HAL
open science

Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration

Pierre Lainé

To cite this version:

Pierre Lainé. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01732750

HAL Id: hal-01732750

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732750

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 février 2015, sur un sujet dédié à :

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE ET NOUVELLES THÉRAPIES DU CANCER DE LA PROSTATE RÉSISTANT À LA CASTRATION.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par : **PIERRE LAINÉ**

né le 10 Aout 1987 à Saint-Dié des Vosges

Membres du Jury

Président :	Joël COULON	Maitre de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	Stéphane GIBAUD	Maitre de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy
	Alexandre HARLÉ	AHU Institut de cancérologie de Lorraine
	Marc-Oliver JACQUES	Pharmacien officinal

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS : Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine : Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital : Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. : Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. : Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Dr Joël COULON,
Maitre de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy et professeur de biochimie, qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse. Je suis très admiratif de votre parcours ainsi qu'à la qualité de vos enseignements dans le domaine de la biochimie. Je vous remercie pour votre disponibilité et la confiance que vous m'avez accordée tout au long de ces études. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma grande considération.

A Monsieur le Dr Stéphane GIBAUD,
Maitre de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy et professeur de pharmacie clinique, directeur de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils, ainsi qu'à la qualité de vos enseignements tout au long de ces six années. Veuillez trouver dans ce travail mes sincères remerciements.

A Monsieur le Dr Alexandre HARLÉ,
Assistant hospitalo-universitaire au service de biopathologie et d'unité de biologie des tumeurs, à l'institut de cancérologie de Lorraine. Merci de votre gentillesse, votre accompagnement, ainsi que vos conseils très pointus dans le domaine de l'oncologie et la biologie des tumeurs qui m'ont permis de clôturer sereinement la rédaction de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus profonde gratitude.

A Monsieur le Dr Marc-Olivier JACQUES,
Pharmacien officinal, titulaire d'une officine à Dompaire et maitre de stage officinal. Merci de m'avoir accueilli durant mon stage de sixième année. Vos connaissances dans le domaine de la pharmacie ainsi que votre déontologie irréprochable, m'ont énormément apporté dans l'apprentissage de mon métier. Ce fut un réel plaisir de me former pendant ces six mois au sein de votre équipe. Que ce travail soit le témoignage de toute mon admiration et mon respect.

A mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir toujours été là pour moi. Je vous dois une très grande partie de la réussite de mes études et je ne l'oublierai jamais. Grace à vous, j'ai appris les valeurs de respect, d'honnêteté, de simplicité et de travail, qui m'ont permis d'arriver là où je suis actuellement. Merci d'être présent au quotidien et d'avoir cru en mes capacités durant toutes ces années.

A mon frère,

Merci pour cette complicité qui nous anime au quotidien. Merci pour tous ces moments inoubliables passés avec toi durant toutes ces années. Ta réussite dans tes études de médecine m'apporte un énorme sentiment de fierté et de respect vis-à-vis de toi. Je te souhaite une très grande carrière dans la spécialité médicale que tu choisiras. Tu le mérites…

A ma sœur,

Merci pour toutes ces années où j'ai grandi à tes cotés. Je garde une multitude de souvenirs avec toi, tous aussi incroyables, lors de mon enfance. Je te félicite pour ta carrière dans le domaine de la banque. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec ton conjoint Thibault, dans votre rôle de futurs parents.

A mes grands parents

Merci d'être toujours présent pour moi. Je vous dois énormément de ma réussite lors de mes études car c'est vous qui m'avez accueilli pendant mes longues périodes de révisions. J'ai donc une très grosse pensée pour vous, au moment de clôturer ma vie étudiante.

A mes amis,

A mon binôme Sébastien,
Tu as été la plus belle rencontre durant ces années d'études et je t'en remercie. Depuis la deuxième année avec les rapports de TP, jusqu'à ton départ pour Orléans en passant par les trois sessions de ski, beaucoup de souvenirs restent indélébiles. Je vous souhaite le meilleur à Pauline et toi dans votre vie future.

A Paul,
Merci d'avoir été présent pendant toutes ces années. Tu resteras, toi aussi, une très belle rencontre et j'espère que notre amitié durera le plus longtemps possible. Merci pour tous ces moments inoubliables que l'on a partagés pendant ces six années. Je te souhaite à Mathilde et toi, tous mes vœux de réussite professionnelle.

A Marie,
Merci pour ta gentillesse, ton honnêteté ainsi que ta joie de vivre. Tu représentes pour moi un modèle de réussite tant sur le plan professionnel que sportif. Merci d'avoir été présente tout au long de ces années.

A Anne,
Merci d'avoir été ma colocataire pendant une année. Merci pour ton soutien dans certains moments difficiles lors de la rédaction de cette thèse. Je te souhaite le meilleur dans ta vie professionnelle.

A Mickael,
Merci pour ta sympathie et ce grain de folie qui te rend si exceptionnel. Tu resteras la personne avec qui j'ai vécu l'un des moments les plus incroyables de ma vie (une descente un peu particulière dans un hors-piste). Je te souhaite une excellente réussite dans tes études de dentaire.

A Thomas,
Merci pour tous ces moments partagés ensemble depuis la première année. Merci pour ton humour et ta sympathie. Je te souhaite, à Sophie et toi, bon courage dans votre vie officinale.

A tous mes autres amis : Bertrand, Albin, Loïc, Florence, Claire, Xavier B, Arnaud, Flavie, Xavier M, Luce, Marie, Alain.

A toute l'équipe de la pharmacie FLECHON,
Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mon stage de découverte à l'officine.
A toute l'équipe de la pharmacie DROUOT,
Merci de m'avoir accueilli durant mes stages de troisième et quatrième année.
A toute l'équipe des pharmacies des Tuileries, LOISEAU-PECHEUR et Jeanne d'arc,
C'est un réel plaisir de travailler au quotidien avec des équipes compétentes, sympathiques et dynamiques.

Tables des Matières

Partie I : prise en charge du cancer de la prostate 9
I-1) Introduction 9
I-2) Le cancer de la prostate : mécanisme physiopathologique 10
I-2-1) Carcinogénèse 10
I-2-2) Développement tumoral 11
I-3) Epidémiologie descriptive et analytique 11
I-3-1) Incidence 11
I-3-2) Prévalence 12
I-3-3) Mortalité 12
I-3-4) Facteurs de risque 13
I-3-5) Prévention 13
I-4) Diagnostic 14
I-4-1) Toucher rectal 14
Examen 14
I-4-2) L'Antigène Prostatique Spécifique ou PSA 14
Ratio PSA libre / PSA totale 15
Vélocité du PSA/ temps de doublement du PSA 15
I-4-3) Biopsie prostatique écho guidée : examen d'affirmation diagnostic 16
Indication 16
Préparation du patient 16
Examen 16
I-4-4) Marqueur PCA3 17
I-4-5) Marqueur TMPRSS-2-ERG 19
I-5) Classification 20
I-5-1) Score de Gleason 20
I-5-2) Classification TNM 21
I-5-3) Classification d'AMICO 22
I-6) Facteurs pronostiques 23
I-7) Traitements 23
I-7-1) Traitements différés : surveillance active et abstention thérapeutique. 23
Surveillance active 23
Abstention thérapeutique (Watchfull Waiting) 24
I-7-2) Prostatectomie totale 24
I-7-3) Traitements locaux 25
I-7-3-1) Radiothérapie 25
I-7-3-2) Curiethérapie 27
I-7-4) Thérapie hormonale 28
I-7-4-1) Traitement du cancer de la prostate non métastatique 28
I-7-4-1-1) Agoniste de la LH-RH 28
I-7-4-1-2) Antagonistes de la LH-RH 29
I-7-4-1-3) Anti-androgènes 29
Anti-androgènes non stéroïdiens 29
Anti androgènes stéroïdiens 30
1-7-4-1-4) Oestrogènes 30
I-7-4-2) Traitement du cancer de la prostate métastatique 32

I-7-4-2-1) Facteurs pronostiques 32
I-7-4-2-2) Thérapies hormonales dans le traitement du cancer de la prostate métastatique 32
I-7-5) Traitement des métastases osseuses dans le cancer de la prostate 33
I-7-6) Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration 34
I-7-6-1) Mécanismes moléculaires impliqués dans le phénomène d'hormono-résistance 34
I-7-6-2) Définition du cancer de la prostate résistant à la castration 35
I-8) Suivi après traitement 36

Partie II : Nouvelles thérapies dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration 38
II-1) Immunothérapies 38
II-1-1) Introduction 38
II-1-2) Les vaccins thérapeutiques 38
II-1-2-1) Cinétique de la réponse clinique après vaccination 39
II-1-2-2) Sipuleucel-T 40
II-1-2-2-1) Qu'est-ce que la PAP ? 40
II-1-2-2-2) Mécanisme d'action du sipuleucel-T 41
II-1-2-2-3) Mode d'administration 43
II-1-2-2-4) Essais cliniques 43
II-1-2-2-5) Administration et coût 46
II-1-2-3) Prostvac-VF® : un vaccin viral ciblant le PSA 46
II-1-2-3-1) Mécanisme d'action du vaccin 47
II-1-2-3-2) Essais cliniques 48
II-1-2-3-3) PROSTVAC en combinaison avec les thérapies standards 49
II-1-3) Anti CTLA-4 et anti PDL1 : immunothérapie ciblant l'activation de lymphocytes-T 50
II-1-3-1) Mécanismes d'activation des lymphocytes T dans la réponse immunitaire humorale 50
II-1-3-2) Ipilimumab : un inhibiteur de CTLA-4. 52
II-1-3-2-1) Essais cliniques 53
II-1-3-3) Anticorps monoclonaux anti PD-L1 et anti PD-1, une nouvelle approche thérapeutique ? 54
II-2) Nouvelles molécules d'hormonothérapies 55
II-2-1) acétate d'abiraterone (ZYTIGA®) 55
II-2-1-1) Population cible 56
II-2-1-2) Posologie 56
II-2-1-3) Essais cliniques 57
II-2-1-4) Effets indésirables 58
II-2-1-5) Conclusion 58
II-2-2) Orteronel 58
II-2-3) Enzalutamide : inhibiteur du récepteur AR nouvelle génération 59
II-2-3-1) Posologie et mode d'administration 60
II-2-3-2) Essais cliniques 61
II-2-3-3) Effets indésirables 61
II-3) Cabazitaxel 62

II-3-1) Population cible 63
II-3-2) Essai clinique 63
II-3-3) Mode d'emploi 64
II-3-4) Effets indésirables 64
II-4) Thérapies ciblées 65
II-4-1) Mécanisme de l'angiogenèse 65
II-4-1-1) Caractérisation du cancer de la prostate 65
II-4-2) Les anticorps anti VEGF : bevacizumab et aflibercept 67
II-4-2-1) bevacizumab 67
II-4-2-1-1) Posologie et modalité d'administration 68
II-4-2-1-2) Principaux essais cliniques 68
II-4-2-2) Aflibercept 69
II-4-2-2-1) Mécanisme d'action 69
II-4-2-2-2) Essais cliniques 69
II-4-3) Cabozantinib 70
II-4-3-1) Modalité de prise et posologie 71
II-4-4) Tasquinimod 71
II-4-4-1) Mécanisme d'action 71
II-4-4-2) Principaux essais cliniques 72
II-4-5) Inhibiteur des clusterines : custirsen 74
II-4-5-1) Rôle des clusterines dans le cancer de la prostate 74
II-4-5-2) Cibler les clusterines avec une technologie Antisens 75
II-4-5-3) Tolérance du custirsen 76
II-5) Nouveaux Traitements des métastases osseuses dans le cancer de la prostate 77
II-5-1) Le denosumab : un anticorps monoclonal anti-ostéoclastique. 78
II-5-1-1) Mécanisme d'action 78
II-5-1-2) Essai clinique 78
II-5-2) L'alpharadin : médicament radiopharmaceutique ciblant l'os 79
II-5-2-1) Posologie mode d'administration 82
II-6) Place de ces thérapies dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration 82
II-6-1) Options thérapeutiques chez les patients chimio naïfs 82
II-6-2) Options thérapeutique chez des patients déjà traités par Docetaxel. 83
Discussion 84
Conclusion 87

Tables des figures

Figure 1 : schéma de l'anatomie prostatique. 9
Figure 2 **:** mécanisme de la carcinogénèse dans le cancer de la prostate. 10
Figure 3: représentation schématique de la biopsie écho-guidée. 17
Figure 4 : schéma représentant les différentes étapes permettant l'analyse de l'ARNm du gène PCA3. 18
Figure 5 : rôle pathogène du gène de fusion TMPRSS-2-ERG. 19
Figure 6 : schéma montrant les différents grades du score de Gleason sur une coupe de tissu prostatique. 21
Figure 7 : schéma explicatif des démarches à suivre lors d'une surveillance active dans le cancer de la prostate. 24
Figure 8 : schéma d'un accélérateur de particules utilisé en radiothérapie. 25
Figure 9 : image de scanner déterminant les volumes à traiter. 26
Figure 10 : représentation schématique de la curiethérapie. 27
Figure 11 : relation entre les cellules tumorales et le micro environnement osseux. 34
Figure 12 : comparaison de la cinétique de la charge tumorale lors de l'utilisation d'agents cytotoxiques et des vaccins thérapeutiques (cas ici du PROSTVAC®). 39
Figure 13 : mécanisme moléculaire de la cPAP. 41
Figure 14 : shéma représentant la conception du sipuleucel-T. 42
Figure 15 : schéma du mécanisme d'action du sipuleucel-T. 43
Figure 16 : courbe représentant la variation de la survie globale par rapport au temps lors de l'administration de Sipuleucel-T ou d'un placebo. 45
Figure 17 : schéma du mécanisme d'action du PROSTVAC® 48
Figure 18 : courbes représentants l'évolution de la survie sans progression ainsi que l'évolution de la survie globale, chez des patients traités soit par PROSTVAC®, soit par placebo. 49
Figure 19 : régulation du lymphocyte-T par le CD28 et le CTLA-4. 51
Figure 20 : schéma de l'interaction entre le récepteur PD-1 et son ligand. 52
Figure 21 : schéma du mécanisme d'action de l'ipilimumab. 53
Figure 22 : schéma du mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PDL-1. 55
Figure 23 : schéma de l'action de l'acétate d'abiratérone sur la synthèse des androgènes. 56
Figure 24 : schéma représentant le mécanisme d'action de l'orteronel. 60
Figure 25 : schéma de l'action de l'enzalutamide ou MDV3100. 61
Figure 26 : structure du cabazitaxel et du docetaxel : deux molécules appartenant à la famille des taxanes. 63
Figure 27 : représentation de l'angiogenèse tumorale dans le cancer de la prostate. 66
Figure 28 : schéma du mécanisme d'action du bevacizumab. 69
Figure 29 : mécanisme d'action du cabozantinib. 71
Figure 30 : mécanisme d'action du tasquinimod. 72
Figure 31 : histogramme montrant les réponses du PSA par patient lors d'un essai clinique du tasquinimod. 73
Figure 32 : schéma représentant le rôle des clusterines dans le processus de survie cellulaire 74

Figure 33 : schéma représentatif de la molécule de custirsen. _____ 75
Figure 34 : courbe représentant la variation du pourcentage de patients développant un évènement osseux lors d'un traitement par denosumab ou par acide zolédronique. _____ 78
Figure 35 : schéma du mécanisme d'action de l'alpharadin. _____ 80
Figure 36 : représentation graphique du pourcentage de survie et du délai d'apparition du premier "évènement osseux" lors du traitement par alpharadin comparé à un placebo.. ____ 81
Figure 37 : schéma montrant l'évolution du risque cumulatif de mortalité en fonction du temps chez des patients dépistés ou non pour la cancer de la prostate. _____ 85

Table des tableaux

Tableau I : incidence du cancer de la prostate chez des hommes âgés de 75 ans en fonction de leur année de naissance. 12
Tableau II : représentation de la prévalence partielle à 5 ans du cancer de la prostate (le nombre de cas en fonction de la tranche d'âge). 12
Tableau III : représentation du risque (en pourcentage) de décéder d'un cancer de la prostate entre 0 et 74 ans en France. 12
Tableau IV : représentation de la proportion du cancer de la prostate en fonction de la concentration sérique du PSA. 15
Tableau V : référentiel des études cliniques évaluant le test diagnostic PCA3. 18
Tableau VI : tableau récapitulatif de la classification TNM issu de la septième édition de l'UICC de 2009. 22
Tableau VII : indication de la prise en charge thérapeutique en fonction du stade tumoral. 31
Tableau VIII : les facteurs pronostiques du cancer de la prostate métastatique. 32
Tableau IX : comparaison des résultats de l'étude IMPACT avec les deux essais cliniques réalisés précédemment 45
Tableau X : tableau représentant les principaux effets indésirables de l'enzalutamide classés en fonction de leur fréquence d'apparition. 62
Tableau XI : stratégie thérapeutique dans le traitement chez des patients atteints de CRPC chimio naifs. 83

Table des abrévations

AA : Acétate d'Abiraterone
ADN : Acide désoxyribonucléique
ALAT : Alanine Aminp Transférase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
AR : Récepteur aux Androgènes
ARES : Androgen Response Element Sequence
ARN : Acide Ribonucléique
ASAT : Aspartate Amino Transférase
ASO : Antisens Oligonucleotide
Bax : Bcl-2-associated X protein
Bcl-2 : B-cell Lymphoma-2
Bq: Becquerel
CD : Cluster de Différenciation
CPA: Cellules Présentatrices D'antigène
CRPC : Cancer de la prostate résistant à la castration
mCRPC : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique
CTLA: Cytotoxic T-Lymphocyte associted protein
DD3: Differential Display Code 3
DHT: Dihydro Testostérone
ECOG: Eastern Cooperativ Oncology Group
EGF: Epidermal Growth Factor
EMBP: Estramustine Binding protein
ERB: Estrogen Receptor ß
ERG: ETS-related Gene
ERK: Extracellular Signal-Regulation Kinase
ERSPC: European Randomised Study of screening for Prostate Cancer
ETS: Eryhtroblast Transformation Specific
FDA: Food and Drug Administration
FISH: Hybridation par Fluorescence In Situ
GM-CSF: Growth Molecular- Coloning Stimulated Factor
GnRH: Gonadotrophine Releasing Hormon
HDAC1: Histone Deacetylase 1
HIF: Hypoxia induce factor
HIFU : Ultrasons Focalisé à Haute Intensité
HSP: Heat Shock Proteins
ICAM: Intracellular Adhesion Molecule
IL: Interleukines
IGF: Insulin Growth Factor
IM: Intra-Musculaire
ISUP: International Society of Uro-Pathology

IV: Intra-Veineux
Klu70: Ku Lupus 70
LFA3: Lymphocyte Function-Associated Antigen
LH: Luteinizing Hormon
LHRH : Luteinizing Hormon Releasing Hormon
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
OPEPS : Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
PAP : Phosphatase Antigène Prostatique
PAL : Phosphatases alcalines
PD-1 : Programmed Death -1
PDL-1 : Programmed Death Ligand -1
PCA: Prostrate Cancer Antigen
PI3K: Phosphatidylinositol 3 kinase
PIGF: Placenta Growth Factor
PLCO: Prostate,Lung,Colorectal and Ovarian cancer
PSA : Antigène spécifique de la Prostate
PSMA: Prostrate Specific Membrane Antigen
PTEN: Phosphatase and TENsine Homolog
RANK: Receptor Activation of Nuclear Factor KB
RH: Releasing Hormon
RR: Risque Relatif
SELECT: Sélénium and Vitamine E Cancer Prevention Trial
SHGB: Steroid Hormon Binding Globulin
SurACaP : Surveillance active du cancer de la prostate
TAA : Antigène Associé aux Tumeurs
TMPRSS2 : Trans-Membranaire Sérine Protéase 2
TNF : Tumor Necrosis Factor
TNM : Tumor Nodes Metastasis
TSP: Thrombospondine
VEGF: Vascular Growth Factor

Partie I : prise en charge du cancer de la prostate

I-1) Introduction

La glande prostatique (figure 1) est un organe du petit bassin situé à l'arrière de la symphyse pubienne, à l'avant du rectum et sous la vessie. Elle entoure sur 4 centimètres l'urètre, canal par lequel les urines sont évacuées de la vessie (1).

La prostate comporte trois zones principales : la zone périphérique, la zone centrale et la zone de transition.

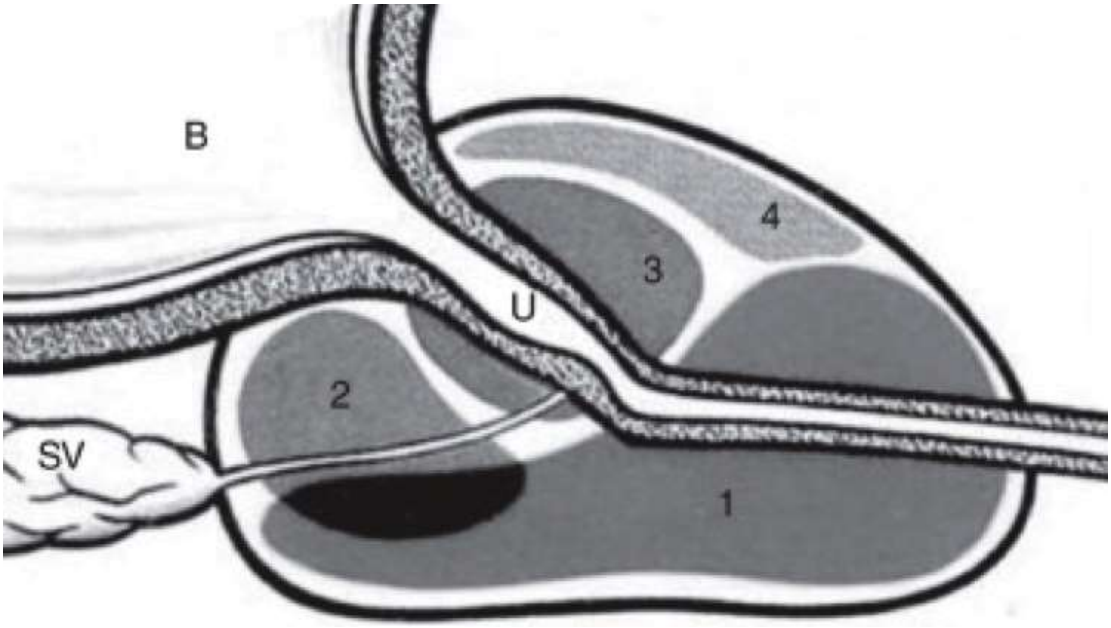

Figure 1 : schéma de l'anatomie prostatique (coupe sagittale) (1). La zone périphérique (1) correspond à la partie supérieure de la prostate, la plus proche du rectum. Elle représente 80% du volume de glande. Elle est à l'origine du développement de la plupart des cancers prostatiques. La zone centrale (2) est située devant la zone transitionnelle et est la plus éloignée du rectum. Elle correspond à la partie non glandulaire qui entoure la zone de transition. Composée d'un stroma dense, elle est rarement à l'origine de développement de cancers mais joue un rôle important dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. La zone transitionnelle (3) est située entre les zones périphériques et centrales. Elle constitue 20 % des cancers de la prostate jusqu'à l'âge de 40 ans. Sa structure glandulaire entoure sur 4 centimètres l'urètre. Au dessus de la zone de transition se situe le stroma fibro-musculaire (4)

I-2) Le cancer de la prostate : mécanisme physiopathologique

I-2-1) Carcinogénèse

La physiopathologie du cancer de la prostate est due essentiellement à l'acquisition d'anomalies dans la structure ou dans la fonction des gènes sous l'influence de nombreux facteurs. Ces derniers entrainent au niveau de l'ADN des mutations, des délétions ou des méthylations (2).
Le facteur le plus connu et ayant un rôle bien défini dans le cancer de la prostate est la présence d'androgènes (notamment la testostérone). Ce sont des hormones synthétisées à partir du cholestérol, dont l'origine est testiculaire (95%) ou surrénalienne (5%).
Le récepteur aux androgènes (AR) est essentiel dans la croissance et le développement normal de la glande prostatique, ainsi que dans le phénomène de cancérisation. Il est exprimé dans presque tous les cancers primaires de la prostate.

La testostérone circulante est liée à une protéine de transport spécifique nommée SHBG (Steroid Hormon Binding Globulin). Lorsque celle-ci arrive au niveau du cytoplasme des cellules prostatiques, elle est métabolisée par une enzyme : la *5-alpha réductase*. Le métabolite produit est la dihydro-testostérone (DHT).

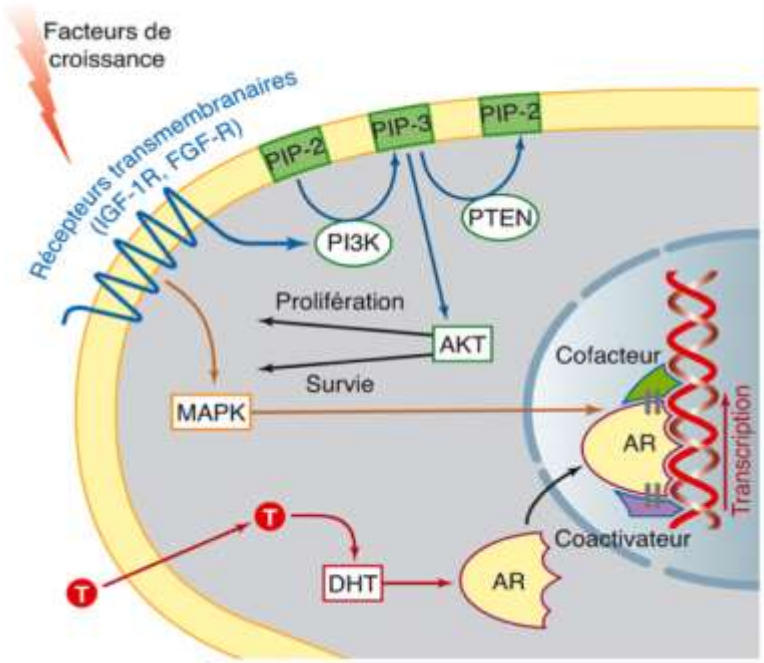

Figure 2 **:** mécanisme de la carcinogénèse dans le cancer de la prostate (2). La liaison du ligand (DHT) au récepteur aux androgènes entraine un changement de la conformation de ce dernier, puis sa migration dans le noyau. Une fois dans le noyau, le récepteur va se lier à des séquences de reconnaissances spécifiques nommées ARES au niveau des régions promotrices et d'amplification des gènes cibles codant des protéines qui augmentent la survie et la prolifération cellulaire.

En l'absence d'androgènes, d'autres facteurs peuvent également stimuler le récepteur aux androgènes. Il s'agit de la « stimulation alternative » (2).
Ces molécules sont :

- Des facteurs de croissance (tel que l'Epidermal Growth Factor ou L'Insulin Growth Factor) qui stimulent le récepteur aux androgènes, via la voie des *MAP Kinase.*
- La *phosphatidylinositol 3 kinase* (PI3K). Son activation conduit à la génération de PIP3 qui permet de recruter l'*Akt.* Cette kinase est impliquée dans le processus de survie et de prolifération cellulaire.
- Des interleukines (IL-6 et IL-8 en particulier) capables de phosphoryler une *Janus Kinase* qui stimule le récepteur aux androgènes via un activateur de la transcription (STAT-3).
- Une mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN. Il s'agit d'un homologue de la tensine et de la phosphatase dont la mutation entraine une augmentation de PIP3 et l'activation d'une cascade de réaction conduisant à augmenter la survie, la croissance et le caractère invasif cellulaire.

I-2-2) Développement tumoral

L'adénocarcinome est la forme la plus fréquente (90%) des cas de cancer de la prostate. Les autres formes correspondent à des sarcomes ou des rhabdomyosarcomes.
Dans environ 70% des cas, c'est la zone périphérique qui est touchée, la tumeur est alors palpable au toucher rectal (3).
La tumeur peut aussi se développer dans la zone de transition (dans 30 % des cas). Elle n'est pas sensible au toucher rectal et se diagnostique par biopsie prostatique.
Le cancer de la prostate possède une grande capacité d'extension. Trois zones sont principalement touchées : la base de la vessie, les ganglions (notamment sacrés et obturateurs) ainsi qu'une extension à distance (très grande fréquence de métastases osseuses).

I-3) Epidémiologie descriptive et analytique

I-3-1) Incidence

Le cancer de la prostate est aujourd'hui le cancer possédant la plus forte incidence chez l'homme avec 53465 patients diagnostiqués en 2013 correspondant à 26,7% des diagnostics de l'ensemble des cancers (4).
Son incidence a fortement augmenté ces dernières décennies : un homme né en 1940 possédait un risque de 10,7 % de déclarer ce cancer à 75 ans tandis qu'un homme né en 1910 ne possédait qu'un risque que de 2,7 %. Le tableau suivant résume l'évolution de l'incidence du cancer de la prostate calculé chez des patients âgés de 75 ans (5).

Tableau I : incidence du cancer de la prostate chez des hommes âgés de 75 ans en fonction de leurs années de naissance (6).

	Année de naissance						
	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Incidence	2,74	3,43	4,50	5,73	8,32	10,71	10,74

I-3-2) Prévalence

La prévalence permet de renseigner la totalité des hommes atteints du cancer de la prostate contrairement à l'incidence qui ne révèle que les nouveaux cas dans une année. Le tableau II rend compte de la prévalence partielle à 5 ans du cancer de la prostate ciblée par tranche d'âge en France en 2008.

Tableau II : représentation de la prévalence partielle à 5 ans du cancer de la prostate (le nombre de cas en fonction de la tranche d'âge) (7).

Age du patient (an)	15-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85 et +	total
Nombre de cas de cancer de la prostate	104	6119	63906	105 131	76 298	13 801	265 359

I-3-3) Mortalité

Le cancer de la prostate est la troisième cause de mortalité par tumeur chez les hommes (8676 patients décédés en 2013) après le cancer du poumon et le cancer colorectal.
La mortalité liée à ce cancer est faible avant l'âge de 75 ans. Par exemple, pour les patients nés en 1910, 1,28% d'entre eux sont décédés d'un cancer de la prostate avant 75 ans.

Tableau III : représentation du risque (en pourcentage) de décéder d'un cancer de la prostate entre 0 et 74 ans en France (6).

	Année de naissance						
	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Risque de décès (%)	1,28	1,33	1,31	1,22	1,08	0,91	0,74

I-3-4) Facteurs de risque

Il existe de nombreux facteurs de risque notamment l'âge, les antécédents familiaux et l'ethnie (5).
- Age : La majorité des cancers de la prostate sont diagnostiqués à partir de 75 ans. Une relation simple entre l'âge et le pourcentage de patients présentant des lésions cancéreuses a pu être mise en évidence sur les séries d'autopsies :

pourcentage de patients présentant un cancer de la prostate = Age – 10 %

Par exemple 60 % des patients présentent des lésions cancéreuses à 70 ans.

- Les facteurs génétiques : le risque relatif (RR) est estimé entre 2 et 3,5 parmi les apparentés de rang 1. Ce risque augmente en fonction du nombre de patients atteints dans la famille.

- les facteurs ethniques : le cancer de la prostate est nettement plus fréquent chez les hommes d'origine africaine comparé au reste de la population. Le risque est à l'inverse, faible dans les populations asiatiques.

Outre ces trois principaux facteurs, d'autres, moins influents ont été identifiées:
- une alimentation riche en en acide gras polyinsaturés augmentent le stress oxydatif et donc la production de dérivés carcinogènes ;
- les facteurs d'inflammation chronique ou aigue de la prostate (prostatite, IST) ;
- les facteurs hormonaux (concentration de testostérone).

I-3-5) Prévention

A ce jour, il n'existe aucun médicament capable de prévenir le risque de cancer de la prostate et aucune recommandation n'est validée dans la prévention de cette pathologie. En revanche des mesures hygiéno-diététiques se sont révélées efficaces durant des évaluations :
- limiter la consommation de viande rouge ;
- limiter la consommation de graisses animales ;
- limiter la consommation de calcium.

En 2001 une grande étude clinique, nommée SELECT (8) (Sélénium and Vitamine E Cancer Prevention Trial) a évalué si une alimentation à base de Sélénium et de vitamine E pouvait prévenir les risques de développer un cancer de la prostate. L'étude fut arrêtée lorsque les chercheurs réalisèrent que les hommes recevant la vitamine E et le sélénium couraient un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate (risque augmenté de 17%).

I-4) Diagnostic

La plupart des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé sont asymptomatiques. Les seuls symptômes pouvant apparaître sont d'ordre urinaire avec des difficultés à la miction et notamment une pollakiurie. Le diagnostic du cancer de la prostate est donc clinique et comporte trois examens indispensables qui sont :

- le toucher rectal ;
- la mesure de la concentration en PSA du sérum ;
- l'échographie transrectale.

D'autres examens plus récents comme la mesure du marqueur PCA3 et TMMPRSS2 ont révélé un intérêt.

I-4-1) Toucher rectal

Examen

Le toucher rectal est un examen indolore et cliniquement simple (9). Il donne des informations significatives dans l'évaluation du diagnostic. Le patient doit être positionné en décubitus dorsal les jambes fléchies ou bien en position génupectorale. Le médecin muni d'un gant lubrifié introduit son index au niveau du rectum du patient afin d'évaluer la taille et l'aspect de la prostate.
Il est indiqué dans plusieurs situations :

- en cas de troubles mictionnels en relation avec une hypertrophie bégnine de la prostate ;
- en cas de recherche d'un cancer de la prostate ;
- en cas d'une éventuelle lésion du rectum.

Le toucher rectal permet de fournir de nombreuses informations :

- Une prostate normale possède deux lobes réguliers de consistance souple.
- En cas d'hyperplasie, la prostate est gonflée mais conserve son aspect régulier.
- En cas de cancer, la prostate possède des lésions dures, irrégulières, de consistances pierreuses, et non douloureuses. Le toucher rectal recherchera alors un nodule intra capsulaire ou un nodule débordant de la prostate.

Le médecin doit aussi noter la présence de lésions de la paroi rectale, l'état des selles et le tonus musculaire anal.
Un toucher rectal normal n'exclut pas un cancer de la prostate de petite taille.

I-4-2) L'Antigène Prostatique Spécifique ou PSA

Le PSA (ou antigène spécifique de la prostate) est une glycoprotéine exclusivement secrétée par le tissu prostatique (10). Son rôle est de liquéfier et de fluidifier le sperme. Dans le sang, il est secrété par les cellules épithéliales prostatiques saines ou cancéreuses. On le retrouve dans le sérum en petite quantité (de l'ordre du ng/ml). Grâce à sa spécificité et son augmentation importante dans le cancer de la prostate, le dosage du PSA est un véritable marqueur tumoral.

