

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2019-2020

N° 62

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

TABOURIN Nicolas, né à Saint Jean de Braye le 05 septembre 1993

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 6 Novembre 2020

***Quel changement de paradigme dans la prise en charge des cancers
de la prostate métastatiques hormono-sensibles ?***

JURY

Président : Pr KARINE MAHEO – Faculté de Pharmacie, UMR INSERM U 1069 - Nutrition,
Croissance et Cancer (N2C), Tours 37000

Membres :

CAMILLE CAPONE « Docteur en pharmacie (industrie) » - EMEA HEMAR Manager, Janssen
France, Issy les Moulineaux 92130

JEAN DUCLAUX « Docteur en pharmacie (officine) » - Tours 37000

NICOLAS BILLIALD « Docteur en pharmacie (recherche) » - Chercheur en immunologie, Hôpital
de la Pitié Salpêtrière, Paris 75013

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO,
Mme Audrey OUDIN**

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE
 DENEVAULT
 DOUZIECH-EYROLLES
 DUMAS
 GERMON
 GLEVAREC
 HERVE-AUBERT
 JUSTE
 LAJOIE
 LANOUE
 MARC
 MARCHAIS
 MAVEL
 MUNNIER
 OMBETTA-GOKA
 OUDIN
 PASQUALIN
 PRIE
 RESPAUD
 SOUCE
 TAUBER
 VELGE-ROUSSEL
 VERCOUILLIE
 VERGOTE
 VIERRON
 ZHANG

Pierre-Olivier
 Caroline
 Laurence
 Jean-François
 Stéphanie
 Gaëlle
 Katel
 Matthieu
 Laurie
 Arnaud
 Jillian
 Hervé
 Sylvie
 Emilie
 Jean-Edouard
 Audrey
 Côme
 Gildas
 Renaud
 Martin
 Clovis
 Florence
 Johnny
 Jackie
 Emilie
 Bei-Li

CHIMIE THERAPEUTIQUE
 CHIMIE THERAPEUTIQUE
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
 BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
 PHARMACIE GALENIQUE
 CHIMIE THERAPEUTIQUE
 PHARMACIE GALENIQUE
 CHIMIE ORGANIQUE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 PHARMACOLOGIE
 CHIMIE ORGANIQUE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 PHARMACOLOGIE

I DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON

Sylvie

INSERM

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC
 MOIRE

Marie-Noëlle
 Nathalie

INRA
 INRA

I PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

3 AHU

FOUCAULT
 FOUCAULT-FRUCHARD
 MARLET

Amélie
 Laura
 Julien

HEMATOLOGIE
 PHARMACIE CLINIQUE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET
 DRIOUCH
 LAKHRIF
 VERGES

Kevin
 Abderrazzak
 Zineb
 Valentin

BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 06/11/2020

L'étudiant : Nicolas Tabourin

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoi*

Table des matières

I.	INTRODUCTION	12
II.	LE CANCER DE LA PROSTATE	14
A.	GENERALITES SUR LA PROSTATE.....	14
1.	<i>Anatomie de la prostate.....</i>	14
2.	<i>Fonction de la prostate.....</i>	15
3.	<i>Les mécanismes de régulation hormonale de la prostate</i>	16
a)	Les androgènes	16
b)	Mécanisme d'action des androgènes.....	17
c)	Régulation des androgènes.....	18
B.	PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE	20
1.	<i>Carcinogénèse</i>	20
a)	Altérations génétiques et épigénétiques	20
(i)	Hyperméthylation et cancer de la prostate	20
(ii)	Gènes de fusion et cancer de la prostate.....	21
b)	Le rôle du cholestérol.....	22
2.	<i>Développement tumoral.....</i>	23
C.	ÉPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE	25
1.	<i>Incidence</i>	25
2.	<i>Mortalité</i>	26
3.	<i>Survie.....</i>	26
4.	<i>Facteurs de risque</i>	27
5.	<i>Dépistage : diagnostic individuel précoce</i>	28
III.	DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE ET BILAN INITIAL	30
A.	DEFINITION.....	30
1.	<i>Histoire de la maladie.....</i>	30
2.	<i>Distinction entre les formes initiales et récidivantes</i>	31
3.	<i>Des facteurs identifiés de haut risque de progression.....</i>	33
B.	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	33
C.	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	34
1.	<i>Examen clinique : le toucher rectal.....</i>	34
2.	<i>Le dosage du PSA total sérique</i>	35
D.	CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC : LES BIOPSIES DE LA PROSTATE	36
1.	<i>Modalité de réalisation des biopsies</i>	36
2.	<i>Préparation du patient avant la biopsie.....</i>	37
3.	<i>Déroulement de l'examen</i>	37
4.	<i>Score de Gleason</i>	39
E.	BILAN D'EXTENSION	40
1.	<i>Tomoscintigraphie osseuse</i>	40
2.	<i>Tomodensitométrie thoraco-abdominopelvien.....</i>	41
3.	<i>Tomographie par émission de positons.....</i>	41
F.	STADIFICATION	41
1.	<i>Classification TNM.....</i>	41
a)	Définition	41
b)	Les critères de la classification UICC (Union for International Cancer Control)	42
c)	Les critères de la classification AJCC (American Joint Committee on Cancer)	44
2.	<i>Les stades du cancer de la prostate.....</i>	44
a)	Le cancer de la prostate localisé	45
(i)	Classification de D'Amico	45
b)	Le cancer de la prostate localement avancé.....	45
c)	Le cancer de la prostate métastatique.....	46
3.	<i>Classification et stade histo-pronostique du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible</i>	46
G.	BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	47

IV. LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE	48
A. LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE	48
1. <i>La suppression androgénique</i>	48
a) Hormonothérapie de 1 ^{ère} génération	48
(i) Les analogues de la LHRH	49
(ii) Les antagonistes de la LHRH	50
(iii) Les anti-androgènes	50
b) Les phénomènes de résistance à la castration	51
(i) Une surexpression du récepteur aux androgènes	51
(ii) Sélection de récepteurs aux androgènes mutants	52
(iii) Altération de la balance entre le récepteur aux androgènes et ses corégulateurs	52
(iv) Surexpression d'enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse	52
(v) Activation de voies de transduction du signal annexes	52
c) Les hormonothérapies de nouvelle génération ou hormonothérapie de 2 nd e génération	53
(i) L'acétate d'abiratéron	53
(ii) L'enzalutamide	54
(iii) L'apalutamide	55
2. <i>La chimiothérapie</i>	55
3. <i>La radiothérapie externe</i>	57
B. LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE : UN BESOIN MEDICAL INSUFFISAMMENT COUVERT	57
1. <i>Une prise en charge pluridisciplinaire</i>	57
2. <i>La stratégie de soin du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible</i>	58
3. <i>Les recommandations du Comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie</i>	59
V. LES AVANCEES THERAPEUTIQUES DES FORMES METASTATIQUES HORMONO-SENSIBLES DU CANCER DE LA PROSTATE	61
A. UNE PRISE EN CHARGE EN CONSTANTE EVOLUTION	61
B. PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE	63
1. <i>Essai de phase III CHAARTED</i>	63
a) Détails de l'étude	63
b) Résultats de l'étude	65
c) Conclusion	67
2. <i>Essai de phase III STAMPEDE (Bras C)</i>	67
a) Présentation de l'essai STAMPEDE	67
b) Détails de l'étude	69
c) Résultats de l'étude	70
d) Conclusion	73
C. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE	74
1. <i>Essai de phase III STAMPEDE (Bras H)</i>	74
a) Détails de l'étude	74
b) Résultats de l'étude	75
Conclusion	78
D. PLACE DE L'ACETATE D'ABIRATERONE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE	79
1. <i>Essai de phase III STAMPEDE (Bras G)</i>	79
a) Détails de l'étude	79
b) Résultats de l'étude	80
c) Conclusion	83
2. <i>Essai de phase III LATITUDE</i>	84
a) Détails de l'étude	84
b) Résultats de l'étude	85
c) Conclusion	88
3. <i>Impact de l'acétate d'abiratéron dans le cancer de la prostate métastatique de haut et de bas risque</i>	89
a) Etude post-hoc – Essai STAMPEDE	89
(i) Objectif de l'étude	90
(ii) Méthodologie de l'étude	90
(iii) Résultats de l'étude	90
(iv) Conclusion	92
b) Etude post hoc – Essai LATITUDE	92
E. PLACE DE L'ENZALUTAMIDE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE	94

1.	<i>Essai de phase III ARCHES</i>	94
a)	Détail de l'étude.....	94
b)	Résultats de l'étude	95
c)	Conclusion	97
2.	<i>Etude de phase III ENZAMET</i>	97
a)	Détails de l'étude	97
b)	Résultats de l'étude	98
c)	Conclusion	100
F.	PLACE DE L'APALUTAMIDE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE	100
1.	<i>Etude de phase III TITAN</i>	100
a)	Détails de l'étude	100
b)	Résultats de l'étude	101
c)	Conclusion	103
VI.	CONCLUSION	104
VII.	ANNEXES	106
VIII.	BIBLIOGRAPHIE	110

Table des figures

Figure 1 : Appareil urogénital masculin (9).....	14
Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal (coupe sagittale) (8).....	15
Figure 3 : Voie de biosynthèse de la testostérone (16).....	17
Figure 4 : Voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (17).....	18
Figure 5 : Régulation et contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (18).....	19
Figure 6 : Mécanisme de régulation d'un gène par hyperméthylation (19).....	21
Figure 7 : Oncogénèse médiée par les androgènes après fusion/translocation TMPRSS-2/ERG (20).....	22
Figure 8 : Histoire naturelle du cancer de la prostate (25).....	24
Figure 9 : Classification des formes de cancer de la prostate selon la présence ou non de métastase et la présence ou non d'une résistance à la castration (26)(5)(24).....	25
Figure 10 : Les différents stades du cancer de la prostate et leur évolution (5).....	31
Figure 11 : Contexte du diagnostic du cancer métastatique d'emblée (39) (40).....	32
Figure 12 : Contexte du diagnostic des formes récidivantes (38) (40).....	32
Figure 13 : Stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif (26).....	37
Figure 14 : Schéma de biopsie de prostate (45).....	38
Figure 15 : Échantillonnage de la prostate avec 12 biopsies (45).....	38
Figure 16 : Les différents grades de Gleason (25).....	39
Figure 17 : Schématisation des stades cliniques du cancer de la prostate (52).....	43
Figure 18 : Mécanismes impliqués dans la résistance du cancer de la prostate (61).....	53
Figure 19 : Les différentes études réalisées chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (26).....	61
Figure 20 : : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (73)65	
Figure 21: Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de haut volume (73).....	66
Figure 22 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de bas volume (73).....	66
Figure 23 : Ensemble des Bras investigués ou en cours d'investigation de l'étude STAMPEDE (76).....	69
Figure 24 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (77)..	71
Figure 25 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population métastatique (78).....	72
Figure 26 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la population totale (77).....	72
Figure 27 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de faible charge tumorale (79).....	76
Figure 28 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la population totale (79).....	77
Figure 29 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la population à faible charge tumorale (79).....	78
Figure 30 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (80)..	81
Figure 31 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population métastatique (80).....	81
Figure 32 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la population totale (80).....	82
Figure 33 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la métastatique (80) ...	83

Figure 34 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (82)(7)	86
Figure 35: Estimations Kaplan – Meier de la survie sans progression dans la population totale (7)	87
Figure 36 : Schéma de l'étude STAMPEDE (Bras G) (85)	90
Figure 37 : Résultats selon la stratification LATITUDE (85)	91
Figure 38 : Résultats selon la stratification CHAARTED (84)	91
Figure 39 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de haut volume (86)	93
Figure 40 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de bas volume (86)	93
Figure 41: Estimations Kaplan – Meier de la survie sans progression dans la population totale (87)	96
Figure 42 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (88)	99
Figure 43 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans progression radiographique dans la population totale (89)	102

Table des tableaux

Tableau 1 : Survie observée et nette (%) à 1, 5 et 10 ans par période de diagnostic [IC à 95%] (29).....	27
Tableau 2 : Les points clés de la stratégie de la détection précoce du cancer de la prostate (26).....	29
Tableau 3 : Classification TNM – AJCC (53)	44
Tableau 4 : Classification des stades du cancer de la prostate (50).....	45
Tableau 5 : Classification de D'Amico (26).....	45
Tableau 6 : Synthèse des recommandations du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate métastatique hormono-naïf (41).....	60
Tableau 7 : Place des options thérapeutiques dans la prise en charge du cancer de la prostate mHSPC (62) (63) (65) (67).....	62
Tableau 8 : Détails de l'étude de phase III CHAARTED (73)(74)	64
Tableau 9 : Détails de l'étude de phase III STAMPEDE - Bras C (77).....	70
Tableau 10 : Détails de l'étude de phase III STAMPEDE Bras H (79)	75
Tableau 11 : Hazard ratio de décès selon la charge tumorale et le schéma de la radiothérapie (79).....	76
Tableau 12 : Détails de l'étude de phase III STAMPEDE - Bras G (80).....	80
Tableau 13 : Détails de l'étude de phase III LATITUDE (7)(81)	85
Tableau 14 : Résultats des critères secondaires de l'étude (7).....	88
Tableau 15 : Détails de l'étude de phase III ARCHES (87).....	95
Tableau 16 : Détails de l'étude de phase III ENZAMET (88)	98
Tableau 17 : Détails de l'étude de phase III TITAN (89)	101

Table des abréviations

CaP : cancer de la prostate
mHSPC : cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (metastatic hormone sensitive prostate cancer)
ADT : suppression androgénique (androgen deprivation therapy)
DHEA : déhydroépiandrostérone
HSP : Heat Shock Protein
PSA : prostate specific antigen
LH : luteinizing hormone
LHRH : luteinizing hormone releasing hormone
GnRH : gonadotrophin releasing hormone
CRH : corticotropin releasing hormone
ACTH : adreno cortico trophic hormone
CRPC : cancer de la prostate résistant à la castration (castration resistant prostate cancer)
SWOG : Southwest Oncology Group
IRM-mp : IRM multiparamétrique prostatique
ISUP : International Society of Uro-Pathology
TEP : tomographie à émission de positons
UICC : Union for International Cancer Control
AJCC : American Joint Committee on Cancer
ECOG : échelle de performance permet d'évaluer en médecine, en oncologie comme dans d'autres spécialités, l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par des patients atteints de cancer (Eastern Cooperative Oncology group)
HT1G : hormonothérapie de 1ère génération
aLHRH : analogues de la LHRH
THc : traitement hormonal continu
THi : traitement hormonal intermittent
FSH : follicle stimulating hormone
HT2G : hormonothérapie de 2nde génération
mCRPC : cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (metastatic castration resistant prostate cancer)
nmCRPC : cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (non metastatic castration resistant prostate cancer)
RCP : réunion de concertation multidisciplinaire
CCAFU : Comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie
ASCO : American Association of Clinical Oncology
ASCO GU : American Association of Clinical Oncology Genitourinary Cancers
ESMO : European Society of Medical Oncology
SOC : Standard of Care
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
PPS : parcours de soin personnalisé
AAP : acétate d'abiratéron + prednisone

I. Introduction

La prise en charge des patients atteints de cancer s'est considérablement modifiée cette dernière décennie grâce à un continuum d'actions, de la recherche jusqu'à la prévention, le diagnostic précoce, la qualité des soins, l'information des patients et des publics. D'autre part, les avancées technologiques et la meilleure coordination de la recherche ont également eu un rôle clé dans cette transformation. Une recherche intégrée couplant aux questions cliniques une recherche biologique de qualité est le gage de progrès médicaux. Au moyen de ces avancées majeures, plus d'un cancer sur deux est dorénavant guéris (1).

Cependant, le cancer touche chaque année des milliers de personnes. En 2017, on estime à 400 000 le nombre de nouveaux cas de cancers et à 150 000 le nombre de décès en France. Parmi ces cancers, le cancer de la prostate (CaP) est le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme avec 50 430 nouveaux cas estimés en 2015 et occupe le troisième rang des décès par cancer avec 8512 décès estimés en 2015 (1)(2). Le CaP est un cancer hormonodépendant, son développement étant dépendant d'hormones : les androgènes, dont le principal est la testostérone (3)(4). Depuis la dernière décennie, la recherche a apporté des bénéfices considérables dans la prise en charge thérapeutique du CaP et, en particulier des formes métastatiques. Malgré l'apparition de nouvelles alternatives, il subsistait un besoin médical non couvert pour les cancers diagnostiqués au stade métastatique (mHSPC pour metastatic hormone sensitive prostate cancer). Ces formes du CaP, généralement agressives et de mauvais pronostic, représentent 10 à 15% des cas de CaP et sont responsables de 50% de la mortalité par ce cancer (5)(6). Historiquement, la thérapie de privation androgénique (ADT pour Androgen Deprivation Therapy), consistant en une inhibition de la synthèse de testostérone, était l'unique traitement de référence au stade métastatique de la maladie. Bien que la plupart des patients aient eu une réponse initiale à ce traitement, la majorité des hommes atteints de métastases évolue vers une forme résistante à la castration après environ un an (7). Au stade métastatique, le taux de survie est relativement faible étant de 29% à 5 ans (5). De récentes études ont démontré un bénéfice de survie significatif ainsi qu'un allongement du délai de progression, vers ces stades plus avancés chez les hommes diagnostiqués d'un cancer de la prostate métastatique, de nouvelles hormonothérapies associées à la privation androgénique. Ces données engendrent des changements majeurs dans la prise en charge de ces patients.

La lutte contre le cancer et l'amélioration de la prise en charge des malades est un combat quotidien. De nombreuses actions sont mises en œuvre chaque année par l'État, avec notamment les trois éditions du Plan Cancer, et par certaines grandes instances comme l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France ou l'Institut National du Cancer. En s'appuyant sur l'engagement de ces entités et les résultats positifs des récents travaux de recherche menés sur les patients atteints de cancers diagnostiqués au stade métastatique, de nouvelles études émergent. L'association des thérapies bénéfiques, pour ce stade ou d'autres stades de la maladie, et l'intérêt de nouvelles thérapies ciblées y sont évalués.

II. Le cancer de la prostate

A. Généralités sur la prostate

1. Anatomie de la prostate

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. De forme conique, elle comprend une base (partie supérieure) en rapport avec le col vésical et un apex (partie inférieure) reposant sur le plancher pelvien. Elle est située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum en arrière, au croisement des voies génitales et urinaires (8) (Figure 1).

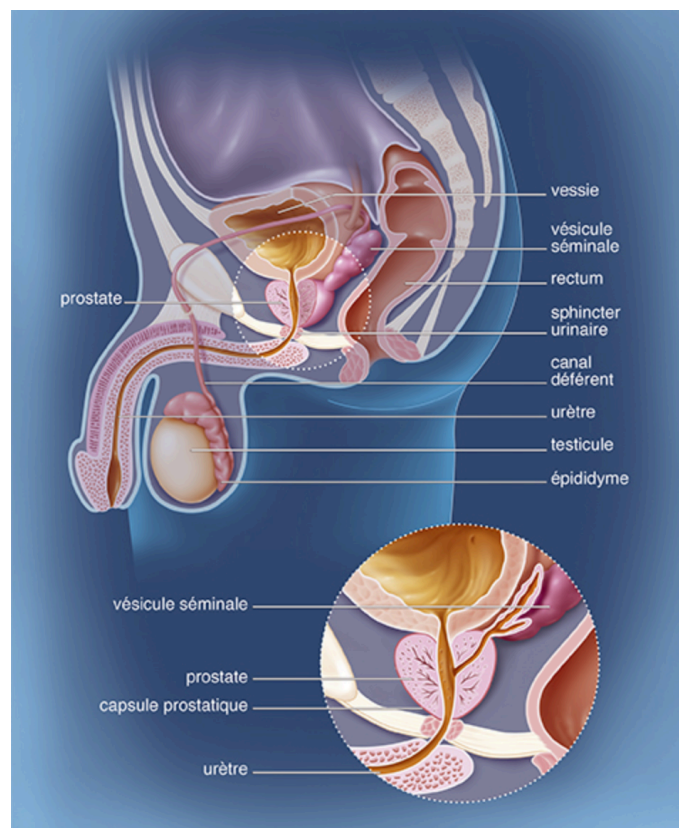


Figure 1 : Appareil urogénital masculin (9)

La glande prostatique se compose de trois lobes : deux lobes latéraux réunis en avant par un isthme et en arrière par le lobe médian ; et est entourée d'une pseudo-capsule fibromusculaire, la séparant du reste des autres organes du pelvis (10). Elle est longée de chaque côté par les nerfs érecteurs, ou encore appelés bandelettes neurovasculaires, qui sont indispensables à l'érection.

Cet organe est majoritairement constitué de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et de fibres musculaires lisses réparties en quatre zones (8) (Figure 2) :

- La zone de transition : elle entoure l'urètre prostatique proximal et est constituée de deux lobes représentant 5% de la masse glandulaire prostatique ;
- La zone centrale : située en arrière de la zone de transition, elle forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique ;
- La zone périphérique : entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique ;
- Le stroma fibro musculaire antérieur : situé en avant de l'urètre prostatique, il est complètement dépourvu de tissu glandulaire étant constitué de fibres musculaires lisses et striées.

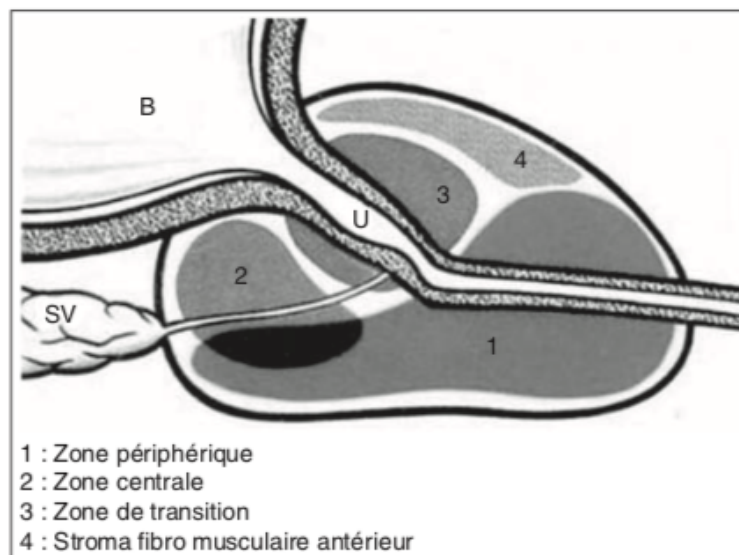


Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal (coupe sagittale) (8)

2. Fonction de la prostate

De par son tissu glandulaire, la prostate a un rôle important dans la synthèse et l'émission du liquide spermatique ou liquide séminal (8). Ce liquide, qui représente le tiers du volume du sperme, joue un rôle dans la survie, la maturation et la mobilité des spermatozoïdes (11). Ce sont les vésicules séminales, situées en arrière de la vessie, au-dessus de la prostate, qui produisent la majeure partie du liquide séminal. Au moment de l'éjaculation, les spermatozoïdes produits par les testicules, passent par les canaux déférents avant de se

mélanger au liquide séminal (12). De plus, par sa composante musculaire lisse, ses rapports étroits avec l'urètre, le col vésical, le sphincter urétral et les structures de maintien de la vessie, la prostate contribue plus indirectement au cycle miction-contenance (8) (Figure 1).

3. Les mécanismes de régulation hormonale de la prostate

La glande prostatique est androgéno-dépendante. Les androgènes (testostérone et ses métabolites actifs) sont impliqués dans le développement, la fonction et la pathologie de la glande prostatique (hypertrophie bénigne de la prostate et cancer) (13).

a) Les androgènes

Un androgène est une hormone stéroïdienne capable d'induire la différenciation et la maturation des organes reproducteurs masculins, de stimuler les caractères sexuels secondaires pour aboutir à un phénotype masculin normal et d'entraîner les modifications comportementales nécessaires au rôle de l'homme dans la reproduction. La testostérone est le principal androgène circulant (14).

Dans les conditions physiologiques et dans certaines tumeurs malignes, la prostate est sous la dépendance de deux facteurs de croissance : la testostérone et son métabolite réduit, la dihydrotestostérone. Les principaux rôles de la testostérone sont le maintien de la masse musculaire, le bon développement des os et du système cardiovasculaire, le maintien du nombre de globules rouges, de la spermatogenèse et du désir sexuel, tandis que la dihydrotestostérone régit principalement les processus à médiation intraprostatique par les androgènes (15).

La testostérone est produite, à partir d'un précurseur qu'est le cholestérol, de façon quasi-exclusive par les cellules de Leydig du testicule (plus de 95%) et en faible quantité par les glandes surrénales (environ 5%). La fonction principale des cellules de Leydig est la production d'androgènes, mais elles produisent également de l'IGF-1 et des facteurs de croissance qui interviennent dans la régulation du testicule.

Lors de la biosynthèse de la testostérone, le cholestérol est converti en prégnénolone et à partir de cette dernière, la testostérone est formée selon 2 voies (Figure 3) :

- La voie 4-ène (ou $\Delta 4$) : elle comprend la séquence progestérone, 17-hydroxy-progestérone et androstène-dione ;
- La voie 5-ène (ou $\Delta 5$) : elle comprend la séquence 17-hydroxypregnenolone, déhydroépi-androstérone (DHEA) et androstènediol.

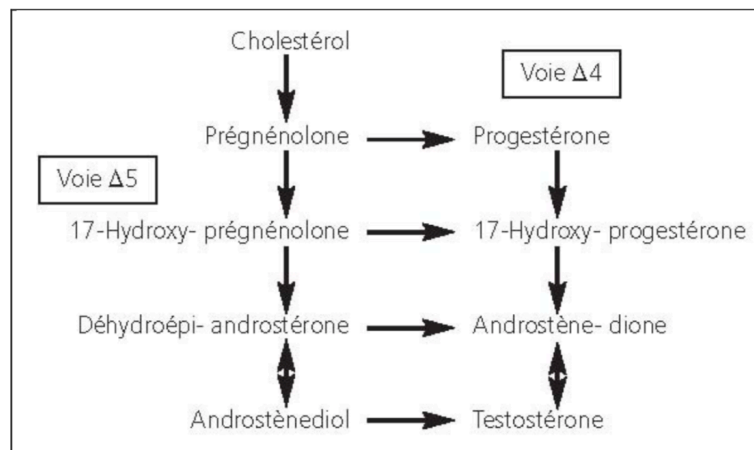


Figure 3 : Voie de biosynthèse de la testostérone (16)

Cette synthèse est effectuée dans les cellules de Leydig selon les 2 voies, mais la voie 5-ène est prépondérante. Outre la synthèse gonadique et surrénalienne, la testostérone peut être également formée à partir de ses précurseurs, androstènedione et DHEA, dans le foie et les tissus périphériques, notamment le tissu adipeux et les muscles (16).

Enfin, la testostérone circule dans le plasma sous 3 formes :

- Libre (2%) ;
- Liée à la protéine de transport des stéroïdes sexuels appelée TeBG (testosterone binding-globulin) ou SHBG (sex hormone binding globulin) (45-75%) ;
- Liée à l'albumine (30 à 55%).

Seules les formes libre et liée à l'albumine sont biodisponibles (14).

b) Mécanisme d'action des androgènes

La testostérone libre, après son passage transmembranaire, se fixe sur son récepteur des androgènes, qui est un récepteur nucléaire régulant l'expression génique.

Le récepteur des androgènes (AR) appartient à la super famille des récepteurs nucléaires. Il est largement distribué dans l'organisme mais se concentre principalement dans les organes sexuels (prostate, testicules, ovaires) (14). En l'absence de liaison de ligand, la protéine réside dans le cytoplasme et est liée à différentes molécules chaperon comme la Heat Shock Protein (HSP) (15). Lors de la liaison de la testostérone ou de la dihydrotestostérone au récepteur, cela entraîne des changements conformationnels et la dissociation du complexe androgène-récepteur au complexe HSP. Le récepteur migre alors dans le noyau pour se lier à des séquences spécifiques de l'ADN nucléaire et stimuler la transcription (Figure 4). Cette transcription est hautement régulée par des co-activateurs et co-répresseurs. Le gène androgéno-dépendant le plus connu, code pour le Prostate Specific Antigen (PSA), une sérine protéase trouvée dans le liquide séminal (15).

La testostérone peut agir directement sur le récepteur des androgènes comme dans les muscles ou agir par le biais de ses métabolites actifs (14).

