

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 10 avril 2015
Par Melle Gichtenaere Anaïs

Nouveautés thérapeutiques dans le cancer de la prostate

Membres du Jury :

Président : Duriez Patrick, Professeur de physiologie, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université Lille 2

Directeur de thèse : Martin Françoise, Maître de conférence en physiologie, Faculté des
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université Lille 2

Membres extérieurs : Chossière Laurence, Oncologue Radiothérapeute à Dunkerque
Houriez Béatrice, Docteur en pharmacie et Titulaire à Hellemmes



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPRez
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUx
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Beatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Mâîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

A Mr Duriez Patrick,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A Mme Martin Françoise,

Je vous remercie pour vos conseils, vos encouragements et votre disponibilité tout au long de ce travail. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

A Laurence Chossière,

Je tiens à t'exprimer ici mes plus sincères remerciements pour m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce projet. Malgré ton agenda déjà bien chargé, tu as tout de suite accepté de juger mon travail. J'ai pu apprécier à tes côtés ton professionnalisme, ton implication, ta disponibilité et ton humanité. J'ai été très heureuse de travailler avec toi.

A Béatrice Houriez,

Je vous dois beaucoup tant sur le plan humain que professionnel. Vous m'avez permis de travailler avec vous au sein d'une officine où j'ai eu le plaisir de me former à notre métier. Pendant trois ans, vos compétences et votre humanité m'ont permis d'être le pharmacien que je suis aujourd'hui. Vous avez su me soutenir dans mes études mais aussi à des moments plus douloureux dans ma vie. Et grâce à vous, j'ai pu rapidement devenir assistante dans une officine où il est agréable de travailler. Je suis très touchée de vous compter aujourd'hui parmi les membres de mon jury.

A Catherine Leurs,

Une part de ce que je dois à Mme Houriez, je vous le dois également ! Trois ans de travail sérieux mais toujours dans la bonne humeur ! A vos côtés, la pharmacie familiale a pris tout son sens. Merci pour votre soutien et vos encouragements.

A mes parents,

C'est à vous que je dois ce que je suis aujourd'hui. Ce travail est le point final de mes études et l'aboutissement des années de sacrifice que vous avez fait pour moi. Merci pour votre éducation, votre amour... Merci maman de m'avoir soutenu dans ce projet qui rend hommage une dernière fois à papa. Merci d'être cette mère courageuse et aimante, je suis fière de toi !

A Fred,

Mon chéri, merci pour le soutien que tu m'as apporté, pour ta patience et d'avoir toujours cru en moi. Merci pour le réconfort que tu as su m'apporter dans les moments de doutes et de tristesse. Cette thèse marque le commencement d'une nouvelle vie. Neuf années déjà passé ensemble et toujours des projets...Je nous souhaite une longue vie de bonheur. Je t'aime.

A mes frère et sœurs, pour leur soutien et leur amour. Nous sommes unis pour toujours, je vous souhaite tout le bonheur possible !

A Justine, Julie, Célestine, Elise. Les filles, grâce à vous, les « années fac » comme j'aime les appeler, sont passés à toute vitesse ! Elles me laissent plein de merveilleux souvenirs. Merci pour tous ces moments passés ensemble, pour nos fous rires, pour votre soutien et vos encouragements. Mention spéciale à Binôme Lili qui a du supporté mes quelques bêtises en

TP et qui ne m'en a jamais tenu rigueur ! Maintenant, des kilomètres nous séparent mais je sais que rien ne pourra abîmer cette belle amitié qui nous lie.

A Mme Jablonski, Mme Lemaire, Jean Marc Caboche, Emeline, Anne et bien d'autres... tous ces titulaires qui m'ont accordé leur confiance. J'espère ne jamais vous avoir déçus.

A tous mes collègues et ex-collègues. J'ai toujours reçu un bon accueil dans les pharmacies ou j'ai pu exercer. C'est et ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A ma famille, ma belle-famille, mes amis proches. Merci de votre soutien durant toutes ces années.

Table des matières

I.	Introduction	16
II.	Epidémiologie	17
A.	Quelques définitions [1]	17
B.	Les chiffres 2012 du cancer d'après l'Institut de veille sanitaire [2]	17
C.	Évolution de la mortalité par cancer pour certaines localisations	17
D.	Incidence et mortalité par cancer en 2012	18
E.	Nombre de cas et de décès en 2012 en France par classe d'âge chez l'homme	20
III.	Qu'est-ce que qu'un cancer ?	22
A.	Définition.....	22
B.	Différents types de cancers humains [7].....	22
C.	La cellule cancéreuse.....	22
IV.	Histoire naturelle du cancer de la prostate	24
A.	Comment évoluent les cancers de la prostate	24
B.	Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate.....	24
1.	La phase de cancer occulte	24
2.	La phase de cancer localisé.....	24
3.	La phase de cancer avancé	24
V.	Les mécanismes de la cancérogénèse.....	25
A.	Une succession d'étapes	25
B.	Proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs	25
C.	Dissémination métastatique des cancers.....	28
D.	Mécanismes de cancérogénèse du cancer de la prostate	29
VI.	La prostate	31
A.	La prostate : son anatomie et sa fonction	31
B.	Histo-physiologie.....	32
VII.	Dépistage du cancer de la prostate	34
A.	Hétérogénéité des recommandations	34
B.	Etat de la pratique	37
VIII.	Tests diagnostiques du cancer de la prostate	38
A.	Toucher rectal	38
B.	PSA.....	39
C.	Biopsies [18].....	42
1.	Indications absolues	42

2.	Indications relatives	42
3.	Informations avant la biopsie	42
4.	Recherche de facteurs de risques	42
5.	Préparation du patient	43
6.	Technique.....	43
D.	Analyse histologique anatomopathologique.....	44
1.	Critères de diagnostic.....	44
2.	Le score de Gleason	44
IX.	Classification et valeurs pronostiques du cancer.....	46
A.	Classification TNM	46
B.	Score de Gleason	47
C.	Classification de D'Amico	47
D.	Bilan d'extension.....	48
X.	Moyens thérapeutiques locaux	49
A.	La surveillance active	49
1.	Critères de sélection	49
2.	Critères de surveillance.....	49
3.	Critères de traitement secondaire.....	50
4.	Résultats de la surveillance active	50
5.	Conclusion	50
B.	Prostatectomie radicale.....	50
1.	Le curage ganglionnaire.....	50
2.	Les voies d'abord.....	51
3.	Préservation nerveuse	52
4.	Complications après chirurgie	52
5.	Prostatectomie radicale dans le cancer localisé de faible risque.....	52
6.	Prostatectomie radicale dans le cancer localisé de risque intermédiaire	52
7.	Prostatectomie radicale dans le cancer localisé de haut risque.....	53
8.	Conclusion	53
C.	Radiothérapie.....	53
1.	Effets biologiques	53
2.	Modalités de traitement.....	54
3.	Effets secondaires et qualité de vie du patient	56
4.	Radiothérapie exclusive	56
5.	Radiothérapie adjuvante.....	57

6.	Conclusion	57
D.	Curiethérapie par implants permanents	57
1.	Indications.....	58
2.	Méthodes.....	58
3.	Effets secondaires	58
4.	Résultats carcinologiques de la curiethérapie	59
5.	Conclusion	60
E.	HIFU (ultrasons focalisés à haute intensité) ou Ablatherm®.....	60
1.	Indications.....	60
2.	Principe de l'intervention.....	60
3.	Appareillage.....	60
4.	Technique.....	61
5.	Effets secondaires	62
6.	Résultats du traitement par HIFU	63
7.	Conclusion	65
F.	Cryothérapie.....	65
1.	Indications.....	65
2.	Méthodes.....	65
3.	Effets indésirables.....	66
4.	Résultats de la cryochirurgie.....	66
5.	Conclusion	68
XI.	Moyens thérapeutiques médicamenteux	69
A.	Hormonothérapie.....	69
1.	Principes.....	69
2.	Indications.....	69
3.	Outils de suppression androgénique	72
4.	Modalités.....	74
5.	Qualité de vie et hormonothérapie.....	76
6.	Les nouvelles hormonothérapies.....	77
7.	Conclusions.....	81
B.	Chimiothérapie	81
1.	Place de la chimiothérapie dans le cancer de la prostate	81
1.	Mitoxantrone – Novantrone®.....	81
2.	Docétaxel – Taxotere®	82
3.	Estramustine – Estracyt®.....	83

4.	Cabazitaxel – Jevtana®.....	84
5.	Conclusions.....	84
C.	Immunothérapie active : Sipuleucel-T ou Provenge®	85
D.	Prévention de la perte osseuse	86
1.	Physiopathologie des métastases osseuses.....	86
2.	Acide Zolédronique – Zometa®	87
3.	Denosumab – Prolia® ou Xgeva®	88
4.	Alpharadin.....	89
XII.	Conclusions	91
XIII.	Annexes	92
XIV.	Bibliographie	97

Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFU : Association Française d'Urologie

ARN : Acide ribonucléique

CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie

CTV : Volume cible anatomo-clinique

ECBU : Examen Cytobactériologiques urinaires

FGF : Fibroblast Growth Factor

GTV : Volume tumoral macroscopique

HIFU : Ultrasons focalisés à haute intensité

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

OMS : Organisation mondiale de Santé

OPG : Ostéoprotégénine

PSA : Prostate specific antigen

PTV : Volume prévisionnel d'irradiation

PTHrP : Parathyroid Hormone Related Peptide

TNF : Tumor necrosis factor

TR : Toucher Rectal

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Glossaire

Acini : Élément de forme arrondie constitutif des glandes à sécrétion externe dites « en grappes ».

Allèle : Se dit d'une variante d'un gène, résultant d'une mutation et héréditaire, assurant la même fonction que le gène initial mais selon ses modalités propres. (Tout gène peut avoir plusieurs allèles, qui déterminent souvent l'apparition de caractères héréditaires différents.)

Anastomose : Connexion chirurgicale ou spontanée, de deux vaisseaux sanguins, de deux viscères creux ou de deux filets nerveux.

Androgène : Se dit d'une hormone naturelle ou médicamenteuse, comme la testostérone, qui provoque le développement des caractères sexuels masculins.

Angiogenèse : processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

Apoptose : Mécanisme de mort cellulaire programmée.

Cavitation : formation d'une cavité dans un amas cellulaire.

Cribriforme : architecture caractérisée par de très nombreuses petites cavités.

Cytosquelette : Réseau de filaments protéiques constituant la charpente interne des cellules et responsable de leurs mouvements.

Dysurie : se manifeste par des mictions lentes, pénibles, en plusieurs temps, avec nécessité de forcer pour évacuer la vessie. Elle est parfois précédée d'une difficulté à débiter la miction.

Endoscopie : Examen d'une cavité interne du corps humain au moyen d'un endoscope, pendant lequel on peut effectuer certains traitements (extraction d'un corps étranger, ablation d'une tumeur, etc).

Endothélium : Fine couche de cellules tapissant la face interne de la paroi des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Epithélium : Tissu mince formé d'une ou de plusieurs couches de cellules jointives, reposant sur une lame basale.

Fibroblaste : Cellule du tissu conjonctif qui sécrète les composés de la matrice extracellulaire (laminine, fibronectine, collagène...) et les protéines du tissu conjonctif.

Fistule : abouchement anormal d'une cavité dans une autre au cours d'un processus évolutif pathologique.

Ganglion lymphatique : petit organe appartenant au système lymphatique, qui joue un rôle fondamental dans la fonction immunitaire.

Gène : Segment d'A.D.N. conditionnant la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et, donc, la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé.

GTPase : enzyme hydrolysant le GTP (guanosine triphosphate) en GDP (guanosine diphosphate) et un ion phosphate.

Imagerie par résonance magnétique : Technique d'imagerie radiologique utilisant les propriétés de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) des composants du corps humain (les protons, et en particulier ceux de l'eau).

Lymphocytes : Cellule du système immunitaire, responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères.

Macrophage : Grande cellule du système immunitaire ayant la propriété d'ingérer et de détruire de grosses particules (cellules lésées ou vieilles, particules étrangères, bactéries) par phagocytose.

Matrice extracellulaire : désigne l'ensemble de macromolécules extracellulaires du tissu conjonctif et des autres tissus. Elle est constituée en grande partie de glycoprotéines et de protéines pures, ainsi que de glycosaminoglycanes.

Métalloprotéases : constituent une famille d'enzyme de la classe des peptidases, appelées ainsi en raison de la présence dans leur site actif d'un ion métallique qui participe à la catalyse de la coupure de la liaison peptidique dans les protéines.

Métastases : Migration par voie sanguine ou lymphatique de cellules cancéreuses issues d'une lésion initiale.

Mutation : Apparition brusque, dans tout ou partie des cellules d'un être vivant, d'un changement dans la structure de certains gènes, transmis aux générations suivantes si les gamètes sont affectés.

Nadir : Valeur la plus basse d'une mesure au cours du temps.

Nécrose de coagulation : type de mort tissulaire ou cellulaire d'origine ischémique.

Phénotype : Ensemble des caractères observables d'un individu. Le phénotype correspond à la réalisation du génotype (expression des gènes) mais aussi des effets du milieu, de l'environnement.

Pollakiurie : Augmentation anormale du nombre de mictions.

Radicaux libres : atome, ou un groupement d'atomes, qui présentent un électron non apparié, ce qui leur confère une haute réactivité chimique (on note le caractère de radical en ajoutant un point au symbole chimique).

Résection endo-urétrale : consiste à enlever la partie interne de la prostate.

Sclérose : Développement du tissu conjonctif dans un organe, pouvant altérer la structure de ce dernier et provoquant un durcissement ; fibrose.

Sextant : série de 6 biopsies des lobes supérieurs gauche et droit, moyen et inférieur de la prostate.

Sténose : Rétrécissement pathologique, congénital ou acquis, du calibre d'un organe.

Survie spécifique: survie globale amputée des décès non liés à la maladie cancéreuse.

Thrombose : Phénomène pathologique consistant en la formation d'un thrombus (caillot sanguin, formé de fibrine, de globules blancs et de plaquettes) dans une artère ou une veine.

Tissu conjonctif : Tissu faisant jonction entre les autres tissus, et constitué par une substance fondamentale, des fibres et des cellules d'aspect très divers. Il sert de soutien aux autres tissus du corps, assurant leur nutrition et participant aux mécanismes de défense immunitaire de l'organisme.

Transcription : synthèse d'ARN à partir d'un modèle d'ADN.

Tomographie par émission de positons : aussi appelé PET-scan est une technique d'imagerie médicale fondée sur la détection, par un appareillage approprié, des rayonnements associés aux positons (particules élémentaires légères de même masse que l'électron, mais de charge électrique positive) émis par une substance radioactive introduite dans l'organisme, et permettant d'obtenir des images en coupe (tomographies) des organes.

Cancer de la prostate

I. Introduction

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme avec un peu plus de 50 000 nouveaux cas par an et la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme après le cancer du poumon et du colon.

Bien que son incidence soit élevée, on parle peu du cancer de la prostate. Cela peut s'expliquer par le fait que son dépistage reste controversé. En effet, de nombreuses sociétés savantes se sont penchées sur le sujet et ont permis d'établir des recommandations pour le dépistage du cancer de la prostate bien que l'HAS exclut le dépistage systématique.

Malgré tout, le cancer de la prostate voit son taux de mortalité diminuer d'années en années et ce grâce au diagnostic des tumeurs à des stades précoces plus facilement curables qu'à des stades avancés et grâce à l'amélioration de la prise en charge du cancer.

Durant cette thèse, nous allons dans un premier temps voir les caractéristiques du cancer de la prostate, son épidémiologie, son histoire naturelle et les mécanismes de cancérogénèse.

Puis nous verrons le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate avec ses différentes classifications.

Pour terminer, nous développerons les moyens thérapeutiques. La première partie sera consacrée aux traitements locaux. Nous aborderons les différentes techniques chirurgicales et la radiothérapie. La seconde partie sera consacrée aux traitements médicamenteux. L'hormonothérapie sera présentée en premier. C'est le traitement incontournable des formes avancées du cancer de la prostate. Puis, nous verrons les différentes chimiothérapies et le Provenge® qui constitue une véritable innovation en matière d'immunothérapie du cancer. Enfin, nous finirons par les médicaments de la prévention de la perte osseuse.

II. Epidémiologie

A. Quelques définitions [1]

L'incidence : d'après l'OMS en médecine, il s'agit d'un terme d'épidémiologie qui signifie fréquence des cas nouveaux. Plus précisément, l'incidence est le nombre de cas de maladies qui émergent, le nombre de personnes qui sont tombés malades pendant une période donnée dans une population donnée.

La prévalence : nombre total de maladies, d'événements à un instant donné, si on préfère l'incidence de la maladie multipliée par la durée moyenne de la maladie.

La mortalité : nombre de décès annuels rapporté au nombre d'habitants d'un territoire donné.

B. Les chiffres 2012 du cancer d'après l'Institut de veille sanitaire [2]

En 2012, on compte 355 354 nouveaux diagnostics de cancer (200 350 chez les hommes et 155 004 chez les femmes) en France métropolitaine. En 2010, ces résultats étaient respectivement de 203 100 et de 154 600 chez les hommes et les femmes. En 2012, le nombre de décès par cancer est estimé à 85 255 chez les hommes et 63 123 chez les femmes, contre 84 700 et 62 100 respectivement en 2010. L'âge moyen au diagnostic de cancer en 2012 est de 67 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme et de décès par cancer est de 72 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme.

C. Évolution de la mortalité par cancer pour certaines localisations

L'illustration 1 décrit les évolutions de la mortalité pour les cancers de la prostate, du poumon et des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx et œsophage) chez les hommes, ainsi que les évolutions de la mortalité par cancers du sein et du poumon chez les femmes, en France.[3] La mortalité du cancer de la prostate est en régression depuis une quinzaine d'années.

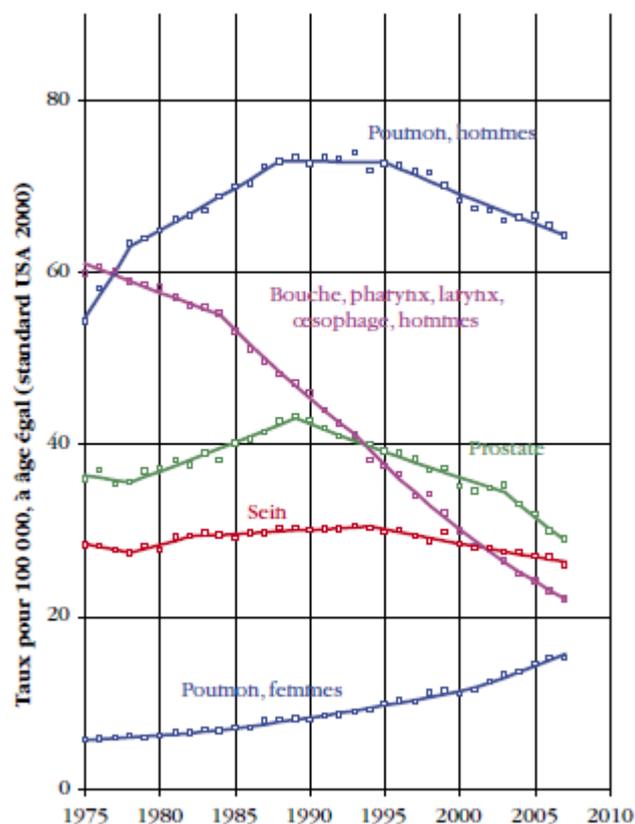


Illustration 1 : Evolution de la mortalité par cancer

D. Incidence et mortalité par cancer en 2012

	Incidence		Mortalité	
	Nombre de cas	Contribution à l'ensemble des cancers	Nombre de décès	Contribution à l'ensemble des décès par cancers
Tous cancers				
Hommes	200 350	100	85 255	100
Femmes	155 004	100	63 123	100
Prostate	53 465	26.7	8 876	10.4
Sein	48 763	31.5	11 886	18.8
Poumon				
Hommes	28 211	14.1	21 326	25.0
Femmes	11 284	7.3	8 623	13.7
Colon				
Hommes	23 226	11.6	9 275	10.9
Femmes	18 926	12.2	8 447	13.4

Vessie				
Hommes	9 549	4.8	3 574	4.2
Femmes	2 416	1.6	1 198	1.9
Lèvres, Bouche, Pharynx				
	8 033	4.0	2 465	2.9
Hommes	3 283	2.1	727	1.2
Femmes				
Rein				
Hommes	7 781	3.9	2 651	3.1
Femmes	3 792	2.4	1 306	2.1
Foie				
Hommes	6 887	3.4	Nd	Nd
Femmes	1 856	1.2	Nd	Nd
Pancréas				
Hommes	5 963	3.0	Nd	Nd
Femmes	5 699	3.7	Nd	Nd

Illustration 2 : Tableau illustrant le nombre de cas et de décès des cancers urologiques et des principaux autres cancers pour l'année 2012 en France

En 2012, avec 53 465 nouveaux cas, le cancer de la prostate reste le cancer le plus fréquent chez l'homme avant le cancer du poumon (28 211 cas) et le cancer colorectal (23 226 cas). En termes de mortalité, le cancer de la prostate (8 876 décès) se situe après le cancer du poumon (21 326 décès) et le cancer colorectal (9 275 décès).[2]

Il est difficile de réaliser des projections pour l'incidence du cancer de la prostate et de comparer les résultats des années antérieures, tant l'impact du dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est important. L'utilisation du PSA aux États-Unis avait provoqué un doublement des taux d'incidence en 5 ans avant qu'une baisse brutale ne survienne, d'abord chez les plus de 65 ans en 1992, puis chez les plus jeunes en 2002. Bien que l'augmentation de l'incidence soit observée dans la plupart des pays européens, la France était parmi ceux qui présentaient la plus forte incidence. Il est peu raisonnable d'imaginer que l'augmentation de l'incidence de ces vingt dernières années puisse se poursuivre. Il existe probablement un seuil où la tendance s'inverse qui correspond à la conjonction de deux phénomènes: d'une part, après plusieurs années de dépistage, une grande partie des cancers prévalents sont diagnostiqués, d'autre part, la conscience d'un risque de « surdiagnostic » apparaît chez les soignants et dans la population.

Pour la mortalité, la poursuite de la baisse confirmée dans de très nombreux pays, reste le scénario privilégié. [4]

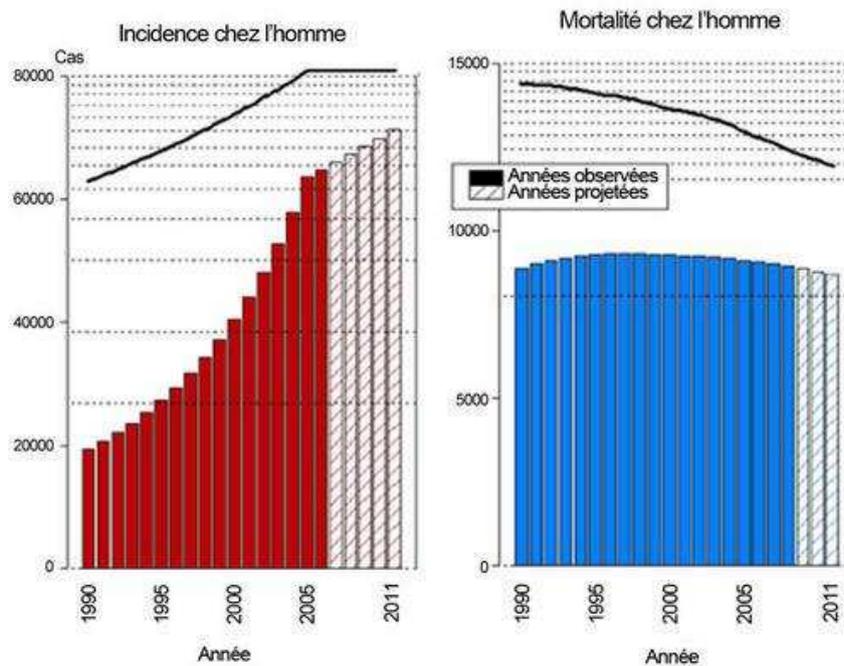


Illustration 3 : Évolutions des nombres de cas et de décès (barres) et des taux standardisés mondiaux correspondants (courbe, échelle logarithmique) pour les cancers de la prostate de 1990 à 2009 en France.

E. Nombre de cas et de décès en 2012 en France par classe d'âge chez l'homme

Nombre de cas				
Classe d'âge	Incidence		Mortalité	
	Homme	Femme	Homme	Femme
[00;14]	2		0	
[15;49]	322		13	
[50;64]	17 632		560	
[65;74]	20 150		1 385	
[75;84]	12 401		3 627	
[85;++]	2 958		3 365	
Total	53 465		8 950	

Illustration 4 : Tableau de l'incidence et mortalité par cancer de la prostate par classe d'âge

Ce tableau montre que le cancer de la prostate est un cancer de l'homme de plus de 50 ans et l'incidence de celui-ci augmente avec l'âge.[5] Après 75 ans, le nombre de cas diminue mais le pourcentage de cas par tranche d'âge reste croissant. En effet, l'incidence du cancer de la prostate dans la tranche 50 à 74 ans représente 0.44% de la population alors qu'elle représente 0.71% dans la tranche des 75 ans et plus. [6]

	Nombre de cas	Démographie	Ratio en pourcentage
00-49	324	20 788 207	0.0016
50-74	37 782	8 623 925	0.44
75 et plus	15 359	2 186 655	0.71

Illustration 5 : Pourcentage *de nouveaux cas par tranche d'âge*

III. Qu'est-ce que qu'un cancer ?

A. Définition

Selon l'OMS, le cancer est « un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases ». [1]

B. Différents types de cancers humains [7]

Il existe plus de 100 formes distinctes de cancers suivant les organes. Il y a :

- les carcinomes qui sont des cancers issus de cellules épithéliales. Ils correspondent à 90% des cancers humains.
- les sarcomes qui sont des cancers provenant du tissu conjonctif ou des cellules musculaires.
- les cancers de cellules sanguines tels que les leucémies, les lymphomes, les myélomes.
- et les cancers des cellules nerveuses

C. La cellule cancéreuse

Avant de définir ce qu'est une cellule cancéreuse, il faut rappeler ce qu'est une cellule normale. Une cellule est une unité structurale, fonctionnelle et reproductrice constituant tout ou partie d'un être vivant. La cellule est dotée de capacité de prolifération. A chaque instant le nombre de cellules qui naissent compense le nombre de cellules qui meurent et ce grâce à des mécanismes complexes de régulation. Ainsi une cellule est constamment soumise à des molécules qui lui dictent sa conduite (facteurs de croissance, inhibiteurs, cytokines, chimiokines...) et inversement celle-ci sécrète des molécules qui influent sur les cellules voisines.

Il y a trois différences essentielles entre une cellule normale et une cellule cancéreuse :

- Immortalité, une cellule normale ne peut se diviser à l'infini, elle n'est capable que d'un nombre limité de divisions. Ceci est dû au télomère qui se trouve à l'extrémité des chromosomes et dont la longueur diminue à chaque division. Quand il devient très court, la cellule ne se divise plus et meurt. Une des étapes de la cancérisation est le fait que la cellule acquiert la capacité de se diviser de façon illimitée.
- Autonomisation de la division cellulaire. La division cellulaire est un processus régulé par de multiples facteurs. La cellule pour entrer en mitose doit en avoir reçu l'ordre. La membrane cellulaire est un lieu d'échanges où de nombreuses substances, inhibitrices ou stimulantes contrôlent sa prolifération. La cellule cancéreuse, elle, est devenue autonome.
- Infiltration-migration. Entre les différentes cellules, il existe des jonctions intercellulaires qui leur permettent notamment de communiquer grâce à de petites molécules et de bloquer les divisions cellulaires lorsque les cellules entrent en contact étroit. Cela explique que les cellules respectent les limites du tissu auquel elles appartiennent. La cellule cancéreuse a perdu cette inhibition de contact et du fait envahit les tissus voisins. Au cours du processus, la cellule va acquérir la capacité de migrer par voie sanguine ou lymphatique et d'envahir d'autres tissus (métastases).

Ces trois caractéristiques : l'immortalisation, l'autonomisation de la division et la capacité d'infiltration, ne s'acquièrent pas simultanément mais indépendamment, ce qui souligne que la transformation maligne s'effectue en plusieurs étapes dont chacune correspond à de nouvelles lésions de l'ADN. [8]

Sur le plan morphologique, les cellules cancéreuses sont souvent des cellules arrondies à noyau généralement volumineux et plus réfringentes à l'examen microscopique. Ces changements phénotypiques indiquent que la cellule a sûrement subi des modifications au niveau des composants de son cytosquelette. [9]

IV. Histoire naturelle du cancer de la prostate

A. Comment évoluent les cancers de la prostate

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est appelée adénocarcinome prostatique. Ces cellules transformées prolifèrent anormalement sans respecter les limites du tissu auquel elles appartiennent. Elles peuvent acquérir la capacité de migrer en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer de nouveaux foyers appelés métastases dans d'autres parties du corps : principalement les ganglions lymphatiques et les os. Ces cellules cancéreuses gardent des propriétés identiques à celles des cellules prostatiques d'origine comme la sécrétion de PSA. Elles sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'organisation et la physiologie des organes ou structures qu'elles colonisent.[10]

B. Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate évolue sur plusieurs années que l'on peut diviser en 3 phases [10] :

1. La phase de cancer occulte

Une première phase, appelée cancer occulte ou latent, où les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal ou en imagerie (échographie ou IRM) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin du PSA. A cette phase, le cancer est microscopique. Actuellement, aucun élément de dépistage ne permet de diagnostiquer le cancer à ce stade. La découverte peut se faire fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé lors du traitement des troubles mictionnels entraînés par un adénome de la prostate.