Les principales indications au dosage du PSA sont (11):

- le diagnostic des patients symptomatiques afin d'évaluer l'intérêt d'une biopsie ;
- la surveillance, suite à un diagnostic positif ;
- le diagnostic de récidive afin de discuter un traitement de seconde ligne ;
- l'évaluation d'une récidive locale ou avancée avec présence de métastases (si PSA > 20ng/mL).

Le dosage du PSA s'effectue grâce à prise de sang. La valeur normale est inférieure à 4 ng/mL mais doit être corrélée avec l'âge du patient.

Tableau IV : représentation de la proportion du cancer de la prostate lors d'une étude de prévention Américaine réalisée sur 2950 patients en fonction de la concentration sérique du PSA (un dosage de l'antigène PSA compris entre 3,1 et 4 ng/mL est retrouvé chez 26,9 % des patients atteints de cancer de la prostate et chez 6,7 des patients avec un score de Gleason supérieur à 7)(12).

PSA sérique (ng /mL)	Proportion de cancer de la prostate	Proportion de cancer avec un score de Gleason ≥7
0-0,5	6,6 %	0,8%
0,6-1	10,1%	1,0%
1,1-2	17,0%	2,0%
2,1-3	23,9%	4,6%
3,1-4	26,9%	6,7%

Ratio PSA libre / PSA totale

Le calcul de ce ratio permet en clinique de distinguer une hypertrophie bégnine de la prostate (HBP) d'un cancer de la prostate (12). Il est utilisé pour déterminer le risque de développer un cancer chez des patients ayant une valeur du PSA sérique entre 4 et 10 ng/ml associée à un toucher rectal non significatif. Dans l'étude clinique de J.Catalona et al (13), un cancer de la prostate a été révélé par des biopsies chez 56 % des patients avec un rapport PSA libre/ totale <0,10, alors que ce pourcentage chutait à 8% lors d'un rapport >0,25.

Vélocité du PSA/ temps de doublement du PSA

La vélocité du PSA est définie par l'augmentation du PSA sérique sur une année. Le temps de doublement du PSA mesure plutôt une augmentation exponentielle du PSA sérique sur une durée précise. Ces deux dosages ont une valeur pronostique chez les patients traités mais ne sont pas utilisés pour le diagnostic.

I-4-3) Biopsie prostatique écho guidée : examen d'affirmation diagnostic

La biopsie prostatique écho-guidée est un examen invasif réalisé à travers la paroi rectale. Cette technique permet de récupérer des échantillons de tissu prostatique afin d'établir une classification (14).

Indication

La biopsie prostatique écho-guidée est indiquée chez tous patients dont la suspicion de cancer de la prostate aura été évoquée notamment par :

- un toucher rectal anormal et une valeur du PSA sérique supérieure à 4ng/mL ;
- un toucher rectal normal associé à une valeur du PSA sérique supérieure à 4ng/mL et une cinétique du PSA évoluant après plusieurs contrôles successifs.

La biopsie prostatique écho-guidée est le seul examen d'imagerie nécessaire au diagnostic du cancer de la prostate.

Préparation du patient

Dans un premier temps, le clinicien devra s'assurer de l'interruption des traitements antiagrégants plaquettaire et anticoagulants du patient, du fait du geste invasif de cet examen et donc du risque hémorragique.

Compte tenu du risque infectieux important, une antibioprophylaxie est nécessaire (15). Elle a pour but d'éviter les infections nosocomiales. La biopsie de la prostate est un geste « propre contaminé » car il s'agit d'une intervention sur les voies urinaires avec rupture d'asepsie via la flore fécale.

Du fait de leurs pharmacocinétiques (absorption forte et élimination rapide) et de leurs fortes diffusions dans le parenchyme prostatique, les fluoroquinolones sont des molécules de choix pour l'antibioprophylaxie de la biopsie prostatique. Elles possèdent un large spectre d'action et sont active sur les germes majoritairement retrouvés en post biopsie. Selon les consensus, la prise d'une fluoroquinolone se fera soit en prise unique une heure avant la biopsie, soit un traitement de 72 heures, débuté une heure avant l'examen.

Examen

La biopsie est réalisée en ambulatoire avec une anesthésie locale (16). Le clinicien après avoir introduit la sonde d'échographie (cf figure 3) au niveau du rectum, prélèvera un nombre variable de fragments tissulaires (entre 6 et 15). Chacun des lobes de la prostate devra subir au moins un prélèvement au niveau de la partie moyenne ou de l'apex. Les fragments de prostate prélevés sont envoyés au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse. Les résultats des biopsies vont permettre une classification anatomo-pathologique des lésions.

Les principales complications sont d'ordre infectieux et une rétention urinaire peut aussi apparaître à la suite de l'examen. Ces complications sont rares mais souvent dangereuses pour le patient.

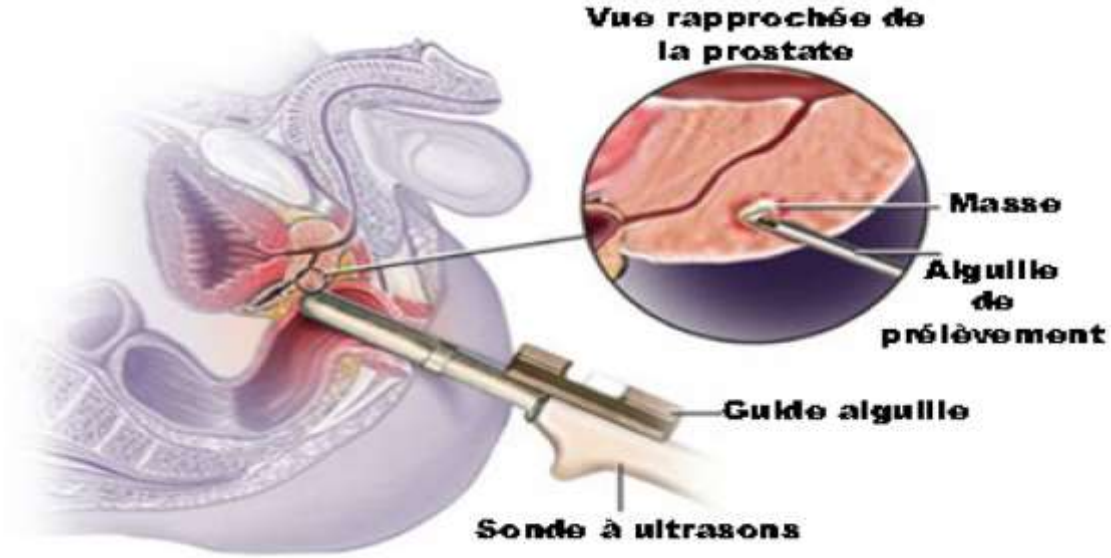

Figure 3: représentation schématique de la biopsie écho-guidée. Les biopsies (12 prélèvements en moyenne) sont réalisées à l'aide d'une sonde munie d'une aiguille. Les fragments sont ensuite envoyés au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse (16).

I-4-4) Marqueur PCA3

En 1999, des chercheurs ont identifié un gène nommé *DD3* (*Differential Display Code* 3), surexprimé 66 à 140 fois plus dans les tissus prostatiques cancéreux par rapport aux tissus sains (17) . Renommé ensuite *Prostate Cancer Antigène 3 (PCA3),* ce gène produit un ARNm qui est surexprimé dans le tissu prostatique cancéreux, l'éjaculat et les urines.
La mise au point d'un test urinaire permettant la détection et la quantification de cet ARNm a été développée.
Avant cet examen, un toucher rectal comprenant trois massages successifs par lobes est réalisé. Les premières urines du patient sont ensuite recueillies, puis centrifugées et l'ARNm est amplifié afin d'améliorer la sensibilité.
Trois méthodes sont commercialisées afin de permettre cette amplification :

- une technique basée sur la RT-PCR ;
- une technique basée sur la NASBA (*Nucleic acid sequence based amplification)* utilisant une transcriptase inverse puis une ARN polymérase pour l'amplification. Ce test est commercialisé sous le nom de DiagnoCure®;
- une technique basée sur la TMA (*Transcription-mediated Amplification*) commercialisée sous le nom de P*rogensa* ® ou *Aptima PCA3 Assay*®.

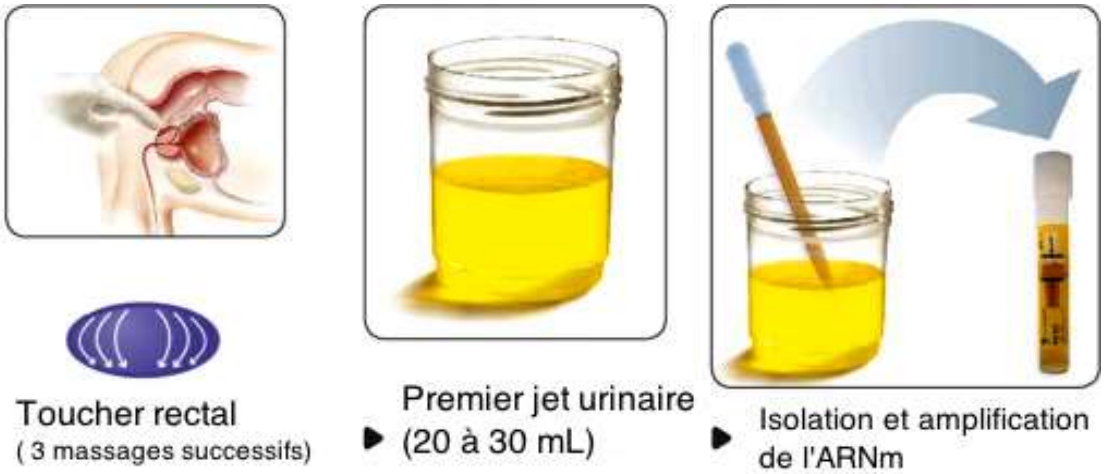

Figure 4 : schéma représentant les différentes étapes permettant l'analyse de l'ARNm du gène *PCA3*. Après un toucher rectal comportant trois massages successifs, le premier jet urinaire est recueilli puis l'ARNm codé par le gène *PCA3* est isolé puis amplifié (17).

La détection de l'ARNm permet le calcul d'un score PCA3. Il est calculé de la manière suivante (18) :

$$\text{Score PCA3} = \frac{\text{Quantité d'ARNm PCA3}}{\text{Quantité d'ARNm PSA}} \times 1000$$

Si ce score est supérieur à 35%, une biopsie est fortement recommandée.

Cinq études (Hessels et al (19), Tinzl et al (20) , Fradet et al (21), van Gils et al (22), Deras et al (23)) ont testé l'utilisation du score PCA3 chez des patients subissant des biopsies prostatiques. Elles ont montré l'apport de ce test par rapport au PSA, celui-ci possédant de meilleures valeurs prédictives et une meilleure spécificité.

Tableau V : référentiel des études cliniques évaluant le test diagnostic PCA3 (24).

Étude clinique	Nombre de patients	Cancers détectés (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Hessels et al (19)	108	22	67	83	53	90
Tinzl et al (20)	201	39	82	76	69	87
Fradet et al (21)	517	34	66	89	75	83
Van Gils et al (22)	583	33	65	66	48	80
Deras et al (23)	570	36	54	74	54	74

De plus, une étude européenne (24) a montré une corrélation entre les valeurs élevées du score PCA3 et des biopsies positives chez des patients ayant une valeur du PSA comprise entre 3 et 10 ng/mL.
Le score PCA3 permet une bonne évaluation du pronostic tumoral : l'étude de van Gils et al réalisée en 2008 (25) à mis en évidence une médiane du score PCA3 beaucoup plus élevée

chez des patients ayant un cancer de la prostate significatif (score de Gleason supérieur ou égal à 6 et volume tumoral important).

Pour résumer, ce test facile à réaliser, apporte un résultat supérieur en terme de spécificité par rapport au dosage du PSA (24). Son utilisation permet d'aiguiller sur la nécessité de pratiquer une biopsie. Il permet aussi d'apporter une évaluation pronostique quant à l'agressivité tumorale. Pour l'instant son prix coûteux (environ 300 euros l'examen) et non remboursé par la sécurité sociale en limite l'accès en France. Seulement deux laboratoires proposent ce dosage en France.

I-4-5) Marqueur TMPRSS-2-ERG

Les récents progrès dans le domaine de la génétique ont révélé la présence d'un gène de fusion entre *TMPRSS2* (Trans-Membranaire Sérine Protéase 2) et *ETS* (*E26 Transformation-Specific*) dans plus de 50 % des cancers de la prostate (26). Le gène *TMPRSS2* code une sérine protéase dont la particularité est d'être fortement exprimée dans les cellules prostatiques (saines et cancéreuses) ainsi que dans le foie. Son expression est régulée par les androgènes. Le gène *ETS* code des facteurs de croissance, de différenciation et de cancérisation cellulaire (notamment *ERG*).

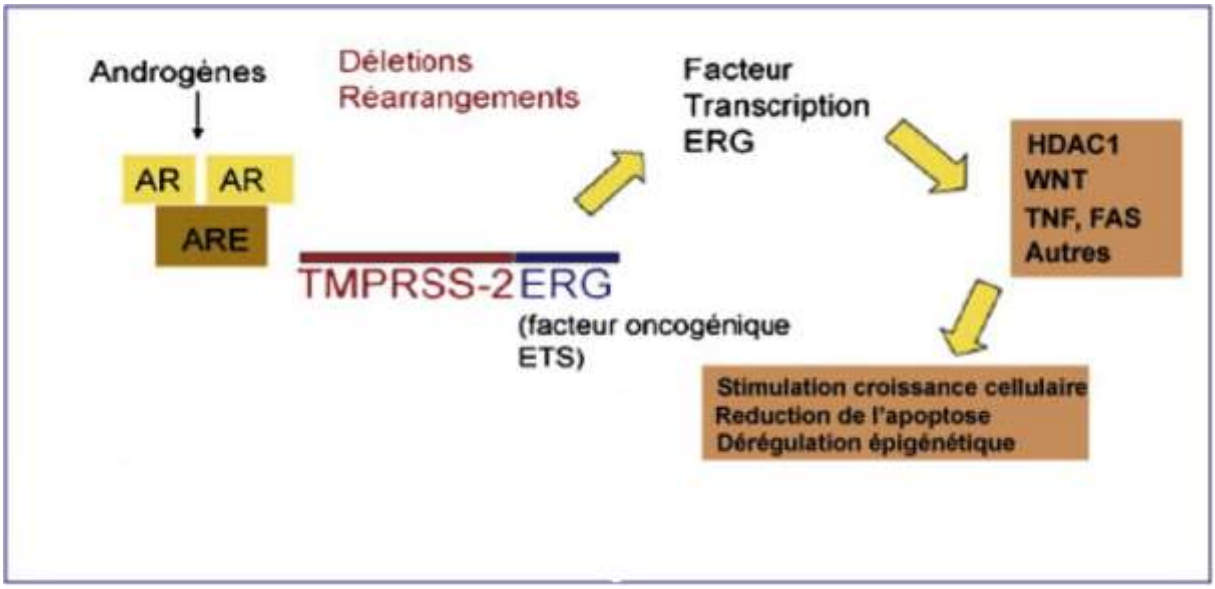

Figure 5 : Rôle pathogène du gène de fusion *TMPRSS-2-ERG*. Lors de la stimulation par les androgènes, le gène de fusion *TMPRSS2-ERG* code la surexpression de HDAC1, WNT, TNF et FAS qui vont stimuler la croissance cellulaire et le phénomène de cancérisation (27).

La fusion de ces deux gènes est détectée par Hybridation par Fluorescence In Situ (FISH). Cette fusion est mise en évidence chez environ la moitié des patients présentant un cancer de la prostate. Par rapport au dosage du PSA, ce gène de fusion possède un intérêt diagnostic, en effet cette fusion n'a été isolée que chez des patients ayant un adénome prostatique. Cette méthode est donc beaucoup plus spécifique que le dosage du PSA.

L'étude de Barry Delongchamps et al publiée en 2013 (28) a évalué la méthode de détection du gène *TMPRSS-2-ERG* dans les urines et les produits de rinçage du pistolet à biopsie prostatique des patients. Sur un total de 72 patients atteints du cancer de la prostate, le transcrit (*TMPRSS-2-ERG*) a été révélé chez 50 patients (soit environ 70% des patients). Chez les 64 patients dont la biopsie prostatique était normale, le transcrit a été mis en évidence chez seulement 7 patients (soit 11%).
Pour conclure, le gène de fusion TMPRSS2-ERG apparaît comme un marqueur prometteur car il possède une forte spécificité et son expression est corrélée à celle des androgènes.
La combinaison de ce marqueur et du score PCA3 apparait clairement comme une solution d'amélioration du diagnostic.

I-5) Classification

La classification de ce cancer est une étape primordiale dans la prise en charge car c'est grâce à celle-ci qu'une décision thérapeutique pourra ou non être décidée. Pour cela, le praticien possède plusieurs outils qui sont le score de Gleason, la classification TNM et la classification D'AMICO.

I-5-1) Score de Gleason

Le score de Gleason est un score histo-pronostic basé sur l'analyse des tissus obtenus lors de la biopsie (29). Ce score créé par Donald Gleason en 1966 puis redéfini par L'International Society of Uro-Pathology (ISUP) en 2005 est fondé sur l'existence de plusieurs grades tumoraux au niveau des différents tissus prostatiques (tissu glandulaire, tissu musculaire et tissus stromale).
La classification est basée sur un grade noté de 1 à 5 : le grade 1 est quasiment identique à la prostate saine et le grade 5 témoigne une destruction complète de la glande.
Ce score peut s'appliquer sur des biopsies prostatiques, sur la pièce de prostatectomie totale, et sur les copeaux de résection prostatique. Il ne peut être calculé après un traitement par radiothérapie, chimiothérapie ou hormonothérapie (car ces traitements faussent l'analyse de l'anathomopathologiste).

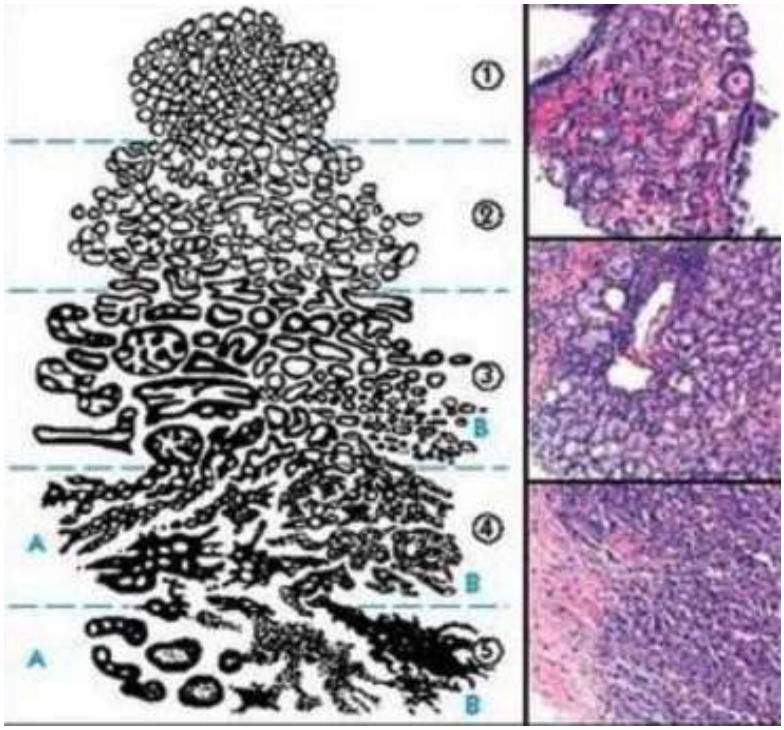

Figure 6 : schéma des différents grades du score de Gleason sur une coupe de tissu prostatique (29). Le grade 1 correspond à une architecture proche des cellules saines. Plus l'architecture de la glande est détruite et désorganisée, plus le pronostic est mauvais. Le grade 5 montre un tissu glandulaire totalement détruit.

Lorsque plusieurs grades tumoraux sont retrouvés au sein de la glande, le score est calculé en réalisant la somme des deux scores les plus fréquents.
En 2005 ce score a été redéfini par L'ISUP (International Society of Uro-Pathology) et les stades 1 et 2 ont été supprimés.
Un score de Gleason de 6 témoigne d'une tumeur peu différenciée et peu agressive. Les tumeurs ayant un score de 7 sont moyennement différenciées, et les tumeurs ayant un score de 8, 9 ou 10 sont classées dans les tumeurs agressives.

I-5-2) Classification TNM

La classification TNM est une classification internationale permettant l'évaluation du stade tumoral (30) . Elle comprend trois critères qui sont la taille de la tumeur (T pour Tumor), la présence ou non de cellules cancéreuses ganglionnaires (N pour Nodes) et la présence ou non de métastases (M pour Metastasis) (31).
Les cancers de la prostate sont classés en 4 stades en fonction de cette classification :

- cancer localisé : stade T1 /T2 ;
- cancer localement avancé : stade T3 /T4 N0, M0 ;
- cancer avec atteinte ganglionnaire pelvienne : stade N1, M0 ;
- cancer métastatique : stade M1.

Tableau VI : tableau récapitulatif de la classification TNM issu de la septième édition de l'UICC de 2009 (30).

Tumor

To : absence de tumeur	**T1 : tumeur non palpable et non visible à l'imagerie**	**T2 : tumeur limitée à la prostate**	**T3 : Extension extra capsulaire**	**T4 : Extension à d'autres organes adjacents**
	T1a : Tumeur occupant moins de 5% du tissus prélève	T2a : Tumeur de taille inférieure à la moitié d'un lobe	T3a : Extension tumorale extra capsulaire	
	T1b : Tumeur occupant plus de 5 % du tissu prélevé	T2b : Tumeur occupant plus de la moitié d'un lobe	T3b : extension tumorale au niveau des vésicules séminales.	
	T1c : Tumeur découverte en raison d'une élévation du taux de PSA	T2c : Tumeur atteignant les deux lobes		

Nodes

N0 : Absence de ganglions	**N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)**

Metastasis

M0 : absence de métastases	**M1 : métastases à distance**
	M1a : ganglions non régionaux
	M1b : ganglions osseux
	M1c : autres sites

I-5-3) Classification d'AMICO

Cette classification permet d'évaluer le risque évolutif des formes localisées. Elle permet de classer le risque de rechute en 3 grades différents :

- un risque faible défini par un score TNM inférieur ou égal à T2a, un score de Gleason inférieur ou égal à 6 et une valeur du PSA inférieure ou égal à 10 ng/ml ;
- un risque intermédiaire défini par un score TNM égal à T2b, un score de Gleason de 7 ou une valeur du PSA comprise entre 10 et 20 ng/ml ;
- un risque élevé défini par un score TNM supérieur à T2c, un score de Gleason supérieur ou égal à 8 et une valeur du PSA supérieure à 20 ng/ml.

I-6) Facteurs pronostiques

Ces facteurs reposent sur une évaluation clinique, biologique, anatomopathologique et d'imagerie afin d'évaluer le risque évolutif de la tumeur (32) .

- Clinique : le toucher rectal permet de déterminer pour les tumeurs avancées, le risque évolutif.

- Biologique : la valeur du PSA, et surtout son temps de doublement, permettent d'évaluer le risque évolutif de la pathologie. Le dosage de la testostérone sérique et les marqueurs urinaires tel que le *PCA3* et le gène de fusion de *TMPRSS-2* sont discutés pour définir le risque évolutif.

- Anatomopathologique : le score de Gleason permet une évaluation optimale du risque évolutif car l'analyse des pièces de prostatectomie fournit des informations évidentes sur le caractère agressif de la tumeur.

- Imagerie : L'IRM prostatique permet d'orienter les zones de prélèvements au niveau des zones suspectes lors de biopsie. La cartographie obtenue révélera les zones à traiter lors de traitement par chirurgie, radiothérapie ou même en cas de surveillance active.

I-7) Traitements

Les cancers de la prostate peuvent être localisés, de petite taille, très ou peu différenciés, avec une valeur du PSA plus ou moins importante, métastatiques, etc. Ces données suggèrent donc une multitude de prises en charge et de possibilités thérapeutiques différentes. Le but étant d'obtenir un traitement optimal pour chaque patient et d'éviter le « sur-traitement ». La prise en charge des traitements médicamenteux fait ainsi intervenir plusieurs groupes de patients en fonction du stade de la pathologie.

I-7-1) Traitements différés : surveillance active et abstention thérapeutique.

Surveillance active

Le cancer de la prostate est considéré comme un cancer latent chez l'homme car il existe une différence importante entre son incidence clinique et autopsique (33). L'étude de Albersten et al publiée en 2005 (34) montre que la survie globale chez des patients dépistés mais non traités (dont les score de Gleason est inférieur à 7) est de 70 % sur 10 ans. Dans la classification d'AMICO, les cancers latents sont considérés comme des cancers à bas risque évolutif.
La surveillance active consiste à réaliser des dosages de marqueurs de progression (PSA), des biopsies et des touchers rectaux de façon rapprochée pour permettre d'initier un traitement optimal au bon moment. Dès que l'un des paramètres ne répond plus aux critères fixés lors du diagnostic, la tumeur devra être considérée comme évolutive, et être traitée.

En France, la surveillance active est bien mise en place mais elle n'est pas encore standardisée. Un protocole nommé SurACaP (Surveillance active du cancer de la prostate) illustré par la figure 7, a pour but d'obtenir une survie spécifique à 10 ans.

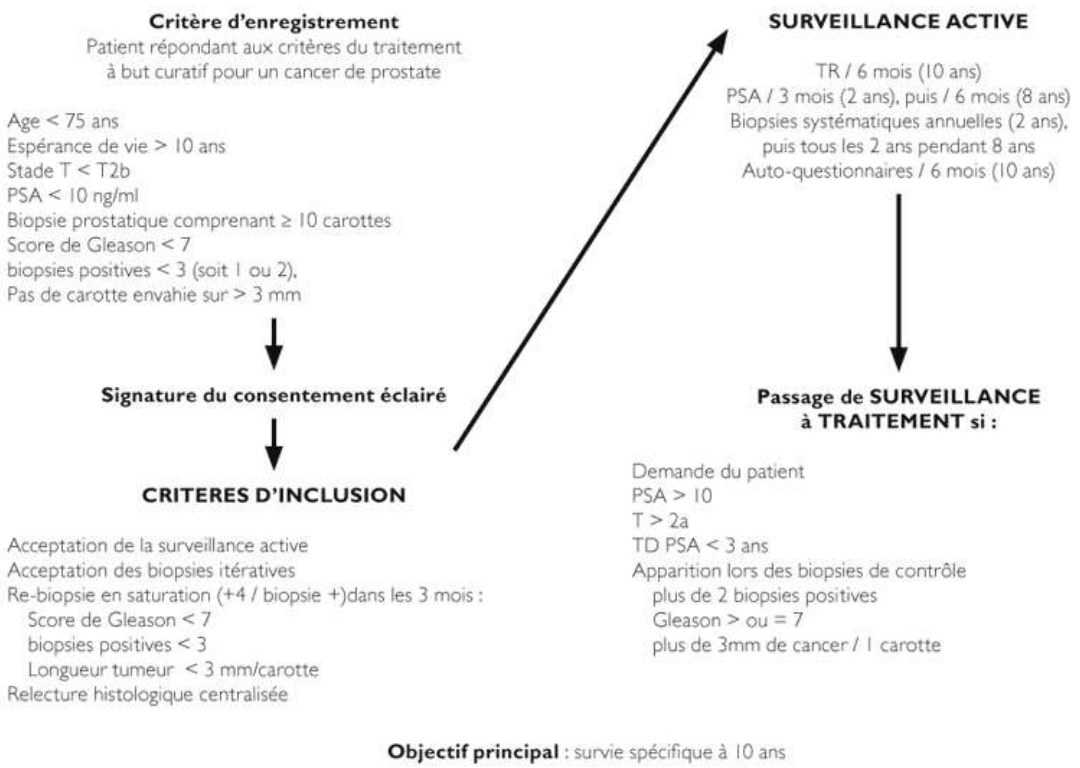

Figure 7 : schéma explicatif des démarches à suivre lors d'une surveillance active dans le cancer de la prostate (33).

Abstention thérapeutique (Watchfull Waiting)

Cette méthode consiste à ne proposer aucune thérapie et à repousser tous traitements au moment de l'apparition des symptômes. Cette méthode ne s'applique que chez des patients ayant une tumeur localisée et surtout non agressive ainsi que chez des patients présentant une espérance de vie inférieure à 10 ans.

I-7-2) Prostatectomie totale

La prostatectomie totale fait partie des traitements de référence dans le cancer de la prostate localisé chez des patients dont l'espérance de vie est supérieure ou égale à 10 ans et dont l'âge ne dépasse pas 70 ans (35). Elle consiste en l'ablation de la glande et des vésicules séminales. Cette technique s'applique majoritairement aux tumeurs intra capsulaire, mais elle peut aussi s'envisager pour des tumeurs extra capsulaires limitées.
Cette intervention peut être réalisée par voie ouverte, par laparoscopie trans-péritonéale ou par coelioscopie.

Les principales complications sont l'incontinence urinaire (fréquente durant les premières semaines de cicatrisation, mais dans 5 % des cas peut subsister 1 an et donc nécessiter un sondage urinaire), des dysfonctions érectiles, une anéjaculation et une sténose vésico-urétrale.

I-7-3) Traitements locaux

I-7-3-1) Radiothérapie

La radiothérapie consiste à diriger des rayons provenant d'une source externe sur le tissu prostatique afin d'inhiber le développement des cellules cancéreuses (36). La prise en charge est pluridisciplinaire et fait intervenir oncologue, radiothérapeute, chirurgien et radiologue. Le principe repose sur la prescription d'une dose calculée par rapport au volume prostatique à traiter. Cette dose comporte un nombre de fractions précises dans le temps. Au départ, une dose biologique efficace est calculée et va dépendre de la dose totale et du nombre de séance à réaliser. La radiothérapie distribue la dose, et la forme de cette dose, sur des volumes précis afin de cibler au mieux les tissus cancéreux et d'éviter une irradiation des structures anatomiques saines.
Les appareils utilisés en radiothérapie sont des accélérateurs linéaires de particules composés d'un canon à électron et d'un électro aimant permettant d'accélérer les électrons à travers un tuyau dans lequel règne un vide. Ces électrons sont ensuite mis en contact avec une plaque de tungstène pour fournir des rayons X. Ce faisceau est ensuite modelé afin d'obtenir la forme et la dosimétrie préalablement calculée.

Figure 8 : schéma d'un accélérateur de particules utilisé en radiothérapie (37). Le canon à électron (3) est relié au bras (2) pouvant tourner autour d'un statif (1). Le faisceau d'électron est modelé grâce à un collimateur (4). Le patient est allongé sur une table (7) qui repose sur un plateau rotatif (5).

La détermination des volumes cibles est réalisée préalablement grâce à un scanner qui va permettre de placer des repères sur le patient. La radiologue pendant cette étape va donc

déterminer les points à irradier (au niveau de la prostate, des vésicules séminales et des aires ganglionnaires pelvienne de drainage (dont l'indication est débattue)), ainsi que les zones à risque dont il faudra éviter l'irradiation (vessie, rectum, intestin grêle, têtes fémorales).

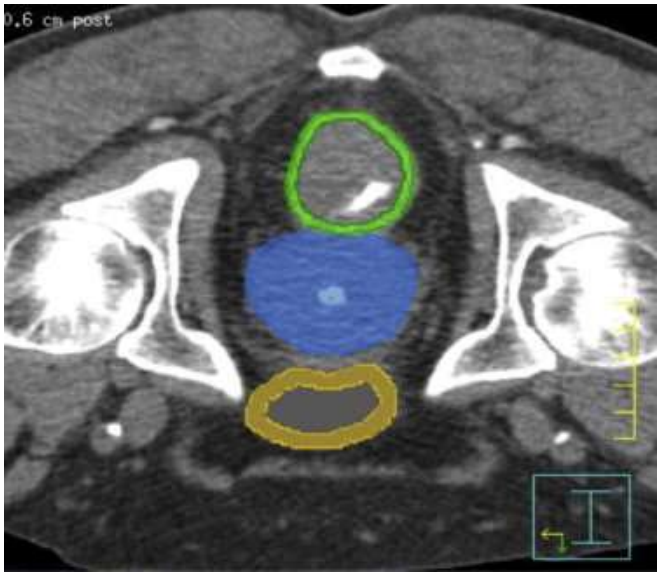

Figure 9 : image de scanner déterminant les volumes à traiter. Trois zones sont mises en évidence : la vessie (en orange), la prostate (en bleu) et le rectum (en vert) (36).

Une fois le positionnement du faisceau défini, la dosimétrie est calculée afin d'obtenir une répartition du faisceau optimale. Le nombre de faisceaux, leurs angulations, et leurs pondérations peuvent être modulés.
Pour chaque organe, il existe des doses moyennes à ne pas dépasser (36) :

- 50 Gy dans 50 % du volume du rectum ;
- 70 Gy dans 25% du volume du rectum ;
- 74 Gy dans 5% du volume du rectum ;
- dose maximale à ne pas dépasser 76 Gy.

Un histogramme permet de calculer la dose reçue par pourcentage de volume de l'organe irradié.
Le patient subi des irradiations quotidiennes. Il doit être placé dans la même position à chaque séance afin que les rayons irradient exactement la partie à traiter. Des radiographies sont réalisées toutes les semaines afin de vérifier le bon positionnement du patient.

Les principaux effets indésirables sont liés au volume d'irradiation concerné comme la pollakiurie, les impériosités mictionnels et les brûlures (36). L'irradiation rectale peut entraîner une modification du transit (constipation et diarrhées) et une inflammation anale.

I-7-3-2) Curiethérapie

La curiethérapie est une intervention sous anesthésie réalisée par une urologue assisté par un oncologue radiothérapeute (38). Elle consiste en l'implantation permanente de grain de source radioactive au niveau du tissu prostatique. Ces grains sont composés d'une capsule de titane comportant de l'iode 125 radioactif émettant des rayonnements qui vont lyser les cellules cancéreuses. Les grains d'iode 125 émettent sur une distance faible permettant ainsi de cibler les tissus cancéreux et d'éviter la destruction des tissus sains. Les indications de la curiethérapie sont limitées aux groupes à faibles risques dans la classification d'AMICO.

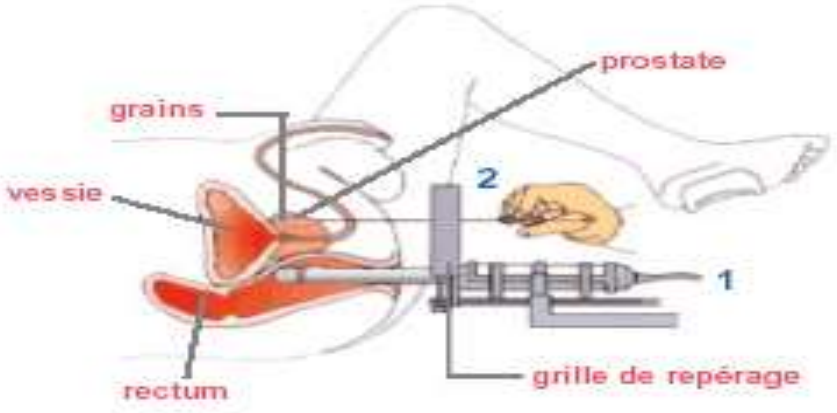

Figure 10 : représentation schématique de la curiethérapie. Les grains d'iode 125 sont déposés par le clinicien à l'aide d'une grille de repérage au niveau du tissu prostatique cancéreux(38).