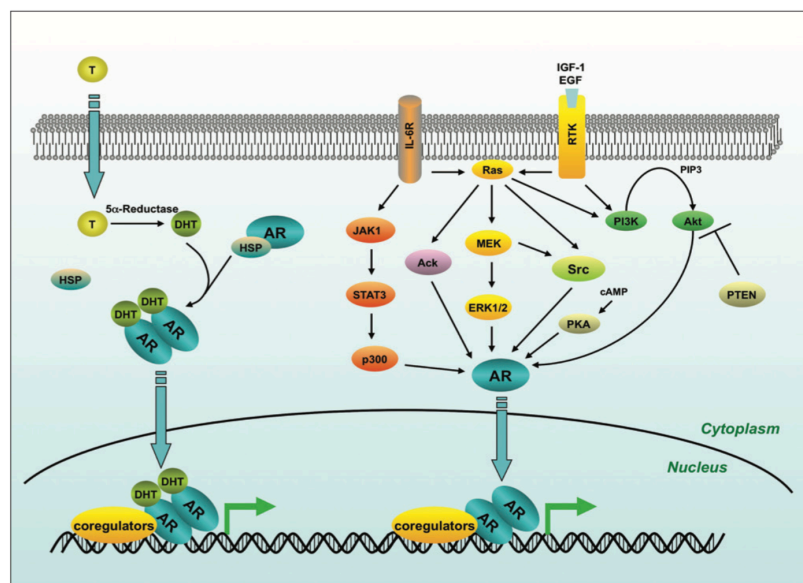


Figure 4 : Voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (17)

c) Régulation des androgènes

La régulation des androgènes fait intervenir une boucle de contrôle complexe équilibrant les actions stimulantes des sécrétions hypothalamiques et l'action frénatrice des stéroïdes sexuels.

Le taux d'androgène est principalement régulé par l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire de l'action de la LH (Luteinizing Hormone) sur les cellules de Leydig. En effet, les cellules neurosécrétoires de l'hypothalamus, qui siègent à la base du cerveau juste au-dessus

de l'hypophyse, secrètent la LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) ou GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone ou gonadoréline) et la CRH (Corticotropin Releasing Hormone) qui stimulent les cellules gonadotropes hypophysaires, situées au niveau de la partie antérieure de la glande pituitaire (antéhypophyse ou adénohypophyse). Les cellules gonadotropes sécrètent et libèrent en réaction la LH et l'ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone) dans le réseau veineux. La LH stimule la production de la testostérone par les testicules et l'ACTH stimule la synthèse de l'androsténédione et de la DHEA par les glandes surrénales. (14).

L'action frénatrice (feedback négatif) des stéroïdes sexuels sur la libération des gonadotrophines s'exerce au niveau hypothalamique et hypophysaire. La testostérone diminue l'expression de la sous-unité du gène de la LH, mais l'inhibition la plus importante est exercée par la testostérone et la dihydrotestostérone au niveau de l'hypothalamus en ralentissant le générateur de pulses hypothalamiques et donc la libération de LH (Figure 5).

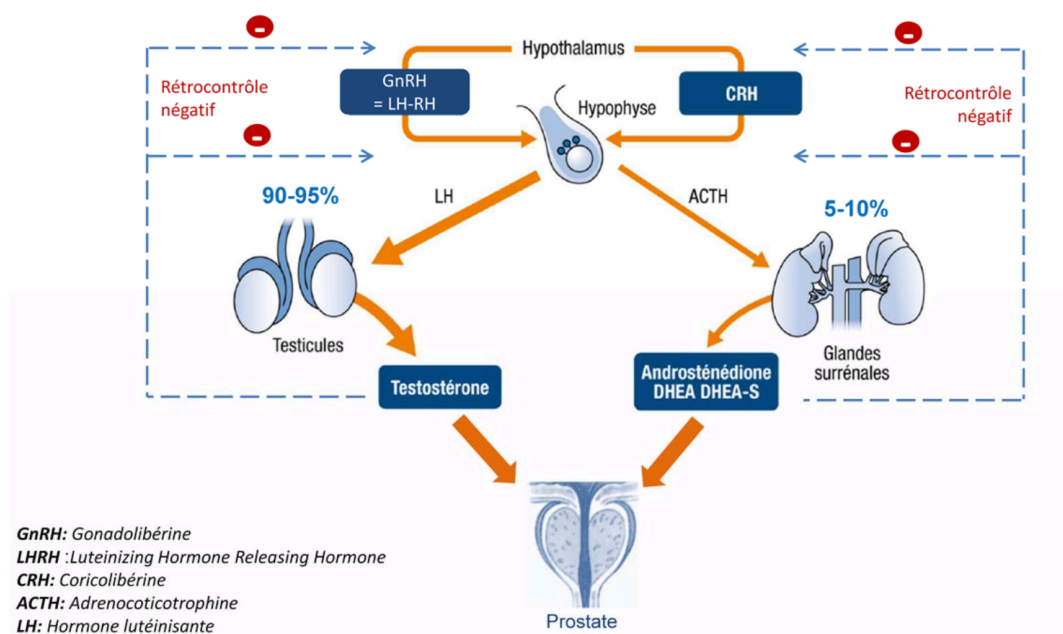


Figure 5 : Régulation et contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (18)

B. Physiopathologie du cancer de la prostate

1. Carcinogénèse

a) Altérations génétiques et épigénétiques

La carcinogénèse prostatique peut être due à l'acquisition d'anomalies dans la structure ou dans la fonction des gènes, sous l'influence de nombreux facteurs. Ces dernières entraînent des altérations au niveau de l'ADN telles que des mutations, des délétions ou des méthylations.

On distingue les altérations génétiques, liées à la séquence du gène (mutations, délétions, duplications) et transmissibles à travers les générations d'individus, des altérations épigénétiques affectant l'expression des gènes dans les cellules d'un même individu. Ces altérations épigénétiques modulent le niveau d'expression des gènes tout comme les altérations génétiques, mais elles sont beaucoup plus fréquentes et variées, et ont un impact très fort sur le phénotype du cancer car elles jouent sur le degré d'invasion, l'angiogenèse, la prolifération tumorale et donc la progression de la tumeur (19). Cependant, la transformation cellulaire cancéreuse résulte de multiples facteurs, principalement génétiques, mais aussi diététiques et environnementaux (13).

(i) Hyperméthylation et cancer de la prostate

Le changement du statut de méthylation de l'ADN (hypo- ou hyperméthylation) est l'altération épigénétique la plus fréquemment rencontrée dans les cancers, notamment dans celui de la prostate (19).

L'hyperméthylation est un événement précoce de la carcinogénèse, inactivant la transcription d'un grand nombre de gènes. Parmi eux figurent des gènes régulateurs de la progression tumorale (ou gène suppresseur de tumeur, par exemple *APC*), des gènes codant pour les récepteurs hormonaux (*RARβ2*), des gènes impliqués dans la prolifération et la croissance cellulaires (*RASSF1A*), ainsi que des gènes favorisant la réparation de l'ADN (*GSTP1*). L'hyperméthylation inappropriée des gènes pourrait être liée au vieillissement (Figure 6) (19).

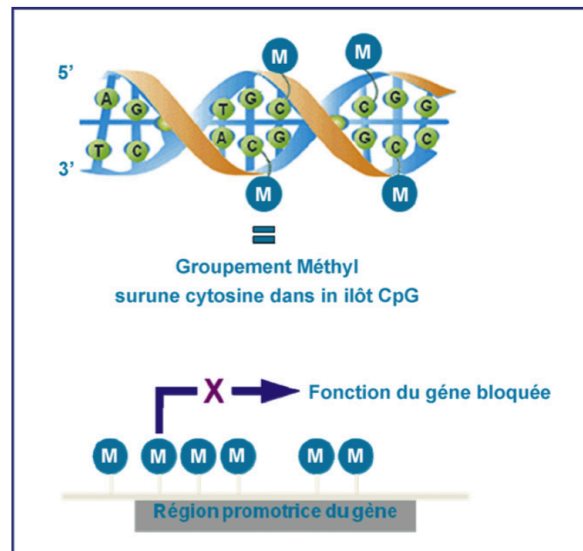


Figure 6 : Mécanisme de régulation d'un gène par hyperméthylation (19)

(ii) Gènes de fusion et cancer de la prostate

La mise en évidence de gènes de fusion, notamment dans le CaP, est une avancée majeure dans la connaissance biologique de ces tumeurs. Les réarrangements de gènes observés sont généralement de deux types (20) :

- Des éléments promoteurs ou « *enhancers* » sont situés de façon anormale près d'un proto-oncogène entraînant l'expression d'une protéine oncogénique ;
- La fusion de gènes génère une activité nouvelle ou altérée.

Le variant le plus habituel implique deux gènes situés sur le chromosome 21 : TMPRSS2 et ERG. Le gène TMPRSS2 code pour une sérine protéase (sérine protéase transmembranaire 2) fortement exprimée à la fois dans les cellules prostatiques normales et cancéreuses. Possédant dans ses promoteurs des séquences androgéno-dépendantes, son expression est régulée par les androgènes. Les gènes de la famille ETS (ERG, ETV1, ETV4) codent pour des facteurs de transcription intervenant dans les voies de signalisation régulant la croissance cellulaire, la différenciation, la cancérogenèse. La fusion TMPRSS2-ERG est responsable, sous l'influence d'une stimulation androgénique, de la surexpression de facteurs de transcription ERG et a pour conséquence une perturbation de l'expression de leurs gènes cibles. L'activation d'ERG par la fusion avec TMPRSS2 pourrait conduire à une surexpression d'histone déacétylase 1 (HDAC1), une reprogrammation épigénétique, une signalisation de WNT, une « downregulation » des voies de l'apoptose ainsi qu'une induction de la transition épithélio-mésenchymateuse (Figure 7).

L'existence de fusion TMPRSS2–ETS est retrouvée dans plus de 50 % des cancers de la prostate (21).

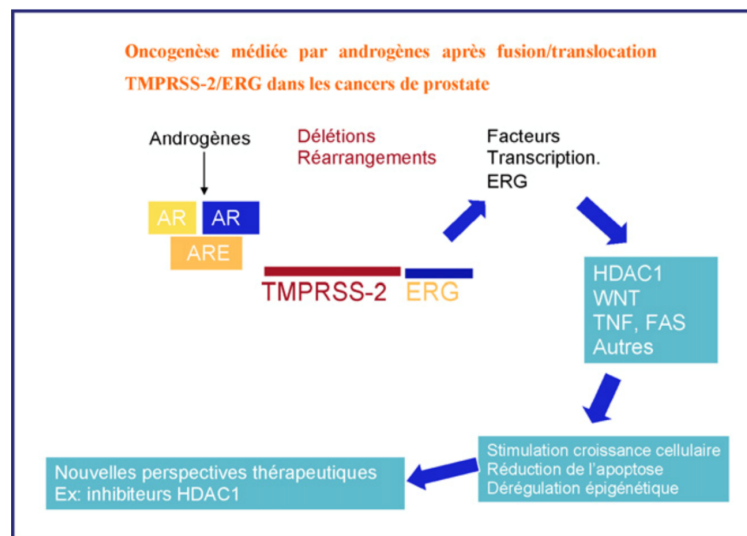


Figure 7 : Oncogénèse médiée par les androgènes après fusion/translocation TMPRSS2/ERG (20)

b) Le rôle du cholestérol

Le cholestérol possède un rôle fondamental dans la prolifération cellulaire, notamment par son rôle de maintien de l'intégrité structurale des membranes cellulaires et d'acteur dans la transduction du signal. Des taux de cholestérol élevés et une croissance cellulaire incontrôlée, à savoir le cancer, ont donc rapidement été corrélés. Cette corrélation a été prouvée dans le cancer de la prostate par des études cas-témoin montrant que les hommes ayant un taux de cholestérol élevé présentent un risque accru de cancer de la prostate (22).

En conséquence, une réduction du taux de cholestérol intracellulaire pourrait inhiber la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate et induire une apoptose spécifique de la tumeur. Cependant, aucune étude clinique n'a encore prouvé qu'un abaissement du cholestérol plasmatique, par des médicaments hypocholestérolémiants tels que les statines, a un impact sur le taux de cholestérol intracellulaire, et un effet inhibiteur direct sur la stéroïdogénèse (15). Pour autant, une multitude d'études précliniques montrent que les statines inhibent directement le développement et la progression du cancer de la prostate dans des modèles in vitro (lignées cellulaires) et in vivo (études précliniques chez les rongeurs). Il existe donc un intérêt de poursuivre la recherche fondamentale dans cette population (23).

2. Développement tumoral

Le cancer de la prostate (CaP) se distingue des autres cancers étant parfois d'évolution très lente, la période de latence dépourvue de symptômes pouvant s'étendre sur une dizaine d'année (24). Ils sont pour plus de 90% d'entre eux des adénocarcinomes acinaires, développés à partir des cellules épithéliales des acini prostatiques.

Les cellules cancéreuses du CaP et les cellules prostatiques normales possèdent une caractéristique commune : leur développement et leur multiplication se font sous la dépendance des androgènes (3). Un cancer dont la croissance est stimulée par les hormones est dit hormonodépendant (4).

On distingue plusieurs phases évolutives du cancer de la prostate (Figure 8) :

- Lésions pré-cancéreuses (néoplasie intra-épithéliale prostatique, ou PIN HG).
- Le cancer de la prostate cliniquement localisé :
 - o Dans la première phase, les cellules cancéreuses restent limitées à la prostate, sans dépasser la capsule prostatique ;
 - o Au stade de cancer localement avancé, les cellules cancéreuses dépassent la capsule prostatique et infiltrent le tissu adipeux péri-prostatique entourant la glande ;
- Cancer métastatique avec une localisation préférentielle dans les ganglions lymphatiques pelviens et les os ; les métastases sont des tumeurs formées à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré dans une autre partie du corps où elles se sont installées ;
- Cancer résistant à la castration (CRPC pour Castration Resistant Prostate Cancer) : récidive après traitement hormonal de première génération.

Le CaP possède un potentiel d'agressivité très hétérogène : certaines tumeurs évoluent de façon indolente (Figure 8 : flèche verte) alors que d'autres ont un risque de progression élevé (Figure 8 : flèche rouge). Les CaP indolents sont des cancers bien différenciés avec une progression lente. A l'inverse, les CaP avec un potentiel d'agressivité marqué sont fréquemment peu différenciés, avec des cellules tumorales qui franchissent la capsule et infiltrent le tissu adipeux périprostatique.

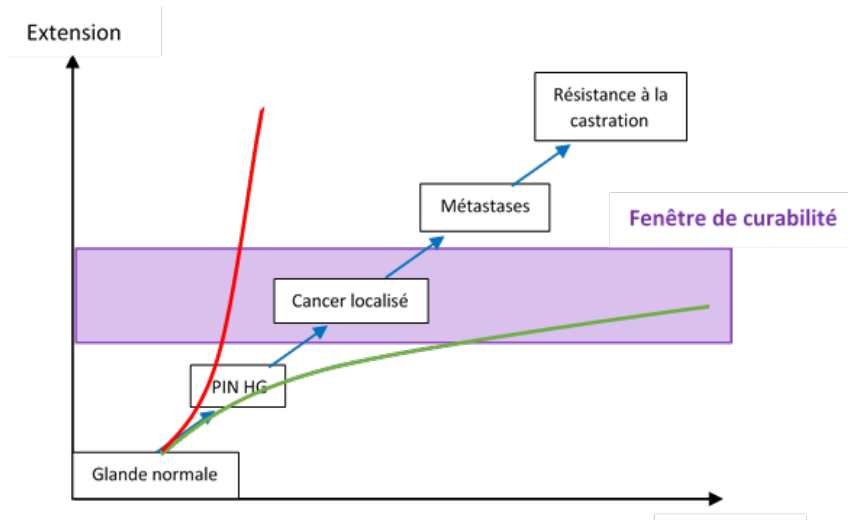


Figure 8 : Histoire naturelle du cancer de la prostate (25)

Ces différentes phases évolutives peuvent être regroupées selon le caractère métastatique et la récurrence après traitement hormonal de première génération. Cette classification permet de distinguer différentes formes de cancer métastatique que sont (Figure 9) (26)(5)(24) :

- Le mHSPC (metastatic hormone sensitive prostate cancer) : forme de cancer sensible à la castration médicale, on parle de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible ; la lettre « m » symbolise le caractère métastatique de la maladie, qui peut être nouvellement diagnostiqué ou ayant progressé après une maladie localisée.
- Le mCRPC (metastatic castration resistant prostate cancer) : lors d'une récurrence après traitement hormonal de première génération, on parle de cancer métastatique résistant à la castration.

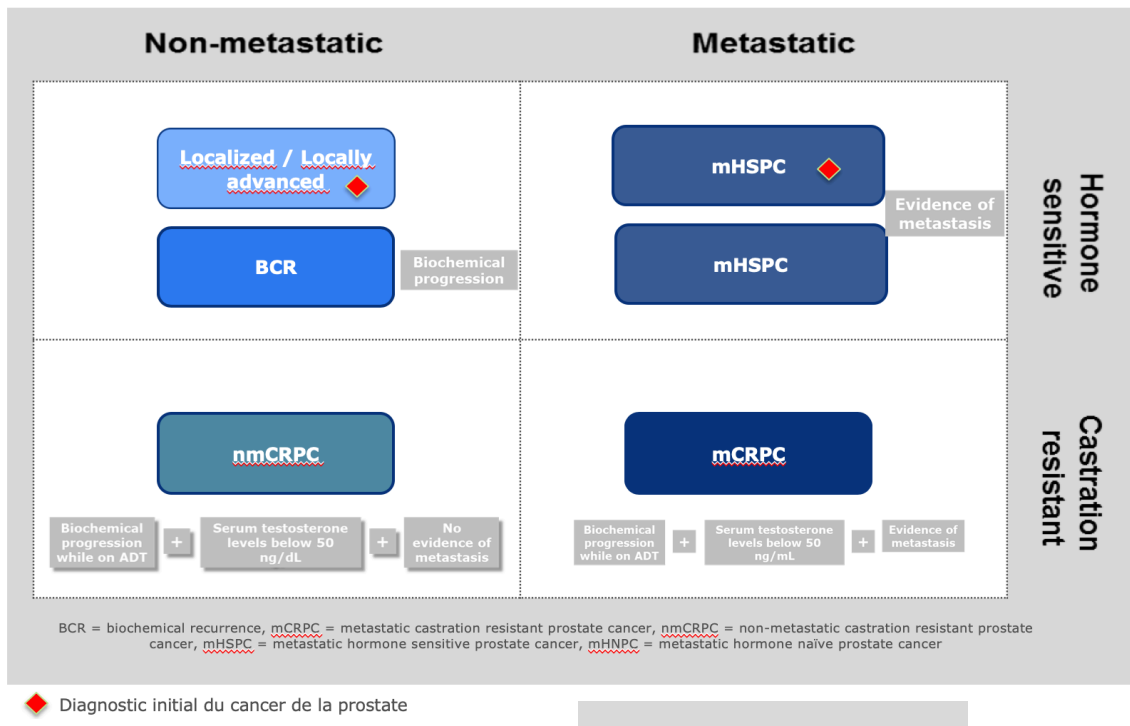


Figure 9 : Classification des formes de cancer de la prostate selon la présence ou non de métastase et la présence ou non d'une résistance à la castration (26)(5)(24)

C. Épidémiologie descriptive et analytique

1. Incidence

Le CaP est le cancer le plus fréquent chez l'homme. En 2015, on estime à 50 430 le nombre de nouveaux cas de CaP diagnostiqués en France et le taux d'incidence standardisé Monde était de 81,5 cas/100 000 personnes-années. Maladie présente chez l'homme âgé, ce cancer est rare chez les moins de 50 ans. Son incidence atteint un maximum chez les personnes entre 70 et 74 ans et décroît ensuite. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 70 ans (26). La majorité des patients (85% des cas) est diagnostiquée à un stade précoce de la maladie, c'est-à-dire au stade « localisé » (la tumeur ne s'étend pas au-delà de la capsule prostatique) (24).

Entre les années 1990 et 2005, le taux d'incidence du CaP standardisé sur la population mondiale a fortement augmenté, passant de 47,2 pour 100 000 en 1990 à 81,8 en 2000 et 130,7 en 2005. Cette tendance était principalement due au vieillissement de la population, à l'amélioration des outils diagnostiques conduisant à un diagnostic massif de ce cancer (27).

Après 2005, la tendance a été contraire, une baisse très nette est observée. Cette décroissance peut être liée à plusieurs phénomènes : épidémiologique, provenant du fait qu'après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalents ont déjà été diagnostiqués ; social, résultant la prise de conscience d'un risque de surdiagnostic et de surtraitement ; diagnostic, dû aux nouvelles techniques d'imagerie (2) (28).

Par ailleurs, des études transversales réalisées entre 2001 et 2008, montrent que la proportion de tumeurs diagnostiquées en l'absence de signe clinique est passée de 26,8 à 45,3%. Dans le même temps, la proportion de cas diagnostiqués à un stade évolué a diminué de 21,7 à 11,3% (29).

2. Mortalité

Le CaP est la troisième cause de décès par tumeurs solides chez l'homme avec 8512 décès estimés en 2015 et un taux d'incidence standardisé au niveau mondial de 8,9 pour 100 000. Le taux de mortalité augmente avec l'âge et plus des trois quarts des décès surviennent après 75 ans, avec un âge médian de 83 ans (26).

Contrairement à l'évolution de l'incidence, la mortalité décroît de façon constante depuis 1990. Le taux standardisé sur la population mondiale est passé de 18,1 pour 100 000 au début des années 1990 à 8,9 en 2015. Cette baisse de mortalité s'observe dans toutes les tranches d'âge et est légèrement plus importante chez les personnes âgées (28). Cette diminution est attribuée à deux facteurs : la pratique d'une détection précoce permettant de diagnostiquer les cancers dans leur fenêtre de curabilité et dans des présentations de bon pronostic et, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique (notamment des formes métastatiques résistantes à la castration) (26).

3. Survie

En France, 9 personnes sur 10 (94%) diagnostiquées pour un CaP survivent à ce cancer après 5 ans et 8 personnes sur 10 (80%) après 10 ans (2). Depuis les années 1990, la survie des patients atteints d'un CaP a considérablement augmenté. La survie observée et nette à 5 ans sont passées, respectivement, de 53% et 72% en 1989-1993 à 81% et 94% dans la période 2005-2010 (Tableau 1). La survie nette est définie comme la survie qui serait appréciée si la seule cause de décès possible était le CaP (30).

	Survie à 1 an		Survie à 5 ans		Survie à 10 ans	
	Observée	Nette	Observée	Nette	Observée	Nette
1989-1993	86% [85-87]	91% [91-92]	53% [52-54]	72% [70-73]	30% [29-31]	56% [53-59]
1994-1998	90% [89-90]	94% [94-95]	62% [61-63]	79% [78-81]	41% [40-42]	67% [65-69]
1999-2004	94% [93-94]	97% [97-98]	74% [73-75]	90% [89-91]	55% [54-56]	84% [83-85]
2005-2010	96% [95-96]	98% [98-99]	81% [81-82]	94% [94-95]	ND	ND

Tableau 1 : Survie observée et nette (%) à 1, 5 et 10 ans par période de diagnostic [IC à 95%] (29)

Ce taux de survie diffère selon l'étendue de la maladie lors du diagnostic initial. En effet, les personnes diagnostiquées à un stade précoce de leur cancer présentent un pronostic de survie globale favorable avec une survie à 5 ans de près de 100% (31). En comparaison, les cancers diagnostiqués au stade métastatique (10 à 15% des cas de CaP) ont un taux de survie à 5 ans très faible étant de 29% (5).

4. Facteurs de risque

Un facteur de risque est défini comme tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme (32).

Les facteurs de risque du CaP sont :

- L'âge : le CaP est exceptionnel avant l'âge de 45 ans ; un diagnostic sur cinq est posé entre 70 et 74 ans (11) ; L'incidence du CaP augmente avec l'âge : très rare avant 50 ans, plus de 70% des CaP sont diagnostiqués chez les hommes de 75 ans et plus (33) ;
- L'origine ethnique afro-antillaise : en accord avec les origines africaines de la majorité de la population, il est unanimement reconnu que les populations d'ascendance africaine subsaharienne sont plus à risque de développer un CaP que les populations caucasiennes ou asiatiques (34) ;
- Les facteurs de prédisposition génétique :
 - Héritéité monogénique ou forme héréditaire (5% des cas) : cette forme de prédisposition est rare et se caractérise par un âge de survenue précoce et une grande agressivité. Elle répond à des critères établis de longue date, devant être recherchés systématiquement à l'interrogatoire ; s'il existe au moins 3 cas de CaP chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du second degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel) ou alors s'il y a au moins 2 cas de CaP qui ont été diagnostiqués

avant l'âge de 55 ans. Les gènes en cause sont le plus souvent BRCA2 (et BRCA1) et HOXB13 (variant G84E), bien que d'autres gènes aient pu être incriminés de façon isolée (ATM, BRIP1, MUTYH, PALB2, FLII, MSH2, MSH6 et PMS2) (26) ;

- Hérité polygénique (95% des cas) : elle correspond à une combinaison défavorable issue du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère. Cette combinaison de facteurs génétiques interfère avec des facteurs environnementaux (pollution, alimentation...) (35) ;
- L'obésité : certaines études ont démontré que les personnes en surpoids ont un risque accru de développer un CaP. En effet, les indicateurs anthropométriques évaluant l'obésité abdominale (le tour de taille et le rapport taille/hanche) étaient associés à un risque plus élevé de diagnostic de CaP et plus particulièrement chez les patients avec un cancer de forme avancée (36).

5. Dépistage : diagnostic individuel précoce

L'objectif du dépistage du CaP est la détection de la maladie à un stade précoce où celle-ci peut être guérie. À la différence des cancers du sein et du côlon qui font l'objet d'un dépistage de masse, le dépistage du CaP est dit individuel et cible deux populations (Tableau 2) :

- Les hommes âgés de 50 à 75 ans, c'est-à-dire ceux dont l'espérance de vie est supérieure à dix ans qui bénéficieraient du traitement d'un cancer détecté tôt ;
- Les hommes à partir de 45 ans, avec présence de facteurs de risque.

Le dépistage du CaP consiste en un dosage du PSA ou antigène spécifique de la prostate, une molécule sécrétée exclusivement par la prostate (37). A ce jour, aucune étude n'a établi de bénéfice de ce dépistage pour l'état de santé globale de la population dépistée. En revanche, il a prouvé sa capacité à diminuer la mortalité spécifique de la maladie. La majorité des recommandations nationales et internationales (Institut national du cancer, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés et Haute Autorité de Santé) propose d'informer de façon éclairée les hommes avant de leur prescrire un dosage du PSA. Cette information doit porter sur les bénéfices, les incertitudes et les effets secondaires de la détection précoce et doit permettre une décision partagée (26).

Procédure s'adressant exclusivement aux hommes en **bon état fonctionnel** et à la **probabilité de survie prolongée**.
Procédure précédée d'une information non ambiguë indispensable.
Procédure reposant sur la **recherche de facteurs de risque** (familiaux et ethniques), le **toucher rectal** et le dosage du **PSA**.
Procédure **initiée à 50 ans** en absence de facteur de risque, à **45 ans en cas de facteur de risque** familial ou ethnique.
Procédure **interrompue à 75 ans** généralement.
Procédure à répéter probablement **tous les 2 ans en cas de facteur de risque**, mais intervalle optimal encore non établi (pas de nécessité de répéter la procédure annuellement sauf exception).
Procédure nécessitant une **évaluation**.

Tableau 2 : Les points clés de la stratégie de la détection précoce du cancer de la prostate (26)

III. Diagnostic du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible et bilan initial

A. Définition

1. Histoire de la maladie

La majorité des patients (85% des cas) est diagnostiquée à un stade précoce de leur cancer de prostate, stade « localisé », et présente alors un pronostic de survie globale favorable avec une survie à 5 ans de près de 100% (24)(31). Cependant, 10 à 15% des patients sont diagnostiqués au stade métastatique du cancer (5).

La découverte d'une maladie métastatique lors du diagnostic initial signifie que le patient n'a jamais été traité par suppression androgénique (ADT), le standard de traitement à ce stade de la maladie. Cependant, il se peut que le patient soit diagnostiqué à la suite d'une évolution après traitement local (radiothérapie ou chirurgie). Ces patients ont un historique de traitement par ADT adjuvant à un traitement local et y sont restés sensibles. La tumeur étant toujours sensible au taux de testostérone plasmatique, on parle alors de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC pour « metastatic hormone sensitive prostate cancer ») (Figure 10). Même si le cancer de la prostate est sensible à l'hormonothérapie conventionnelle, celle-ci ne supprime pas totalement la production résiduelle de testostérone. L'apparition d'une résistance à la castration médicamenteuse est inévitable quelle que soit la forme de CaP et survient dans les 12 à 14 mois sous ADT seule. Le mHSPC touche environ 13 500 patients et la médiane de survie varie entre 13 et 75 mois (5)(26)(38).