2. La phase de cancer localisé

Une deuxième phase, appelée cancer localisé, est caractérisée par un cancer confiné à la prostate, détectable à un stade précoce par des biopsies prostatiques réalisées suite à un taux sanguin du PSA anormalement élevé (habituellement supérieur à 4ng/ml), ou suite à la découverte d'une induration nodulaire de la prostate après toucher rectal. Le cancer à ce stade localisé peut être guéri par un traitement radical.

3. La phase de cancer avancé

La troisième phase correspond à un cancer avancé localement ou à distance (avec métastases). Le diagnostic, confirmé par les biopsies prostatiques, est généralement facilement évoqué devant des signes cliniques urinaires (difficultés pour uriner, urines sanglantes...) ou les conséquences des métastases (douleurs osseuses...). La prostate est indurée avec une déformation de ses contours. Le taux sanguin du PSA est plus élevé qu'en cas de tumeur localisée. Une rémission plus ou moins longue de la maladie peut être obtenue, en particulier par un traitement hormonal.

V. Les mécanismes de la cancérogénèse

A. Une succession d'étapes

Pour qu'une cellule devienne cancéreuse, la cellule normale va subir un ensemble de transformation. On peut schématiser l'histoire naturelle d'un cancer selon 3 étapes : l'initiation, la promotion et la progression.

L'initiation consiste en une modification directe et irréversible de l'ADN de la cellule. Cela fait suite à l'exposition à un cancérogène à une dose appropriée. Cet initiateur peut être un carcinogène chimique, un virus ou des radiations ionisantes par exemple. Cette cellule initiée sera capable par la suite de donner une tumeur mais cette seule étape n'est pas suffisante pour qu'un cancer se développe. C'est ici qu'intervient l'étape de promotion.

Les promoteurs eux, peuvent induire des tumeurs à partir des cellules initiées mais ne sont pas cancérogènes en eux-mêmes. En effet, si le promoteur est appliqué avant l'initiation, les tumeurs ne se développent pas, ce qui prouve que les promoteurs n'altèrent pas directement l'ADN et les modifications dont ils sont à l'origine sont réversibles. Leur rôle est de favoriser l'expression de la lésion génétique et de stimuler la prolifération de la cellule initiée en facilitant les mutations spontanées ou induites dans la structure de l'ADN. C'est ainsi que le processus de cancérisation est enclenché.

La progression est l'étape où les dommages deviennent de plus en plus nombreux. Les cellules cancéreuses évoluent en tumeur maligne. Ensuite la cellule va acquérir plus ou moins précocement la capacité de migrer vers d'autres organes pour y créer de nouvelles tumeurs. Ce sont les métastases. La cellule cancéreuse va également être capable d'entraîner la fabrication de nouveaux vaisseaux sanguins qui vont irriguer la tumeur et l'alimenter en oxygène et d'autres substances nécessaires à la prolifération des cellules et servir à l'échappée de métastases. [9]

B. Proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

La plupart des gènes qui sont la cible d'événements génétiques contribuant à l'oncogenèse peuvent être rangés en 2 catégories :

- les proto-oncogènes qui sont transformés en oncogènes actifs par un événement génétique qui entraîne un gain de fonction et qui porte sur un seul allèle
- les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes qui perdent leur fonction suite à différents événements génétiques portant sur les deux allèles.[11]

Le proto-oncogène est normalement impliqué dans la prolifération ou la croissance cellulaire. L'oncogène quant à lui est un gène qui concourt à l'acquisition d'un phénotype malin par une cellule. Ainsi sont oncogènes :

- des gènes qui favorisent la prolifération excessivement
- des gènes qui permettent de contourner les mécanismes apoptotiques de la cellule et assurent sa survie

- des gènes qui, par leurs effets angiogéniques, participent au développement d'une tumeur ;
- des gènes qui facilitent la dissémination des cellules tumorales et l'apparition de métastases.

Toutes ces situations sont dues à différentes mutations sur les proto-oncogènes mais aussi à tous événements qui entraineraient une surexpression inappropriée du gène normal.

Un proto-oncogène devient oncogène suite à une altération génomique soit à une recombinaison génétique. Le gène codant la protéine Ras est un exemple de proto-oncogène. Ras est une GTPase qui se lie et hydrolyse la GTP (guanosine triphosphate) pour former une GDP et un ion phosphate. Il s'en suit d'autres processus biologiques comme une série de phosphorylation de protéines. C'est ainsi que Ras peut activer quatre protéines :

- la kinase raf en amont de la voie de signalisation des Map-kinases qui contrôle la prolifération cellulaire
- la PI3-kinase (phosphoinositol-3-kinase) qui active la voie anti-apoptotique Akt ;
- la protéine RalGEF/RalGDS (Ral guanine nucleotide exchange factor/Ral guanine nucleotide dissociation factor) un régulateur de Ral qui est une GTPase intervenant dans le trafic vésiculaire au sein de la cellule
- la phospholipase ϵ qui active la protéine kinase C (PKC) et la mobilisation intracellulaire des ions Ca^{++} .

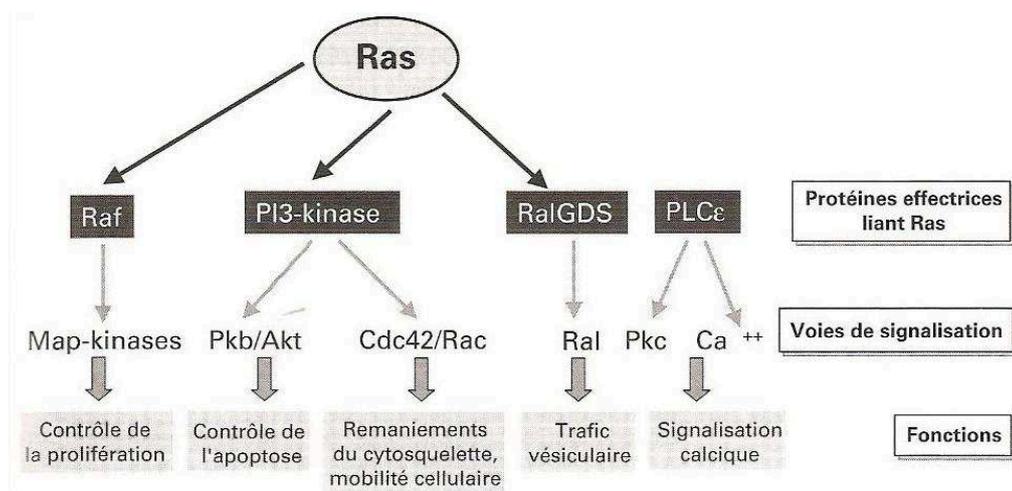


Illustration 6 : Voies de signalisation régulées par Ras

L'activation de Ras est l'un des mécanismes de cancérisation les plus importants. On compte que plus de 25% des tumeurs possèdent une protéine Ras mutée.

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes qui ont des propriétés suppressives de tumeur grâce à leurs mécanismes d'action. Ces gènes interviennent à différents niveaux, ils :

- inhibent la croissance cellulaire
- contrôlent l'apoptose et la réparation du génome
- régulent la sénescence (mort cellulaire normale due à la dégradation des télomères)
- interviennent dans la différenciation cellulaire.

RB1 est un exemple de gène suppresseur de tumeurs. La protéine Rb (rétinoblastome) est complexée avec E2F, un facteur de transcription qui est essentiel pour l'expression de gènes nécessaire pour la phase S comme la cycline A, la DNA polymérase et la DHFR (dihydrofolate reductase). Ce complexe ainsi formé empêche la cellule en phase G0 ou G1 de passer en phase S. Au fur et à mesure que la cellule progresse vers la phase S, pRB est phosphorylé par Cdk2 et Cdk4. Cette modification provoque la libération d'E2F qui va initier la phase S. En absence de pRB fonctionnelle (par mutation par exemple), E2F n'est plus régulé et peut induire la phase S même si les cellules sont normalement hors cycle. Cette tendance à rester en cycle et à commencer la phase réplivative, même dans les conditions d'insuffisance nutritionnelle, est une étape clé de l'oncogénèse.

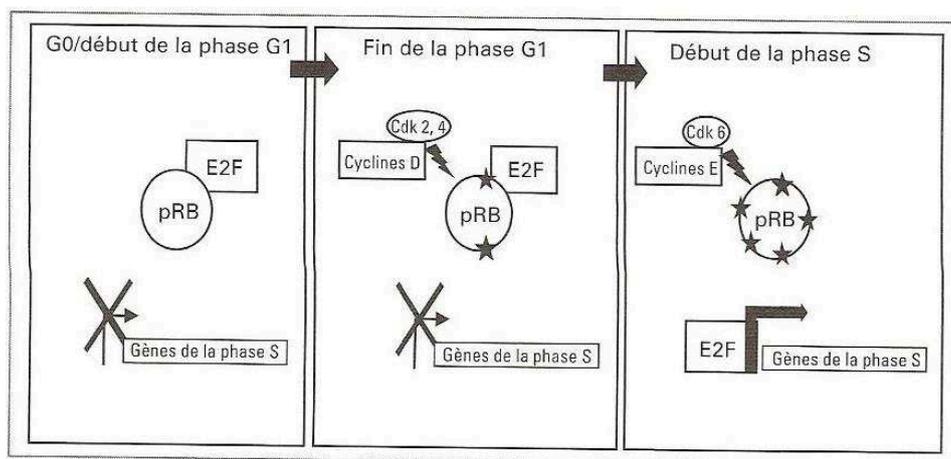


Illustration 7 : Le gène suppresseur de tumeur RB1

Un autre exemple de gènes suppresseurs de tumeurs est TP53. La protéine p53 est associée à une protéine inhibitrice Mdm2. Cette dernière provoque son association à l'ubiquitine et ainsi sa destruction par le protéasome. Dès qu'une anomalie de l'ADN (suite à une exposition aux agents génotoxiques par exemple) est détectée, les kinases comme Atm et Atr phosphorylent p53 sur des résidus sérines. Cette modification empêche l'association de p53 avec Mdm2 et p53 est libérée et protégée de la protéolyse. De ce fait, la quantité de protéine p53 augmente rapidement dans les cellules et elle peut s'associer sous forme de tétramères. Ce complexe de p53 peut se lier aux séquences-cibles spécifiques de l'ADN et induire la transcription des gènes responsables des points de contrôle des phases du cycle cellulaire et des gènes qui aident la réparation de l'ADN. Par ces activités, p53 assure l'intégrité du génome en interdisant la réplification ou la ségrégation des chromosomes endommagés et en induisant la réparation de l'ADN. P53 est capable dans certains types cellulaires, d'induire le suicide cellulaire apoptotique. Par ce mécanisme, l'organisme ne prend pas le risque qu'une cellule ayant subi un stress génotoxique ne fixe une mutation oncogénique. Si p53 n'est plus fonctionnelle alors le risque que les mutations subsistent augmente et cela favorise le processus de cancérogénèse. [9]

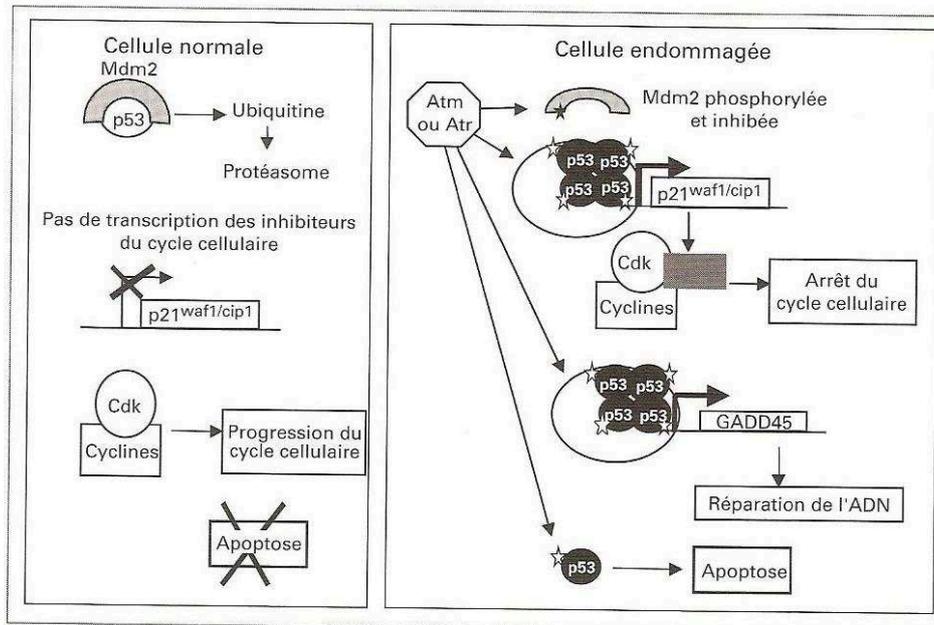


Illustration 8 : Le gène suppresseur de tumeur TP53

C. Dissémination métastatique des cancers

La dissémination métastatique est un événement clé dans l'histoire de la maladie cancéreuse, parce qu'elle transforme une maladie locorégionale en une maladie généralisée.

Les étapes de la migration commencent par une étape de dissociation. Pour qu'une cellule tumorale puisse migrer il lui faut avoir perdu les connexions intercellulaires ainsi que l'adhésion intercellulaire. Les cadhérines sont des protéines d'adhésion qui ont un rôle essentiel dans le maintien de la différenciation et de l'intégrité des épithéliums. Une altération de l'expression de la cadhérine E, de l'alpha-caténine ou d'autres molécules d'adhésion comme la laminine5, le collagène VII ou la bêta-4-intégrine explique cette dissociation.[12]

Ensuite, la libération des cellules tumorales est liée à la synthèse d'enzymes lytiques qui participent à leur isolation. Il existe un dialogue entre la cellule tumorale et son environnement : elle influence les cellules à proximité comme les fibroblastes de la matrice extracellulaire, les macrophages et les cellules endothéliales. Ces dernières sous cette influence produisent des protéases qui permettent l'invasion tumorale. Quant à la cellule tumorale, elle est également capable de produire des enzymes tels que les métalloprotéases dont les collagénases, les cathepsines, ou les glycosidases. [13]

La motilité des cellules tumorales est stimulée par de nombreux facteurs définis, ou même par des fragments de matrice extracellulaire, libérés au cours de la dégradation enzymatique. Par exemple, le TNF (Tumor necrosis factor) est un facteur de motilité de cellules tumorales résistantes à sa toxicité. Il se lie à un récepteur spécifique. Les facteurs de croissance dits fibroblastiques (FGF) qui sont synthétisés par de nombreux types cellulaires dont les cellules endothéliales, ont également des effets dispersants, mobilisant les cellules et les rendant invasives.

La dissémination métastatique se fait par deux voies : sanguine et lymphatique. Les métastases s'implantent quasi exclusivement dans les réseaux capillaires lymphatiques que sont les ganglions et dans les réseaux sanguins que sont le tissu pulmonaire ou le foie. Le

cerveau et l'os sont deux sites particuliers car la surveillance immunologique ne s'y exerce pas. Les cellules tumorales produisent des facteurs angiogéniques comme le VEGF (vascular endothelial growth factor) qui attirent et différencient les cellules endothéliales en microvaisseaux. Une néo-angiogenèse et une lympho-angiogenèse est observée. Pour que la cellule migre, il lui faut avoir atteint le lit vasculaire ou lymphatique. Une fois dans la circulation, la cellule doit résister aux agressions mécaniques comme les chocs dus à la pression sanguine, élongation et frictions dans les capillaires et aux agressions immunitaires des lymphocytes.

L'implantation des cellules dans l'organe cible se fait dès qu'il y a ralentissement du flux sanguin ou lymphatique. Cela permet aux cellules d'aborder les parois des vaisseaux capillaires qui offrent un support d'attachement. [9]

D. Mécanismes de cancérogénèse du cancer de la prostate

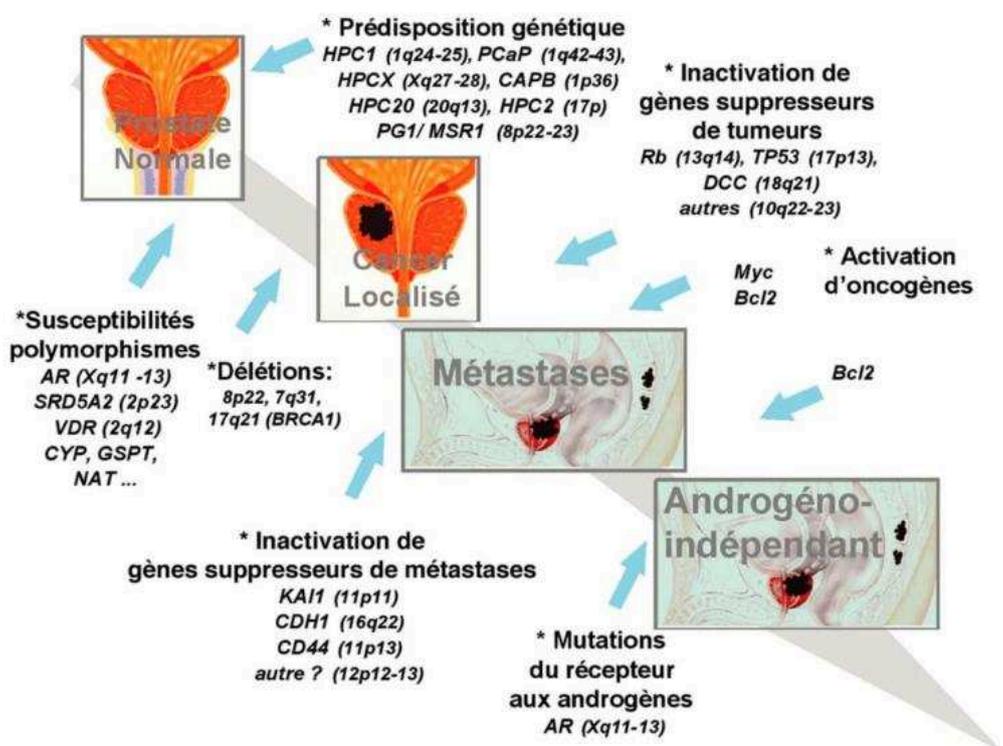


Illustration 9 : Altérations génétiques impliqués dans la carcinogénèse prostatique

L'histoire naturelle du cancer de la prostate s'explique par l'accumulation d'altérations génétiques : inactivations de gènes suppresseurs de tumeurs, activation d'oncogènes... (comme nous l'avons vu précédemment). Dans les cancers de la prostate de forme très avancée, une altération du récepteur aux androgènes est également observée. Il existe alors un échappement hormonal du cancer.

En plus de toutes ces altérations génétiques, il existerait chez certains patients une prédisposition génétique. En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate (*HPC1*). Depuis bien d'autres locus de prédisposition ont été suggérés dans d'autres régions chromosomiques. Certains gènes prédisposeraient aux formes héréditaires et d'autres aux formes familiales. Il s'agit d'une forme héréditaire quand :

- Il existe trois cas au moins de parents au premier degré avec un cancer de la prostate ;

- Un cancer de la prostate est retrouvé dans trois générations successives, dans la lignée paternelle ou maternelle ;
- Deux parents au premier degré ont été atteints d'un cancer de la prostate qui serait survenu avant 55ans

Il s'agit d'une forme familiale lorsqu'il s'agit d'un cancer de la prostate survenant dans la même famille mais ne répondant pas aux critères du cancer « héréditaire ».

Certains polymorphismes de gènes ont été étudiés et seraient associés au risque de cancer de la prostate. Par exemple il a été établi pour le gène codant pour le récepteur aux androgènes qui est constitué de répétition CAG et GGC, qu'un petit nombre de répétition CAG (< 18-26) et GGC (<16) serait à l'origine d'une augmentation du risque de cancer de la prostate. De la même façon un polymorphisme du gène de l'enzyme 5-alpha-réductase de type 2 (gène SRDA2 localisé en 2p23) et d'autres seraient incriminés. [12]

VI. La prostate

A. La prostate : son anatomie et sa fonction

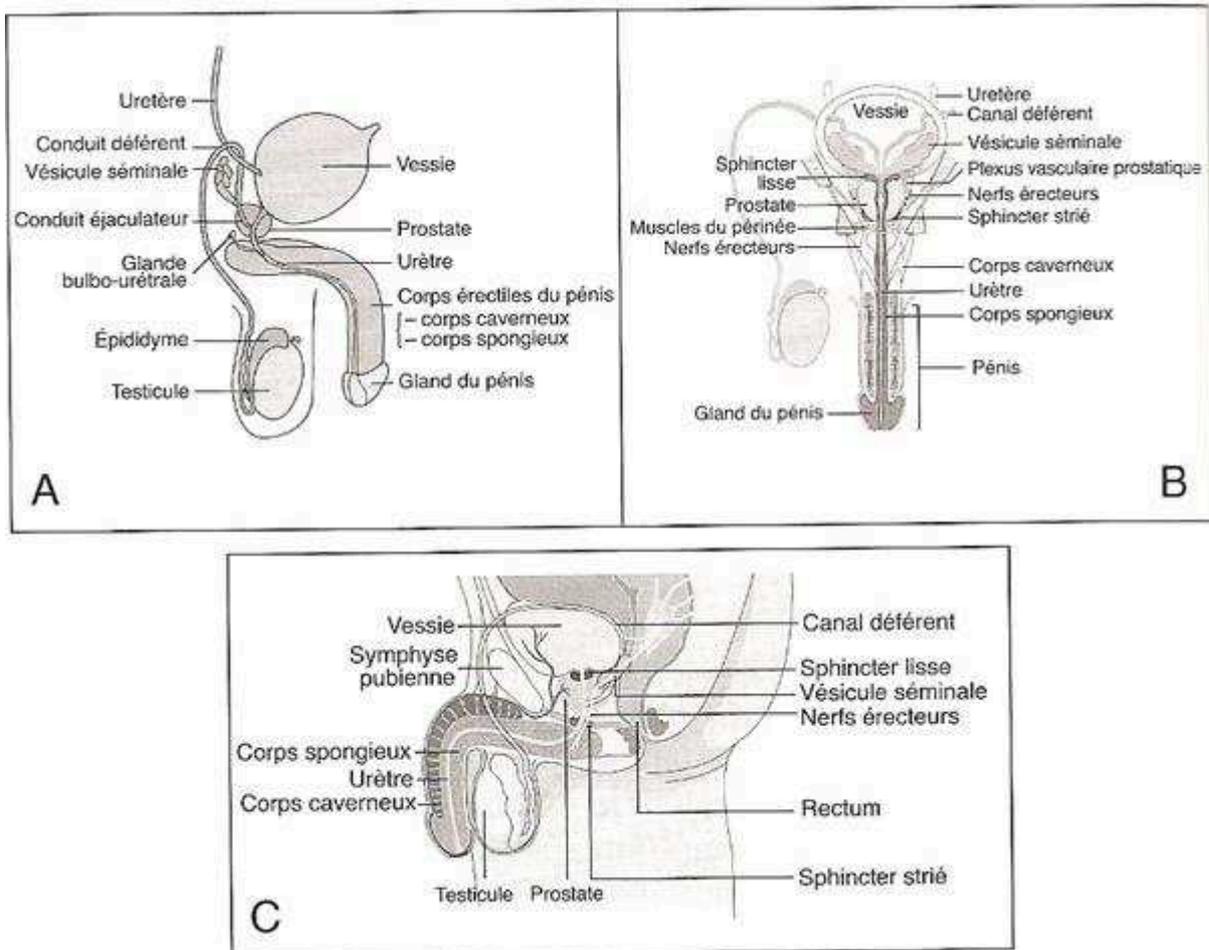


Illustration 10 A : Situation de la prostate dans l'appareil urogénital (vue d'ensemble)

Illustration 10 B : Situation de la prostate dans l'appareil urogénital (vue antérieure en coupe)

Illustration 10 C : Situation de la prostate dans l'appareil urogénital (vue latérale en coupe)

La prostate, de forme comparable à une petite châtaigne est formée de petites glandes qui sécrètent un liquide qui va enrichir le sperme.

Elle est située dans le petit bassin, en dessous de la vessie, au carrefour des voies urinaires et génitales. La prostate est traversée de haut en bas par l'urètre et les canaux éjaculateurs, l'un permettant l'évacuation des urines l'autre véhiculant le sperme produit par les testicules. A sa partie supérieure, appelée base, elle est insérée sur le col de la vessie. A ce niveau existe un épaissement circulaire de fibres musculaires constituant un sphincter à commande involontaire, réflexe. A son extrémité inférieure, appelée apex, l'urètre est entouré par un autre sphincter, formé de fibres musculaires à commande volontaire. Aux bords latéraux de la prostate passent les nerfs érecteurs indispensables à l'érection.

Sa place juste en avant du rectum la rend accessible à l'examen clinique par le toucher rectal ou à l'imagerie médicale par l'intermédiaire d'une sonde placée dans le rectum (échographie ou IRM endorectale)

Le volume moyen de la prostate chez un adulte jeune est de 25 centimètre cubes (cc). Avec l'âge celui-ci augmente (hypertrophie bénigne de la prostate) et est en moyenne de 40 cc à 60 ans. [10]

B. Histo-physiologie

La prostate est un organe sous l'influence du taux sanguin d'hormones sexuelles mâles qui sont les androgènes. Elle n'est fonctionnelle et ne se développe qu'après la puberté. Le taux de LH produit par l'hypophyse augmente et celle-ci agit au niveau des cellules de Leydig des testicules où une augmentation du taux de testostérone est constatée. La DHEA (Dihydroépiandrostérone) est sécrétée par les glandes surrénales sous l'influence de l'ACTH (adréno-cortico-trophic hormone) produite par l'hypophyse. LA DHEA et la testostérone sont des androgènes qui sont actifs au niveau de la prostate une fois transformés en DHT (Dihydrotestostérone). De la même manière, une chute du taux d'androgènes fera diminuer le volume de la prostate. [10]

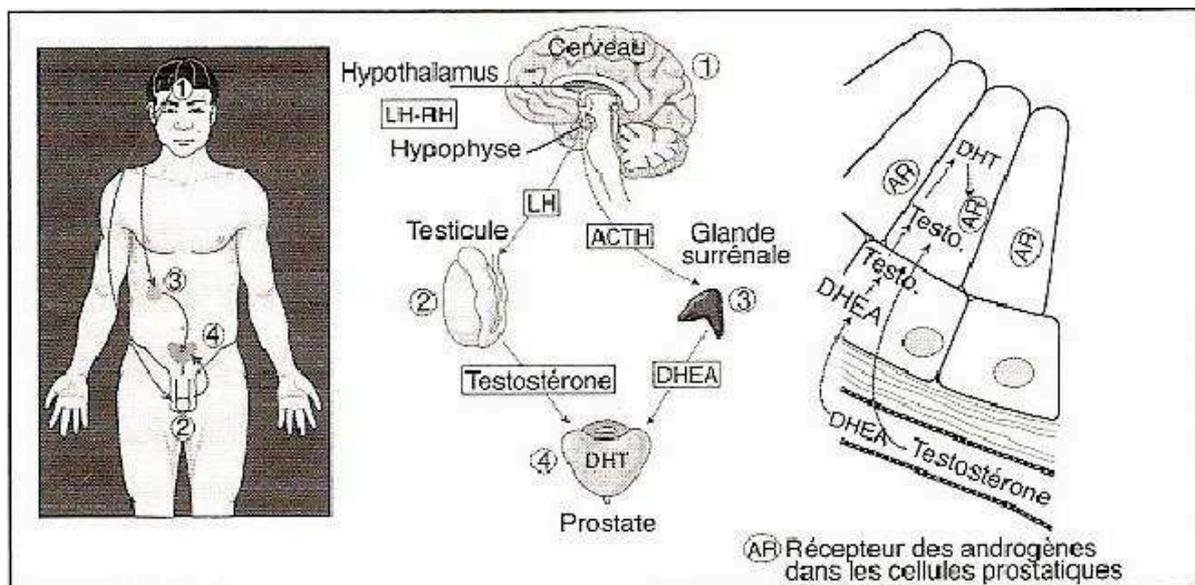


Illustration 11 : contrôle endocrine de la physiologie prostatique

La prostate est composée par la juxtaposition de petites glandes qui sécrètent pour le sperme le liquide prostatique, entourées d'un tissu de soutien musculaire conjonctif, vasculaire et nerveux.

Depuis les travaux de Mac Neal des différences dans l'organisation histologique des différentes régions de la prostate ont permis de diviser cette glande en quatre zones.

La zone centrale et la zone de transition sont au contact de l'urètre et des canaux éjaculateurs et sont situées sous la vessie. Autour de ces zones se trouve la zone périphérique qui est très riche en petites glandes. Elle représente 70% du volume de la glande. C'est là où se développent fréquemment mais non exclusivement les cancers. Et la zone fibro-musculaire antérieure qui représente une plaque antérieure correspondant à l'insertion des fibres musculaires du sphincter strié au niveau de la face antérieure de la prostate. [14]

La prostate est constituée de tissu épithélial glandulaire et de tissu mésenchymateux (stroma conjonctif : fibroblastes et cellules musculaires lisses) dont l'aspect et les proportions relatives varient peu selon les zones anatomiques. Le contingent épithélial est formé de cellules cubiques ou cylindriques sécrétant le PSA (Antigène Spécifique Prostatique) et la phosphatase acide prostatique, sous dépendance hormonale car possédant le récepteur aux androgènes (RA) ; la couche basale externe est constituée de cellules cubiques ou aplaties de nature épithéliale pure et non myoépithéliale. Ces cellules ne possèdent pas le RA, par contre elles possèdent des marqueurs spécifiques qui permettent de les individualiser par rapport aux cellules sécrétrices : ces marqueurs incluent entre autre les cytokératines de haut poids moléculaire et la protéine p63. Entre les cellules luminales se répartissent de rares cellules neuroendocrines (moins de 1%) marquées par la chromogranine A et ne possédant pas le RA.

