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1984 Jan 1;20(1):161–73.
19. l'Urologie M de. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 7]. Available from: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>
20. Voie signalisation recepteur second messenger transduction signal Relation structure fonction proteine protein structure function relationship Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/4RCPGetProteinesG/1RCPGetProtG.htm>
21. Hormones stéroïdiennes : androgènes - testostérone : récepteur aux androgènes [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <http://www.vetopsy.fr/endocrinologie/hormones-sexuelles/testosterone-recepteur.php>
22. l'Urologie M de. Biologie de la transition des cancers de la prostate vers l'hormono-résistance : mécanismes et implications thérapeutiques [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.urologie-sante.fr/base-bibliographique/biologie-de-la-transition-des-cancers-de-la-prostate-vers-lhormono-resistance>
23. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU

Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *European Urology*. 2014 Jan 1;65(1):124–37.

24. Symptômes du cancer de la prostate - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2020 Jan 9]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/signs-and-symptoms/?region=qc>

25. referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 21]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf

26. PCA3 Test and Prostate Cancer: What to Expect [Internet]. Healthline. [cited 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.healthline.com/health/prostate-cancer/pca3-test>

27. Diagnostic du cancer de la prostate - Société canadienne du cancer [Internet]. [cited 2020 Jan 9]. Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/diagnosis/?region=qc>

28. Prostate Cancer - Diagnosis [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cited 2020 Jan 9]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/diagnosis>

29. Stades du cancer de la prostate - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/staging/?region=qc>

30. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer du côlon & du rectum - Formes de la maladie - La stadification [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-colon-et-rectum/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/>

31. maintenance. Cancer de la prostate [Internet]. Union des Urologues. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <http://www.union-urologues.com/pathologies/pathologies-masculines/cancer-de-la-prostate-chez-l-homme/>

32. l'Urologie M de. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>

33. Classification histologique du cancer de la prostate - Société canadienne [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer->

information/cancer-type/prostate/grading/?region=qc

34. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie. 2016 Nov;27:S95–143.
35. Prostate(1).pdf [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: [http://cancerologie.chru-lille.fr/patients/patients/Prostate\(1\).pdf](http://cancerologie.chru-lille.fr/patients/patients/Prostate(1).pdf)
36. Les traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer - Traitements [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Traitements/Les-traitements-possibles-en-fonction-de-l-etendue-du-cancer>
37. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0302283813010403?token=4286C918C9E8AF9C3662C51818458EF5AB7EDDBB7F4C9C81D2F26A5054ED91317E58F459B99AC74F1D052BFC61BFFE99>
38. les traitements du cancer de la prostate INca.pdf.
39. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. Nature Reviews Cancer. 2002 May;2(5):389–96.
40. Treatments | Prostate Cancer UK [Internet]. [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://prostatecanceruk.org/prostate-information/treatments>
41. INCA - les traitements des cancers de la prostate - Octobre 2016.pdf.
42. Cancers de la prostate : les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/traitement-cancer>
43. Indications - Radiothérapie externe [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Radiotherapie-externe/Indications>
44. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate [Internet].

- 2020 [cited 2020 Sep 28]. Available from: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2013-du-ccafu-cancer-de-la-prostate>
45. Effets indésirables possibles - Curiethérapie [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Curietherapie/Effets-indesirables-possibles>
46. Cancers de la prostate : les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/traitement-cancer>
47. Hormonothérapie du cancer de la prostate - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/hormonal-therapy/?region=qc>
48. Cancers de la prostate : les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2020 Sep 28]. Available from: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/traitement-cancer>
49. Chimiothérapie - Cancer de la prostate [Internet]. [cited 2020 Sep 28]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Chimiotherapie>
50. Fiche info - TAXOTERE 160 mg/8 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Sep 28]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60509781>
51. Fiche info - JEVTANA 60 mg, solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Sep 28]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64883869>
52. l'Urologie M de. Comment mesurer de l'impact sur la qualité de vie d'un traitement du cancer localisé de la prostate? [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/comment-mesurer-de-limpact-sur-la-qualite-de-vie-dun-traitement-du-cancer>
53. SFSPM_2005_14_418.pdf [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/9760/SFSPM_2005_14_418.pdf?sequence=1