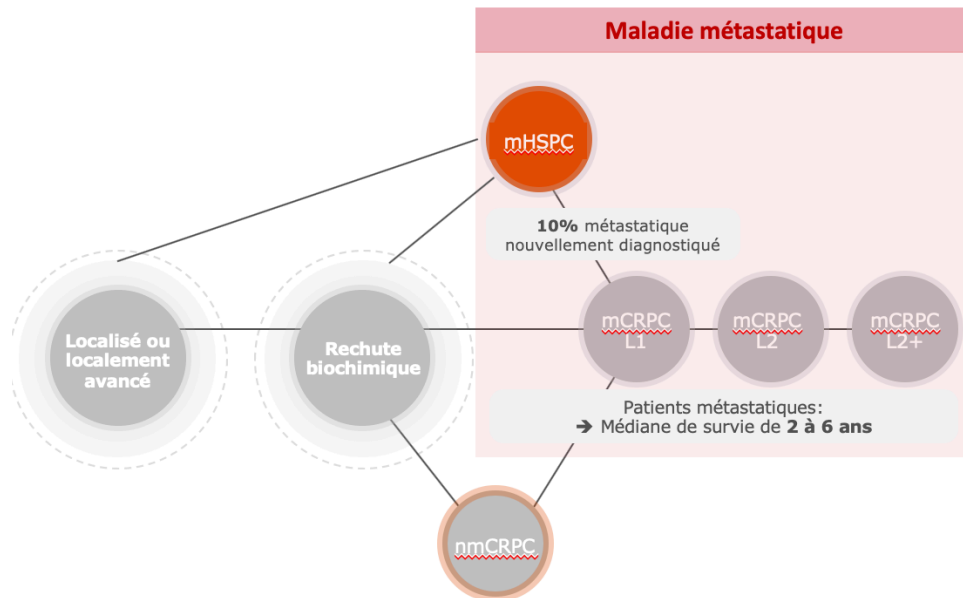


Figure 10 : Les différents stades du cancer de la prostate et leur évolution (5)

2. Distinction entre les formes initiales et récidivantes

Le mHSPC est une forme de cancer sensible à la castration médicale. Il peut correspondre à deux formes bien distinctes (39) (40) (41):

- La forme initiale de la maladie dite « synchrone » (Figure 11) : on parle de cancer de novo métastatique ou métastatique d'emblée ; ces personnes nouvellement diagnostiquées n'ont pas d'antécédents de traitement par ADT en situation adjuvante. Cette forme représente plus de la moitié (56%) des patients diagnostiqués au stade métastatique, nouvellement diagnostiqué ou ayant progressé après une maladie localisée. La survie globale et le temps jusqu'au stade de cancer résistant à la castration (CRPC), sont respectivement de 43,2 mois et de 12,2 mois.

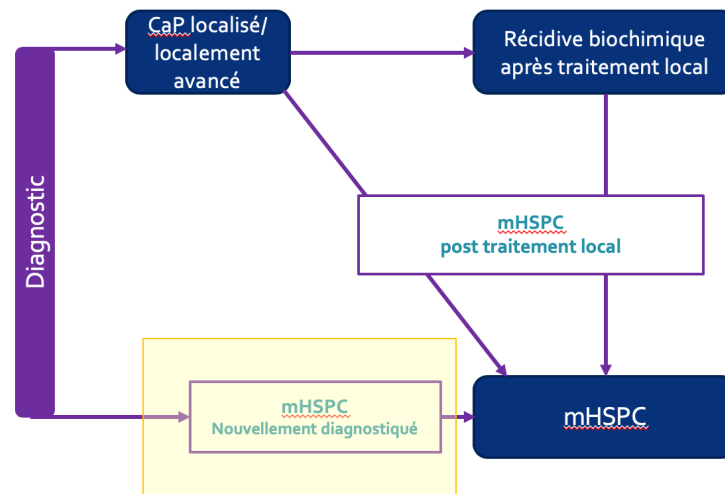


Figure 11 : Contexte du diagnostic du cancer métastatique d'emblée (39) (40)

- La forme correspondant à une évolution après traitement local dite « métachrone » (Figure 12) : ces patients ont un historique de traitement par ADT adjuvant à un traitement local (radiothérapie ou chirurgie) et y sont restés sensibles. Pour la distinguer des formes de novo métastatiques, on parle de formes récidivantes ou mHSPC « progresseur ». Ces formes sont moins à risque de décès ou de progression, la survie globale et le temps jusqu'au stade CRPC étant respectivement de 92,4 mois et de 25,6 mois.

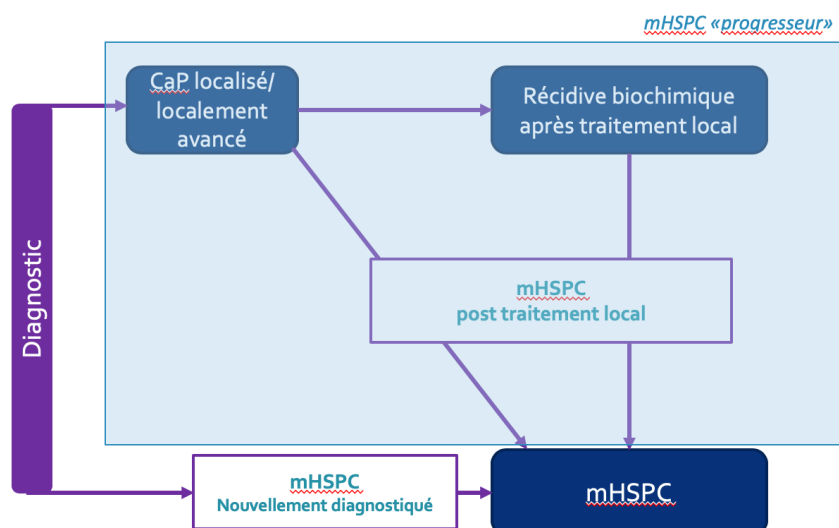


Figure 12 : Contexte du diagnostic des formes récidivantes (38) (40)

3. Des facteurs identifiés de haut risque de progression

Ces formes de CaP métastatiques sont généralement agressives, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses et lymphatiques. Le CaP a un fort tropisme osseux, les sites les plus fréquents de métastases sont les os (90%), les poumons (46%), le foie (25%) et les glandes surrénales (13%). A ce stade, le pronostic de survie est très défavorable avec un taux de survie à 5 ans de 29% (5). Pour la majorité des patients, le décès survient dans les 3 à 6 ans en fonction de l'agressivité de la maladie et de ses facteurs pronostiques. La survie médiane du mHSPC peut varier entre 13 et 75 mois selon plusieurs facteurs, tels que (5) :

- Le score de Gleason, caractérisant le degré de différenciation de la tumeur ;
- Le nombre et la localisation de métastases osseuses ;
- La présence de métastases viscérales ;
- Le taux de PSA initial ou l'âge.

Compte-tenu du cumul de plusieurs facteurs de risque, ces patients diagnostiqués au stade métastatique à haut risque de progression sont un groupe de patients présentant un pronostic particulièrement péjoratif. Les 10% de cancers de la prostate nouvellement diagnostiqués au stade métastatique sont responsables de 50% de la mortalité par ce cancer (42).

B. Circonstances de découverte

Le plus souvent, le CaP connaît une évolution lente sans signe clinique ni symptôme pendant plusieurs années. Le diagnostic se fait alors lorsque le patient est asymptomatique, sur un toucher rectal ou un dosage du PSA (marqueur sanguin protéique sécrété par la prostate).

La présence de certains symptômes d'ordre fonctionnel doit faire évoquer un CaP métastatique (42)(5) :

- Des troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, signe d'un envahissement trigonal par la tumeur ;
- Une altération de l'état général ;
- Des douleurs osseuses, du fait du tropisme osseux de la maladie, et conséquences de la destruction de l'os par des métastases. Ces métastases peuvent aussi provoquer une compression médullaire, voire des fractures.

Plus rarement, on retrouve une hématurie et des signes neurologiques (paresthésie, déficit musculaire des membres inférieurs) faisant évoquer une compression médullaire ou un syndrome de la « queue-de-cheval » par des métastases rachidiennes constituant une urgence thérapeutique.

C. Démarche diagnostique

Aujourd'hui, le diagnostic et la prise en charge du CaP sont réalisés par une équipe de professionnels de santé pluridisciplinaire. L'urologue représente aujourd'hui le principal point d'entrée pour le patient. Cependant pour établir un diagnostic, il doit s'appuyer sur d'autres compétences comme la radiologie, l'oncologie, l'anatomo-pathologie et la génétique. Au vu de l'hétérogénéité de la maladie, chaque patient est pris en considération individuellement et nécessite une prise en charge particulière.

La première étape du diagnostic du CaP est un examen clinique complet comprenant l'évaluation des symptômes évocateurs d'une maladie avancée, une consultation d'oncogénétique afin de déterminer la présence d'antécédents familiaux de CaP ou d'autres facteurs de risque et (26).

1. Examen clinique : le toucher rectal

Devant les symptômes évocateurs d'un CaP, un toucher rectal (TR) est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total. Le TR est un examen clinique réalisable en consultation et indolore, qui a pour but d'examiner l'aspect de la prostate. Il permet de palper la partie postérieure de la prostate, en contact avec le rectum, et ainsi d'apprécier le volume et la consistance de la glande prostatique. Un TR suspect se traduit par la présence d'une induration, c'est-à-dire une zone ferme, dure ou un nodule. On le diffère de l'adénome de la prostate (hypertrophie bénigne) qui se caractérise par une prostate lisse, souple et régulière (43). Un examen suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA.

2. Le dosage du PSA total sérique

Le dosage du PSA (Prostate Specific Antigen) total sérique est un examen ayant pour objectif de doser le PSA, une molécule sécrétée exclusivement par la prostate et présente dans le sperme où elle a un rôle dans la liquéfaction du coagulum séminal. Elle est présente dans le sang à la concentration de l'ordre du ng/mL. Le PSA est un marqueur tumoral, utilisé dans toutes les étapes de la prise en charge du CaP : dépistage, diagnostic, suivi post-traitement, diagnostic de récurrence (37).

La majorité du PSA sérique total (environ 70%) circule sous forme liée aux protéines du sang et le reste se trouve sous forme libre (environ 30%). Les tests permettent, soit le dosage du PSA total, soit uniquement le dosage de ses fractions libres (PSA libre) ou liées (PSA complexé). Cependant, seul le PSA total doit être dosé dans le cadre du dépistage du CaP (37).

Pour le diagnostic du CaP, la valeur seuil du PSA la plus souvent utilisée est 4 ng/mL. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/mL, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. Un PSA supérieur à 30 ng/mL est le signe d'un CaP localement avancé avec une forte probabilité de métastases ganglionnaires locorégionales. Un taux de PSA supérieur à 100 ng/mL est le marqueur d'un CaP avancé localement et à distance, avec de très probables métastases osseuses.

Par ailleurs, ce dosage peut être utilisé dans d'autres circonstances comme après réalisation d'une première série de biopsies de la prostate où la densité du PSA (PSA/volume échographique de la prostate) peut aider au diagnostic. Des méthodes de mesure de la cinétique du PSA peuvent également être utilisées en tant que facteur pronostic de survie après radiothérapie (37) :

- La vitesse du PSA : exprimée en ng/mL par an, elle correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps ;
- Le temps de doublement du PSA : exprimé en mois, il décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA).

Cependant, un certain nombre de situations non cancéreuses peut faire augmenter ce taux de PSA, de façon transitoire comme une infection de la prostate ou de façon définitive comme l'adénome de la prostate (puisque le nombre de cellules prostatiques est augmenté) (43).

On suspecte un CaP en cas de toucher rectal anormal (nodule induré, blindage pelvien) et/ou d'élévation du taux de PSA sérique total > 4 ng/mL. Cependant, l'examen clinique peut permettre de diagnostiquer des formes agressives de CaP à PSA « normal » (< 4 ng/mL). Dans le cadre d'un diagnostic précoce, ces deux outils cliniques doivent impérativement être utilisés de concert (37).

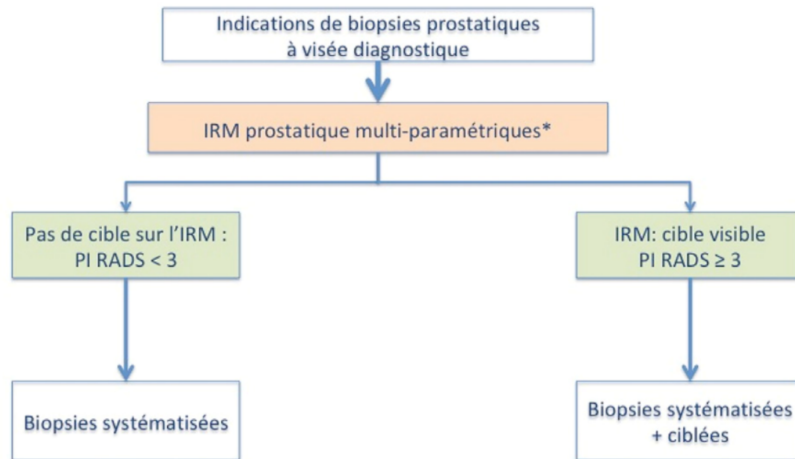
D. Confirmation du diagnostic : les biopsies de la prostate

Après obtention d'un toucher rectal suspect et/ou d'un PSA anormal, le diagnostic positif repose sur l'analyse histologique de tissus prostatiques. Les résultats anatomo-pathologiques rendent compte de la présence ou non de cellules cancéreuses, du type histologique, de l'extension et du score de Gleason (27). Afin de pratiquer cette analyse histologique, des fragments de la glande sont prélevés par l'intermédiaire de biopsies de prostate. La biopsie se trouve actuellement au centre du processus de décision thérapeutique du CaP, car outre l'affirmation du diagnostic elle va également donner des éléments de pronostic, en précisant l'étendue et la localisation de l'atteinte prostatique et éventuellement des tissus péri-prostatiques (44).

1. Modalité de réalisation des biopsies

Avant réalisation de la première série de biopsie, une IRM prostatique multi-paramétriques (IRM mp) est recommandée (Figure 13). Elle permet d'augmenter le taux de détection des cancers cliniquement significatifs. Deux situations peuvent alors se présenter (26) :

- En cas d'IRM normale : devant une suspicion de cancer, les biopsies restent indiquées ;
- En cas d'IRM positive : des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées.



* Sauf patient ne relevant pas d'un traitement curatif

Figure 13 : Stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif (26)

2. Préparation du patient avant la biopsie

La biopsie présente deux risques principaux : un risque infectieux et un risque hémorragique. Une antibioprophylaxie est donc indispensable avant réalisation de la biopsie afin de diminuer le risque infectieux. D'autre part, un bilan de coagulation est recommandé en cas de facteur de risque hémorragique connu et en cas de doute ou d'impossibilité d'un interrogatoire ciblé. En l'absence de facteur de risque hémorragique connu, il n'est pas nécessaire de réaliser des examens complémentaires, un interrogatoire suffit (44).

3. Déroulement de l'examen

Généralement, les biopsies sont réalisées sous anesthésie locale à l'aide d'une sonde échographique endo-rectale (Figure 14). Dans cette sonde se trouve un guide au sein duquel passe une petite aiguille qui va permettre de réaliser le prélèvement, en s'aidant de l'imagerie échographique (45).

En cas de lésions suspectes à l'IRM mp, la réalisation de la biopsie s'effectue soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM-échographie. On parle de biopsies ciblées.

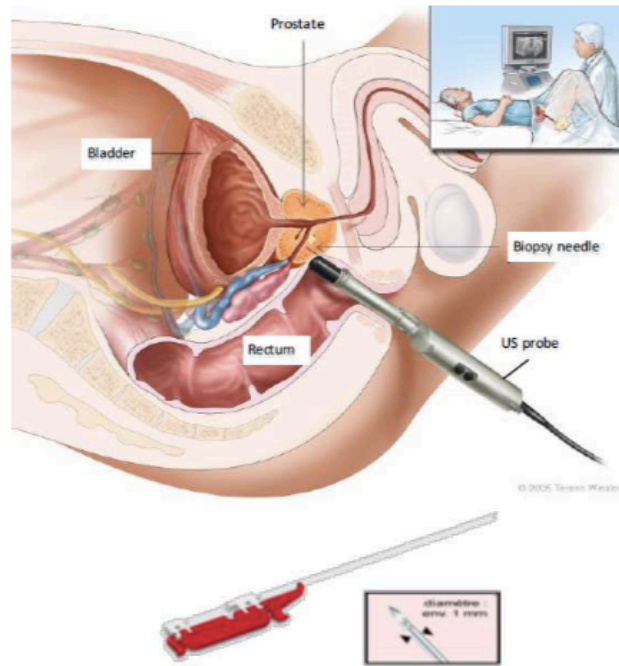


Figure 14 : Schéma de biopsie de prostate (45)

Lors d'une 1^{ère} série de biopsies prostatiques, le nombre et la localisation des prélèvements sont généralement systématisés. Le schéma standard est de 12 prélèvements au total (Figure 15), répartis au sein de la zone périphérique de la glande prostatique. Une 2^{ème} série de biopsies prostatiques sera réalisée en cas de suspicion persistante de CaP après une première série de biopsies négative (26).

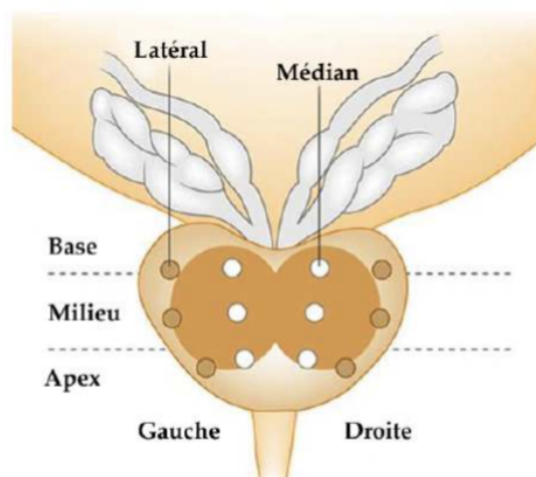


Figure 15 : Échantillonnage de la prostate avec 12 biopsies (45)

4. Score de Gleason

Après réalisation de chaque biopsie prostatique, les échantillons prélevés sont analysés et permettent d'obtenir un score histopronostic : le score de Gleason. Il est le principal facteur pronostic du CaP.

Ce score est fondé sur trois règles (46) :

- Au sein d'une même prostate, il peut exister plusieurs populations tumorales ;
- Ces populations tumorales peuvent être de grade différent ;
- Plus l'architecture de la glande est détruite, plus le pronostic est mauvais.

Le tissu prostatique peut être gradé de 1 à 5 (Figure 16) : le grade 1 est pratiquement identique à la glande normale et ne se distingue que par des modifications cellulaires, le grade 3 est caractérisé par l'apparition de petites glandes presque jointives, le grade 5 correspond à une destruction complète des glandes avec la présence uniquement d'amas cellulaires tumoraux (46).

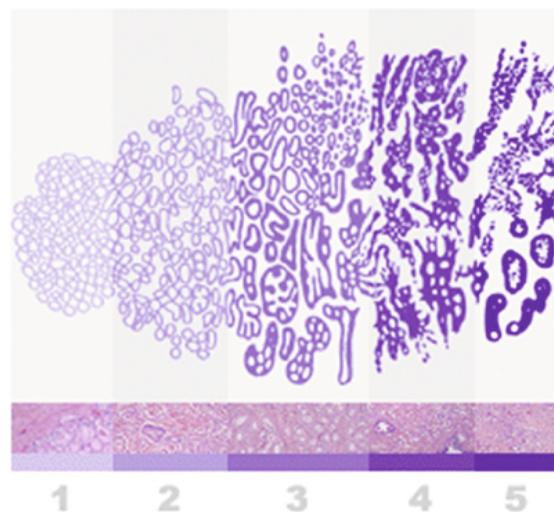


Figure 16 : Les différents grades de Gleason (25)

Lorsque plusieurs populations tumorales différentes sont présentes au sein de la glande, le score de Gleason est alors la somme des grades des deux populations tumorales les plus fréquentes.

Redéfini en 2005 par l'International Society of Uro-Pathology (ISUP), l'ISUP est défini en 5 groupes (26) :

- Groupe 1 ou anciennement les tumeurs de score de Gleason 6 (3+3) : tumeurs peu différenciées et peu agressives ;

- Groupe 2 ou tumeurs de score de Gleason 7 (3 majoritaire + 4) : tumeurs moyennement différenciées ;
- Groupe 3 ou tumeurs de score de Gleason 7 (4 majoritaire + 3) : tumeurs moyennement différenciées mais plus agressives que les tumeurs du groupe 2 ;
- Groupe 4 ou tumeurs de score de Gleason 8 (4+4, 3+5, ou 5+3) : tumeurs très indifférenciées et très agressives ;
- Groupe 5 ou tumeurs de score de Gleason 9 ou 10 : tumeurs très indifférenciées et très agressives.

Le score de Gleason ne peut être donné après traitement par hormonothérapie, radiothérapie externe ou curiethérapie.

E. Bilan d'extension

La combinaison des résultats des différents examens diagnostics du taux de PSA total, du résultat du toucher rectal et du score de Gleason biopsique améliore la prédiction du stade tumoral et de l'extension ganglionnaire.

En parallèle, des examens radiologiques sont indiqués avec pour objectif d'analyser l'atteinte métastatique. A des stades aussi avancés, le bilan d'extension comprend une tomoscintigraphie osseuse et une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. D'autres examens avec de nouvelles techniques d'imagerie, comme la tomographie par émission de positons, peuvent être également prescrits afin d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance. Ces examens d'imagerie permettent d'établir une stadification du cancer et de différencier les tumeurs localisées, localement évoluées ou métastatiques (26).

1. Tomoscintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse aux bisphosphonates marqués au technétium 99m est la première modalité d'imagerie utilisée à la recherche d'une atteinte métastatique osseuse. Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire. Les métastases osseuses ostéoblastiques sont les plus fréquentes dans le CaP. Elles sont repérables de par cette composante ostéoblastique entraînant l'hyperfixation de l'agent radio-pharmaceutique par rapport à l'os normal.

La sensibilité de la scintigraphie osseuse permet de détecter des métastases de façon significative chez les personnes avec un seuil de PSA > 20 ng/ml. Cependant, elle reste recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA (26)(47).

2. Tomodensitométrie thoraco-abdominopelvien

En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales. En cas de maladie localisée, la tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne est généralement indiquée si présence de contre-indication à l'IRM (pacemaker). (26).

3. Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) à la ¹⁸F-Fluorocholine ou TEP-choline est également utilisée dans le diagnostic des métastases osseuses. Elle détecte précocement les lésions osseuses avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses (48).

F. Stadification

1. Classification TNM

a) Définition

Le système TNM est le langage commun dans lequel les professionnels de santé en oncologie peuvent communiquer sur la stadification du cancer. Cette classification sert de base pour la prise de décision en matière de gestion du traitement et de pronostic individuel (49).

Le système TNM repose sur l'évaluation de trois critères (50) :

- T : l'étendue de la tumeur primitive (T pour l'initiale de tumeur) ;
- N : l'absence ou la présence et l'étendue du ganglion régional métastasé (N pour l'initiale de node, qui signifie ganglion en anglais) ;
- M : l'absence ou la présence de métastases à distance (M pour l'initiale de métastase).

L'ajout de chiffres à ces trois critères indique l'ampleur de la maladie maligne : T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0, M1.

Pour chaque tumeur, deux classifications sont décrites (50) :

- Une classification « clinique » : elle est désignée par TNM ou cTNM et est essentielle pour sélectionner et évaluer le traitement. Cette classification est basée sur les preuves acquises avant le traitement. Ces preuves proviennent d'examens physiques, imagerie, endoscopie, biopsie, exploration chirurgicale et autres examens pertinents ;
- Une classification « pathologique » : la classification histo-pathologique postopératoire, désignée pTNM, est utilisée pour orienter le traitement adjuvant et fournit des données supplémentaires permettant d'estimer le pronostic et les résultats finaux.

Cette classification fait l'objet de révisions régulières à la lumière des données actuelles. Deux versions de ce système sont publiées en parallèle par l'Union for International Cancer Control (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (51) comme expliqué ci-dessous.

b) Les critères de la classification UICC (Union for International Cancer Control)

L'UICC a publié la 8^{ème} version de « TNM – Classification of Malignant Tumors » en 2016. Cette édition fournit les dernières normes internationalement reconnues pour décrire et catégoriser le stade du cancer (Figure 17 et Tableau 3).

- Classification clinique (26) :

T : Tumeur primitive

- T0 : absence de tumeur ;
- T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie
 - T1a : < 5% du tissu biopsié ;
 - T1b : > 5% du tissu biopsié ;
 - T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies positives ;
- T2 : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - T2c : Atteinte des deux lobes.

- T3 : extension au-delà de la capsule
 - T3a : Extension extra-capsulaire
 - T3b : Extension aux vésicules séminales
- T4 : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

N : Ganglions

- N0 : absence de métastase ganglionnaire
- N1 : atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

M : Métastases à distance

- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
 - M1a : Ganglions non régionaux
 - M1b : Os
 - M1c : Autres sites.

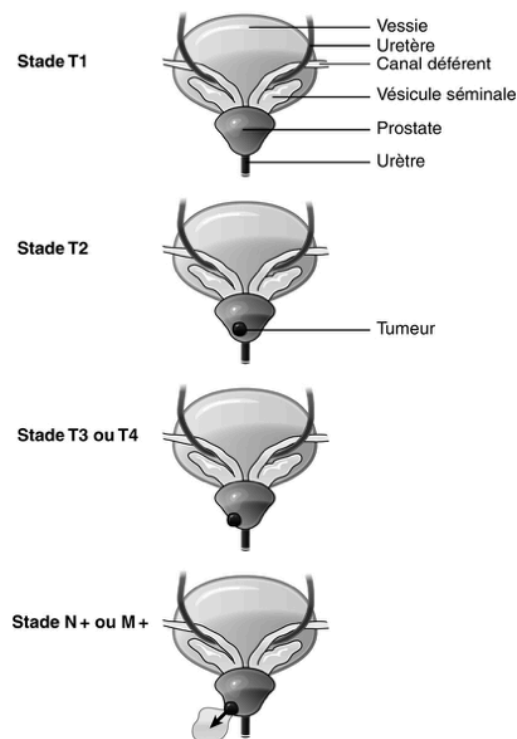


Figure 17 : Schématisation des stades cliniques du cancer de la prostate (52)

c) Les critères de la classification AJCC (American Joint Committee on Cancer)

Tout comme la classification TNM UICC, cette classification est un moyen standard permettant de décrire l'étendue de la propagation d'un cancer. Elle a été mise à jour, en Janvier 2018.

La classification publiée par AJCC prend en compte 5 critères. En plus des critères TNM, elle intègre deux critères supplémentaires (Tableau 3) :

- Le niveau de PSA au moment du diagnostic ;
- Le grade (basé sur le score de Gleason).

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS ⁶					
Group	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

Tableau 3 : Classification TNM – AJCC (53)

2. Les stades du cancer de la prostate

Le groupe de stade (ou groupe pronostique) d'une tumeur de la prostate sert à orienter les décisions thérapeutiques et à évaluer les perspectives de survie ou de guérison. Ce stade global est une combinaison de la classification TNM de la tumeur. Les étapes vont de I à IV. L'ensemble des critères, comprenant le score TNM, la valeur du PSA et le score de Gleason contribuent tous à déterminer le stade du CaP (Tableau 4).

Stade I	T1, T2a	N0	M0
Stade II	T2b, T2c	N0	M0
Stade III	T3, T4	N0	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 4 : Classification des stades du cancer de la prostate (50)

a) Le cancer de la prostate localisé

Le stade localisé correspond aux stades I et II, ils sont donc de type T1/T2 N0 M0. Le cancer est à un stade précoce ; il est limité à la prostate, il n'atteint pas les vésicules séminales et d'autres organes (54).

(i) Classification de D'Amico

Pour les tumeurs localisées (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'autres organes), la classification de D'Amico distingue 3 niveaux de risque de récurrence biochimique à 10 ans après un traitement local (Tableau 5). Ce score est défini selon les données (54) :

- Du toucher rectal ;
- De la valeur du PSA ;
- Du score de Gleason.