Les vaisseaux lymphatiques de la prostate, rejoignent des relais ganglionnaires lymphatiques (lymphonoëuds) dans le petit bassin.[10]

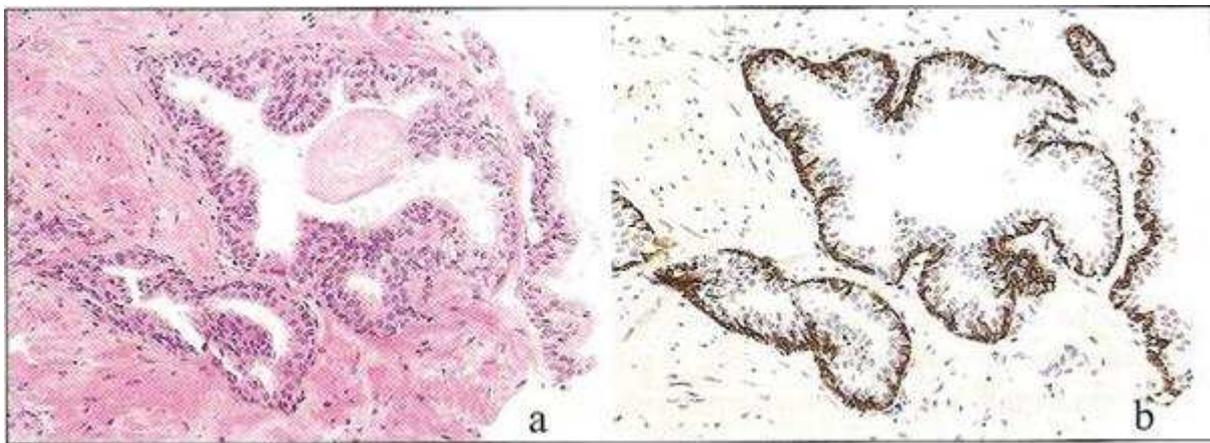


Illustration 12 : Glandes prostatiques normales (a: HES x20). Mise en évidence des cellules basales par immunomarquage à l'aide d'un anticorps anti-CK903 (en brun), les cellules sécrétrices ne sont pas marquées (b: x20)

VII. Dépistage du cancer de la prostate

A. Hétérogénéité des recommandations

Selon les critères de l'OMS, le dépistage de masse du cancer de la prostate par le dosage sérique du PSA ne peut être recommandé.

Résumé des critères OMS pour la pratique d'un dépistage

1. La maladie doit représenter un problème important de santé publique
2. Elle doit exister à un stade latent reconnaissable
3. L'histoire naturelle de la maladie incluant le développement du stade latent au stade déclaré doit être correctement compris
4. Il doit exister un traitement efficace pour les patients atteints de la maladie
5. Il doit exister des tests performants pour le dépistage
6. Le test doit être acceptable pour la population
7. Le dépistage doit apporter un bénéfice en terme de santé publique
8. Les bénéfices doivent être analysés en intégrant des facteurs économiques

Illustration 13 : *Résumé des critères OMS pour la pratique d'un dépistage*

L'illustration 13 résume les principales recommandations des dix-neuf organismes officiels ou sociétés savantes qui, depuis 1994, se sont positionnés. Quinze se sont prononcés contre la pratique d'un dépistage organisé, notamment l'U.S. Preventive Services Task Force en 2002. Quatre seulement se sont déclarés en faveur du dépistage à partir de 2000 dont deux français. Dès 1999, l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) ne recommande pas le dépistage par le dosage du PSA, tout comme le Comité Consultatif sur la Prévention du Cancer dans l'Union Européenne et le groupe d'experts réunis à la demande du Ministre français chargé de la santé.

En 2002, l'AFU (Association Française d'Urologie) propose une stratégie différente : « Seul le dépistage permet le diagnostic d'un cancer de la prostate au stade curable et la réduction de la mortalité liée au cancer de prostate. » Elle préconise ainsi de dépister les hommes de plus de 50 ans jusqu'à 75 ans et, plus généralement, ceux ayant une espérance de vie supérieure à dix années. Un dépistage plus précoce devrait être appliqué en fonction de facteurs de risque : deux parents proches (ou plus) atteints de cancer de prostate ou origines africaine ou antillaise. Le dépistage, selon l'AFU, doit se faire par le toucher rectal (TR) associé au dosage sérique du PSA total. Si le TR est anormal ou si le dosage du PSA est supérieur à 4ng/ml, un urologue doit être consulté pour réaliser 10 biopsies prostatiques écho-guidées. Dès 1999, l'ANAES soulignait les limites du TR dans le cadre du dépistage. Cette recommandation de l'AFU suit celles de l'American Cancer Society (ACS) et de l'American Urological Association (AUA). Elles s'appuient sur des diminutions observées de mortalité consécutive à un dépistage systématique du cancer de la prostate. Une tendance comparable a été retrouvée dans une étude réalisée dans le Tyrol Autrichien où le dépistage était instauré. Cette diminution attribuée à l'organisation du dépistage est contestée.

En 2003, l'Académie nationale de médecine soutient l'AFU et recommande que des informations sur la pratique du dépistage soient disponibles pour les patients, et que soit évalué l'intérêt du dépistage organisé. L'ANAES, en collaboration avec l'AFU, a réalisé une

mise au point sur « l'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate », publiée en septembre 2004. Les positions contre un dépistage de masse prises en 1998 par l'ANAES sont réaffirmées. Dès novembre 2004, l'AFU déclare, lors de son congrès, que « le dépistage par le toucher rectal et le dosage du PSA est indiqué chez les hommes de 50 à 75 ans dont l'espérance de vie dépasse 10 ans. Ce dosage de PSA est, au mieux, réalisé une fois par an, dans le même laboratoire, dont le seuil de normalité est de 4ng/ml et, en cas de dépassement de ce seuil, une consultation par un urologue permettra de juger de l'opportunité des biopsies prostatiques. ». La fréquence de ce dosage lorsqu'il est initialement inférieur à 4ng/ml, varie d'un an entre 2 et 4ng/ml et de trois ans s'il est inférieur à 2ng/ml.

En 2005, l'AFU renouvelle ses recommandations. La Haute Autorité de Santé (HAS) dont les missions sont notamment d'informer le public et les professionnels, et d'évaluer la qualité des prises en charge, n'a pas réagi.

En mars 2009, les résultats de deux études - PLCO et ERSPC, ont été publiées dans le New England Journal of Medicine. Ces deux études prospectives, contrôlées, et multicentriques ont été initiées afin d'évaluer les performances du dépistage de masse, l'une aux États-Unis (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial PLCO), l'autre en Europe (European Randomized Screening for Prostate Cancer ERSPC). Elles évaluaient les conséquences du dépistage systématique sur la mortalité qui lui est imputable, la qualité de vie des malades, la valeur seuil des PSA, le délai entre deux dosages et la stratégie thérapeutique. Auteur de recommandations datant de 1999 sur le sujet du dépistage du cancer le plus fréquent chez l'homme, la Haute Autorité de Santé (ANAES à l'époque) – saisie par la Direction générale de la santé – a procédé à l'analyse de ces deux études pour déterminer si elles devaient conduire à une modification des recommandations existantes.

Pour contribuer à ce travail, la HAS a confié à un expert méthodologiste la mission de procéder à une analyse critique des deux études. Les travaux menés par le Pr Rachid Salmi, directeur de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), ont permis d'établir les points forts et les limites de ces études.

La HAS s'est appuyée sur cette analyse, enrichie par les commentaires d'un groupe de travail et l'avis de sa Commission d'évaluation économique et de santé publique, pour décider s'il convenait de réévaluer l'opportunité de la mise en place d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA.

Les deux études sont de qualité inégale et trop hétérogènes pour être comparées. L'analyse critique de l'ensemble de ces données montre que le dépistage systématique n'a pas fait la preuve de ses bénéfices. Ses inconvénients démontrés ou suggérés par PLCO et ERSPC paraissent importants: fréquence de faux positifs, surdiagnostic et traitements inutiles notamment.

L'analyse critique de ces deux études permet donc de conclure qu'il n'y a aucun élément supplémentaire de nature à reposer la question du dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage PSA ; elle souligne au contraire le besoin de recommandations pour un usage plus rationnel du dosage du PSA.

En conclusion, la Haute Autorité de Santé considère qu'aucun élément scientifique nouveau n'est de nature à justifier la réévaluation de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA. Elle rappelle les recommandations de 2004 et insiste sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate.

De plus, elle annonce la mise à jour du guide d'information qui sera réalisée en collaboration avec l'INCa (l'institut national du cancer).[15],[16]

Recommandations concernant le dépistage du cancer de la prostate			
Organisation ou société savante ne recommandant pas la pratique d'un dépistage organisé du cancer de la prostate		Organisation ou société savante recommandant la pratique d'un dépistage du cancer de la prostate	
American College of Physicians	1997		
Collège des médecins du Québec	1998		
American College of Preventive Medicine	1998		
Alberta Medical Association	1999		
International Network of Agencies for Health Technology Assessment	1999		
Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé	1999		
World Health Organization Regional Office for Europe's Health Evidence Network	1999		
Société scientifique de médecine générale (Belgique)	2000		
The Advisory Committee on Cancer Prevention in the European Union	2000		
Minty of Health Singapore	2000	American Urological Association	2000
Institute for Clinical Evaluative Sciences Canada	2002	American Cancer Society	2001
U.S Preventive Services Task Force	2002	Association Francaise d'Urologie	2002
The Advisory Committee on Cancer Prevention in the European Union	2004	Académie Nationale de Médecine	2003
Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé	2004	Association Francaise d'Urologie	2005
		American Cancer Society	2005

Illustration 14 : Recommandations concernant le dépistage du cancer de la prostate

B. Etat de la pratique

La Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) compte 17 marqueurs tumoraux. Les données présentées pour le dosage du PSA permettent d'apprécier l'ampleur de la dissociation entre la recommandation de la HAS et la pratique. Le PSA comprend trois actes différents : l'antigène prostatique spécifique (code de l'acte : 7318), l'antigène prostatique spécifique + sérum précédent (7319) et l'antigène prostatique spécifique libre avec rapport PSA total/ PSA libre (7320). Parmi les 17 marqueurs, ceux du cancer de la prostate sont ceux qui ont connu la plus forte progression (22 %) entre 2001 et 2002 et 16 % entre 2002 et 2003. Ces 3 actes représentent la majorité des prescriptions de marqueurs tumoraux avec 2,3 millions d'actes remboursables en 2002 et près de 2,7 millions en 2003 (+16 %). Les PSA (7318) sont prescrits dans 0,5 % des cas par les oncologues, et dans 85 % par les omnipraticiens libéraux. Ce dosage est au 14ème rang (en valeur) des actes biologiques prescrits par les omnipraticiens libéraux en 2002 et au 13ème en 2003, suggérant que le dépistage occupe une large proportion des indications par rapport au suivi des adénocarcinomes prostatiques assuré par les spécialistes. Ceci suppose donc que la majorité des médecins généralistes adhère aux principes du dépistage [15]

Prescriptions de PSA, données 2003 de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés				
Code de l'acte	Libellé de l'acte	Nombre de prescriptions	Montant remboursé(en euro)	Rang en montant remboursé* (en euro)
7318	PSA	2 715 451	32 409 537	17 ^{ème}
7319	PSA + sérum précédent	585 583	16 628 679	36 ^{ème}
7320	Rapport PSA total/ PSA libre	387 848	1 423 804	43 ^{ème}
TOTAL		2 688 882	63 282 020	7 ^{ème}

***Parmi tous les actes de biologie**

Illustration 15 : Prescriptions de PSA, données 2003 de la caisse Nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés

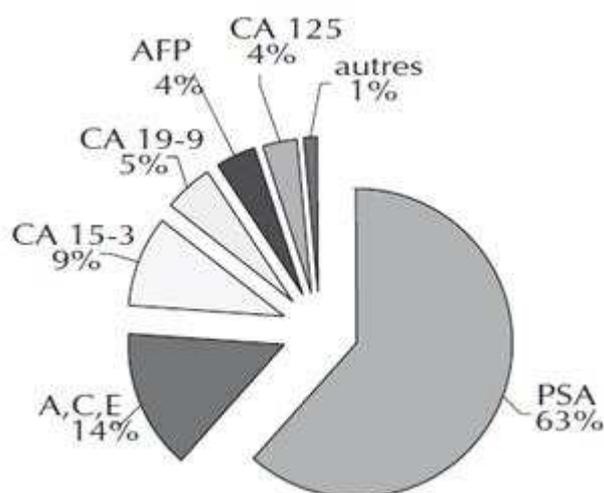


Illustration 16 : Part des marqueurs tumoraux en nombres d'actes remboursés en 2003

VIII. Tests diagnostiques du cancer de la prostate

A. Toucher rectal

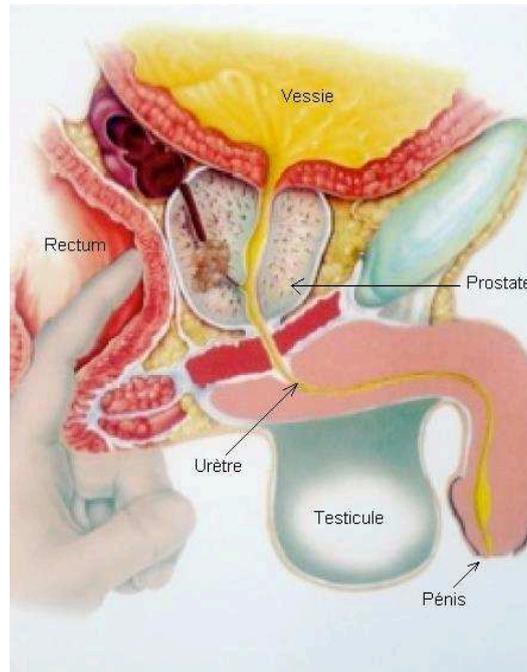


Illustration 17 : Représentation d'un toucher rectal

La glande prostatique est positionnée en avant du rectum la rendant ainsi palpable à travers la paroi antérieure du rectum. La base de la prostate peut habituellement être délimitée par le bout du doigt de l'examineur sous forme d'une dépression transverse. Le cancer a une consistance plus dure, il peut se présenter comme une induration localisée entourée par un tissu prostatique normal, il peut aussi apparaître sous l'aspect d'une glande uniformément indurée et irrégulière. Il faut cependant savoir que toute induration prostatique n'est pas forcément un cancer. D'autres causes de nodules sont à connaître : calculs prostatiques, prostatite, fibrose post-opératoire ou bien infarctus prostatique. Le toucher rectal permet également de connaître l'extension locale de la tumeur prostatique. En effet le palper latéral permet de délimiter l'extension à la graisse péri-prostatique voire jusqu'aux releveurs de l'anus. A un stade encore plus évolué les vésicules séminales, qui normalement ne sont pas palpables, peuvent augmenter de volume et devenir alors fixes et fermes.[10]

L'examen est désagréable mais non douloureux. Il a longtemps été le seul examen de dépistage et de diagnostic du cancer de la prostate et il reste fondamental. Sa pratique doit être systématique car environ 10% des cancers de prostate sont révélés par cet examen clinique alors que la valeur du PSA total est inférieure à la valeur seuil de normalité. Le toucher rectale permet de détecter des cancers de la zone périphérique (60 % des localisations). Un toucher rectal suspect (induration) est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA. Sa place dans le dépistage du cancer de la prostate reste recommandée en association avec le dosage du PSA total sérique. [17]

B. PSA

L'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) est une glycoprotéine de la famille des kallikréines fabriquée par les cellules épithéliales prostatiques et dans une moindre mesure par les glandes péri-vésicales et péri-urétrales sous la dépendance des androgènes. Elle est sécrétée dans la lumière des acini prostatiques, où sa fonction est la liquéfaction du coagulum séminal. Les cellules épithéliales d'hypertrophie bénigne produisent beaucoup plus de PSA que les cellules normales ou de cancer de la prostate, mais les modifications architecturales associées à ces dernières sont responsables d'un passage sanguin plus important.

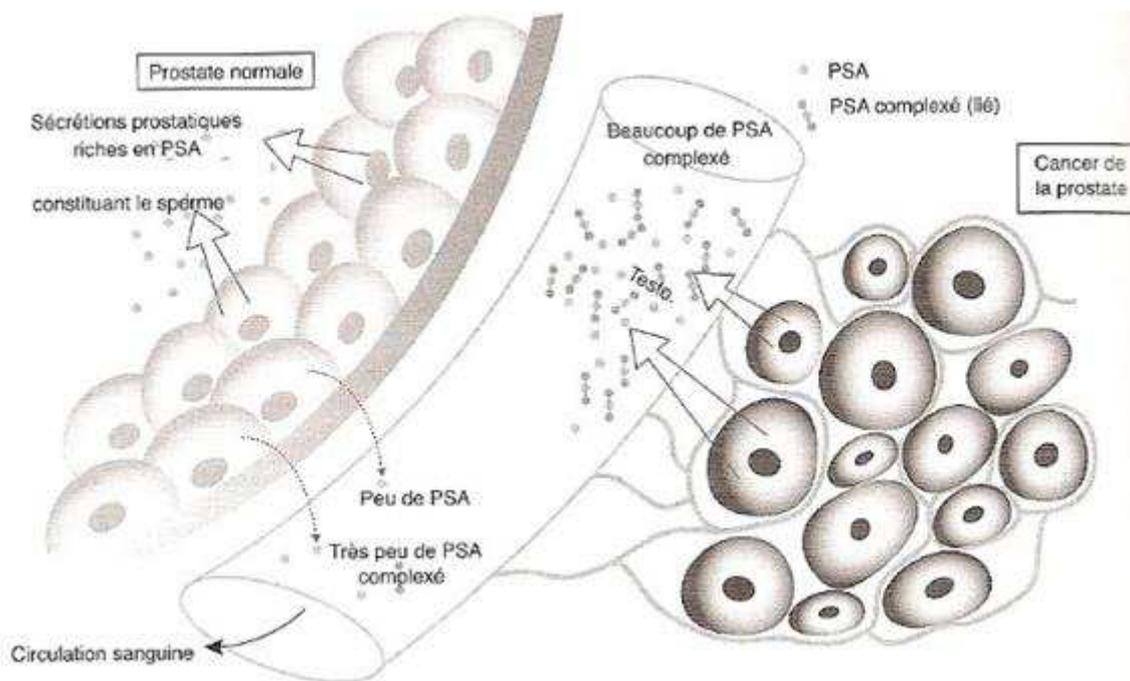


Illustration 18 : Antigène Prostatique Spécifique (PSA) : sécrétion et passage dans la circulation sanguine

Dans le sérum, le PSA peut rester à l'état libre, se lier à l' α -1-antichymotrypsine ou à l' α -2-macroglobuline, mais elle perd alors son antigénicité. La demi-vie de la molécule est de 2 à 3 jours. Si la valeur de 4ng/ml est retenue comme valeur seuil par dizaine de kits de dosages, elle cache mal une absence totale de standardisation et la plus grande fantaisie de signification. En effet, comme toute valeur seuil, celle-ci est définie en vue d'assurer un équilibre entre les faux positifs et le faux négatifs du test, c'est-à-dire respectivement des patients qui n'auront pas de cancer avec un taux ≥ 4 ng/ml (exposés à des biopsies inutiles) et les patients qui auront un cancer avec un taux de PSA < 4ng/ml (exposés à l'évolution du cancer non traité). Dans l'étude PCPT¹, cette valeur seuil permettait d'obtenir une sensibilité de 93 % et une spécificité de 24 %. La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35 % pour un PSA entre 4 et 10ng/ml et de 50-80 % pour un PSA au-dessus de 10ng/ml. Lorsque le PSA est entre 4 et 10ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. La gravité de ces imprécisions est à relativiser au regard de 30% de variations intra-personnelles spontanées entre deux dosages effectués avec le même kit. Si le PSA est un outil de dépistage très précieux du cancer de la prostate, nous ne lui ferons jamais dire plus qu'il ne peut.

¹ L'étude PCPT est la première étude de phase III de grande envergure, randomisée, comparant la prise de finastéride (inhibiteur de 5 α réductase) contre placebo dont l'objectif principal était d'étudier l'hypothèse de la mise en place d'une chimioprévention pour prévenir le développement du cancer de la prostate.

On ne peut retenir dans le cadre des variations pathologiques du PSA, les traumatismes comme le toucher rectal ou une échographie endorectale, qui augmentent peu les dosages, contrairement aux interventions sur la prostate comme la résection endoscopique ou les biopsies. La pathologie responsable de l'augmentation la plus importante est la prostatite aiguë par la réaction inflammatoire et la nécrose épithéliale qui l'accompagnent. L'hypertrophie bénigne résulte en une augmentation modérée du PSA. L'adénocarcinome de la prostate, lui, augmente le PSA par une augmentation de son passage sérique et non par une hyperproduction.

L'utilité première du PSA est le dépistage du cancer de la prostate. Or ce dépistage, pour permettre un gain de survie, doit déceler des tumeurs accessibles à un traitement curatif, c'est-à-dire de petites tumeurs. On s'attachera donc à de faibles déviations de la normale qui sont les plus difficiles à interpréter, pour ne pas biopsier tous les patients. Dans ce sens, plusieurs notions ont été dérivées du dosage du PSA :

- Le PSA ajusté ou corrélé à l'âge prend en compte la croissance volumique de la prostate avec l'âge et retient des valeurs seuil de normalité du PSA croissantes selon les décennies. Oesterling² avait proposé le schéma suivant : entre 40 et 49 ans, le PSA doit être inférieur à 2,5ng/ml, entre 50 et 59 ans, PSA inférieur à 3,5ng/ml, entre 60 et 69 ans, PSA inférieur à 4,5ng/ml et entre 70 et 79 ans, PSA inférieur à 6,5ng/ml.
- La densité du PSA correspond au rapport du taux de PSA en ng/ml sur le volume de la prostate, mesuré par échographie endorectale, en ml ou mm³. Ce calcul est fondé sur le fait que les cancers de la prostate laissent proportionnellement passer plus de PSA dans la circulation que les cellules épithéliales normales. Il a été instauré en vue d'augmenter la spécificité du dépistage dans l'intervalle où le PSA est anormal, mais encore faiblement élevé dans la tranche 2,5 à 10ng/ml. L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique et du fait de la variabilité de cette mesure évaluée entre 15 à 25%. Son utilisation en pratique est très peu répandue.
- La vélocité du PSA : calcul aidant à distinguer une hypertrophie bénigne de la prostate d'un cancer de la prostate. Elle se fonde sur le fait que le taux de prolifération tumorale, supérieur au taux de prolifération de l'hypertrophie bénigne, verrait sur deux dosages successifs de PSA une augmentation plus rapide dans le premier cas. Il existe 2 méthodes de mesure de la cinétique du PSA : la vélocité du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps ; le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. La cinétique du PSA est un facteur pronostique de survie après prostatectomie totale et après radiothérapie. Pour le diagnostic, les valeurs seuil de PSAV > 0,75 ou 0,5ng/ml/an ont été proposées, mais sans consensus d'utilisation en routine, du fait d'une définition (nombre et délai entre les dosages) aléatoire de la PSAV. L'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic n'est pas supérieure au PSA total seul.

² Directeur du Midwest prostate and Urological Institute

- Le rapport PSA libre sur PSA total. Le PSA libre est la fraction sérique non lié à l' α -1-antichymotrypsine, son taux représentant 20 à 26% du PSA total dans les pathologies bénignes et 10 à 13% dans les cancers de la prostate. Ainsi, lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10ng/ml, un rapport PSA libre / PSA total < 14% est en faveur d'un cancer de la prostate et augmente le rendement des biopsies lorsqu'elles sont effectuées. Une méta-analyse retrouvait une sensibilité de 95 % et une spécificité de 18 % pour une valeur seuil PSA libre / PSA total de 25 % pour des taux de PSA de 4 à 10ng/ml. Dans la tranche de PSA de 2 à 4ng/ml, une valeur seuil à 28 % permettait d'obtenir une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 6 %. Cette sensibilité de 95 % du rapport PSA libre/PSA total est jugée insuffisante et explique que le PSA libre ne soit pas recommandé en première intention. Son dosage reste réservé à une utilisation en deuxième intention par l'urologue en cas de première série de biopsie négative.
- Le PSA complexé (PSA non libre) peut être dosé. Il est plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, dans la détection du cancer de la prostate, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10ng/ml. Cependant l'habitude de l'interprétation du PSA total par les cliniciens et le faible gain en spécificité expliquent sa faible utilisation.
- Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées : les Pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage des formes moléculaires du PSA peut avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais est toujours en cours d'évaluation. L'association d'un panel de kallikréines (PSA libre, PSA intacte et hK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50 % le nombre de biopsies inutiles, en ne diagnostiquant pas 4 à 6 % de cancers dont 1 % de cancers de mauvais pronostic. Le Prostate Health Index utilisant le -2 Pro PSA est en cours de validation.
- PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. C'est l'ARNm du PCA3 qui est dosé dans les urines après massage prostatique : le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA total seul. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate. Ces résultats n'ont pas encore été validés. Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique clinique.

D'autres utilisations du PSA sont de pratique reconnue, en particulier la surveillance d'un cancer de la prostate traité. La seule dérogation à la règle de l'ascension du PSA concomitante de la prolifération tumorale est la tumeur très indifférenciée ayant perdu la propriété de sécréter du PSA. [17]

Le taux de PSA est, enfin, en facteur pronostic de la maladie. [10]

C. Biopsies [18]

Les biopsies prostatiques sont l'examen standard qui permet d'établir le diagnostic de cancer de la prostate, sa stadification, l'évaluation pronostique et la détermination des indications thérapeutiques.

1. Indications absolues

Toute augmentation du PSA supérieur à 4ng/ml et/ou toute anomalie au toucher rectal doivent amener l'urologue à pratiquer des biopsies de la prostate. La valeur de PSA doit parfois être interprétée en fonction de l'âge du patient, notamment chez les patients de 45 ans ayant un risque familial ou chez les patients afro-antillais. Dans ce cas, la valeur de 4ng/ml n'est plus une référence.

Pour les patients ayant un PSA inférieur à 4ng/ml mais ayant une anomalie au toucher rectal, une biopsie doit être indiquée car il a été démontré qu'un cancer peut être diagnostiqué dans 14 à 30 % des cas.

La présence de lésions prénéoplasiques (PIN) ou de lésion atypique de type ASAP (atypic small acinar proliferation) amène le praticien à re-biopsier le patient : entre 27 et 79% des patients ayant une lésion de PIN sur une série de biopsies prostatiques vont développer un cancer de la prostate. En cas de lésion ASAP, le taux de re-biopsies positives est d'environ 50%.

2. Indications relatives

Des biopsies peuvent être également pratiquées suites à des anomalies sur :

- Le PSA interprété en fonction de l'âge
- Le rapport PSA libre sur total
- La vélocité du PSA
- La densité de PSA.

Exceptionnellement, des biopsies de la prostate sont proposées en cas de récurrence biologique après un traitement local (radiothérapie ou suspicion de récurrence locale après prostatectomie radicale).

3. Informations avant la biopsie

Une explication claire doit être donnée au patient sur le bénéfice et sur les risques des biopsies de la prostate. L'Association Française d'Urologie a rédigé une fiche d'information pour les patients où elle indique l'intérêt de la biopsie, explique le geste technique pratiqué, les suites de cet acte et les risques et complications qui peuvent se produire ainsi que la conduite à tenir en cas de problèmes suite à la biopsie.

4. Recherche de facteurs de risques

Lors de la consultation préopératoire et le jour de l'examen, la recherche de facteurs de risques allergiques, infectieux et hémorragiques doit être réalisée par le médecin ou urologue pour éliminer les contre-indications à la biopsie.

Si lors de l'interrogatoire un risque hémorragique est identifié, des examens complémentaires sont à effectuer : numération des plaquettes, temps de quick, temps de céphaline activé voire temps de saignement si les examens précédents sont négatifs mais qu'il existe des antécédents

hémorragiques familiaux ou personnels. Pour les patients sous anticoagulants, il n'y a pas de recommandations. Une discussion collégiale entre le prescripteur cardiologue ou médecin traitant doit évaluer le bénéfice/risque de la biopsie. Si la biopsie est maintenue, le patient devra être informé des modalités sous laquelle elle sera réalisée, notamment quel médicament sera remplacé ou arrêté.

Pour éliminer le risque infectieux, une bandelette urinaire peut être réalisée. Si la bandelette urinaire est positive ou douteuse, si le patient souffre de symptômes évoquant une infection urinaire ou s'il existe des antécédents de prostatite dans les trois mois précédents, il est recommandé de réaliser un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

5. Préparation du patient

Elle a pour objectif de diminuer le risque infectieux.

Un lavement rectal est préconisé avant la biopsie. Il diminue le risque de bactériémie et bactériurie, l'inconfort du patient et les artéfacts d'image.

Une antibioprofylaxie par fluoroquinolone de 2^{ème} génération (ofloxacine 400mg ou ciprofloxacine 500mg) est prescrite. Elle consiste en une prise unique 1h ou 2h avant l'examen. Si les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez un patient, l'alternative possible est la ceftriaxone 1g. (voir Annexe n°1)

6. Technique

a) Position du patient

Pendant l'examen, le patient est installé en position gynécologique ou en décubitus latéral. Une sonde d'échographie décontaminée enduite de gel d'échographie stérile sera utilisée par voie rectale. Celle-ci est recouverte d'une gaine protectrice.

b) Anesthésie

Une anesthésie locale est réalisée avant les biopsies. Le praticien effectue soit une instillation intra-rectale de gel anesthésiant soit un bloc péri-prostatique en quatre points. Ce dernier se révèle être plus efficace. Il consiste en l'injection de 10ml de lidocaïne à 0,5% ou 5ml à 1% en 4 points à l'aide d'une aiguille de 22 Gauges : bord latéro-prostatique à la base le long des pédicules vasculo-nerveux de chaque côté puis à l'apex. En cas de mauvaise tolérance, l'anesthésie générale peut être envisagée.

c) Protocoles

Selon le volume de la prostate, les données du toucher rectal et du caractère initial ou répété des biopsies, le nombre et le site de prélèvements varieront.