54. Méthodes d'élaboration des recommandations de bonne pratique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2020 Apr 16]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique
55. Thompson Ian et al. - 2007 - Guideline for the Management of Clinically Localiz.pdf.
56. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid H-P, van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2005 Oct;48(4):546–51.
57. Décision n° 2018.0049/DC/MSP du 21 mars 2018 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement d'agrément de l'organisme Chirurgie Urologique (AFU) pour l'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2020 Oct 2]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2843685/fr/decision-n-2018-0049/dc/msp-du-21-mars-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-renouvellement-d-agrement-de-l-organisme-chirurgie-urologique-afu-pour-l-accreditation-de-la-qualite-de-la-pratique-professionnelle-des-medecins-et-des-equipes-medicales
58. Diévert - 2014 - Les recommandations de bonne pratique vers une s.pdf.
59. ANAMACaP. Traitement du cancer de la prostate: la surveillance active | ANAMACaP [Internet]. ANAMACaP - Association du Cancer de la Prostate. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.anamacap.fr/les-traitements/surveillance-active-cancers-prostate/>
60. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie.* 2016 Nov;27:S95–143.
61. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2012 Jul 19;367(3):203–13.
62. Traitements du cancer de la prostate récidivant - Société canadienne d [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/recurrent-disease/?region=qc>
63. ald_30_guide__prostate_web.pdf [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide__prostate_web.pdf

64. l'Urologie M de. prostate [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Available from: <https://www.urologie-sante.fr/taxonomy/term/50>
65. ald_30_guide__prostate_web.pdf.
66. Stratégie prise en charge CP (partie II).pdf.
67. Abiratérone. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 7]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Abirat%C3%A9rone&oldid=170159268>
68. sfpo A. Cancer de la Prostate : les hormonothérapies de deuxième ligne [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2012 [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://www.sfpo.com/blog/2012/09/08/cancer-de-la-prostate-les-hormonotherapies-de-deuxieme-ligne/>
69. Fiche info - ZYTIGA 250 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Aug 7]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66425614>
70. Cancer de la prostate et Zytiga* (acétate d'abiratérone) – Docteur Nicole Delépine [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: <http://docteur.nicoledelepine.fr/cancer-de-la-prostate-et-zytiga-acetate-dabiraterone/>
71. Gartrell BA, Saad F. Abiraterone in the management of castration-resistant prostate cancer prior to chemotherapy. *Ther Adv Urol*. 2015 Aug;7(4):194–202.
72. Pignon J-C. Mécanismes d'action des androgènes sur l'expression des récepteurs de la famille du récepteur à l'EGF dans les cellules cancéreuses prostatiques : implication dans l'évolution des tumeurs vers l'hormono-indépendance. :198.
73. Taplin M-E, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, et al. Androgen Receptor Mutations in Androgen-Independent Prostate Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *JCO*. 2003 Jul 15;21(14):2673–8.
74. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev*. 2010 Sep 15;24(18):1967–2000.
75. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Translational Andrology and Urology*. 2015 May 25;4(3):365-380–380.

76. 2. AVIS DE CT.pdf.
77. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2012 Oct;13(10):983–92.
78. 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. *The Lancet Oncology*. 2015 Feb;16(2):152–60.
79. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014 Nov;66(5):815–25.
80. 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*. 2017 Jul 27;377(4):352–60.
81. Rapport d'orientation - Cancer de la prostate. :80.
82. Incidence et mortalité du cancer de prostate en France : tendances évolutives entre 1978 et 2000 [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 23]. Available from: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/incidence-et-mortalite-du-cancer-de-prostate-en-france-tendances-evolutives>
83. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. [//www.em-premium.com/data/revues/11667087/v23sS2/S1166708713700484/](http://www.em-premium.com/data/revues/11667087/v23sS2/S1166708713700484/) [Internet]. 2014 Jan 29 [cited 2020 Mar 23]; Available from: <https://www.em-premium.com/article/868232?redirectTo=EM>
84. FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.1.2.2.html>

ANNEXES

Annexe 1 : classification TNM 2010 du cancer de la prostate (83)