Faible risque	PSA \leq à 10 ng/ml, et score de Gleason \leq à 6, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA $>$ 20 ng/ml, ou score de Gleason $>$ 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

Tableau 5 : Classification de D'Amico (26)

b) Le cancer de la prostate localement avancé

Le stade localement avancé correspond à certains stades III et IV, ils sont de type T3/T4 N0 M0. La tumeur a franchi la capsule prostatique et s'est étendue localement aux vésicules séminales et/ou par contiguïté, localement, à d'autres structures adjacentes à la prostate, comme

la vessie, le rectum ou la paroi pelvienne. Aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase à distance (54).

c) Le cancer de la prostate métastatique

Le stade métastatique correspond à certains stades IV, ils sont de type tous T, tous N, M1. Le cancer a envahi soit (54) :

- Un ou plusieurs ganglions lymphatiques : l'envahissement ganglionnaire est la première étape du processus métastatique dans le CaP. Il s'agit le plus souvent de ceux du pelvis, c'est pourquoi on parle d'atteinte ganglionnaire pelvienne ;
- D'autres organes, à distance, sous la forme d'une ou plusieurs métastases. Elles peuvent notamment toucher les os, le foie et les poumons.

3. Classification et stade histo-pronostique du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

Le cancer métastatique de la prostate est un stade IV. Les patients nouvellement diagnostiqués métastatiques présentent un pronostic de survie péjoratif par rapport aux patients diagnostiqués à un stade localisé. A titre de repère, au stade métastatique IV, le taux de survie à 5 ans est de 60% alors qu'au stade local I et II, les taux sont respectivement de 100% et 92% (26).

De plus, les patients diagnostiqués au stade métastatique présentent souvent plusieurs facteurs de mauvais pronostic qui sont repérés par le bilan d'extension, le score histopronostique de Gleason ainsi que le PSA. L'ensemble de ces facteurs pourront être pris en compte au moment du diagnostic pour évaluer la sévérité et l'agressivité de la maladie, ainsi qu'une augmentation du volume tumoral et/ou de la présence de métastases viscérales.

D'autre part, dans une étude descriptive de patients traités pour un cancer de la prostate en France, il a été observé que les patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique, par rapport à l'ensemble des patients métastatiques (55) :

- Ont plus souvent des symptômes modérés ou sévères (39% vs. 22%) ;
- Présentent plus fréquemment des métastases osseuses (95% vs. 88%) et avec un nombre moyen plus important (6,7 vs. 4,4) ;

- Présentent un état général davantage détérioré (26% des patients avec un score de performance ECOG ≥ 2 vs. 10% / voir Annexe 3).

G. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique évalue la faisabilité des différentes options thérapeutiques. Selon les résultats des examens médicaux réalisés, le praticien pose un diagnostic et émet un programme personnalisé de soin, qui sera proposé lors de la consultation d'annonce (56).

En plus des résultats du bilan diagnostic, d'autres éléments doivent être pris en compte comme (54) :

- Évaluation de la fonction urinaire (basée principalement sur le questionnaire « International Prostate Score Symptom ») ;
- Évaluation de la fonction sexuelle ;
- Les caractéristiques de la prostate ;
- L'âge ;
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux ;
- L'état de santé globale ;
- Les contre-indications éventuelles à certains traitements ;
- L'avis du patient.

Le programme personnalisé de soin est un document papier simple et informatif permettant d'exposer au patient la chaîne de soins coordonnés qui se met en place autour de sa prise en charge (57). Il comporte les dates ou les rythmes des différents examens de surveillance ou des traitements et leur durée prévue, ainsi que les coordonnées des équipes soignantes. Au fur et à mesure du parcours de soin, il peut être complété, modifié voire remplacé (54).

Afin de bénéficier du traitement le plus adapté, les patients âgés de plus de 75 ans disposent également d'une évaluation oncogériatrique, pour une évaluation globale de l'état de santé (58).

IV. La prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

A. Les traitements du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

1. La suppression androgénique

Le développement des cellules tumorales du CaP étant dépendant de la testostérone, certaines situations cliniques nécessitent une suppression androgénique (ADT pour Androgen Deprivation Therapy). Cette hormonothérapie consiste à bloquer la sécrétion ou l'action de la testostérone afin de stopper la croissance tumorale (59). Le traitement hormonal du CaP, en cas de maladie localement avancée ou métastatique, a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/mL et d'un seuil optimal fixé à 20 ng/mL (26).

a) Hormonothérapie de 1^{ère} génération

L'hormonothérapie de 1^{ère} génération (HT1G) représente le traitement standard de première ligne du CaP métastatique. D'autre part, selon la situation clinique, l'hormonothérapie peut être prescrite, seule ou en association à un autre traitement médicamenteux et/ou un traitement local (60) :

- Hormonothérapie concomitante et adjuvante à la radiothérapie prostatique :
 - CaP à haut risque et/ou localement évolué : la radiothérapie combinée à une ADT concomitante et adjuvante prolongée par un analogue de la LHRH (aLHRH) représente aujourd'hui le traitement de référence du CaP à haut risque et/ou localement évolué non métastatique. La durée de la suppression androgénique doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des polypathologies associées et de la probabilité de survie du patient ;
 - CaP de risque intermédiaire : une ADT courte de 6 mois par un aLHRH associé à un anti-androgène permet une amélioration de la survie globale. Ce bénéfice n'est observé que chez les patients sans morbidité compétitive moyenne ou sévère.

D'autre part, la mise en place d'une hormonothérapie peut s'appliquer selon plusieurs méthodes (26) :

- Le traitement immédiat au diagnostic : il est recommandé pour les formes métastatiques ;
- Le traitement différé à l'apparition des symptômes ;
- Le traitement hormonal continu (THc) ;
- Le traitement hormonal intermittent (THi) : le THi consiste en une administration intermittente d'agoniste ou d'antagoniste de la LHRH, avec pour objectif de diminuer les effets secondaires de l'hormonothérapie.

Enfin, elle nécessite un suivi reposant sur l'évaluation clinique et le dosage du PSA. Dans un premier temps, ce suivi doit au moins être trimestriel pendant le premier semestre pour diagnostiquer une éventuelle résistance primaire à la castration. La valeur du PSA à 6 mois détermine la fréquence de suivi ultérieure, trimestrielle ou semestrielle (26).

(i) *Les analogues de la LHRH*

Les analogues de la LHRH (aLHRH) sont des hormones de synthèse, administrées en injections (par voie sous cutanée ou intramusculaire) qui doivent être pratiquées à date fixe et à un rythme variable selon le médicament (tous les un, trois, quatre ou six mois). Les aLHRH les plus couramment utilisés sont la leuproréline, la gosérelina, la busérelina et la triptoréline. Ces molécules sont 50 à 100 fois plus puissantes que la LHRH naturelle et leur efficacité est comparable à la castration chirurgicale (60).

Un bilan clinique et paraclinique est recommandé avant la prescription d'un aLHRH (26) :

- Clinique :
 - Les facteurs de risques cardiovasculaires ;
 - Les facteurs d'ostéoporose ;
 - Les facteurs de risque de chute ;
 - Les troubles de l'humeur ;
 - Les troubles de la sexualité ;
 - Pression artérielle ;
 - Poids ;

- Taille ;
- Périmètre abdominal et indice de masse corporelle.
- Paraclinique :
 - Glycémie à jeun ;
 - Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-chol, LDL-chol) ;
 - Vitamine D ;
 - Ostéodensitométrie.

Une injection unique d'un aLHRH entraîne une sécrétion intense et soutenue provisoire de LH et FSH (Follicle Stimulating Hormone) conduisant à un pic de testostéronémie appelé effet « flare-up ». Ce pic de testostérone circulante est suivi d'un effondrement de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Ce phénomène engendre un arrêt de la pulsatilité physiologique de la sécrétion de LHRH soit un blocage de la sécrétion de testostérone.

Chez certains patients comme les patients métastatiques osseux, cette augmentation brutale de testostérone en début de traitement peut avoir des conséquences cliniques. L'administration concomitante d'un anti-androgène pur pendant les 15 premiers jours peut être prescrit afin d'atténuer cet effet. On parle de blocage androgénique complet (60).

(ii) Les antagonistes de la LHRH

Les antagonistes de la LHRH se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs de la LHRH de l'hypophyse, entraînant rapidement une réduction de la libération des gonadotrophines. En comparaison avec les aLHRH, ils n'entraînent pas d'effet « flare-up » et permettent d'obtenir une baisse du taux de testostérone et du PSA plus rapidement. Cependant, aucune différence d'efficacité carcinologique n'a été prouvée entre ces modalités thérapeutiques. Le dégarélix est le seul antagoniste sélectif de la LHRH disponible en France (60).

(iii) Les anti-androgènes

On distingue deux classes d'anti-androgènes (60) :

- Les anti-androgènes non stéroïdiens dits « purs » : ils possèdent une action périphérique uniquement sur le récepteur aux androgènes intra cytoplasmique. Les anti-androgènes rentrent en compétition avec la dihydrotestostérone sur le domaine de fixation du récepteur aux androgènes. Ils inhibent ainsi la translocation du récepteur vers le noyau

de la cellule et donc sa fixation à l'ADN avec comme conséquence immédiate l'absence d'activation d'un certain nombre de gènes androgéno-dépendants. Les trois anti-androgènes « purs » disponibles en France sont le flutamide, le nilutamide et bicalutamide ;

- Les anti-androgènes stéroïdiens : ils possèdent une double action. Une action centrale qui est une action antigonadotrope permettant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Une action périphérique qui est identique aux anti-androgènes non stéroïdiens. Ce groupe est représenté par l'acétate de cyprotérone, un progestatif de synthèse.

Ces traitements sont rarement utilisés seuls et sont parfois associés aux aLHRH, soit pendant les premières semaines de leur utilisation, soit de façon continue, afin de permettre un blocage androgénique complet.

b) Les phénomènes de résistance à la castration

Après une réponse initiale à l'hormonothérapie, la croissance des cellules cancéreuses de la prostate devient indépendante du taux de testostérone plasmatique. On parle de cancer résistant à la castration (CRPC). Ce stade de résistance à la castration est défini par une progression biologique ou radiographique malgré une suppression androgénique effective (testostéronémie < 50 ng/dL) (26) :

- La progression biologique correspond à trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/mL ;
- La progression radiologique est définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable.

Le stade de résistance à la castration survient généralement dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la suppression androgénique. L'analyse d'échantillons de tumeurs provenant de patients atteints de CRPC a révélé plusieurs mécanismes de résistance utilisés par les cellules tumorales pour réactiver la signalisation du récepteur aux androgènes dans des conditions dépourvues d'androgènes (61).

(i) Une surexpression du récepteur aux androgènes

Certains patients atteints de CRPC peuvent avoir une amplification du gène du récepteur aux androgènes. Ce phénomène peut résulter de l'amplification génique, mais également d'une augmentation des taux de transcription ou de la stabilisation de l'ARNm ou de la protéine. Par

ailleurs, l'expression de nombreux gènes contrôlés par le récepteur aux androgènes est régulée positivement dans les tumeurs résistantes à la castration, y compris le PSA et les gènes de fusion TMPRS2-ERG (Figure 18, A).

(ii) Sélection de récepteurs aux androgènes mutants

Après mutation, le récepteur aux androgènes peut acquérir la capacité d'être activé par des précurseurs d'androgènes comme la progestérone, l'oestradiol, le cortisol ou même par des ligands non androgènes. Ces mutations correspondent à des mutations ponctuelles dans le domaine de liaison au ligand du récepteur aux androgènes ou le domaine de liaison à l'ADN (Figure 18, B).

(iii) Altération de la balance entre le récepteur aux androgènes et ses corégulateurs

Plusieurs coactivateurs du récepteur aux androgènes, notamment TIF2, SRC1 et TIP60 sont surexprimés dans le CaP. De plus, une suractivation du récepteur aux androgènes peut être médiée par la phosphorylation de ses coactivateurs par les voies des kinases. Par ailleurs, la surexpression du récepteur aux androgènes dans les cellules de la prostate améliore également l'expression stimulée par la dihydrotestostérone de coactivateurs tels que MAK, BRCA1, AIB1 et CBP (Figure 18, C).

(iv) Surexpression d'enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse

Des enzymes de la stéroïdogénèse, notamment FASN, CYP17A1, HSD3B1, HSD17B3, CYP19A1 et UGT2B17, peuvent être surexprimées dans les cellules tumorales prostatiques. Cette surexpression permet la conversion intraprostatique des précurseurs (provenant des glandes surrénales) en androgènes, quels que soient les taux d'androgènes en circulation (Figure 18, D).

(v) Activation de voies de transduction du signal annexes

L'activation de différentes voies de transduction du signal dans les cellules CRPC peut renforcer l'activité du récepteur aux androgènes ou de ses coactivateurs en présence de faibles niveaux

ou même en l'absence d'androgènes (exemples : facteur de croissance épidermique, facteur de croissance analogue à l'insuline, IL-6, signalisation Wnt et Stat5a/b) (Figure 18, E).

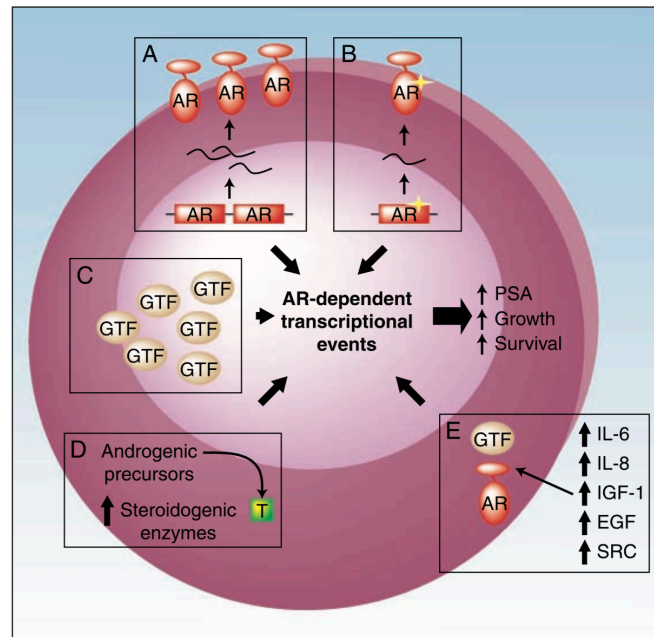


Figure 18 : Mécanismes impliqués dans la résistance du cancer de la prostate (61)

c) Les hormonothérapies de nouvelle génération ou hormonothérapie de 2nde génération

(i) L'acétate d'abiratérone

Les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes font partis des hormones de 2nde génération (HT2G).

L'acétate d'abiratérone (dénomination commerciale : Zytiga®) est la 1^{ère} hormonothérapie de nouvelle génération à avoir prouvé son efficacité chez les patients métastatiques dès la 1^{ère} ligne de traitement, qu'ils soient (62) :

- Hormonosensibles à haut risque nouvellement diagnostiqués ; le haut risque est défini par un score de Gleason ≥ 8 , la présence d'au moins 3 lésions sur la scintigraphie osseuse et la présence de lésion mesurable viscérale ;
- Ou résistant à la castration.

Cette hormonothérapie de 2nde génération est indiquée en association avec la prednisone ou la prednisolone dans (62) :

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

L'acétate d'abiratérone est transformé in vivo en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiratérone inhibe de manière sélective l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire lors de la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques.

L'acétate d'abiratérone bloque totalement la production des androgènes, tant au niveau extratumoral, qu'intratumoral. Les traitements supprimeurs des androgènes, tels que les aLHRH ou l'orchidectomie, réduisent la production d'androgènes dans les testicules mais n'affectent pas leur production par les glandes surrénales ni dans la tumeur. Administré en même temps qu'une ADT, le traitement par acétate d'abiratérone abaisse le taux de testostérone sérique à un niveau indétectable (par les méthodes de dosage commercialisées).

L'administration concomitante d'un corticoïde réduit la production de l'ACTH, entraînant une baisse de l'incidence et de la gravité des effets indésirables liés aux minéralocorticoïdes.

(ii) L'enzalutamide

L'enzalutamide (dénomination commerciale : Xtandi®) est le premier agent d'une nouvelle classe d'inhibiteurs du récepteur aux androgènes. Une fois fixé au récepteur aux androgènes, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN. Il diminue également le recrutement des co-activateurs de la transcription. Son affinité pour le récepteur aux androgènes est supérieure aux anti-androgènes de première génération. Il n'a pas d'effet agoniste sur le récepteur aux androgènes (26).

L'enzalutamide est un inhibiteur administré par voie orale du récepteur des androgènes, conçu pour surmonter la résistance acquise aux anti-androgènes non stéroïdiens de première génération.

Cette hormonothérapie de 2nde génération est indiquée dans (63) :

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

(iii) L'apalutamide

L'apalutamide (dénomination commerciale : Erleada®) est un anti-androgène de structure proche de celle de l'enzalutamide, il est également inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes. Il diminue la prolifération cellulaire tumorale et augmente l'apoptose entraînant une activité antitumorale puissante (64).

Cette hormonothérapie de 2nde génération est indiquée dans (65) :

- Le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique ;
- Le traitement des hommes adultes atteints de cancer métastatique de prostate hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement anti-androgénique.

2. La chimiothérapie

Lorsque le cancer évolue vers des stades avancés, la prise en charge des patients peut consister en un traitement à base de chimiothérapie. La mise en route d'un traitement par chimiothérapie est discutée et décidée en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP). C'est un traitement général, dit aussi traitement systémique, ciblant les mécanismes de la division cellulaire et permettant d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation (66).

La chimiothérapie a une place reconnue pour le traitement des cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration. Avant de proposer une chimiothérapie, il est actuellement recommandé de disposer d'au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure. Le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement chez les patients asymptomatiques. Néanmoins, des essais ont récemment démontré que la chimiothérapie associée à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, améliorerait la survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (26) (67).

Après un premier traitement à base d'hormonothérapie, le traitement des cancers de la prostate par chimiothérapie est basé sur une molécule, le docétaxel (administré par perfusion). La chimiothérapie est également associée à un corticoïde (prednisone ou prednisolone), par voie orale (26).

Le docétaxel fait partie de la famille des taxanes. En se liant à la tubuline, les taxanes inhibent la dépolymérisation des microtubules inhibant la mitose, l'interphase, bloquant ainsi la division cellulaire (68).

Le docétaxel (dénomination commerciale : Taxotère®) est indiqué (67) :

- En association à la prednisone ou à la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ;
- En association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible.

La durée totale du traitement est variable. Il se déroule par cures successives et chaque cure est suivie d'une période sans traitement appelée intercure. Le corticoïde est, quant à lui, administré en continu (54). Les médicaments employés, les doses administrées, ainsi que le rythme des cures, varient d'une personne à l'autre, en fonction des caractéristiques du cancer et de la tolérance au traitement, sur la base de doses et de rythmes prédéfinis. Le plan de traitement est déterminé au cas par cas lors de réunion de concertation pluridisciplinaire (12).

3. La radiothérapie externe

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. L'objectif de cette technique est de détruire les cellules cancéreuses au sein de la prostate en utilisant des rayonnements ionisants. Ces rayonnements (appelés aussi rayons ou radiations) sont dirigés sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants (54).

Ces rayonnements sont produits par un appareil appelé accélérateur de particules. Ils sont dirigés en faisceaux vers la prostate pour atteindre, à travers la peau, la tumeur ainsi que les ganglions voisins. La radiothérapie doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité (RCMI) ou Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). La dose de rayons en radiothérapie est exprimée en gray (abrégié en Gy) (26).

La durée moyenne de traitement est de 7 à 8 semaines. Les séances sont généralement quotidiennes et durent environ 15 minutes (5 jours par semaine) (58). La dose prescrite est adaptée selon chaque cas, en évaluant le rapport bénéfice-risque. L'étalement dans le temps et le fractionnement permettent de limiter les effets secondaires tout en obtenant une dose totale efficace en fin de traitement (69).

Durant toute la durée du traitement, des consultations avec l'oncologue radiothérapeute sont programmées régulièrement (environ une fois par semaine). Des visites de contrôle sont également planifiées à l'issue de la radiothérapie (54). Le premier bilan de fin de traitement ne s'effectue que quelques mois après la fin des rayons et consiste essentiellement en un examen du taux de PSA. Par la suite les contrôles se feront périodiquement avec un dosage de PSA et un examen clinique (70).

B. Le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible : un besoin médical insuffisamment couvert

1. Une prise en charge pluridisciplinaire

Les modalités de prise en charge doivent être définies sur la base des conclusions d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La RCP est une réunion entre professionnels de santé rassemblant au moins trois médecins de spécialités médicales différentes (urologue, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, anatomopathologiste etc...). Au cours de cette réunion est

discutée la situation d'un patient, les traitements possibles en fonction des dernières études scientifiques, l'analyse des bénéfices et les risques encourus, ainsi que l'évaluation de la qualité de vie qui va en résulter (71).

La stratégie de prise en charge est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en RCP (58). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation spécifique : la consultation d'annonce.

Le dispositif d'annonce se construit autour de quatre temps (57) :

- Un temps médical : il correspond à une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce du diagnostic de cancer, puis à la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la RCP. La décision thérapeutique, comprise et acceptée par le malade, est ensuite formalisée par écrit et sera remise au patient sous forme d'un PPS (programme personnalisé de soin) ;
- Un temps d'accompagnement soignant : il permet au malade ou à ses proches d'accéder, selon leur choix, à des soignants disponibles qui écoutent, reformulent, informent et orientent si besoin ;
- L'accès à une équipe impliquée dans les soins de support : cela permet à la personne malade de rencontrer, en fonction de sa situation et si elle souhaite, des professionnels spécialisés ;
- Un temps d'articulation avec la médecine de ville : ce temps favorise la liaison et la coordination entre les équipes hospitalières et le médecin traitant. Il est un gage de sécurité et de continuité des soins pour la personne malade.

2. La stratégie de soin du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

Depuis plusieurs décennies, le traitement par suppression androgénique était à lui seul le traitement de référence du mHSPC (6). Actuellement, il reste le seul traitement indiqué et recommandé pour l'ensemble des patients métastatiques hormonosensibles (26). Bien que la majorité des patients aient une réponse initiale au traitement de privation en androgènes, la plupart des hommes atteints de métastases évolue vers une résistance à la castration dans un délai médian d'environ 1 an pour les patients les plus sévères (5). D'autre part, le Southwest Oncology Group (SWOG S8894) avait reporté que 77% des hommes nouvellement

diagnostiqués avec un cancer de la prostate métastatique vivait moins de 5 ans et que seulement 7% environ des hommes traités avec une hormonothérapie de 1^{ère} génération étaient encore en vie après 10 ans (72). De ce fait, de nombreuses études ont été menées ces dernières années afin de déterminer des alternatives thérapeutiques à la suppression androgénique à ce stade de la maladie. (42).

A ce stade, afin d'améliorer le pronostic de survie du patient, l'objectif du traitement est de limiter les complications graves et de retarder :

- L'apparition de la résistance à la castration, en bloquant la biosynthèse des androgènes quel que soit le site de production (testicules, glandes surrénales, tumeur prostatique) ;
- La progression de la tumeur et des métastases entraînant une altération de la qualité de vie du patient.

3. Les recommandations du Comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie

A travers une revue systématique de la littérature, le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) propose des mises à jour des recommandations dans la prise en charge du cancer de la prostate concernant les éléments du diagnostic, les options de traitement et la surveillance.

Selon le CCAFU, le maintien de la suppression androgénique tout au long de la maladie métastatique reste nécessaire. Pour autant, la combinaison avec les nouvelles hormonothérapies ou la chimiothérapie apparaît indiquée pour la plupart des patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (Tableau 6) (Annexe 1).

Parmi les critères qui vont orienter les choix de la première ligne de traitement, il faut considérer un certain nombre de facteurs comme le statut de performance et l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuroendocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'hormonothérapie initiale (l'hormono-sensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormononaïve (26).

	Patients métastatiques synchrones*	Patients métastatiques métachrones*
Haut Volume Haut Risque	Hormonothérapie + abiratérone Hormonothérapie + enzalutamide Hormonothérapie + apalutamide Hormonothérapie + docétaxel	Hormonothérapie Hormonothérapie + enzalutamide Hormonothérapie + apalutamide
Bas Volume Bas Risque	Hormonothérapie + abiratérone Hormonothérapie + enzalutamide Hormonothérapie + apalutamide Radiothérapie prostatique	
<p>* Définition « synchrone » : forme initiale de la maladie métastatique, représente la forme de cancer de novo métastatique ou métastatique d’emblée.</p> <p>* Définition « métachrone » : forme de la maladie métastatique correspondant à une évolution après traitement local.</p>		

Tableau 6 : Synthèse des recommandations du comité de cancérologie de l’AFU pour le cancer de la prostate métastatique hormono-naïf (41)

V. Les avancées thérapeutiques des formes métastatiques hormono-sensibles du cancer de la prostate

A. Une prise en charge en constante évolution

En seulement quelques années, la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible a considérablement évolué. Les résultats de plusieurs essais ont récemment marqué l'évolution de la prise en charge de cette maladie. L'un des premiers essais à avoir évalué de nouvelles options thérapeutiques est l'essai GETUG-AFU 15 avec l'utilisation du docétaxel. Cependant, aucun bénéfice de survie n'a été démontré lors de cette étude. D'autres études ont révélé un bénéfice statistiquement significatif de la survie globale et ont changé le paradigme de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. En effet, les études STAMPEDE et CHAARTED ont mis en évidence l'intérêt de la chimiothérapie combinée à l'ADT par rapport à l'ADT seul. Puis, un autre bras de l'essai STAMPEDE et l'essai LATITUDE ont démontré un bénéfice en termes de survie de l'acétate d'abiratéronne plus de la prednisone en association avec l'ADT comparé à l'ADT seul (42). Dernièrement, les études ARCHES et ENZAMET ont prouvé l'avantage de l'enzalutamide combinée à l'ADT par rapport à l'ADT seul et enfin l'étude TITAN a également prouvé l'apport de l'apalutamide associé à l'ADT par rapport à l'ADT seul dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (Figure 19).

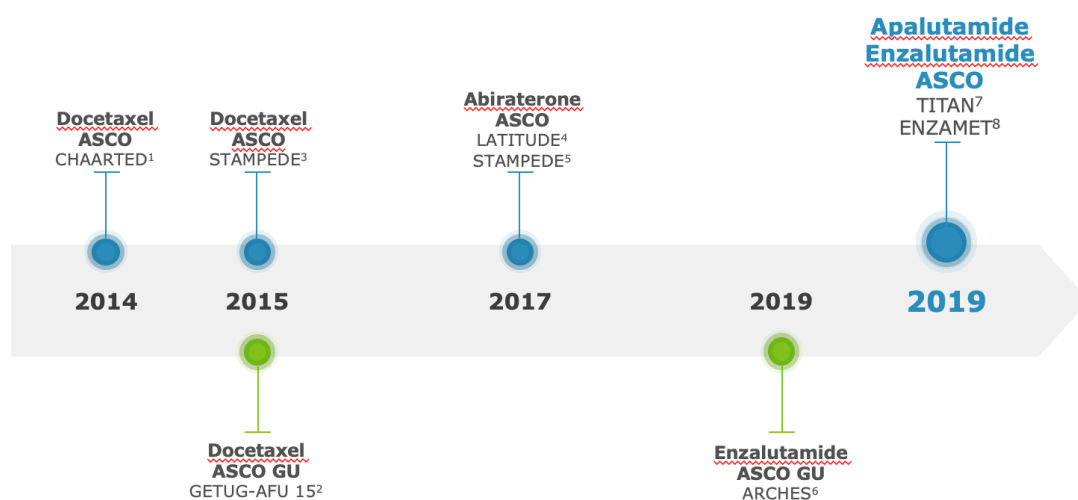


Figure 19 : Les différentes études réalisées chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (26)

NB : « ASCO » signifie « American Association of Clinical Oncology » et « ASCO GU » signifie « American Association of Clinical Oncology Genitourinary Cancers ».

Le cancer de la prostate métastatique est une maladie très hétérogène pour laquelle plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés. Dans les essais cliniques, ce sont le nombre et la localisation des métastases osseuses et la présence de métastases viscérales qui sont le plus souvent utilisés pour stratifier les patients. Cependant, les résultats entre les études ne sont pas systématiquement comparables. En effet, ces études ayant des critères de sélection différents, chaque étude possède sa propre population de patients mHSPC (Tableau 7).