Classiquement pour une première série de biopsies, 12 prélèvements sont réalisés. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. Le schéma par sextant n'est plus approprié car il a un taux de détection de 30% plus faible que les autres schémas étendus. Par la suite en cas d'atypie, de doute diagnostique une deuxième série de prélèvements est recommandée dans les trois à six mois après la première série de biopsies.

D. Analyse histologique anatomopathologique

1. Critères de diagnostic

C'est suite à l'analyse microscopique des fragments de prostate prélevés lors des biopsies que le diagnostic de cancer peut être posé. Les critères majeurs utilisés pour le diagnostic d'adénocarcinome prostatique sont les anomalies cytologiques (noyaux irréguliers, hyperchromatiques, nucléoles volumineux), architecturales (contours irréguliers des glandes, infiltration périphérique, travées ou massifs cribriformes) et la disparition de l'assise basale des glandes. C'est sur ces critères également que le pathologiste attribue un score à la tumeur : le score de Gleason. Si l'interprétation est incertaine, une étude immunohistochimique peut être réalisée avec des anticorps dirigés contre des constituants des cellules basales (cytokératine 903, cytokératine 5/6, la protéine p63). La protéine p504s ou alpha-méthyl-CoA racémase, intervenant dans l'alpha-oxydation des acides gras, peut être utilisée comme marqueur tumoral. En effet, celle-ci est exprimée par 80 à 100% des cancers prostatiques et n'est pas retrouvée dans les glandes prostatiques normales ni dans les lésions bénignes.[10]

2. Le score de Gleason

Le score de Gleason est établi en fonction du degré de différenciation des cellules cancéreuses. Il permet de donner en terme chiffré un score qui permet de préjuger de leur agressivité. La classification de Gleason définit 5 grades architecturaux, allant du grade 1, le plus différencié, au grade 5, le moins différencié.

Grade	Glandes tumorales/épithélium	Aspect histologique
1	Prolifération monotone de glandes simples, arrondies étroitement regroupées.	Nodules arrondis aux bords bien dessinés.
2	Glandes simples, arrondies, plus dispersées.	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis.
3A	Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irrégulier.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés.
3B	Glandes simples, de très petite taille, de forme, de taille et d'espacement irrégulier.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés.
3C	Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers.	Zones irrégulières constituées de cylindres et massifs arrondis.
4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées.	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.
4B	Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires	Massifs et cordons irréguliers. Aspects « d'hypernéphrome ».
5A	Massifs arrondis papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale.	Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable, avec nécrose. (« Comédocarcinome »)
5B	Adénocarcinome anaplasique.	Massifs très irréguliers.

Illustration 19 : Tableau de classification de Gleason

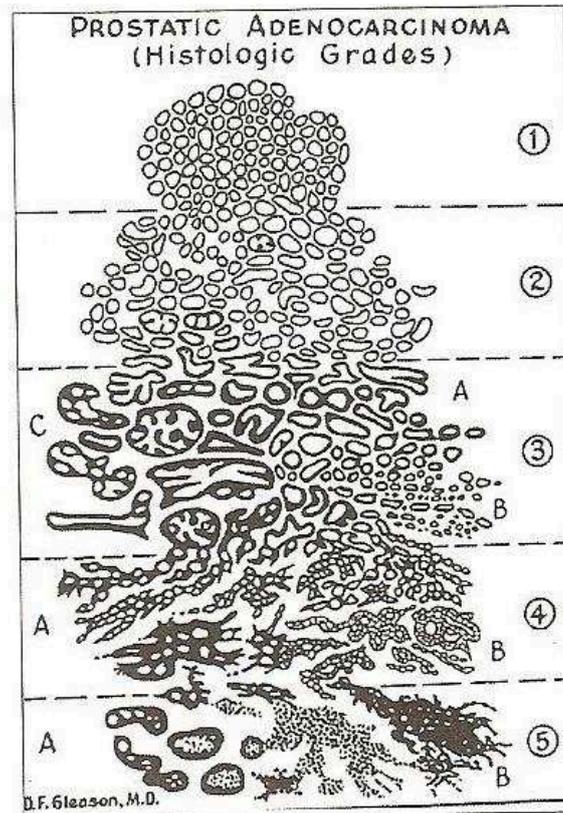


Illustration 20 : Schéma du score de Gleason.

Le score de Gleason s'obtient en additionnant les grades les plus représentés de la tumeur. Le premier chiffre représente le score du contingent le plus représenté. Il est recommandé de rapporter le score observé biopsie par biopsie. En 2005, l'ISUP a publié des recommandations concernant l'évaluation du score de Gleason sur les biopsies prostatiques. Celles-ci préconisent :

- l'évaluation du score site par site biopsié ;
- pas de score 2-4 sur biopsies ;
- les foyers architecturaux d'aspect cribriforme sont de grade 4 ;
- prise en compte des grades 4 ou 5, dès qu'ils représentent 5% du volume tumoral ;
- non prise en compte des grades 2 et 3 s'ils ne représentent pas 5% du volume tumoral ;
- le système de grading s'applique aux foyers minimes ;
- le système de grading s'applique aux variantes histologiques. [19], [20]

IX. Classification et valeurs pronostiques du cancer

A. Classification TNM

La classification TNM est un système international pour classer les cancers selon leur extension anatomique. Elle prend en compte 3 critères :

- la taille de la tumeur (T pour l'initiale de tumeur)
- la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions (N pour l'initiale de « node » qui signifie ganglion en anglais)
- la présence ou non de métastases (M pour l'initiale de métastase)

T Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal ni visible en imagerie
 - T1a : tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué
 - T1b : tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué
 - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux de PSA
- T2 : tumeur liée à la prostate
 - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe au moins
 - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
 - T2c : tumeur atteignant les deux lobes
- T3 : extension au-delà de la capsule
 - T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale
 - T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)

N Ganglions régionaux

- Nx : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : Atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

M Métastases à distance

- Mx : métastases à distance non évaluées
- M0 : Absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
- M1a : atteinte des ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites [20]

La classification pathologique (pTNM) tient compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'examen histopathologique de la pièce opératoire.

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : tumeur limitée à la prostate
 - pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
 - pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des deux lobes
 - pT2c : tumeur bilatérale
- pT3 : extension extra-prostatique
 - pT3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)

Le reliquat tumoral post opératoire peut être gradé selon :

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- R2 : reliquat tumoral macroscopique

B. Score de Gleason

Vu dans la partie D du VII

C. Classification de D'Amico

Les formes localisées de cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle à l'aide d'une classification appelée la classification de D'Amico.

L'évolution est d'un :

- Risque faible si :

PSA < à 10ng/ml et

Score de Gleason < à 6 et

Stade clinique T1c ou T2a

- Risque intermédiaire si :

PSA entre 10 et 20ng/ml ou

Score de Gleason de 7 ou

Stade clinique T2b

- Risque élevé (ou haut risque) si :

PSA > 20ng/ml ou

Score de Gleason > 7 ou

Stade clinique T2c

Pour les groupes à risque intermédiaire et à risque élevé, il suffit d'avoir un des trois facteurs pour définir l'appartenance à ces groupes. Une distinction existe au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3 + 4 et les tumeurs de score de Gleason 4 + 3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque. [20]

D. Bilan d'extension

Le bilan d'extension permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance. Celui-ci est réservé principalement aux patients considérés comme les plus à risque d'extension.

Une échographie rénale et une tomodensitométrie abdomino-pelvienne doivent être réalisées si le cancer est de stade T3. Ils permettent de connaître le retentissement rénal de la lésion prostatique.

Le scanner abdomino-pelvien est réalisé si stade > T2a, taux de PSA > 15 µg/L et score de Gleason ≥ 7. Il apporte des renseignements sur l'extension locorégionale en permettant notamment d'évaluer l'atteinte ganglionnaire dans le cadre du bilan préopératoire et chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque. En option, une IRM peut être réalisée dans les mêmes indications que la tomodensitométrie et est de plus en plus pratiquée et recommandée avant la chirurgie

Une lymphadénectomie limitée aux aires ilio-obturatrices peut être réalisée si le risque d'envahissement ganglionnaire est élevé. Elle est faite également en cas de prostatectomie radicale sauf si le patient présente des facteurs de bon pronostic : tumeur de stade T1, score de Gleason ≤ 6, taux de PSA pré-thérapeutique inférieur à 10µg/L.

Pour un bilan d'extension métastatique, l'examen de référence est une scintigraphie osseuse. La prescription de celle-ci est laissée à l'appréciation du praticien si le cancer est à faible risque. Sinon, elle est recommandée et particulièrement en cas de douleurs osseuses. [21]

X. Moyens thérapeutiques locaux

A. La surveillance active

Depuis ces 20 dernières années, l'incidence du cancer de la prostate est en constante augmentation. Ceci est dû notamment à l'accroissement du dépistage individuel par dosage sérique du PSA. Actuellement, 46% des cancers diagnostiqués sont de faible risque et les traitements proposés sont associés à des risques d'incontinence urinaire et de dysfonction érectile. Il est difficile de justifier cela chez une personne asymptomatique pour qui ces effets seraient délétères. C'est dans ce contexte qu'a progressivement émergé le concept de surveillance active. Il s'agit de proposer à des patients ayant un cancer de bas risque de ne pas le traiter immédiatement mais de déplacer le traitement à un autre moment qui restera dans la fenêtre de curabilité de la maladie.

1. Critères de sélection

Les critères de sélection à la surveillance active sont nombreux mais variables selon les équipes (Illustration 20). Cette option est indiquée pour des patients ayant un cancer de très bas risque dits indolents : PSA ≤ 10 , Gleason ≤ 6 , stade clinique $\leq T2a$, densité PSA $\leq 0,15\text{ng/ml}$, des biopsies positives ≤ 2 , un envahissement $< 33\%$ des biopsies, et envahissement de chaque biopsie $< 50\%$.

Etudes prospectives	Toronto	Royal Marsden	Johns Hopkins	UCSF	MSKCC
PSA	15	20	PSAD 0,15	10	
Stade	T1-T2	T1-T2	T1	T1-T2	T1-T2
Gleason	$\leq 3 + 4$	≤ 7	≤ 6	≤ 6	≤ 7
Nb BP+	≤ 3		≤ 2	$\leq 1/3$	
%/BP	$< 50\%$		$< 50\%$		

Illustration 21 : Tableau d'éligibilité à la surveillance active

Malgré tous ces critères de sélection, certains patients sont inclus par erreur en surveillance active. Une étude a rapporté jusqu'à 40% de sous stadification initiale à partir des pièces de prostatectomie totale réalisée d'emblée chez des patients présentant en pré opératoire tous les critères de surveillance.

Afin d'améliorer la sélection des patients, une solution envisagée est de refaire des biopsies de manière systématique car il a été montré un taux de revalorisation de 27% après la deuxième série de biopsies pour des patients candidats à la surveillance active sur les premières biopsies. [22]

2. Critères de surveillance

Le CCAFU recommande pour le suivi des patients en surveillance active un toucher rectal tous les 6 à 12 mois, un PSA tous les 3 à 6 mois et des biopsies prostatiques de contrôle entre 6 et 18 mois.

3. Critères de traitement secondaire

De nombreuses études font apparaître qu'un temps de doublement du PSA inférieur à 3 ans serait un critère important en faveur d'un traitement secondaire. L'apparition d'un grade 4³ impose également un arrêt de la surveillance active. Le volume tumoral serait significativement lié au grade tumoral et un traitement pourrait être débuté en cas de biopsies positives supérieures à 33 %, d'envahissement biopsique supérieur à 50% sur chaque biopsie ou de longueur tumorale multipliée par 2. Le traitement peut également être initié sur demande du patient, en effet on estime qu'entre 10 à 50% des patients sortent de la surveillance active sans argument en faveur d'une progression de la maladie.[23]

4. Résultats de la surveillance active

Pour un suivi variant entre 22 et 100 mois, on observe des taux de survie globale variant entre 79 et 100%, des taux de survie spécifique de l'ordre de 98 à 100% et des taux de survie sans traitement entre 51 et 92%. Ces résultats sont plutôt encourageants. L'étude de Van den Bergh et al a porté sur 616 patients répondant aux critères de sélection pour la surveillance active. Il rapporte à 10 ans une survie spécifique de 100% avec une survie sans traitement de 43%. Klotz et al ont rapporté une survie spécifique à 10 ans de 97%, lors d'une étude portant sur 450 patients suivis par surveillance active.[22]

5. Conclusion

La surveillance active peut donc être proposée aux patients à très bas risque mais il existe un risque de perte de chances pour le patient s'il est inclus par erreur. Les critères de sélection ont leurs limites et restent incertains. De plus, on ne peut savoir avec précision comment évolueront ces cancers. Par ailleurs, cette option est source d'une grande anxiété chez le patient, ce qui l'amène à stopper la surveillance active.

B. Prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale est le traitement de référence du cancer localisé à la prostate pour des patients dont l'espérance de vie est supérieure ou égale à 10 ans. Elle est généralement indiquée chez l'homme d'un âge inférieur ou égal à 70 ans. Au-delà, le bénéfice de la chirurgie par rapport aux autres possibilités thérapeutiques est discutable. [24]

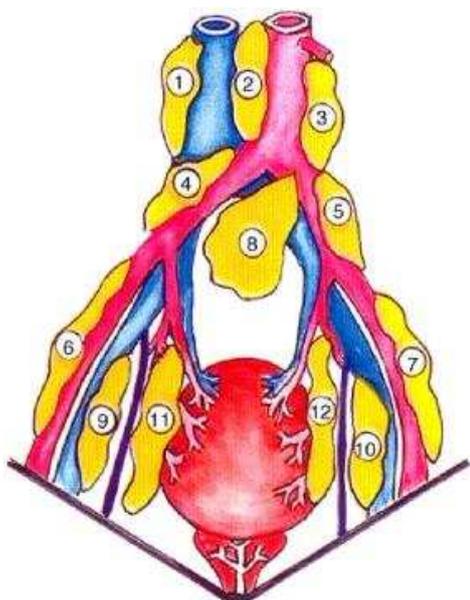
1. Le curage ganglionnaire

Il consiste à prélever les ganglions ilio-obturbateurs (du petit bassin) afin de les analyser. Il permet de connaître l'étendu du cancer en vérifiant la présence ou non de cellules cancéreuses. Si le cancer a dépassé les limites de la prostate, l'indication de la prostatectomie radicale pourra être rediscutée. Pour les cancers à faible risque évolutif, le curage ganglionnaire est optionnel car le risque ganglionnaire est faible. Pour les cancers de risque intermédiaire et de haut risque, le curage ganglionnaire est recommandé et peut être étendu. Dans ce cas, on va associer au curage ilio-obturbateur un curage iliaque interne et iliaque

³ Les effets indésirables sont classés par grade de 1 à 4. À partir du grade 3, les effets sont considérés comme graves.

- **Grade 1**, anomalie légère (effet sans conséquence) : gêne légère ou transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ; ne nécessite pas d'intervention médicale ou de traitement correcteur.
- **Grade 2**, anomalie modérée : limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle ; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires.
- **Grade 3**, anomalie sévère : limitation de l'activité quotidienne habituelle ; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible.
- **Grade 4**, menace vitale (pouvant entraîner le décès) : activité très limitée ; nécessite une intervention médicale ou un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier

externe jusqu'à la bifurcation iliaque. Cela améliore la connaissance du statut ganglionnaire chez les patients mais augmente le risque de complications. [24][23]



Région n°1 : latérocave

Région n°2 : inter-aorticocave

Région n°3 : latéro-aortique

Régions n°4 et 5 : iliaque primitif

Régions n°6 et 7 : iliaque externe

Région n°8 : bifurcation aortique

Régions n°9 et 10 : obturateur

Régions N°11 et 12 : iliaque interne

Illustration 22 : Localisation du curage ganglionnaire.[25]

2. Les voies d'abord

a) La prostatectomie radicale rétropubienne

C'est l'opération dite à « ciel ouvert ». Elle consiste en une incision sous-ombilicale ou plus rarement en une incision transverse. Elle permet au chirurgien toutes les subtilités techniques pour aborder la prostate sous son meilleur angle. Celui-ci va d'abord procéder à la coupe de l'urètre sous la prostate, préservant le sphincter strié. Puis en haut, le col vésical est séparé de la prostate puis la pièce est séparée du rectum en arrière. Il effectue ensuite un rétablissement de la continuité urinaire après extraction de la pièce et des vésicules séminales en réalisant la suture autour d'un cathéter passé par le pénis dans la vessie et retenu par un ballonnet. Ce cathéter doit rester en place 3 semaines afin d'assurer l'étanchéité du conduit urinaire. [24], [26]

b) La prostatectomie radicale laparoscopique (ou par cœlioscopie)

Le principe de l'exérèse est identique à la voie rétropubienne. Pour cette technique, le chirurgien doit d'abord gonfler l'abdomen avec du gaz (le dioxyde de carbone) puis il y introduit les instruments et une caméra par l'intermédiaire de mini-incisions qui sont au nombre de quatre ou cinq. Tous les gestes opératoires sont ensuite visualisés sur un écran ce qui impose une contrainte au chirurgien qui ne peut travailler que dans l'axe de la caméra. L'avantage de cette technique réside dans la convalescence qui est plus courte du fait des petites incisions réalisées. La cœlioscopie peut être assistée par robot permettant ainsi au chirurgien de manipuler beaucoup plus facilement les instruments en leur donnant une très grande souplesse d'utilisation. Il opère à distance du patient sur un écran vidéo 3D. [24], [27]

3. Préservation nerveuse

La préservation des bandelettes neurovasculaires peut être envisagée en fonction de l'information donnée au patient, de son désir de conserver une activité sexuelle, de sa fonction érectile avant la chirurgie et des critères d'agressivité tumorale. Elle est possible chez des patients jeunes avec un cancer à faible risque mais est contre indiquée dès qu'il existe un risque d'extension extra capsulaire. [23] [24]

4. Complications après chirurgie

Les complications opératoires sont principalement hémorragiques nécessitant une transfusion dans 5% des cas. Les effets secondaires sont une incontinence urinaire qui est très fréquente immédiatement après l'opération puis à un an le taux de continent varie entre 48% et 93,7%. Ce résultat dépend de la définition utilisée pour la continence, du mode de recueil des résultats, de l'âge des patients, du délai d'évaluation de la continence après l'intervention et de l'expérience du chirurgien. L'autre principal effet indésirable de la prostatectomie est la dysfonction érectile. La bonne récupération de cette fonction est difficile à évaluer. En effet, il faut tenir compte des caractéristiques du patient (âge, diabète, fonction sexuelle avant l'intervention), de la technique opératoire et de l'utilisation ou non d'agents pharmacologiques, de la période d'évaluation, de la préservation vasculo-nerveuse ou non. Des études font néanmoins état d'environ 80% de troubles érectiles. Des traitements médicamenteux sont disponibles pour permettre d'améliorer ces troubles (des agents par voie orale inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, des injections intra-caverneuses de prostaglandines). Le risque de sténose de l'anastomose vésico-urétrale est d'environ 10%. Elle est plus fréquente si une irradiation est pratiquée et est favorisée par certaines caractéristiques du patient comme le tabagisme ou des antécédents cardio-vasculaires. Cette complication est traitée par voie endoscopique, la sténose est soit ouverte à l'aide d'une lame pour les formes sévères ou simplement dilatée pour les formes peu sévères.[23][24][28]

5. Prostatectomie radicale dans le cancer localisé de faible risque

La particularité des cancers à faible risque évolutif est qu'ils relèvent d'un traitement curatif exclusif. Il a été démontré que la prostatectomie radicale améliorait la survie des patients. Dans une étude réalisée sur des patients atteints de cancer de la prostate localisé entre 1989 et 1999, 347 patients ayant subi une prostatectomie radicale furent comparés à 348 patients sous surveillance active, l'incidence cumulée de décès par cancer prostatique après 15 ans était de 14,6% chez les patients traités par prostatectomie radicale et de 20,7% pour les autres. [29] En revanche aucune étude n'a pu démontrer la supériorité d'un voie d'abord par rapport à l'autre.

6. Prostatectomie radicale dans le cancer localisé de risque intermédiaire

Une étude entre 1982 et 1999 a été réalisée sur 2091 patients atteints de cancer de la prostate de risque intermédiaire. Ils subirent une prostatectomie radicale rétropubienne et une lymphadénectomie pelvienne et leur taux de PSA furent étudiés. Les taux de survie sans récurrence biologique (PSA > 0,2ng/ml) furent de 84% à 5 ans, 72% à 10 ans et 61% à 15 ans.[30]

7. Prostatectomie radicale dans le cancer localisé de haut risque

Les patients ayant un cancer de haut risque ont le plus souvent une tumeur extracapsulaire, des vésicules séminales envahies et un envahissement ganglionnaire. La chirurgie n'est pas toujours possible dans ce cas-ci. La prostatectomie implique une exérèse large de la prostate avec un curage ganglionnaire étendu. Son efficacité carcinologique est difficile à apprécier en raison de l'hétérogénéité des séries et l'absence de précision sur les traitements adjuvants ou de rattrapages associés. La survie à cinq ans se situe entre 3 et 50% selon les groupes de malades opérés. [24]

8. Conclusion

La prostatectomie a pour objectif de guérir le patient. Cette technique peut être indiquée chez beaucoup de patients quel que soit le stade de la maladie et au vu des résultats carcinologiques, elle reste le traitement incontournable du cancer de la prostate.

C. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement majeur en cancérologie, elle intervient aujourd'hui dans le traitement d'un cancer sur deux. Elle peut être utilisée seule ou en complément de la prostatectomie dans un but curatif. Elle permet de détruire des cellules tumorales grâce à des faisceaux de rayons X de haute énergie et des faisceaux d'électrons produit par des accélérateurs linéaires. Depuis 1895 (année de la découverte des rayons X) à nos jours, cette thérapeutique a énormément évolué pour devenir une technique de précision.[31]

1. Effets biologiques

Les faisceaux d'électrons et de photons ont une action ionisante sur les atomes de l'ADN des cellules cibles en leur arrachant des électrons. Il en résulte des modifications atomiques et moléculaires suite à ce passage de rayonnements. On distingue cet effet direct de la radiothérapie de son effet indirect qui consiste en l'attaque par les radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau de macromolécules tel que l'ADN. C'est ce dernier effet qui est responsable en majorité des effets sur la cellule.

Les effets sur l'ADN peuvent être des lésions mono ou double brins par rupture des ponts diester, altérations des bases, pontages. Il est important de noter que ces lésions ne sont pas toutes responsables de la mort de la cellule. En effet celle-ci a de nombreux processus de réparation. Mais plus les lésions sont complexes, plus il lui est difficile de les réparer. On comprend donc bien qu'une lésion double brin sera plus souvent létale.

Suite à l'ionisation, les protéines ont également subi des modifications dans leur structure. Ces perturbations participent au processus de destruction, par exemple via l'altération de la perméabilité cellulaire s'il y a un dérèglement des pompes ioniques.

Des peroxydations lipidiques sont aussi constatées après l'ionisation. Celles-ci sont à l'origine d'une diminution de la fluidité membranaire, ayant pour conséquence une altération des propriétés du système membranaire de la cellule.

Toutes ces modifications contribuent donc à la mort de la cellule.[32][33]

2. Modalités de traitement

a) Les accélérateurs linéaires



Illustration 23 : Photo d'un accélérateur linéaire

En arrière de cet appareil se situe un canon à électrons puis un électro-aimant dont l'onde électromagnétique accélère les électrons dans un tube où règne le vide. Puis ces derniers sont envoyés sur une cible de tungstène, située à la perpendiculaire du bras de l'accélérateur. Les électrons deviennent instables et émettent des photons qui constituent les rayons X. [34]

b) Techniques d'irradiation

Deux principales techniques sont possibles suivant les ressources dont on dispose en matière d'équipement ou d'accès à l'imagerie :

- La radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D)
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

La RC3D est une irradiation transcutanée dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en 3 dimensions. Cette technique fait appel à :

- Des moyens assurant la reproductibilité du traitement (immobilisation, contention du patient ...)
- Une imagerie tridimensionnelle de la totalité des volumes irradiés (scanner éventuellement complété d'une IRM, TEP...)
- Une délimitation des volumes cibles et des organes critiques auxquels sont appliquées des marges de sécurité adaptées
- Une balistique et une collimation personnalisée des faisceaux (grâce à des caches personnalisés ou des collimateurs multilames) déterminées à partir d'un calcul tridimensionnel de la distribution de doses dans les différents volumes
- Un contrôle de la reproductibilité du traitement (imagerie portable par exemple)[35]

La RCMI est une RC3D dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours de séance. Cette technique fait appel :

- aux mêmes outils que la RC3D
- à un logiciel de planification inverse (optimisation de la fluence des faisceaux à partir des contraintes prescrites)
- à des outils de transfert (logiciels et réseaux) et d'optimisation des traitements
- à un contrôle de qualité renforcé [36]

Ces améliorations techniques ont contribué à diminuer la toxicité de la radiothérapie.

c) Procédure pour le cancer de la prostate

La procédure se déroule en 4 étapes :

- Le repérage
- La dosimétrie
- Le traitement proprement dit
- La surveillance pendant le traitement

La première étape permet de définir la position exacte du patient et de repérer les organes cibles et ceux à protéger. Le patient est mis en place en général sur le dos, plus rarement sur le ventre. Il peut être immobilisé grâce à des moyens de contention (cales sous les genoux, moules thermoformés) et des points de repère lui sont dessinés sur la peau pour permettre de le positionner de la même manière à chaque séance par rapport à l'appareil.

L'oncologue définit lors de cette étape, les volumes GTV (volume tumoral macroscopique), CTV (volume cible anatomo-clinique) et PTV (volume prévisionnel d'irradiation) à l'aide d'imagerie en 3 dimensions de la tumeur et des organes voisins.

Dans le cas du cancer de la prostate, le GTV est la prostate, adapté aux données de l'examen clinique et aux données de l'imagerie, le CTV tient compte, suivant les tables de risque en vigueur, de la probabilité : d'extension extra-capsulaire, d'infiltration des vésicules séminales, d'envahissement des ganglions pelviens. Le PTV, qui correspond finalement à la marge de sécurité, intègrent les données précédentes et l'incertitude de positionnement du patient et de la prostate dont l'estimation tient compte des moyens mis en place pour les réduire (contention du patient par exemple).

La deuxième étape est celle de dosimétrie. L'oncologue choisit le type de rayons à utiliser, la dimension et l'orientation des faisceaux. Il détermine les organes à risques ou OAR (rectum, vessie, canal anal, têtes fémorales...) et les doses qui ne peuvent pas être dépassées sur ces organes. Il prescrit également avec l'aide du physicien et du dosimétriste les doses à appliquer puis décide du fractionnement et de la durée du traitement. Tout ceci est décidé en s'appuyant sur l'étude informatisée de la distribution de la dose des rayons. Les doses habituelles définies par des études scientifiques sont de 70 à 80 Gy pour une radiothérapie exclusive et de 60 à 66 Gy pour une radiothérapie post-opératoire. 1 Gy correspondant à une énergie de 1 Joule absorbée dans une masse de 1 kg. Le fractionnement habituel est de 1,8 à 2,25 Gy par séance à raison de 4 à 5 séances par semaine.