- **T : Tumeur primitive**
 - **TX** : Tumeur primitive non évaluée
 - **T0** : Tumeur primitive non retrouvée
 - **T1** : Tumeur ni palpable au (TR) ou non visible en imagerie
 - **T1a** Tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - **T1b** Tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
 - **T1c** : Tumeur découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
 - **T2** : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - **T2a** : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - **T2b** : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - **T2c** : Atteinte des deux lobes
 - **T3** : Extension au-delà de la capsule
 - **T3a** : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale
 - **T3b** : Extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
 - **T4** : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
- **N : Ganglions régionaux**
 - **Nx** : ganglions régionaux non évalués
 - **N0** : Absence de métastase ganglionnaire régionale
 - **N1** : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
 - **N1mi** : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm
- **M : Métastases à distance**
 - **MX** : Métastases à distance non évaluées
 - **M0** : Absence de métastases à distance
 - **M1** : Métastases à distance
 - **M1a** : Atteinte des ganglions non régionaux
 - **M1b** : Atteinte osseuse
 - **M1c** : Autres sites avec ou dans atteinte osseuse

Classification pathologique (pTNM)*

- **pT0** : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie
- **pT2** : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - **pT2a** : Tumeur limité à la moitié d'un lobe ou moins
 - **pT2b** : Tumeur unilatérale avec atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - **pT2c** : Tumeur bilatérale
- **pT3** : Extension au-delà de la capsule prostatique
 - **T3a** : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical
 - **T3b** : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
- **T4** : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne)

R Reliquat tumoral postopératoire

- **Rx** : Présence de résidu tumoral non évalué
- **R0** : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- **R1** : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser).
- **R2** : reliquat macroscopique

* pas de classification pT pour le stade T1

Annexe 2. Exemple de questionnaire de HRQoL à proposer aux patients pris en charge pour un traitement d'un cancer de la prostate.

- EORTC QLQ-C30

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes vous sentie irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes vous sentie déprimée ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ RÉPONDRE EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION.

29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7
Très mauvais Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7
Très mauvais Excellent

- FACT- C

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the <u>past 7 days</u> .					
	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
I have a lack of energy	0	1	2	3	4
I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
I have pain	0	1	2	3	4
I am losing weight	0	1	2	3	4
I have bone pain	0	1	2	3	4
I feel fatigued	0	1	2	3	4
I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
I have been short of breath	0	1	2	3	4
I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4
I have a good appetite	0	1	2	3	4
I have been coughing	0	1	2	3	4
I am bothered by fevers	0	1	2	3	4
I am able to work (includes work from home)	0	1	2	3	4
I have had blood in my urine	0	1	2	3	4
I am sleeping well	0	1	2	3	4

© 2007. Reprinted with permission, FACIT.org.

▪ PR 25

Date :

Numéro Patient :

Les patients disent parfois qu'ils ont les symptômes suivants. Pourriez-vous indiquer dans quelle mesure vous avez ressenti ces symptômes ou eu ces problèmes au cours de la semaine passée ?

Au cours de la semaine passée...		Pas du Tout	Un Peu	Assez	Beaucoup
1.	Avez-vous dû uriner fréquemment <u>pendant la journée</u> ?	1	2	3	4
2.	Avez-vous dû uriner fréquemment <u>pendant la nuit</u> ?	1	2	3	4
3.	Lorsque vous avez eu envie d'uriner, avez-vous du vous précipiter aux toilettes ?	1	2	3	4
4.	Avez-vous manqué de sommeil parce que vous deviez vous lever fréquemment la nuit pour uriner ?	1	2	3	4
5.	Est-ce que sortir de chez vous a été un problème parce que vous deviez vous trouver à proximité de toilettes ?	1	2	3	4
6.	Avez-vous laissé échapper de l'urine sans le vouloir ?	1	2	3	4
7.	Avez-vous eu mal en urinant ?	1	2	3	4

REPONDEZ A CETTE QUESTION UNIQUEMENT SI VOUS PORTEZ UNE PROTECTION POUR L'INCONTINENCE OU UN AUTRE SYSTEME RECUEILLANT L'URINE :

8.	Le fait de porter une protection ou un autre système recueillant l'urine a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
9.	Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes urinaires ?	1	2	3	4
10.	Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes intestinaux ?	1	2	3	4
11.	Avez-vous laissé échapper des selles sans le vouloir ?	1	2	3	4
12.	Avez-vous eu du sang dans vos selles ?	1	2	3	4
13.	Vous êtes-vous senti ballonné ?	1	2	3	4
14.	Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?	1	2	3	4
15.	Avez-vous eu les seins ou les mamelons douloureux ou gonflés ?	1	2	3	4
16.	Avez-vous eu les jambes ou les chevilles gonflées ?	1	2	3	4