Les contre-indications à cette technique sont liées à un volume prostatique élevé (supérieur à 50 ml), l'existence d'un lobe médian, des troubles mictionnels préexistants et un antécédent de résection endoscopique de la prostate.

I-7-3-3) Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Ce traitement est destiné à détruire les cellules cancéreuses par effet thermique à l'aide d'un faisceau d'ultrasons de haute intensité (39). Les ultrasons sont émis, grâce à une sonde endo-rectale, sous forme d'impulsion d'une amplitude de 5 secondes détruisant des zones bien ciblées (22 millimètres de long et 2 mm de diamètre). Le chirurgien urologue délimite et défini la zone qu'il souhaite traiter. Selon le volume de la prostate 400 à 600 tirs sont nécessaires pour traiter toute la zone (la durée de l'intervention peut varier entre une à trois heures). Le patient est ensuite sondé afin d'évacuer les urines jusqu'à diminution de l'œdème. Les éventuelles complications sont liées à des troubles mictionnels avec ou sans hématurie. A long terme cet examen peut entraîner une incontinence urinaire et une sténose de l'urètre prostatique.

I-7-4) Thérapie hormonale

Les cellules prostatiques répondent à des stimulations androgéniques (40). En cas de non stimulation par les androgènes, elles vont subir le phénomène d'apoptose (mort cellulaire programmée). Il paraît donc nécessaire d'avoir recours à des molécules permettant de supprimer la stimulation androgénique. Différentes molécules sont ainsi utilisées en fonction du stade tumoral.

I-7-4-1) Traitement du cancer de la prostate non métastatique

I-7-4-1-1) Agoniste de la LH-RH

La GnRH ou LH-RH est une hormone secrétée par l'hypothalamus qui régule les concentrations de LH et FSH (41). Sa sécrétion est freinée par la testostérone, l'œstradiol et la progestérone. Elle possède deux effets physiologiques opposés en fonction de la quantité produite. Lorsqu'elle est secrétée de façon pulsée, elle permet la libération de la LH et de la FSH en stimulant l'hypophyse. Lors d'une administration continue, ses concentrations élevées vont entraîner une désensibilisation des récepteurs à la LH et FSH et donc une absence de production de ces hormones. La chute de LH et de FSH va entraîner une chute du taux d'œstradiol et de testostérone.

Les effets physiologiques des analogues de la LH-RH reposent sur l'arrêt du phénomène pulsatile de la sécrétion de LH-RH entraînant un arrêt de la synthèse de testostérone.
Plusieurs agonistes de la GnRH possèdent une indication dans le cancer de la prostate. Ces analogues possèdent tous une durée d'action longue pour obtenir l'effet physiologique voulu. En France, cinq molécules possèdent l'AMM dans le traitement du cancer de la prostate : la triptoréline (DECAPEPTYL®), la leuproréline (ENANTONE®), la buséreline (SUPREFACT®), la nafaréline (SYNAREL® utilisée en solution nasale), et la goséreline (ZOLADEX®, utilisé sous formes d'implants).
Toutes ces molécules (excepté la nafaréline) sont administrées par voie intra musculaire ou sous cutanée provoquant ainsi une libération prolongée dans l'organisme. Les fréquences d'injections se font soit mensuelle, trimestrielle ou semestrielle selon les spécialités.

Lors de l'initiation du traitement, l'arrêt du phénomène de la synthèse pulsatile de LH-RH provoque une sécrétion intense et soutenue de FSH et LH et donc un pic de testostérone (effet flare up). Ce pic est suivi d'un effondrement des secrétions gonadotrophiques hypophysaires. Pour annihiler cet effet flare up, un anti-androgène peut être administré sur une période courte à l'initiation d'un traitement par analogue de la LH-RH.
Les effets indésirables rapportés comportent :

- une diminution de la libido avec une impuissance révélée dans 80% des cas après 24 mois de traitements ;
- des troubles vaso-moteurs types bouffés de chaleur ;
- une déminéralisation osseuse (responsable à la longue d'une ostéoporose).

D'autres effets indésirables moins fréquents sont aussi évoqués : une anémie (due à un défaut de stimulation des précurseurs érythrocytaires), des anomalies lipidiques (avec augmentation des LDL et des triglycérides) et une gynécomastie (dans environ 5 % des cas).

I-7-4-1-2) Antagoniste de la LH-RH

Le seul antagoniste de la LH-RH commercialisé en France est le degarelix sous le nom de FIRMAGON® (42). Cette molécule agit en se fixant de façon réversible et compétitive aux récepteurs de la GnRH hypophysaire entraînant une réduction immédiate de LH et de FSH et donc de la synthèse de testostérone. Contrairement aux agonistes de la LH-RH, il n'y a pas d'effet flare up en début de traitement.
La posologie comprend une dose d'initiation de 240 mg administrée en deux injections sous cutanées (obligatoirement) de 120 mg chacune, puis une injection mensuelle de 80 mg toujours en sous cutanée.
Les effets indésirables sont communs aux analogues de la LH-RH. Des érythèmes et des douleurs au point d'injection peuvent aussi être rapportés.

I-7-4-1-3) Anti-androgènes

Il existe deux types d'anti-androgènes : les anti-androgènes non stéroïdiens et les anti-androgènes stéroïdiens (43).

Anti-androgènes non stéroïdiens

Le mode d'action des anti-androgènes non stéroïdiens est périphérique : ils agissent au niveau des récepteurs aux androgènes (AR) intra-cytoplasmiques en entrant en compétition avec la dihydrotestostérone (DHT). Ils inhibent alors la translocation de ce récepteur vers le noyau et inhibe donc son activité biologique.
Trois anti-androgènes sont commercialisés en France : il s'agit du nilutamide (ANANDRON®), du bicalutamide (CASODEX®) et du flutamide (EULEXINE®).
La posologie recommandée est différente pour ces trois molécules :

- Flutamide : trois comprimés de 250 mg par jour.
- Nilutamide : une dose de charge de 300 mg en une prise (soit deux comprimés), puis une posologie d'entretien de 150 mg.
- Bicalutamide : un comprimé de 50 mg par jour.

Les effets indésirables communs à ces trois molécules sont une baisse de la libido avec dyserection (dans plus de 50% des cas), ainsi que des bouffées de chaleur et surtout une gynécomastie (entre 30 à 70% des cas selon la molécule). Le nilutamide peut entraîner des troubles de la vision avec une intolérance à la lumière et une dyschromatopsie. Le flutamide est responsable d'une photosensibilisation et d'une méthémoglobinémie.

Anti androgènes stéroïdiens

Une seule molécule est commercialisée en France, il s'agit de l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) (43). Son mécanisme d'action diffère de celui des anti-androgènes non stéroïdiens.
Cette molécule est un progestatif de synthèse possédant à la fois une action antigonadotrope centrale (en diminuant la synthèse de testostérone via un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse) et une action périphérique (en antagonisant la DHT au niveau des récepteurs cytoplasmiques)
L'acétate de cyproterone comme les anti-androgènes non stéroïdiens peut générer une diminution de la libido avec dyserection et une gynécomastie. Cette molécule peut aussi entrainer des anomalies lipidiques et glycémiques, cardiovasculaires et veineuses (de nombreux cas de complication thrombo-embolique ont été rapportés).
La posologie est de 200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés de 100 mg par jour sans interruption.

1-7-4-1-4) Oestrogènes

Les œstrogènes possèdent un intérêt dans le cancer de la prostate en vue de leurs mécanismes d'actions (44) :

- ils régulent négativement la synthèse de LH-RH (feed back negatif) ;
- ils permettent une suppression de l'activité des cellules de Leydig ;
- ils entrainent une toxicité directe sur l'épithélium prostatique.

Deux molécules sont commercialisées en France il s'agit du diethylstilbestrol et de l'estramustine.

Le diesthylstilbestrol (DISTILBENE®) (45) fait partie de la classe des cytostatiques hormonaux. Cette molécule est un œstrogène de synthèse ayant une équivalence œstrogènique trois fois supérieure à celle du benzoate d'oestradiol. On estime que 0,3 mg per os de diéthylstilbestrol correspond au même effet que 1 mg d'oestrone. Dans le cancer de la prostate celui-ci est utilisé à une posologie de 3 mg par jour (cette posologie peut être diminuée à 1 mg par jour en fonction des effets indésirables). Les effets indésirables sont d'ordre métabolique avec des troubles du métabolisme lipidique et surtout une hypercoagulabilité par altération des facteurs de coagulation.

L'estramustine (ESTRACYT®) (46) possède une action double. Elle se comporte comme un poison du fuseau en empêchant la formation de microtubules au niveau des cellules présentants son récepteur (EMBP). De plus, elle possède une activité anti gonadotrope car sa métabolisation produit de l'oestriol puis de l'oestradiol.
Sa posologie dans les formes hormono-résistantes du cancer de la prostate est de 2 gélules de 140 mg matin et soir en dehors des repas. La posologie maximale est estimée à 15 mg/kg/jour. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles digestifs associant nausées et vomissements ainsi que des troubles thrombo-emboliques.

Tableau VII : indication de la prise en charge thérapeutique en fonction du stade tumoral (12).

Stade	Traitement	Observation
T1a	Abstention thérapeutique	Pour des scores de Gleason inférieur à 6
	Surveillance active	Pour des patients dont la survie est supérieure à 10 ans. Des biopsies de contrôle sont à réaliser régulièrement.
	Prostatectomie totale	Indiquée chez des patients jeunes dont la durée de vie est importante avec un score de Gleason supérieur à 7.
	Radiothérapie	Indiquée chez des patients jeunes dont la durée de vie est importante ayant des tumeurs faiblement différenciées.
T1b-T2b	Surveillance active	Indiquée chez des patients ayant un score de Gleason inférieur ou égal à 6, moins de trois biopsie positive (dont moins de 50 % de cellules cancéreuses), un score PSA inferieur à 10ng/mL.
		Indiquée chez des patients dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans.
		Indiquée chez des patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans informés du manque de données scientifique concernant l'absence de traitements.
		Chez des patients n'acceptant pas de prise en charge thérapeutique.
T1a-T2c	Prostatectomie	A discuter si le stade est pT1a. Traitement de référence chez des patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans.
	Radiothérapie	Indiquée chez des patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans. Chez des patients ayant des contre-indications à la chirurgie. Chez des patients ayant une espérance de vie entre 5 et 10 ans et une tumeur faiblement différenciée.
	Curiethérapie	Chez des patients ayant un cancer de la prostate à faible risque évolutif et un volume prostatique inférieur à 50 mL et un score IPSS inférieur ou égal à 12.
	Hormonothérapie	Chez des patients symptomatiques nécessitant un traitement de palliation
	Combinaison	Chez des patients à haut risque une hormonothérapie peut être associée à une radiothérapie.
T3-T4	Abstention thérapeutique	Option envisagée chez des patients asymptomatiques avec des tumeurs très différenciées et une espérance de vie supérieure à 10 ans.
	Prostatectomie	Indiquée chez des patients avec un score T3a, une valeur du PSA< 20ng/mL un score de Gleason < 8 et une espérance de vie supérieure à 10 ans.
	Radiothérapie	Chez des patients au stade T3 avec une espérance de vie comprise entre 5 et 10 ans.
	Hormonothérapie	Chez des patients symptomatiques au stade T3 et T4 avec un haut niveau du PSA et un temps de doublement inférieur à 1 an. Une combinaison avec un traitement par hormonothérapie est recommandée.
N+, M0	Abstention thérapeutique	Chez des patients asymptomatiques avec un temps de doublement du PSA supérieur à 1 an.
	Prostatectomie	Option chez des patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans.
	Radiothérapie	Option chez des patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans. Une association à une hormonothérapie durant 3 ans est indiquée.
	Hormonothérapie	Thérapie standard s'il y a présence de deux atteintes ganglionnaires chez des patients ayant subi auparavant une prostatectomie ou une radiothérapie.

I-7-4-2) Traitement du cancer de la prostate métastatique

I-7-4-2-1) Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques dans le cancer de la prostate sont nombreux et indépendants. Ils incluent la douleur, le score ECOG, le score de Gleason et bien entendu les analyses biologiques (le taux du PSA, le taux de phosphatases alcalines, la valeur de l'hémoglobine etc..). Le pronostic dépend aussi de la localisation des métastases : si elles sont situées au niveau osseux, le pronostic reste bon tandis que les cas de métastases viscérales sont considérés comme mauvais.

Tableau VIII : les facteurs pronostiques du cancer de la prostate métastatique (12).

Facteur pronostique	**bon**	**intermédiaire**	**mauvais**
Métastases osseuses ou nodulaires	√		
Métastases viscérales	√	√	√
Performance status ≥ 1		√	√
Gleason < 8	√		
Gleason ≥ 8		√	
PSA <65 ng/mL		√	
PSA ≥65 ng/mL			√

I-7-4-2-2) Thérapies hormonales dans le traitement du cancer de la prostate métastatique

Le traitement de première intention repose sur l'utilisation de l'hormonothérapie avec les agonistes ou les antagonistes de la LH-RH (12) (l'orchidectomie peut aussi être une thérapie efficace si celle-ci est acceptée par le patient). Le praticien peut choisir l'une ou l'autre famille : il n'y a pas encore de données en faveur de l'une ou l'autre sauf chez les patients présentant une compression spinale chez lesquels les antagonistes de la LH-RH sont recommandés en première intention. Pour éviter l'effet flare up, un anti androgène pourra être utilisé en complément.
Bien que l'utilisation de l'hormonothérapie entraine une diminution de la testostérone sérique de plus de 95%, une stimulation androgénique va persister grâce aux androgènes d'origine surrénalienne. C'est pourquoi l'utilisation de traitement combiné peut permettre d'obtenir de bons résultats.
Le blocage androgénique complet consiste en l'adjonction permanente d'un anti androgène à une castration chirurgicale ou médicale (par analogue de la LH-RH) (47). Cette possibilité

thérapeutique fait plutôt débat : en effet de nombreuses études (48) réalisées incluant un blocage androgénique complet avec le flutamide et le nilutamide ont montré un bénéfice plutôt modeste en terme de survie chez des patients dont l'espérance de vie est inférieure à deux ans. Néanmoins des études plus récentes (Akaza et al (49)) incluant le bicalutamide lors d'un blocage androgénique complet ont montré un réel intérêt de cette molécule avec un gain de survie de plus d'un an par rapport au nilutamide et flutamide.
En pratique, la mise en place d'un blocage androgénique complet doit être discutée, car elle permet un gain en termes de survie relativement limité et une toxicité additionnelle propre aux anti-androgènes.
En cas de non indication d'un blocage androgénique complet, on pourra aussi utiliser un anti-androgène en monothérapie, de préférence, le bicalutamide.

I-7-5) Traitement des métastases osseuses dans le cancer de la prostate

La survenue de métastases osseuses est un évènement commun dans l'évolution du cancer de la prostate. En effet, plus de deux tiers des patients présentant un carcinome développeront des métastases osseuses (50).
Les sites les plus communs sont le rachis, le pelvis, le crâne et les côtes mais les os longs peuvent aussi être touchés.
Cliniquement, cela se traduit par des douleurs, une hypocalcémie, une compression spinale, et des fractures pathologiques. De plus l'utilisation de médicaments inhibant la synthèse des androgènes accélère la perte osseuse en diminuant la densité osseuse. Durant la première année de traitement par des inhibiteurs de la synthèse d'androgènes, la densité osseuse diminue de 3% au niveau des vertèbres lombaires.

La physiologie osseuse normale résulte d'un équilibre continu entre résorption et formation osseuse. La résorption osseuse est réalisée par des cellules appelées ostéoclastes qui sont attachées à la matrice osseuse. Ces cellules secrètent au niveau de leur pôle apical (situé au niveau de la matrice osseuse), des enzymes et des *métalloprotéases* dégradant la matrice. Son pôle opposé ou pôle basolatéral est en contact avec l'environnement de la moelle osseuse et du périoste. La résorption osseuse libère des facteurs de croissance notamment le TGF-ß et l'IGF1 et 2 permettant la croissance d'autres cellules appelées ostéoblastes. Ces ostéoblastes provenant des cellules stromales osseuses ont pour rôle de produire et d'organiser la matrice osseuse.

Les mécanismes responsables des métastases ostéo-condensantes et ostéolytiques dans le cancer de la prostate sont très nombreuses et interdépendantes.
Cependant on peut dégager deux mécanismes physiopathologiques majeurs concourant à la formation de métastases. D'une part les cellules tumorales sont responsables de la formation d'un stroma fibreux (par la synthèse des facteurs de croissance, de prolifération et de différenciation des ostéoblastes qui secrètent à leurs tours des facteurs de croissance qui sont captés par la matrice osseuse) et d'autre part il existe une réaction ostéoblastique osseuse en rapport avec « l'agression tumorale » (51) .

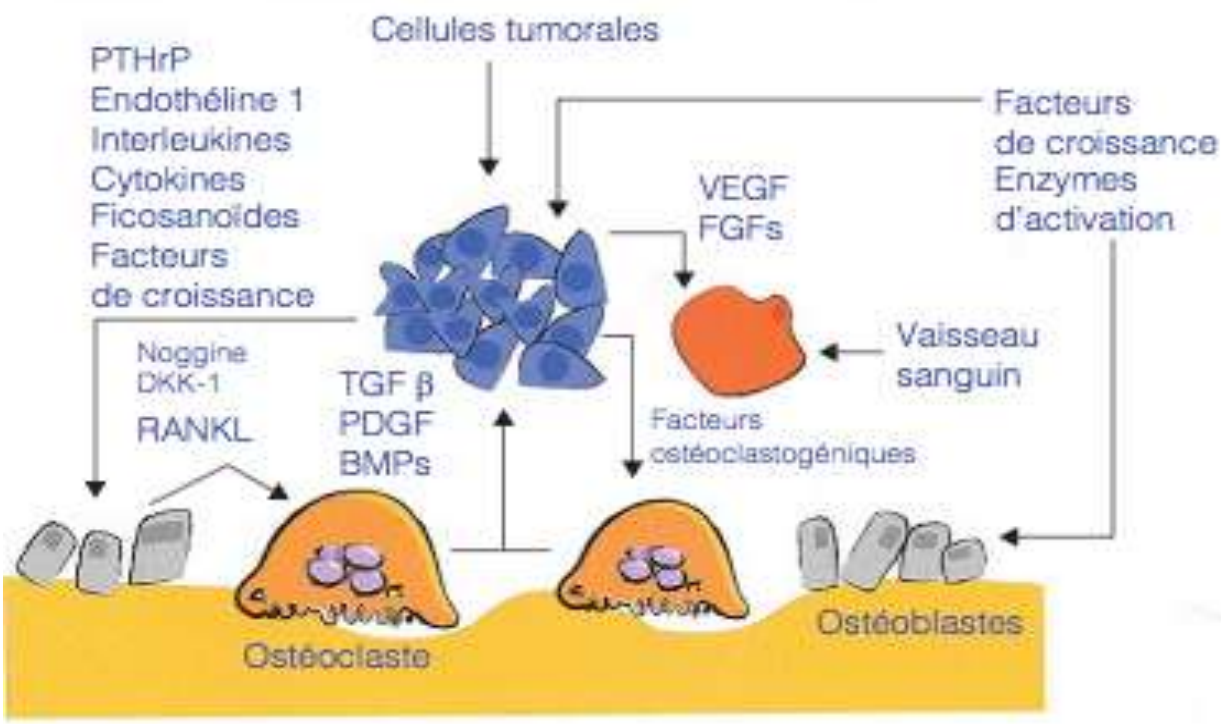

Figure 11: relation entre les cellules tumorales et le micro environnement osseux. On remarque la formation d'un cercle vicieux entre les cellules tumorales (situées dans la trame vasculaire de la moelle osseuse), les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les cellules tumorales synthétisent des nombreux facteurs de croissance (type endothélines, cytokines et facteurs de croissance) permettant le développement des ostéoclastes. Ces ostéoclastes vont à leur tour stimuler la croissance des cellules tumorales se fixant sur l'os (notamment par la production de TGFß, de PDGF et de BMPs) (52).

La prise en charge des métastases osseuses repose sur la prescription de biphosphonates. Ces molécules inhibent l'activité ostéoclastiques et interrompent donc le cercle vicieux entre les ostéoclastes, ostéoblastes et les cellules tumorales. Le traitement standard aussi bien dans la prévention que dans le traitement des complications osseuses est l'acide zolédronique. Les radio-isotopes tels que le Strontium 89 ou le Samarium 153 ont également un intérêt dans la prise en charge des douleurs associées aux métastases osseuses. Ces molécules émettent des radiations ionisantes au niveau des cristaux d'hydroxyapatite de calcium (en grande quantité au niveau des métastases osseuses).

I-7-6) Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration

I-7-6-1) Mécanismes moléculaires impliqués dans le phénomène d'hormono-résistance

L'hormono-résistance est définie par la prolifération et la survie des cellules prostatiques en l'absence de stimulation androgénique suite à un traitement par hormonothérapie (53). Dans le cancer de la prostate (métastatique ou non), la majorité des patients deviennent résistant aux traitements hormonaux. Ceci est dû à la surexpression du récepteur aux androgènes. Il reste fonctionnel malgré l'absence de stimulation entrainant une croissance et une augmentation de la survie tumorale (54).

Celle-ci est la conséquence de plusieurs mécanismes différents (55) :

- un mécanisme de stimulation direct du récepteur aux androgènes, par des facteurs de croissance (EGF, IGF, FGF) ;
- une perte de régulation du phénomène d'apoptose des cellules prostatiques cancéreuses ;
- une augmentation d'un contingent de cellules neuroendocrines androgéno-indépendante ;
- un phénomène de néo-angiogenèse entrainant une vascularisation plus importante de la tumeur.

I-7-6-2) Définition du cancer de la prostate résistant à la castration

Le cancer de la prostate résistant à la castration peut être défini par 4 paramètres importants (12) :

- un taux de testostérone sérique chez les patients traités par hormonothérapie inférieur à 50 ng/mL ou 1,7nmol/L ;
- une ascension du taux sérique du PSA sur 3 prises de sang consécutives à une semaine d'intervalle, avec une augmentation de 50% du nadir (dosage du PSA le plus faible) et un PSA supérieur à 2ng/mL ;
- un arrêt des anti-androgènes d'au moins un mois pour le flutamide et 6 semaines pour le bicalutamide ;
- une augmentation du PSA sérique malgré l'utilisation d'une thérapie hormonale.

I-7-6-3) Chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement de référence utilisé lors de la résistance à la castration (56). Les molécules efficaces dans le traitement font parties de la famille des taxanes. Ces agents antinéoplasiques se fixent aux microtubules, constituants de base du fuseau mitotique. Ils stabilisent et empêchent sa dépolymérisation, bloquant ainsi le cycle cellulaire en phase M.
Le taxane utilisé en première ligne dans la prise en charge du CRPC est le docetaxel. Il est administré par voie intra veineuse en perfusion courte (une heure), la posologie étant de 75 mg/m^2 par administration toutes les trois semaines associée à 10 mg de prednisone.
Le traitement par docetaxel doit être mis en place chez des patients présentants au moins deux augmentations successives du PSA sérique par rapport à une valeur antérieure et que cette valeur soit supérieure à 5ng/mL. L'initiation d'un tel traitement doit se faire chez les patients métastatiques symptomatiques. Il n'y a pas d'indication chez les patients en échappement hormonal non symptomatiques.
En traitement de seconde ligne, la mitoxantrone possède une indication (en association avec des corticoides) dans les formes avancées du cancer de la prostate. La mitoxantrone est une molécule cytostatique appartenant à la famille des anthracéne-diones de synthèse. Elle agit comme agent intercalant au niveau de l'ADN et exerce une activité cytotoxique sur les cellules en phase de prolifération. Dans le cancer de la prostate, elle est utilisée en traitement palliatif à une posologie usuelle de 12 mg/m^2 , par perfusion intraveineuse courte, toutes les trois semaines (57).

I-8) Suivi après traitement

Le suivi après traitement a pour but de vérifier la bonne efficacité du traitement et surtout d'éviter les récidives (30). Il est uniquement clinique et biologique. Le praticien devra lors de son interrogatoire, vérifier l'état général du patient ainsi que son statut sexuel et mictionnel et évaluer biologiquement la valeur du PSA afin de vérifier l'absence de reprise du cancer. Aucun examen d'imagerie n'est réalisé tant que les examens biologiques réalisés ne témoignent d'aucune évolution.

Après la chirurgie, un premier dosage du PSA sera réalisé 3 mois après l'intervention. Il doit être indétectable (30) . Si c'est le cas, d'autres contrôles ultérieurs devront être réalisés tous les 6 mois pendant 3 à 5 années. Si la valeur du PSA devient détectable, cela traduit l'existence d'un tissu résiduel. Un toucher rectal devra être réalisé. Si la valeur du PSA est supérieure à 2ng/mL lors de deux dosages consécutifs à 3 mois d'intervalle, on peut considérer qu'il y a récidive. Un traitement par radiothérapie au niveau de la loge de prostatectomie est alors proposé. Une dose supérieure à 66 Gy permet d'apporter un bénéfice sur la survie globale.

Suite à une radiothérapie, c'est la valeur du nadir du PSA qui permet de vérifier s'il y a récidive (30). Ce nadir peut survenir après plusieurs années. Lors d'une curiethérapie, 90% des patients atteignent ce nadir après 5 années. La récidive est donc très compliquée à évaluer car il ne faut pas confondre récidive et effet rebond qui peut se manifester dans les 2 à 3 années suite au traitement par radiothérapie. On considère une récidive au moment du nadir du PSA, si le dosage effectué est supérieur au PSA nadir + 2ng/mL. Pour confirmer cette récidive, des biopsies seront réalisées ainsi qu'un bilan complet. Une chirurgie de rattrapage est alors envisagée si le bilan biologique du patient le permet. Il en est de même pour la curiethérapie.

Après traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (30), l'analyse du nadir de la valeur du PSA est aussi le seul moyen de confirmer une récidive. Le nadir médian est d'environ 0,15 ng/mL. Des biopsies seront réalisées si la valeur du PSA est supérieure au nadir + 1,2 ng/mL. Deux possibilités sont envisageables : soit on réalise une seconde HIFU mais il y a majoration du risque de mortalité, soit une radiothérapie peut être réalisée (elle permet une amélioration de la survie sans récidive à 5 ans pour tous les risques de tumeurs)

Après traitement par hormonothérapie, la confirmation de la récidive se fait par évaluation de la valeur du PSA après 6 à 9 mois de suppression androgénique. On définit trois groupes :

- favorable si la valeur du PSA est inférieure à 2ng/mL ;
- intermédiaire si la valeur du PSA est comprise entre 2 et 4ng/mL ;
- élevé si la valeur du PSA est supérieure à 4ng/mL.

En cas d'élévation importante de cette valeur, une analyse de la testostéronémie est fortement recommandée.
Lors de la résistance à la castration plusieurs situations cliniques peuvent être constatées :

- Chez des patients non métastatiques, une surveillance ainsi qu'un maintien d'une thérapie hormonale sont recommandés.
- Pour les patients asymptomatiques n'ayant pas reçu de chimiothérapie plusieurs traitements peuvent être discutés. Ces traitements seront présentés ultérieurement : il s'agit de l'acetate d'abiraterone et du docetaxel.
- Chez les patients symptomatiques n'ayant pas reçu de chimiothérapie, le traitement standard reste le docetaxel.
- Pour les patients métastatiques et dont l'état général est mauvais, on préféra l'acétate d'abiraterone au docetaxel.
- Enfin pour les patients déjà traités par docetaxel, plusieurs molécules sont disponibles : il s'agit de l'acetate d'abiraterone, du cabazitaxel et de l'enzalutamide.

Partie II : Nouvelles thérapies dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration

L'avènement de nouveaux traitements comprenant l'immunothérapie, la thérapie ciblée, et la suppression androgénique a permis d'étendre et de révolutionner la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration. Des nombreuses options thérapeutiques sont maintenant disponibles avant ou après l'utilisation de la chimiothérapie. Tous ces nouveaux traitements sont basés sur une connaissance plus approfondie des mécanismes physiopathologiques et immunologiques du cancer de la prostate.

II-1) Immunothérapies

II-1-1) Introduction

Au cours de ces dernières années, l'immunothérapie est apparue comme une stratégie intéressante et attractive dans le cancer de la prostate (58).
Ce concept se justifie par l'observation d'une réponse naturelle lymphocytaire T, reconnaissant différents antigènes tumoraux bien caractérisés sur le plan moléculaire. La majorité des stratégies d'immunothérapie cherchent à activer les lymphocytes T anti tumoraux. L'objectif principal étant d'exploiter le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales grâce notamment aux antigènes associés aux tumeurs.
Dans la prise en charge du cancer de la prostate, l'immunothérapie repose essentiellement sur l'approche vaccinale et les traitements immuno-modulateurs.

II-1-2) Les vaccins thérapeutiques

Les vaccins thérapeutiques représentent une classe intéressante permettant la stimulation du système immunitaire via des antigènes tumoraux (58).
Parmi les antigènes tumoraux plus étudiés certains sont très spécifiques du cancer de la prostate comme les antigènes de différenciation prostatique tel que le PSA (Antigène Prostatique Spécifique), la PAP (Phosphatase Antigène Prostatique) et le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen). Ces antigènes sont fréquemment surexprimés dans les tissus prostatiques sains ou tumoraux et constituent les cibles privilégiées de vaccination.
L'antigène tumoral peut être administré sous différentes formes : protéine, peptidique, acide nucléique ou véhiculé par un vecteur viral. Il va ensuite interagir avec les cellules présentatrices d'antigène (CPA) capables d'activer les lymphocytes T CD4 et CD8.

Pour de nombreuses raisons, les vaccins thérapeutiques ont montré leur efficacité par rapport aux autres thérapies. Les tumeurs prostatiques se développent moins vites que les autres tumeurs, entrainant une évolution clinique beaucoup plus indolente et laissant donc le temps à la génération de réponses immunitaires spécifiques qui mettent souvent quelques mois avant d'être efficace. De plus, les cellules cancéreuses prostatiques expriment de nombreux

antigènes spécifiques associées aux tumeurs pouvant servir de cible pour les cellules immunitaires activées.

Ces vaccins sont fréquemment injectés avec des adjuvants favorisant une activation optimale de la réponse immunitaire, notamment le GM-CSF (58). Le GM-CSF est une cytokine permettant la différenciation et le recrutement des cellules présentatrices d'antigène (CPA) notamment les cellules dendritiques.

II-1-2-1) Cinétique de la réponse clinique après vaccination

À la différence des agents cytotoxiques qui affectent seulement la tumeur au cours de la période d'administration, les vaccins thérapeutiques en ciblant le système immunitaire, agissent de façon continue en induisant des cellules mémoires capables de détruire les cellules tumorales (59). Cette décroissance tumorale peut mettre du temps à démarrer (quelques semaines) mais persiste pendant plusieurs mois voire plusieurs années. C'est donc pour cela que les vaccins thérapeutiques doivent être administrés en phase initiale de prise en charge.

La figure suivante montre la cinétique de la charge tumorale après traitement par chimiothérapie et par vaccins thérapeutiques.

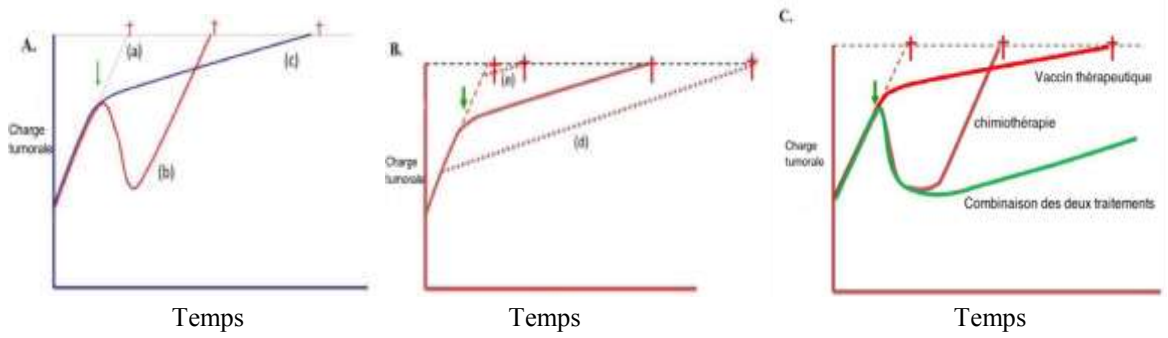

Figure 12 : comparaison de la cinétique de la charge tumorale lors de l'utilisation d'agents cytotoxiques et des vaccins thérapeutiques (59) (Cas ici du PROSTVAC® présenté ultérieurement). Lors d'un traitement par chimiothérapie (A), la charge tumorale décroit immédiatement (b). Elle croit ensuite de façon significative comparée à la phase de pré-chimiothérapie. Lors d'un traitement par vaccins thérapeutiques (c), on remarque une croissance tumorale beaucoup plus lente. C'est pourquoi (schéma B), les vaccins thérapeutiques doivent être administrés le plus rapidement possible après le diagnostic car plus ils sont administrés de façon précoce, plus la charge tumorale va évoluer lentement (d). En conséquence (schéma C), la combinaison des deux thérapies permet de diminuer notablement la charge tumorale et de ralentir de façon durable sa croissance.

Les principaux vaccins thérapeutiques montrant des résultats intéressants dans le cancer de la prostate résistant à la castration sont le sipuleucel-T (PROVENGE®) et le PROSTVAC®.
Le sipuleucel-T est le premier vaccin thérapeutique approuvé par la Food and Drug Administration ayant obtenu une AMM dans le traitement du cancer de la prostate résistant à

la castration. De la même manière, les essais cliniques de phase III du vaccin PROSTVAC®, vaccin à Poxvirus montrent des résultats encourageant pour l'avenir.

II-1-2-2) Sipuleucel-T

Le sipuleucel-T est le premier vaccin thérapeutique ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis depuis le 29 avril 2010 dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou peu symptomatique (60). Pour les mêmes indications, il possède une AMM européenne depuis le 06 septembre 2013 (61). Il est commercialisé par la firme DENDREON sous le nom de PROVENGE®.