Le patient subit ensuite le traitement qui est soit une RC3D ou une RCMI. Il est mis en place de la même manière que lors de la phase de repérage. L'appareil tourne autour de lui pour lui délivrer les rayons. L'irradiation est invisible et indolore. Durant la séance, la position du patient est régulièrement vérifiée ainsi que la forme de chaque faisceau. Une dosimétrie in vivo (technique qui permet de vérifier la dose réellement délivrée au patient) est recommandée pour chaque faisceau techniquement mesurable lors des deux premières séances et à chaque modification du traitement. Une séance dure en général 15 minutes. Les données de délivrance sont ensuite enregistrées sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

Le patient est vu en consultation hebdomadaire par son oncologue pendant le traitement. Il vérifie le bon déroulement de la radiothérapie, contrôle l'apparition d'effets secondaires éventuels et propose si besoin des ajustements de doses ou des traitements complémentaires pour les effets secondaires précoces. [37][38]

3. Effets secondaires et qualité de vie du patient

La toxicité aiguë de la radiothérapie est constituée essentiellement par des troubles urinaires et troubles digestifs. Les patients se plaignent de dysurie, pollakiurie, de brûlures urinaires et de diarrhées. [39]

Les effets secondaires tardifs constatés à la suite d'une radiothérapie sont principalement une dysfonction érectile (dans 63,5% des cas), des troubles digestifs (29% se plaignent de problème intestinaux et 20% d'hémorroïdes), et des problèmes de continence urinaire qui peuvent persister avec le temps (des études font état de 4% d'incontinence urinaire à 5 ans).[28]

4. Radiothérapie exclusive

La radiothérapie est une technique qui est en constante évolution. Il existe peu d'études jugeant l'efficacité des nouvelles techniques de radiothérapie conformationnelle mais la radiothérapie conventionnelle a largement fait ces preuves. Une étude rétrospective de 1999 réunit les résultats de six institutions comptant 1765 patients de stade T1b, T1c ou T2 traités entre 1988 et 1995 par radiothérapie exclusive. Le tableau suivant fait état de la survie sans récurrence biologique à 5 ans selon la définition de l'ASTRO (élévation du taux de PSA sur 3 dosages successifs) en fonction du taux de PSA initial et du score de Gleason [40]:

	Score Gleason		
	2-4	5-6	7-10
Stades T1b et T1c (413 patients)			
PSAi ⁴ < 10ng/ml	81%	86%	79%
PSAi entre 10-20ng/ml	76%	80%	83%
PSAi ≥ 20ng/ml	34%	53%	26%
Stade T2 (1194 patients)			
PSAi < 10ng/ml	89%	81%	69%
PSAi entre 10-20ng/ml	66%	70%	53%
PSAi ≥ 20ng/ml	44%	49%	28%

⁴ PSAi = Taux de PSA initial

Illustration 24 : Tableau de survie sans récurrence biologique à 5 ans en fonction du taux de PSA initial et du score de Gleason

5. Radiothérapie adjuvante

Après prostatectomie radicale, plus d'un tiers des patients opérés a à l'examen histologique définitif une atteinte extra-capsulaire. Celle-ci surtout accompagnée de marges positives est associée à un risque de rechute biologique et de rechute locale plus élevée. Trois essais randomisés ont démontré un bénéfice significatif chez ces patients de la radiothérapie adjuvante. [39][28] L'interprétation de ces études est délicate étant donné les différences entre les critères d'inclusion et les biais d'analyse. Cependant toutes les 3 concluent à l'efficacité de la radiothérapie immédiate après prostatectomie radicale pour des tumeurs pT3 ou pTxR1. [41][42][43]

	SWOG 8794[22o]	EORTC 22 911[22p]	ARO 96-02 [22q]
Nombre de patients	425	1005	268
Suivi Médian	10,6 ans	10,6 ans	4,48 ans
Critères d'analyse	Temps médian avant récurrence biologique	Pourcentage de survie sans récurrence biologique à 10ans	Pourcentage de survie sans récurrence biologique à 5 ans
Définition de la récurrence biologique	PSA > 0,4ng/ml	PSA>0,2ng/ml sur 2 prélèvements à moins de 2 semaines d'intervalle, progression clinique ou décès	Deux augmentations consécutives du taux de PSA, progression clinique local ou à distance ou décès
Résultats groupe traité radiothérapie	10,3 ans	60,6%	72%
Résultats groupe pour d'observation	3,1 ans	38,2%	54%

Illustration 25 : Tableau récapitulatif des résultats de 3 études randomisées

6. Conclusion

La radiothérapie au même titre que la prostatectomie radicale s'est imposée comme une référence dans le traitement du cancer localisé à la prostate. Elle peut être indiquée seule chez des patients à faible risque évolutif et à risque intermédiaire et peut être également proposée en association à la prostatectomie radicale ou à l'hormonothérapie chez des patients à risque plus élevé limitant ainsi les récurrences biologiques et cliniques.

La radiothérapie est aussi utilisée dans le traitement palliatif, notamment lors de métastases osseuses, pour son action antalgique.

D. Curiethérapie par implants permanents

La curiethérapie constitue une alternative thérapeutique à la prostatectomie radicale et la radiothérapie externe. Elle correspond classiquement en l'implantation de « grains » contenant le plus souvent de l'iode-125 ou plus rarement du palladium-103.

1. Indications

Cette technique s'adresse aux patients atteints d'un cancer de la prostate de bas risque, c'est-à-dire avec une classification type T1c-T2a, avec un PSA inférieur 10ng/ml, un Gleason inférieur à 7, sans extension extra-capsulaire. De plus, ces patients ne doivent pas être sujet à des troubles mictionnels francs, doivent avoir un volume de la glande prostatique lors de l'implantation inférieur à 40 à 50 cm³ et ne pas avoir d'antécédents de résection transurétrale de prostate large.

Elle peut également être proposée aux cancers de pronostic favorable du groupe intermédiaire c'est-à-dire avec soit un score de Gleason de 7 avec un grade 3 majoritaire (donc 3+4) soit une concentration sérique de PSA entre 10 et 15ng/ml sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique. [44]

2. Méthodes

La technique par implants permanents peut être réalisée de deux façons : soit en deux temps avec une pré-planification (preplanning), soit en temps réel.

La technique en deux temps consiste d'abord en un repérage par échographie du volume prostatique puis la délimitation des organes d'intérêt (prostate, urètre et rectum) reconstruits en trois dimensions pour la planification de l'implantation en termes de nombre et localisation des aiguilles et des grains nécessaires. Ensuite après un délai de deux à trois semaines, après avoir reproduit exactement le positionnement initial du patient et de la sonde endorectale, l'implantation a lieu. Cette technique utilise des grains liés, absorbés sur un fil de suture résorbable ou séparés par des espaceurs intermédiaires dans des « trains » de source, préparés directement au bloc opératoire selon les exigences de la dosimétrie.

La deuxième technique se déroule en un seul temps chirurgical. Après une reconstruction tridimensionnelle de la prostate (basée sur les images échographiques) une première planification est faite puis les aiguilles et les grains périphériques sont implantés. Puis une deuxième acquisition échographique permet de planifier la position optimale des grains complémentaires à mettre en place essentiellement à la base et à l'apex en tenant compte de la position des grains déjà implantés. Cette technique utilise des grains libres, isolés, conditionnés dans des cartouches et implantés individuellement. [45]

3. Effets secondaires

Des troubles mictionnels (type pollakiurie et impériosités) peuvent apparaître après l'opération. Ils régressent avec le temps et sont bien contrôlés par les alpha-bloquants et les anti-inflammatoires. Moins de 5% des patients présentent encore ces troubles un an après. Exceptionnellement, dans 1,5 à 22% des cas, certains patients présentent une rétention aiguë d'urine. Le volume prostatique, le score symptomatique pré-implantation et le nombre d'aiguilles nécessaires pour l'implantation (qui est fonction du volume prostatique) sont des critères prédictifs de rétention après implantation. La résection est indiquée en cas de troubles mictionnels réfractaires au traitement médical ou de rétention aiguë des urines. Toutefois il est recommandé de ne pas en réaliser dans les 6 premiers mois qui suivent l'implantation car la résection enlève des sources qui contribuent au traitement. On diminuerait donc l'efficacité du traitement.

La toxicité sexuelle apparaît moins marquée par rapport à la radiothérapie externe et surtout la prostatectomie totale. C'est une raison motivant le choix de cette thérapeutique. Il peut apparaître des troubles érectiles retardés par rapport à l'implantation mais ils répondent particulièrement bien au traitement médical par sildénafil.

Les complications rectales sont rares et de l'ordre d'irritation.

Un rebond du taux de PSA peut être observé chez 30% des patients sans signification pronostique mais rendant l'interprétation de l'évolution du PSA difficile. L'intervalle médian entre l'implantation et le rebond est en moyenne de 18 mois et l'augmentation médiane du taux de PSA est en moyenne de 0,4ng/ml.

Une migration pulmonaire de 1 à 3 grains est observée chez 17% des patients implantés sans conséquence clinique. La principale cause est la qualité de l'implantation. [46]

4. Résultats carcinologiques de la curiethérapie

Voici un tableau résumant les résultats carcinologiques de la curiethérapie pour cancer localisé de la prostate :

Auteur	Traitement	Patients	Pourcentage de survie sans progression
Radge ⁵	125-I	441 (bas risque)	76% à 10 ans 76% à 13 ans
	103-Pd	178 (haut risque)	80% à 10 ans 80% à 13 ans
Merrick ⁶	125-I/103-Pd	190	97,1% à 5 ans (bas risque) 84,4% à 5 ans (haut risque)
Grimm ⁷	125-I	125	87% à 10 ans (bas risque)
Stone ⁸	125-I	301 (bas risque)	93% à 8 ans (D90 ≥ 140 Gy)
			74% à 8 ans (D90 < 140 Gy)

Illustration 26 : résultats carcinologiques de la curiethérapie pour cancer localisé de la prostate

Ces résultats ont relancé la curiethérapie comme alternative thérapeutique dans le cancer de la prostate.[46] Des études ont été réalisées pour comparer l'efficacité de la curiethérapie par rapport à la prostatectomie totale. L'équipe de Walsh [47] a comparé un groupe de 122 patients traités par Radge par implantation d'iode 125 à un groupe de patient correspondant mais ayant eu une prostatectomie totale (287 patients). La survie à 7 ans sans signe de progression a été de 97,8% pour les patients traités par curiethérapie et de 79 % pour l'autre groupe. L'équipe de Catalona [48] a comparé la survie moyenne sans signe de récidence à 7 ans pour 299 patients traités par prostatectomie totale et 122 patients traités par curiethérapie. Elle était de 84% en cas de prostatectomie totale et de 79% chez les patients traités par curiethérapie. Il n'y a pas de différence statistiquement significative. Toutefois les résultats de

⁵ Ragde H, Grado G, Nadir B : Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. Arch Esp Urol 2001

⁶ Merrick, Butler X, Galbreath R, Lief J, Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001

⁷ Grimm P, Blasko, Sylvester J, Meier R, Cavanagh W, Ten-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001

⁸ Stone N, Stock R, Eight year treatment results of prostate brachytherapy, J Urol 2002

la curiethérapie sont fonction des caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs et de la dosimétrie appliquée.

5. Conclusion

La curiethérapie représente une bonne alternative thérapeutique car elle est fiable et reproductible. Les résultats à 10 ans sont comparables à la prostatectomie radicale avec moins d'effets indésirables. Toutefois, la sélection des patients ayant un cancer localisé de bas risque est le meilleur garant de la qualité du résultat.

E. HIFU (ultrasons focalisés à haute intensité) ou Ablatherm®

1. Indications

L'Ablatherm® peut être envisagé comme traitement de première intention en cas de cancer localisé (stade T1/T2) dont le score de Gleason est inférieur ou égal à 7 et dont le PSA est inférieur ou égal à 15. Il est proposé notamment aux patients non candidats à la chirurgie du fait de leur âge (>70ans) ou du fait de leur état général (obésité, comorbidité en particulier obésité morbide et maladies cardiovasculaires), ou enfin chez des patients qui ont des antécédents de chirurgie prostatique (adénomectomie par voie haute).

L'Ablatherm® peut également être indiqué pour les patients en récurrence locale après radiothérapie externe. Ce diagnostic est toutefois délicat. L'interprétation du PSA est rendu difficile par la radiothérapie, les biopsies ne sont pas interprétables dans les 2 ans qui suivent à cause des anomalies histologiques induites par les radiations ionisantes et la sensibilité des examens pour exclure la présence de métastases reste faible en particulier, ils ne décèlent pas les micrométastases. [49]

2. Principe de l'intervention

Des ultrasons de haute intensité sont envoyés par salves sur une zone ciblée et ont pour but la destruction tissulaire. Celle-ci est obtenue par trois phénomènes : une élévation thermique, un phénomène de cavitation et une nécrose de coagulation. [50]

3. Appareillage

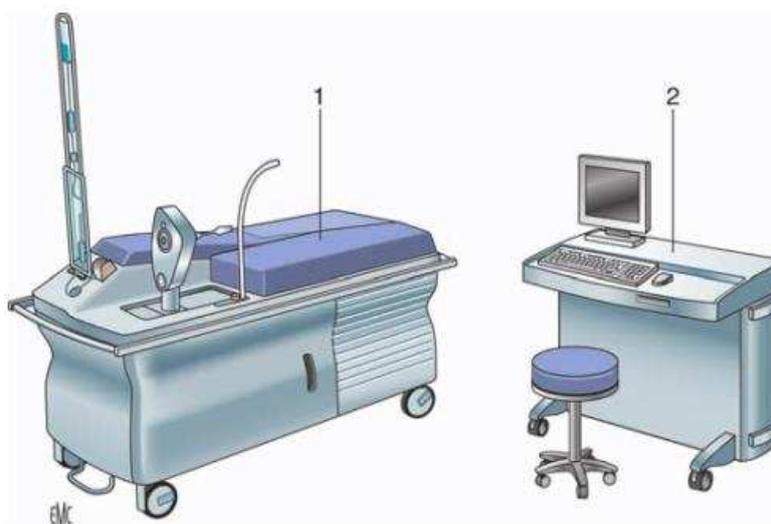


Illustration 27: Ablatherm® Imagerie Intégrée. 1. Module de traitement ; 2. Module de commande

L'Ablatherm® Imagerie Intégrée est un dispositif médical contrôlé par ordinateur qui se compose de 2 parties :

- un module de traitement sur lequel repose le patient. Il porte la sonde endorectale motorisée sur un socle mobile placé à l'arrière droit de l'appareil. Celle-ci est démontable pour permettre la décontamination et la stérilisation entre deux traitements. Elle est composée d'un transducteur de thérapie qui émettra les ultrasons et d'une sonde échographique. Ces deux éléments sont placés dans un ballon de latex rempli d'un liquide spécial anti-cavitation (Ablasonic®) réfrigéré. Le liquide de couplage anti-cavitation est fourni dans un kit à usage unique (Ablapak®) qui comporte, outre les tubulures, un échangeur thermique qui est immergé dans le bain réfrigéré du module de traitement accessible à travers une fente située à l'arrière gauche de l'appareil. Pendant le fonctionnement de l'appareil, une pompe fait circuler le liquide Ablasonic® réfrigéré à volume constant dans le ballon et la température du liquide de couplage est maintenue aux environs de 16°C. Ce système protège le transducteur de thérapie de tout échauffement et maintient la température de la muqueuse rectale à moins de 20°C.
- un module de commande qui comporte un clavier, une souris, un écran de contrôle et une imprimante. [49]

4. Technique

Cette opération se fait sous anesthésie rachidienne ou générale. Pour la subir, le patient est hospitalisé la veille. Il reçoit une préparation colique per os de 1L de solution hyperosmolaire dans l'après-midi et un lavement de 1,5L de sérum salé le soir.

La technique commence par une endoscopie pour vérifier l'absence de sténose urétrale, de tissu adénomateux résiduel et/ou de sclérose du col vésical. Pour les patients n'en n'ayant pas subi, une résection endo-urétrale est ensuite pratiquée. Puis le patient est positionné sur la machine Ablatherm® en décubitus latéral droit, jambes repliées en chien de fusil.

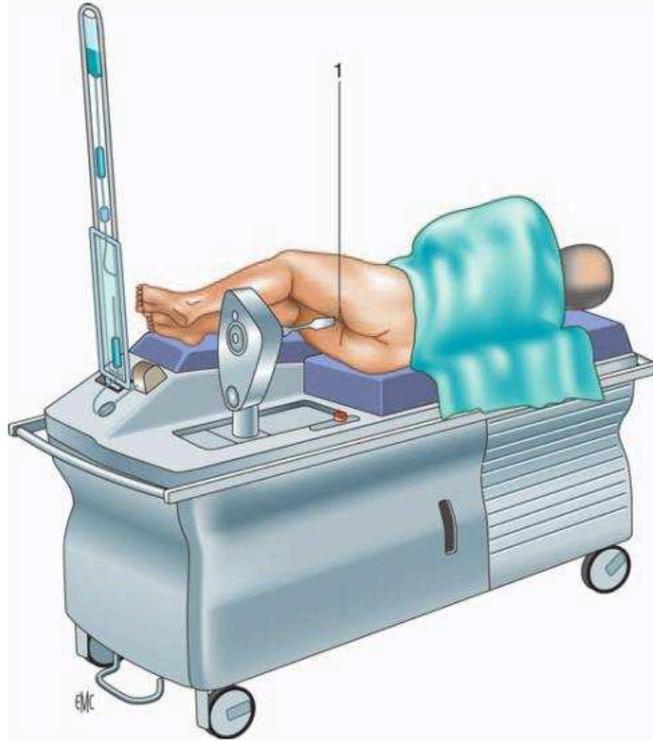


Illustration 28 : Installation du patient. 1. Alignement entre la sonde et l'anus du patient.

Le traitement de la glande se déroule en plusieurs séquences successives. En effet, il n'est pas possible de traiter tout le volume prostatique en une séquence, car sous l'influence de la chaleur, le volume prostatique change et les contours de la prostate se modifient. Il est conseillé de réaliser une stratégie en 4 blocs voire 6 blocs. Il s'agit de considérer d'abord le lobe pathologique qui est traité en 2 séquences successives, apex puis base du lobe. Puis, on traite le lobe controlatéral et enfin dans certains cas, on peut réaliser, en plus des 4 blocs standards, un traitement de la zone centrale de la prostate. Cette dernière recouvre partiellement le traitement des lobes latéraux et augmente la dose thermique administrée.

Le chirurgien introduit la sonde dans le rectum et place celle-ci au niveau du col vésical. La première étape consiste en un balayage échographique de la prostate. L'ordinateur intègre les images transversales acquises et fournit à l'écran une reconstitution en 3 dimensions de la prostate. Cela va permettre au chirurgien de planifier le traitement du premier bloc sur l'écran et de définir les zones à traiter par l'appareil et les marges de sécurité. Une fois la programmation terminée, le logiciel de traitement déplace automatiquement la tête de tir en regard de la limite inférieure du bloc à traiter et la séance de tirs successifs commence. Pendant cette phase, le chirurgien visualise en temps réel sur l'écran, le déroulement du traitement. Quand cette première série est finie, la sonde se replace au niveau du col vésical, le chirurgien peut programmer le deuxième bloc et ainsi de suite. [49]

5. Effets secondaires

Suite à l'intervention, des tissus nécrotiques se sont formés et vont s'éliminer progressivement. Il est donc habituel d'observer une leucocyturie et des bactériuries. Ces dernières sont dépistées par des ECBU systématiques réalisés tous les mois puis traitées par une antibiothérapie adaptée.

Il est aussi conseillé de prescrire un alpha-bloquant pendant le mois qui suit pour faciliter la reprise des mictions et la vidange vésicale. L'élimination des débris nécrotiques se fait plus

ou moins facilement selon la taille de ceux-ci. Ils peuvent être extraits sous anesthésie locale si besoin. Le patient doit être informé de possible rétention urinaire et que, s'il existe un blocage complet, la pose d'une sonde sera nécessaire.

Des douleurs peuvent subsister pendant 2 à 3 mois. Un traitement antalgique classique est efficace.[49]

Selon une étude réalisée par Crouzet [51] sur 286 patients ayant subi un traitement par HIFU :

- 2% ont présenté une fistule uréthro-rectale après une deuxième session d'HIFU
- 3,5% souffraient d'incontinence avec un certain contrôle
1,5% d'incontinence sans contrôle.
- 6% souffraient de sténose du col vésical
5% d'une sténose de l'urètre
4% d'une sténose du méat

Le taux d'incontinence de 5% observé dans cette étude est inférieur à celui observé après chirurgie radicale de la prostate et le taux de sténose est similaire au taux de sténose observé après résection endoscopique de la prostate. Quant au risque de fistule, il s'explique par un problème de vascularisation de la paroi rectale et la formation de bulles dans le tissu prostatique qui concentre l'énergie des ultrasons sur cette même paroi. Pour éviter ce problème, une interruption du traitement de 5 à 10 minutes est conseillée dès que l'opérateur voit à l'écran ces bulles se former.

L'effet secondaire majeur observé après l'HIFU est la dégradation de 30% de la fonction érectile. En effet, on passe de 62,3% d'impuissance pré-HIFU à 92,3% d'impuissance post-HIFU.

6. Résultats du traitement par HIFU

a) Résultats pour des patients traités en première intention

Les premiers résultats obtenus chez 1 046 patients avec le prototype de l'Ablatherm® sont résumés dans l'illustration 28. [52],[53],[54],[55]. Les patients entrant dans ces études étaient de stade T1-T2, Nx, M0 non candidats à la chirurgie. [49]

Centres	Patients	Suivi moyen (mois)	Biopsies négatives (%)	PSA ng/ml nadir	Survie sans progression
Etude multicentrique européenne ⁹	402	13	87	1,8 (moyenne) 0,6(médiane)	
Lyon, Herriot ¹⁰	227	27±20	86	0,33±0,70 0,10(médiane)	66% à 5 ans (biopsies négatives et PSA<1ng/ml)
Munich,Harlaching					
HIFU monothérapie	96	18,7±12,1	87,7	0,0 (médiane)	
RTU + HIFU ¹¹	175	10,9±6,2	81,6	0,0 (médiane)	
Regensburg, St-Joseph ¹²	146	22,5	93,4	0,07 (médiane)	71% à 5 ans (biopsies négatives et PSA<0,4ng/ml)

Illustration 29 : Résultats obtenus chez 1 046 patients.

Récemment, les résultats d'une étude multicentrique comptant 803 patients furent publiés. Ces derniers sont résumés ci-dessous (Illustration 29) [56].

Les patients inclus dans cette étude sont des patients atteints de cancer localisé n'ayant pas subi de radiothérapie.

ur	Aut	Patients	Survie sans récurrence biologique (à 5 et 7ans)	Biopsies négatives (%)	Taux de survie sans traitement additionnel
Crouzet		803		85%	
		40,2% à faible risque	83-75%		84-79%
		46,3% à risque intermédiaire	72-63%		68-61%
		13,5% à haut risque*	68-62%		52-54%

*Selon la classification d'Amico.

Illustration 30 : Tableau résumant les résultats de l'étude multicentrique

La survie à 5 ans sans progression est donc estimée entre 60 et 80% et le pourcentage de biopsie négative varie de 80 à 90%. Ces résultats sont à rapprocher de ceux des autres traitements standards.

Pour Kupelian et al[57], chez 1054 patients traités par prostatectomie radicale, la survie sans progression à 8 ans était de 72%, et chez 628 patients traités par radiothérapie externe, la

⁹ Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, et al. High intensity focused ultrasound and localized prostate cancer : efficacy results from the European multicenter study. J Endourol 2003; 17:673-7

¹⁰ Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, et al, Control of prostate Cancer by Transrectal HIFU in 227 Patients, Eur Urol 2007 ;51 :381-7

¹¹ Chaussy C, Thuroff S, Rebillard X, Gelet A. Technology insight: high intensity focused ultrasound for urologic cancers. Nat Clin Pract 2005;2:191-8

¹² Blana A, Walter B, Rogenshofer S, Wieland WF, High intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer ; 5 year experience. Urology 2004;63:297-300

survie sans progression à 8 ans était de 72%. Pour Potters et al[58]., chez 733 patients traités par curiethérapie la survie sans progression à 7 ans était de 74%. Ces résultats sont comparables à ceux de l'Ablatherm®.

b) Résultats des patients traités en rattrapage après radiothérapie externe

Une étude fut menée par Murat [59] sur 167 patients en récurrence locale après traitement par radiothérapie. Le pourcentage de biopsie négative après traitement par HIFU fut de 73% et la survie sans progression à 3 ans était de 53%, 42% et 25% pour des patients respectivement de risque faible, intermédiaire et haut.

A l'hôpital Herriot à Lyon, 118 patients ont également été traités dans cette indication. Les biopsies ont été négatives chez 84% des patients et la survie sans progression à 60 mois était de 78% pour les patients à faible risque, 49,5% pour les patients à risque intermédiaire et 14% pour les patients à haut risque. [49]

L'intérêt de cette technique dans ce cas est donc à adapter selon le risque d'évolution du patient.

7. Conclusion

L'Ablatherm® permet donc un contrôle local et un taux de survie sans progression similaire à celui obtenu par la radiothérapie externe. Il est peu invasif et bien adapté aux patients non candidats à la chirurgie. Toutefois, le risque élevé de dysfonction érectile doit être pris en compte lors du choix du traitement.

F. Cryothérapie

Au même titre que les ultrasons de haute fréquence (HIFU) et la curiethérapie, la cryothérapie est un traitement alternatif à la prostatectomie radicale ou la radiothérapie. Cette technique fut découverte en 1964 par Gonder et était réalisée avec de l'azote liquide sans réchauffement trans-urétral et sans guidage échographique. De nombreuses complications s'en suivaient comme des escarres urétrales, des fistules recto-urétrales et des incontinences. Cette technique fut donc abandonnée. Fin des années 1980, Onik vint affiner cette technique en ajoutant le guidage échographique et s'en suivit, une recrudescence de l'intérêt pour cette technique. Aujourd'hui, on parle de cryothérapie de troisième génération dont les modalités sont décrites ci-dessous. [60]

1. Indications

Cette technique de cryo-chirurgie peut être envisagée chez des patients ayant une tumeur localisée de stade inférieur ou égal à T2b, ayant un volume prostatique ne dépassant pas 40cc, un taux de PSA inférieur ou égal à 10ng/ml, un score de Gleason inférieur ou égale à 7 et une espérance de vie supérieure à 10 ans. [61]

2. Méthodes

Le patient est placé en position gynécologique et est opéré sous anesthésie générale ou locorégionale. Le périnée est posé au bord de la table chirurgicale. C'est par cette voie qu'une température très froide va être transmise à la prostate. Ce refroidissement est obtenu par

l'introduction sous guidage échographique endorectale d'une quinzaine d'aiguilles 17 G dans la prostate.

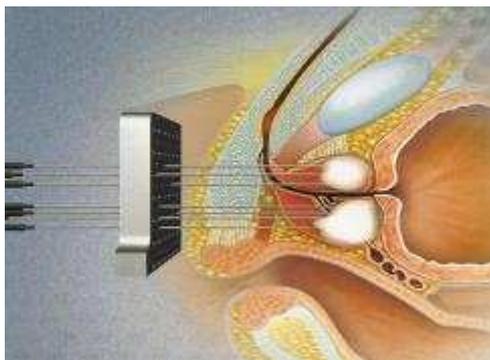


Illustration 31: Insertion des aiguilles lors d'une cryochirurgie

Une fois en place, un agent de congélation, en général de l'argon est injecté à travers celles-ci pour créer une température inférieure à moins 40 degrés. Puis une fois congelée, un autre gaz, de l'hélium, est envoyé pour la réchauffer. C'est le processus de congélation-décongélation. Il est répété plusieurs fois pour s'assurer que toutes les cellules cancéreuses sont détruites. Un contrôle thermique est assuré pendant toute l'intervention au niveau du sphincter urétrale du col de la vessie et une sonde trans-urétrale assure le réchauffement de l'urètre. Cela permet d'éviter d'endommager les organes voisins et diminue le taux d'incontinence et les autres effets indésirables. Le traitement conduit à la mort cellulaire par dénaturation des protéines cellulaires par déshydratation, rupture de la membrane cellulaire par les cristaux de glace, ischémie liée à la stase vasculaire et aux micro-thromboses et par apoptose. [61],[62],[63]

3. Effets indésirables

Le principal effet indésirable observé après plusieurs mois de cryothérapie est une impuissance qui survient chez 70 à 80% des patients. Cette technique ne devra donc pas être envisagée chez un patient désireux de conserver une activité sexuelle. Une incontinence survient dans 4,4% des cas, une obstruction par du tissu nécrotique est retrouvée dans 3% des cas, une rétention urinaire dans 2% des cas et des douleurs péniennes, pelviennes ou périnéales chez 1,4%, des patients traités. [61]

4. Résultats de la cryochirurgie

Etant une technique récente, il existe peu de données dans la littérature sur la cryochirurgie. Voici néanmoins un tableau résumant les résultats de plusieurs études [60] :

Référence	Nombre de patients	Suivi médian en mois	Technique	Seuil de PSA	Pourcentage de survie sans récurrence biochimique			nADT
					Faible risque	Risque inter-médiaire	Haut risque	
Jones et al. (5-year data)¹³	1198	24	N/Ar	ASTRO	85	73	75	ND
				Phoenix	91	79	62	

¹³ J.S. Jones, J.C. Rewcastle, B.J. Donnelly, F.M. Lugnani, L.L. Pisters, A.E. Katz Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the Cryo On-Line Data Registry J Urol, 180 (2008), pp. 554-55

Long et al. (5-year data) ¹⁴	975	24	N/Ar	<0,5 <1,0	60 76	61 71	36 45	33
Bahn et al. (7-year data) ¹⁵	590	68	N/Ar	<0,5 <1,0 ASTRO	61 87 92	68 79 89	61 71 89	91
Cohen et al. (10-year data) ¹⁶	204	12,6	N	ASTRO Phoenix	56 81	tous groupes confondus 74	46	
Han et al. (1-year data) ¹⁷	122	12	Ar	<0,4	78	ND	71	37
Hubosky et al. (2-year data) ¹⁸	89	11	Ar	<0,4 ASTRO	74 94	70 tous groupes confondus	60	35
Donnelly et al. (5-year data) ¹⁹	76	61	N	<0,3 <1,0	60 75	77 89	48 76	34
Ellis et al. (3-month data) ²⁰	75	3	Ar	<0,4	84	tous groupes confondus		ND
Prepelica et al. (6-year data) ²¹	65	35	Ar	ASTRO			83	68

¹⁴ J.P. Long, D. Bahn, F. Lee, K. Shinohara, D.O. Chinn, J.N. Macaluso Jr. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate *Urology*, 57 (2001), pp. 518–523

¹⁵ D.K. Bahn, F. Lee, R. Badalament, A. Kumar, J. Greski, M. Chernick Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer *Urology*, 60 (2002), pp. 3–11

¹⁶ J.K. Cohen, R.J. Miller Jr., S. Ahmed, M.J. Lotz, J. Baust Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy *Urology*, 71 (2008), pp. 515–518

¹⁷ K.R. Han, J.K. Cohen, R.J. Miller et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience *J Urol*, 170 (2003), pp. 1126–1130

¹⁸ S.G. Hubosky, M.D. Fabrizio, P.F. Schellhammer, B.B. Barone, C.M. Tepera, R.W. Given Single center experience with third-generation cryosurgery for management of organ-confined prostate cancer: critical evaluation of short-term outcomes, complications, and patient quality of life *J Endourol*, 21 (2007), pp. 1521–1531

¹⁹ B.J. Donnelly, J.C. Saliken, D.S. Ernst et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results *Urology*, 60 (2002), pp. 645–649

²⁰ D.S. Ellis Cryosurgery as primary treatment for localized prostate cancer: a community hospital experience *Urology*, 60 (2002), pp. 34–39

²¹ K.L. Prepelica, Z. Okeke, A. Murphy, A.E. Katz Cryosurgical ablation of the prostate: high risk patient outcomes *Cancer*, 103 (2005), pp. 1625–1630

Polascik et al. (NA)²²	50	18	Ar	<0,5	90	tous groupes confondus	26
Creswell et al. (1-year data)²³	31	9	Ar	<0,5	60	ND	60 ND
Chin et al. (4-year data)²⁴	33	19	Ar	ASTRO Houston	13	tous groupes confondus	100
					36	tous groupes confondus	

Illustration 32 : Tableau résumant les résultats carcinologiques de différentes études (ND=non disponible, N=Azote, Ar= Argon, nADT = Traitement anti-androgène néoadjuvant, ASTRO=trois augmentations successives de PSA, Houston/Phoenix = PSA 2ng/ml au dessus du nadir)

Globalement ces résultats sont inférieurs à ceux de la prostatectomie totale pour les patients à faible risque. La comparaison des différentes études est difficile car les critères d'efficacité (PSA < 0,5ng/ml par exemple) et les durées des études sont différentes. Dans l'étude rétrospective de Long et al sur 975 patients issus de cinq établissements, le taux de PSA doit être inférieur à 0,5ng/ml ou à 1ng/ml. La survie sans progression à 5 ans pour les groupes à faible risque, risque intermédiaire et haut risque sont de 60%, 61% et 36% si le premier seuil est choisi. Ces chiffres augmentent à 76%, 71% et 45% si c'est le deuxième seuil qui est retenu. Bahn et al suivirent rétrospectivement 590 patients pendant en moyenne 5,4 ans (cet ensemble de données a également été utilisé dans l'étude de Long). Dans cette étude, le seuil de PSA retenu est de 0,5ng/ml. La survie à 7 ans est de 61%, 68% et 61% pour les différentes catégories de patients. Selon les critères ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) qui définissent l'échec biologique par trois hausses successives de PSA, les taux de survie à 7 ans pour les groupes à bas, moyen et haut risque sont respectivement de 92%, 89% et 89%. Ces critères sont utilisés dans l'étude de Jones et al qui référencent 1198 patients, la survie sans récurrence biologique est respectivement de 85%, 73%, 75%.