Au cours des 4 dernières semaines...		Pas du Tout	Un Peu	Assez	Beaucoup
17.	<u>Perdre</u> du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
18.	<u>Prendre</u> du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
19.	Vous êtes-vous senti moins homme du fait de votre maladie ou de votre traitement?	1	2	3	4
20.	Vous êtes-vous intéressé à la sexualité?	1	2	3	4
21.	Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport) ?	1	2	3	4

REPONDEZ AUX QUATRE QUESTIONS SUIVANTES UNIQUEMENT SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE SEXUELLE AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES :

22.	L'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?	1	2	3	4
23.	Avez-vous eu des difficultés à avoir une érection ou à rester en érection ?	1	2	3	4
24.	Avez-vous eu des problèmes d'éjaculation (par exemple : "éjaculation sans émission de sperme") ?	1	2	3	4
25.	Vous êtes-vous senti mal à l'aise à l'idée d'avoir des relations intimes avec quelqu'un ou lorsque vous avez eu des relations intimes avec quelqu'un ?	1	2	3	4

Annexe 3. Critère D'AMICO (59)

Des groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle :

Groupe	Définition	Pronostic rechute biologique à 5 ans
Risque faible	PSA < à 10 ng/mL et score de Gleason < à 6 et stade clinique T1c ou T2a	< 25%
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade clinique T2b	25 – 50 %
Risque élevé	PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason > 7 ou stade clinique T2c	> 25 %

Annexe 4. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) fournit une méthodologie simple pour évaluer l'activité et l'efficacité des nouvelles thérapies anticancéreuses, en utilisant des critères validés et cohérents pour évaluer les changements tumoraux.

- Réponse complète ou CR - Signifie que toutes les lésions cibles ont disparu au cours du traitement.
- Réponse partielle, ou PR - Signifie que des diminutions d'au moins 30% ont été notées dans la lésion qui a le plus grand diamètre, ou LD.
- Maladie stable, ou SD - Signifie qu'il n'y a pas eu de diminution ou d'augmentation significative de la taille des lésions cibles, sur la base de la plus petite somme LD.
- Progressive Disease, ou PD - Signifie qu'il y a eu une augmentation d'au moins 20% de la somme de la LD des lésions ciblées.

Annexe 5. État de performance (ECOG) (84)

- 0 Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
- 1 Activité physique diminuée mais malade ambulateur et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
- 2 Malade ambulateur et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
- 3 Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
- 4 Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

REKIK, Fariel

ABIRATERONE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie Université de Picardie Jules Verne

2020

Mots clés : Prostate, Cancer, Abiratérone

RESUME : le cancer de la prostate (PCa) est une maladie des cellules de la prostate. Elle est caractérisée par une prolifération incontrôlée des cellules épithéliales de la glande prostatique, qui se multiplient de façon anarchique pour former une tumeur maligne.

Pour traiter le PCa, la suppression androgénique (ADT), radiothérapie et la chimiothérapie sont les traitements de référence et sont prescrits depuis plusieurs années. Cependant, la maladie devient résistance à la castration après un certain temps. Face à d'évidents besoins en thérapies innovantes, le secteur pharmaceutique a montré un réel intérêt pour le développement de nouvelles hormonothérapies.

Une nouvelle classe de hormonothérapies est disponible depuis 2011 : les hormonothérapies de deuxième génération telles que l'acétate d'abiratérone. Ces molécules ont révolutionné la prise en charge du PCa. En effet, elles ont amélioré la survie des patients et elles ont retardé la détérioration de la qualité de vie des malades mais aussi retarde l'utilisation de la thérapie cytotoxique.

De ce fait, Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) a mis à jour ses recommandations pour considérer que l'abiratérone en association avec l'ADT comme nouveau standard thérapeutique pour le traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono et chimio-naïfs à haut risque nouvellement diagnostiqué.

JURY

Président : Monsieur le Professeur Michel BRAZIER

Membres : Monsieur le Professeur Saïd KAMEL

Madame Emmanuelle MAKHOUL-PÉRON