Le sipuleucel-T est un vaccin cellulaire réalisé à partir de cellules mononuclées autologues du patient sensibilisées in vitro avec une protéine de fusion associant la PAP couplée au GM-CSF (58).
Son principe d'action comporte plusieurs étapes. Dans un premier temps les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) sont prélevées au cours d'une leucapherese. Ces cellules sont activées ex vivo en présence d'une protéine de recombinante nommée PA2024 (PAP recombinée), puis réinjectées au patient. Elles sont alors capables de stimuler la production de lymphocytes T dirigés contre les cellules tumorales (62).

II-1-2-2-1) Qu'est-ce que la PAP ?

La PAP (Phosphatase Antigène Prostatic) autrement connu sous le nom de As ACPP ou de Phosphatase Acide Prostatique Spécifique (PSAP) est une glycoprotéine de 100 kDa synthétisée par les cellules épithéliales du tissu glandulaire prostatique (63).
Sa quantité peut être assimilée à 0,5mg/g de tissu et sa concentration est d'environ 1mg/mL dans le liquide séminal. Elle peut aussi être détectée dans de nombreux autres tissus comme le cerveau, les reins, le foie, les poumons, le placenta, les glandes salivaires et la thyroïde.
Il existe deux formes différentes de PAP, une forme cellulaire nommée cPAP et une forme sécrétoire nommé sPAP (ces deux formes ont des rôles physiologiques différents).
La sPAP est exprimée uniquement par les cellules prostatiques, elle est libérée dans le liquide séminal. Son rôle physiologique reste pour l'instant non élucidé mais un niveau d'expression élevé de la sPAP est détecté dans les cancers de la prostate avec un score de Gleason élevé (63).

Le rôle physiologique de la cPAP est beaucoup mieux maitrisé : elle bloque les voies de signalisations du récepteur erbB-2 qui stimule, par deux voies indépendantes, la prolifération et la survie cellulaire. La concentration de cPAP est importante dans les cellules épithéliales prostatiques saines et sa concentration décroit dans les cellules cancéreuses prostatiques

La détection de la sPAP se fait par immunohistochimie (63).

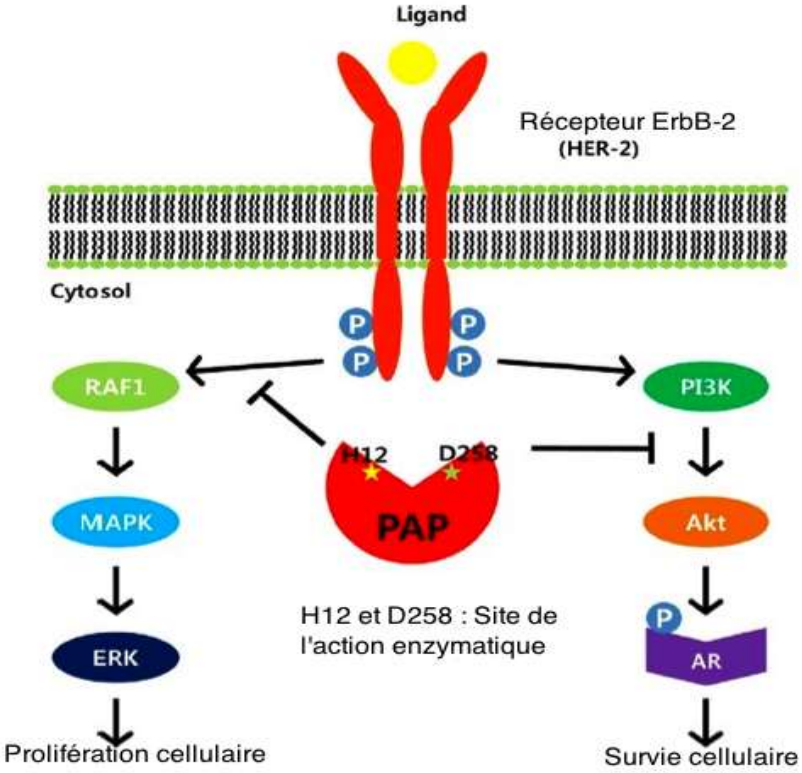

Figure 13 : mécanisme moléculaire de la cPAP (63) . Elle bloque la prolifération et la survie cellulaire. Lorsque le récepteur erbB-2 est activé par son ligand, une hyperphosphorylation permet la transduction de deux signaux, l'un mettant en jeu le système RAF1/MAPK/ERK augmentant la prolifération cellulaire et l'autre signal faisant intervenir PI3K/AKT/AR augmentant la survie cellulaire. Le blocage de ces deux voies par la PAP conduit à l'inhibition de la transduction de ces deux signaux entrainant ainsi une diminution de la prolifération cellulaire.

II-1-2-2-2) Mécanisme d'action du sipuleucel-T

Le principe de la thérapie par sipuleucel-T repose sur le fait que la sPAP est exprimée dans 95% des cellules cancéreuses et en créant un milieu d'activation ex vivo, les cellules dendritiques du patient acquièrent la capacité de présenter l'antigène PAP aux autres cellules immunitaires (63).
Ces cellules activées exprimant la PAP à leurs surfaces, sont réinjectées au patient et sont capables de sensibiliser les lymphocytes T naïfs contre cet antigène.
Le but de cette thérapie est donc d'activer et de sensibiliser les lymphocytes T naïfs qui pourront ensuite avoir un effet lytique sur les cellules cancéreuses.

Le vaccin est préparé, à partir du prélèvement de cellules du sang périphérique du patient, effectué par leucaphérèse le premier jour (64). La leucaphérèse consiste en l'extraction des leucocytes, grâce à une machine spécialisée, afin de récupérer les cellules souches du patient (65). Le sang prélevé au niveau d'un bras du patient pénètre dans une machine dotée d'une centrifugeuse qui va séparer les cellules en fonction de leurs masses. Les leucocytes et les cellules souches sont récupérés dans une poche stérile tandis que le sang dépourvu de ces

cellules est réinjecté dans l'autre bras du patient. Les cellules souches de la lignée leucocytaire sont ensuite acheminées au laboratoire du fabricant pour une activation ex-vivo par des protéines (PA2024), issues du génie génétique, résultant de la conjugaison de la PAP et d'un facteur de croissance de lignée granulocytaire (GM-CSF). Après 36 à 44 heures d'incubation, les cellules activées sont ensuite réinjectées au patient.

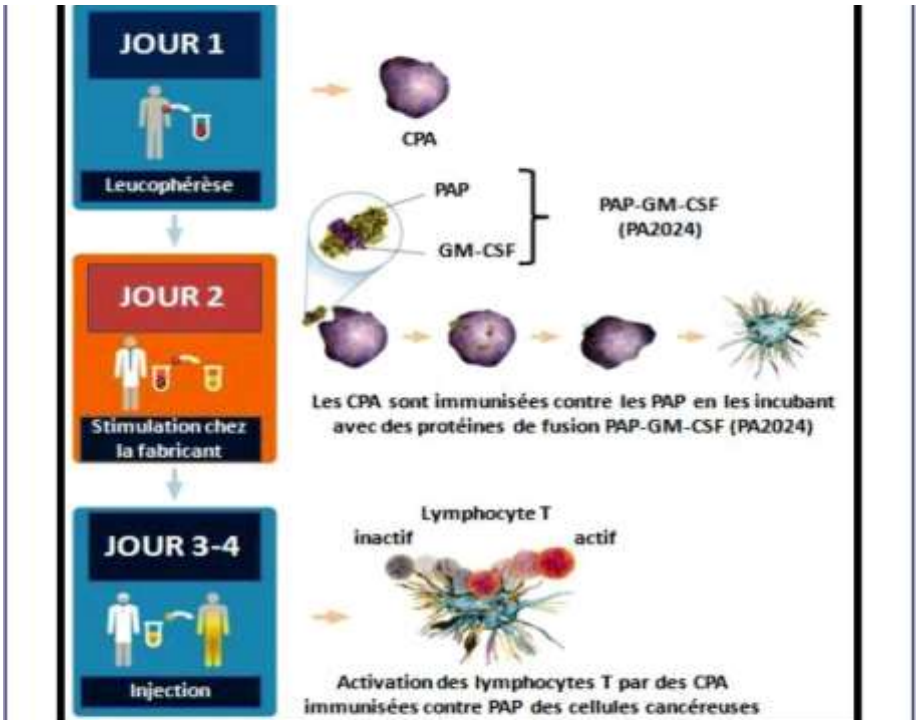

Figure 14 : schéma représentant la conception du sipuleucel-T (66). Les cellules sont prélevées par leucapherèse le premier jour. Le second jour elles sont incubées avec une protéine recombinante (PAP-GM-CSF). Elles sont ensuite réinjectées au patient le troisième jour et sont ainsi capable de d'interagir avec le système immunitaire du patient.

Après réinjection, les CPAs activées vont se lier aux récepteurs des lymphocytes immatures (CD8 et CD4) et vont initier une réponse immunitaire humorale et cellulaire contre les cellules tumorales présentant la PAP. Dépendant des conditions de la leucaphérèse, d'autres cellules comme des lymphocytes natural killer (NK) peuvent être présent dans le produit final.

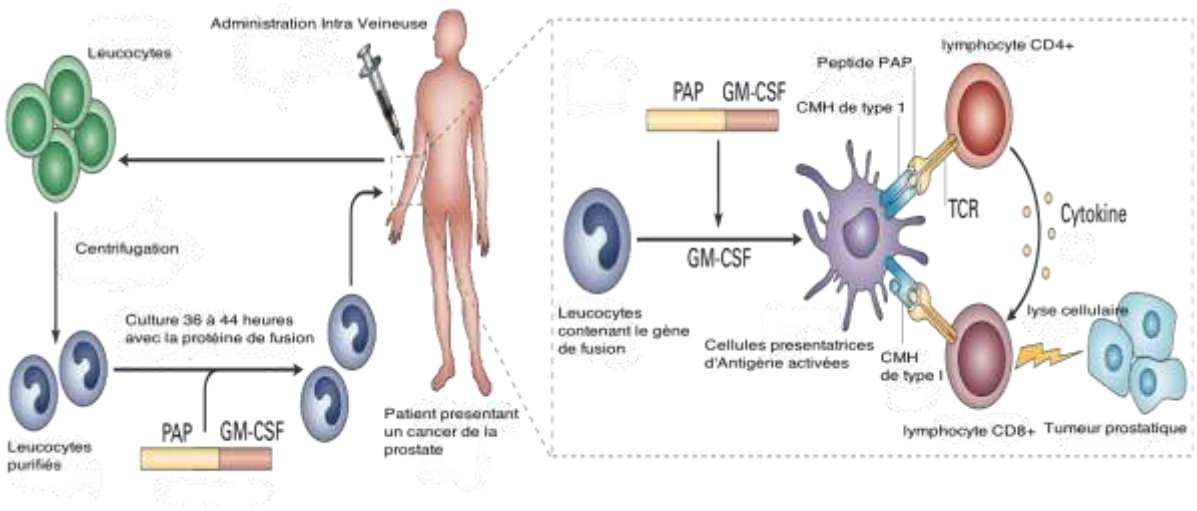

Figure 15 **:** schéma du mécanisme d'action du sipuleucel-T (67). Les cellules sensibilisées avec la protéine de fusion, une fois réinjectées au patient, via les lymphocytes CD4+ et CD8+ entrainent un effet lytique des cellules prostatiques cancéreuses.

II-1-2-2-3) Mode d'administration

L'ensemble du cycle dure trois jours. Une dose de sipuleucel-T contient un minimum de 50.10^6 cellules autologues activées par la protéine de fusion, en suspension dans 250 mL de solution (68).
Le sipuleucel-T est exclusivement destiné à un usage autologue par perfusion intraveineuse. Il doit être administré par voie IV sur une durée de 60 minutes. L'ensemble du volume de la poche doit être utilisé et aucun filtre à cellule pour perfusion ne doit être utilisé dans le dispositif.
Le traitement recommandé est de trois doses à environ 2 semaines d'intervalle. Chaque administration est précédée d'une procédure de leucaphérèse, trois jours avant la date prévue pour la perfusion.
Une prémédication est nécessaire avant l'administration en raison de réactions type frisson, hyperthermie, nausées et douleurs articulaires. L'administration de paracétamol et d'un anti histaminique est donc nécessaire environ 30 minutes avant l'administration du sipuleucel-T.
En cas de réaction aiguë à la perfusion, celle-ci peut être interrompue ou ralentie, en fonction de la réponse clinique du patient.

II-1-2-2-4) Essais cliniques

Les premiers essais cliniques concernant l'utilisation de sipuleucel-T datent de 2001 (69).
Le premier est un essai randomisé en double aveugle nommé (D9901), comportant 127 patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. Cet essai randomisé (ratio 2:1) a testé l'utilisation du sipuleucel-T, contre une solution placebo de contrôle (n'ayant pas été mise en culture avec le PA2024). La posologie des injections était de trois injections (d'une demi-heure environ) à deux semaines d'intervalle.

Les résultats de l'étude ont révélé une diminution de mortalité de 41% dans le groupe sipuleucel T par rapport au placebo (RR=0,59).
La seconde étude (nommée D9902A), randomisée contrôlée contre un placebo a montré une légère augmentation de la survie globale, prolongée de 21,4 mois avec placebo à 25,9 mois avec le sipuleucel-T.
Ces deux études n'ont pas montré d'efficacité du sipuleucel-T sur le temps de progression de la pathologie qui faisait partie des paramètres principaux à étudier.
C'est donc pour cela que la FDA (Food and Drug Administration) a demandé des données supplémentaires afin de valider son approbation pour la mise sur le marché du sipuleucel -T. Une étude de phase III beaucoup plus conséquente a donc été réalisée

Etude IMPACT « immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment »

Afin d'évaluer prospectivement la survie globale comme critère principal, un essai clinique de phase III a été mené (70). Cette étude au cours de laquelle l'AMM a été accordé, est un essai en double aveugle contrôlé et multicentrique. Cette étude inclut 512 patients peu ou asymptomatique atteints d'un CRPC.
Les patients sélectionnés dans l'étude correspondaient tous au même profil (patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec une survie attendue d'au moins six mois).
Les patients ont été randomisés au hasard (ratio 2 :1) avec 341 patients affectés dans le groupe sipuleucel-T et 171 patients dans le groupe placebo. Les posologies comprenaient une injection toutes les deux semaines pour un total de trois injections.
Pour évaluer la progression de la pathologie, une tomodensitométrie a été réalisée aux semaines 6, 14, 26 et 34 puis toutes les 15 semaines ainsi qu'une scintigraphie osseuse aux semaines 10, 14, 18, 22, 26 et 34 puis toutes les douze semaines. Des analyses de sang régulieres ont aussi été réalisées pour permettre l'évaluation du taux du PSA.
Le principal paramètre d'étude était la survie globale correspondant au délai entre la randomisation et la mort du patient (quel que soit la cause du décès). Le temps de progression de la pathologie, du fait des études précédentes a été placé en tant que paramètre secondaire.
Du mois d'Aout 2003 à Novembre 2007, 512 patients ont donc participé à l'étude dans 75 centres aux Etats-Unis et au Canada. Parmi ces patients 98,8 % ont subi au moins une première procédure de leucaphérèse, 97,1 % ont reçu une perfusion et 92,2 % ont reçu les trois injections.
Lors de l'arrêt de l'essai clinique en Janvier 2009, 331 patients étaient décédés : 210 dans le groupe sipuleucel-T et 121 dans le bras placebo.
La durée de suivi médian était de 34 mois, le risque relatif ajusté sur les décès était de 0,78 ce qui se traduit par une réduction de la mortalité de 22,5% (P=0,03) en faveur du groupe traité par sipuleucel-T.
La médiane de survie s'est vue allongée de 4,1 mois. (25,8 mois pour le sipuleucel-T contre 21,7 mois pour le placebo). La survie calculée 36 mois après la randomisation était de 31,7 % dans le groupe traité contre 23 % dans le groupe de contrôle.

Le temps de progression de la pathologie, calculé en fonction des dosages du PSA et de la *Lactate Déshydrogénase (LDH),* n'a pas montré de réel amélioration chez les patients traités par sipuleucel-T (14,6 semaines vs 14,4 semaines, RR= 0,92).

La réponse immunitaire correspondant au titrage des anticorps anti PA2024 a montré que 100 des 151 patients dans le groupe sipuleucel-T (66,1 %) possédaient un taux d'anticorps dépassant les 400 UI contre 2 sur 70 patients (2,9%) dans le groupe placebo. A la fin du traitement, une prolifération de lymphocytes T contre l'antigène PA2024 a été révélée chez 46 des 63 patients dans le groupe sipuleucel-T contre 4 sur 33 dans le groupe placebo. De la même manière, une réponse à l'antigène PAP a été observée chez 15 des 55 patients (27,3%) dans le groupe sipuleucel-T contre 2 sur 25 (8,0%) patients dans le groupe placebo.

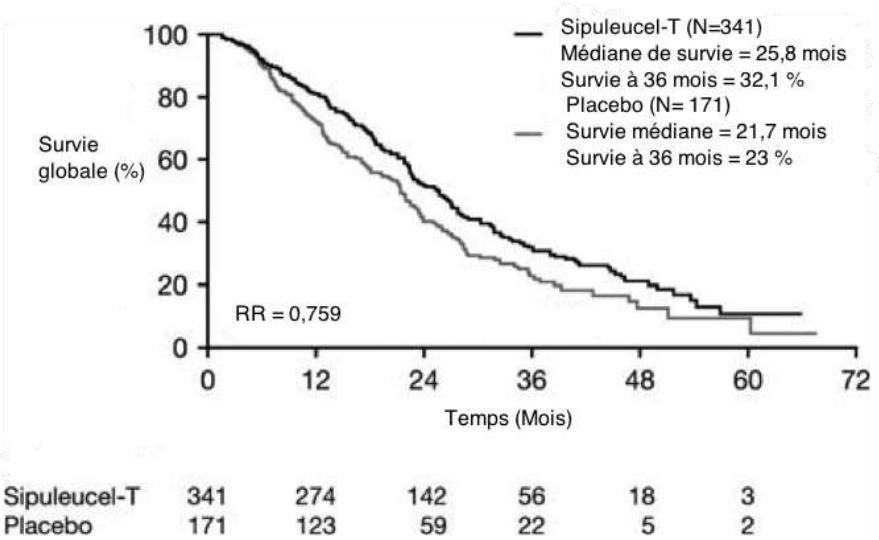

Figure 16 : courbe représentant la variation de la survie globale par rapport au temps lors de l'administration de sipuleucel-T ou d'un placebo. Le tableau situé au-dessous représente le nombre de patients inclus dans l'essai en fonction du temps (66)

Tableau IX : comparaison des résultats de l'étude IMPACT avec les deux essais cliniques réalisés précédemment

	D9901		D9902		IMPACT	
	sipuleucel T (n=82)	placebo (n=45)	sipuleucel T (n=82)	placebo (n=45)	sipuleucel T (n=341)	placebo (n=171)
Survie globale médiane (mois)	25,9	21,4	19	15,7	25,8	21,7
Risque relatif	0,586		0,786		0,775	
Survie à 36 mois	34	11	32	21	32	23

Au travers de cette étude, les résultats montrent une amélioration de façon significative de la survie globale chez les patients atteints du cancer de la prostate métastatique traités par sipuleucel-T. Cependant aucune différence n'a pu être mise en évidence concernant la progression de la pathologie malgré une réponse du vaccin au niveau immunitaire. Ceci peut surement être dû à l'effet tardif de la réponse anti-tumorale du fait du mécanisme d'action du vaccin.

II-1-2-2-5) Administration et coût

Compte tenu de la nature autologue du sipuleucel-T, son administration nécessite une coordination et une logistique de haut niveau, malgré une procédure applicable à la plupart des patients. Il demeure difficile d'analyser les coûts de ce traitement par rapport à son avancé thérapeutique. Au coût du vaccin s'ajoute aussi celui des prélèvements, de la manutention et des perfusions.
Actuellement le coût d'une injection de sipuleucel-T est évalué à 31000 dollars par injections soit un coût d'environ 93 000 dollars pour un cycle de traitement (66) . Aux Etats Unis ce médicament n'est pas remboursé par l'assurance santé Américaine. En effet le coût étant très élevé par rapport au gain obtenu et à la survie médiane qui est de quatre mois environ.

Le sipuleucel-T apporte une réelle nouveauté dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration de par son mécanisme d'action. Ce traitement est vraiment individualisé à chaque patient et permet de cibler les cellules cancéreuses de façon spécifique grâce au système immunitaire. De plus le faible taux d'effets indésirables recensés dans les essais cliniques met en évidence la sécurité de ce médicament. Les principaux inconvénients à son utilisation sont, pour l'instant, un effet tardif de la réponse anti tumorale (dû principalement à son mécanisme d'action) et surtout son coût très élevé.
Un second vaccin thérapeutique intitulé PROSTVAC® a montré aussi de très bons résultats dans les essais cliniques de phase III.

II-1-2-3) Prostvac-VF® : un vaccin viral ciblant le PSA

Les virus par leurs mécanismes d'actions et leurs structures, ont la capacité de véhiculer des gènes thérapeutiques en libérant ceux-ci dans la cellule qu'ils infectent.
PROSTVAC® est un vaccin thérapeutique viral, vivant et atténué (59). Il comprend deux vecteurs principaux issus de poxvirus recombinants (un poxvirus est un virus à ADN double brin de grande taille). Ces deux vecteurs principaux sont composés d'un virus de type vaccinia (rV-PSA) (PROSTVAC V) et un virus de type fowlpox (rF-PSA) (PROSTVAC F). Ces deux vecteurs sont utilisés ensemble dans un schéma de vaccination dit « prime boost » (stratégie de vaccination permettant de présenter un même antigène à l'aide de différents vecteurs).
Les poxvirus recombinants sont développés en insérant à l'intérieur du virus, un plasmide contenant un transgène (gène qui va coder les protéines sélectionnées). Une fois l'infection, le virus va pouvoir transférer le plasmide à l'intérieur de la cellule eucaryote permissive.

Voici les nombreux avantages à l'utilisation d'un virus poxviral (59) :

- sureté : ce virus est utilisé dans la vaccination depuis 50 ans ;
- haut rendement d'infection ;
- présence de protéines virales générant une réponse inflammatoire renforçant la réponse immunitaire ;
- grand génome : permettant l'expression de nombreux transgènes ;
- une réplication cytoplasmique n'entrainant pas de mutation lors de l'incorporation d'ADN humain.

Ce vaccin comprend deux souches de poxvirus différentes exprimant le même plasmide avec quatre mêmes gènes humains modifiés positionnés dans l'ordre suivant :

- une forme modifiée de la séquence du gène PSA ;
- la séquence codante du gène B7 ;
- la séquence codante du gène LFA-3,
- la séquence codante du gène ICAM-1.

Ces trois dernières séquences codent trois molécules appelées TRICOM (TRIad of COstimulatory Molécules). Ce sont des molécules d'adhésion qui vont permettre l'interaction entre les cellules du système immunitaire et les cellules cibles. Ces trois transgènes agissent en synergie pour booster considérablement la réponse immunitaire et donc améliorer l'effet anti tumoral.
PROSTVAC V ne peut être utilisé qu'une seule fois en raison de la production d'anticorps contre ce virus après la vaccination.
C'est donc pour cela que le schéma de vaccination comporte une première injection comportant le virus de la variole et des rappels comportant le virus fowlpox beaucoup moins immunogène.

II-1-2-3-1) Mécanisme d'action du vaccin.

Apres injection, le vaccin va infecter les cellules présentatrice d'antigènes et générer des protéines qui vont être exprimées à la surface de ces cellules (67). L'interaction entre ces CPAs activées et les lymphocytes T permet d'initier une réponse immunitaire en ciblant les cellules présentant le peptide PSA entrainant la destruction des cellules tumorales.
Le vecteur dérivé de la vaccine (PROSTVAC-V), contient une dose de 2,0 10^8 PFU (Unité formant plaque). Le vecteur PROSTVAC-F est utilisé à des concentrations plus importantes (1,0 10^9 PFU). Ces deux vaccins sont injectés par voie sous cutanée.

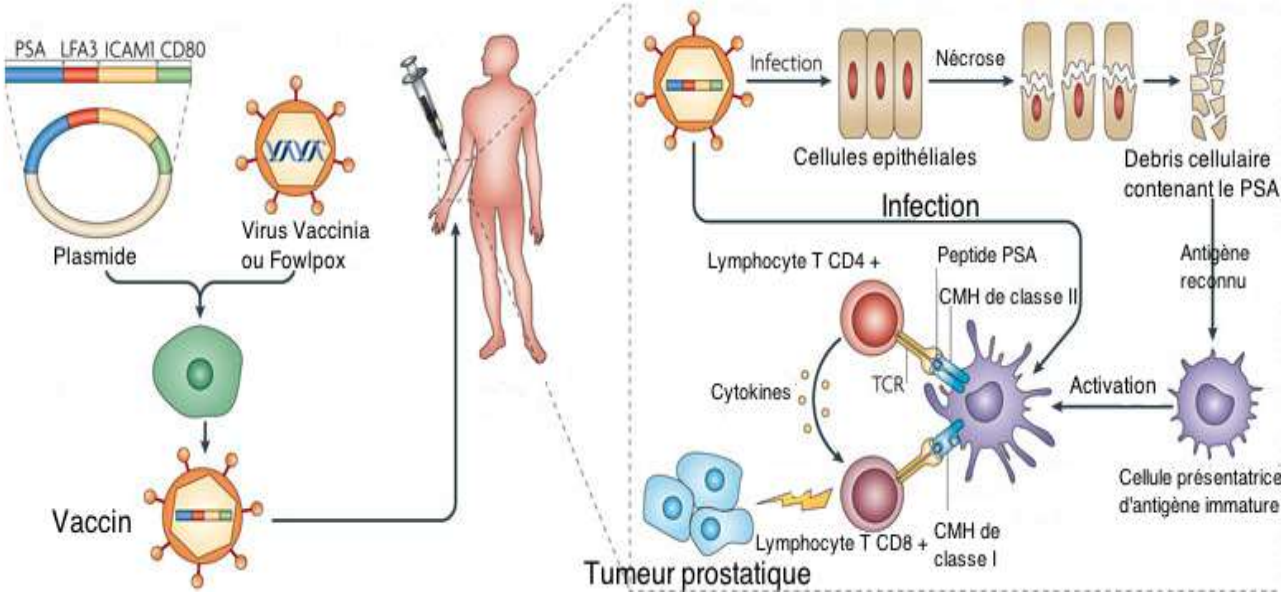

Figure 17 : schéma du mécanisme d'action du PROSTVAC® (67). Le virus infecte en premier les cellules dendritiques immatures qui vont être transportées vers les ganglions lymphatiques. Elles vont présenter le peptide PSA modifié au CMH de types 1 et 2. Ceci va permettre d'activer une prolifération de lymphocytes T spécifiques reconnaissant l'antigène PSA qui va circuler dans les sites tumoraux et entrainer une lyse cellulaire.

II-1-2-3-2) Essais cliniques

Une étude de phase II réalisée sur 125 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et métastatiques peu symptomatique (score de GLEASON inférieur ou égal à 7) a testé l'administration mensuelle de PROSTVAC® par rapport à un placebo. Ces patients étaient en échec d'un traitement par thérapie anti-androgénique (71).
Les patients ont été randomisés en double aveugle (un total de 84 patients ont été inclus dans le groupe PROSTVAC® et 41 dans le groupe placebo). Les patients traités par le vaccin ont reçu une dose initiale de rV PSA TRICOM (2,0 10^8 PFU) à J1 avec un rappel de rF-PSA TRICOM (1,0 10^9 PFU) à J14, 28, 56, 84, 112,140. Les patients du groupe placebo ont reçu une injection cutanée de variole n'induisant aucune réponse immunitaire.
Le critère d'évaluation principal était le délai de progression de la maladie déterminé par l'apparition de nouvelles lésions c'est à dire deux ou plusieurs nouveaux sites de métastases osseuses confirmé par scintigraphie. La progression de la maladie a été évaluée au deuxième, quatrième et sixième mois.
Entre novembre 2003 et juillet 2005, les résultats montrent qu'après 180 jours d'évaluation, deux patients sont décédés, 10 des 40 patients (soit 25 %) traités par placebo n'ont pas vu de progression contre 19 des 82 patients (soit 23%) traités par PROSTVAC®.
Les données concernant la survie globale des patients ont été récoltées entre mai et novembre 2008. Il a été mis en évidence une médiane de survie de 25,1 mois chez les patients traités par PROSTVAC® contre 16,6 mois chez les patients traités par placebo (RR=0,56 p=0,061).

Sur le graphique suivant, résumant l'essai clinique, PROSTVAC® a peu d'incidence sur la survie sans progression (dont la durée de l'essai est de 6 mois), tandis qu'il a un impact intéressant sur la survie globale (augmentée de 8,5 mois).

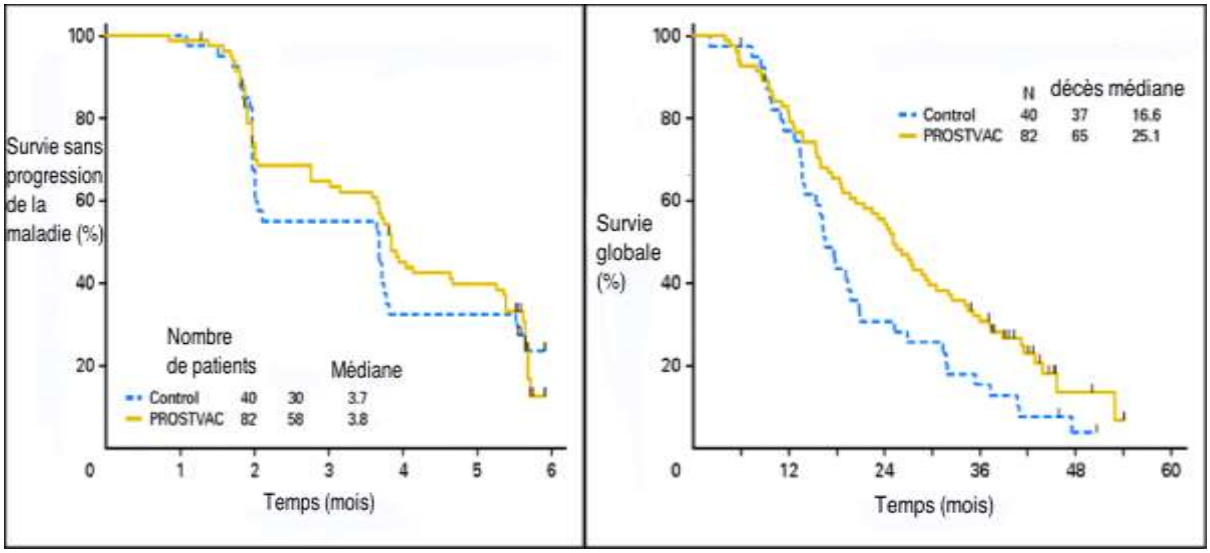

Figure 18 : courbes représentants, à gauche, l'évolution de la survie sans progression et à droite l'évolution de la survie globale, chez des patients traités soit par PROSTVAC®, soit par placebo (71).

En conclusion, l'administration de PROSTVAC® a peu d'impact sur la progression de la pathologie par rapport à un placebo. À contrario, une nette amélioration de la médiane de survie avec un différentiel de 8 mois et demi est en faveur du vaccin.

II-1-2-3-3) PROSTVAC en combinaison avec les thérapies standards

De nombreuses études cliniques étudient l'ajout de PROSTVAC® avec les thérapies utilisées couramment dans le cancer de la prostate (72).

L'étude de Gulley et al (73) réalisée sur trente patients atteints de cancer localisé de la prostate a permis d'étudier l'ajout du PROSTVAC® à une radiothérapie standard. Dans cette étude, 20 patients ont reçu la combinaison PROSTVAC® et radiothérapie et 10 patients n'ont été traités que par radiothérapie. Les résultats ont montré que 17 des 20 patients du groupe radiothérapie et vaccin présentaient une augmentation des lymphocytes T spécifique du PSA après la radiothérapie comparé à aucun patient dans le groupe radiothérapie seule (p=0,0005).

Le vaccin poxviral peut aussi être administré en combinaison avec une chimiothérapie. Il a été démontré dans plusieurs études (Abdalla et al 1995 (74), Fisk et al 1998 (75)) que plusieurs molécules de chimiothérapie permettent de sensibiliser davantage la cellule tumorale à une cytolyse en régulant les molécules co-stimulatrices et les antigènes tumoraux à la surface des cellules tumorales. Un essai clinique de phase II (76) a testé la combinaison PROSTVAC® et de docetaxel sur un échantillon de 28 patients et a montré une augmentation des précurseurs

de lymphocytes T contre l'antigène PSA 3,33 fois plus importante dans le groupe PROSTVAC® plus docetaxel que dans le groupe vaccin seul (p=0,92). De plus, la médiane de progression de la pathologie est plus élevée lors de la combinaison des deux thérapies (6,1 mois) par rapport au docetaxel seul (3,7 mois).

L'hormonothérapie peut aussi avoir un avantage similaire en association avec le vaccin thérapeutique. L'essai clinique de Arlen et al en 2005 (77) comprenant 42 patients atteints de CRPC non métastatique a étudié la vaccination thérapeutique à base de PROSTVAC® contre le nilutamide. Les résultats ont montré une survie améliorée dans le groupe du vaccin (5,1 contre 3,4 années (p=0,13)).

Enfin, PROSTVAC® peut être aussi combiné à une autre forme d'immunothérapie complémentaire comprenant l'ipilimumab pour générer des effets anti tumoraux synergiques. Une étude publié par Mohebtash et al en 2009 (78) a montré une réelle efficacité de l'association avec un taux de survie à 2 ans de 74% de patients et une survie globale de 31,8 mois contre 18,5 mois avec le vaccin seul.

La vaccination thérapeutique apporte donc un réel intérêt dans la prise en charge du cancer de la prostate notamment par son mécanisme d'action intéressant et son faible taux d'effets indésirables. Les données des essais cliniques du sipuleucel-T et du PROSTVAC® témoignent d'une efficacité majeure.
Un autre type d'immunothérapie (indépendant des vaccins thérapeutique) basé sur les mécanismes de l'immunité anti-tumorale montre de bons résultats depuis quelques années. Il s'agit des anti CTLA-4 et des anti PDL-1.

II-1-3) Anti CTLA-4 et anti PDL1 : immunothérapie ciblant l'activation de lymphocytes-T

II-1-3-1) Mécanismes d'activation des lymphocytes T dans la réponse immunitaire humorale

La génération d'une réponse anti-tumorale nécessite une série d'étapes entrainant la destruction de la cellule cancéreuse (79). Une des étapes majeure et importante dans cette réponse anti-tumorale comprend la présentation des antigènes aux lymphocytes T et leur activation. Pour se faire, un certains nombres de mécanismes rentrent en jeu.
Les lymphocytes T rentrent en contact avec les cellules présentatrices d'antigènes au niveau ganglionnaire. Cette liaison renforcée grâce à des molécules d'adhésion, permet au lymphocyte-T d'analyser le complexe du CMH qui lui est présenté. Pour être activé et déclencher une réponse immunitaire adaptative, conduisant à une expansion clonale, le lymphocyte T est soumis à différents signaux. Un premier signal est émis grâce à l'adhésion du CMH et du lymphocyte indiquant la reconnaissance de l'antigène. L'activation clonale n'est cependant possible qu'en présence d'un second signal entre les molécules CD80 et CD86 (aussi appelé récepteur B7) des cellules présentatrices d'antigène et le CD28 du lymphocyte T. En l'absence de ce signal de co-stimulation, l'expansion clonale est impossible et débouche sur un état d'anergie.