Il est difficile d'évaluer l'efficacité de l'argon seul car le nombre de patients est faible, les études ci-dessus en n'ont jamais beaucoup plus d'une centaine. [60]

5. Conclusion

La cryothérapie offrirait une alternative intéressante de thérapeutique dans le traitement du cancer de la prostate pour des patients à faible risque de progression mais le recul est insuffisant pour juger de son efficacité à long terme.

²²T.J. Polascik, I. Nosnik, J.M. Mayes, V. Mouraviev Short-term cancer control after primary cryosurgical ablation for clinically localized prostate cancer using third-generation cryotechnology *Urology*, 70 (2007), pp. 117–121

²³ J. Creswell, S. Asterling, M. Chaudhary, N. Sheikh, D. Greene Third-generation cryotherapy for prostate cancer in the UK: a prospective study of the early outcomes in primary and recurrent disease *BJU Int*, 97 (2006), pp. 969–974

²⁴ J.L. Chin, C.K. Ng, N.J. Touma et al. Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 11 (2008), pp. 40–45

XI. Moyens thérapeutiques médicamenteux

A. Hormonothérapie

1. Principes

Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules de la prostate sont sous l'influence des androgènes. Ces derniers exercent leur action en se liant à leur récepteur. Ce couple une fois formé se déplace vers le noyau de la cellule et vient activer ou inhiber la transcription de certains gènes qui régulent notamment la division cellulaire, l'apoptose...etc. Les cellules cancéreuses sont comme les cellules normales de la prostate, elles dépendent des androgènes pour leur division, leur survie et privées de ceux-ci elles meurent. C'est suite à cette découverte que sont nés les traitements de l'hormonothérapie.

Leurs objectifs est d'obtenir une privation androgénique. Initialement, le taux de testostérone devant être atteint était au minimum 0,5ng/ml mais au vu de récentes publications ce taux devrait être abaissé à 0.2ng/ml.[64] Ce taux peut être obtenu soit :

- Chirurgicalement par ablation des testicules en totalité (orchidectomie) ou de la pulpe à l'intérieur des testicules (pulpectomie) ;
- Par blocage médicamenteux de sa synthèse. [65]

2. Indications

Les indications de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de la prostate ont évoluées ces dernières années. Traitement de référence des cancers métastatiques, elle trouve également sa place dans les formes localement avancées. Néanmoins cette catégorie étant très hétérogène, la conduite à tenir y est moins bien définie. [66]

a) Tumeurs T3, T4 et localisées à haut risque

(1) Rôle après chirurgie radicale

En l'absence d'envahissement ganglionnaire, l'hormonothérapie n'améliore pas la survie globale mais apporte un avantage dans la survie sans progression systémique et la survie spécifique à 10 ans. Dans l'étude de Siddiqui et al., la survie sans progression était de 95 % pour les 580 patients ayant reçu une hormonothérapie adjuvante contre 90% pour les 1 160 patients sans. La survie spécifique était de 98% versus 95%.[67] Dans son étude rétrospective, la survie sans progression était de 91% pour les 191 patients ayant une hormonothérapie contre 78% des 191 patients sans. La survie spécifique était de 94% versus 87%. [68] L'hormonothérapie doit être initiée le plus précocement possible pour apporter un maximum de bénéfice ou tout au moins avant que le PSA soit supérieur à 0.4 ng/ml.

(2) Hormonothérapie et radiothérapie

De nombreuses études ont évalué l'efficacité de cette association dans différents protocoles dont les résultats sont ici résumés.

Dans le cas d'une hormonothérapie néoadjuvante et concomitante à la radiothérapie pendant une courte durée, les études ont montré une amélioration du taux de survie sans rechute biochimique. Dans l'étude menée par J. Laverdière, 161 patients furent répartis en 3 groupes

le groupe n°1 a reçu une radiothérapie exclusive, le groupe n°2 a reçu une hormonothérapie pendant 3 mois avant de recevoir une radiothérapie et le groupe n°3 a reçu une hormonothérapie néoadjuvante, concomitante à la radiothérapie et adjuvante pendant une durée totale de 10 mois. Les résultats du taux de survie sans rechute biochimique furent respectivement de 42%, 66% et 69%. [69] Dans l'étude menée par M. Roach, 456 patients ont été répartis en 2 groupes, un traité par hormonothérapie néoadjuvante et concomitante pendant 2 mois et un traité par radiothérapie exclusive. Les résultats concluent en une amélioration du taux de mortalité spécifique à 10 ans (23% contre 36%) et du taux de survie sans maladie (11% contre 3%). [70] Ce bénéfice est d'autant plus important pour les tumeurs de faible agressivité biologique, de faible volume tumoral et pour des patients sans facteurs de comorbidité lors d'une hormonothérapie concomitante courte.[71]

L'association de l'hormonothérapie à la radiothérapie a prouvé une amélioration significative du contrôle local de la maladie, de la survie sans progression biochimique, de la survie sans métastases et de la survie spécifique. De nombreuses études sont arrivées à ces conclusions. L'étude 85-31 sur 977 patients de stade T3, T4 ou pT3, a comparé 488 patients traités par l'association radiothérapie - hormonothérapie dès la dernière semaine d'irradiation à 489 patients traités par radiothérapie seule puis par hormonothérapie lors d'une rechute. A 5 ans, une amélioration de ces critères a pu être constatés. A 10 ans, ils furent confirmés, et une diminution de la mortalité spécifique (16% contre 22%) et une amélioration de la survie globale sont constatées notamment pour les groupes de score de Gleason 7 : 52% contre 42% et pour ceux de score de Gleason de 8 à 10 : 39% contre 16%.[72] L'étude 92-02 (incluant 1554 patients) a analysé deux groupes de patients de stade T2 à T4 N0 : les deux ont préalablement été traité par hormonothérapie néoadjuvante et concomitante à la radiothérapie puis l'un a continué la suppression androgénique pendant 2 ans et l'autre non. A 5 ans, une amélioration de la survie sans progression est démontré (46,4% contre 28,1%) ainsi que de la survie spécifique mais pas de la survie globale sauf pour le sous-groupe de score de Gleason de 8 à 10 : 81% contre 70,7%. A 10 ans, ces résultats sont confirmés. [73] [74] M. Bolla a étudié quant à lui l'intérêt d'une hormonothérapie adjuvante de longue durée par rapport à une hormonothérapie adjuvante courte sur 970 patients. Deux groupes ont été traité par une radiothérapie puis une hormonothérapie adjuvante pendant 6 mois, puis l'un a poursuivi l'hormonothérapie 30 mois supplémentaires et l'autre non. A 5 ans, la mortalité spécifique était de 3,2% contre 4,7% pour le traitement à long terme et la mortalité globale était de 15,2% contre 19%. [75]

L'hormonothérapie combinée à la radiothérapie apporte donc un bénéfice démontré pour les tumeurs localement avancées ou à haut risque. La durée de l'hormonothérapie doit être décidée en tenant compte des effets secondaires du traitement, des facteurs de comorbidité et de l'espérance de vie du patient. Un traitement prolongé serait surtout bénéfique chez les patients ayant les critères pronostiques les plus sévères : stade T2b, PSA > 20 ng/ml et score de Gleason ≥ 8 . [76]

(3) *Hormonothérapie isolée*

Pour les patients non éligibles au traitement local ou qui le refusent, l'hormonothérapie peut être envisagée seule. L'étude EORTC 30891 sur 939 patients de stade T0 à T4, N0 à N2 a montré un avantage non significatif pour l'hormonothérapie immédiate par rapport à une hormonothérapie différée. Elle a également permis d'identifier un sous-groupe à haut risque

(PSA basale > 50 ng/ml, Temps de doublement du PSA < 12 mois, âge < 70 ans) pour lequel on observe une tendance à l'allongement de la survie en cas de traitement immédiat. La mortalité cumulée par cancer de la prostate dans ce sous-groupe traité par hormonothérapie immédiate était de 29,4% contre 31,6% (p = 0,088).[77] En revanche, dans l'étude menée par GL Lu-Yao sur 19 271 patients de stade T1 ou T2, l'instauration d'une hormonothérapie n'apporte pas de bénéfice en termes de survie par rapport à la simple surveillance.[78]

(4) *Récidive après traitement curatif*

La récidive biologique est définie par l'ascension du PSA au-delà de 0,2ng/ml après prostatectomie radicale, une élévation de PSA au-dessus de la valeur du nadir +2ng/ml après radiothérapie ou curiethérapie et +1,2ng/ml après ultrasons focalisés à haute intensité. [79] Avant d'envisager une hormonothérapie, il est important de savoir si cette rechute est locale ou systémique car il est encore peut être possible d'effectuer un traitement curatif de rattrapage. La distinction se fait grâce à certains critères comme le délai d'élévation du PSA, le temps de doublement de PSA, le score de Gleason et le stade initial (atteinte capsulaire, limites d'exérèse positives ou non...). Dans le cas d'une récidive systémique, l'hormonothérapie est indiquée. Elle a en effet fait ses preuves sur la survenue des métastases cliniques.[66] De plus, des études recommandent l'instauration précoce de celle-ci chez des patients à haut risque ayant un score de Gleason supérieur à 7 ou un temps de doublement de PSA inférieur à 12 mois. [80]

b) Tumeurs avec atteinte ganglionnaire N1

Le choix du traitement dépend des circonstances dans lesquelles on découvre l'atteinte ganglionnaire. S'il s'agit d'un patient jeune, pour lequel un traitement curatif est envisagé, une lymphadénectomie étendue est réalisée pour confirmer le stade pN1 et une prostatectomie est pratiquée ou non selon les constatations faites lors de l'intervention.[66] Si des adénopathies métastatiques sont découvertes à l'examen extemporané, il est recommandé de prescrire une hormonothérapie adjuvante à la chirurgie mais le moment d'instaurer celle-ci est controversé. L'étude menée par EM Messing sur 98 patients, a montrée que l'installation d'une hormonothérapie précoce après la chirurgie radicale amélioré la survie spécifique par rapport à la chirurgie seule (85% contre 51% pour une installation de traitement lors d'une rechute) et la survie sans récidive biochimique (53% contre 14%) après un suivi médian de 11,9 ans.[81] A contrario, l'étude rétrospective dirigée par YN Wong sur 731 patients n'a pas montré de différence entre un traitement précoce ou différé chez des patients de profil identique suivi entre 1991 et 1999.[82]

c) Tumeurs métastatiques

Depuis les travaux de Charles Huggins en 1941, les patients présentant des métastases sont traités par hormonothérapie.[64] Elle est le traitement de référence des patients à ce stade de la maladie.[83] Elle permet chez les patients asymptomatiques de ralentir la progression vers le stade symptomatique et chez ceux symptomatiques de diminuer les douleurs et de réduire le risque de complications comme la compression médullaire. Elle a démontré un allongement modéré mais significatif de la survie globale de six semaines.[84]

3. Outils de suppression androgénique

a) La chirurgie

L'orchidectomie bilatérale et la pulpectomie sous-albuginéale sont les modalités de suppression androgénique les plus rapides et les moins coûteuses mais ne sont pratiquement plus réalisées au profit de la castration chimique car elles sont très difficilement acceptées par les patients. [85]

b) Les analogues de la LH-RH

La LH-RH est un décapeptide produit par l'hypothalamus de façon pulsatile qui stimule la sécrétion de LH, qui à son tour, permet l'augmentation du taux de testostérone. Les analogues de la LH-RH sont des décapeptides comme la LH-RH naturelle, dont on a substitué ou modifié chimiquement un acide aminé pour en augmenter la stabilité, l'activité biologique et l'affinité aux récepteurs. Ils ont l'inconvénient à l'instauration du traitement d'augmenter le taux de testostérone (« flare up »). En effet, les cellules hypophysaires répondent d'abord à cette stimulation par l'augmentation de LH et FSH. Il s'en suit donc une augmentation de testostérone qui peut être à l'origine d'une aggravation de la symptomatologie douloureuse. Puis la poursuite de doses élevées d'agonistes de LH-RH entraîne une désensibilisation des récepteurs de la LH-RH et une diminution des taux de LH et FSH, ce qui conduit après 3-4 semaines la testostérone à des taux de castration.[86][87] Les analogues de la LH-RH ont une efficacité comparable à la castration chirurgicale.[64]

Quatre molécules sont disponibles en France : la buséréline, la goséréline, la leuproréline et la triptoréline. Elles sont utilisées sous formes de solutions injectables en intra-musculaire ou sous-cutanée et d'implants injectables en sous cutanée. Les formes les plus couramment utilisées sont celles à libération prolongée qui permet selon les spécialités une injection mensuelle, tous les 3 ou 6 mois. Ces dernières ont toutes prouvé leur efficacité à amener la testostéronémie à des niveaux de castration. Mais malheureusement, sans que l'on en connaisse la raison, une proportion de patients (environ 10%) n'atteint pas le taux de castration. [85][64] [88] L'annexe n°2 résume les caractéristiques des différents produits disponibles.

c) Antagoniste de la LH-RH

Il n'existe actuellement qu'une molécule antagoniste de la LH-RH. Il s'agit du dégarelix commercialisé sous le nom de Firmagon®. Il se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs de la GnRH situés sur l'hypophyse. Il bloque ainsi la fabrication et la libération des gonadotrophines : LH et FSH. Il s'ensuit une absence de sécrétion de la testostérone.

Il assure une castration biologique rapide en 3 jours et n'entraîne pas de « flare up ». Ce traitement commence par une dose de 240 mg administrée en 2 injections de 120 mg en sous cutanée. Puis le traitement d'entretien débute, il consiste en une injection mensuelle de 80 mg de Firmagon® en sous cutanée. [89]

Ayant une efficacité et des effets secondaires comparables aux agonistes de LH-RH, il représente une alternative intéressante à ceux-ci. [85][90]

d) Les anti-androgènes

Il en existe deux types:

- les anti-androgènes stéroïdiens représentés par l'acétate de cyprotérone
- les anti-androgènes non stéroïdiens qui sont le flutamide, le nilutamide et le bicalutamide.

L'acétate de cyprotérone commercialisé, en France sous le nom d'Androcur®, bloque l'action de la dihydrotestostérone (métabolite actif de la testostérone) en entrant en compétition avec elle pour se fixer sur le récepteur cytoplasmique. Par cette action, il bloque la réaction tumorale à tout androgène. Cet anti-androgène a également une action anti-gonadotrope centrale c'est-à-dire qu'il freine la libération des stimulines hypophysaires par une action de rétrocontrôle sur l'hypothalamus et diminue ainsi la synthèse de testostérone par les testicules. [91] [92] Il est généralement prescrit à une dose de 200 à 300 mg par jour.

Les anti-androgènes non stéroïdiens inhibent la fixation des androgènes à leur récepteur et empêchent la transcription des gènes (responsable entre autres de la survie et de la croissance des cellules prostatiques tumorales) en modifiant la structure de ce dernier. La transcription de ces gènes est notamment régulée par de petites molécules dites co-répresseurs ou co-activateurs. Lors de la fixation d'un anti-androgène dans le site de liaison, le récepteur adopte une conformation recrutant essentiellement les molécules co-répresseurs, ce qui empêche la transcription.[91] La molécule qui a la plus grande affinité aux récepteurs est le bicalutamide (Casodex®) avec une affinité quatre fois plus élevée que le flutamide (Eulexine®) et deux fois plus élevée que le nilutamide (Anandron®). [93]

Les anti-androgènes sont généralement prescrits en association avec des analogues de LH-RH pour éviter l'effet « flare-up » en début de traitement ou secondairement en cas de progression malgré la castration. Les anti-androgènes peuvent aussi être prescrits en monothérapie. Mais les données comparant les résultats de survie de l'acétate de cyprotérone et des agonistes de la LHRH sont limitées et opposées. De plus, c'est l'anti-androgène qui présente le plus d'effets secondaires (perte de libido, dysfonction érectile, risques cardiovasculaires). On préférera les anti-androgènes non stéroïdiens qui ont un meilleur profil de tolérance. Les études ont montré que seul le bicalutamide à une dose de 150 mg par jour en cas de maladie localement avancée aurait une efficacité comparable à la castration chirurgicale. Sinon les données sont insuffisantes et contradictoires [94][95] Seul, le bicalutamide est donc prescrit à une dose de 150 mg et en association à la LH-RH à une dose de 50 mg. Le flutamide est prescrit à une dose de 750 mg par jour et le nilutamide commence par une dose d'attaque de 300 mg pendant 4 semaines puis de 150 mg par jour. L'acétate de cyprotérone est recommandé à une dose de 200 à 300 mg par jour.[89]

Lors d'une progression du cancer d'un patient sous anti-androgène, le syndrome de retrait des anti-androgènes doit être recherché systématiquement avant l'essai d'une nouvelle thérapeutique ou la mise en place d'une chimiothérapie. Ce syndrome survient dans 15 à 30% des cas et se traduit par une amélioration symptomatique et/ou biologique durant en moyenne 6 mois. Il s'expliquerait par le fait que le récepteur se serait « adapté » à l'anti-androgène et le ligand initialement antagoniste deviendrait agoniste. [96][97]

e) Les œstrogènes

Longtemps considéré comme le traitement de référence des cancers de la prostate métastatiques, les œstrogènes ne sont prescrits à présent qu'en deuxième intention. Leur action consiste au niveau central à inhiber la sécrétion de LH par rétrocontrôle négatif et ainsi

diminuer la testostéronémie. Au niveau périphérique, elles inhibent la production de testostérone directement au niveau des testicules et des glandes surrénales, ont une action anti-androgène en se liant aux récepteurs aux androgènes et en augmentant la production de SHBG (glycoprotéine se liant aux hormones stéroïdiennes, les rendant ainsi inactives). Malgré une efficacité comparable à l'orchidectomie, ils furent délaissés à cause de leurs effets secondaires graves (accidents thromboemboliques artériels et veineux) qui sont retrouvés même à faible dose chez 20% des patients. [98]

Mais les œstrogènes et notamment le diétylstilbestrol (Distilbène®) se sont pas complètement abandonnés. En effet, lorsque le patient devient androgéno-indépendant, le diétylstilbestrol diminuerait le taux de PSA de 50% entre 21 et 86 % des cas selon les études. Cela est dû à son action cytotoxique sur les cellules tumorales.

Les œstrogènes peuvent aussi être utilisés en association avec une chimiothérapie comme le phosphate d'estrามustine. Cette molécule est un phosphate d'estradiol substitué par un groupement bis-chloréthylamine. Elle exerce un effet alkylant de type moutarde à l'azote grâce à ce dernier et, après hydrolyse, un effet estrogène par libération d'estradiol. [99][100]

4. Modalités

a) Blocage androgénique complet

Depuis 1980, le concept de blocage androgénique complet ou BAC s'est développé. L'idée d'associer aux analogues de la LH-RH un anti-androgène repose sur la nécessité de bloquer tous les androgènes circulants dans le sang. En effet, la castration chirurgicale ou médicamenteuse inhibe la sécrétion de testostérone au niveau testiculaire mais n'abolit pas celle des androgènes surrénaux pouvant avoir des effets biologiques délétères. Plusieurs études randomisées ont été réalisées comparant la castration chirurgicale ou médicamenteuse seule au BAC. Leurs résultats furent contradictoires et ne purent mettre en évidence un avantage significatif en faveur du BAC. En revanche, nombre d'entre elles lui concèdent un effet plus rapide sur la régression des symptômes liés au cancer. Devant ces incertitudes, des méta-analyses ont alors été menées. L'une d'elles publiée en 1995 dans le Lancet concluait à la probable inutilité du BAC. Cette étude fut très controversée. La qualité, l'hétérogénéité des études analysées et le délai moyen de suivi de celle-ci furent les principaux sujets du débat. En 2000, une nouvelle étude fut publiée en actualisant les données de la précédente étude, tout en ne prenant en compte que les essais avec un suivi suffisant, et une durée de BAC au moins égale à un an. Vingt-sept protocoles regroupant 8 275 patients ont été ainsi analysés. Sur l'ensemble de ces études considérées, le bénéfice apporté sur la survie globale à 5 ans a été estimé à 2%. L'analyse des sous-groupes met en évidence qu'aucun avantage n'a été apporté par l'acétate de cyprotérone alors que la survie des patients sous anti-androgènes non stéroïdiens a été améliorée de 3%. Il faut noter que quelle que soit son intensité, l'effet sur la survie globale ne se ressent qu'après deux ans d'évolution et une différence significative n'est retrouvée qu'à 5 ans. Cette modeste amélioration doit être aussi tempérée par une morbidité surajoutée des anti-androgènes.[96] [101]

Il est donc difficile d'apporter une position tranchée en faveur ou en défaveur du BAC. Sa prescription est établie au cas par cas. Il sera indiqué préférentiellement pour des patients ayant une espérance de vie supérieure à deux ans, souhaitant optimiser sa survie et ce au prix d'une toxicité majorée. [102]

b) Traitement continu ou intermittent

Les effets secondaires de la suppression androgénique sont bien connus et ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Afin de les réduire et de retarder les résistances, un traitement intermittent peut être proposé chez des patients volontaires, compliants, sans progression clinique, avec une réponse biochimique favorable (seuils de PSA empiriquement fixés à 4ng/ml chez les patients métastatiques et à 0,5ng/ml chez les patients en récurrence biochimique après un traitement local). La faisabilité de ce traitement intermittent a été évaluée par des études de phase II et III. Ces études ont conclu qu'il n'y avait pas de différence en terme de survie sans progression ni de survie globale entre un traitement continu ou intermittent mais ce dernier apporte une amélioration dans la qualité de vie (si le temps passé sans traitement est d'au moins 50%) avec notamment une récupération de la fonction sexuelle. [85][103]

L'AFU recommande d'initier la suppression androgénique intermittente par un traitement d'induction par BAC pendant 6 à 9 mois. La suppression androgénique doit être reprise en cas de progression biochimique (seuils de PSA empiriquement fixés à 10 ou 20ng/ml chez les patients métastatiques et à 4ng/ml pour les patients en récurrence biochimique) ou clinique. Elle est effectuée pendant une période de 3 à 6 mois jusqu'à ré-obtention des seuils. [85]

	Récidive biologique après traitement local	Maladie métastatique non symptomatique
Durée de traitement initial	3-6mois	Minimum 9 mois
Seuil d'arrêt du traitement	<0,5ng/ml	<4ng/ml
Durée du cycle de traitement	3-6mois	Minimum 6 mois
Seuil de reprise du traitement	>4ng/ml	>10ng/ml ou symptômes

Illustration 33 : Résumé des modalités recommandées par l'AFU pour la suppression androgénique intermittente

c) Traitement immédiat ou différé

De nombreuses études ont montré que l'hormonothérapie ne prolongeait pas la survie et ce quelle que soit le moment d'instauration de celle-ci. De ce fait, la question se pose si le traitement doit être instauré de façon immédiate ou différé.[101] En cas de maladie avancée symptomatique, la suppression androgénique immédiate permet d'améliorer les symptômes, de réduire le risque de complications osseuses ou urinaires. Pour les formes métastatiques non symptomatiques, le traitement immédiat permet de prévenir les complications liées à la progression de la maladie.[104] En France, la prescription d'une hormonothérapie est souvent immédiate pour repousser l'arrivée de complications douloureuses.[101]

5. Qualité de vie et hormonothérapie

L'hormonothérapie est une suppression androgénique qui entraîne des effets secondaires bien connus. Souvent prescrit en tant que traitement palliatif, il paraît logique d'évaluer son retentissement sur la qualité de vie des patients.

a) Effets secondaires précoces

(1) *Les bouffées de chaleur*

L'apparition de bouffées de chaleur est fréquente chez les patients (10 à 15% avec les anti-androgènes, 50 à 75% avec les analogues de la LHRH et 30 à 70% pour le BAC).[99] Du fait d'une vasodilatation périphérique, les patients ont une sensation de chaleur au niveau du visage et de la partie supérieure du tronc associée à des rougeurs et des sueurs. Pouvant survenir plusieurs fois par jour, les bouffées vasomotrices peuvent se révéler très invalidantes. Dans ce cas, un traitement peut être proposé aux patients pour les diminuer. Les progestatifs ont été testés avec une bonne efficacité comme l'acétate de cyprotérone. [105]

(2) *Libido et troubles de l'érection*

La perte de la libido et les troubles de l'érection sont couramment observés quel que soit le traitement hormonal entrepris. Ils se caractérisent par une diminution du désir sexuel et de la qualité des érections. Pour améliorer la qualité de vie du patient, un traitement intermittent peut lui être proposé s'il y est éligible. Ces troubles sont cependant moins fréquents avec les anti-androgènes. Des traitements peuvent être proposés comme les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (Cialis® par exemple) dont l'efficacité est plutôt modérée ou des injections de prostaglandines par voie intra-caverneuse (Edex®). [105]

(3) *Gynécomastie*

La gynécomastie est une complication fréquente, observée chez 50 à 70% des patients sous anti-androgènes, 50 à 80 % des patients sous oestrogènes et 4 à 13 % des patients sous analogues de LHRH. En plus de son aspect inesthétique qui peut être perçu comme une « féminisation » par le patient, la gynécomastie peut être douloureuse. [96]

(4) *Anémie*

L'anémie est un effet indésirable fréquent et précoce que l'on peut observer dès le premier mois avec les agonistes de la LH-RH et l'acétate de cyprotérone. Aucune anémie n'a été rapportée avec les anti-androgènes non stéroïdiens.[96] Elle peut être facilement corrigée avec des transfusions de culots globulaires ou par l'utilisation d'érythropoïétine recombinante.[85]

b) Effets secondaires tardifs

(1) *L'ostéopénie*

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'homéostasie osseuse. Ainsi la suppression androgénique entraîne une perte de densité minérale osseuse. L'ostéopénie est précoce, dès la première année de traitement et peut augmenter le risque de fractures jusqu'à 45%. Le traitement est préventif et repose sur les règles hygiéno-diététiques : arrêt du tabac, limitation de la consommation d'alcool et pratique d'une activité physique régulière. Une supplémentation en calcium (entre 1200 et 1500mg/jour) et vitamine D (400 et 800UI/jour) est recommandée. L'indication de bisphosphonates dans ce cas doit être prudente.[105]

(2) Syndrome métabolique

Le syndrome dit métabolique est un ensemble de désordres métaboliques dû à la suppression androgénique. Il commence par une résistance à l'insuline avec une augmentation de l'insulinémie qui est réactionnelle à celle-ci et une augmentation de l'hémoglobine glyquée (comme dans le diabète de type II). Une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse est observée et est associée à une prise de poids d'environ 8%. Le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants : obésité abdominale, hypertension artérielle, triglycérides supérieurs à 150 mg/dl, HDL-cholestérol inférieur à 140 mg/dl et glycémie à jeun supérieure à 1 g/l. L'hormonothérapie augmente donc le risque cardiovasculaire. En prévention de ces troubles, il est important de rappeler aux patients les règles hygiéno-diététiques. [85] [105]

(3) Toxicité cardio-vasculaire

Les œstrogènes sont les plus réputés pour cette toxicité avec en chef de file le diétylstilbestrol. L'acétate de cyprotérone peut aussi entraîner des complications thromboemboliques et/ou cardiovasculaires mais dans une proportion plus faible. Plus généralement, comme nous l'avons vu précédemment, le risque cardiovasculaire est augmenté lors d'une hormonothérapie, conséquemment au syndrome métabolique. [96]

(4) Troubles psychologiques

La suppression androgénique a un retentissement sur l'humeur. Certaines études ont montré que le taux de dépression était plus élevé dans le groupe de patients sous hormonothérapie. D'autres ont également mis en évidence des troubles cognitifs associés à ce traitement, comme des troubles de l'attention et de la mémoire. Il est essentiel pour ces patients de maintenir des activités intellectuelles et sociales. [85] [105]

(5) Troubles hépatiques

Ces troubles concernent uniquement les anti-androgènes et sont régressifs à l'arrêt du traitement. Les taux de complications hépatiques sont de 8% pour le nilutamide, 4 à 6% pour le flutamide, 4 à 6% pour l'acétate de cyprotérone et 0,5% pour le bicalutamide. [96]

(6) Troubles spécifiques du nilutamide

Le nilutamide peut provoquer, dans 27 à 50% des cas, des troubles visuels (troubles de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs) et, un à 4% de fibrose pulmonaire, régressifs à l'arrêt du traitement. Un effet antabuse est également observé lors de l'ingestion d'alcool.[96]

6. Les nouvelles hormonothérapies

Le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé est basé sur la castration chirurgicale ou médicamenteuse. Celui-ci permet un contrôle de la maladie de 18 à 24 mois selon les cas. Puis inéluctablement, une reprise évolutive biologique ou clinique de la maladie apparaît. Il s'agit d'une résistance à la castration. Mais malgré cela, le récepteur aux androgènes conserve un rôle central dans la stratégie thérapeutique. L'émergence de nouvelles thérapies hormonales permettent en effet d'obtenir une baisse de plus de 50% du PSA chez plus de la moitié des patients ayant échappé à toutes les manipulations hormonales antérieurement disponibles. Ces nouvelles molécules sont l'acétate d'abiraterone et le MDV 3100 ou enzalutamide. [106]

a) L'acétate d'abiraterone

L'acétate d'abiraterone, commercialisé sous le nom de Zytiga® a obtenu son AMM en septembre 2011 et est disponible en ville depuis juillet 2012. Il est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel, en association avec la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (cette dernière indication n'a pas encore obtenu le remboursement en date du 22 mars 2013, une demande d'admission est en cours). [89]

L'acétate d'abiraterone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes. Il bloque sélectivement deux enzymes qui catalysent des réactions clés dans la synthèse des androgènes.