De plus, selon les études, les patients sont stratifiés selon le volume tumoral ou le risque évolutif (Annexe 2). Cependant, les définitions de ces différentes études apparaissent bien corrélées, la majorité des patients à « haut volume tumoral » correspondant à des patients à « haut risque ».

mHSPC	Acétate abiratéron	Enzalutamide		Apalutamide	Docetaxel
Étude de phase III	LATITUDE	ARCHES	ENZAMET	TITAN	CHAARTED/STAMPEDE
Population	mHSPC HR NDx	mHSPC « tout venant »		mHSPC « tout venant »	mHSPC "tout venant"
Critère primaire de jugement	OS + rPFS	rPFS	OS	OS + rPFS	OS
Recommandé	✓ *	en attente		en attente	NA
AMM	✓ *	✗		✓	✓
Remboursement	✓ *	✗		✗	✗

* Patients a haut risque

Tableau 7 : Place des options thérapeutiques dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (62) (63) (65) (67)

NB : le terme « HR NDx » signifie « haut risque et nouvellement diagnostiqué » ; le terme « OS » représente la survie globale ; le terme « rPFS » représente la survie sans progression radiologique.

B. Place de la chimiothérapie dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

1. Essai de phase III CHAARTED

a) Détails de l'étude

Référence	Etude de phase III CHAARTED Sweeney et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine. 2015.
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Date et durée de l'étude	Cette étude a été activée en juillet 2006 et clôturée en novembre 2012 après 790 patients inclus
Objectif de l'étude	L'objectif principal était de déterminer si l'ajout du docétaxel (à une dose de 75 mg par mètre carré de surface corporelle toutes les 3 semaines pendant six cycles) associé à l'ADT entraînerait une survie globale plus longue qu'avec l'ADT seul chez les patients atteints de mHSPC
METHODE	
Critères de sélection	<p>Dans l'essai de phase III CHAARTED, les patients éligibles avaient un diagnostic pathologique de CaP ou un scénario clinique compatible avec le CaP et possédaient les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un taux élevé de PSA ; - Une preuve radiologique de la maladie métastatique ; - Un score d'état de performance selon l'ECOG (voir Annexe 2) de 0, 1 ou 2 (sur une échelle de 0 à 5, les scores les plus élevés indiquant une incapacité plus grande ; les patients avec un score de 2 étaient éligibles si la diminution du fonctionnement était due au CaP) ; - Une ADT adjuvante antérieure était autorisée si la durée du traitement était de 24 mois ou moins et que la progression avait eu lieu plus de 12 mois après la fin du traitement ; on parle alors de patients mHSPC car ils sont toujours « répondeurs » à un traitement par ADT n'ayant pas enduré de résistance à la castration. - Les patients recevant un ADT pour une maladie métastatique étaient éligibles s'il n'y avait aucune preuve de progression et que le traitement avait commencé dans les 120 jours précédant la randomisation ; - Fonction hépatique, osseuse, rénale, cardiaque, pulmonaire ou neurologique adéquate pour recevoir un traitement par docétaxel. <p>Au début de l'étude, seuls les patients présentant une maladie à volume élevé devaient être recrutés. Cependant, une modification du protocole a été apportée rapidement afin d'inclure également les patients présentant une maladie à faible volume.</p>

Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : thérapie par privation d'androgène et docétaxel <p>Les patients reçoivent un traitement de privation d'androgènes Les patients reçoivent également du docétaxel IV pendant 1 heure le jour 1. Le traitement par le docétaxel se répète tous les 21 jours pour un maximum de 6 cycles en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparateur actif : Thérapie de privation d'androgène seul <p>Les patients reçoivent un traitement de privation d'androgènes</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (OS) : temps entre la date de randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Délai avant progression clinique <p>Le temps jusqu'à la progression clinique est défini comme le temps entre la randomisation et la progression clinique. La progression clinique est définie comme une augmentation des métastases osseuses symptomatiques, une progression selon les critères de critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) ou une détérioration clinique due au cancer selon l'opinion de l'investigateur.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai avant résistance à la castration <p>Le temps nécessaire au cancer de la prostate résistant à la castration est défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression du PSA ou la progression clinique, selon la première éventualité.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients avec réponse complète PSA (CR) à 6 mois et 12 mois : <p>Le PSA CR est défini comme un niveau de PSA inférieur à 0,2 ng / ml mesuré pour 2 mesures consécutives à au moins 4 semaines d'intervalle. Les patients qui répondaient au critère de PSA CR et dont le taux de PSA était inférieur à 0,2 ng / ml avant et après le délai de 6 mois sont considérés comme ayant un PSA CR à 6 mois.</p> <p>Les patients répondant au critère de PSA CR et dont le taux de PSA était inférieur à 0,2 ng / ml avant et après la période de 12 mois sont considérés comme ayant un PSA CR à 12 mois.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Bras expérimental : 397 patients</p> <p>Bas comparateur : 393 patients</p>

Tableau 8 : Détails de l'étude de phase III CHAARTED (73)(74)

b) Résultats de l'étude

Au total, 790 patients ont été inclus et randomisés dans l'essai CHAARTED.

Après randomisation, 397 patients ont été intégrés dans le Bras docétaxel + ADT et 393 dans le Bras comparateur. En termes de caractéristiques patient, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (73).

- Critère de jugement principal (73) :

○ Survie globale :

La durée médiane de suivi était de 28,9 mois parmi tous les patients, 29,2 mois chez les patients présentant une maladie à volume élevé et 27,6 mois chez les patients à maladie à faible volume.

Lors de l'essai, 85 décès par CaP ont été rapportés dans le groupe ADT + docétaxel et 114 décès dans le groupe ADT seul. La médiane de survie globale était 13,6 mois plus longue avec l'addition de docétaxel à l'ADT en début de traitement qu'avec l'ADT seul (Figure 20)

(Annexe 3) :

Survie globale Bras ADT + docétaxel vs Bras ADT seul : 57,6 mois vs 44,0 mois, Hazard Ratio (HR) = 0,61, Intervalle de confiance (IC) 95% [0,47 ; 0,80], $p < 0,001$, population totale.

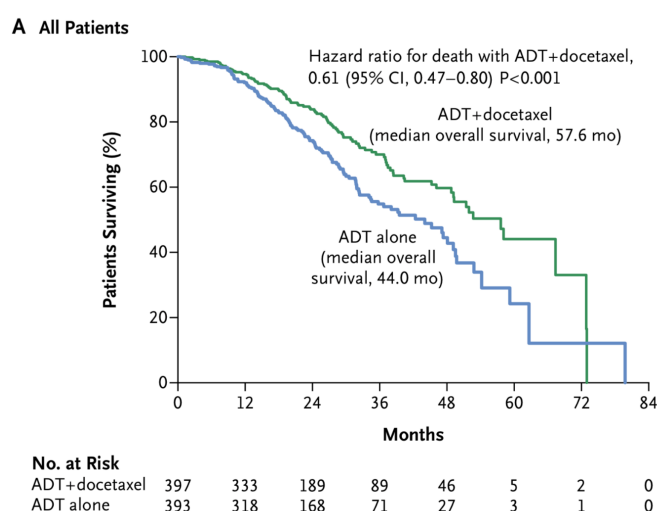


Figure 20 : : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (73)

D'autre part, l'amélioration de la survie médiane globale était plus significative dans le sous-groupe de patients atteints de métastases de haut volume. En effet, la survie médiane globale était 17 mois plus importante dans le groupe ADT + docétaxel par rapport au bras comparateur (Figure 21) (Annexe 4) :

Survie globale Bras ADT + docétaxel vs Bras ADT seul : 49,2 mois vs 32,2 mois, HR = 0,60, IC 95% [0,45 ; 0,81], p <0,001, population de haut volume.

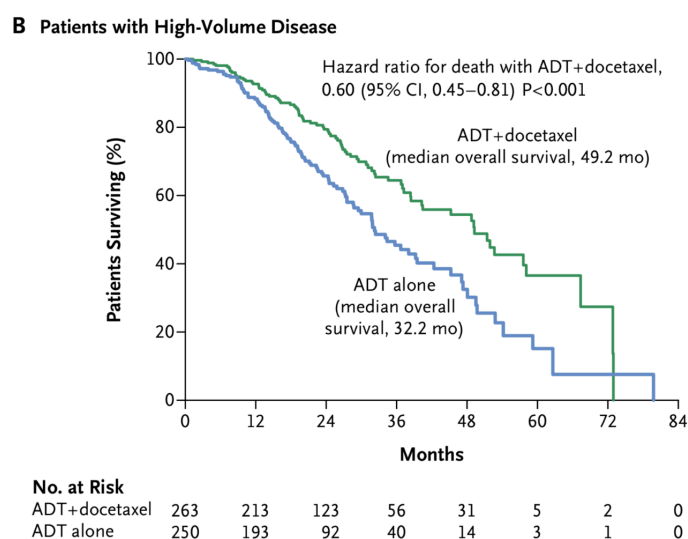


Figure 21: Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de haut volume (73)

Dans le sous-groupe de patients atteints de métastases de faible volume, la survie médiane globale n'avait pas été atteinte (Figure 22).

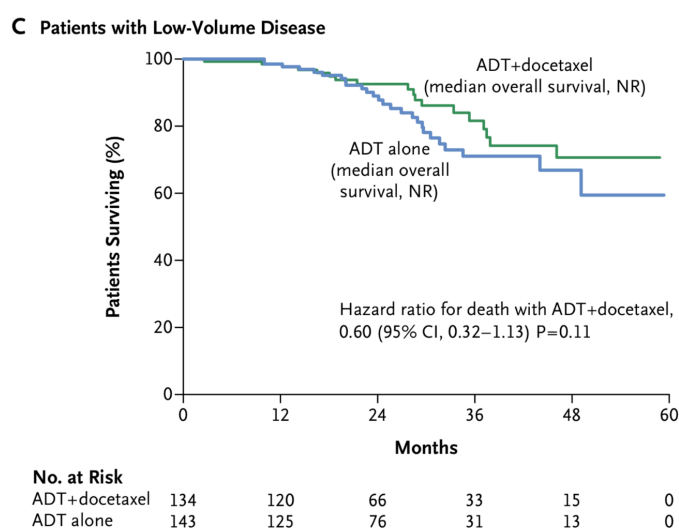


Figure 22 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de bas volume (73)

- Sous-groupes :

Par ailleurs, l'effet du traitement par docétaxel en association avec l'ADT sur la survie globale a été systématiquement favorable dans tous les sous-groupes prédéfinis.

- Critères de jugement secondaires (73) :

La supériorité du bras docétaxel + ADT par rapport au comparateur a été démontrée pour tous les critères secondaires.

- Tolérance :

Concernant la tolérance de l'étude, les principaux effets indésirables des patients ayant reçu la combinaison ADT + docétaxel sont :

- Une réaction allergique de grade 3 ou 4 liée au traitement (environ 2% des patients) ;
- Une fatigue de grade 3 (environ 4% des patients) ;
- Une diarrhée, une stomatite, une neuropathie motrice et une neuropathie sensorielle de grade 3 (moins de 1% des patients) ;
- Un événement thromboembolique (environ 1% des patients) ;
- Une fièvre neutropénique (environ 6% des patients) ;
- Une infection de neutropénie de grade 3 ou 4 (environ 2% des patients).

c) Conclusion

L'association d'un ADT et de six cycles de docétaxel a entraîné une survie globale nettement plus longue que celle d'un ADT seul chez les hommes atteints de mHSPC. Le bénéfice clinique de cette analyse était plus prononcé chez les patients présentant des métastases de haut volume.

2. Essai de phase III STAMPEDE (Bras C)

a) Présentation de l'essai STAMPEDE

STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer : Evaluation of Drug Efficacy) est un essai clinique de grande envergure visant à évaluer de nouvelles approches thérapeutiques pour les personnes atteintes d'un CaP à haut risque. Depuis 2005,

selon un design d'étude multi-arm multi-stages (MAMS), l'essai a testé de nombreuses façons différentes de traiter la maladie (Figure 23). Chaque nouveau traitement ou traitement alternatif est comparé au Standard of Care (SOC), la suppression androgénique. Jusqu'à présent, plus de 10 000 personnes ont rejoint l'essai STAMPEDE (75).

STAMPEDE est un essai contrôlé randomisé multicentrique destiné aux patients atteints d'un CaP avancé ou métastatique qui commencent un traitement de longue durée de type ADT. Les participants peuvent soit avoir une maladie nouvellement diagnostiquée, soit avoir déjà été traités par radiothérapie ou par opération chirurgicale et, doivent présenter des signes de progression tels qu'un PSA en hausse. L'essai évalue les effets de l'ajout de différents agents, à la fois en tant qu'agents simples et en association, au traitement standard ou au traitement de substitution (76).

Depuis l'ouverture de l'essai, les groupes de recherche ont évalué les agents expérimentaux suivants (76) :

- L'acide zolédronique, médicament appartenant à la famille des biphosphonates ;
- Le docétaxel ;
- Un inhibiteur de la cyclooxygénase (Cox-2), célécoxib, seul et / ou en combinaison ;
- L'acétate d'abiratéron ;
- L'enzalutamide ;
- La radiothérapie de la prostate pour les patients atteints d'une maladie métastatique nouvellement diagnostiquée ;
- La metformine, un médicament antidiabétique ;
- L'œstradiol transdermique.

Au début de l'essai, le traitement standard consistait uniquement en un ADT seul. Cependant, depuis que les résultats primaires de l'essai ont montré un bénéfice en termes de survie globale pour les patients recevant du docétaxel en plus de l'ADT, le Standard of Care (SOC) a changé en conséquence. Le traitement standard peut maintenant inclure une chimiothérapie au docétaxel pour tous les hommes entrant dans STAMPEDE. La radiothérapie est également obligatoire pour les hommes atteints de la maladie non métastatique à ganglion négatif (76).

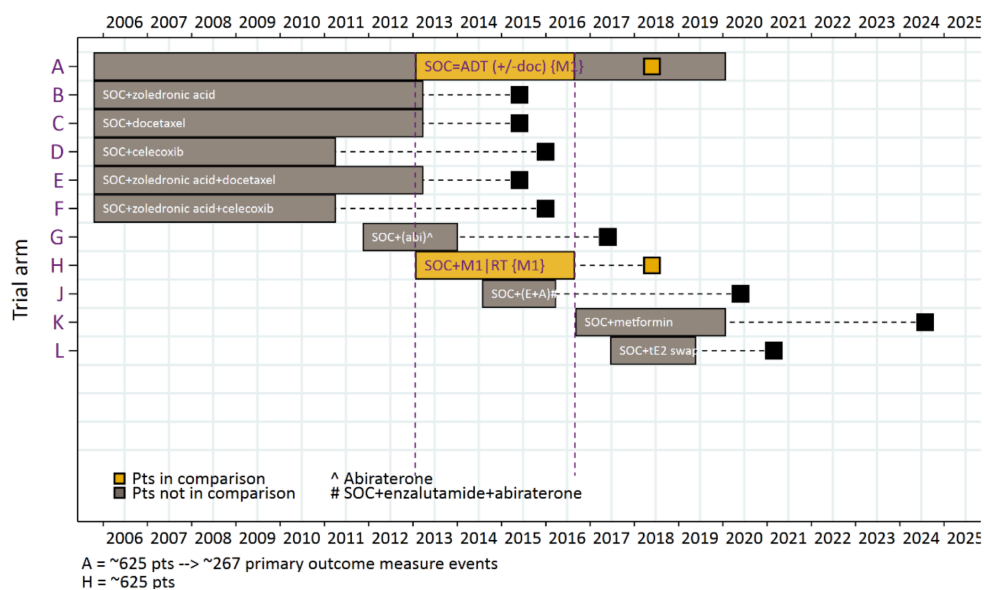


Figure 23 : Ensemble des Bras investigués ou en cours d'investigation de l'étude STAMPEDE (76)

b) Détails de l'étude

Référence	Etude de phase III STAMPEDE – Bras C James et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. The Lancet. 2016.
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Date et durée de l'étude	Cette étude a été activée en juillet 2005 et clôturée en Mars 2013 après 2962 patients
Objectif de l'étude	L'objectif principal du Bras C de l'étude STAMPEDE était de vérifier l'hypothèse que l'utilisation précoce de docétaxel associé à l'ADT pouvait améliorer la survie globale par rapport à l'ADT seul chez les hommes atteints de mHSPC.
METHODE	
Critères de sélection	Dans l'essai de phase III STAMPEDE, les patients qui ont été inclus devaient présenter : <ul style="list-style-type: none"> - Un CaP métastatique nouvellement diagnostiqué ou un CaP métastatique limité aux ganglions ou un CaP localement avancé avec au moins deux des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o T catégorie T3 / 4 ; o PSA ≥ 40ng / ml ; o Gleason score total 8-10. - Un CaP déjà traité par chirurgie radicale, radiothérapie ou les deux et rechute avec des caractéristiques de haut risque.

	Tous les patients étaient destinés à un traitement hormonal à long terme initiés moins de 12 semaines avant randomisation.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : les patients reçoivent un traitement de privation d'androgènes et du docétaxel IV pendant 1 heure le jour 1. Le traitement par le docétaxel se répète tous les 21 jours pour un maximum de 6 cycles en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. - Comparateur actif : thérapie de privation d'androgène seul (+/- radiothérapie et/ou docétaxel)
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - La survie globale ; - La survie sans échec : elle est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première preuve d'au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Échec biochimique : augmentation de 50 du PSA au-dessus du nadlr dans les 24 semaines et au-dessus de 4 ng/L ; • Progression locale ou à distance de la tumeur ; • Décès par cancer de la prostate.
Taille de l'échantillon	Bras expérimental : 592 patients Bas comparateur : 1184 patients

Tableau 9 : Détails de l'étude de phase III STAMPEDE - Bras C (77)

c) Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité de docétaxel de l'étude STAMPEDE sont basés sur des données analysées de la randomisation en Octobre 2005 à Mars 2015. Une analyse à plus long terme de l'efficacité a été faite chez les patients métastatiques jusqu'en Juillet 2018 (78).

Après randomisation, 1184 patients ont été inclus dans le Bras A comparateur (SOC +/- Radiothérapie) et 724 étaient métastatiques. Dans le Bras C (docétaxel), 592 patients ont été inclus et 362 étaient métastatiques (77).

- Critères primaires (77) :

○ Survie globale :

Les données suivantes concernent la population générale, elles sont issues de la première analyse publiée en 2015. La durée médiane de suivi était de 43 mois.

Dans le Bras C, 175 décès ont été rapportés dans le groupe docétaxel et 415 décès dans le groupe ADT seul. D'autre part, la médiane de survie était de 63% à 5 ans et de 81 mois soit 10 mois plus longue par rapport à l'ADT seul (Figure 24) (Annexe 4) :

Survie globale Bras SOC + Docétaxel vs Bras ADT seul : 81 mois vs 71 mois, HR = 0,78, IC 95% [0,66 ; 0,93], p = 0,006, population totale.

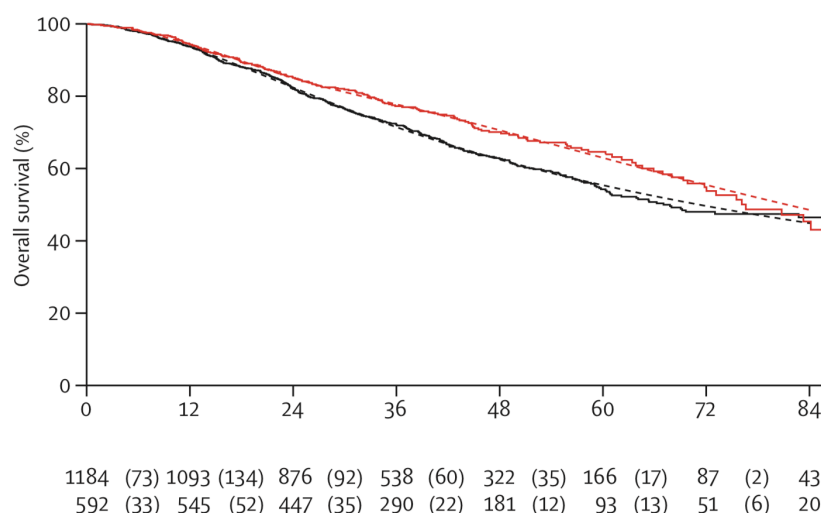


Figure 24 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (77)

Parmi les patients 1776 patients inclus dans l'étude STAMPEDE comparant le docétaxel au SOC, 1086 patients étaient métastatiques. Des sous-groupes de cette population étaient prédéfinis selon la charge tumorale, évaluée à l'aide de la scintigraphie osseuse. Cette évaluation a pu être réalisée auprès de 830 patients. Parmi ces patients, 362 patients possédaient une tumeur de bas volume et 468 patients possédaient une tumeur de haut volume.

La durée médiane de suivi de ces patients métastatiques était de 78,2 mois. Dans cette population de patients, 719 décès ont été reportés dont 494 (68%) dans le bras contrôle et 225 (62%) dans le bras docétaxel. La médiane de survie était 43,1 mois dans le bras comparateur avec une survie à 5 ans de 37%. Dans le bras docétaxel, la médiane de survie était de 59,1 mois avec une survie à 5 ans de 49% (Figure 25). Ces résultats démontrent un bénéfice du docétaxel en termes de survie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique (77).

Survie globale Bras SOC + Docétaxel vs Bras ADT seul : 59,1 mois vs 43,1 mois, HR = 0,81, IC 95% [0,69 ; 0,95], p = 0,009, population métastatique.

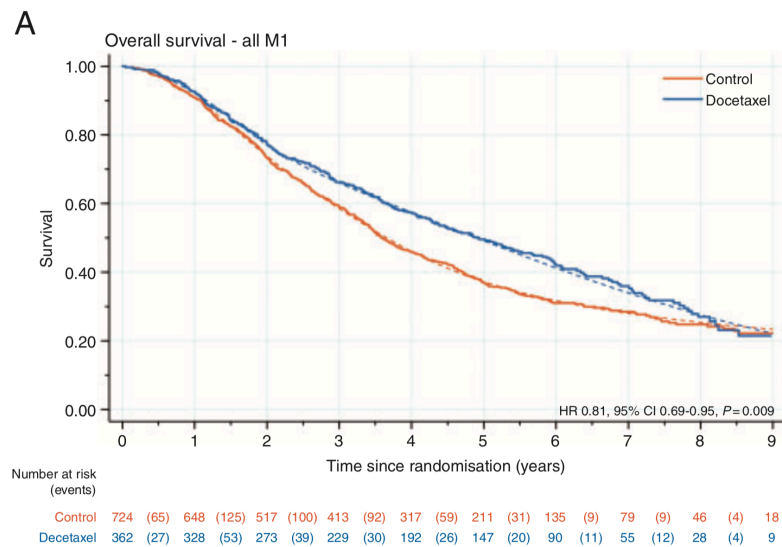


Figure 25 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population métastatique (78)

○ Survie sans échec :

Il a été mis en évidence une amélioration de la survie sans échec de 17 mois dans le Bras SOC + Doc. En effet, dans le Bras C la médiane de survie sans échec était de 37 mois avec la survenue de 315 événements, alors que dans le Bras comparateur la médiane était de 20 mois avec la survenue de 761 événements (Figure 26) (Annexe 3) :

Survie sans échec Bras ADT + docétaxel vs Bras ADT seul : HR = 0,61, IC 95% [0,53 ; 0,70], p < 0.0001, population totale.

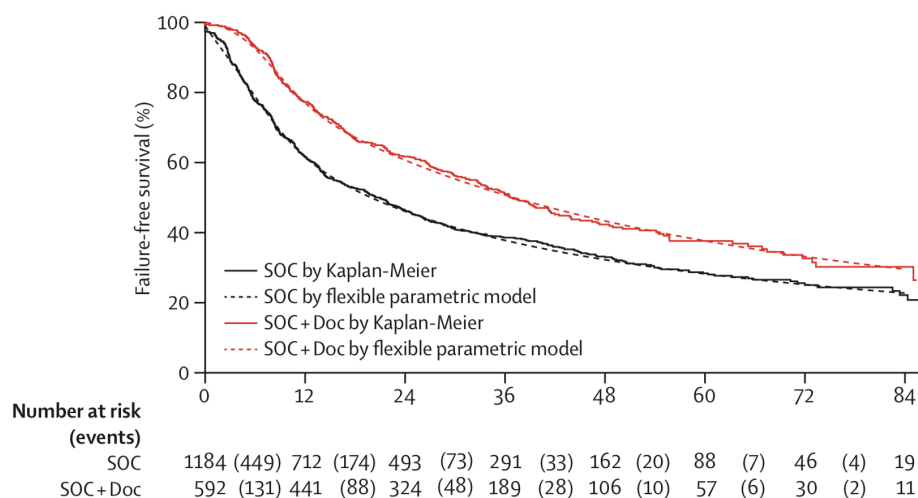


Figure 26 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la population totale (77)

Concernant les analyses des sous-ensembles de patients de statut métastatique, l'effet du docétaxel était globalement similaire entre les formes métastatiques et non métastatiques.

- Sous-groupes :

Aucune preuve d'hétérogénéité de la survie globale et de la survie sans progression n'a été mis en évidence sur les sous-groupes prédéfinis.

- Tolérance :

Dans ce bras C, la proportion de patients ayant eu des événements indésirables de grade 3 ou plus était importante avec 288 patients (52%).

d) Conclusion

L'ajout d'une chimiothérapie à base de docétaxel au SOC était associé à l'amélioration de la survie globale et de la survie sans échec dans la population de l'essai. De plus, le rapport de l'étude à plus long terme renforce cette efficacité du docétaxel notamment chez les patients métastatiques. Ces résultats significatifs ont récemment permis fin 2019, l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du docétaxel dans toute la population métastatique. Pour autant, les données de survie globale présentées à l'European Society of Medical Oncology 2019 (ESMO) (suivi à long terme) étaient non significatives chez les patients à bas volume.

Il est essentiel de prendre en considération certaines caractéristiques des essais CHAARTED et STAMPEDE. Les patients avec une faible masse métastatique sont peu représentés dans ces essais et ont un pronostic sous traitement hormonal seul significativement meilleur que celui des patients ayant une forte masse métastatique. Ils ont ainsi beaucoup moins contribué à la survenue d'évènements que ces derniers dans chaque essai. Les patients devenus métastatiques après un traitement local sont sous-représentés dans ces études, ne permettant pas de tirer de conclusion dans ce sous-groupe de patients. De plus, la toxicité du docétaxel est significative, comprenant une mortalité propre et une morbidité portant, entre autres, sur les capacités cognitives des patients âgés. L'utilisation du docétaxel dans une population large, non

sélectionnée, ayant un pronostic favorable sous hormonothérapie seule, risque de résulter en une balance risque/bénéfice déséquilibrée (42).

C. Place de la radiothérapie dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

1. Essai de phase III STAMPEDE (Bras H)

La place de la radiothérapie chez les patients métastatiques a préalablement été évalué dans plusieurs études, sur des petites populations, comme l'étude HORRAD. Aucune de ces analyses n'a démontré de bénéfice de survie. Cependant, elles ont généré des hypothèses suggérant que la radiothérapie pourrait avoir un bénéfice chez les patients métastatiques à faible risque (79).

a) Détails de l'étude

Référence	Etude de phase III STAMPEDE – Bras H Parker et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. 2018.
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Date et durée de l'étude	Cette étude a été activée en janvier 2013 et la date d'achèvement primaire réelle était en septembre 2016 après 2061 patients
Objectif de l'étude	L'objectif principal était d'évaluer les effets de l'utilisation de la radiothérapie chez les patients métastatiques nouvellement diagnostiqués comparé au SOC
METHODE	
Critères de sélection	Dans le Bras H de l'essai de phase III STAMPEDE, les patients éligibles avaient les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - CaP nouvellement diagnostiqué (traitement par ADT \leq 12 semaines avant la randomisation) ; - CaP non préalablement traité par un traitement radical ; - CaP métastatique confirmé par une scintigraphie osseuse ou une imagerie des tissus mous effectuée dans les 12 semaines après l'initiation de l'ADT.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : thérapie de privation d'androgène et radiothérapie - Comparateur actif : thérapie de privation d'androgène seul (+/- docétaxel)

	Les patients reçoivent un traitement de privation d'androgènes (y compris un traitement par un agoniste de l'hormone lutéinisante (LHRH), un traitement par antagoniste de LHRH ou une castration chirurgicale).
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - La survie globale ; - La survie sans échec
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - La survie sans progression radiographique ; - La survie sans progression métastatique : elle est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et l'apparition de nouvelles métastases ou la progression de métastases existantes ou le décès.
Taille de l'échantillon	Bras expérimental : 1032 patients Bas comparateur : 1029 patients

Tableau 10 : Détails de l'étude de phase III STAMPEDE Bras H (79)

b) Résultats de l'étude

Au total, 2061 patients ont été inclus et randomisés dans l'essai STAMPEDE (Bras H). Après randomisation, 1032 patients ont été intégrés dans le groupe radiothérapie + SOC et 1029 dans le groupe comparateur. Le SOC incluait le docétaxel pour 367 patients (18%). Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'essai, 979 patients (48%) ont été assignés à un programme hebdomadaire de radiothérapie et 1082 patients (52%) à un programme quotidien. De plus, sur les 1032 patients du groupe radiothérapie + SOC, 968 ont reçu le traitement par radiothérapie dans l'année après la randomisation. Le délai médian avant initiation de la radiothérapie était de 35 jours après la randomisation et de 95 jours après le début du traitement hormonal. La médiane de suivi était de 37 mois (79).