Suite à l'activation, le lymphocyte exprimera la molécule CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyt Associated -4) qui se lie au complexe CD80/CD86 et régule négativement l'activation des lymphocyte-T.

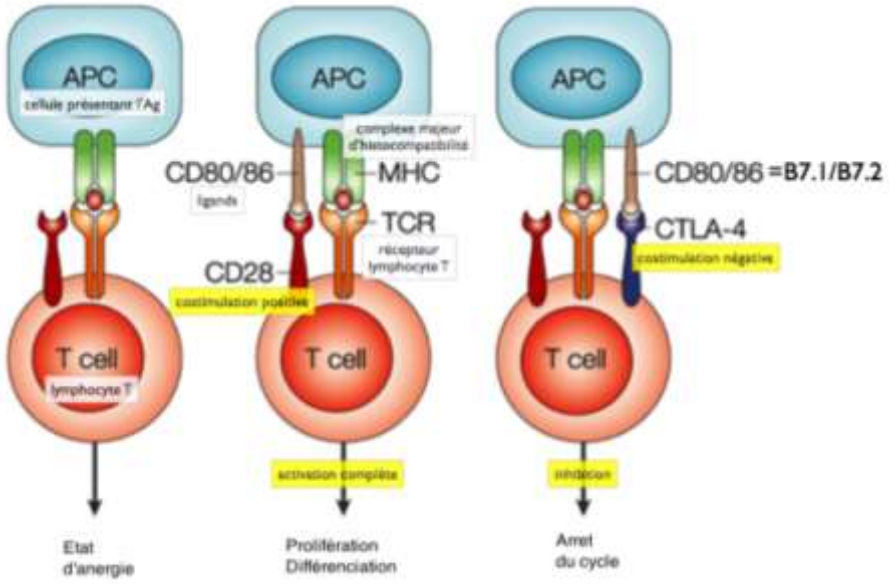

Figure 19 : régulation du lymphocyte-T par le CD28 et le CTLA-4 (80). L'interaction entre le lymphocyte-T et les cellules présentatrices d'antigène aboutit à trois situations. Si l'interaction entre le CD28 et le complexe CD80/CD86 n'a pas lieu, cela débouche sur un état d'anergie. Si cette interaction a lieu, le lymphocyte-T rentre alors en phase d'expansion clonale. Si la molécule CTLA-4 si lie au complexe CD80/CD86, il y a inactivation du lymphocyte et arrêt du cycle.

Le récepteur PD-1 (Programmed Death-1) est un autre récepteur présent sur les lymphocytes CD8 activés. Il possède deux ligands nommés PDL-1 et PDL-2 (81). L'interaction du récepteur PD-1 et ses ligands délivre un signal de survie négatif entrainant la mort du lymphocyte T. Le but de cette interaction est de réguler la réponse immunitaire et permet le maintien d'une tolérance au niveau des tissus périphériques protégeant ainsi d'un risque auto-immun. Dans le cancer de la prostate, l'augmentation de PDL-1 au niveau des cellules cancéreuses prostatiques entraine une incapacité du système immunitaire à donner une réponse efficace.

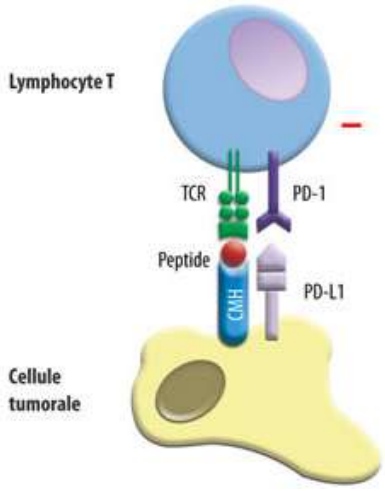

Figure 20 : schéma de l'interaction entre le récepteur PD-1 (situé sur le lymphocyte T) et son ligand (situé sur les cellules cancéreuses) (81). Cette interaction entraine l'inactivation et la destruction des lymphocytes T au niveau du tissu tumoral.

II-1-3-2) Ipilimumab : un inhibiteur de CTLA-4.

L'ipilimumab est une immunoglobuline monoclonale humaine type IgG1, spécifique de la molécule cytotoxique T lymphocyte associated (CLTA-4) [60].
L'ipilimumab potentialise l'activation des lymphocytes T en bloquant spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4, entrainant une activation, une prolifération et l'infiltration tumorale de ces lymphocytes, aboutissant à la lyse de la cellule tumorale.

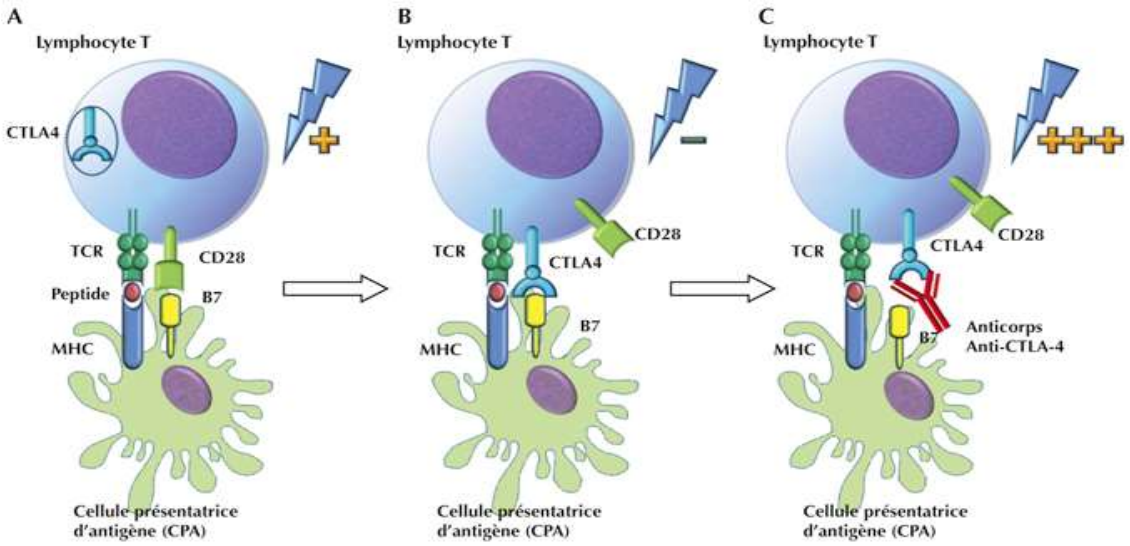

Figure 21 : schéma du mécanisme d'action de l'ipilimumab [60] . Le lymphocyte T est activé lors de sa liaison avec les cellules présentatrices d'antigènes (A). Cette activation se fait via la liaison TCR et CMH de type II ainsi que par la liaison de co-recepteur (CD28 et B7). Le CTLA 4 interagit avec le récepteur B7 (B) empêchant ainsi l'activation du lymphocyte T (le récepteur B7 ne pouvant plus se lier au CD28). Sur le schéma C, l'anticorps anti CTLA-4 vient bloquer le récepteur CTLA-4 permettant la liaison des récepteurs CD28 et B7 entrainant l'activation du lymphocyte T.

L'ipilimumab est contenu dans la spécialité YERVOY® sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. La perfusion est administrée en IV sur une période de 90 minutes. L'administration ne doit pas avoir lieu par voie IVD ni en bolus IV (83).
Le traitement d'induction par ipilimumab est réalisé à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 injections. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses). L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction.

Les situations nécessitant l'arrêt définitif de l'ipilimumab sont les suivantes :

- signes gastro intestinaux d'origine immunologique : douleurs abdominales sévères avec diarrhées sanglantes ou non, hémorragies gastro intestinale ;
- signes hépatiques d'origine immunologique : avec augmentation de 8 fois du taux des ALAT et ASAT et de 5 fois du taux de bilirubine totale ;
- signes cutanés : rash y compris syndrome de Steven Johnson ou prurit étendu nécessitant une intervention médicale ;
- signes neurologiques : avec présence ou aggravation de neuropathie sensitive ou motrice.

Lors de la suspension du traitement, celui-ci peut être repris si la résolution de l'effet indésirable a lieu avant la prochaine dose.

II-1-3-2-1) Essais cliniques

L'ipilimumab possède depuis plusieurs années une indication dans le traitement des formes avancées des mélanomes malin chez l'adulte. Depuis peu, des essais cliniques tentent de montrer son impact sur le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, en monothérapie ou en combinaison.
A ce jour, il existe un grand nombre d'essais cliniques en cours évaluant l'ipilimumab chez les patients atteints de cancer de la prostate et seul quelques-uns ont été publiés.

Un premier essai clinique débuté en mars 2009 (84) a déterminé chez 800 patients atteints de cancer de la prostate traités par radiothérapie, la possibilité de l'ipilimumab d'améliorer la survie des patients, en combinaison avec la radiothérapie. Cet essai randomisé compare l'ipilimumab avec un placebo après radiothérapie chez des patients atteints de CRPC. Le premier critère d'évaluation est la survie globale.
La posologie d'ipilimumab était de 3mg/kg en perfusion IV. Les résultats de cet essai ont été présentés récemment. Ils montrent une médiane de survie supérieure lors de l'utilisation d'ipilimumab par rapport au placebo avec un différentiel de 1,2 mois (11,2 mois contre 10 mois ; RR= 0,85, p=0,053). La survie médiane sans progression est également améliorée tout comme la baisse du PSA supérieure à 50% (13,1 % contre 5,3%).
Un second essai clinique de phase III (NCT01057810) débuté en janvier 2010 tente de déterminer chez 600 patients atteints de cancer de la prostate métastatique n'ayant pas reçu de chimiothérapie, si l'administration d'ipilimumab permet une augmentation de la survie comparé à un placebo. Le critère d'analyse principal est la survie globale définie comme le

délai entre la date de randomisation jusqu'à la date d'un éventuel décès. Les critères secondaires sont la survie sans progression, le temps de progression de la douleur, et l'apparition d'effets indésirables.
La posologie d'ipilimumab est de 10mg/kg toutes les trois semaines pour un maximum de quatre doses dans la phase d'induction. Une phase d'entretien se poursuit avec une administration d'ipilimumab toute les douze semaines pendant 48 semaines. La date de clôture de cet essai clinique est prévue pour le mois de février 2016 (85).

II-1-3-3) Anticorps monoclonaux anti PD-L1 et anti PD-1, une nouvelle approche thérapeutique ?

La liaison du récepteur PD-1 à son ligand (PD-L1) qui est surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides, conduit à une inhibition des lymphocytes T (86). Ce mécanisme nommé « résistance d'adaptation » empêche l'activité anti-tumorale des lymphocytes T au niveau du tissu tumoral.

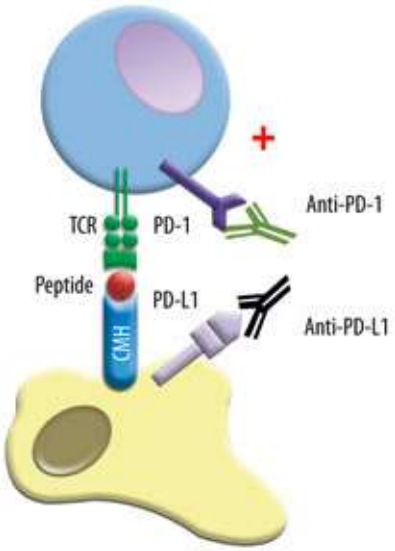

Figure 22 : schéma du mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PDL-1. Ces anticorps monoclonaux vont bloquer l'interaction entre le récepteur et son ligand et donc inhiber la destruction des lymphocytes T au niveau tumoral (75).

Le blocage de ce mécanisme par l'utilisation d'anticorps monoclonaux est une nouvelle cible thérapeutique. Le nivolumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur PD-1, est le premier Anti-PD1 développé (86).
Un essai clinique de phase I (87) a testé l'administration de nivolumab, chez des patients atteints de tumeurs solides (mélanome avancé, cancer du poumon, cancer colo-rectal, cancer de la prostate résistant à la castration, et cancer des reins). Un total de 296 patients (dont 17 atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration) ont participé a cet essai clinique entre octobre 2008 et février 2012.
Les résultats montrent qu'environ un quart des patients traités par le nivolumab ont présenté une réponse objective et durable comprenant une réduction des lésions et une stabilisation de la pathologie.

Dans le cancer du poumon, le nivolumab a été testé dans un essai de phase 1 (88) chez 129 patients et montre, pour une posologie de 3mg/kg toutes les trois semaines, une survie globale médiane de 14,9 mois et une survie globale à un et deux ans respectivement de 56% et 45%
Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont une asthénie, des diarrhées, des nausées, un rash cutané, des céphalées et une toux.

Pour conclure sur ce chapitre, nous pouvons dire que le sipuleucel-T, le PROSTVAC® et l'ipilimumab ont un grand intérêt dans la prise en charge du CRPC. Le manque de recul et le coût très important de ces thérapies sont les principaux inconvénients à leur développement.
Avec d'avantage de données et surtout une meilleure rentabilisation, l'immunothérapie devrait prendre une place très importante dans la prise en charge du CRPC.

II-2) Nouvelles molécules d'hormonothérapies

Une autre alternative thérapeutique consiste à diminuer la concentration de testostérone circulante. Lorsqu'elle est trop élevée, la testostérone est fortement corrélée à une augmentation de l'incidence du CRPC. Depuis de nombreuses décennies, la majorité des thérapies (chirurgicales ou médicamenteuses) sont utilisées dans le but d'obtenir une valeur de testostérone sérique inferieure à 50ng/mL. Cependant dans les cancers de la prostate résistant à la castration, les analogues de LH-RH ou la chirurgie ne sont plus efficaces.
C'est donc pourquoi, de nouvelles molécules sont mises au points pour diminuer davantage la testostérone sérique chez les patients atteints de CRPC. Deux nouvelles molécules montrent des résultats encourageant à ce niveau : il s'agit de l'acétate d'abiraterone et l'enzalutamide.

II-2-1) acétate d'abiraterone (ZYTIGA®)

L'acetate d'abiratérone est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (89). Il inhibe de manière sélective deux enzymes (la *17 alpha hydrolase et la C17, 20 lyase*) qui interviennent dans la conversion des androgènes au niveau testiculaire, surrénalien ainsi qu'au niveau des tissus tumoraux prostatiques.
Le but de cette thérapie est de diminuer les taux sériques de testostérone et d'autres androgènes à des taux inférieurs que ceux constatés après orchidectomie ou administration d'agonistes de la LH-RH.

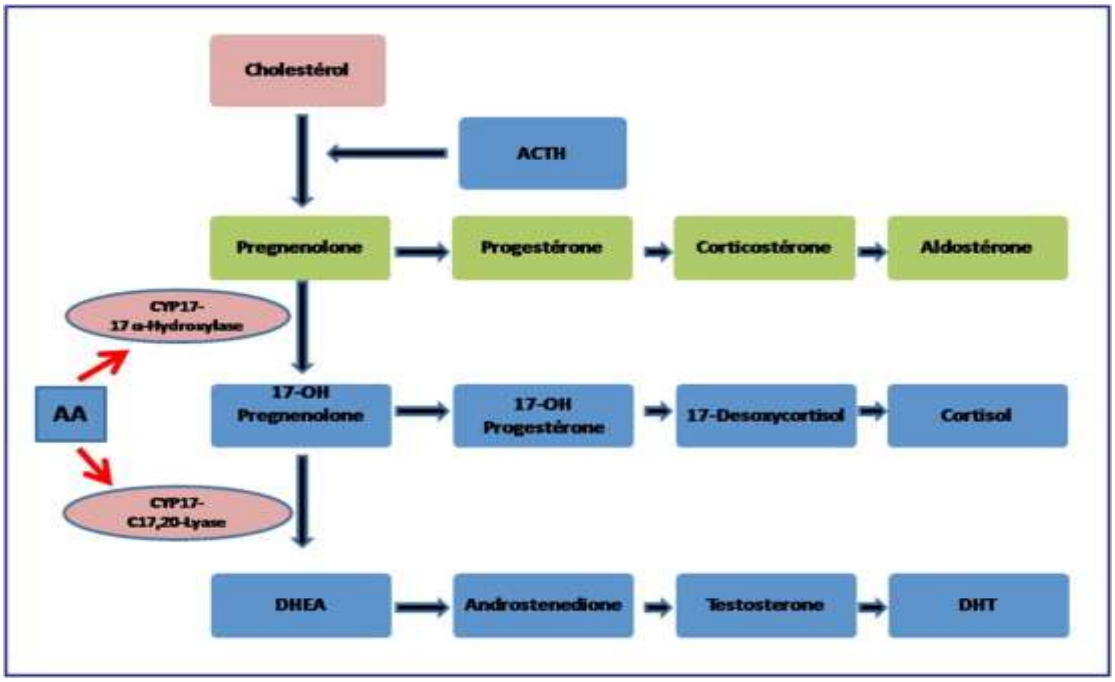

Figure 23 : schéma de l'action de l'acétate d'abiratérone (AA) sur la synthèse des androgènes. Il agit en bloquant *la 17 alpa hydroxylase* ainsi que la *17-20 lyase*. Ces deux enzymes interviennent dans la conversion de la pregnonolone (issue du cholestérol) en DHEA. La DHEA est un précurseur de la testostérone.

II-2-1-1) Population cible

La population cible pour la prescription d'abiraterone, comprend des patients présentant un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration précédemment traité par du docetaxel (90).

Les patients dont ce diagnostic a été posé, forment deux sous-groupes de patients :

- soit le patient est diagnostiqué directement au stade métastatique ;
- soit il s'agit d'une évolution d'un stade localisé ou localement avancé. Selon une étude de l'office Parlementaire d'évaluation des politiques de Santé (OPEPS), le pourcentage de progression d'un stade localisé à un stade métastatique est estimé à environ 20% des patients et celui d'un stade localement avancé vers le stade métastasique est estimé à 40 % des patients.

Au total en 2010 cela correspond à 20 000 patients environ. Sur ces 20 000 patients, environ 50% d'entre eux traités par hormonothérapie vont entrainer une résistance à la castration chimique. Sur ces 10 000 patients, environ 60 % pourront être traités par docetaxel et 75% d'entre eux seraient candidats à une prescription d'abiratérone en seconde ligne. La population cible pour la prescription d'abiraterone constitue environ 4000 patients par an.

II-2-1-2) Posologie

La posologie recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise le matin à jeun. La prise doit être combinée à une corticothérapie à faible dose (10 mg par jour de prednisolone ou prednisone).

En cas d'oubli, il convient de reprendre le médicament le lendemain à la dose habituelle.
Du faite d'une hépatotoxicité possible, le taux de transaminases doit être régulièrement contrôlé en début de traitement (toutes les deux semaines pendant deux mois puis tous les mois).
Le bilan pré-thérapeutique doit vérifier le bon équilibre tensionnel, la kaliémie et la fonction hépatique. S'agissant du suivi, il est clinique et biologique :

- clinique (tension artérielle, œdèmes, tolérance) à 1 mois
- biologique (kaliémie et bilan hépatique) bimensuel pendant 3 mois, puis mensuel.

II-2-1-3) Essais cliniques

Le premier essai de phase III randomisé en double aveugle a testé l'abiraterone par rapport à un placebo chez 1088 patients n'ayant reçu aucune chimiothérapie préalable (91) .
Ces patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir soit l'abiratérone à la posologie de 1g (soit quatre comprimés de 250 mg), ou un placebo. Les deux traitements (abiraterone ou placebo) étaient associés à une prise orale de prednisone.
Les paramètres primaires étaient l'étude de la survie globale, et la progression de la maladie définie soit par la progression de lésions des tissus mous mesurée par TDM, soit la progression de pathologie osseuse mesurée par scintigraphie comme définie par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria of Solid Tumor, ce sont des critères d'évaluation de la réponse tumorale mesurant le diamètre des lésions cible grâce à l'imagerie médicale)(92).
Les critères secondaires étudiés étaient l'évaluation de la douleur révélée par l'utilisation d'opiacés, le délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie et le délai de progression de l'indice ECOG (index de 0 à 5 permettant de classer l'état de la maladie), jusqu'à un stade supérieur à 1.
Les résultats de cet essai clinique ont révélé un total de 546 patients traités par abiratérone et 542 par un placebo. Sur les 1088 patients, 607 personnes ont eu des progressions radiologiques ou sont décédées : 271 dans le groupe abiratérone et 336 dans le groupe placebo.
L'étude de la survie globale a montré un plus faible taux de mortalité lors de l'utilisation d'abiratérone par rapport à un placebo (le groupe traité par l'abiratérone a recensé 147 décès soit 27 % de la population totale du groupe, et le groupe traité par placebo a enregistré 186 décès soit 34% de la population du groupe). Sur une période de suivi médiane de 22,2 mois, la survie globale sans progression radiologique n'a pas été atteinte dans le groupe abiratérone tandis qu'elle est de 27,2 mois dans le groupe placebo (RR=0,752 p=0,009).
Dans cette étude multicentrique contrôlée contre placebo, l'abiratérone associé à la prednisone à faible dose à donc entrainé une amélioration de la survie. Il permet de retarder la prescription d'opiacés et les traitements par chimiothérapie.

Une seconde étude internationale multicentrique de phase III évalue la survie globale de 1195 patients traités pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration précédemment traités par docetaxel (93). Les patients étaient randomisés (mode 2 : 1) pour recevoir, en association à 10 mg de prednisone, soit 1000 mg d'acétate d'abiratérone par jour par voie orale (797 patients), soit un placebo (398 patients).

Chaque cycle de traitement était de 28 jours et le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie documentée sur la base des concentrations du PSA, de l'évolution à l'imagerie radiographique et des résultats cliniques.
Le critère principal d'évaluation était la survie globale, les critères secondaires étaient le délai avant progression biologique, la survie sans progression, le taux de réponse du PSA (défini comme la proportion de patients ayant une diminution supérieure ou égale à 50% de la concentration du PSA à partir de la valeur du PSA initiale en pré-traitement), la qualité de vie et la fatigue.
Après 20 mois d'étude, un gain de survie globale de 4 mois (14,8 mois pour l'abiraterone contre 10,8 mois pour le placebo) a été mis en évidence (RR=0,65 p< 0,001). En analyse stratifiée, le gain de survie était mis en évidence pour toutes les classes d'âge, avec un meilleur gain de survie (6 mois) chez les patients âgés de plus de 75 ans. Seul le sous-groupe des patients en mauvais état général (ECOG 2, 10 % de la population incluse) ne bénéficiait d'un gain de survie significatif.
Au total, en association à 10 mg de prednisone, 1 g quotidien d'acétate d'abiratérone est, au prix d'une toxicité gérable, significativement plus efficace qu'un traitement par placebo chez des patients en situation de CPRC métastatique en échec d'une première ligne à base docétaxel.

II-2-1-4) Effets indésirables

Compte tenu de son mécanisme d'action, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans les essais cliniques sont des oedèmes périphériques, une hypokaliémie, une hypertension artérielle. La survenue d'infections urinaires est aussi énormément rapportée dans les essais cliniques, la cause restant inexpliquée.

II-2-1-5) Conclusion

L'abiratérone a obtenu une AMM en Europe et en France dans le traitement en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration chez l'homme adulte dont la pathologie a progressé sous docétaxel. Le principal inconvénient reste pour l'instant son coût mais on peut espérer que celui risque de diminuer dans les années à venir comme la majorité des nouveaux traitements.
Un autre agent très similaire du point de vue de son mécanisme d'action montre de bons résultats dans les essais cliniques, il s'agit de l'Orteronel.

II-2-2) Orteronel

L'orteronel (TAK-700) est un inhibiteur non stéroïdien de la biosynthèse des androgènes. Il inhibe de manière sélective et réversible les enzymes du cytochrome P450 17A1.
Le *CYP 17A1* comprend la *17 alpha hydroxylase* et la *17,20 lyase* qui sont des enzymes ubiquitaires essentielles dans la biosynthèse de testostérone au niveau testiculaire et surrénalien. La *17 alpha hydroxylase* intervient dans la conversion de la progestérone en 17

alpha hydroxypregnenolone et la *17,20 lyase* intervient dans la conversion de la 17 alpha hydroxy progestérone en androstenedione précurseur de la testostérone.
L'orteronel cible essentiellement les cellules de Leydig et le cortex surrénalien qui sont les principaux lieux de synthèse de la testostérone. A la différence d'autres molécules, l'orteronel ne bloque pas d'autres voies enzymatiques et donc n'affecte pas la synthèse de cortisol (94).

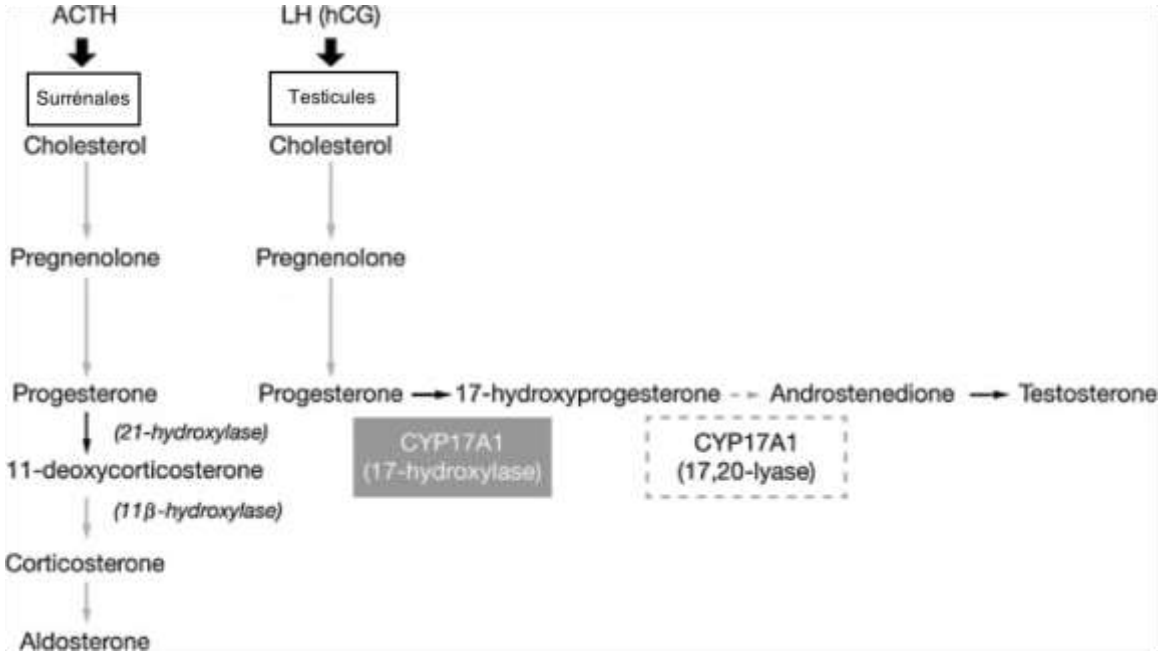

Figure 24 : Schéma représentant le mécanisme d'action de l'orteronel. Cette molécule inhibe les enzymes entrainant la conversion de la progestérone en testostérone (94).

Suite à des résultats non concluants dans les essais de phase III, le laboratoire TAKEDA développant l'Orteronel a décidé au mois de juin 2014 d'abandonner les poursuites dans le développement de cette molécule au Japon, aux Etats-Unis et en Europe (95). L'Orteronel associé à la prednisone entrainait un ralentissement de la progression de la pathologie mais ne prolongeait pas de façon significative la durée de vie des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration.

II-2-3) Enzalutamide : inhibiteur du récepteur AR nouvelle génération

L'enzalutamide, (aussi nommé MDV3100), fait partie de la seconde génération d'anti androgène, spécifiquement formulé pour avoir une meilleure sélectivité au niveau des récepteurs aux androgènes (96). L'enzalutamide a été sélectionné parmi 170 molécules candidates testées sur le modèle animal, dans les formes de cancer résistant à l'action du bicalutamide. Dans ces études, l'enzalutamide a démontré une inhibition du développement tumoral et une diminution de l'expression de récepteur aux androgènes dans ces cellules tumorales sans effet agoniste attribué. Il a été approuvé par la FDA le 31 aout 2012 dans le traitement des patients atteints de cancer de la prostate précédemment traité par un cycle docetaxel-prednisone.

L'enzalutamide est un antagoniste non stéroïdien puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes qui en bloque plusieurs étapes (95). Il inhibe de façon compétitive :
- la liaison des androgènes à leur récepteur ;
- leur translocation nucléaire ;
- leur liaison à l'ADN ;
- le recrutement de co-activateurs.

Le traitement par enzalutamide freine la croissance des cellules prostatiques cancéreuses et induit leur apoptose.
In vitro il a présenté une affinité pour le récepteur aux androgènes 5 à 8 fois supérieure à celle du bicalutamide et 2 à 3 fois inférieure à celle de la DHT.

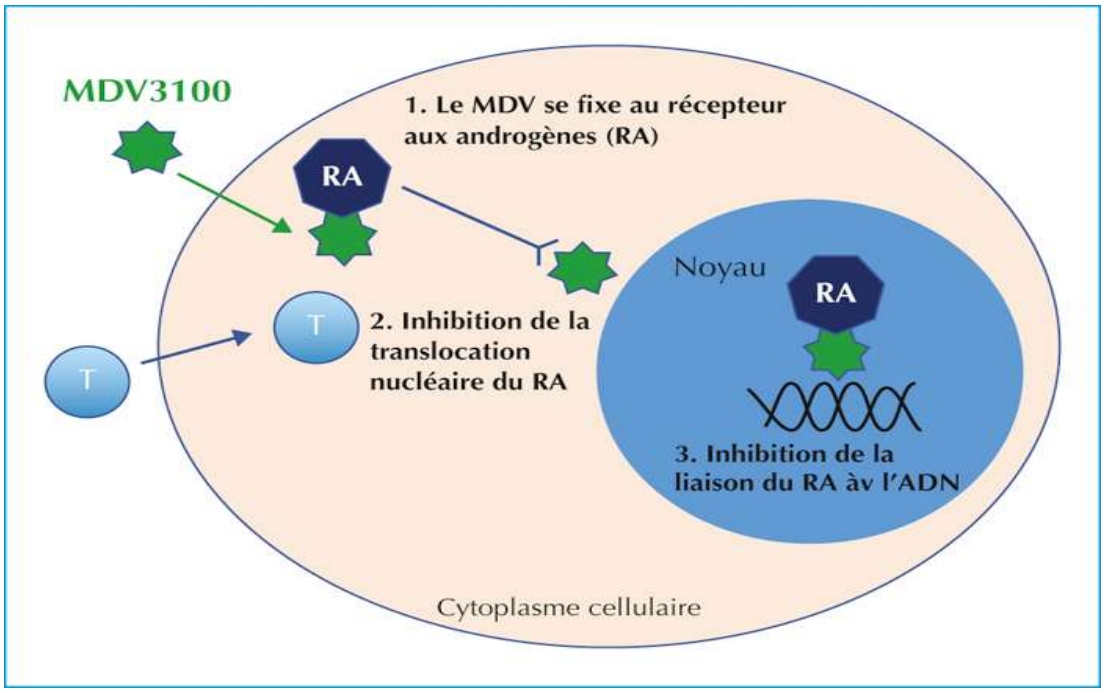

Figure 25 : schéma de l'action de l'enzalutamide (97). Il inhibe l'effet des androgènes sur plusieurs étapes : il se fixe sur le récepteur aux androgènes, inhibe sa translocation nucléaire et empêche sa fixation à l'ADN et donc l'effet physiologique des androgènes.

II-2-3-1) Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de 160 mg (4 capsules molles de 40 mg) en une seule prise quotidienne à heure fixe (98). La prise de la capsule peut avoir lieu pendant ou en dehors des repas. Si le patient oubli la prise, il convient de prendre les capsules de façon la plus rapprochée par rapport à l'heure fixe initiale. Si l'oubli a lieu pendant toute la journée, le patient devra reprendre la dose le lendemain, à l'heure habituelle.
Aucune adaptation n'est recommandée chez le patient âgé de même que chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

II-2-3-2) Essais cliniques

Dans un premier essai clinique de phase II, l'enzalutamide a été testé en monothérapie chez 67 patients ayant un CRPC localement avancé ou métastatique. La réponse du PSA supérieure à 80% à 25 semaines, critère principal de l'étude a été observée dans 93 % des cas avec une diminution médiane de 99%. Le traitement par enzalutamide était associé à une augmentation des concentrations sériques de testostérone et des estrogènes (113 % et 58 % en médiane). De plus 82 % des patients présentaient des effets indésirables de stade 1 ou 2 notamment une gynécomastie (36%) et une asthénie (34 %) (99).

Deux essais cliniques de phase III ont été initiés suites aux résultats prometteurs des essais cliniques de phase I et II. Le premier essai clinique nommée AFFIRM évalue l'enzalutamide en traitement « post-docétaxel » et un second essai clinique nommé PREVAIL l'évalue en traitement « pré-docétaxel ».
L'essai clinique AFFIRM inclut 1199 patients atteints de CRPC résistant au docétaxel (100). Lors de cet essai clinique, l'enzalutamide a induit une amélioration de la survie globale de 4,8 mois avec une médiane de 18,4 mois contre 13,6 mois pour le groupe placebo (RR=0,63 p<0,001). De plus le taux du PSA de 54 % des patients traités a diminué de plus de 50 % contre seulement 2 % des patients ayant pris un placebo (p<0,001). La qualité de vie des patients traités par enzalutamide a augmenté de 43 % versus 18 % contre placebo (p<0,001).
La proportion d'effets indésirables rencontrés dans cette étude est de 45,3% contre 53,1 % dans le groupe placebo. Ils révèlent une asthénie (34 % des patients), des diarrhées (21 % des patients), des bouffées de chaleur, des céphalées, et des douleurs osseuses et musculaires (14% des patients).
L'essai clinique PREVAIL développé ensuite, est un essai clinique de phase III testant l'efficacité d'un traitement à base d'enzalutamide chez des patients atteints de cancer de la prostate chimio-naïfs (101). Dans cette étude, 1717 patients ont été assignés au hasard pour recevoir soit de l'enzalutamide (à une posologie de 160 mg par jour) soit un placebo. Les principaux critères d'évaluation étaient la survie globale et la survie sans progression radiographique. Les résultats ont révélé une diminution significative du risque de progression radiographique lors d'un traitement par enzalutamide : après 12 mois de traitement, elle est de 65 % lors d'un traitement par enzalutalmide contre seulement 14% lors d'un traitement par placebo (RR=0,19 p<0,001). En termes de survie globale, cette étude a aussi montré l'intérêt d'un traitement par enzalutamide : un total de 626 patients (soit 72%) dans le groupe enzalutamide par rapport à 532 patients (soit 63%) dans le groupe placebo étaient encore en vie à la fin de l'étude.