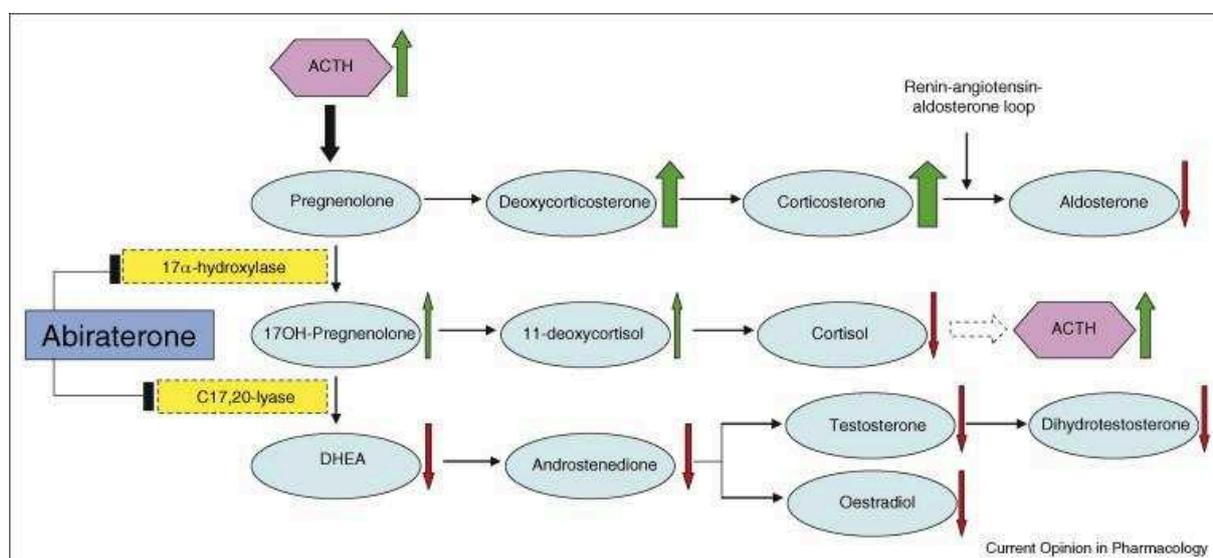


Illustration 34 : Mode d'action de l'abiraterone sur la voie de synthèse des androgènes.

Les effets physiologiques de l'acétate d'abiraterone sont indiqués par des flèches à côté de chaque précurseur des stéroïdes sur l'illustration 32. Il inhibe la 17 α hydroxylase, entraînant une baisse du taux de cortisol sérique et par conséquent une augmentation de l'hormone corticotrope (ACTH). Cela se traduit par une multiplication du taux de désoxycorticostérone par dix et de corticostérone par quarante. Ces taux expliquent les réactions indésirables minéralocorticoïdes de l'acétate d'abiraterone. Il inhibe également la C17,20-lyase entraînant une multiplication par quatre de 11-deoxycortisol et aussi une importante baisse de déhydroépiandrostènedione (DHEA), d'androstènedione et de testostérone. Les taux d'aldostérone tombent en raison de la suppression de la voie rénine-angiotensine par des niveaux élevés de désoxycorticostérone.[107]

Une étude de phase I réalisée sur 21 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable, a montré une suppression marquée de la testostérone, des androgènes et des oestrogènes chez tous les patients. Une baisse de 30% du taux de PSA a été observée chez 66% des patients et une baisse de 50% chez 57% des patients accompagnée d'une régression des métastases osseuses et d'une amélioration des symptômes avec réduction de la consommation

d'antalgiques.[108] Les résultats préliminaires d'un essai clinique de phase II ont confirmé ces résultats chez des patients qui avaient reçu ou non une chimiothérapie de docétaxel.[109] Après un suivi médian de 20,2 mois, l'étude COU-A-301 sur 1 195 patients répartis en 2 groupes selon le ratio 2: 1 a montré une amélioration significative de la survie globale des patients sous abiraterone (15,8 mois contre 11,2 mois pour le placebo), du temps sans progression (8,5 mois contre 6,5 mois) et du taux de réponse du PSA (29,5% contre 5,5%). [110] Il apparaît donc comme un progrès majeur pour la prise en charge des patients résistant à la castration.

La posologie recommandée pour l'acétate d'abiraterone est de 1000 mg soit 4 comprimés de 250 mg à prendre en 1 prise en dehors des repas (c'est-à-dire au moins 2 heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins 1 heure après avoir pris les comprimés). Ils doivent être pris avec de faibles doses de prednisone ou de prednisolone (la dose recommandée est de 10 mg) ce qui permet de limiter les effets indésirables en diminuant la stimulation de l'ACTH.

L'acétate d'abiraterone inhibe le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La prudence est recommandée lors de l'administration de celui-ci avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6, notamment ceux à marge thérapeutique étroite. (Annexe 3)

La castration médicale par analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement et ensuite tous les mois. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement.[89]

b) Le TAK 700 ou orteronel

L'orteronel est aussi un inhibiteur du CYP17 comme l'acétate d'abiraterone mais ne présente pas de noyau stéroïdien, c'est un dérivé imidazolé. Il est actuellement en cours d'évaluation et l'objet d'études de phase I et II qui ont montré qu'il serait un inhibiteur plus sélectif de l'activité 17,20 lyase et 17 hydroxylase que l'acétate d'abiraterone. La place de cette molécule est difficile à définir par rapport à l'acétate d'abiraterone. Sa structure étant différente on peut supposer qu'il pourrait constituer une alternative en cas de résistance.[111]

c) Le MDV 3100 ou enzalutamide

L'enzalutamide (anciennement MDV 3100) commercialisé sous le nom de Xtandi® est un nouvel anti-androgène issu d'un screening de 200 molécules. Il a l'avantage d'avoir une affinité cinq à huit fois plus importante pour le récepteur aux androgènes que le bicalutamide, de diminuer sa translocation nucléaire, d'empêcher la transcription des gènes spécifiques et le recrutement des co-activateurs et d'induire l'apoptose des cellules. [112]

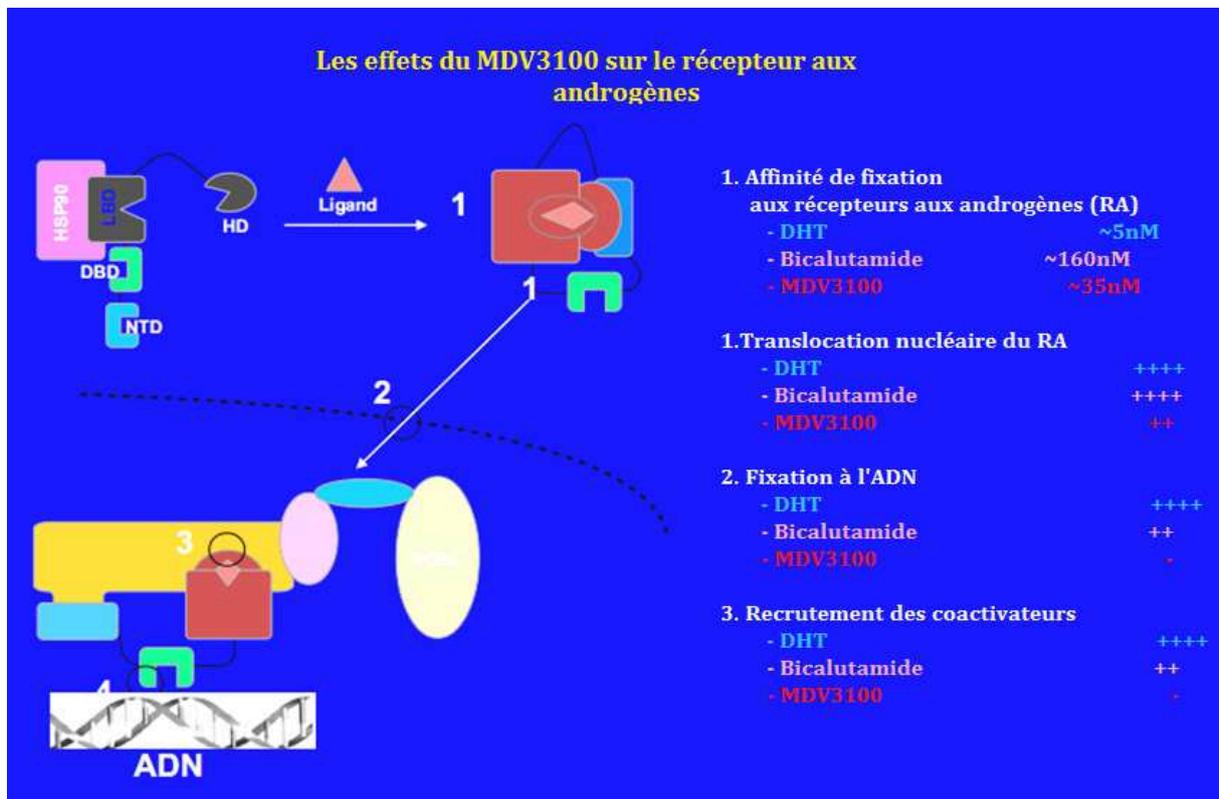


Illustration 35 : Mode d'action du MDV3100 comparé au bicalutamide. (DHT = Dihydrotestostérone)[113]

L'étude de phase I et II sur 140 patients (traités ou non auparavant par chimiothérapie) a permis de déterminer le profil de tolérance, l'innocuité du produit, la pharmacocinétique et la dose maximale tolérée du produit. La demi-vie trouvée est de 7 jours, la concentration maximale du produit est atteinte entre 30 minutes et 4 heures et la dose maximale tolérée a été arrêtée à 240mg. Le MDV3100 est aussi bien accepté : le principal effet indésirable retenu était la fatigue (pour 27% des patients). D'autres ont été relevés comme les nausées (8% des cas), une dyspnée (7% des cas), une anorexie (5% des cas) et des maux de dos (5,7%). Cette molécule a montré des résultats encourageants : après 12 semaines de traitement, le taux de PSA a diminué de 50% chez près de 57% des patients traités contre 36% de placebos (p =0,02).[112]

Suite à ces conclusions, l'étude de phase III a été réalisée sur 1199 patients souffrant d'un cancer de la prostate résistant à la castration et en progression après traitement chimiothérapique par docétaxel. Elle a démarré en septembre 2009 et a été arrêté prématurément en novembre 2011 au vu des résultats. En effet, le MDV3100 a amélioré la survie globale des patients de 4,8mois (18,4 mois pour les patients traités contre 13,6 mois pour les patients sous placebo). Il a également amélioré le temps de survie sans progression du PSA (8,3 mois contre 3 mois) et a permis de diminué le taux de PSA de 50% chez 54% des patients traités contre 1,5% et de 90% chez 25% des patients traités contre 1%.[114]

Suite à ces résultats prometteurs, l'enzalutamide obtient son AMM en juin 2013. Il est recommandé à la posologie de 160 mg soit 4 comprimés en une prise quotidienne. L'enzalutamide est un puissant inducteur enzymatique. Il faudra donc s'assurer de l'efficacité des autres traitements du patient. Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, les bouffées de chaleur, la sécheresse cutanée, la neutropénie, l'hypertension, l'anxiété, les

hallucinations visuelles, des troubles cognitifs. Si ces derniers sont de grade supérieur ou égal à 3, il convient de suspendre le traitement pendant 1 semaine, jusqu'à obtenir un niveau inférieur ou égal à 2. Le traitement sera alors repris soit à même dose soit à dose réduite.

D'autres études sont toujours en cours sur l'enzalutamide, visant notamment à explorer l'utilité de celui-ci chez des patients naïfs de chimiothérapie, ou l'efficacité de celui-ci combiné à d'autres molécules.

7. Conclusions

L'hormonothérapie est un traitement incontournable des formes avancées du cancer de la prostate et fait toujours l'objet de nombreuses recherches, notamment pour des traitements futurs.

B. Chimiothérapie

Le cancer de la prostate fut longtemps considéré comme un cancer chimio-résistant. En effet, plusieurs études dans les années 1980 furent réalisées et conclurent toutes sur le fait que la chimiothérapie n'apportait pas de bénéfice en termes de survie et de qualité de vie. Il fallut attendre les progrès dans le domaine de l'imagerie médicale et de la biologie pour qu'une étude canadienne démontre le bénéfice palliatif de la mitoxantrone associé à la prednisone en 1996. Depuis, la chimiothérapie a une place reconnue dans la prise en charge des cancers de la prostate résistants à la castration, le docétaxel étant actuellement le traitement de référence. [115]

1. Place de la chimiothérapie dans le cancer de la prostate

Actuellement, la chimiothérapie est prescrite en cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. L'étude GETUG 15 a étudié l'intérêt d'ajouter le docétaxel à la castration chimique chez des patients hormonosensibles et a conclu qu'il n'y avait pas de bénéfice en terme de survie par rapport à l'hormonothérapie seule. Il n'y a donc pas d'indication à la chimiothérapie avant la résistance à la castration.[116] L'AFU recommande avant l'instauration d'une chimiothérapie, de vérifier le taux de testostéronémie (qui doit être inférieur à 0,5ng/ml) ainsi que l'absence de syndrome de retrait des anti-androgènes. Il convient également de disposer d'au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure, le taux de PSA devant dépasser 5ng/ml. Le moment idéal pour démarrer une chimiothérapie reste controversé. S'il est indiscutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débuter précocement chez les patients asymptomatiques. Cette indication est à discuter au cas par cas. Chez les patients non métastatiques, la chimiothérapie n'est pas indiquée en dehors des essais thérapeutiques. [85]

1. Mitoxantrone – Novantrone®

La mitoxantrone est un antinéoplasique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. Elle agit en s'intercalant entre les brins d'ADN et perturbe ainsi sa réplication ou sa transcription. Historiquement, ce fut la première chimiothérapie ayant montré un intérêt sur le cancer de la prostate métastatique. En 1996, une étude canadienne rapporte son effet bénéfique sur les douleurs et la qualité de vie des patients mais elle conclue aussi qu'il n'y a pas d'amélioration de la survie globale. En 1999, ces résultats sont confirmés par une étude menée par Kantoff. Le traitement mitoxantrone et prednisone est alors la chimiothérapie de

référence pour le cancer de la prostate. Mais dès 2004, elle est détrônée par le docétaxel qui démontre sa supériorité sur la survie des patients. [115]

2. Docétaxel – Taxotere®

Le docétaxel est une molécule issue de l'if et fait partie du groupe des taxanes. Il agit au niveau des microtubules cellulaires. Ces derniers sont des fibres constitutives du cytosquelette ayant de nombreuses fonctions dans la physiologie de la cellule et notamment lors de la mitose. Ils sont impliqués dans la formation de la plaque équatoriale et le déplacement polaire des chromosomes. Le docétaxel se lie aux β -tubulines incorporées dans les microtubules et empêchent leur désassemblage. La cellule est ainsi bloquée en phase G2/M et meurt par apoptose. Le docétaxel agirait également en inhibant la protéine bcl-2 (protéine anti-apoptotique surexprimée dans les cellules du cancer de la prostate résistant à la castration) en la phosphorylant favorisant ainsi l'apoptose de la cellule. [119]

L'étude TAX 327 publiée en 2004 a conclu que le docétaxel prescrit à une dose de 75mg/m² chez un patient résistant à la castration améliorait la survie de 2,4 mois par rapport au traitement par mitoxantrone. Cette étude a été réalisée de mars 2000 à juin 2002 sur 1006 hommes. Elle a comparé l'efficacité du traitement par mitoxantrone (12mg/m²) à celui du docétaxel (75mg/m²) prescrit toutes les trois semaines et au docétaxel (30mg/m²) hebdomadaire. Chaque chimiothérapie était associée à de la prednisone, prescrite à 5mg deux fois par jour. Une amélioration dans le score de la douleur et dans le score de la qualité de vie a aussi été mesurée dans le bras docétaxel toutes les 3 semaines et une diminution du PSA d'au moins 50% a été statistiquement plus fréquente dans ce groupe (45-48%) par rapport à la mitoxantrone (32%). Ces résultats (confirmés par une mise à jour de l'étude en 2008) ont conduit à une AMM du docétaxel en Europe et aux Etats unis et ont établi le docétaxel comme traitement de référence du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. [115][117][118] Il peut également être proposé en traitement de seconde ligne de chimiothérapie chez des patients ayant eu une bonne réponse initiale. [85]

Le docétaxel est prescrit à la dose de 75mg/m² toutes les 3 semaines en une perfusion intraveineuse d'une heure environ associé à une prise continue de 10mg/jour de prednisone ou prednisolone. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance hépatocellulaire et de neutropénie (<1500/ mm³). L'effet indésirable le plus contraignant est la neutropénie qui survient dans 41% des cas mais elle n'est fébrile que dans moins de 3% des cas. La surveillance de la numération des formules sanguines est importante car si les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1500/mm³ ou si les plaquettes sont inférieures à 100 000 / mm³, la séance doit être reportée. En cas de neutropénie, des facteurs de croissance de la lignée blanche ou G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) peuvent être proposés préventivement lors de cures suivantes. Ils permettent ainsi de diminuer la durée des neutropénies chez les patients. En France, trois spécialités sont disponibles : le filgratim ou Neupogen®, le lenograstim ou Granocyte® et le pegfilgrastim ou Neulasta®. Les deux premières spécialités sont administrées 24h après la cure et pendant 7 à 15 jours. Le pegfilgrastim possède la même capacité de stimulation des cellules granulopoïétiques, mais une dose unique est administrée. Car grâce à cette forme pegylée du filgrastim, le produit est éliminé très lentement par les reins. Ces produits sont bien tolérés, les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs osseuses.

L'arrêt définitif de la chimiothérapie par docétaxel peut être imposé lors des réactions d'hypersensibilité sévères (rash, bronchospasme, hypotension voire choc anaphylactique). Celles-ci sont exceptionnelles, de l'ordre de 0,6% des cas. D'autres réactions en particulier au niveau cutané peuvent apparaître dans les jours qui suivent. La rétention hydro-sodée est assez couramment observée, elle est réversible à l'arrêt du traitement et est facilement accessible aux thérapeutiques usuelles (restriction hydrique, diurétique). La survenue d'une neuropathie sensitive modérée de type dysesthésie, paresthésie apparaît dans 30% des cas et peut atteindre les fibres motrices dans 7% des cas. En cas de symptômes sévères, la diminution des doses s'impose. Les autres effets indésirables constatés sont : l'alopecie (65%), nausées (41 %), diarrhées (31 %), dystrophie unguéale (25 %), stomatites (20 %), vomissements (17 %), anorexie (16 %), myalgies (15 %), desquamation (6 %) etc. [89] [119]

3. Estramustine – Estracyt®

Comme nous l'avons vu précédemment, l'estrामustine est une molécule originale par son mécanisme d'action. En effet, celle-ci a des effets antinéoplasiques en interférant avec les microtubules et des effets anti-gonadotropes par la libération d'estradiol après métabolisation. Elle a également la particularité d'inhiber la fonction d'efflux de la glycoprotéine P transmembranaire qui est responsable de multirésistance vis-à-vis de certains anti-cancéreux.

C'est pour cette raison que l'utilisation de l'estrामustine a été envisagée en association avec d'autres chimiothérapies. De nombreuses études ont fait état de la supériorité de ces associations par rapport à la chimiothérapie seule. L'estrामustine associé au docétaxel, a été comparé au docétaxel seul, à l'association mitoxantrone et prednisone et à l'association vinorelbine et docétaxel. Ces études ont toutes conclu en faveur de l'association docétaxel estrामustine du fait d'une meilleure réponse du PSA et d'un meilleur taux de survie.[120] Cette association peut également être envisagée comme seconde ligne de traitement pour des patients ne répondant pas ou de manière insuffisante au docétaxel seul. Une étude sur 27 patients non répondeurs au docétaxel seul, a montré que 52% des patients traités en seconde ligne par cette association avait vu leur PSA diminué d'au moins 50%. [121] Malgré ces faibles effets sur le taux de PSA, l'estrामustine en monothérapie peut aussi être envisagée car elle a des effets non négligeables sur les symptômes douloureux du patient, avec des réponses cliniquement significatives dans 14 à 48 % des cas en ce qui concerne la réduction de la douleur. [120]

L'estrामustine est prescrite initialement à la dose de 280mg deux fois par jour. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée à 840mg par jour en deux ou trois prises sans dépasser 15mg/kg. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau à distance des repas (soit une heure avant ou deux après les repas). [89]

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et vomissements. Des effets endocriniens (gynécomastie) peuvent apparaître et l'hépatotoxicité est considérée comme rare et réversible à l'arrêt du traitement. Les effets les plus redoutés avec l'estrामustine sont les événements thromboemboliques qui viennent s'ajouter à ceux du docétaxel dans un contexte de maladie avancée où le risque thromboembolique est également augmenté. Ce risque doit être pris en compte et il convient d'évaluer les facteurs de risque du patient avant d'envisager cette association. Un traitement prophylactique peut être administré aux patients. Actuellement ce sont les héparines de bas poids moléculaires qui sont recommandées ayant montré une meilleure efficacité par rapport aux AVK. [89] [120]

4. Cabazitaxel – Jevtana®

Depuis mars 2011, une nouvelle chimiothérapie dérivée des taxanes a reçu son AMM comme traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docétaxel. Il s'agit du cabazitaxel ou Jevtana® qui offre ainsi une alternative thérapeutique en possédant une activité anti-tumorale sur des cellules résistantes au docétaxel. [122]

Une étude de phase III randomisée en ouvert a été menée chez 755 patients résistants à la castration ayant précédemment reçu un traitement hormonal et dont la maladie a progressé pendant ou après le traitement à base de docétaxel. Les patients ont été répartis en deux groupes : le groupe n°1 a été traité par 12mg/m² de mitoxantrone en intraveineux sur 15 à 30 minutes toutes les 3 semaines et le groupe n°2 a été traité par 25mg/m² de cabazitaxel sur 1 heure toutes les 3 semaines associé chacun à 10 mg de prednisone. Le suivi médian a été de 12,8 mois. Les résultats étaient en faveur du cabazitaxel en termes de survie globale avec une amélioration de 2,4 mois. La survie sans progression ayant été meilleure dans le groupe cabazitaxel (2,8mois contre 1,4mois). En revanche, la tolérance était moins bonne dans le groupe cabazitaxel. Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été plus nombreux (18,3% contre 8,4%), ainsi que les événements indésirables de grade ≥ 3 (57,4 % versus 39,4 %) dont les neutropénies (21,3 % versus 7 %), la diarrhée (6,2 % versus 0,3 %) et l'asthénie (4,6 % versus 2,4 %). Etant le premier traitement qui prolonge la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après un traitement par docétaxel, la commission de transparence de l'HAS a conclu en un service médical rendu important pour le Jevtana®. Il est donc actuellement préconisé en seconde ligne après progression de la maladie pendant ou après traitement par docétaxel. [123]

Sa posologie actuellement recommandée est de 25mg/m² administrée par perfusion d'une heure toutes les 3 semaines en association à 10mg par jour de prednisone ou prednisolone par voie orale pendant tout le traitement. Une prémédication préventive des réactions d'hypersensibilité doit être effectuée au moins 30 minutes avant la perfusion de cabazitaxel. Celle-ci doit être composée d'un antihistaminique (dexchlorphéniramine 5 mg ou équivalent), d'un corticostéroïde (dexaméthasone 8mg ou équivalent), d'un antagoniste H2 (ranitidine ou équivalent). Une prophylaxie antiémétique est également recommandée. Les contre-indications au Jevtana® sont l'hypersensibilité au cabazitaxel, aux autres taxanes ou à l'un de leurs excipients et l'insuffisance hépatocellulaire. Les effets indésirables du cabazitaxel sont nombreux. Les plus fréquents sont la neutropénie, l'anémie, la leucopénie, la thrombopénie, les troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements) et la fatigue. Dans certains cas, il est nécessaire de diminuer la dose à 20mg/m² notamment lors de diarrhée de grade supérieure ou égale à 3 ou de neuropathie périphérique de grade supérieure ou égale à 2. Au vu du nombre d'événements indésirables qu'engendre le cabazitaxel à la dose de 25mg/m², une étude (EFC11785) est en cours pour comparer l'efficacité d'une dose de 20mg/m² et 25mg/m² en terme de survie globale. [124]

5. Conclusions

Depuis la découverte des effets bénéfiques de la mitoxantrone dans le cancer de la prostate, la chimiothérapie a trouvé sa place dans la stratégie thérapeutique de celui-ci. De nombreuses recherches ont permis d'établir le docétaxel comme traitement de référence du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et de proposer d'autres molécules pour le

traitement de seconde ligne. Des recherches sont toujours en cours afin de proposer de nouveaux protocoles ou de nouveaux traitements avec des cibles différentes. La chronologie des traitements entre hormonothérapie et chimiothérapie est également en cours de réflexion.

C. Immunothérapie active : Sipuleucel-T ou Provenge®

Le sipuleucel-T ou Provenge est le premier vaccin thérapeutique dans le cancer de la prostate. Il a été autorisé en 2010 par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis suite aux résultats d'une étude de phase III mettant en évidence un gain de survie pour les patients traités.

Son mécanisme d'action repose sur l'éducation des cellules immunitaires du patient contre le cancer de la prostate. Pour cela, le patient subit tout d'abord une leucaphérèse afin d'extraire des globules blancs. Ce sont les cellules dendritiques immatures qui sont intéressantes. Celles-ci sont activées ex vivo dans le laboratoire du fabricant par des protéines résultant de la fusion des phosphatases acides prostatiques (PAP) et un facteur de croissance de la lignée granulocytaire et monocyttaire (GM-CSF). Les PAP sont exprimées par 95% des cellules tumorales. Les cellules dendritiques activées sont ensuite réinjectées au patient. Elles présentent les PAP-GM-CSF via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux lymphocytes T du patient, ce qui va entraîner une cascade de réactions du système immunitaire contre les cellules tumorales exprimant les PAP. [125]

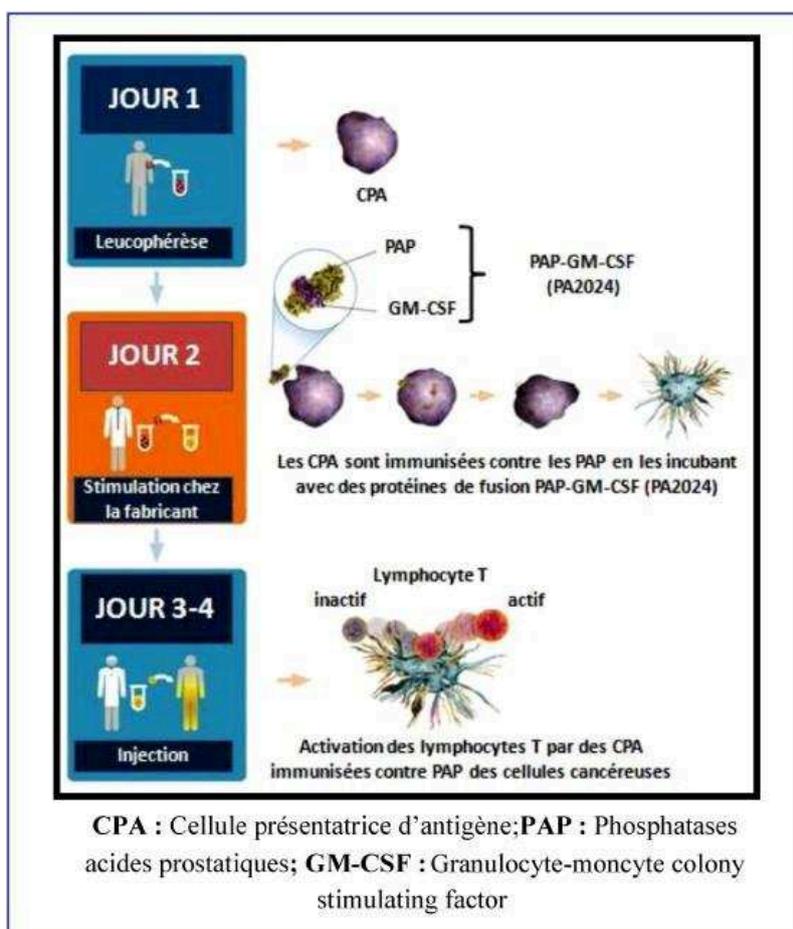


Illustration 36 : Principe du traitement par le Sipuleucel-T. CPA : cellule présentatrice d'antigène ; PAP : phosphatases acides prostatiques ; GM-CSF : granulocyte-monocyte colony stimulating factor.