- Critères primaires (79) :

o Survie globale :

Dans le groupe contrôle, la médiane de survie était de 46 mois et la survie à 3 ans était de 62% à 3 ans ; 391 décès ont été rapportés. En comparaison, le groupe radiothérapie n'a pas démontré de bénéfice de survie avec une médiane de survie de 48 mois et une survie à 3 ans de 65% ; 370 décès ont été rapportés.

Cependant, l'analyse des sous-groupes de patients répartis selon la charge tumorale, a démontré un bénéfice de la radiothérapie pour les patients atteints de CaP à faible charge tumorale (Figure 27). En effet, la médiane de survie à 3 ans était de 73% dans le Bras contrôle contre 81% dans le Bras avec la radiothérapie. Par ailleurs, le schéma d'application de la radiothérapie n'a pas mis en évidence de bénéfice significatif de la survie (Annexe 4) (Tableau 11).

Survie globale Bras SOC + radiothérapie vs Bras SOC seul : HR = 0,68, IC 95% [0,52 ; 0,90], p = 0,007), population de faible charge tumorale.

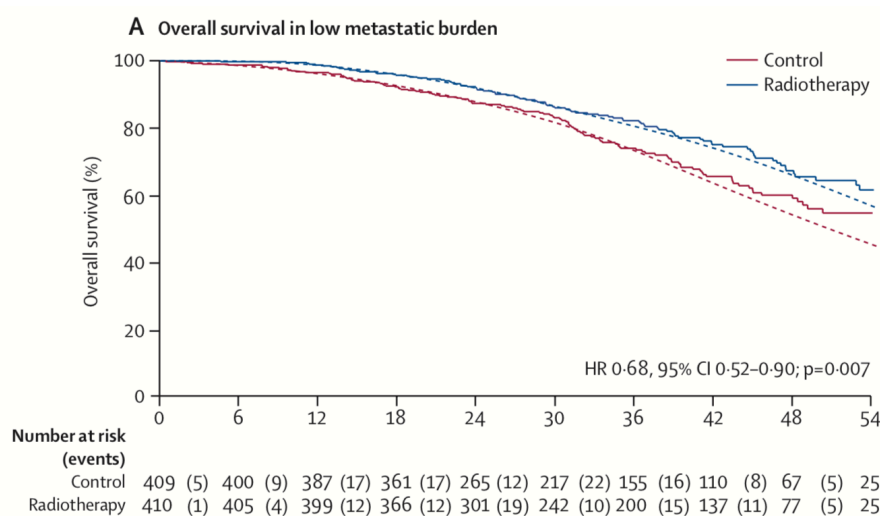


Figure 27 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de faible charge tumorale (79)

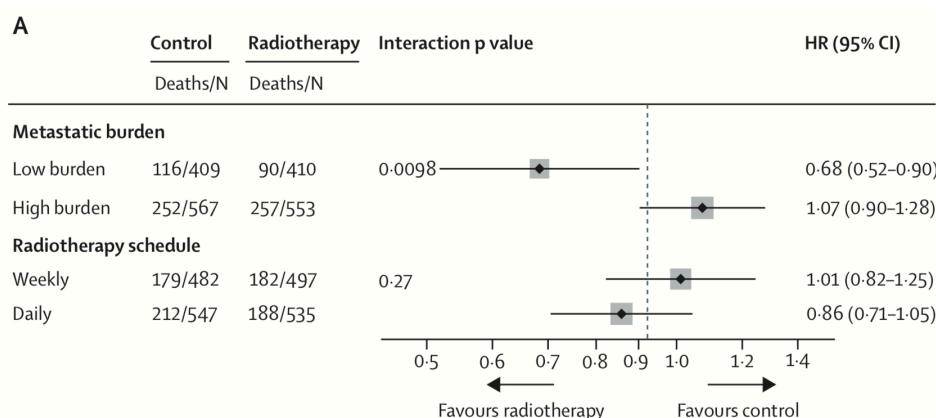


Tableau 11 : Hazard ratio de décès selon la charge tumorale et le schéma de la radiothérapie (79)

○ Survie sans échec :

La radiothérapie a mis en évidence un bénéfice de la survie sans échec. En effet, dans le groupe radiothérapie, 685 événements ont été rapportés. La médiane de survie sans échec était de 17 mois avec une médiane de survie de 3 ans de 32% dans le groupe radiothérapie contre 13 mois et 23% dans le groupe contrôle (Figure 28) :

Survie sans échec Bras radiothérapie + SOC vs Bras SOC seul : 17 mois vs 13 mois, HR = 0,76, IC 95% [0,68 ; 0,84], p <0,001), population totale.

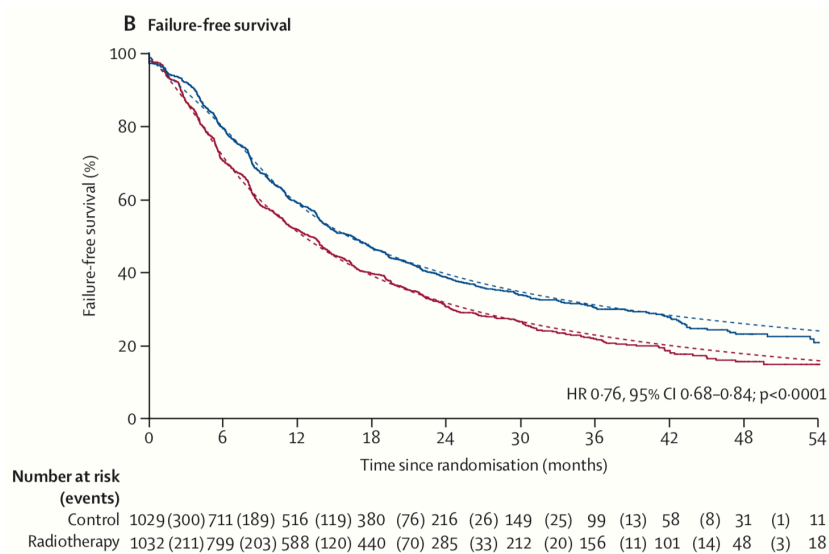


Figure 28 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la population totale (79)

D'autre part, comme pour la survie globale, l'analyse des sous-groupes de patients répartis selon la charge tumorale, a démontré un meilleur bénéfice de la radiothérapie pour les patients atteints de CaP à faible charge tumorale. En outre, le bénéfice de la radiothérapie sur la survie sans échec est significativement supérieur lorsque celle-ci est appliquée quotidiennement (Figure 29 et Tableau 16) :

Survie sans échec Bras radiothérapie + SOC vs Bras SOC seul : HR = 0,59, IC 95% [0,49 ; 0,72], p <0,0001, population à faible charge tumorale.

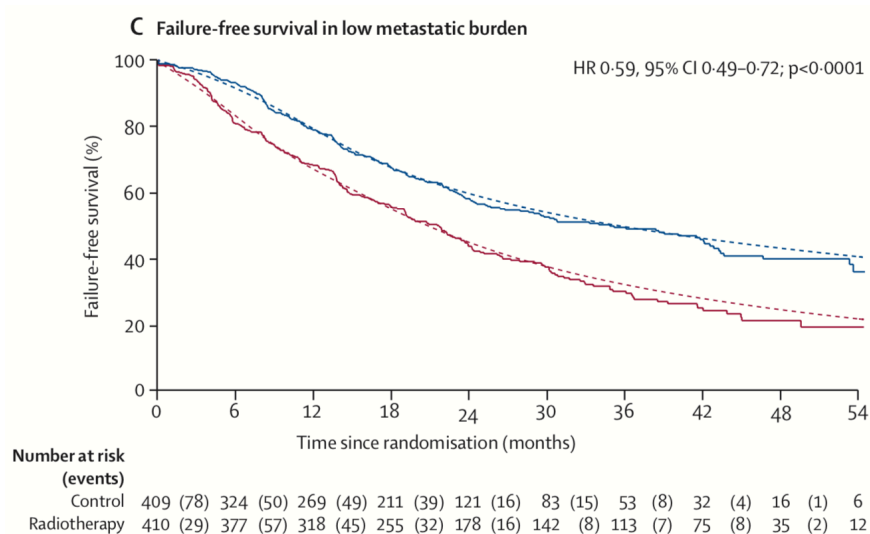


Figure 29 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la population à faible charge tumorale (79)

- Critères secondaires :

Les effets de la radiothérapie ont seulement été mis en évidence pour la survie sans progression radiographique et la survie spécifique chez les patients métastatiques à faible risque (Tableau 16).

- Tolérance :

De manière générale, une bonne tolérance de la radiothérapie a été observée.

c) Conclusion

L'analyse du Bras H de l'étude STAMPEDE a montré que la radiothérapie locale de la prostate n'améliorait pas la survie globale des patients non sélectionnés atteints d'un CaP métastatique nouvellement diagnostiqué. Cependant, les analyses en sous-groupes ont prouvé que la radiothérapie de la prostate améliorait la survie globale (de 73% à 81% à 3 ans) chez les patients métastatiques à faible charge tumorale (79).

D. Place de l'acétate d'abiratéronne dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

1. Essai de phase III STAMPEDE (Bras G)

a) Détails de l'étude

Référence	Etude de phase III STAMPEDE – Bras G James et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. The New England Journal of Medicine. 2017.
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Date et durée de l'étude	Cette étude a été activée en juillet 2005 et clôturée en Janvier 2014 après 1917 patients
Objectif de l'étude	L'objectif principal du Bras G de l'étude STAMPEDE était d'évaluer les effets de l'utilisation de l'acétate d'abiratéronne plus prednisone (AAP) en association avec un ADT, par comparaison au SOC associé à deux placebos, chez des hommes atteints d'un CaP métastatique, sensible à la castration.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Dans l'essai de phase III STAMPEDE, les patients qui ont été inclus au sein du Bras G avaient un diagnostic pathologique de CaP avec les critères suivant (80) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients nouvellement diagnostiqués métastatiques, à ganglions positifs, ou localement avancé à haut risque et présentant au moins deux des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Une tumeur T3/4 ; ○ Un score de Gleason de > 8 ; ○ Un PSA \geq 40 ng/ml ; - Patients en rechute métastatique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Préalablement traités par une chirurgie radicale, une radiothérapie ou les deux avec une récurrence possédant les caractéristiques d'un cancer à haut risque. Ce critère était valable chez les hommes présentant les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ne recevant plus de thérapie ; ▪ Un taux de PSA > 4 ng/mL et un temps de doublement < 6 mois ; ▪ Un taux de PSA > 20 ng/mL ; ▪ Ayant une récurrence nodale ou métastatique ; ▪ Ayant eu un traitement par HT1G adjuvante (chirurgie ou une radiothérapie) de 12 mois maximum, terminée au moins 12 mois avant l'entrée dans l'étude ; - Traitement par ADT initié dans les 3 mois avant la randomisation.

Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : un traitement ADT avec l'acétate d'abiratéronne à une dose de 1000 mg par jour et de la prednisone à une dose de 5 mg par jour - Comparateur actif : thérapie de privation d'androgène seul (+/- radiothérapie et/ou docétaxel) <p>Les patients reçoivent un traitement de privation d'androgènes (y compris un traitement par un agoniste de l'hormone lutéinisante (LHRH), un traitement par antagoniste de LHRH ou une castration chirurgicale).</p>
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - La survie globale ; - La survie sans échec.
Taille de l'échantillon	<p>Bras expérimental : 960 patients</p> <p>Bas comparateur : 947 patients</p>

Tableau 12 : Détails de l'étude de phase III STAMPEDE - Bras G (80)

b) Résultats de l'étude

Au total, 1917 patients ont été inclus et randomisés dans le bras G de l'essai STAMPEDE. Après randomisation, 960 patients ont été intégrés dans le groupe AAP (acétate d'abiratéronne + prednisone) + ADT et 957 dans le groupe placebo. La médiane de suivi était de 40 mois.

- Critères primaires (80):

○ Survie globale :

Après analyse, 184 décès ont été rapportés dans le groupe AAP et 262 dans le groupe ADT seul. Une amélioration significative du taux de survie globale à 3 ans a été observée dans le groupe AAP avec un taux à 83%. Ce taux était de 76% dans le groupe ADT seul (Figure 30) (Annexe 4) :

Survie globale Bras ADT + AAP vs Bras ADT seul : HR = 0,63, IC 95% [0,52 ; 0,76], p<0,001, population totale.

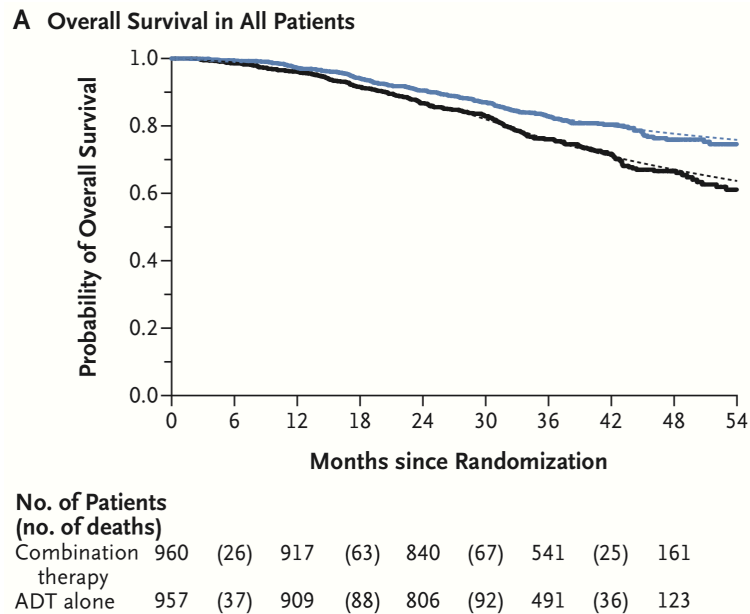


Figure 30 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (80)

En parallèle, comme pour le Bras C, des analyses de sous-ensembles de patients atteints de maladie métastatique ont été pré-planifiées et ont montré des résultats positifs (Figure 31) :

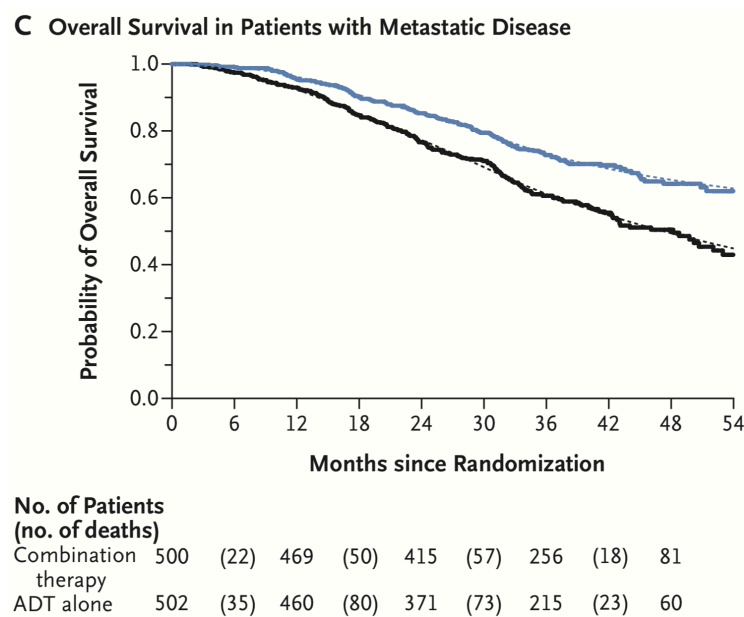


Figure 31 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population métastatique (80)

Survie globale Bras ADT + AAP vs Bras ADT seul : HR = 0,61, IC 95% [0,49 ; 0,75], p<0,001), population métastatique.

Elles incluait 1002 patients au moment de la randomisation et ont rapporté environ 368 décès. Les mêmes comparaisons chez les patients non métastatiques à la randomisation sont immatures, avec actuellement 78 décès au total.

○ Survie sans échec :

Au moment de l'analyse, 238 événements d'échec du traitement (radiologique, clinique, progression du PSA ou décès d'un cancer de la prostate) ont été observés dans le groupe AAP et 535 dans le groupe ADT seul. D'autre part, la survie sans échec à 3 ans était de 75% dans le groupe AAP et de 45% dans le groupe ADT seul (Figure 32) (Annexe 4) :

Survie sans échec Bras ADT + AAP vs Bras ADT seul : HR = 0,29, IC 95% [0,25 ; 0,34], $p < 0,001$), population totale.

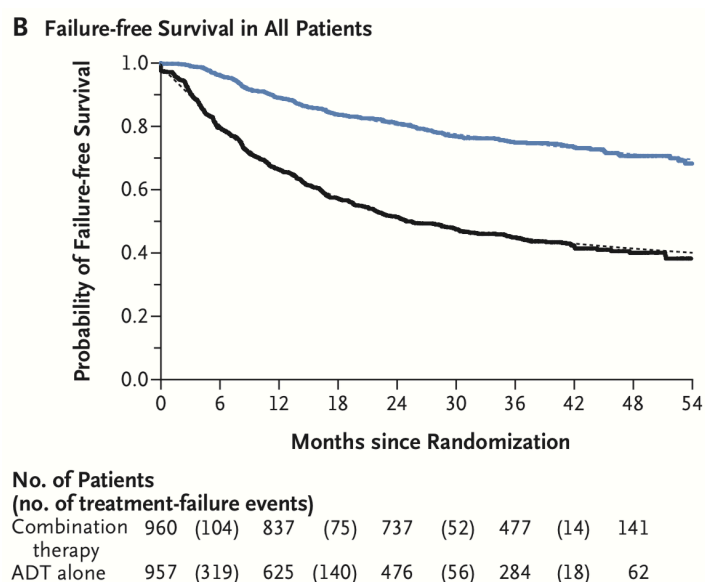


Figure 32 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la population totale (80)

Concernant les analyses des sous-ensembles de statut métastatique, l'effet de l'AAP apportait une amélioration significative de la survie sans échec pour les patients qu'ils présentent des formes métastatiques ou non (Figure 33).

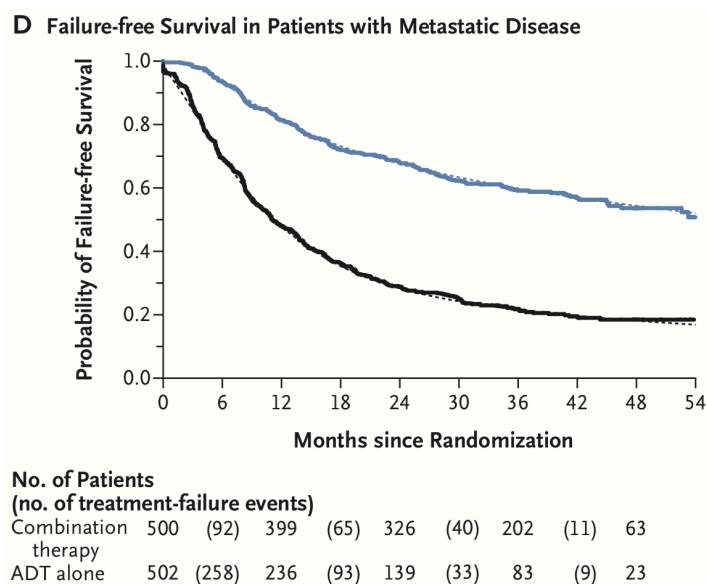


Figure 33 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans échec dans la métastatique (80)

- Sous-groupes :

Aucune preuve d'hétérogénéité de l'effet d'AAP sur la survie globale et la survie sans échec entre les différents sous-groupes n'a été observée.

- Tolérance (80) :

Lors de l'essai, 443 sur 948 (47%) effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés dans le groupe ADT + AAP et 315 sur 960 (33%) dans le groupe ADT seul.

c) Conclusion

Chez les hommes atteints d'un CaP localement avancé ou métastatique, l'ADT et l'acétate d'abiratéron plus prednisolone étaient associés à des taux significativement plus élevés de survie globale et de survie sans échec par rapport à l'ADT seul (80). Les résultats du Bras G de l'étude STAMPEDE expose l'intérêt de l'usage de l'acétate d'abiratéron à ce stade de la maladie. L'étude STAMPEDE montre que le bénéfice en survie globale concerne l'ensemble de la population des cancers de prostate hormono-sensible présentant des métastases, sans restriction.

2. Essai de phase III LATITUDE

a) Détails de l'étude

Référence	Etude de phase III LATITUDE Fizazi et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine. 2017.
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Date et durée de l'étude	Cette étude a été activée en octobre 2012, la date d'achèvement primaire réelle était en octobre 2016 après 1199 patients et le cut off final a eu lieu en Août 2018.
Objectif de l'étude	L'objectif principal de l'étude LATITUDE était d'évaluer les effets de l'utilisation de l'acétate d'abiratéron plus prednisone (AAP) en association avec un ADT, par comparaison au traitement par une hormonothérapie anti-androgénique associé à deux placebos, sur la survie globale, la survie sans progression radiographique et d'autres paramètres cliniques chez des hommes atteints d'un CaP métastatique de haut risque, sensibles à la castration, nouvellement diagnostiqués
METHODE	
Critères de sélection	Dans l'essai de phase III LATITUDE, les patients éligibles avaient les critères suivants (7) : <ul style="list-style-type: none">- Âge > 18 ans ;- Score de performance ECOG ≤ 2 ;- CaP nouvellement diagnostiqué (≤ 3 mois avant la randomisation) ;- CaP métastatique, sensible à la castration ;- CaP à haut risque, c'est-à-dire au moins 2 des 3 facteurs de risque parmi :<ul style="list-style-type: none">o Score de Gleason ≥ 8 ;o Présence d'au moins 3 lésions osseuses ;o Présence de métastase viscérale mesurable.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none">- Bras expérimental : un traitement ADT avec l'acétate d'abiratéron à une dose de 1000 mg par jour et de la prednisone à une dose de 5 mg par jour- Comparateur actif : thérapie de privation d'androgène seul (+/- radiothérapie et/ou docétaxel) Les patients reçoivent un traitement de privation d'androgènes (y compris un traitement par un agoniste de l'hormone lutéinisante (LHRH), un traitement par antagoniste de LHRH ou une castration chirurgicale).
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none">- La survie globale ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression radiographique : temps entre la randomisation et l'apparition d'une progression radiographique ou le décès, quelle qu'en soit la cause.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Le délai avant la survenue d'événements osseux symptomatiques ; - Le délai avant progression du PSA ; - Le délai avant initiation des lignes ultérieures ; - Le délai avant instauration d'une chimiothérapie ; - Le délai avant progression de la douleur.
Taille de l'échantillon	Bras expérimental : 597 patients Bas comparateur : 602 patients

Tableau 13 : Détails de l'étude de phase III LATITUDE (7)(81)

b) Résultats de l'étude

Au total, 1199 patients ont été inclus et randomisés dans l'essai LATITUDE. Après randomisation, 597 patients ont été intégrés dans le Bras AAP + ADT et 602 dans le groupe placebo. Après les résultats de la première analyse intermédiaire après un suivi médian de 30,4 mois, la levée d'aveugle a été réalisée. Les patients du groupe placebo ont été autorisés à recevoir l'acétate d'abiratéron et la prednisone plus le traitement par ADT dans une phase d'extension en ouvert de l'étude (jusqu'à 18 mois à compter de la modification du protocole). Cette analyse finale (coupure des données le 15 août 2018) a été effectuée après un suivi médian de 51,8 mois et 618 décès (275 [46%] de 597 dans l'acétate d'abiratéron plus prednisone et 343 [57%] de 602 dans le groupe placebo (7) (82).

- Critères primaires :

o Survie globale :

Lors de l'analyse finale à 51,8 mois de suivi médian, 275 décès ont été rapportés dans le groupe acétate abiratéron parmi les 597 patients soit 46% et 343 décès dans le groupe placebo pour 602 patients soit 57% (82).

En outre, le taux de survie globale à 3 ans était de 66% dans le groupe AAP et de 49% dans le groupe placebo. Le risque relatif de décès était donc 38% moins important dans le groupe AAP par rapport au groupe placebo (Figure 34) (Annexe 4) :

Survie globale Bras ADT + acétate d'abiratéronne + prednisone vs Bras ADT seul : 53,3 mois vs 36,5 mois, HR = 0,66, IC 95% [0,56 ; 0,78], p <0,001, population totale.

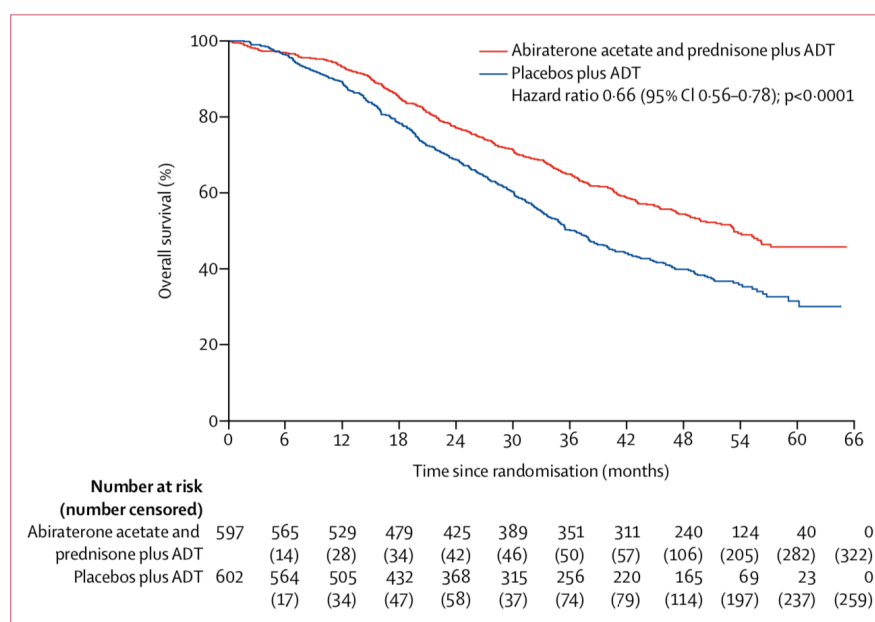


Figure 34 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (82)(7)

○ Survie sans progression radiographique :

L'analyse finale ne comportait pas de mise à jour des données de ce paramètre. Au moment de l'analyse intermédiaire, la médiane de survie sans progression radiologique était de 33 mois dans le groupe AAP et de 14,8 mois dans le groupe placebo. Le risque relatif de progression radiologique était 53% moins important dans le groupe AAP par rapport au groupe placebo (Figure 35) (Annexe 4) :

Survie sans progression radiologique Bras ADT + AAP vs Bras ADT seul : 33 mois vs 14,8 mois, HR = 0,47, IC 95% [0,39 ; 0,55], p <0,001, population totale.

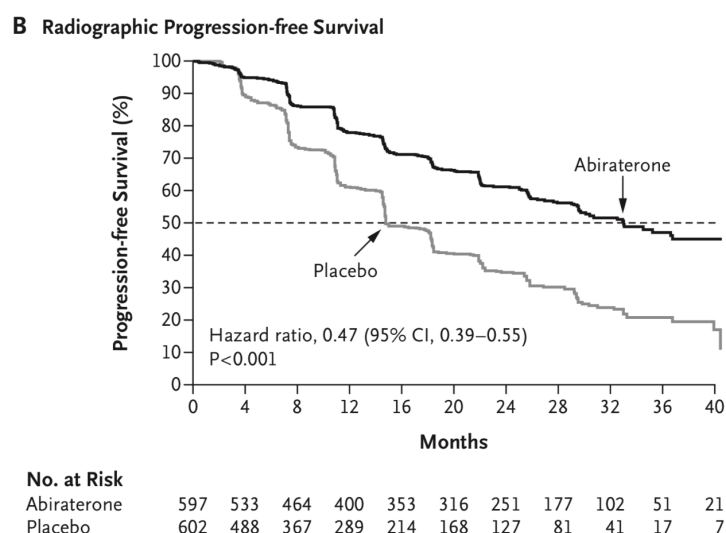


Figure 35: Estimations Kaplan – Meier de la survie sans progression dans la population totale (7)

○ Sous-groupes :

L'analyse de la survie globale par sous-groupes de patients a montré que l'amélioration de la survie globale était en faveur de l'acétate d'abiratéron plus prednisone par rapport aux placebos dans la plupart des sous-groupes de patients, à l'exception de ceux avec un indice de performance ECOG de 2 et ceux avec un score de Gleason inférieur à 8.