II-2-3-3) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de l'enzalutamide ont été recensés dans l'étude AFFIRM présentée précédemment. Ils sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau X : tableau représentant les principaux effets indésirables de l'enzalutamide classés en fonction de leur fréquence d'apparition.

Système d'organe	**Très fréquent (>1/10)**	**Fréquent (>1/100)**	**Peu fréquent (>1/1000)**
Hématologie		neutropénie	leucopénie
Système nerveux	céphalées	trouble de la mémoire	convulsions amnésie
Système vasculaire	flush	HTA	
Peau phanère		sécheresse cutanée prurit	
Affections musculo squelettique		fracture / chute	

Pour conclure concernant les nouvelles molécules d'hormonothérapie, l'abiratérone et l'enzalutamide ont pris une place importante dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration. Selon les dernières recommandations (12), après échec d'un traitement par docetaxel, l'enzalutamide et l'abiraterone font partis des traitements de références.
En fonction de l'état clinique du patient, deux stratégies sont possibles :

- Soit l'hormonothérapie de seconde ligne si l'état du patient est correct (patient peu symptomatique, score de Gleason inférieur ou égal à 8, pas de métastases viscérales)
- Soit une chimiothérapie de seconde ligne à base de cabazitaxel si le patient est en mauvais état général (patient symptomatique, score de Gleason supérieur à 8, métastases viscérales).

II-3) Cabazitaxel

Le cabazitaxel, est un agent anticancéreux, de la famille des taxanes, ayant obtenu une AMM en 2012 dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, chez l'homme dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel (102).
Les taxanes ont la propriété de se lier aux microtubules (constituant les plus rigides du cytosquelette entrant dans la composition du fuseau mitotique). Cette liaison entraine une stabilisation du réseau de tubuline et donc une inhibition de la dépolymérisation du fuseau mitotique. Ceci provoque un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose de la cellule.

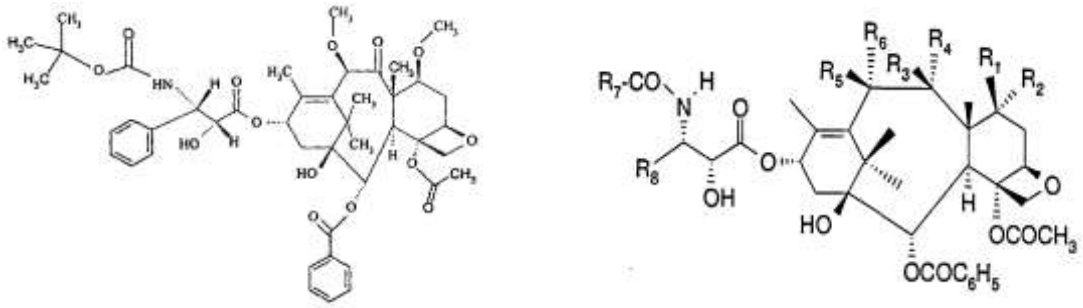

Figure 26 : structure du cabazitaxel et du docetaxel : deux molécules appartenant à la famille des taxanes.

Le paclitaxel est le premier taxane à avoir obtenu une AMM comme agent anticancéreux dans le traitement du cancer ovarien. Le docetaxel, un analogue semi synthétique plus puissant, a été le second dans le cancer du sein en 1996 puis dans le cancer de la prostate métastasique résistant à la castration en 2004. Ces deux molécules sont des taxanes dit « de première génération »

Le cabazitaxel est également un taxane semi synthétique mais il est de « seconde génération ».

La grande différence entre ces deux sous- familles, réside au niveau de l'élimination : ceux de première génération ont une forte affinité pour la P-Glycoprotéine 1, une pompe cellulaire d'efflux entrainant l'élimination de nombreuses molécules. Le cabazitaxel possède une affinité beaucoup plus faible pour cette pompe d'efflux.

Chez la majorité des patients traités par docetaxel, une résistance se développe après de nombreux cycles. Avant l'arrivée du cabazitaxel, les patients ne répondant plus au traitement par docetaxel étaient traités par mitoxantrone plus prednisone de manière palliative.

II-3-1) Population cible

Les patients aptes à recevoir le cabazitaxel correspondent à des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatiques traités précédemment par docétaxel (102).

Ils peuvent être : - soit diagnostiqués directement au stade métastatique ;

- soit diagnostiqués dans un stade moins avancé et dont la pathologie a évolué vers un stade métastatique.

Sur les 20 000 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en 2010, on estime qu'environ 5 000 patients possèdent les caractéristiques cliniques pour recevoir un traitement par cabazitaxel. Ceci représente donc un nombre de patients non négligeables (103).

II-3-2) Essai clinique

Un essai clinique de phase I (104) été réalisé chez 25 patients afin d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance du cabazitaxel à des doses croissantes allant de 10mg/m^2 à 25mg/m^2 par voie IV toutes les trois semaines. Le principal effet indésirable retrouvé était une neutropénie. D'autres effets indésirables fréquents tels que des nausées ou des diarrhées ont été révélés. En raison de la neutropénie de grade 4, la dose recommandée en conclusion de l'essai clinique est de 20 mg/m^2.

L'étude TROPIC (105) a comparé l'administration de cabazitaxel et de mitoxantrone chez une population de patient dont l'état clinique avait progressé sous docetaxel. Cette étude randomisée comprenant 755 patients comportait 378 patients dans le groupe cabazitaxel (dose de 25 mg/m^2 toutes les 3 semaines) et 377 patients dans le groupe mitoxantrone (12mg/m^2 toutes les 3 semaines). Le principal paramètre analysé était la survie globale, mais aussi la survie sans progression ainsi que la réponse au traitement.
L'analyse des résultats montre une prolongation de la survie globale lors du traitement par du cabazitaxel: 15,1 mois contre 12,7 mois dans le groupe mitoxantrone (RR=0,70 p<0,0001). L'amélioration concerne également la survie sans progression : 2,4 mois contre 1,4 mois. Le cabazitaxel est la première chimiothérapie prolongeant la durée de vie chez les patients atteints de cancer de la prostate devenus résistant au docetaxel.

II-3-3) Mode d'emploi

Le cabazitaxel est exclusivement utilisé par voie parentérale (IV) (106). La solution doit toujours être préparée avec le solvant pour perfusion fourni avant d'ajouter la solution de perfusion. Le solvant utilisé peut être soit du Glucose 5% ou du NaCl 0,9%.
La posologie initiale est de 25 mg/m^2 en IV lente sur une heure toutes les trois semaines. L'utilisation est réservée aux unités spécialisées dans l'utilisation de cytotoxiques et sous contrôle médical.
Il est nécessaire de réaliser une prémédication au moins 30 minutes avant l'injection afin de diminuer les risques d'hypersensibilités. On associe un antihistaminique (diphenhydramine ou équivalent), un corticoïde (dexamethasone ou équivalent) et un antagoniste H2 (ranitidine ou équivalent). Une prophylaxie anti-émétique peut aussi être associée. De même pour éviter une insuffisance rénale, une hydratation est fortement recommandée.

II-3-4) Effets indésirables

La principale toxicité dose-limitante est la neutropénie. Une numération formule sanguine doit être réalisée chaque semaines durant le premier cycle de traitement et avant chaque cycle par la suite. Si une neutropénie survient, le praticien pourra mettre en place un traitement à base de GM-CSF (filgrastim ou pegfilgrastim).
Des réactions d'hypersensibilités comprenant un bronchospasme, un érythème, un rash cutané et une hypotension peuvent apparaître suite à la perfusion de cabazitaxel. Si ces signes cliniques apparaissent pendant la perfusion, celle-ci doit être immédiatement interrompue.
Une autre toxicité recensée lors des essais cliniques est d'ordre digestive avec l'apparition de nausées, de diarrhées sévères et d'une asthénie. Une neurotoxicité de grade 1 a été observée avec présence de paresthésies. Le cabazitaxel peut aussi entrainer une insuffisance rénale : il est donc nécessaire de contrôler la fonction urinaire et la fonction rénale durant l'ensemble du traitement.

II-4) Thérapies ciblées

Altérant les cellules tumorales et saines, les thérapies classiques entrainent de nombreux effets indésirables. C'est pourquoi les recherches se sont orientées vers des thérapies dites « ciblées », visant un évènement cellulaire impliqué dans le processus pathologique (107).
L'hypothèse d'une croissance tumorale dépendante du mécanisme de l'angiogenèse a d'abord été démontrée par Folkman. Actuellement, énormément d'études ont permis de montrer un lien irréfutable entre l'angiogenèse tumorale et la progression du cancer.
Le cancer de la prostate a montré un fort intérêt ces dernières années vis à vis de l'angiogenèse non seulement par sa forte prévalence mais aussi par son mécanisme et sa nature plutôt complexe.

II-4-1) Mécanisme de l'angiogenèse

L'angiogenèse peut être définie par l'ensemble des processus conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux sanguins préexistants (108). Le but étant d'apporter des nutriments et de l'oxygène à la cellule tumorale afin de répondre à ses besoins métaboliques. L'étude de Lonergan et al publiée en 2011 (109) a démontré, dans le cancer de la prostate, une corrélation entre la densité des micro-vaisseaux et le score de Gleason.

Le mécanisme de l'angiogenèse fait apparaître plusieurs étapes qui se succèdent avec :

- Un stade pré-invasif dans lequelle très peu de néo-vaisseaux peuvent être mis en évidence.
- Un switch angiogénique (déclenché par l'hypoxie) correspondant au passage entre la phase latente et une phase beaucoup plus agressive. Il est contrôlé par des molécules diffusibles provenant directement de la tumeur. Ces molécules vont stimuler la croissance, la migration et la différenciation des cellules endothéliales.
- Une phase de vascularisation tumorale entrainant sa croissance et de ce fait l'invasion de cellules tumorales dans le réseau vasculaire.
- Les cellules tumorales vont déclencher des micro-métastases via les réseaux sanguins et lymphatiques.
- Un processus d'extravasation c'est à dire le passage de cellules cancéreuses qui vont former des métastases en dehors du site tumoral.

Le mécanisme moléculaire correspondant au switch angiogénique résulte d'un équilibre entre facteurs pro-angiogéniques et facteurs anti-angiogéniques. La quantité d'oxygène tissulaire est essentielle dans la régulation de ce mécanisme car l'hypoxie tissulaire a un effet pro-angiogénique (110).

II-4-1-1) Caractérisation du cancer de la prostate

L'adénocarcinome de la prostate provient des cellules épithéliales de la zone périphérique. Dans le CRPC le mécanisme de régulation et de progression du phénomène d'angiogenèse peut être resumé grâce à la figure suivante :

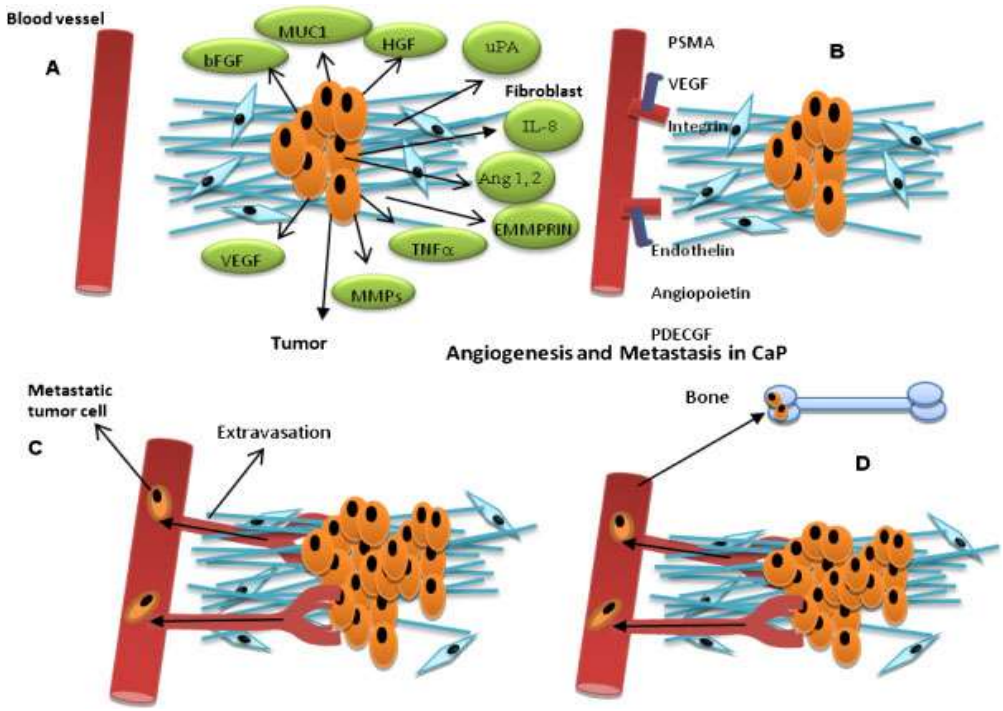

Figure 27 : représentation de l'angiogenèse tumorale dans le cancer de la prostate (111). Dans un premier temps, (A) la cellule tumorale proche des vaisseaux sainguins va secreter des facteurs de croissance et des chimiokines tel que le Vascular Epidermal Growth Factor (VEGF), le basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha), l'Hepatocyte Growth factor (HGF) et de l'urokinase plasminogene activator (uPA). Ces molécules vont stimuler les cellules endothéliales quiescentes à entrer dans un nouveau cycle cellulaire. Ceci va déreguler l'expression du PMSA, du VEGF, des intégrines, des endothélines et du facteur de regulation des plaquettes PDECGF (B) entrainant la migration de nouvelles cellules endothéliales et l'infiltration de celles-ci dans le tissu tumorale (C). La création de nouveau vaisseaux va favoriser la croissance tumorale. Ce mecanisme peut avoir lieu au niveau local mais aussi à distance comme par exemple au niveau osseux (D).

L'homéostasie du tissu vasculaire est maintenue grâce à une balance entre des facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques au niveau des cellules endothéliales quiescentes. Durant une angiogenèse normale, la régulation négative du facteur Thrombospondine 1 (TSP1) est couplée avec la régulation positive des facteurs stimulant l'angiogenèse type Hypoxia induce factor 1 (HIF-1 alpha) et Vascular Growth Factor (VEGF).

Le microenvironnement est donc très important dans la genèse de nouveaux vaisseaux. Les interactions entre les cellules néoplasiques et les cellules stromales prostatiques via les facteurs de croissance sont essentielles dans la progression tumorale.
Les facteurs les plus importants dans la régulation du mécanisme d'angiogenèse peuvent être classés ainsi (111) :

- Le facteur HIF-α : ce complexe, induit par l'hypoxie, agit comme un facteur de transcription et provoque l'augmentation de la synthèse d'erythropoïetine au niveau rénal.

- Le VEGF : ce facteur entraine une prolifération cellulaire aussi bien dans l'angiogènese que dans la lymphogènese. Le VEGF est une molécule clé dans la croissance vasculaire : c'est un puissant inducteur de l'angiogenèse impliqué dans la croissance tumorale et la survenue de métastases. Il agit en se fixant sur ses récepteurs spécifiques VEGFr1, VEGFr2 et VEGFr3 qui sont exprimés variablement sur les cellules vasculaires, lymphatiques, et endothéliales. Ces récepteurs ont une activité tyrosine kinase et stimulent la croissance tumorale. L'expression et la production de VEGF sont contrôlées par des mécanismes de régulation, comprenant des cytokines, des hormones et des facteurs de croissance. L'hypoxie tissulaire, le gène suppresseur de tumeur VHL et la voie de signalisation Ras jouent aussi un rôle dans la production de VEGF.
- Le FGF : ce facteur de stimulation des fibroblastes possède de nombreux variant. Dans les cellules endothéliales et tumorales prostatiques, le FGF2 est retrouvé en grande quantité.
- Le TGF ß : il permet l'augmentation de l'expression des composants de la matrice extracellulaire en favorisant la prolifération des fibroblastes et leurs différenciations en myofibroblastes. Dans le CRPC, il a été démontré une corrélation entre l'expression de TGF ß et la présence de tumeurs de haut grade.
- Les MMP (*Matrix Metalloprotéases*) : Elles modulent le remodelage de la matrice extracellulaire et permettent l'activation de facteur pro-angiogéniques et de facteur inhibiteurs de l'angiogenèse.

Pour permettre l'inhibition de l'angiogènese, il paraît donc évident d'inhiber certains de ces facteurs.
Plusieurs molécules ont donc été mises au point. Celles qui montrent le plus d'intérêt dans les essais cliniques actuels sont le bevacizumab, le cabozantinib, et le tasquinimod.

II-4-2) Les anticorps anti VEGF : bevacizumab et aflibercept

II-4-2-1) bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal de type Ig1 ayant une activité antinéoplasique et immuno-modulatrice. Il est depuis longtemps utilisé dans le traitement des formes métastatiques du cancer colorectal, du cancer du sein, du cancer du poumon non à petite cellule, du cancer du rein et du cancer des ovaires.
Son rôle est de cibler le VEGF, facteur clé de l'angiogenèse. Il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales. Le fait de neutraliser l'activité du VEGF freine la formation de nouveau vaisseau, inhibant ainsi la croissance tumorale.

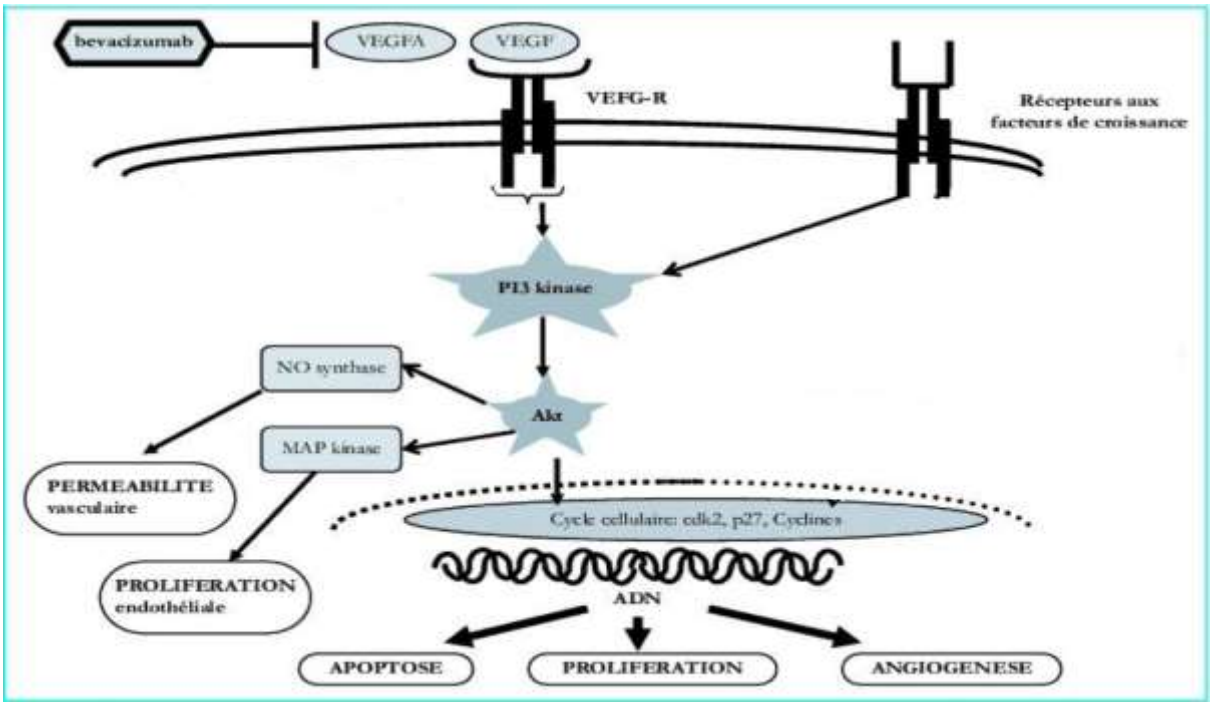

Figure 28 : schéma du mécanisme d'action du bevacizumab (112). Le bevacizumab est un anticorps monoclonal type Ig1 humanisé se fixant sur le récepteur au VEGF. Sa fixation entraine une inhibition de le voie de signalisation de *PI3K* et *Akt.* Ceci bloque le mécanisme de prolifération et d'angiogenèse cellulaire.

II-4-2-1-1) Posologie et modalité d'administration

La posologie recommandée est comprise entre 5,0 et 10,0 mg/kg/administration toutes les deux semaines (113). La dose initiale doit être administrée en perfusion lente de 90 minutes. Si la dose est bien tolérée par le patient, la seconde injection sera administrée en 60 minutes. Si l'injection de 60 minutes est bien tolérée, les autres auront lieu en 30 minutes. Ce médicament ne doit pas être administré par voie IV rapide ou en bolus.

II-4-2-1-2) Principaux essais cliniques

Une étude de phase III en double aveugle a testé l'ajout de bevacizumab chez des patients traités par docetaxel plus prednisone (114). Les patients ont été randomisés pour recevoir en complément du docetaxel et de la prednisone, soit du bevacizumab à une posologie de 15mg/kg tous les 21 jours, ou soit un placebo basé sur le même schéma d'injection.
Entre mai 2005 et décembre 2007, 1050 patients ont été assignés dans les deux groupes : 524 ont reçu le bevacizumab et 526 ont reçu du placebo. Les patients ont reçu un total de 8 cycles. Ils étaient exclus de l'étude en cas de manifestation d'effets indésirables ou de progression de la pathologie.
Les résultats montrent que l'ajout de bevacizumab n'a pas d'impact sur la survie sans progression de la pathologie : en effet la survie globale médiane est de 22,6 mois dans le groupe de patients traités par bevacizumab et de 21,5 mois dans le groupe traité par placebo

(RR=0,91 p=0,181). Néanmoins, une diminution du PSA supérieure à 50% de la valeur initiale était plus fréquente chez les patients traités par bevacizumab (69,5% contre 57,9%) et une majorité de patients traités par bevacizumab ont obtenu une amélioration de leur pathologie mesurable selon les critères RECIST (49,4% contre 35,5%, p=0,013)
Les effets indésirables sont aussi plus importants dans le groupe traité par bevacizumab avec présence de neutropénie, asthénie, hypertension, mucites, pneumonie, et hémorragies gastro intestinales.
L'ajout de bevacizumab à la thérapie docetaxel plus prednisone n'a donc pas eu d'effet sur la survie sans progression de la pathologie. Toutefois l'ajout de cet antiangiogène a permis une amélioration clinique ce qui suggère que la signalisation par le VEGF joue un rôle important dans le CRPC.

II-4-2-2) Aflibercept

II-4-2-2-1) Mécanisme d'action

L'aflibercept (nommé aussi VEGF TRAP) est une protéine de fusion recombinante composée du domaine extracellulaire du récepteur de VEGF humain (VEGFR1 et VEGFR2) fusionnée avec le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine type Ig1 (115). Sa synthèse comprend la méthode de l'ADN recombinant. Physiologiquement l'aflibercept se lie avec une forte affinité aux récepteurs VEGF-A, VEGF-B et PIGF. Il inhibe la liaison avec ses ligands endogènes et bloque l'activation du récepteur au VEGF, empêchant la prolifération de cellules endothéliales et donc l'angiogenèse.

II-4-2-2-2) Essais cliniques

Un essai clinique de phase 1 a testé l'administration d'aflibercept chez des patients atteints de tumeurs solides afin d'étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de cette molécule (116). Un total de 47 patients inclus dans l'étude a permis de définir une posologie efficace observée entre 3,0 et 7,0 mg/kg lors d'injections bimensuelles. Les principaux effets indésirables rencontrés sont une toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie) ainsi qu'une asthénie, des nausées et une modification des phosphatases alcalines (PAL).
L'essai clinique multicentrique de phase III nommé VENISE (117) a testé chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration , sans antécédent de chimiothérapie, la combinaison docetaxel et aflibercept par rapport au docetaxel seul. Les patients ont été randomisés en deux groupes (1:1). En complément du docetaxel (75mg/kg toutes les trois semaines) associé à la prednisone, les patients recevaient soit de l'aflibercept à une posologie de 6mg/kg toutes les 3 semaines, soit un placebo. Le critère principal d'étude était la survie globale.
Les résultats publiés en juin 2013 montrent qu'entre le mois d'aout 2007 et le mois de février 2010, 1224 hommes ont participé à cette étude. La médiane de suivi était de 35 mois et 873 patients sont décédés pendant l'étude. Les résultats montrent une survie globale de 22,1mois dans le groupe aflibercept contre 21,2 mois dans le groupe placebo (RR=0,94 p=0,38). Une incidence plus élevée des effets indésirables (trouble gastro intestinaux, hémorragie, hypertension, asthénie) a été recensée dans le groupe aflibercept.

En conclusion, l'analyse de cette étude ne montre pas d'apport en terme de survie globale sur l'ajout de l'aflibercept à une chimiothérapie standard à base de docetaxel.

II-4-3) Cabozantinib

Le Cabozantinib est un inhibiteur multikinases ciblant principalement VEGFR2/MET (118). Le récepteur tyrosine kinase MET est le seul récepteur connu pour l'Hepatocyte Growth Factor (HGF). Dans le cancer de la prostate, l'expression de MET est très élevée notamment lors de métastases osseuses. En effet, HGF et MET sont impliqués dans la prolifération, la différenciation et la migration des ostéoblastes et des ostéoclastes. L'HGF induit un changement de conformation des ostéoclastes et stimule le chimiotactisme, la migration et la réplication de leur ADN (119). A côté de cela, HGF est aussi secrété par les ostéoclastes, ce qui suggère la possibilité d'une régulation autocrine entre la formation et la résorption osseuse. Les ostéoblastes et les ostéoclastes expriment aussi VEGF et son récepteur.

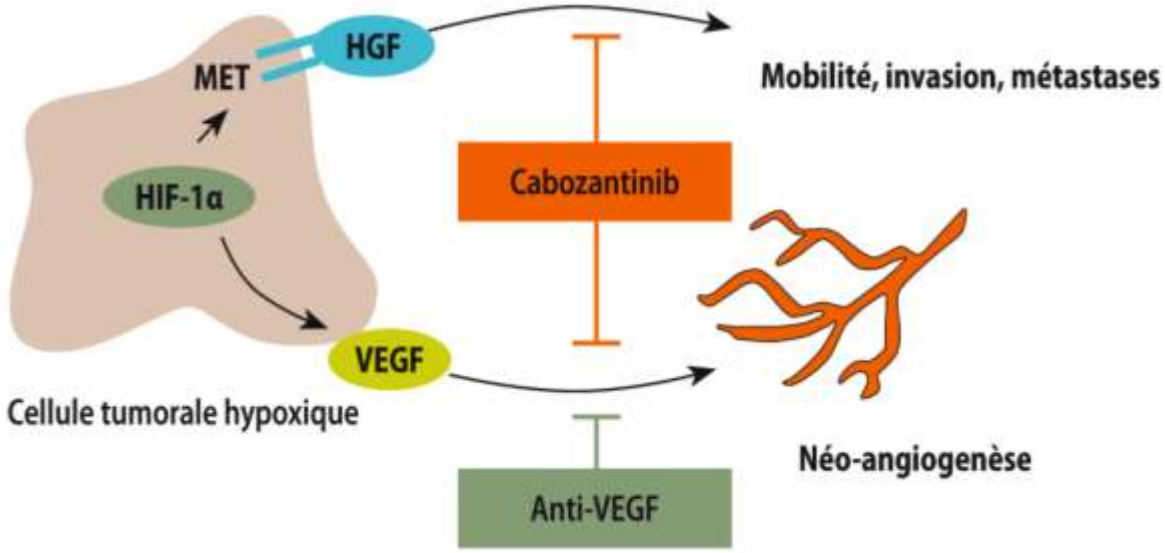

Figure 29 : mécanisme d'action du cabozantinib (120). Le facteur HIF1 (Hypoxia Inducible Factor-1) stimule à la fois MET et VEGF qui vont induire une angiogenèse et la formation de métastases.

Les résultats intéressants des essais de phase II ont permis le développement de deux essais de phases III dans le CRPC. Un des essais clinique (COMET-1) a étudié l'effet du cabozantinib sur la survie globale, ainsi que la survie sans progression, chez patients dont la pathologie a évolué lors d'un traitement par docetaxel et abiraterone ou enzalutamide. Le 2 septembre 2014, le laboratoire ELIXIS a annoncé les premiers résultats de cet essai clinique (121). Le critère d'évaluation principal basé sur la survie globale n'a pas montré de différence significative par rapport à un placebo (11 mois contre 9,8 mois, RR=0,90 p=0,212). La médiane de la survie sans progression était de 5,5 mois dans le groupe cabozantinib et de 2,8 mois dans le groupe placebo (RR=0,50 p<0,0001).

Le second essai clinique nommé COMET-2 compare le cabozantinib à la mitoxantrone plus prednisone chez les patients atteints de CRPC métastatique.
Deux autres essais cliniques en développement testent une combinaison entre le docetaxel, le cabozantinib et la prednisone (122) et d'autre part l'association abiraterone cabozantinib chez les patients atteints de CRPC métastatique (123).

II-4-3-1) Modalité de prise et posologie

Le traitement doit être initié par un médecin spécialisé en cancérologie (99). Un suivi régulier doit avoir lieu notamment pour le suivi des effets indésirables. La dose initiale recommandée est de 140 mg par jour (sous la forme d'une gélule orange de 80 mg et de trois gélules grise de 20 mg).
Les effets indésirables recensés lors des essais cliniques comprennent, une hypocalcémie, des dysphagies, une perte de poids (consécutif à une perte d'appétit), des diarrhées, une asthénie, ainsi que le développement d'une hypertension artérielle.
Le cabozantinib peut aussi entrainer des modifications biologiques avec augmentation des ASAT, ALAT, PAL, et de la bilirubine.

Depuis le 31 mars 2014, le cabozantinib possède une AMM européenne dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde localement avancé chez l'adulte (124). Suite aux études citées précédemment, on peut donc espérer une éventuelle AMM européenne dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration.

II-4-4) Tasquinimod

II-4-4-1) Mécanisme d'action

Le tasquinimod est une quinolone-3-carboxamide de seconde génération développée à partir linomide (une molécule ayant de bons résultats cliniques chez les patients atteints de cancer de la prostate mais supprimé pour cause de réaction pro inflammatoire dose dépendante) (125). Il possède à la fois des propriétés anti-tumorales et anti-métastatiques associées à des propriétés anti-angiogéniques et immunomodulatrices.

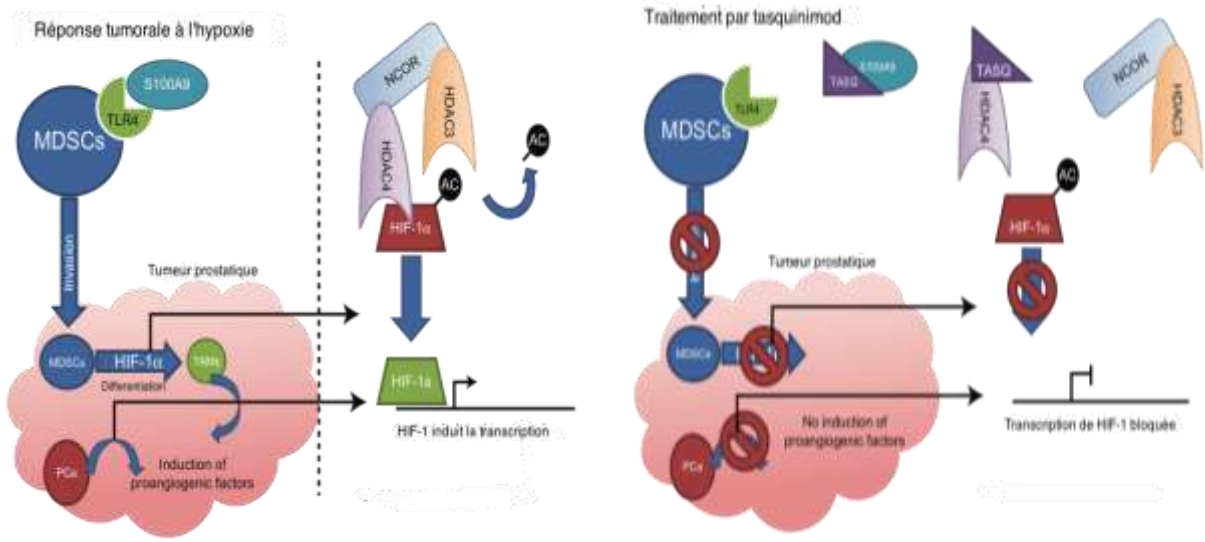

Figure 30 : mécanisme d'action du tasquinimod (125). L'effet immunomodulateur du tasquinimod provient dans un premier temps d'une forte affinité de liaison avec une protéine nommée calcium binding protein (S100A9). Cette protéine secrétée par les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) joue un rôle important dans la régulation des processus inflammatoires et de la réponse immunitaire. En présence de zinc, la S100A9 devient un ligand du facteur pro inflammatoire TLR4 (Toll Like Recepteur 4). Son activation stimule l'invasion du tissu tumoral par des cellules myéloïde progénitrices. Ces cellules, via la production de HIF-1 α, vont entrainer la synthèse de facteurs pro-angiogèniques au niveau des macrophages associés aux tumeurs (TAMs).

Le second mécanisme d'action du tasquinimod est de diminuer la synthèse de VEGF, ceci par plusieurs processus. Premièrement en régulant l'expression de thrombospondine 1 (connue pour supprimer la croissance tumorale et réguler négativement les concentrations de VEGF). Il cible aussi l'acétylation des histones des gènes qui régulent l'expression de HIF-1 alpha (grâce à sa liaison avec une protéine nommée HDAC4), conduisant à l'inhibition de la transcription de VEGF (126).

II-4-4-2) Principaux essais cliniques

Un premier essai de phase I portant sur 32 patients atteints d'un CRPC non traité par chimiothérapie a évalué la tolérance et la pharmacocinétique du médicament (127). Les critères d'admissibilité dans cette étude étaient la présence d'un CRPC histologiquement prouvé avec une progression du taux du PSA (deux hausses séparées d'au moins une semaine sur une période d'un an). Les patients ne possédaient pas de métastases et devaient avoir un score de 0 ou sur l'échelle ECOG (présentée en Annexe).
Cet essai clinique a été séparé en deux études. La première étude en escalade de dose a permis de déterminer sur des groupes de 6 patients la dose maximale tolérée du tasquinimod.
La seconde étude est une étude intra patient en escalade de dose chez des groupes de huit patients. La première dose est de 0,25 mg par jours pendant trois semaines avec augmentation progressive jusqu'à la dose maximale toxique de 1,0 mg par jour pendant une période de

quatre semaines. En l'absence d'effets indésirables, les patients ont poursuivi la posologie de 1,0 mg par jour jusqu'à 11 mois de traitement.