- Critères secondaires :

Conformément aux résultats des analyses intermédiaires, le traitement par acétate d'abiratéron plus prednisone a considérablement amélioré l'ensemble des critères d'évaluation secondaires et du critère d'évaluation exploratoire qu'est la survie sans progression secondaire (Tableau 14).

	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT (n=597)		Placebos plus ADT (n=602)		Hazard ratio (95% CI)	p value
	Events	Median, months	Events	Median, months		
Primary endpoint						
Overall survival	275 (46%)	53.3 (48.2–NR)	343 (57%)	36.5 (33.5–40.0)	0.66 (0.56–0.78)	<0.0001
Secondary endpoints						
Pain progression	245 (41%)	47.4 (33.2–NR)	292 (49%)	16.6 (11.1–24.0)	0.72 (0.61–0.86)	0.00024
Skeletal-related event*	132 (22%)	NR (NR–NR)	150 (25%)	NR (NR–NR)	0.75 (0.60–0.95)	0.0181
Chemotherapy initiation†	150 (25%)	NR (62.6–NR)	218 (36%)	57.6 (38.2–NR)	0.51 (0.41–0.63)	<0.0001
Subsequent prostate cancer therapy	248 (42%)	54.9 (45.4–NR)	355 (59%)	21.2 (18.6–23.5)	0.45 (0.38–0.53)	<0.0001
Prostate-specific antigen progression	273 (46%)	33.3 (29.4–46.1)	448 (74%)	7.4 (7.2–9.2)	0.31 (0.27–0.36)	<0.0001
Exploratory endpoint						
Secondary progression-free survival‡	267 (45%)	53.3 (44.7–58.1)	336 (56%)	30.1 (26.2–33.4)	0.58 (0.49–0.68)	<0.0001

Data are n (%) or median (95% CI). ADT=androgen deprivation therapy. NR=not reached. *3-year event-free survival for skeletal-related events was 78% (95% CI 74–82) for abiraterone acetate plus prednisone plus ADT vs 73% (69–77) for placebos plus ADT. †3-year event-free survival for initiation of chemotherapy was 76% (95% CI 71–79) for abiraterone acetate and prednisone plus ADT vs 56% (51–61) for placebos plus ADT. ‡Randomisation to progression on subsequent therapy or death.

Tableau 14 : Résultats des critères secondaires de l'étude (7)

- Tolérance :

Les principaux éléments qui ont été ressortis de la tolérance de l'étude sont :

- Le nombre de patients avec des effets indésirables graves était similaire dans les deux bras ;
- Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 68 % des patients du bras acétate abiratéronne plus prednisone, 50 % des patients du bras comparateur et 19% des patients du groupe croisé placebo ;
- Le taux d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement était de 16 % dans le bras acétate abiratéronne plus prednisone, de 10 % dans le bras comparateur et de 4% dans le groupe croisé placebo.

c) Conclusion

L'ajout d'acétate d'abiratéronne plus prednisone au traitement de privation androgénique augmente considérablement la survie globale et la survie sans progression radiographique chez les hommes atteints d'un mHSPC à haut risque et nouvellement diagnostiqué. A la suite de ces résultats, les sociétés savantes en uro-oncologie notamment l'ESMO (European Society of Medical Oncology) et l'Association Française d'Urologie ont recommandé l'usage de l'ADT plus acétate d'abiratéronne en première ligne dans le traitement du mHSPC à haut risque d'emblée métastatique (83) (Annexe 1).

3. Impact de l'acétate d'abiratéron dans le cancer de la prostate métastatique de haut et de bas risque

a) Etude post-hoc – Essai STAMPEDE

De nombreux essais ont déjà été mis en place afin d'évaluer l'utilisation de l'acétate d'abiratéron dans le mHSPC. En effet, les études STAMPEDE (Bras G) et LATITUDE ont démontré l'efficacité de AAP + ADT dans le mHSPC, ayant mis en évidence un bénéfice de survie significatif de AAP en 1^{ère} intention. En outre, l'étude CHAARTED a également prouvé un bénéfice de survie avec l'addition de 6 cycles de docétaxel avec ADT dans la même population.

Cependant, dans le suivi des études, des distinctions importantes ont été faites (84) :

- L'étude CHAARTED : l'essai a démontré que les patients présentant un cancer de « haut volume » avaient un avantage en termes de survie par rapport aux patients présentant un cancer de « bas volume » ;
- Les études LATITUDE et STAMPEDE ont évalué deux cohortes légèrement différentes :
 - L'étude LATITUDE incluait uniquement des patients métastatiques ;
 - L'étude STAMPEDE incluait des patients avec un CaP localement avancé (ganglions positifs : 20% et non-métastatiques : 28%) et métastatiques (52%) ;
- La définition du « haut risque » ou « haut volume » :
 - Le critère de « haut risque » de l'étude LATITUDE était défini comme ayant au moins 2 des 3 facteurs de risque parmi :
 - Score de Gleason ≥ 8 ;
 - Présence d'au moins 3 lésions osseuses ;
 - Présence de métastase viscérale mesurable ;
 - Le critère de « haut volume » de l'étude CHAARTED était basé sur la charge tumorale soit :
 - La présence de métastases viscérales ;
 - La présence de plus de 4 lésions osseuses dont au moins 1 au-delà des corps vertébraux et du bassin.

A partir des données de l'étude STAMPEDE, des analyses supplémentaires ont donc été menées afin d'évaluer le bénéfice d'AAP dans le mHSPC de « bas risque » (84).

(i) Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'examiner l'impact de AAP à la fois chez les patients atteint de mHSPC de haut et de bas risque (84).

(ii) Méthodologie de l'étude

Pour se faire, les patients ont été stratifiés selon qu'ils soient atteints de haut risque ou de bas risque, en utilisant dans un premier temps les critères de l'étude LATITUDE et dans un second temps les critères de l'étude CHAARTED (84).

(iii) Résultats de l'étude

Parmi les 1917 patients du Bras G de l'étude STAMPEDE, 990 patients étaient métastatiques. Après application des critères de sélection, l'essai incluait 449 patients dans le Bras AAP + ADT et 452 dans le Bras comparateur (Figure 36) (Annexe 4).

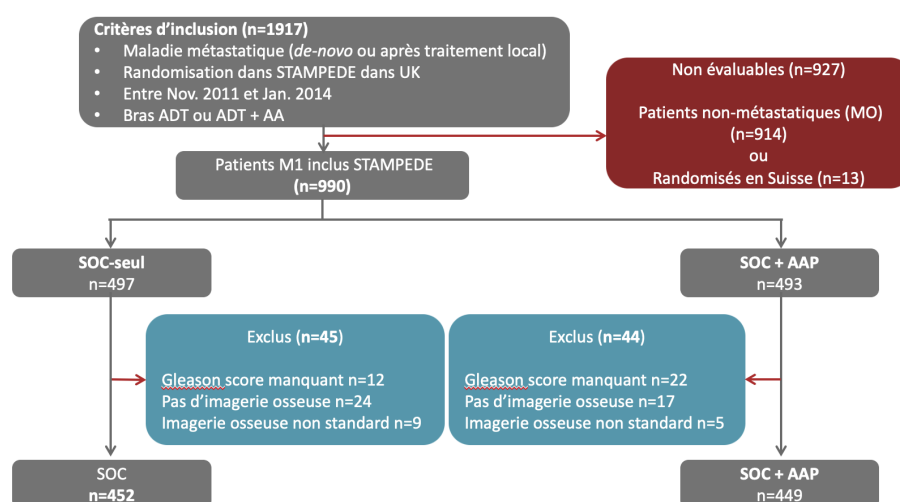


Figure 36 : Schéma de l'étude STAMPEDE (Bras G) (85)

Selon les spécificités de l'étude LATITUDE, l'AAP a démontré un bénéfice de survie par rapport au SOC que ce soit dans le sous-groupe de « haut risque » avec un **HR de 0,54 (IC à 95% [0,41 – 0,70] ; p < 0,001** ou de « bas risque » avec un **HR de 0,66 (IC à 95% [0,44 – 0,98] ; p = 0,041**. D'autre part, le bénéfice de l'AAP a également été mis en avant en termes de survie sans échec, d'événements osseux, de survie sans progression et de survie spécifique (Figure 37).

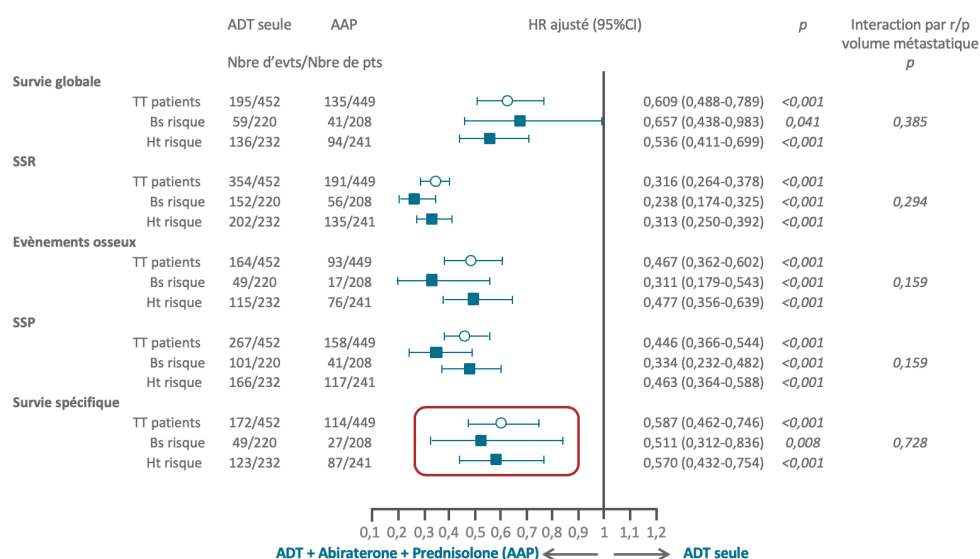


Figure 37 : Résultats selon la stratification LATITUDE (85)

Selon les spécificités de l'étude CHAARTED, l'AAP a également démontré un bénéfice en termes de survie globale et de survie sans échec par rapport au SOC que ce soit dans le sous-groupe de « haut volume » ou de « bas volume » (Figure 38).

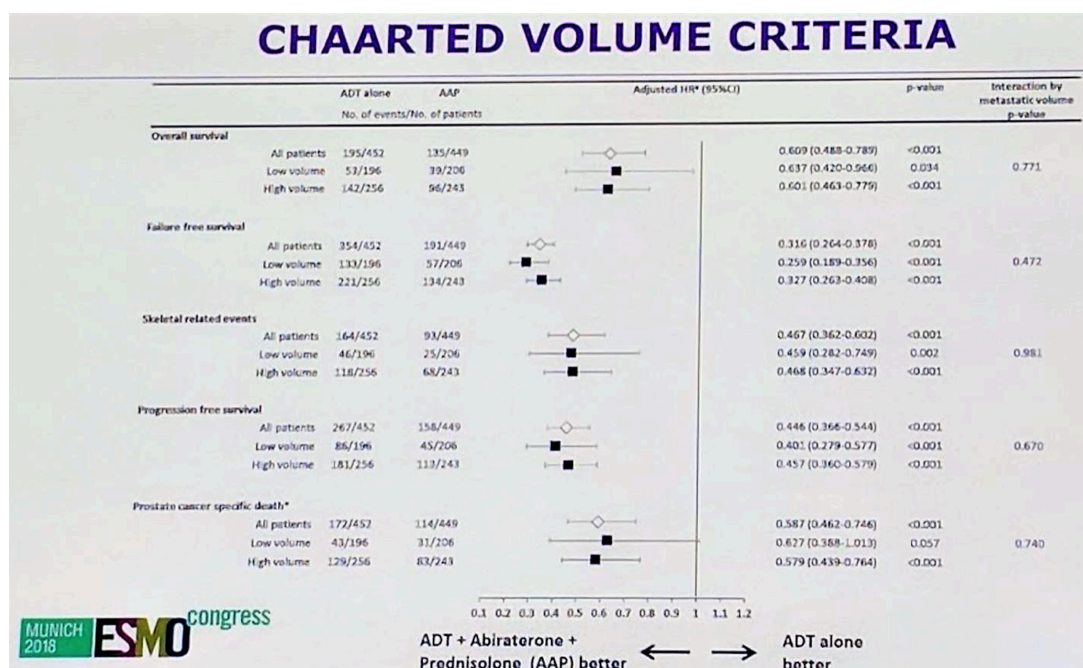


Figure 38 : Résultats selon la stratification CHAARTED (84)

(iv) Conclusion

Cette analyse additionnelle de l'étude STAMPEDE démontre que les patients à haut risque/haut volume et les patients à bas risque/bas volume atteints de mHSPC bénéficient de l'acétate d'abiratéron, en termes de survie globale, de survie sans progression, survie sans métastases et survie sans événements osseux.

b) Etude post hoc – Essai LATITUDE

Une analyse post hoc de l'essai LATITUDE a été effectuée pour analyser la survie globale et la survie sans progression radiographique sur la base du volume de la maladie (élevé vs faible). La maladie à haut volume a été définie comme :

- La présence de métastases viscérales ;
- La présence de quatre métastases osseuses ou plus, avec au moins une à l'extérieur de la colonne vertébrale ou du bassin.

Les profils ne répondant pas à ces critères étaient définis comme une maladie de bas volume.

Le groupe « haut volume » comprenait 487 patients dans le groupe acétate d'abiratéron plus prednisone et 468 dans le groupe placebo. La durée médiane de suivi était de 51,8 mois. La médiane de survie globale était de 49,7 mois avec l'acétate d'abiratéron et de la prednisone, contre 33,3 mois avec des placebos, avec un **HR de 0,62 (IC à 95% [0,52 – 0,74] ; p < 0,0001)** (Figure 39). La survie médiane sans progression radiographique était significativement plus longue dans le groupe acétate abiratéron avec 33,1 mois que dans le groupe placebo avec 14,7 mois ; **HR de 0,46 (IC à 95% [0,39 – 0,54] ; p < 0,0001)** (86).

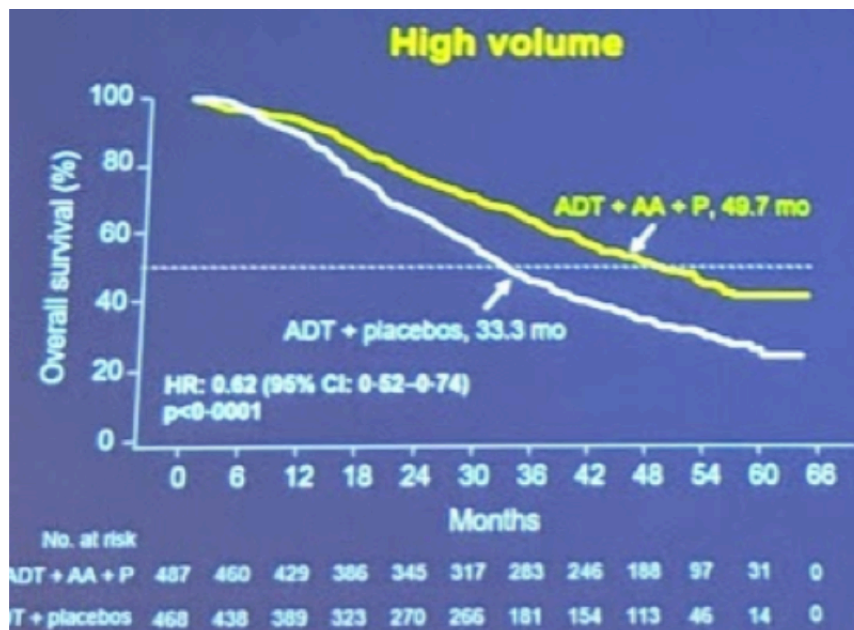


Figure 39 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de haut volume (86)

En parallèle, le groupe « bas volume » présentait peu de patients avec 110 patients dans le groupe acétate d'abiratéron plus prednisone et 133 dans le groupe placebo. La médiane de survie globale dans ce sous-groupe n'a pas été atteinte ; **HR de 0,72 (IC à 95% [0,47 – 1,10] ; p = 0,242)** (Figure 40). La survie médiane sans progression radiographique était significativement plus longue dans le groupe acétate abiratéron avec 49,8 mois que dans le groupe placebo avec 22,4 mois ; **HR de 0,59 (IC à 95% [0,40 – 0,85] ; p = 0,0001)** (86).

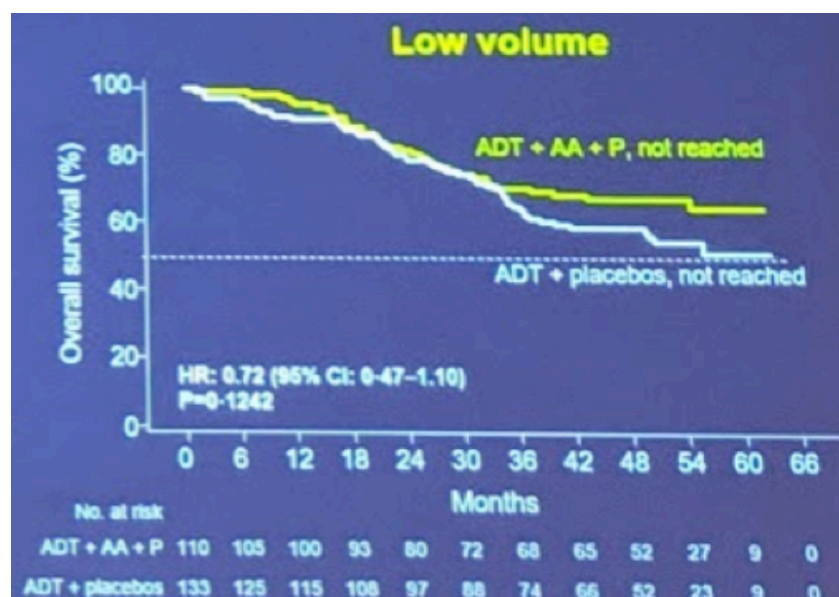


Figure 40 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population de bas volume (86)

En plus d’avoir mis en avant l’amélioration de la survie globale de l’acétate d’abiratéron plus prednisone comparé à l’ADT seul chez les patients métastatiques d’emblée de haut risque, l’analyse post-hoc de l’étude STAMPEDE a également prouvé l’efficacité de cette molécule chez les patients avec une maladie de bas risque.

Cette analyse post-hoc de l’étude LATITUDE n’a quant à elle pas montré davantage de survie significative pour l’acétate d’abiratéron plus prednisone dans le sous-groupe de patients atteints d’une maladie de faible volume, tel que défini par la définition CHAARTED. Cependant, seulement 20% des patients de cette étude avait une maladie de faible volume (comparée à l’étude STAMPEDE où ce pourcentage était de 28%) et cette étude n’était pas en mesure d’étudier ces associations dans le sous-groupe de la maladie de faible volume. Le traitement par l’acétate d’abiratéron plus la prednisone et l’ADT a significativement amélioré la survie sans progression radiographique chez les patients atteints d’une maladie de faible volume dans les études LATITUDE et STAMPEDE (86).

E. Place de l’enzalutamide dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

1. Essai de phase III ARCHES

a) Détail de l’étude

Référence	Etude de phase III ARCHES Armstrong et al. A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019.
Type de l’étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Date et durée de l’étude	Cette étude a été activée en mars 2016 et la date d’achèvement primaire était en octobre 2018 après 1150 patients
Objectif de l’étude	L’objectif principal de l’étude ARCHES était d’évaluer l’efficacité de l’enzalutamide en association avec un ADT, par comparaison au traitement par une hormonothérapie anti-androgénique associé à un placebo chez les patients atteints de mHSPC.
METHODE	
Critères de sélection	Dans l’essai de phase III ARCHES, les patients éligibles avaient les critères suivants (7) :

	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes adultes (définis selon la réglementation locale) avec un adénocarcinome de la prostate pathologiquement confirmé, sans différenciation neuroendocrine, sans cellules scintillantes ou à petites cellules ; - Score de performance ECOG de 0 ou 1 ; - Maladie métastatique hormono-sensible, de novo ou après récurrence après un traitement local antérieur, documentée par une scintigraphie osseuse positive, ou des lésions métastatiques à la tomодensitométrie ou à la résonance magnétique <p>Les patients ont été stratifiés selon le volume de la maladie (faible à élevé) et la prise d'une chimiothérapie antérieure au docétaxel (aucun cycle, un à cinq cycles ou six cycles).</p>
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : un traitement ADT avec l'enzalutamide à une dose de 160 mg par jour - Comparateur actif : une thérapie de privation d'androgène seul
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression radiographique (rPFS) : temps entre la randomisation et l'apparition d'une progression radiographique ou le décès, quelle qu'en soit la cause.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - La survie globale - Le délai avant la survenue d'événements osseux symptomatiques ; - Le délai avant progression du PSA ; - Délai de détérioration des symptômes urinaires - Délai d'initiation d'une nouvelle thérapie antinéoplasique - Taux de réponse objective : défini comme le pourcentage de sujets atteints d'une maladie mesurable au départ qui ont obtenu une réponse complète ou partielle dans leur maladie des tissus mous en utilisant les critères d'évaluation des réponses dans les tumeurs solides
Taille de l'échantillon	<p>Bras expérimental : 574 patients</p> <p>Bas comparateur : 576 patients</p>

Tableau 15 : Détails de l'étude de phase III ARCHES (87)

b) Résultats de l'étude

Au total, 1150 patients ont été inclus et randomisés dans l'essai ARCHES. Après randomisation, 547 patients ont été intégrés dans le Bras enzalutamide et 576 dans le Bras contrôle. D'autre part, 727 patients (63,2%) avaient une maladie de volume élevé et 205 (17,9%) avaient reçu une chimiothérapie préalable au docétaxel. Les résultats de cette étude ont été rapportés après une médiane de suivi de 14,4 mois (87).

- Critère primaire :
 - Survie sans progression radiographique :

Au moment du cut off, 292 événements de progression radiographique de la maladie ou de décès s'étaient produits dont 91 dans le Bras enzalutamide (15,9%) et 201 dans le Bras placebo plus (34,9%). Dans l'ensemble, l'enzalutamide plus ADT a réduit de manière significative le risque de progression radiographique ou de décès par rapport au placebo plus l'ADT (Figure 41 (Annexe 4) :

Survie sans progression radiographique Bras ADT + enzalutamide vs Bras ADT seul : NA vs 19 mois, HR = 0,39, IC 95% [0,30 ; 0,50], p <0,001, population totale.

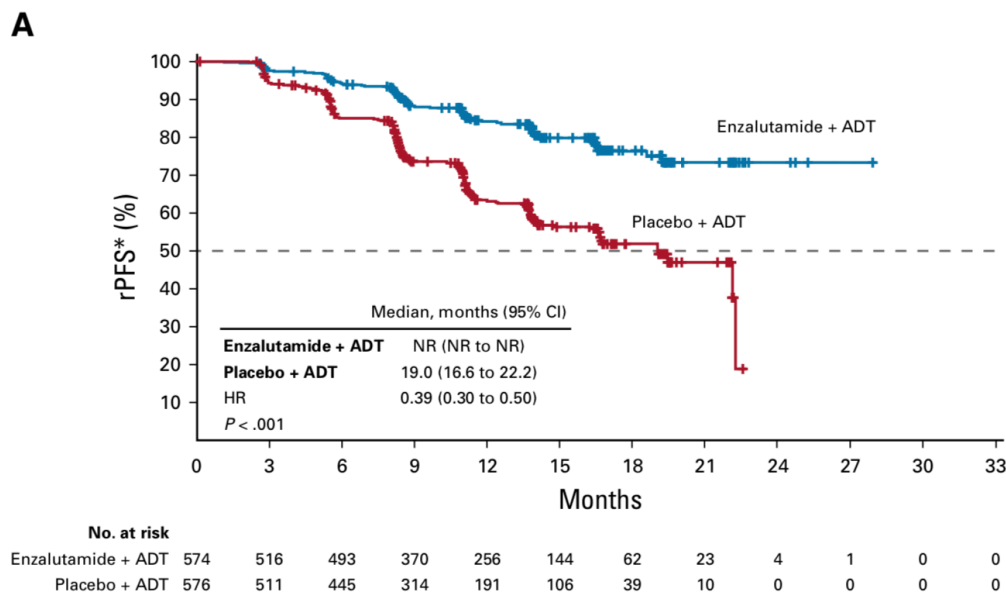


Figure 41: Estimations Kaplan – Meier de la survie sans progression dans la population totale (87)

- Sous-groupes :

L'effet du traitement par l'enzalutamide plus l'ADT était cohérent dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris le volume de la maladie et la chimiothérapie antérieure au docétaxel.

- Critères secondaires :

La supériorité de l'enzalutamide plus l'ADT par rapport au placebo plus l'ADT a été démontrée pour les principaux critères d'évaluation secondaires : progression du PSA, délai avant le début d'un nouveau traitement antinéoplasique, taux indétectable de PSA et taux de réponse objective.

- Tolérance :

La durée médiane du traitement était de 12,8 mois dans le groupe enzalutamide plus ADT et de 11,6 mois dans le groupe placebo plus ADT. Des effets indésirables de grade 3 ou plus, des effets indésirables graves et des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement ont été rapportés dans des proportions similaires de patients dans les deux groupes de traitement ; il n'y a eu aucun effet indésirable inattendu.

c) Conclusion

L'association d'un ADT avec l'enzalutamide à une dose de 160 mg par jour est un traitement d'intérêt du mHSPC réduisant le risque de progression radiographique ou de décès de 61% par rapport au placebo plus ADT.

2. Etude de phase III ENZAMET

a) Détails de l'étude

Référence	Etude de phase III ENZAMET I.D. Davis et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2019.
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Date et durée de l'étude	Cette étude a été activée en mars 2014 et la date d'achèvement primaire était en mars 2017 après 1125 patients
Objectif de l'étude	L'objectif principal de l'étude ENZAMET était de déterminer les effets d'un traitement par enzalutamide sur la survie globale chez les hommes atteints d'un mHSPC.

METHODE	
Critères de sélection	<p>Dans l'essai de phase III ENZAMET, les patients éligibles avaient les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un adénome prostatique avec métastases confirmé par TDM ou scintigraphie osseuse ; - Score de performance ECOG de 0 ou 1 ; - La suppression androgénique a été initiée jusqu'à 12 semaines avant la randomisation ; - Une suppression antérieure adjuvante de testostérone de 24 mois était autorisée si le traitement avait été arrêté au moins 12 mois plus tôt.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : un traitement ADT avec l'enzalutamide à une dose de 160 mg par jour - Comparateur actif : un traitement ADT avec un anti androgène non stéroïdien conventionnel <p>Après l'inclusion de 88 patients, l'administration précoce de docétaxel a été autorisée comme facteur de stratification avant la randomisation, dû à des résultats démontrant l'amélioration de la survie avec cette approche. La décision de commencer ce traitement précoce avec docétaxel a été laissée à l'appréciation des patients et de leurs médecins. Si le docétaxel a été administré, le régime consistait en 75 mg par mètre carré de surface corporelle, sans prednisone ni prednisolone, administrés toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles ; jusqu'à 2 cycles de docétaxel étaient autorisés avant la randomisation.</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (OS) : intervalle entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.
Critères de jugement secondaires principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Le délai avant progression du PSA ; - Le délai avant progression clinique ;
Taille de l'échantillon	<p>Bras expérimental : 563 patients Bas comparateur : 562 patients</p>

Tableau 16 : Détails de l'étude de phase III ENZAMET (88)

b) Résultats de l'étude

Au total, 1125 patients ont été inclus et randomisés dans l'essai ENZAMET. Après randomisation, 563 patients ont été intégrés dans le Bras enzalutamide et 562 dans le Bras contrôle. En outre, 52% des patients avaient une maladie de haut volume dans les deux groupes. Enfin, six cycles de docétaxel ont été administrés à 65% des patients du groupe enzalutamide

et 76% des patients du groupe placebo. Les résultats de cette étude ont été rapportés après une médiane de suivi de 34 mois (88).

- Critère primaire :

○ Survie globale :

Après analyse, 245 décès ont été reportés dont 102 dans le groupe enzalutamide et 103 dans le groupe contrôle. La médiane n'a pas été atteinte dans les deux Bras. Les estimations de la survie à 3 ans étaient de 80% dans le Bras enzalutamide et de 72% dans le Bras ADT seul (Figure 42) (Annexe 4).

Survie globale Bras ADT + enzalutamide vs Bras ADT seul : HR = 0,67, IC 95% [0,52 ; 0,86], p = 0,002, population totale.

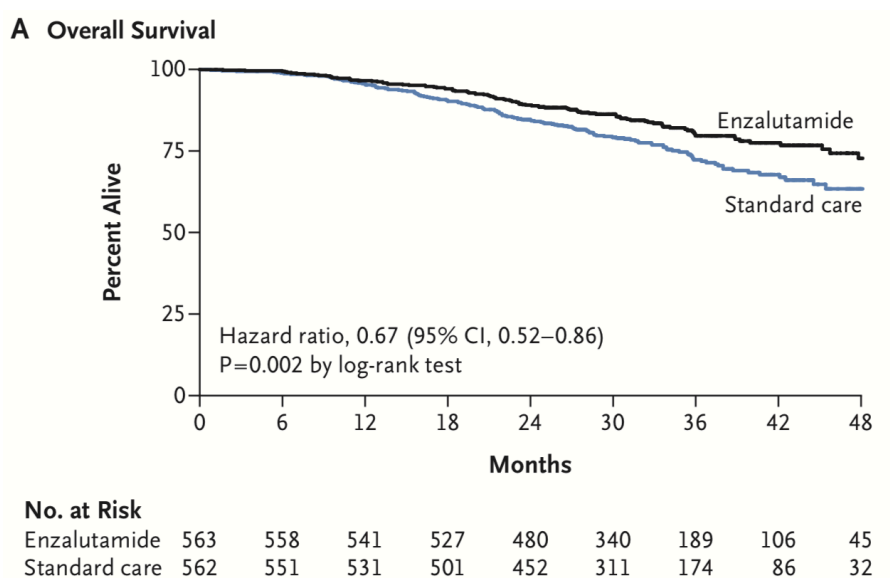


Figure 42 : Estimations Kaplan – Meier de la survie globale dans la population totale (88)

○ Sous-groupes :

L'effet du traitement par l'enzalutamide plus l'ADT était cohérent dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris selon le volume de la maladie et la prise d'une chimiothérapie antérieure au docétaxel.

- Critères de jugement secondaires :

La supériorité de l'enzalutamide plus l'ADT par rapport au placebo plus l'ADT a été démontrée pour les principaux critères d'évaluation secondaires de la progression du PSA, du délai avant le début d'un nouveau traitement antinéoplasique, du taux indétectable de PSA et du taux de réponse objective.

- Tolérance :

La durée médiane du traitement était de 12,8 mois dans le groupe enzalutamide plus ADT et de 11,6 mois dans le groupe placebo plus ADT. Des effets indésirables de grade 3 ou plus, des effets indésirables graves et des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement ont été rapportés dans des proportions similaires de patients dans les deux groupes de traitement ; il n'y a eu aucun EI inattendu.

c) Conclusion

L'association d'un ADT avec l'enzalutamide à une dose de 160 mg par jour est donc un traitement d'intérêt du mHSPC réduisant le risque de progression radiographique ou de décès de 61% par rapport au placebo plus ADT.

F. Place de l'apalutamide dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

1. Etude de phase III TITAN

a) Détails de l'étude

Référence	Etude de phase III TITAN Kim N.Chi et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-sensitive prostate cancer. New England Journal of Medicine. 2019.
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Date et durée de l'étude	Cette étude a été activée en décembre 2015 et la date d'achèvement primaire était en juillet 2017 après 1052 patients

Objectif de l'étude	L'objectif principal de l'étude TITAN était de déterminer les effets d'un traitement par apalutamide sur la survie sans progression et la survie globale chez les hommes atteints d'un mHSPC.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Dans l'essai de phase III ENZAMET, les patients éligibles avaient les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un adénocarcinome de la prostate et une maladie distante documentée sur la base d'au moins une lésion par scintigraphie osseuse, avec ou sans atteinte viscérale ou ganglionnaire ; - Score de performance ECOG de 0 ou 1 ; - Sensible à la castration ; - Les antécédents de traitement pour le cancer de la prostate étaient limités à une utilisation du docétaxel (pour un maximum de 6 cycles, sans signe de progression pendant le traitement ou avant la randomisation) ; - La suppression androgénique a été initiée jusqu'à 12 semaines avant la randomisation ; - Une suppression antérieure adjuvante de testostérone était autorisée si celle-ci était inférieure à 6 mois pour le traitement d'un cancer métastatique hormono-sensible et inférieure à 3 ans pour un cancer de la prostate localisé.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Bras expérimental : un traitement ADT avec l'apalutamide à une dose de 240 mg par jour - Comparateur actif : un traitement ADT avec placebo
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression radiographique et survie globale
Critères de jugement secondaires principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Le délai avant instauration de la chimiothérapie ; - Le délai avant progression de la douleur ; - Le délai avant utilisation chronique d'opioïdes ; - Le délai avant survenue d'un événement osseux.
Taille de l'échantillon	<p>Bras expérimental : 525 patients Bas comparateur : 527 patients</p>

Tableau 17 : Détails de l'étude de phase III TITAN (89)

b) Résultats de l'étude

Au total, 1052 patients ont été inclus et randomisés dans l'essai TITAN. L'âge médian des patients étaient de 68 ans. Parmi les patients, 16,4% avaient subi une prostatectomie ou reçu une prostatectomie pour une maladie localisée et 10,7% avaient eu au préalable un traitement à

base de docétaxel. De plus, 62,7% des patients possédaient une tumeur de haut volume et 37,3% une tumeur de bas volume. Les résultats de cette étude ont été rapportés après une médiane de suivi de 27,7 mois (89).

- Critère primaire :

○ Survie sans progression radiographique :

Après analyse, 365 événements de progression radiographique ont été observés dont 134 dans le Bras apalutamide et 231 dans le Bras placebo. A un an, le pourcentage de survie sans progression radiographique dans le Bras apalutamide était de 68,2% et de 47,5% dans le Bras contrôle (Figure 43) (Annexe 4).

Survie sans progression radiographique Bras ADT + apalutamide vs Bras ADT seul : HR = 0,48, IC 95% [0,39 ; 0,60], $p < 0,001$, population totale.

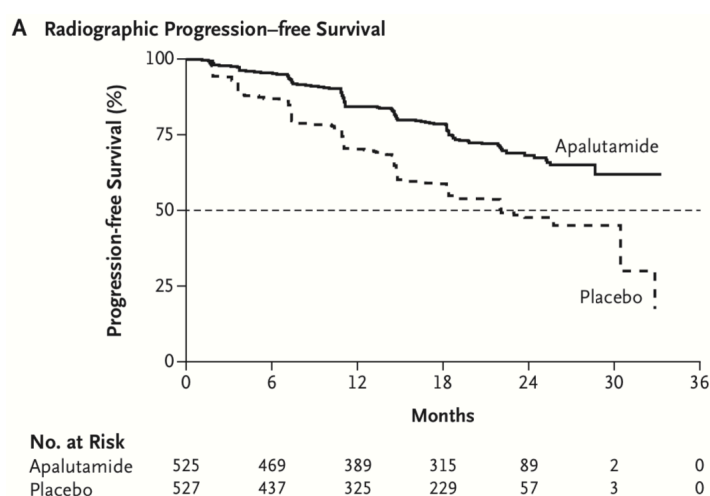


Figure 43 : Estimations Kaplan – Meier de la survie sans progression radiographique dans la population totale (89)

L'effet du traitement sur la survie sans progression radiographique par l'apalutamide plus l'ADT était cohérent dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris selon le volume de la maladie.

○ Survie globale

A un an, les pourcentages de survie globale étaient plus importants dans le Bras apalutamide avec 82,4% contre 73,5% dans le Bras contrôle. L'apalutamide a démontré une efficacité

supérieure à l'ADT sur la survie globale, avec aucune différence significative selon le volume tumoral.

- Critères de jugement secondaires :

Le délai avant instauration d'une chimiothérapie était significativement plus long dans le Bras apalutamide. Cependant, l'évaluation du délai avant progression de la douleur ayant été non significatif, l'évaluation des autres critères secondaires n'a pas été conduite.

- Tolérance :

La fréquence d'apparition des effets indésirables de grade 3 ou 4 et des effets indésirables graves a été similaire entre les deux groupes.

c) Conclusion

D'après les résultats de l'étude TITAN, l'apalutamide est une molécule apportant un bénéfice significatif en termes de survie sans progression radiographique et de survie globale par rapport à l'ADT seul chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible.

VI. Conclusion

La lutte contre le cancer s'accélère. La production scientifique dans le domaine du cancer est en pleine expansion à l'échelle mondiale et nationale. Entre 2003 et 2016, la production scientifique en cancérologie a augmenté de plus de 32% en France (1). Cet effort de recherche a engendré une amélioration des bénéfices cliniques contre le cancer et notamment dans la prise en charge des cancers métastatiques. On peut affirmer qu'aujourd'hui plus d'une personne sur deux guérit après un diagnostic de cancer. Cependant, cette donnée générale masque de grandes disparités entre les patients en fonction de la localisation du cancer et du stade de la maladie au moment du diagnostic (90). Le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible reste un cancer de mauvais pronostic, impactant la morbidité et engageant le pronostic vital. En effet, les patients atteints d'un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué au stade métastatique (environ 10% des patients incidents) ont un taux de survie à 5 ans très faible étant de 29% (5) et sont responsables de 50% de la mortalité par ce cancer (6). Depuis plusieurs décennies, le traitement par suppression androgénique était le seul traitement de référence à ce stade de la maladie (6). Bien que la majorité des patients aient une réponse initiale au traitement de privation en androgènes, la plupart des hommes atteints de métastases évolue inéluctablement vers une résistance à la castration dans un délai médian d'environ 1 an (5). Face à ce besoin médical non couvert, la recherche d'une nouvelle option thérapeutique qui permettrait de retarder la progression de la maladie, prolonger la survie globale, améliorer la qualité de vie, et réduire les complications, s'est intensifiée et s'est révélée prometteuse. En effet, l'intensification de la suppression androgénique grâce à l'association de docétaxel, de l'acétate d'abiratéron plus prednisone, de l'apalutamide et de l'enzalutamide, a respectivement démontré un bénéfice significatif en termes de survie et de qualité de vie chez les patients diagnostiqués au stade métastatique, comparé à la suppression androgénique seule. Ces résultats ont bouleversé le paradigme de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, ces nouvelles options thérapeutiques étant désormais les nouveaux standards de traitement selon le Comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (41). La mise à disposition de nouvelles molécules va se poursuivre et s'accroître dans les années à venir. En effet, si le portefeuille de médicaments candidats en oncologie a déjà augmenté de plus de 45% ces dix dernières années, plus de 1 000 nouvelles molécules sont à l'étude (1).

L'ambition du Plan Cancer 2014-2019 est de guérir, de préserver la continuité de vie, mais aussi d'éviter que n'apparaisse la maladie (90).

Le défi majeur pour notre société sera de garantir et maîtriser l'équité d'accès à ces molécules innovantes pour tous les malades, mais également d'agir pour un accès aux soins équitable sur l'ensemble de l'Union Européenne et au-delà, dans les pays à faible revenu (1).

VII. Annexes

Stade	Charge tumorale	Options thérapeutiques	Description	Niveau de preuve	Grade de recommandation
M1 Syn-chrones	Haut volume/haut risque	SAd + acétat d'abiratéron ou enzalutamide ou apalutamide ^a	Amélioration de la survie globale	1	A
		SAd+docetaxel ^a	Amélioration de la survie globale	1	A
		Traitement local	Non recommandé	1	A
		Médicaments ciblant l'os	Non recommandés	1	A
	Bas volume/bas risque	SAd + acétat d'abiratéron ou enzalutamide ou apalutamide ^a	Amélioration de la survie globale	1	A
		Radiothérapie prostatique	Amélioration de la survie globale	1	A
		Traitement local des métastases (oligo-métastases)	Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	4	
M1 méta-chrones	Hormonothérapie immédiate et continue	—Symptomatique : pour éviter les complications graves	1	A	
		—Asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications			
	SAd* + enzalutamide ou apalutamide	Améliorent la survie sans progression radiologique	2	B	
	Hormonothérapie intermittente	Pauci-métastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/mL après 6 mois de HT	2	B	
	Traitement local des métastases (oligo-métastases)	Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	2		

^a SAd. : suppression androgénique (immédiate et continue).

Annexe 1 : Recommandations du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate métastatique hormono-naïf (41)

	Statut	Définition
Chartered	Haut volume tumoral	Métastases viscérales ou/et ≥ 4 métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et rachis)
Latitude	Haut risque tumoral	≥ 2 facteurs de risque : au moins 3 lésions osseuses. Métastases viscérales. \geq Gleason 8

Annexe 2 : Stratification des patients ayant un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible selon le volume et le risque (41)

Le score de statut de performance l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) définit l'état général du malade. Il se compose de plusieurs grades :

- 0 = Pleinement actif. Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction ;
- 1 = Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant en ambulatoire, exercer une activité sans contraintes physiques importantes. Activité domestique légère, bureau, etc ;
- 2 = Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée ;
- 3 = Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée ;
- 4 = Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens ;
- 5 = Décès.

Annexe 3 : Définition du score de statut de performance ECOG (26)

Notion	Abréviation	Définition
Intervalle de confiance	IC	<p>Un intervalle de confiance est une gamme de valeurs estimée dans laquelle toutes les données (résultats) ont de grandes chances d'être incluses. Pour un effet thérapeutique donné mesuré dans un essai sur un échantillon de population, l'intervalle de confiance peut être calculé pour fournir la meilleure gamme d'estimation de l'effet thérapeutique qui sera observé dans l'ensemble de la population.</p> <p>La probabilité que l'intervalle de confiance contienne la valeur est appelée « niveau de confiance ». Généralement, les niveaux de confiance sont établis à 95 ou 99 %. Ce qui signifie que les chercheurs sont certains à 95 % (ou à 99 %) que l'effet mesuré se situe dans la gamme réelle.</p>
Hazard ratio	HR	Le hazard ratio décrit le risque relatif de la complication basé sur la comparaison des taux d'événements.
Valeur p	p	<p>Une valeur p, qui signifie valeur de probabilité, est une mesure statistique comprise entre 0 et 1. Elle est utilisée pour un test d'hypothèse. Dans des essais cliniques, elle est utilisée pour donner une indication qui détermine si un résultat observé dans</p>

		<p>un essai clinique peut être dû à un hasard ou non.</p> <p>Un niveau de signification doit être établi avant le début de la collecte de données et il est généralement défini sur 5 % (ou 0,05). Cependant, d'autres niveaux peuvent être utilisés en fonction de l'étude.</p> <p>S'il génère une valeur p inférieure ou égale au niveau de signification, le résultat est considéré comme statistiquement significatif (et permet de rejeter l'hypothèse nulle). Cela est généralement écrit sous la forme suivante : $p \leq 0,05$.</p>
Survie globale	OS (Overall Survival)	Temps entre la date de randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.
Survie sans progression radiographique	rPFS (Radiographic Progression Free Survival)	Temps entre la randomisation et l'apparition d'une progression radiographique ou le décès, quelle qu'en soit la cause.
Survie sans échec	FFS (Failure-free survival)	La survie sans échec : elle est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première preuve d'au moins un des éléments

Annexe 4 : Glossaire des notions de lecture d'une étude oncologique (91), (92), (93), (77), (7)

VIII. Bibliographie

1. Calvo F, Maraninchi D. 15 ans de recherche sur le cancer en France. InCa; 2018.
2. Cancer de la prostate / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate>
3. Martin PM, Rossi D, Muracciole X, Saussine C, Raynaud JP, Tostain J. Androgènes et prostate : aspects fondamentaux et cliniques. :17.
4. Définition hormonosensible [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/H/hormonosensible>
5. Avis de CT de Zytiga. Haute Autorité de Santé; 2018.
6. Patrikidou A, Lorient Y, Eymard J-C, Albiges L, Massard C, Ileana E, et al. Who dies from prostate cancer? Prostate Cancer Prostatic Dis. déc 2014;17(4):348-52.
7. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 27 juill 2017;377(4):352-60.
8. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. Progrès en Urologie. juin 2012;22:S2-6.
9. La prostate - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/La-prostate>
10. L'anatomie et physiologie de la prostate - Centre Européen de la Prostate Paris [Internet]. [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.centre-europeen-prostate-paris.com/anatomie-physiologie-prostate.html>
11. Irani J. Les cancers de la prostate. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer; 2014.
12. Institut National du Cancer, éditeur. Les traitements des cancers de la prostate, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2016. oct 2016;
13. Martin PM, Rossi D, Muracciole X, Saussine C, Raynaud JP, Tostain J. Androgènes et prostate : aspects fondamentaux et cliniques. :17.
14. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. :50.
15. Vis AN, Schröder FH. Key targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part 1: the androgen receptor and steroidogenic pathways. BJU Int. août 2009;104(4):438-48.
16. La testostérone. Biomnis - Biologie médicale spécialisée; 2013.
17. Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. J Carcinog [Internet]. 23 août 2011 [cité 25 oct 2018];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3162670/>
18. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Antiandrogens and androgen depleting therapies in prostate cancer: novel agents for an established target. Lancet Oncol. oct 2009;10(10):981-91.
19. Colombel M, Ricci E, Picard A, Bourrelly E. Hyperméthylation et cancer de la prostate. Progrès en Urologie. juin 2010;20(6):408-15.
20. Beuzeboc P, Soulié M, Richaud P, Salomon L, Staerman F, Peyromaure M, et al. Gènes de fusion et cancer de la prostate. De la découverte à la valeur pronostique et aux perspectives thérapeutiques. Progrès en Urologie. déc 2009;19(11):819-24.
21. Role des gènes de fusion TMPRSS2-ETS dans la formation des métastases osseuses dérivées du cancer de la prostate [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Projets-de-Recherche/Role-des-genes-de-fusion-TMPRSS2-ETS-dans-la-formation-des-metastases-osseuses-derivees-du-cancer-de-la-prostate>
22. Krycer JR, Brown AJ. Cholesterol accumulation in prostate cancer: A classic

observation from a modern perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 1 avr 2013;1835(2):219-29.

23. Hall SA, Page ST, Trivison TG, Montgomery RB, Link CL, McKinlay JB. Do statins affect androgen levels in men? Results from the Boston area community health survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. août 2007;16(8):1587-94.

24. Le dépistage et le traitement du cancer de la prostate - Sénat [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/notice-rapport/2008/r08-318-notice.html>

25. Bosset P-O, De la taille A. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate | Urofrance [Internet]. 2013 [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et- formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>

26. Rozet F. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate — actualisation 2018—2020 : cancer de la prostate. 2018.

27. Terrier M, Terrier JE, Paparel P, Morel-Journel N, Baldini A, Ruffion A. Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire*. 1 sept 2017;41(5):329-34.

28. Les cancers en France - 10ème édition. InCa; 2018.

29. Pascale Grosclaude. Le cancer de la prostate : incidence, survie et mortalité en France. 2016 juill p. 693-9.

30. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 23 déc 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2013/43-44-45/2013_43-44-45_2.html

31. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 13 oct 2016;375(15):1415-24.

32. OMS | Facteurs de risque [Internet]. WHO. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/risk_factors/fr/

33. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>

34. Multigner L. Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : état des lieux. :6.

35. Hérité et prédisposition au cancer de la prostate [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.cerepp.org/predispositionaucancerprostate.aspx>

36. Lavalette C, Trétarre B, Rebillard X, Lamy P-J, Cénée S, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. *Oncotarget*. 2 oct 2018;9(77):34485-94.

37. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Progrès en Urologie*. nov 2011;21(11):798-800.

38. Avis de CT de Xofigo. Haute Autorité de Santé; 2019.

39. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018;78(12):889-95.

40. Finianos A, Gupta K, Clark B, Simmens SJ, Aragon-Ching JB. Characterization of Differences Between Prostate Cancer Patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. *Clinical Genitourinary Cancer*. 1 févr 2018;16(1):85-9.

41. Rozet F, Hennequin C, Beuzeboc P, Mathieu R, Mongiat-Artus P, Beauval J-B, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible — actualisation 2020. 2020.

42. Rozet F, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Beuzeboc P, Beauval J-B, Cormier L, et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-naïf – actualisation 2017. *Progrès en*

Urologie. mai 2018;28(6):303-6.

43. Le diagnostic du cancer de la prostate | IMM [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://imm.fr/fiche-info-patient/le-diagnostic-du-cancer-de-la-prostate/>
44. J.P Mignard. Biopsie de la prostate. Aout 2010;
45. RENARD-PENNA R. Nouveau staging: IRM multiparamétrique, biopsies ciblées, marqueurs d'agressivité. 2015;
46. Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. Progrès en Urologie - FMC. mars 2014;24(1):F13-5.
47. Vilain D, Hameg A, Tainturier C. Le point sur la scintigraphie osseuse dans les cancers urologiques de l'adulte. Progrès en Urologie. nov 2008;18:S202-7.
48. Brenot-Rossi I. Mise au point : TEP-choline et cancer de la prostate. Progrès en Urologie. janv 2014;24(1):3-8.
49. TNM | UICC [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.uicc.org/resources/tnm>
50. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekin C, éditeurs. TNM system. 2016;
51. Varma M, Cochlin D, Delahunt B, Kynaston H, Rees J, Rous B, et al. TNM clinical staging of prostate cancer: issues and solutions. BJU International [Internet]. [cité 13 nov 2018];0(0). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bju.14589>
52. Bosset P-O, De la taille A. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate | Urofrance [Internet]. 2013 [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et- formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>
53. Prostate Cancer Stages - American Cancer Society [Internet]. 2018 [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis- staging/staging.html>
54. Institut National du Cancer, éditeur. Les traitements des cancers de la prostate, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2016. oct 2016;
55. Etude descriptive KANTAR de relevé de cas patients. KANTAR; 2017.
56. Définition bilan préthérapeutique [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/B/bilan-pretherapeutique>
57. Le dispositif d'annonce du cancer. Insitut National du Cancer / Ligue contre le cancer. 2006;
58. Collège de la Haute Autorité de Santé, éditeur. GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de la prostate. 2012;
59. Suppression androgénique pour le cancer de la prostate. AFU; 2012.
60. Bastide. Le traitement hormonal du cancer de la prostate. 2013.
61. Attar RM, Takimoto CH, Gottardis MM. Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes. Clin Cancer Res. 15 mai 2009;15(10):3251-5.
62. Mentions légales de Zytiga.
63. Avis de CT Xtandi. Haute Autorité de Santé; 2019.
64. VIDAL - Apalutamide [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/25590/apalutamide/>
65. Avis de CT Erleada. Haute Autorité de Santé; 2019.
66. Dans quels cas ? - Chimiothérapie [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Chimiotherapie/Dans-quels-cas>
67. Résumé des caractéristiques du produit - DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69659914&typedoc=R>

68. LES POISONS DU FUSEAU - LES TAXANES [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-taxanes.html/>
69. Collège de la Haute Autorité de Santé, éditeur. GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de la prostate. 2012;
70. Leroy T. La radiothérapie des cancers de la prostate. 2017.
71. Définition RCP [Internet]. 2018 [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/RCP>
72. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. Clin Prostate Cancer. juin 2003;2(1):41-5.
73. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 20 août 2015;373(8):737-46.
74. Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00309985>
75. About STAMPEDE [Internet]. STAMPEDE. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.stampedetrial.org/participants/about-stampede/>
76. Information on STAMPEDE [Internet]. STAMPEDE. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.stampedetrial.org/centres/information-on-stampede/>
77. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. The Lancet. mars 2016;387(10024):1163-77.
78. Nw C, A A, Fc I, A H, Cl A, G A, et al. Addition of Docetaxel to Hormonal Therapy in Low- And High-Burden Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results From the STAMPEDE Trial [Internet]. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019 [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/>
79. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. déc 2018;392(10162):2353-66.
80. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 27 2017;377(4):338-51.
81. A Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Participants With High-Risk, Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer (mHNPc) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01715285>
82. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Oncology. mai 2019;20(5):686-700.
83. Treatment Recommendations for Cancer of the Prostate | ESMO [Internet]. [cité 17 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendation>
84. ESMO 2018: Effects of Abiraterone Acetate plus Prednisone/Prednisolone in High

and Low Risk Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [Internet]. [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2018/esmo-2018-prostate-cancer/107804-esmo-2018-effects-of-abiraterone-acetate-plus-prednisone-prednisolone-in-high-and-low-risk-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer.html>

85. Compte rendu de l'ESMO 18. ESMO; 2018.

86. ASCO GU 2019: Analyse finale de LATITUDE, une phase III chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique à risque élevé nouvellement diagnostiqué, sans castration métastatique [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2019/asco-gu-2019-prostate-cancer/110261-asco-gu-2019-final-analysis-of-latitude-a-phase-iii-in-patients-with-newly-diagnosed-high-risk-metastatic-castration-naive-prostate-cancer-treated-with-abiraterone-acetate-prednisone-added-to-adt.html>

87. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 10 nov 2019;37(32):2974-86.

88. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 11 juill 2019;381(2):121-31.

89. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 4 juill 2019;381(1):13-24.

90. Plan Cancer 2014-2019. 2014.

91. Qu'est-ce qu'un intervalle de confiance ? - EM|consulte [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143594>

92. Intervalle de confiance [Internet]. EUPATI. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/glossary/intervalle-de-confiance/>

93. Valeur p [Internet]. EUPATI. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/glossary/valeur-p/>

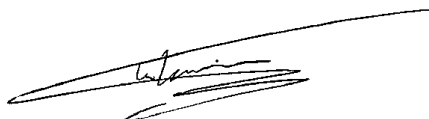
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné TABOURIN NICOLAS.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21102911

N° Thèse : 62

Nom et Prénom : NICOLAS TABOURIN

Sujet : QUEL CHANGEMENT DE PARADIGME DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE LA PROSTATE METASTATIQUES HORMONO-SENSIBLES ?

.....


.....

Tours, le :

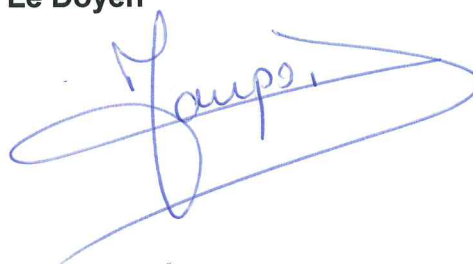
Le(s) Directeur(s) de Thèse :



C. CARONE



Vu et Transmis :
Le Doyen



TITRE DE LA THÈSE

Quel changement de paradigme dans la prise en charge des cancers de la prostate métastatiques hormono-sensibles ?

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme avec 50 430 nouveaux cas et occupe le troisième rang des décès par cancer avec 8512 décès estimés en 2015. Depuis la dernière décennie, la recherche a apporté des bénéfices considérables dans la prise en charge thérapeutique de cette pathologie et, en particulier des formes métastatiques. Malgré l'apparition de nouvelles alternatives thérapeutiques, il subsistait un besoin médical insuffisamment couvert pour les cancers métastatiques hormono-sensibles. Ces formes du cancer de la prostate, généralement agressives et de mauvais pronostic, représentent 10 à 15% des cas soit environ 13 500 patients et sont responsables de 50% de la mortalité par ce cancer. A ce stade, le taux de survie est relativement faible étant de 29% à 5 ans. De récentes études ont démontré un bénéfice de survie significatif ainsi qu'un allongement du délai de progression de nouvelles hormonothérapies associées à la privation androgénique, chez cette population de patients. En conséquence, de nouvelles combinaisons se positionnent désormais en tant que nouveau standard dans le traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono-sensibles. Un changement majeur de la prise en charge de cette pathologie voit le jour.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Cancer, Prostate, Métastatique, Hormono-sensible, Prise en charge, Nouvelles hormonothérapies

JURY

PRÉSIDENT : Pr KARINE MAHEO - Faculté de Pharmacie, UMR INSERM U 1069 - Nutrition, Croissance et Cancer (N2C), Tours

MEMBRES :

CAMILLE CAPONE « Docteur en pharmacie (industrie) » - EMEA HEMAR Manager, Janssen France, Issy les Moulineaux 92130

JEAN DUCLAUX « Docteur en pharmacie (officine) » - Tours 37000

NICOLAS BILLIALD « Docteur en pharmacie (recherche) » - Chercheur en immunologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris 75013

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 6 Novembre 2020 à Tours