Au total, 32 patients ont été inclus dans ces études. Sur un total de 24 patients participant à l'étude en escalade dose, 17 ont reçu une posologie de 0,5 mg par jour et 7 ont reçu une posologie de 1 mg par jour sur un programme de 28 jours.
La dose maximale initiale tolérée est de 0,5 mg de tasquinimod mais après plusieurs jours de traitement, une dose de 1 mg par jour était bien supportée. A forte posologie les patients ont développé une hyperamylasémie et une tachycardie sinusale. Pour une posologie quotidienne de 1mg, les principaux effets indésirables relatés sont des nausées (57%), une asthénie (43%), une anémie (29%), des myalgies (25 %), une hypoesthésie (25%) et des douleurs aux extrémités (25%).
En termes d'efficacité, deux patients du groupe recevant des posologies de 0,5 mg par jour de tasquinimod ont témoigné une diminution du PSA supérieure à 50 % respectivement à 10 et 26 semaines pour une durée supérieure à 7 et 13 semaines. Les autres résultats sont représentés dans le graphique ci joint.

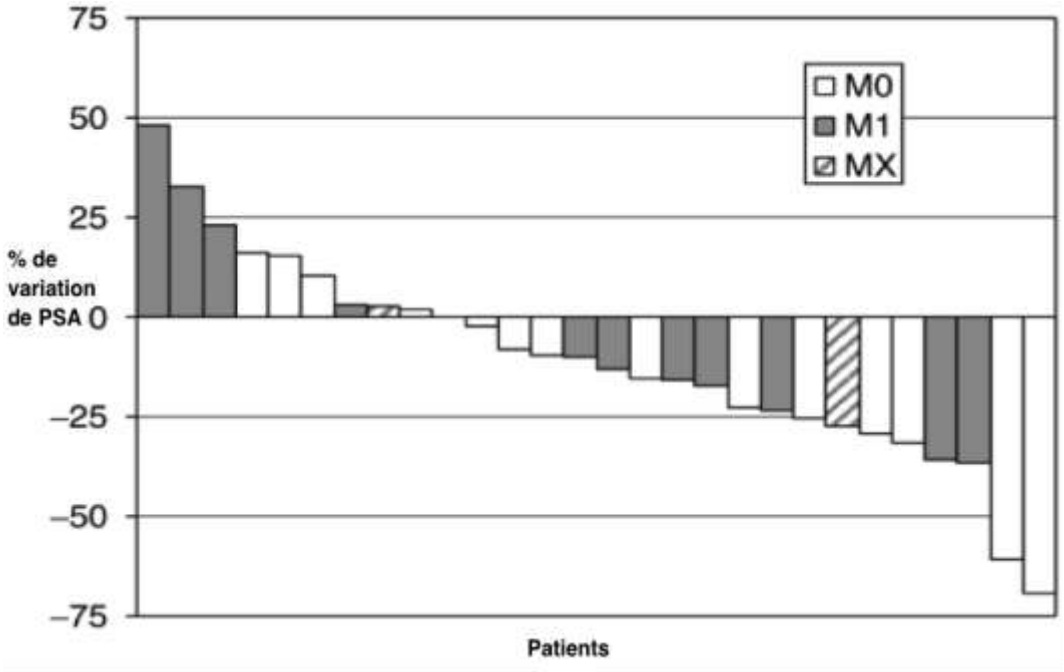

Figure 31: histogramme montrant les réponses du PSA par patient (127). Chaque barre représente le plus faible pourcentage de diminution du PSA après traitement. Les groupes M0, M1 et Mx ont été créés suivant les métastases à distance lors de la scintigraphie initiale.

Une étude de phase II en double aveugle comprenant 206 patients atteints de CRPC a comparé le tasquinimod à un placebo. La posologie de tasquinimod était respectivement de 1mg par jour avec escalade de dose de 0,25mg sur quatre semaines (128). Le premier critère était la progression de la pathologie sur un intervalle de temps de 6 mois caractérisé par les critères RECIST et les critères PCWG2, les fractures pathologique et la compression spinale.

Les résultats ont montré des taux de survie sans progression à six mois supérieurs dans le groupe expérimental par rapport au placebo, respectivement de 63 et 31 %. De même, les survies sans progression étaient respectivement de 24,7 et 12,9 semaines (RR = 0,52). Les effets indésirables principaux étaient les mêmes que ceux présentés lors des essais cliniques de phase I.
Du fait des résultats intéressants des études de phase II, un essai de phase III a été lancé en novembre 2010 (129). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par un placebo chez des patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques atteints d'un CRPC métastatique. Le but de cette étude est de confirmer le retard de progression de la pathologie lors de l'utilisation de tasquinimod. Cet essai clinique prend en compte 1200 patients qui sont assignés au hasard soit dans le groupe tasquinimod soit dans le groupe placebo. Le critère principalement étudié est la survie sans progression. La fin de l'étude est prévue au mois de janvier 2016.
Le tasquinimod montre des résultats intéressants tant sur le plan pharmacologique que clinique. Avec l'amélioration de la compréhension des mécanismes moléculaires pathologiques dans le CRPC, le tasquinimod est le représentant d'une nouvelle classe de médicaments. Les nombreux essais cliniques actuels de phase III permettront de préciser si celui-ci possède un bénéfice avéré dans le traitement du CRPC.

II-4-5) Inhibiteur des clusterines : custirsen

II-4-5-1) Rôle des clusterines dans le cancer de la prostate

La clusterine est une protéine appartenant à la famille des protéines chaperonnes ATP indépendantes. Son rôle est de protéger les cellules aux différents stress pouvant induire leurs apoptoses. Elles sont impliquées dans la régulation de la signalisation cellulaire et dans l'expression de certains gènes à travers leurs interactions avec des signaux de transduction (130).
La dérégulation des protéines chaperonnes est impliquée dans le mécanisme de survie utilisé par la cellule cancéreuse pour empêcher l'apoptose induite par la chimiothérapie.

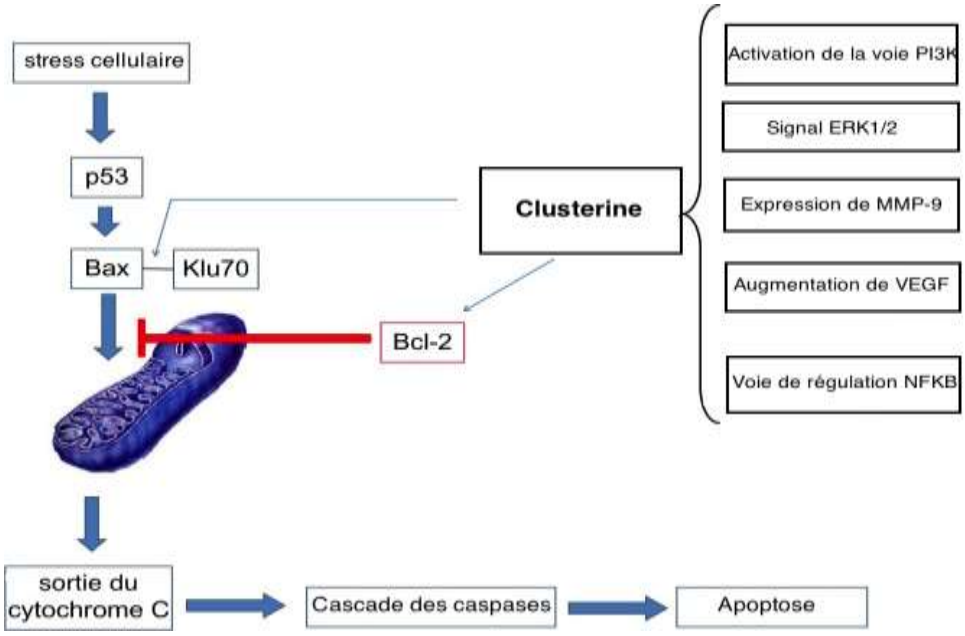

Figure 32 : schéma représentant le rôle des clusterines dans le processus de survie cellulaire. Les clustérines stabilisent le lien entre deux molécules intervenant dans le processus d'apoptose : KLu70 et la protéine Bax. La protéine Bax ne pouvant plus se lier à la membrane mitochondriale, elle ne peut plus exercer son activité apoptotique. Les clusterines vont aussi entrainer une diminution de Bcl-2 (facteur pro apoptotique) (130) . Les clusterines sont régulées par de nombreux facteurs comprenant notamment le VEGF et la voie de signalisation PI3K.

II-4-5-2) Cibler les clusterines avec une technologie Antisens

La thérapie par oligonucléotides anti-sens (ASO), cible des gènes spécifiques. Elle consiste en un ADN simple brin complémentaire à l'ARN messager exprimé par le gène cible. Une fois l'ADN fixé à L'ARN (m), il va créer un complexe qui va inhiber la traduction de l'ARN(m) et empêcher la synthèse de protéines codées par le gène cible (131).
La première génération d'oligonucléotides utilisés en clinique possédaient une pharmacologie inintéressante avec de courtes demi-vies nécessitant des perfusions de très longues durées. C'est le cas de l'oblimersen utilisé dans le traitement du mélanome malin dont les essais cliniques n'ont pas abouti.
Le custirsen appartient à la seconde génération d'oligonucléotides anti-sens qui bloquent le site d'initiation de la traduction des clusterines sur l'ARNm. Cette modification confère une meilleure affinité à l'ARN (m) et empêche la dégradation par des nucléases.

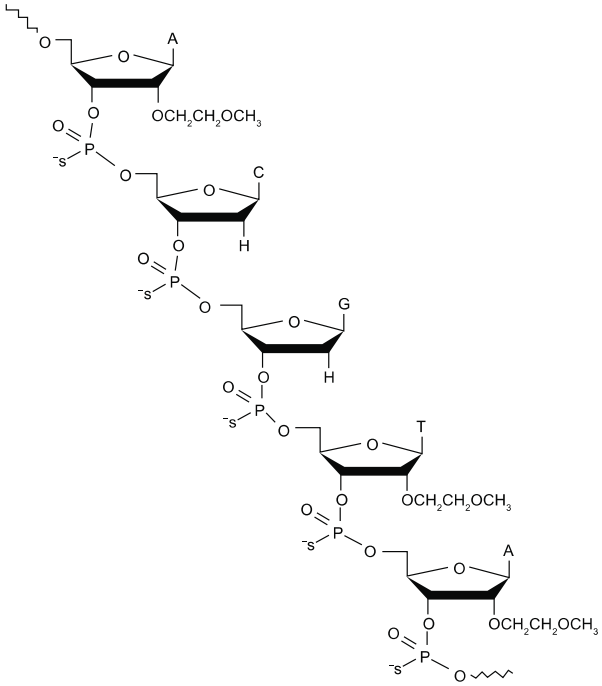

Figure 33 : schéma représentatif de la molécule de custirsen (131) . Ce polymère linéaire est constitué par l'enchainement de nucléotides composés de riboses liés entre eux par des groupements phosphates. Sur chaque ribose est fixé une base azotée (ACGT). Un groupement méthoxyéthanol est fixé sur certains nucléotides.

Un premier essai a testé l'utilisation de custirsen chez 24 patients atteints de cancer de la prostate non résistant à la castration en association avec de flutamide ou du buserelin.
La dose de custirsen administrée est de 640 mg par voie IV à J1, J3, J5 et toutes les semaines pendant douze semaines en association avec du buserelin ou du flutamide.
Un deuxième essai clinique a été réalisé sur 41 personnes atteintes d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Dans cet essai clinique le custirsen est associé en première ligne avec du docetaxel. La posologie du docetaxel est de 75mg/m^2 toutes les trois semaines (associée à de la prednisone), et la posologie de custirsen est de 640 mg par voie IV pendant 10 cycles (premier cycle dose a J1, J3 et J5 puis une dose par cycle).
Un troisième essai clinique a testé l'utilisation de custirsen comme thérapie de seconde ligne après l'utilisation de docetaxel pendant six mois.
Sur 42 patients, 20 ont reçu du docetaxel à la posologie 75mg/m^2 toutes les trois semaines associée à de la prednisone et la posologie de custirsen est de 640 mg par voie IV pendant 9 cycles (premier cycle, dose à J1, J3 et J5 puis une dose par cycle), et 20 patients ont reçu mitoxantrone 12mg/m^2 IV, une injection toutes les 3 semaines associée à de la prednisone et du custirsen aux mêmes posologies que précédemment.

II-4-5-3) Tolérance du custirsen

Dans les essais de phase I, aucun lien dose-toxicité n'a été rapporté pour des doses de custirsen ne dépassant pas 640 mg. Tous les effets indésirables constatés sont de grade 1 à 2

et ont lieu durant la première semaine de traitement. Ils comprennent une thrombopénie, une anémie, une leucopénie. Une asthénie, une hyperthermie, et une élévation des transaminases ont aussi été recensées.
Dans les essais cliniques de phase II, Le custirsen associé au docetaxel et à la prednisone, s'est révélé avoir une bonne tolérance. Les principaux effets indésirables de grade 1 ou 2 incluaient asthénie (90%), neuropathie sensorielle (65%), hypothermie et frissons (50%), diarrhées (58%), nausées (43%) et myalgies (40%).
Les diarrhées, l'hypothermie et les frissons apparaissent pendant les premières injections puis s'atténuent ensuite.
Des lymphopénies de grade 4 ont été constatées dans le groupe recevant docetaxel/prednisone plus custirsen (53 % contre 22% sans custirsen) mais n'ont pas été associé à un taux supérieur d'infection.

Deux essais cliniques de phase III sont en cours de réalisation. Ils comparent l'utilisation de custirsen en association à une chimiothérapie, comparée à la chimiothérapie seule. Les données vont permettre de réaliser si le custirsen peut moduler la résistance aux taxanes et améliorer la survie sans progression.
L'étude SYNERGY(132) est un essai clinique de phase III randomisé qui compare l'efficacité d'un traitement associant ou non le docetaxel et la prednisone à du custirsen chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant. Le premier but de cet essai est d'étudier l'impact du custirsen sur la survie globale. Les posologies de custirsen étaient les mêmes que dans les essais cliniques précédents. Plus de 1000 patients ont été inclus dans cette étude. Les résultats présentés en avril 2014 ont montré que l'addition de custirsen à une thérapie standard (docetaxel plus prednisone) n'entraine pas d'amélioration significative de la survie globale (la médiane de survie est de 23,4 mois contre 22,2 mois en l'absence de custirsen (RR=0,93 p=0,217).
Un autre essai clinique de phase III, l'essai AFFINITY, compare l'utilisation de custirsen en seconde ligne de chimiothérapie en cas de résistance au docétaxel. Le custirsen, toujours à la même posologie de 640mg en IV toutes les semaines est associé à du cabazitaxel (25 mg/m^2) et de la prednisone (10mg/J). Environ 650 patients ont été inclus dans cette étude. Les résultats sont attendus à la fin de l'année 2015.

II-5) Nouveaux Traitements des métastases osseuses dans le cancer de la prostate

L'intérêt de freiner l'évolution des métastases osseuses est devenu primordial dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique du fait de la forte prévalence et de son évolution souvent fatale.
Dans la littérature actuelle, deux molécules ressortent comme ayant un intérêt majeur dans la prise en charge des métastases osseuses liées au cancer de la prostate résistant à la castration. Il s'agit du denosumab, un inhibiteur du facteur RANKL et de l'alpharadin, un produit radio pharmaceutique.

II-5-1) Le denosumab : un anticorps monoclonal anti-ostéoclastique.

II-5-1-1) Mécanisme d'action

La voie RANK (Receptor Activation of Nuclear Factor KB), RANK L joue un rôle prépondérant dans la physiologie du remaniement osseux. Le récepteur RANK est un récepteur présent à la surface des ostéoclastes. RANKL (son ligand) en se fixant sur son récepteur permet la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures et activés.
Dans le cancer de prostate, les cellules cancéreuses dérèglent ce ratio RANK /RANKL. Il s'en suit une hyperactivité ostéoclastique conduisant à un os composé de fibres de collagènes orientées au hasard, de faible résistance et par conséquent des nombreuses complications (fractures, compression médullaire, douleurs).

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain (igG2) ciblant RANKL avec une grande affinité (Ki = 3,0 10^{-12} M) (133) . Il s'oppose à l'interaction RANK/RANKL réduisant le nombre et l'activation des ostéoclastes. Il agit sur les cellules progénitrices osseuses en freinant leurs différenciations en ostéoclastes, et agit sur les ostéoclastes matures en diminuant leur activité de résorption osseuse.

II-5-1-2) Essai clinique

Un essai clinique randomisé en double aveugle intitulé DENOSUMAB 103 (134) a comparé pendant 41 mois, l'administration de denosumab à la posologie de 120 mg en sous cutanée toutes les quatre semaines et l'acide zolédronique à la posologie de 4 mg en IV toutes les quatre semaines. Cet essai randomisé a enrôlé 1901 patients atteints de CRPC associé à des métastases osseuses.
Le premier critère recherché était la durée d'apparition du premier évènement clinique osseux (fracture pathologique, compression spinale). Les patients ont été répartis en deux groupes : un groupe traité par denosumab (N=951 patients) et un second groupe traité par acide zolédronique (N=950 patients).
Les résultats de cette étude menée entre mai 2006 et octobre 2009 ont montré que le premier évènement clinique osseux se manifeste plus tardivement chez les patients traités par denosumab par rapport à ceux traités par acide zolédronique (20,7 mois contre 17,1 mois, (RR=0,82 p=0,0002). Néanmoins les effets indésirables ont été plus marqués dans le groupe denosumab que dans le groupe acide zolédronique (12,8 % contre 5,8% pour les hypocalcémies et 2,3% contre 1,3% pour les ostéonécroses de la mâchoire).

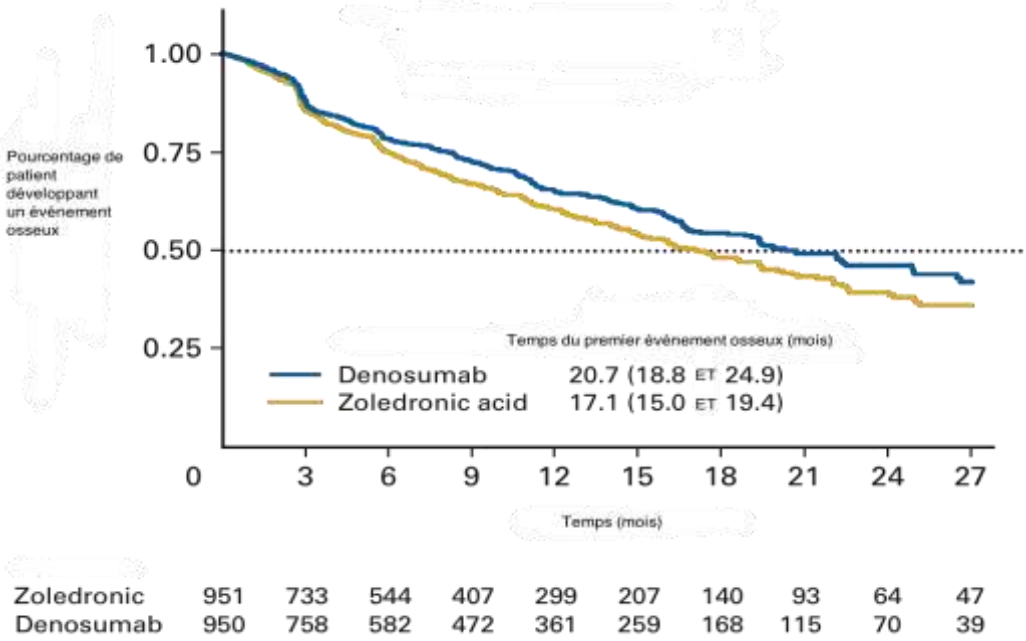

Figure 34 : courbe représentant la variation du pourcentage de patients développants un évènement osseux lors d'un traitement par denosumab ou par acide zolédronique. Le tableau situé sous les courbes représente les nombres de patients inclus dans l'essai clinique en fonction du temps.

Une seconde étude concernant le denosumab a montré son apport dans l'amélioration de la survie sans métastases osseuses chez les patients M0 atteints de CRPC (135). Les patients inclus dans cette étude avaient un haut risque de développer des métastases osseuses (PSA supérieur à 8,0 ng/mL ou temps de doublement du PSA inférieur à 10 mois). Ces patients ont été randomisés (mode 1 :1) en double aveugle et ont reçu soit du denosumab à une posologie de 120 mg toutes les quatre semaines en sous cutanée, soit un placebo. Le critère d'évaluation principal était la survie sans métastases osseuses.
Les résultats témoignent une amélioration de la survie nette lors de l'utilisation de denosumab. Sur un total de 1432 patients dont 716 traités par denosumab et 716 traités par placebo, le denosumab a permis une augmentation de la survie médiane sans métastases osseuses de 4,2 mois (RR=0,85 p=0,028).
En conclusion de ces essais cliniques, le denosumab apporte une réelle amélioration sur la prévention des évènements osseux dans le CRPC par rapport à l'acide zolédronique, et prolonge de manière statistiquement significative la survie sans métastases osseuse. Il s'agit d'une des premières études démontrant que le ciblage du microenvironnement permet de diminuer la survenue de métastases osseuses chez les hommes atteints de CRPC.

II-5-2) L'alpharadin : médicament radiopharmaceutique ciblant l'os

L'alpharadin fait partie de la classe des produits radio pharmaceutiques car il contient un émetteur alpha : le Radium 223.

Il est commercialisé en France sous le nom de XOFIGO® et possède une AMM depuis le 13 novembre 2013 dans le traitement chez l'adulte, du cancer de la prostate, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues (136).

Les particules alpha sont des particules chargées positivement, composées de deux protons et de deux neutrons (correspondant à un noyau d'hélium). Cette particule est émise par la désintégration des isotopes très lourds (ici le Radium 223). Les particules alpha possèdent une puissance ionisante très forte mais une faible pénétrabilité dans les tissus.
L'alpharadin est un produit ayant un intérêt potentiel dans le CRPC. En effet les particules alpha émises inhibent la prolifération de micro métastases en détruisant sélectivement les cellules aux alentours car cet isotope est « calcium mimétique » c'est à dire qu'il cible la matrice osseuse composée d'hydroxyapatite. Chaque atome de Radium 223 émet des radiations de forte intensité et très localisées (sur environ 100 µm de diamètre). Le périmètre d'action est donc limité à seulement 2 à 10 cellules. Du fait de l'affinité de radium pour les sites tumoraux et de son rayonnement restreint, l'action au niveau du tissu hématopoïétique est donc limitée par comparaison avec le Strontium 89 ou le Samarium 153. L'alpharadin va donc cibler préférentiellement les sites à haut remodelage osseux c'est à dire proche des métastases (137).

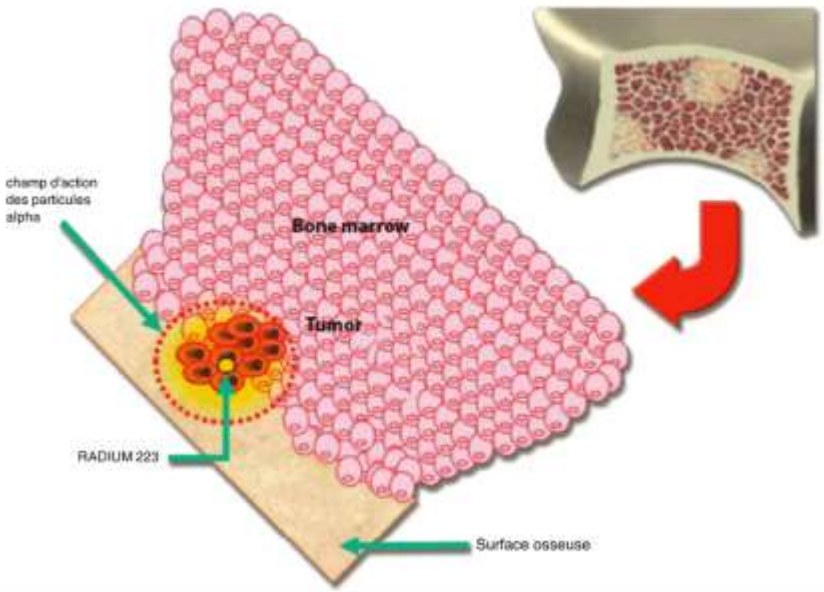

Figure 35: schéma du mécanisme d'action de l'alpharadin. Les particules de Radium 223 émettent un rayonnement ionisant puissant et un faible rayon d'action situé sur quelques cellules uniquement. Ceci permet la destruction de micro-métastases.

L'alpharadin a été étudié dans un essai clinique de phase III randomisé en double aveugle comparé à un placebo chez des patients atteints de cancer de la prostate avec métastases osseuses sans métastases viscérales. Les patients étaient séparés en deux groupes : 614 patients ont reçu du Radium 223 et 307 patients ont reçu un placebo (138).
Les patients ont été stratifiés en fonction du traitement antérieur ou non par du docetaxel, des dosages de phosphatases alcalines (inférieures à 220 UI/mL ou supérieures ou égal à 220UI/mL) et d'un éventuel traitement par biphosphonates.

Les patients du groupe Radium 223 ont reçu un totale de six injections IV de 50 kBq/kg de radium 223 espacées de quatre semaines. Les patients du groupe placebo recevaient des injections IV de sérum physiologique espacées de quatre semaines les unes des autres. Le premier critère recherché était la survie globale définie par la durée du début de l'essai jusqu'à la mort du patient. Les seconds critères sont d'une part le temps du premier évènement clinique osseux, mais aussi l'évolution du taux de phosphatases alcalines, l'évolution du taux du PSA et surtout l'évolution de la qualité de vie.
De juin 2008 à février 2011, 921 patients ont été inclus dans l'étude (614 dans le groupe radium 223 et 307 dans le groupe placebo). L'analyse intermédiaire a été basée sur 809 patients. Dans l'ensemble de l'étude, 532 patients sur 921 (soit 58%) ont reçu les six injections (387 dans le groupe Radium-223 et 145 dans le groupe placebo). Les résultats de cette étude ont montré une augmentation de la survie globale de 2,8 mois dans le groupe Radium 223 (14,9 mois contre 11,3 mois (RR= 0,70, p<0,0001)). Le Radium 223 a été associé à une diminution de 30 % du risque de décès (RR=0,70, p=0,002).
De plus, le temps d'apparition des évènements cliniques osseux s'est allongé dans le groupe Radium 223 avec une amélioration de 5,8 mois (15,6 mois contre 9,8 mois dans le groupe placebo RR=0,66). Pour terminer, les analyses des taux de phosphatases alcalines et du PSA sont aussi en faveur du traitement par Radium 223 : 47 % des patients ont eu une diminution de 30 % ou plus de leurs taux de phosphatases alcalines (contre 3 % dans le groupe placebo) et 34 % ont vu ce taux se normaliser (contre 1% dans le groupe placebo).

Les effets indésirables ont été similaires dans les deux groupes. Quelques cas de myelo-suppression de bas grade avec une neutropénie et une thrombocytopénie ont été recensés. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les douleurs, des vomissements et des diarrhées.
Grace notamment à cet essai clinique témoignant des bénéfices de l'apport de Radium 223 sur les métastases osseuses et l'absence de toxicité, la FDA a approuvé l'utilisation de l'alpharadin dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration chimique avec métastases osseuses. Le nom commercial de la spécialité est XOFIGO® (139).

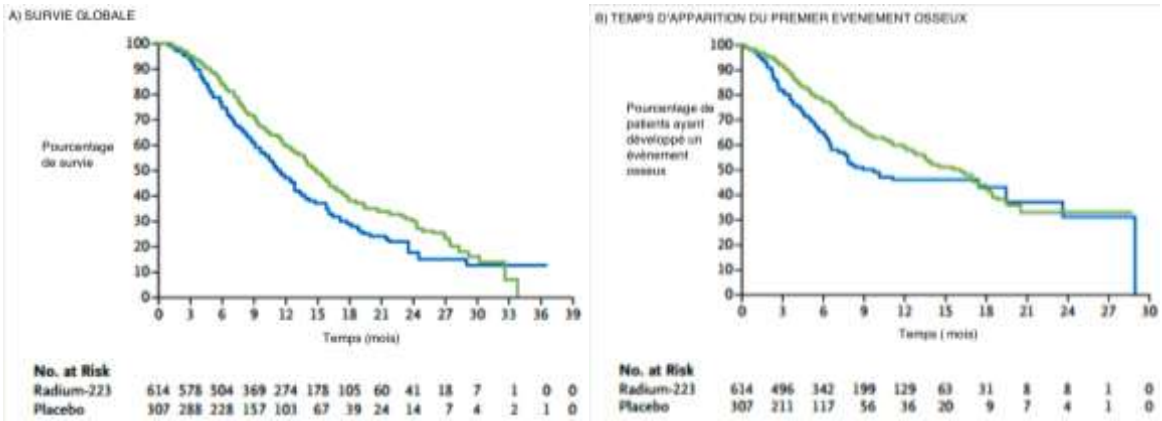

Figure 36 : représentation graphique du pourcentage de survie et du délai d'apparition du premier évènement osseux lors du traitement par alpharadin comparé à un placebo. Les tableaux situés sous les courbes représentent les nombres de patients inclus dans l'essai clinique en fonction du temps.

II-5-2-1) Posologie mode d'administration

La posologie de Radium-223 est de 50kBq par kg de masse corporelle. Les injections sont reproduites toutes les quatre semaines pour un total de 6 injections. XOFIGO® doit être injecté par voie IV lente (sur une minute environ)(140).
Le flacon est conservé dans un pot en plomb. La solution est limpide, incolore, et toute trace de coloration ou de présence de particules nécessite un changement de flacon. Le symbole de radioactivité doit être présent sur l'emballage extérieur ou sur le conditionnement primaire. La solution est prête à l'emploi et ne doit donc pas être diluée dans du chlorure de sodium ou du glucose. La solution se présente en flacon de 6 mL contenant 1000 kBq/mL de Radium 223 (136).

Le volume total à administrer chez un patient est calculé selon la formule suivante

$$\text{Volume à administrer} = \frac{\text{Masse corporelle (kg) x Activité (50kBq/kg de masse corporelle)}}{\text{Facteur DK x Activité volumique}}$$

Le facteur de correction DK sert à corriger le calcul en tenant compte de la désintégration physique du Radium. Un tableau de chaque DK est fourni avec la notice de chaque flacon. L'activité volumique à la date de référence est indiquée sur l'étiquetage du flacon et du pot en plomb.
Après la première injection, une numération formule sanguine sera réalisée : pour vérifier les polynucléaires (supérieurs à $1{,}5.10^{9}$ cellules/L), les plaquettes (supérieures à 100.10^{9} cellules /L) et l'absence d'anémie (hémoglobine supérieure à 10g/dl). Après chaque injection, ces paramètres devront faire l'objet d'une vérification. Si ces valeurs diminuent le traitement devra être interrompu.

II-6) Place de ces thérapies dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration

Depuis cette dernière décennie de nombreuses options thérapeutiques ont vu le jour avec des mécanismes innovants et surtout intéressants dans les essais cliniques (notamment au niveau de l'amélioration de la survie et de la qualité de vie du patient). Le schéma de prise en charge pourrait se voir modifier dans un futur proche notamment avec les arrivées de l'acetate l'abiraterone et de l'enzalutamide. Le choix décisionnel se fera en fonction de l'utilisation ou non d'une chimiothérapie à base de docetaxel.

II-6-1) Options thérapeutiques chez les patients chimio naïfs

Actuellement, la prise en charge chez des patients chimio-naifs comprend trois molécules qui sont l'acetate d'abiraterone, l'enzalutamide et le docetaxel (141). Ces médicaments ont

montré de bons résultats dans les essais cliniques (l'enzalutamide dans l'essai PREVAIL et l'acetate d'abiraterone dans l'essai COU-AA-302). Le docetaxel reste le traitement de référence du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Il n'y a pas d'étude comparative entre l'utilisation du docetaxel et celle de l'hormonothérapie. De ce fait, aucun facteur prédictif ne permet de choisir entre l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Certains paramètres comme l'état clinique du patient, son score de Gleason, la présence ou non de métastases viscérales peuvent être pris en compte par le clinicien dans le choix du traitement. L'hormonothérapie est indiqué chez des patients peu ou asymptomatiques.

Tableau XI : stratégie thérapeutique dans le traitement chez des patients atteints de CRPC chimio naifs

Première ligne	Hormonothérapie de deuxième génération (enzalutamide ou abiratérone).	Chimiothérapie cytotoxique (docetaxel).	Prise en charge palliative.
Critères de choix	Patient peu symptomatique. Pas de métastases viscérales. Score de Gleason <8 Hormonosensibilité initiale longue.	Age inférieur à 75 ans. Peu de comorbidités. Métastases viscérales Score de Gleason > ou égal à 8 Hormonosensibilité initiale courte.	Comorbidités importantes.

II-6-2) Options thérapeutique chez des patients déjà traités par Docetaxel.

Comme précédemment, l'enzalutamide et l'acetate d'abiraterone ont montré de très bons résultats chez des patients en échec de traitement par docetaxel (l'enzalutamide dans l'étude AFFIRM et l'acetate d'abiraterone dans l'étude COU-AA-301). Le cabazitaxel est aussi une molécule intéressante dans cette indication comme l'a confirmé l'essai TROPIC.

D'autres molécules innovantes comme les vaccins thérapeutiques ont montré de bons résultats aux Etats-Unis avec notamment une médiane de survie considérablement augmentée avec l'emploi du sipulceucel-T. C'est pour l'instant la seule immunothérapie disponible dans le cancer de la prostate résistant à la castration. La thérapie anti-angiogénique montre des résultats décevants en termes de survie globale notamment avec le bevacizumab, et le cabozantinib. Enfin pour la prise en charge des métastases osseuse le denosumab a montré de grands bénéfices par rapport à l'acide zolendronique.

Discussion

La prise en charge générale du cancer de la prostate a subi une nette évolution depuis plusieurs années.
Deux nouveaux tests diagnostiques comprenants le dosage de l'antigène PCA3 et l'identification du gène de fusion *TMPRRS-2-ERG* viennent compléter le dosage du PSA, le toucher rectal et la réalisation de biopsies prostatiques.
Grace à ces deux nouveaux tests, depuis l'année 2012, le dépistage du cancer de la prostate est remis en question.

Quid du dépistage du cancer de la prostate ?

Cette question fait débat depuis une vingtaine d'années et est souvent remise au premier plan.
L'objectif principal du dépistage est de diminuer la mortalité spécifique du cancer de la prostate, celui-ci étant curable s'il est diagnostiqué à un stade précoce (142). Son but est d'identifier les patients atteints afin de leur proposer une prise en charge adaptée. Une des conséquence importante de la prise en charge rapide est la diminution des métastases (surtout osseuses) améliorant ainsi la qualité de vie du patient (143).
Son intérêt dans ce cancer est donc important car celui-ci possède une forte incidence qui augmente de plus en plus avec le vieillissement de la population.
L'association Française d'urologie (AFU) recommande chez les patients âgées de 50 à 75 ans un toucher rectal (annuel) et un dosage du PSA s'il existe un facteur de risque familial ou ethnique (144). 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).
Cependant, pour justifier l'intérêt et la mise en place d'un dépistage, un certain nombre de questions qui correspondent aux critères indiqués par l'OMS ne sont encore pas très bien élucidées.

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

En regardant les chiffres publiés par l'institut national du cancer (7), le cancer de la prostate possède une forte incidence et reste la troisième cause de mortalité par tumeur chez l'homme. En revanche l'âge médian de décès est de 79 ans et un quart des décès surviennent après 85 ans (145). Le nombre d'années de vie perdues par le cancer est un indice qui reflète mieux l'impact social de la pathologie. Si l'on se réfère à cet indice, le cancer de la prostate est classé en sixième position.

Le dosage du PSA est-il un test de dépistage sensible et spécifique ?

Sa sensibilité est estimée à 72%, sa spécificité à 93% et sa valeur prédictive positive est de 25%. Le taux important de faux positif amènerait donc à réaliser des biopsies chez des patients non porteurs du cancer.

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

Malgré une incidence et une prévalence élevée, la létalité du cancer de la prostate reste faible (mortalité de 3%). Son évolutivité est très variable avec des temps de doublement du PSA pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. Dans l'étude ERSPC (146), évaluant chez 170 000 patients, le dépistage par dosage du PSA contre un groupe de contrôle, 80% des patients ont été traités alors que 50% avaient un cancer de faible agressivité.

La mortalité dans les études de dépistage a-t-elle diminuée ?

L'étude suédoise de Hugosson et al publiée en 2010 (147) a testé l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate sur la mortalité. Après un suivi de 14 ans, le dépistage a réduit de 44% le risque relatif de mortalité par cancer de la prostate.

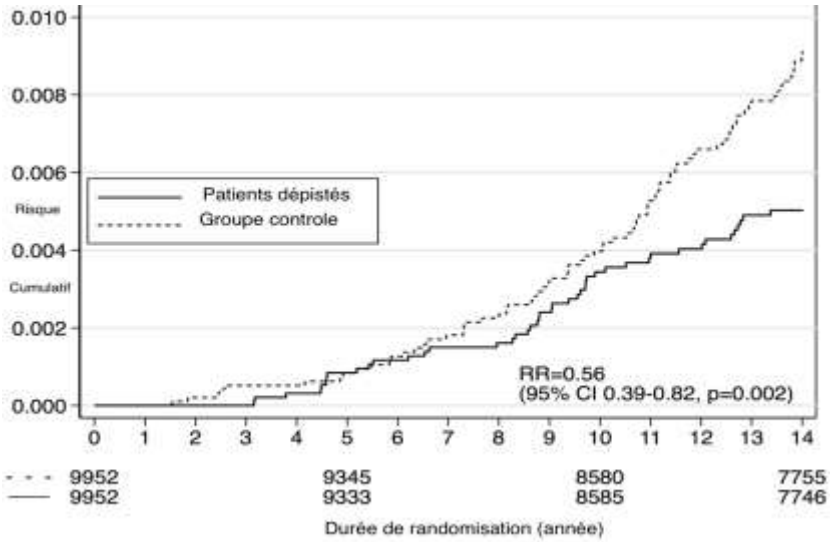

Figure 37 : schéma montrant l'évolution du risque cumulatif de mortalité en fonction du temps chez des patients dépistés ou non pour le cancer de la prostate (147). L'avantage du dépistage n'est évident qu'après 10 années de suivi.

Un traitement efficace est-il disponible ?

Les deux traitements de référence sont la chirurgie (orchidectomie) et la radiothérapie. L'étude de Bill-Axelson et al (148) publiée en 2014 a testé chez 695 patients atteints de cancer de la prostate l'effet de la prostatectomie par rapport à l'abstention thérapeutique. Le suivi de l'étude a duré 23 années (de 1989 à 2012).

Cette étude révèle une réduction significative du nombre de décès à long terme lors d'un traitement par prostatectomie (57% contre 71%, p<0,001). Le nombre de patients atteints de métastases à distance diminue également lors d'un traitement chirurgical (25,6% contre 39,6% (RR=0,57, p<0,001)).
Cette étude apporte des chiffres en faveur d'un diagnostic, car non seulement la mortalité diminue lors d'un traitement chirurgical, mais la qualité de vie est aussi très nettement améliorée (diminution de risque de métastases).
En résumé, un dépistage du cancer de la prostate s'il est réalisé d'une manière intelligente contribuerait à augmenter l'espérance de vie de la population masculine, et éviterait le « gaspillage » bioptique ainsi que le sur-traitement (149). Les nouvelles techniques de dosage apportent une meilleure sensibilité par rapport au PSA. Le but du dépistage étant de cibler au mieux les patients dont l'évolution sera rapidement défavorable.

Une autre question posée depuis maintenant plusieurs années porte sur l'évolution du traitement du cancer de la prostate résistant à la castration. Cette évolution tend vers des traitements de plus en plus ciblés et individuels.
Le but de ces thérapies étant de remplacer l'utilisation de la chimiothérapie par docetaxel en vue d'améliorer le confort de vie du patient (augmentation de la survie, diminution des effets indésirables).
Actuellement, seul l'abiratérone, l'enzalutamide et le cabazitaxel possèdent une AMM dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration.
Pour la première fois, l'immunothérapie par le biais du vaccin sipuleucel-T a montré dans l'étude clinique IMPACT, une amélioration de la survie globale des patients (69). Cette immunothérapie est déjà commercialisée aux Etats-Unis.
Parallèlement l'ipilimumab a montré de très bons résultats dans les essais de phase I et II et un essai clinique de phase III arrive à son terme.
Des molécules encore plus récentes comme les anti-PD-1 et les anti-PDL-1 ciblant aussi l'activation des lymphocytes T dans la réponse immunitaire anti-tumorale sont en cours de développement.
Enfin les thérapies ciblées comme le cabozantinib et le tasqinimod montrent aussi une bonne efficacité dans les essais cliniques de phase I et II, et comme pour l'ipilimumab, des essais cliniques de phase III sont en cours de réalisation et certains résultats sont attendus pour les années 2015 et 2016.

La prise en charge et le traitement des métastases osseuses a subi elle aussi une révolution avec le développement du denosumab et de l'alpharadin. L'étude clinique DENOSUMAB 103 a montré la supériorité du denosumab par rapport à l'acide zolédronique (actuellement traitement de référence des complications osseuses induites par les tumeurs). Le dénosumab possède une AMM européenne dans la prévention des complications osseuses induites par les tumeurs depuis le 23 juin 2011. Parallèlement, l'alpharadin, un produit radiopharmaceutique ciblant l'os a montré lui aussi une augmentation de la survie globale chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avec présence de métastases osseuses. Il a été approuvé par la FDA dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration chimique avec métastases osseuses.

Conclusion

Toutes ces avancées thérapeutiques dans le cancer de la prostate résistant à la castration ont permis de conférer un gain de survie appréciable mais cette pathologie reste la plupart du temps incurable.

La meilleure compréhension des mécanismes pathologiques du cancer de la prostate ainsi qu'une évolution des techniques d'analyse ont permis de mettre en évidence deux nouveaux marqueurs (PCA3 et *TMPRSS-2-ERG*) apportant une plus grande sensibilité et spécificité par rapport au dosage du PSA.

Les progrès en matière de physiologie dans le domaine de l'oncologie permettent de développer des médicaments ciblant un processus pathologique correctement défini.

L'immunothérapie et les vaccins thérapeutiques, basés aussi sur d'énormes progrès en immunologie permettent en minimisant les effets indésirables, d'améliorer le confort de vie du patient. Le but à long terme est de remplacer la chimiothérapie par docétaxel chez les patients dont le cancer a évolué vers l'hormono-résistance.

Concernant le confort de vie du patient, les progrès dans la gestion des complications osseuses sont là aussi impressionnants. Les biphosphonates sont peu à peu remplacés par des molécules qui ciblent totalement le remaniement osseux ainsi que les métastases.

La prise en charge des patients atteints du cancer de la prostate résistant à la castration a donc connu une révolution durant ces 20 dernières années avec le développement des thérapies ciblées et plus récemment de l'immunothérapie. Cependant ces formes graves restant incurables, ces nouvelles thérapies doivent encore se perfectionner afin de prolonger encore plus la survie de ces patients.

Annexe : Echelle d'évaluation de l'état de la maladie ECOG (Eastern Cooperativ Oncology Group) (150)

Grade	État du patient
0	Patient pleinement actif, sans restriction.
1	Patient restreint dans les activités épuisantes mais pouvant assurer pleinement les activités du quotidien.
2	Patient pouvant assurer des soins pour lui-même mais incapable de s'occuper des tâches quotidiennes.
3	Patient confiné dans un lit ou un fauteuil pendant plus de 50% de la journée.
4	Patient totalement handicapé nécessitant de soins quotidiens par du personnel qualifié.

Bibliographie

1. Seisen T, Rouprêt M, Faix A. La prostate: une glande au carrefour uro-génital. Prog Urol. 2012;22:S2-6.

2. Lonergan P, Tindall D. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. J Carcinog 2011. aout 2011;10(20):22-41.

3. Association Francaise d'urologie. Cahier des ECN : Urologie. Elsevier/Masson. 276 p.

4. Les données de l'Institut National Du cancer. Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/21-epidemiologie-du-cancer-de-la-prostate-en-france-metropolitaine-incidence.html

5. Haute Autorité de Santé. Cancer de la prostate - Identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de population d'hommes à haut risque? Février 2012;

6. Les données de l'Institut National Du cancer. Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. 2013 [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19-epidemiologie-cancer-prostate-france-metropolitaine-essentielles.html#ind1

7. Les données de l'Institut National Du cancer. Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. 2013 [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/18-epidemiologie-du-cancer-de-la-prostate-en-france-metropolitaine-prevalence-et-survie.html

8. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) - National Cancer Institute. National Cancer Institute. 2008 [cité 9 juill 2014]. Disponible sur: http://www.cancer.gov/newscenter/qa/2008/selectqa

9. Poirier J. L'hypertrophie bénigne de la prostate et son traitement médicamenteux. 2009 [cité 11 juill 2014]. Disponible sur: http://scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2009_POIRIER_JOSEPHINE.pdf

10. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. Prog Urol. 2011;21(11):798-800.

11. Marko P, Schmid D, Koller MT. Antigène spécifique de la prostate (PSA) : dosage en connaissance de cause. Forum Med Suisse. 2009;9:28-9.

12. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M. Guidelines on prostate cancer. 2014.

13. Catalona W, Partin A, Slawin K. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differenciation of prostate cancer from benign prostatic disease : a prospective multicenter clinical trial. JAMA. mai 1998;279(19):1542-7.

14. El-Hakim A, Moussa S. CUA guidelines on prostate biopsy methodology. Can Urol Assoc J. avr 2010;4(2):89-94.

15. Briffaux R. État de l'art: antibioprophylaxie pour les biopsies de prostate: State of art: antibioprophylaxis for biopsy of the prostate. Prog Urol. 2008;18(3):15-18.

16. Association Francaise d'urologie. Qu'est ce qu'une biopsie echoguidée de la prostate. 2013 [cité 2 sept 2014]. Disponible sur: http://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/biopsie-echoguidee-de-la-prostate.html

17. Ploussard G, de la Taille A. Test urinaire PCA3 en pratique clinique. Prog Urol. 2009;19(3):86-90.

18. laboratoire Ketterthill. Les marqueurs biologiques dans le dépistage du cancer de la prostate. 2008;1-2.

19. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol. juill 2003;44(1):8-15; discussion 15-16.

20. Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective for detecting prostate cancer. Eur Urol. août 2004;46(2):182-6; discussion 187.

21. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. Urology. août 2004;64(2):311-5; discussion 315-6.

22. Van Gils MPMQ, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SLJ, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. Clin Cancer Res. 1 févr 2007;13(3):939-43.

23. Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol. avr 2008;179(4):1587- 92.

24. Ploussard G, de la Taille A. Test urinaire PCA3 en pratique clinique. Prog Urol. 2009;19(3):86-90.

25. Van Gils MPMQ, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CFJ, Mulders PFA, et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. Prostate. 1 août 2008;68(11):1215-22.

26. Beuzeboc P, Soulié M, Richaud P. Gènes de fusion et cancer de la prostate. De la découverte à la valeur pronostique et aux perspectives thérapeutiques. Prog Urol. 2009;19(11):819-24.

27. Durand X, Xylinas E, Ploussard G, De la Taille A. Biomarqueurs urinaires du cancer de prostate. Prog Urol. 2010;20(13):1184-91.

28. Barry Delongchamps N, Bories P, Younes P. Détection combinée des gènes de fusion TMPRSS2-ERG dans l'urine et le liquide de rinçage du pistolet à biopsies de la prostate. Prog Urol. 2013;23(13):1041-2.

29. Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. Prog Urol. mars 2014;24(1):13-15.

30. Bastide C, Beuzeboc P, Ploussard G. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer de la prostate. Progrès en Urologie. 2013;23:67-101.

31. Institut National du Cancer. La classification des cancers de la prostate. Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. 2013 [cité 19 juill 2014]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-classification-des-cancers-de-la-prostate#damico

32. Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer de la prostate. Prog Urol. 2013;23:67-101.

33. Mottet N, Irani J. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate: présentation du protocole français: Active surveillance in prostate cancer: the French protocol. Prog Urol. 2008;18(4):12-16.

34. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA. 4 mai 2005;293(17):2095-101.

35. Site de la HAS : Détection précoce du cancer de la prostate : actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf

36. Gross E. Radiothérapie conformationelle du cancer de prostate. Prog Urol. 2011;21(11):801-7.

37. Arcthérapie dynamique, collimateur multilame, OBI, radiothérapie avec modulation d'intensité, imagerie portale. [cité 1 déc 2014]. Disponible sur: http://www.radiotherapie-lyon-macon.fr/lyon/equipements-oncologie-lyon.asp?idcat=2

38. Curietherapie de la prostate. [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: http://urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/curietherapie-de-la-prostate.html?type=123

39. Association Francaise d'urologie. HIFU traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité. 30 mai 2012;

40. Bastide C, Bruyère F, Karsenty G. Le traitement hormonal du cancer de la prostate. Prog Urol. 2013;23(15):1246-57.

41. Pharmacorama - Hormone hypothalamique : gonadoréline. [cité 23 juill 2014]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones_antehypophysairesa3.php

42. FIRMAGON 80mg poudre pour solution injectable - Monographie spécialité. [cité 22 août 2014]. Base de données médicamenteuses Thériaque. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=25047

43. Pharmacorama - Anti-androgènes. [cité 23 juill 2014]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Androgenesa3.php

44. Rossi D, Cornu J-N, Roupret M. De l'estrogénothérapie aux agonistes de la LHRH. Prog Urol. 2007;17(S2):287-90.

45. DISTILBENE 1mg comprimé - Monographie spécialité. [cité 22 août 2014]. Base de données médicamenteuses Thériaque. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7756

46. Tombal B. Quand est-ce que je propose un blocage androgénique complet? Prog Urol. 2010;20(1):2-5.

47. Prostate cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet. avr 2000;355(9214):1491-8.

48. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer. 1 août 2009;115(15):3437-45.

49. Yin L, Hu Q, Hartmann RW. Recent progress in pharmaceutical therapies for castration-resistant prostate cancer. Int J Mol Sci. 2013;14(7):13958-78.

50. Clézardin Philippe. Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling. Bulletin du Cancer. nov 2013;100(11):1083-91.

51. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. Oncologie. 1 janv 2009;11(1):10-15.

52. Cornu J-N, Cussenot O. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. EMC - Urologie. janv 2011;4(2):1-10.

53. Paule B. Le concept d'hormonorésistance revisité dans le cancer de la prostate métastatique: implications thérapeutiques. Prog Urol. 2004;14:1119-24.

54. De La Taille Alexandre. Mécanisme moléculaire du cancer de la prostate hormono-résistant. 2014 [cité 1 déc 2014]. Disponible sur: http://urologie-chu-mondor.aphp.fr/_recherche/tu_prost/mec_mol_echapp.htm

55. N.Mottet, J.Bellmunt, M.Bolla. Guidelines on prostate Cancer. Part II : treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. European Association of urology. 13 janv 2011;572-83.

56. Geary SM, Salem AK. Prostate cancer vaccines: Update on clinical development. Oncoimmunology. 1 mai 2013;2(5):e24523.

57. Mansi L, Thiery-Vuillemin A, Kalbacher E, Nguyen T, Maurina T, Nallet J, et al. L'immunothérapie: une nouvelle approche dans La prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration. Bulletin du cancer. 99:57-65.

58. Madan RA, Bilusic M, Heery C, Schlom J, Gulley JL. Clinical Evaluation of TRICOM Vector Therapeutic Cancer Vaccines. Semin Oncol. juin 2012;39(3):296-304.

59. Site de la FDA. April 29, 2010 Approval Letter of Provenge. [cité 16 mai 2014]. Disponible sur: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm210215.htm

60. Provenge, Autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T). [cité 16 mai 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002513/WC500151157.pdf

61. Geary SM, Salem AK. Prostate cancer vaccines. Oncoimmunology. 1 mai 2013 [cité 24 févr 2014];2(5). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667918/

62. Kong HY, Byun J. Emerging Roles of Human Prostatic Acid Phosphatase. Biomol Ther (Seoul). janv 2013;21(1):10- 20.

63. Cha E, Fong L. Immunotherapy for prostate cancer: biology and therapeutic approaches. J Clin Oncol. 20 sept 2011;29(27):3677-85.

64. Service et laboratoire d'hématologie - Leucaphérèse - CHUV Lausanne, Suisse [cité 16 janv 2015]. Disponible sur: http://www.hematologie.chuv.ch/hem_home/hem-professionnels/hem-pro-transplantation/hem-lexique/hem-pro-leucapherese.htm

65. Ouzaid I, Ravery V. Sipuleucel-T: un vaccin contre le cancer de la prostate:«mode d'emploi» pour les urologues. Prog Urol. 2011;21(9):595-8.

66. Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. Nat Rev Immunol. août 2010;10(8):580-93.

67. Dendreon Corporation. Highlights of prescribing-information for provenge. [cité 16 déc 2014].
Disponible sur: http://www.dendreon.com/prescribing-information.pdf

68. Singh BH, Gulley JL. Immunotherapy and therapeutic vaccines in prostate cancer: an update on current strategies and clinical implications. Asian J Androl. 7 janv 2014;

69. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2010;363(5):411-22.

70. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA. Overall Survival Analysis of a Phase II Randomized Controlled Trial of a Poxviral-Based PSA-Targeted Immunotherapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 1 mars 2010;28(7):1099-105.

71. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, Hodge JW, Gulley JL. Prostvac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. Expert Opin Investig Drugs. juill 2009;18(7):1001-11.

72. Gulley JL, Arlen PM, Bastian A, Morin S, Marte J, Beetham P, et al. Combining a Recombinant Cancer Vaccine with Standard Definitive Radiotherapy in Patients with Localized Prostate Cancer. Clin Cancer Res. 5 janv 2005;11(9):3353-62.

73. AbdAlla EE, Blair GE, Jones RA, Sue-Ling HM, Johnston D. Mechanism of synergy of levamisole and fluorouracil: induction of human leukocyte antigen class I in a colorectal cancer cell line. J Natl Cancer Inst. 5 avr 1995;87(7):489-96.

74. Fisk B, Ioannides CG. Increased sensitivity of adriamycin-selected tumor lines to CTL-mediated lysis results in enhanced drug sensitivity. Cancer Res. 1 nov 1998;58(21):4790-3.

75. Arlen PM, Gulley JL, Parker C, Skarupa L, Pazdur M, Panicali D, et al. A randomized phase II study of concurrent docetaxel plus vaccine versus vaccine alone in metastatic androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res. 15 févr 2006;12(4):1260-9.

76. Arlen PM, Gulley JL, Todd N, Lieberman R, Steinberg SM, Morin S, et al. Antiandrogen, vaccine and combination therapy in patients with nonmetastatic hormone refractory prostate cancer. J Urol. août 2005;174(2):539-46.

77. Mohebtash M, Madan RA, Rauckhorst M, Arlen PM, Dahut WL, Schlom J, et al. Phase I trial of PSA-TRICOM vaccine and ipilimumab in patients (Pts) with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol.

78. Vaubourdolle Michel. Infectiologie. WK Pharma. 2007. 1033 p.

79. Alegre ML, Fraurwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. Nature Reviews Immunology. déc 2001;1(3):220-8.

80. Sfanos KS, Bruno TC, Meeker AK, De Marzo AM, Isaacs WB, Drake CG. Human prostate-infiltrating CD8+ T lymphocytes are oligoclonal and PD-1+. Prostate. 2009;69(15):1694-703.

81. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-Checkpoints : les nouvelles i mmunothérapies anticancéreuses. Bulletin du Cancer. 1 juin 2013;100(6):601-10.

82. YERVOY 5mg/mL solution injectable - Monographie spécialité. [cité 26 févr 2014]. Base de données médicamenteuses Thériaque.Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27154

83. Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov.[cité 24 févr 2014].
Disponible sur: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861614

84. Phase 3 Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer ClinicalTrials.gov. [cité 1 févr 2015].
Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01057810

85. Ascierto PA, Addeo R, Cartenì G, Daniele B, De Laurentis M, Ianniello GP. The role of immunotherapy in solid tumors: report from the Campania Society of Oncology Immunotherapy (SCITO) meeting, Naples 2014. J Transl Med. 21 oct 2014;12(1).

86. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med. 28 juin 2012;366(26):2443-54.

87. JM.Brahmer, L.Horn, J.Gandhi, DR.Spigel, SJ Antonia, NA Rivzi, et al. Nivolumab (anit-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced non-small-cell lung cancer : survival and clinical activity by subgroup analysis. Journal of Clinical Oncology. 2014 [cité 17 janv 2015];32(5).
Disponible sur: http://meetinglibrary.asco.org/content/93154

88. Ouzaid I, Ravery V, Pouessel D, Culine S. Nouvelles thérapeutiques dans le cancer de la prostate résistant à la castration : panorama des études pivotales et nouveaux schémas thérapeutiques à venir. Prog Urol. janv 2013;23(1):1-7.

89. Commission de transparence du 29 fevrier 2012 concernant la spécialité ZYTIGA 250 mg comprimé. [cité 24 févr 2014].
Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/zytiga_29022012_ct11654.pdf

90. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Randomized Phase 3 Trial of Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and No Prior Chemotherapy. N Engl J Med. 10 janv 2013;368(2):138-48.

91. M.Chan, R.Vialle, S.Thellier, B.Heuga, J.P.Tasu. L'évaluation en oncologie : comment je fais en imagerie ? EM-Consulte. 2009;49(6).

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

93. National institute of Health Research. Orteronel for metastasic hormone-relapsed prostate cancer following chemotherapy. Horizon scanning centre. mars 2013

94. Hara T, Kouno J, Kaku T, Takeuchi T, Kusaka M, Tasaka A, et al. Effect of a novel 17,20-lyase inhibitor, orteronel (TAK-700), on androgen synthesis in male rats. J Steroid Biochem Mol Biol. mars 2013;134:80-91.

95. Takeda Announces Termination of Orteronel (TAK-700) Development for Prostate Cancer in Japan, U.S.A. and Europe | Takeda Pharmaceutical Company Limited. [cité 17 déc 2014].
Disponible sur: http://www.takeda.com/news/2014/20140619_6615.html

96. Persson J, Semenas, Dizeyi. Enzalutamide as a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Drug Design, Development and Therapy. août 2013;875.

97. Enzalutamide, modalités pratiques d'utilisation d'une nouvelle hormonothérapie .Management of enzalutamide, a new hormonal therapy. [cité 2 juin 2014]. Disponible sur: http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=28130933

98. XTANDI 40MG CAPSULE - Monographie spécialité. [cité 24 févr 2014].
Base de données médicamenteuses Thériaque. Disponible sur:
http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30073

99. Résumé des caractéristiques du produit de la spécialité XTANDI 40 mg (Enzalutamide)[cité 24 févr 2014].
Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf

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

101. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. New England Journal of Medicine. 31 juill 2014;371(5):424-33.

102. Abidi A. Cabazitaxel: A novel taxane for metastatic castration-resistant prostate cancer-current implications and future prospects. J Pharmacol Pharmacother. 2013;4(4):230-7.

103. Commission de transparence de la HAS du 19 octobre 2011 concernant la spécialité JEVTANA 60 mg solution à diluer. [cité 24 févr 2014].
Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/jevtana_19-10-2011_avis_ct-10702.pdf

104. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, DeBono JS, Goetz AD, Ochoa L, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 15 janv 2009;15(2):723-30.

105. Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. Drug Des Devel Ther. 10 mars 2011;5:117-24.

106. JEVTANA 60mg solution à diluer - Monographie spécialité. [cité 24 févr 2014]. Base de données médicamenteuses Thériaque.Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=26037&info=POSO

107. G.Russo, M.Mischi, W.Scheepens, JJ. De la Rosette. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. BJU International. déc 2012;110(11c):794-808.

108. A.Ravaud. Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale. Prog Urol. 2007;144:1-5.

109. Lonergan P, Tindall D. Angiogenesis and anti-angiogenic therapy in prostate cancer. J Carcinog 2011. aout 2011 [cité 4 mai 2014];10(20). Disponible sur: http://www.croh-online.com/article/S1040-8428(13)00004-8/fulltext

110. S.Germain. INSERM. Mécanismes de l'angiogenèse. avr 2013

111. Li Y, Cozzi PJ. Angiogenesis as a strategic target for prostate cancer therapy. Med Res Rev. janv 2010;30(1):23- 66.

112. Magne N, Chargari C, Conforti R, Toillon R-A, Bauduceau O, Vedrine L, et al. Mécanismes de résistance aux thérapeutiques moléculaires ciblées dans le cancer du sein: constats et perspectives. Bulletin du cancer. 2010;97(3):385-95.

113. AVASTIN 25mg/mL solution injectable - Monographie spécialité [cité 7 avr 2014]. Base de données médicamenteuses Thériaque. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=18225

114. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial Comparing Docetaxel and Prednisone With or Without Bevacizumab in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: CALGB 90401. JCO. 5 janv 2012;30(13):1534-40.

115. ZALTRAP 25mg/mL solution injectable. Monographie spécialité. [cité 19 janv 2015]. Base de données médicamenteuses Thériaque. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=29527

116. Lockhart AC, Rothenberg ML, Dupont J, Cooper W, Chevalier P, Sternas L, et al. Phase I Study of Intravenous Vascular Endothelial Growth Factor Trap, Aflibercept, in Patients With Advanced Solid Tumors. J Clin Oncol. 10 janv 2010;28(2):207-14.

117. Tannock I, Fizazi K, Ivanov S, Thellenberg Karlsson C, Fléchon A, Skoneczna I. Re: Aflibercept versus Placebo in Combination with Docetaxel and Prednisone for Treatment of Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (VENICE): A Phase 3, Double-Blind Randomised Trial. The Journal of Urology. mars 2014;191(3):656-7.

118. Pinto Á. Cabozantinib: a novel agent with a dual mechanism of action for castration-resistant prostate carcinoma. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. févr 2014;73(2):219-22.

119. Lee RJ, Smith MR. Targeting MET and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Signaling in Castration-Resistant Prostate Cancer: The Cancer Journal. 2013;19(1):90-8.

120. Edimark Santé – Imagerie médicale - Cabozantinib, un nouveau venu ? [cité 23 juin 2014]. Disponible sur: http://www.edimark.fr/phototheque/galerie_detail.php?id_galerie=1234

121. Elixis, Inc. Elixis announce Results from the comet-1 phase 3 Pivotal Trail of cabozantinib in men with CRPC. 2014 [cité 17 déc 2014]. Disponible sur: http://ir.exelixis.com/phoenix.zhtml?c=120923&p=irol-newsArticle&ID=1962549

122. Cabozantinib Plus Docetaxel and Prednisone for Advanced Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov. [cité 1 févr 2015]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01683994

123. Study of Cabozantinib in Combination With Abiraterone in Chemotherapy-Naïve Subjects With Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov [cité 1 févr 2015]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01995058

124. Orphanews : la newsletter d'Orphanet sur les maladies rares et les médicaments orphelins [Internet]. [cité 11 mai 2014]. Disponible sur: http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2014/140331.html

125. Williamson SC, Hartley AE, Heer R. A review of tasquinimod in the treatment of advanced prostate cancer. Drug Des Devel Ther. 2013;7:167-74.

126. N.Gupta, O. Al Ustwani, L.Shen, R.Pili. Mechanism of action and clinical activity of tasquinimod in castrate-resistant prostate cancer. OncoTargets and therapy. fevrier 2014;7:223-34.

127. Bratt O, Häggman M, Ahlgren G, Nordle ö, Björk A, Damber J-E. Open-label, clinical phase I studies of tasquinimod in patients with castration-resistant prostate cancer. British Journal of Cancer. 20 oct 2009;101(8):1233-40.

128. Osanto S, van Poppel H, Burggraaf J. Tasquinimod: a novel drug in advanced prostate cancer. Future Oncology. sept 2013;9(9):1271-81.

129. A Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov [cité 7 avr 2014].
Disponible sur:
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01234311?term=tasquinimod&rank=3

130. Koltai T. Clusterin: a key player in cancer chemoresistance and its inhibition. OncoTargets and Therapy. mars 2014;447.

131. Higano CS. Potential use of custirsen to treat prostate cancer. Onco Targets Ther. 2013;6:785-97.

132. OncoGenex Pharmaceuticals Inc. OncoGenex Announces Top-Line Survival Results of Phase 3 SYNERGY Trial Evaluating Custirsen for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. 2014 [cité 17 déc 2014].
Disponible sur: http://ir.oncogenex.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=842949

133. Saylor P. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer. Asian Journal of Andrology. 2014;16(3):341.

134. K.Fizazi, M.Carducci, M.Smith, R.Damiao. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. mars 2011;377(9768):813-22.

135. M.Smith, F.Saad, R.Coleman, N. Shore. Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Global Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Trial. Lancet. janv 2012;379(9810):39-46.

136. XOFIGO 1000 kBq/ML solution injectable - Monographie spécialité. [cité 28 avr 2014]. Base de données médicamenteuses Thériaque
Disponible sur:
http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30360

137. J.Cheetham, D.Petrylak. Alpha Particles as Radiopharmaceuticals in the Treatment of Bone Metastases: Mechanism of Action of Radium-223 Chloride (Alpharadin) and Radiation | Cancer Network. Oncology Journal. 17 avr 2012;

138. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 18 juill 2013;369(3):213-23.

139. Site de la FDA : FDA approves new drug for advanced prostate cancer [cité 28 avr 2014]. Disponible sur:
http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm352363.htm

140. Résumé des caracteristiques du produit XOFIGO (1000 kBq/mL) injectable. [cité 16 déc 2014].
Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf

141. Pignot G. Cancer de prostate résistant à la castration : quelle prise en charge en 2014 ? Progrès en Urologie - FMC. sept 2014;24(3):F73-9.

142. Echo H, Dominique S, Ravery V. Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « pour ». Annales d'urologie. 2006;40(3):179-83.

143. M.Soulié, L.Salomon. Dépistage du cancer de la prostate : pourquoi, comment ? Revue du practicien. 2013;63(4):469-79.

144. A.Villers, X.Rébillard, M.Soulié, JL.Davin, P.Coloby, JL.Moreau, et al. Dépistage du cancer de la prostate. Prog Urol. 2003;209.

145. Perrin P. Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « contre ». Annales d'Urologie. avr 2006;40(2):101-5.

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

147. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. août 2010;11(8):725-32.

148. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 6 mars 2014;370(10):932-42.

149. Jichlinski CI et P. Dépistage du cancer de la prostate : utilité, buts et perspectives en 2010. Urologie. 8 déc 2010;Volume 274(44):2336-9.

150. Table de l'Index ECOG [cité 12 nov 2014]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06_Classification/sch00_etatgeneral/sch00_eg02.html

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 février 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Pierre LAINÉ

Sujet : Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration.

Jury :

Président : M. COULON Joël, Maître de Conférences
Directeur : M. GIBAUD Stéphane, Maitre de conférences
Juges : M. HARLÉ Alexandre, Assistant Hospitalo-Universitaire

M. JACQUES Marc-Olivier, Pharmacien officinal

Vu,

Nancy, le 23 janvier 2015

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. J. COULON M. S. GIBAUD

Vu et approuvé,

Nancy, le 23.01.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le - 3 FEV. 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Martial DRUGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6812

N° d'identification :

TITRE

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE ET NOUVELLES THÉRAPIES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE RÉSISTANT À LA CASTRATION

Thèse soutenue le : 23 février 2015

Par : Pierre LAINÉ

RESUME :

Le cancer de la prostate est aujourd'hui le cancer possédant la plus forte incidence chez l'homme avec 53465 patients diagnostiqués en 2013 (soit 26,7% de l'ensemble des cancers).
Il reste, avec 8676 patients décédés en 2013, la troisième cause de mortalité par tumeur chez les hommes après le cancer du poumon et le cancer colorectal, ceci malgré des méthodes de diagnostic et une prise en charge parfaitement maitrisés. Ceci est dû en partie au phénomène d'hormono-résistance caractérisé par une survie et une prolifération cellulaire en l'absence de stimulation androgénique, à l'inefficacité d'un traitement par hormonothérapie, et à sa forte capacité à entrainer des métastases osseuses.
Depuis plusieurs années, de nouvelles thérapies ont vu le jour, basées sur des connaissances améliorées sur le plan physiopathologique et immunologique.
Il s'agit de l'immunothérapie (avec la vaccination thérapeutique), des nouvelles molécules d'hormonothérapies, d'une nouvelle chimiothérapie (le cabazitaxel), et des thérapies ciblées.
La prise en charge des métastases osseuses, a été aussi renforcée grâce au développement de deux nouvelles molécules l'alpharadin et le denosumab.
Toutes ces molécules viennent s'ajouter un arsenal thérapeutique individualisé au patient renforçant ainsi la prise en charge de cette pathologie.

MOTS CLES : CANCER, PROSTATE, IMMUNOTHÉRAPIE, HORMONOTHÉRAPIE, THÉRAPIES CIBLÉES.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Stéphane GIBAUD		**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** **3&5**

Thèmes	**1 – Sciences fondamentales** **3 – Médicament** **5 – Biologie**	**2 – Hygiène/Environnement** **4 – Alimentation – Nutrition** **6 – Pratique professionnelle**