Le traitement s'effectue en trois injections, chacune espacée de 15 jours. Il est indiqué pour des patients peu ou asymptomatiques avec un cancer de la prostate résistant à la castration et est relativement bien supporté. Les principaux effets secondaires sont la fatigue, un syndrome pseudo-grippal (que l'on peut prévenir en l'associant à une injection de paracétamol et à un antihistaminique), des céphalées, des arthralgies, des nausées et des vomissements. L'utilisation de chimiothérapie concomitante est contre indiquée et les corticoïdes doivent être utilisés avec modération afin de ne pas atténuer les effets de l'immunothérapie. [126]

Les études de phase III ont toutes mis en évidence une amélioration de la survie des patients traités par sipuleucel-T. La première réalisée sur 225 patients (147 patients traités par trois injections espacées de 2 semaines et 78 sous placebo) a montré une réduction de 33% du risque de décès et la seconde réalisée sur 127 patients (82 sous sipuleucel-T et 45 sous placebo) a également montré une amélioration de la survie globale de 4,5mois (25,9 mois contre 21,4).[127][128] L'étude IMPACT qui était un essai randomisé en double aveugle est venue confirmer tout cela. Elle a été réalisée sur 512 patients (porteurs d'un cancer prostatique résistant à la castration peu ou asymptomatiques) répartis en deux groupes : 341 patients ont reçu une injection de sipuleucel-T toutes les deux semaines pour un total de trois injection et 171 patients ont reçu un placebo. Cette étude a montré une amélioration de la survie de 4,1mois (25,8mois de survie pour les patients traités contre 21,7).[129]

Le sipuleucel-T est une innovation dans le cancer de la prostate de par son mécanisme d'action. C'est la première immunothérapie dans cette pathologie. Ce qui encourage les recherches vers d'autres agents immunothérapeutiques. Sa place reste malgré tout à définir par rapport aux autres thérapeutiques existantes. Des essais sont en cours en néoadjuvant avant la prostatectomie radicale. Son coût risque d'être un frein à sa prescription, l'ensemble des injections coutant 93 000 dollars soit un peu plus de 70 000 euros. [126]

D. Prévention de la perte osseuse

Les cellules tumorales du cancer de la prostate sont connues pour métastaser préférentiellement au niveau du tissu osseux. Ces métastases sont à l'origine de complications qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel et vital du patient. Il est donc important de les traiter afin de limiter l'atteinte osseuse.

1. Physiopathologie des métastases osseuses

Les cellules métastatiques du cancer de la prostate seraient de nature mixte car elles influent sur le remodelage osseux à deux niveaux : sur l'activité ostéoblastique et l'activité ostéoclastique. D'un côté, elles produisent des facteurs ostéoclastogéniques et sécrètent le peptide PTHrP qui augmente la production de RANK ligand par les ostéoblastes. Ce dernier se fixe sur un récepteur RANK à la surface des précurseurs ostéoclastiques et induit une cascade de signalisation aboutissant à l'activation, la différenciation, la survie et l'acquisition par l'ostéoclaste de ses propriétés fonctionnelles. De l'autre, elles sécrètent une quantité importante d'OPG, qui est un récepteur soluble capable de se lier à RANK ligand et d'inhiber ainsi l'activation des ostéoclastes, et produisent des facteurs biologiques (endothélines 1, facteurs de croissance) qui vont stimuler la différenciation et la prolifération des ostéoblastes. Ce qui conduit à une production excessive et désorganisée d'os indépendamment des zones et de la quantité de matière minérale et organique osseuse.

Ainsi, à la surface de l'os, se trouvent des zones de densité osseuse élevée correspondant à des lésions ostéocondensantes, et juxtaposées à elles des lacunes, qui sont des lésions ostéolytiques. [130][131]

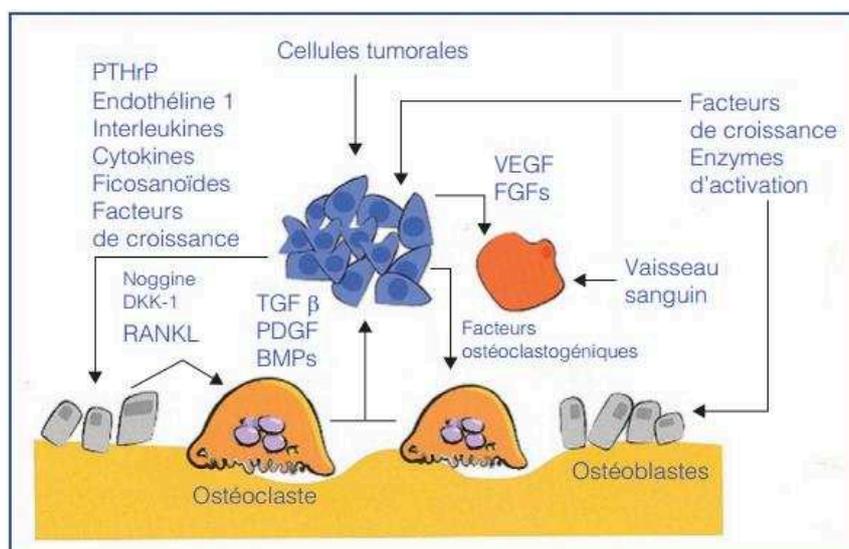


Illustration 37 : Influence des cellules tumorales sur le remodelage osseux

2. Acide Zolédronique – Zometa®

En 2002, l'étude de Saad et al démontre l'intérêt de l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses chez les patients en échappement hormonal.

Dans cette étude, 643 patients présentant un cancer de prostate hormonoréfractaire avec métastases osseuses peu ou pas symptomatiques ont reçu soit une dose de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 semaines soit une dose de 8 mg diminuée par la suite à 4 mg toutes les 3 semaines soit une dose de placebo toutes les 3 semaines pendant 15 mois. Une diminution significative des événements osseux a pu être mise en évidence pour le groupe ayant reçu 4 mg d'acide zolédronique par rapport à celui ayant reçu le placebo (les taux d'incidents osseux étaient respectivement de 33,2% et 44,2%). Le délai médian avant le premier événement squelettique n'a pas été atteint pour le groupe ayant reçu 4 mg d'acide zolédronique alors que pour les patients ayant reçu le placebo, il était de 321 jours. La douleur ressentie par les patients ainsi que la quantité d'analgésiques utilisés était plus importante dans le groupe « placebo » que dans le groupe « acide zolédronique ». [132] Ainsi ces résultats ont fait de l'acide zolédronique un traitement de choix pour les patients présentant un cancer prostatique hormonoréfractaire avec métastases osseuses et ont permis d'établir la dose de 4 mg comme posologie de référence, du fait d'une augmentation de la toxicité rénale à 8 mg, sans bénéfice démontré.

L'acide zolédronique est un biphosphonate de troisième génération. Il s'accumule dans la matrice osseuse minéralisée et inhibe la résorption ostéoclastique, la formation et le recrutement des ostéoclastes. Cette activité résulte de sa forte affinité pour l'os minéralisé mais le mécanisme moléculaire précis n'est pas encore élucidé. [133]

L'acide zolédronique est généralement administré en une perfusion de 100mL d'au moins 15 minutes. Chez les patients dont la clairance rénale est diminuée, les doses devront être ajustées selon le schéma suivant :

Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée de Zometa® (en acide zolédronique)
>60	4,0 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

Illustration 38 : *Adaptation posologique de l'acide zolédronique chez l'insuffisant rénal.*

L'administration du Zometa® peut être suivie d'une réaction aiguë dans les 3 jours. Il s'agit d'un syndrome pseudo-grippal caractérisé par des douleurs osseuses, de la fièvre, de la fatigue, des arthralgies, des myalgies et des frissons. Il se résout en quelques jours et peut être traité par paracétamol. Les risques importants avec le Zométa® sont :

- L'atteinte rénale (c'est pour cette raison que la clairance de la créatinine et l'hydratation du patient doivent être surveillées)
- L'ostéonécrose de la mâchoire (un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être fait avant l'instauration du traitement et une chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée devra être évitée au cours du traitement. Une surveillance biannuelle est nécessaire.)
- Fibrillation auriculaire
- L'hypocalcémie, les patients devront recevoir, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.
- Les effets indésirables oculaires (conjonctivites, sclérite, inflammation orbitale)

Malgré ces effets indésirables, la tolérance est habituellement bonne et l'acide zolédronique a pu trouver sa place dans le traitement des complications osseuses en diminuant notamment les douleurs liées aux métastases dans le cancer de la prostate résistant à la castration. [85] [89]

3. Denosumab – Prolia® ou Xgeva®

La découverte du système RANK/RANK ligand/OPG a permis de mieux comprendre les relations entre les cellules tumorales et les cellules du remodelage osseux et de concevoir de nouvelles molécules ciblant spécifiquement ces mécanismes. Le dénosumab est le premier anticorps monoclonal humain ayant pour cible le RANK ligand. Il se lie à lui avec une affinité et une spécificité élevées, bloquant de ce fait l'interaction RANK-RANK ligand et réduisant le nombre et la fonction des ostéoclastes. Il diminue ainsi la résorption osseuse. [89][134]

L'étude publiée par Fizazi a comparé l'efficacité du dénosumab à 120 mg toutes les 4 semaines à l'acide zolédronique toutes les 4 semaines pendant respectivement 12,2 mois et 11,2 mois chez 1901 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration. Le Dénosumab a montré sa supériorité en termes de délai médian avant le premier événement squelettique (20,7 mois contre 17,1mois). Il retarde donc l'apparition des complications osseuses. L'incidence des événements indésirables était similaire dans les deux bras mais l'hypocalcémie était plus fréquente pour le dénosumab. [135]

Le dénosumab est commercialisé sous deux formes :

- Prolia®, où il est dosé à 60 mg et est indiqué dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. Cette spécialité n'est pas remboursée en raison de

la difficulté à évaluer son intérêt par rapport aux bisphosphonates dans cette indication. En effet, aucune étude comparative ou mettant en évidence un effet préventif des fractures du col fémoral n'a été publiée à ce jour.

- Xgeva®, où il est dosé à 120 mg et est indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. Cette spécialité a obtenu le remboursement.

L'injection de dénosumab se fait par voie sous cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras, sous la responsabilité d'un professionnel de santé (infirmier, médecin). Il est conseillé d'attendre que le flacon soit à température ambiante avant de procéder à une injection lente.

Le dénosumab ne doit pas être injecté à une personne atteinte d'hypocalcémie sévère non traitée ou en cas d'hypersensibilité à l'un des composants. Il est également contre-indiqué d'administrer des bisphosphonates en parallèle du dénosumab.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la diarrhée et la dyspnée. On constate souvent également : une hyperhidrose, une hypophosphatémie et une hypocalcémie (qui est prévenu par la supplémentation quotidiennement du patient par 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D (sauf en cas d'hypercalcémie)). L'ostéonécrose est également observée. Comme avec l'acide zolédronique, il est important de réaliser un examen dentaire et des soins préventifs avant l'instauration du traitement et de maintenir une bonne hygiène buccodentaire tout au long du traitement. Des infections cutanées pouvant nécessiter une hospitalisation sont peu fréquentes mais possibles. Il s'agit souvent de cellulites et les patients doivent consulter un médecin rapidement en cas de symptômes significatifs : œdème, rougeur, chaleur et douleur autour d'une plaie minime. [89][134][135]

Le dénosumab est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique utilisée pour prévenir les complications des métastases osseuses. Avec un profil de tolérance similaire à l'acide zolédronique et une meilleure efficacité, il constitue une alternative aux bisphosphonates.

4. Alpharadin

L'alpharadin ou Radium 223 dichlorure est un traitement radiopharmaceutique qui cible les métastases osseuses. En effet, cet élément est un calcium mimétique. Il est absorbé par les ostéoblastes et émet un rayonnement alpha qui entraîne une cassure double brin de l'ADN des cellules cancéreuses. La nature peu pénétrante des rayonnements alpha permet de préserver les tissus sains environnants notamment la moelle osseuse. [136][137]

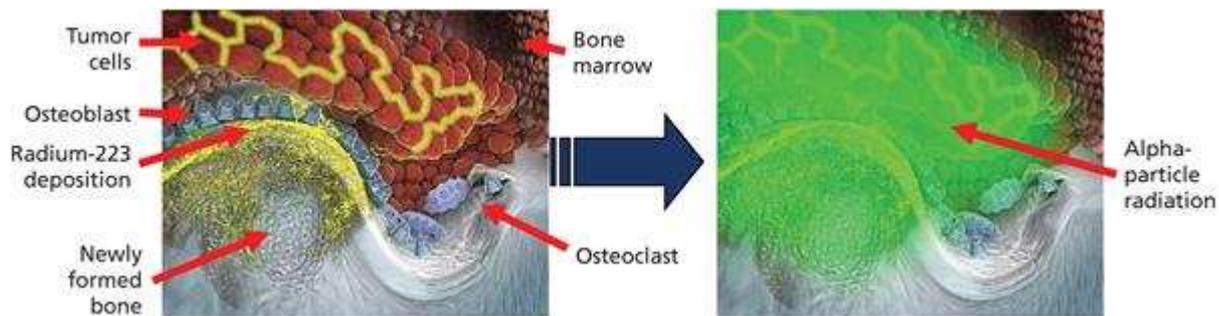


Illustration 39 : Destruction des cellules tumorales grâce aux rayonnements alpha du Radium-223

L'alpharadin a démontré son efficacité dans les essais cliniques notamment dans l'étude de phase II sur 100 patients répartis en plusieurs groupes recevant 5, 25, 50 ou 100 kBq/kg. Cette étude a permis de noter une réduction dose dépendante des douleurs et de la consommation d'antalgiques. A la huitième semaine à la dose de 50 kBq/kg la diminution des douleurs étaient de 56%. [138]

L'étude ALSYMPCA de phase III a porté sur 922 patients porteurs d'un cancer de prostate résistant à la castration avec au moins deux métastases osseuses. Les patients furent répartis en deux groupes : un de 615 patients traités par 6 injections d'alpharadin (50kBq/kg) à 4 semaines d'intervalle et un de 307 patients traités par un placebo. Une analyse intermédiaire de cette étude a mis en évidence une amélioration de la survie des patients ayant reçu des injections d'alpharadin (14 mois contre 11,2 mois dans le groupe placebo) et un profil de tolérance favorable avec une faible incidence de myélosuppression.[139] Les effets indésirables principalement rapportés (fréquence supérieure ou égale à 10%) sont des nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, œdème périphérique. [139]

Ces résultats encourageants ont permis l'obtention d'AMM de l'alpharadin aux Etats Unis en mai 2013 et offre de nouvelles perspectives de prise en charge du cancer de la prostate. On peut imaginer qu'il soit, par exemple, combiné avec d'autres traitements.

XII. Conclusions

La prise en charge du cancer de la prostate dépend du stade de la maladie et de l'état de santé général du patient. Pour les stades précoces de la maladie, ceux sont des techniques comme la curiethérapie qui montre un grand intérêt. Elle offre une alternative à la prostatectomie qui reste le traitement de référence. D'autres options sont en cours d'évaluation comme la cryothérapie et les ultrasons focalisés à haute intensité.

Pour les stades localement avancés et métastatiques, on envisage les traitements médicamenteux. L'hormonothérapie permet de diminuer la testostéronémie du patient et d'ainsi freiner l'évolution de la maladie. De nouvelles molécules ont récemment été découvertes : l'abiratéronne et l'enzalutamide. Elles permettent de nouvelles possibilités de traitement pour les patients résistants aux autres thérapeutiques. La chimiothérapie qui a longtemps été mise de côté pour sa faible efficacité a trouvé sa place grâce au docétaxel en 2004. Depuis le cabazitaxel est venu compléter la liste. Des traitements innovants comme le Sipuleucel-T qui éduque le système immunitaire du patient à lutter contre les cellules cancéreuses a vu le jour.

Pour les métastases osseuses, l'acide zolédronique, le dénosumab et l'alpharadin permettent la prévention de complications osseuses et de diminuer les douleurs du patient. Ainsi tout cet arsenal contribue à prolonger la vie des patients métastatiques et améliorer leur qualité de vie.

Les traitements du cancer de la prostate sont en constante évolution : des recherches sont toujours en cours afin de trouver de nouveaux traitements toujours plus ciblés et efficaces. Des études ont trouvé certaines protéines qui suivent l'évolution du cancer comme TRPM8, NAALADL2 ou SPINK1. En analysant leur rôle sur la prolifération des cellules prostatiques, les chercheurs espèrent identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Notre rôle, en tant que pharmacien d'officine, se place à différents niveaux dans cette thérapeutique. Nous sommes tous les jours confrontés à des patients atteints de cancer. Nous sommes présents au moment du diagnostic, de la chirurgie, de la radiothérapie, de la chimiothérapie et parfois à la fin de la vie du patient.

Nous sommes, évidemment, garants de la bonne délivrance des médicaments : nous devons vérifier la validité de la prescription, s'assurer qu'il n'y ait pas de contre-indication, expliquer le plan de posologie et les éventuels effets indésirables du traitement, s'assurer de la bonne compréhension des informations données.

Interlocuteur privilégié, nous accompagnons le patient durant toute la maladie et répondons à ses différentes inquiétudes par rapport aux examens, aux traitements. Nous lui prodiguons des conseils pour améliorer sa qualité de vie, notamment en prévenant et gérant les effets secondaires et le stress lié à la maladie. Nous connaissons aussi bien souvent la famille du malade. Nous avons un rôle à joué également auprès d'eux. Nous devons les soutenir et les aider à accompagner au mieux le malade.

Nous devons aussi nous tenir informer des différentes actualités thérapeutiques pour continuer à être légitime et compétent.

XIII. Annexes

Annexe n°1 : Ordonnance type prescrite avant les biopsies prostatiques



**SERVICE D'UROLOGIE
ANDROLOGIE
CANCEROLOGIE**

Docteur N. BLOIS
Chef de Service
Membre de l'Association Française
d'Urologie

Docteur F. PECOUX
Praticien hospitalier
Membre de l'Association Française
d'Urologie

Docteur A. BROUCQSAULT
Assistant spécialisé en Urologie

Service de Consultation et
d'Exploration Urologique (3^{ème}
étage)

Secrétariat : 03.20.99.31.79
Poste infirmières : 03.20.99.31.77
Fax : 03.20.99.32.98

Service d'Hospitalisation (1^{er}
étage)

Secrétariat : 03.20.99.32.86
Poste infirmières : 3548
Fax : 03.20.99.30.53

Roubaix, le 16.11.12

Monsieur, [redacted]
[redacted]

**Ordonnance de médicaments avant biopsies de prostate
A acheter en pharmacie**

EDUCTYL suppositoires : 1 suppositoire la veille au soir et le matin de votre examen vers 11 heures.

OFLOCET : 2 cps à prendre à 13 heures le jour des biopsies.

Pharmacie [redacted]
C [redacted]
[redacted] 59173 CROIX
[redacted]

Docteur

Broucqsaault

Centre Hospitalier de Roubaix
N° RPPS 132 070 01
Dr Antoine BROUCQSAULT
Service d'Urologie
Avt 12 n° RPPS 132 070 01

Annexe n°2 : Tableau des caractéristiques des différentes formes d'agonistes de LHRH

Molécules	Princeps	Mode d'administration	Posologie	Forme galénique
Buséreléline	BIGONIST 6,3 mg implant inj SC	Sous cutanée	Une injection tous les 2 mois	Implant où buséreléline est dispersé dans une matrice biodégradable de copolymère lactoglycolique.
	SUPREFACT 1 mg/ml sol inj SC	Sous cutanée	500 µg 3 fois par jour pendant 7 jours puis relais avec voie nasale	Solution injectable à libération immédiate
	SUPREFACT 100 µg (1 mg/ml) sol nasal	Voie nasale	2 pulvérisations dans chaque narine 3 fois par jour	Solution nasale
Goséreléline	ZOLADEX 10,8 mg implant inj SC	Sous cutanée	Un implant tous les 3 mois	Implant où goséreléline est dispersé dans une matrice biodégradable de copolymère lactoglycolique.
	ZOLADEX 3,6 mg implant inj en seringue préremplie SC	Sous cutanée	Un implant tous les 28 jours	Implant où goséreléline est dispersé dans une matrice biodégradable de copolymère lactoglycolique.
Leuproréline	ELIGARD 22,5 mg pdre/solv p sol inj	Sous cutanée	Une injection tous les 3 mois	Leuproréline dispersé dans un système de délivrance polymérique constitué d'un copolymère biodégradable de D, L-lactide coglycolide dissout dans un solvant biocompatible N-méthylpyrrolidone

ELIGARD 45 mg pdre/solv p sol inj	Sous cutanée	Une injection tous les 6 mois	Leuproréline dispersé dans une système de délivrance polymérique constitué d'un copolymère biodégradable de D, L-lactide coglycolide dissout dans un solvant biocompatible N- méthylpyrrolidone
ELIGARD 7,5 mg pdre/solv p sol inj	Sous cutanée	Une injection par mois	Leuproréline dispersé dans une système de délivrance polymérique constitué d'un copolymère biodégradable de D, L-lactide coglycolide dissout dans un solvant biocompatible N- méthylpyrrolidone
ENANTONE LP 11,25 mg μsphèr/sol LP p us parentér IM/SC	Sous cutanée OU Intramusculaire	Une injection tous les 3 mois	Microsphères d'acétate de leuproréline combiné à un copolymère biodégradable d'acide polylactique le tout incorporé dans un solvant
ENANTONE LP 3,75 mg pdre/solv p susp inj LP IM/SC	Sous cutanée	Une injection toutes les 4 semaines	Microsphères composées de leuproréline et d'un copolymère d'acide lactique et glycolique le tout incorporé dans un solvant
ENANTONE LP 30 mg pdre/solv p susp inj	Sous cutanée	Une injection tous les 6 mois (26 semaines)	Microsphères d'acétate de leuproréline combiné à un copolymère biodégradable d'acide polylactique le

				tout incorporé dans un solvant
Triptoréline	DECAPEPTYL 0,1 mg pdre/solv p sol inj SC	Sous cutanée	Une injection par jour de j1 à J7 avant de prendre le relais par la forme à libération prolongée	Solution injectable à libération immédiate
	DECAPEPTYL LP 11,25 mg pdre/solv p susp inj LP IM	Intramusculaire	Une injection tous les 3 mois	Microsphères composées de leuproréline et d'un copolymère de D, L-lactide coglycolide le tout incorporé dans un solvant
	DECAPEPTYL LP 22,5 mg pdre/solv p susp inj LP	Intramusculaire	Une injection tous les 6 mois (24 semaines)	Microsphères composées de leuproréline et d'un copolymère de D, L-lactide coglycolide le tout incorporé dans un solvant
	DECAPEPTYL LP 3 mg pdre/solv p susp inj LP IM	Intramusculaire	Une injection tous les 28 jours	Microsphères composées de leuproréline et d'un copolymère de D, L-lactide coglycolide le tout incorporé dans un solvant
	GONAPEPTYL 3,75 mg pdre/solv p susp inj LP en seringue préremplie	Sous cutanée OU Intramusculaire	Une injection tous les 28 jours	Microsphères composées de leuproréline et d'un copolymère de D, L-lactide coglycolide le tout incorporé dans un solvant

Annexe n°3 : Exemple de médicaments métabolisés par le CYP2D6

Neuroleptiques	Antidépresseurs	Antiarythmiques	Analgésiques	Autres
<ul style="list-style-type: none"> ● chlorpromazine (Chlorazin[®]) ● clonazépam (Rivotril[®]) ● clozapine (Leponex[®]) ● halopéridol (Haldol[®]) ● lévomépromazine (Nozinan[®]) ● olanzapine (Zyprexa[®]) ● perphénazine (Trilafon[®]) ● prométhazine (Nardyl[®]) ● rispéridone (Risperdal[®]) ● thioridazine (Mellerettes[®]) ● zuclopenthixol (Clopixol[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> ● amitriptyline (Saroten[®], Triptyzol[®]) ● citalopram (Seropram[®]) ● clomipramine (Anafranil[®]) ● escitalopram (Cipralax[®]) ● fluoxétine (Fluctine[®]) ● fluvoxamine (Floxyfral[®]) ● imipramine (Tofranil[®]) ● maprotiline (Ludiomil[®]) ● miansérine (Tolvon[®]) ● mirtazapine (Remeron[®]) ● nortriptyline (Nortril[®]) ● paroxétine (Deroxat[®]) ● sertraline (Zoloft[®]) ● trazadone (Trittico[®]) ● trimipramine (Surmontil[®]) ● venlafaxine (Efexor[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> ● bisoprolol (Concor[®]) ● carvedilol (Dilatrend[®]) ● diltiazem (Dilzem[®]) ● flécaïnide (Tambocor[®]) ● métoprolol (Beloc[®], Loprésor[®]) ● propafénone (Rytmonorm[®]) ● propranolol (Indéral[®]) ● timolol (Timoptic[®], Timisol[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> ● codéine ● dextrométhorphane (Bexine[®]) ● hydrocodone (Dihydrocodéinone[®]) ● méthadone ● oxycodone (Oxycontin[®]) ● tramadol (Tramal[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> ● cinnarizine (Stugeron[®]) ● delavirdine ● flunarizine (Sibelium[®]) ● galantamine (Reminyl[®]) ● indinavir (Crixivan[®]) ● loratidine (Claritine[®]) ● nicergoline (Sermion[®]) ● ritonavir (Norvir[®]) ● simvastatine (Zocor[®]) ● tamoxifène (Kessar[®], Nolvadex[®], Tamec[®]) ● tégaserod (Zelmac[®]) ● toltérodine (Detrusitol[®]) ● zolpidem (Stilnox[®])
			<p>Antinauséieux</p> <ul style="list-style-type: none"> ● dolasétron (Anzemet[®]) ● ondansétron (Zofran[®]) ● tropisétron (Navoban[®]) 	

Issu de C. F. Samer J. A. Desmeules M. F. Rossier D. Hochstrasser P. Dayer, Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrasensible, l'Intermédiaire et le Lent. Revue Médicale Suisse N° -524 publiée le 31/03/2004

XIV. Bibliographie

- [1] Site internet de l’OMS <http://www.who.int/fr/>
- [2] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/20-epidemiologie-du-cancer-de-la-prostate-en-france-metropolitaine-mortalite.html>
- [3] S.Guérin, C. Hill. Cancer epidemiology in France in 2010, comparison with the USA, Bulletin du cancer, janvier 2010
- [4] X. Rébillard, P. Grosclaude, T.Lebret, J.-J. Patard, C. Pfister, P. Richaud, J. Rigaud, L. Salomon, M. Soulié et les membres du CCAFU, Projection de l’incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2010, Elsevier Masson France, 2010
- [5] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/17-epidemiologie-du-cancer-de-la-prostate-en-france-metropolitaine-analyse-par-classe-dage.html>
- [6] Site de d’INSEE : <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/pyramide/pyramide.htm>
- [7] A. Stevens, J.-S. Lowe, B. Young, Anatomie pathologique- Atlas de Wheater, 4ème édition, De Boeck, 2004, pages 78-79
- [8] M. Tubiana, Le cancer, Collections Que sais-je, 2003 pages 47-50
- [9] R. Lacave, C-J Larsen, J. Robert, Cancérologie Fondamentale, John Libbey eurotext, S française du cancer
- [10] JM. Cosset, O. Cussenot, F.Haab, Le cancer de la prostate, Prise en charge de la maladie et de ses séquelles, John Libbey Eurotext, 2007 pages 01-25
- [11] R.Monier Fundamental aspects: mechanisms of carcinogenesis and dose-effect relationship, Comptes Rendus de l’Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie, Volume 323, Issue 7, July 2000, Pages 603–610
- [12] G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot, Prostate Cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology, Elsevier annales d’urologie, 2004
- [13] F. Radvany, Molecular events involved in the metastatic process, Progrès en Urologie, Volume 18, Supplement 7, November 2008, Pages S167–S172
- [14] A. Dana avec la collaboration de B. Martin, W. Owczarczak, B. Noblinski, imagerie de la prostate, Masson, 1994
- [15] M.Gigno, A. Braillon, F-X. Chaine, G. Dubois, Le dépistage du cancer de la prostate : hétérogénéité des recommandations : une exception française ? revue canadienne de santé publique, juin 2007

- [16] Article site Has : La haute autorité de Santé maintient ses recommandations sur le dépistage du cancer de la prostate, juin 2010 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_961215/fr/la-haute-autorite-de-sante-maintient-ses-recommandations-sur-le-depistage-du-cancer-de-la-prostate consulté en octobre 2011
- [17] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹, N. Gaschignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, M. Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F. Staerman¹, A. Villers, M. Soulié et les membres du CCAFU, Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate, Elsevier masson, 2010 S222-S224
- [18] A. Ouzzane, P. Coloby, J-P Mignard, J-P Allegre, M. Soulie, X. Rebillard, L. Salomon, A. Villers, Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques Elsevier masson France, 2010
- [19] M.Sibony, A. Vieillefond : Cancer de la prostate : Le point de vue de l'anatomopathologiste, 2005
- [20] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹, N. Gaschignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, M. Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F. Staerman¹, A. Villers, M. Soulié et les membres du CCAFU, Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate, Elsevier masson, 2010 S217-S218
- [21] A. Villers, P. Pommier, A. Bataillard, B. Fervers, Cancer de la prostate non métastatique, John Libbey Eurotext, 2002
- [22] T. Seisen, M. Rouprêt, d'après les communications d'A.R. Azzouzi, O. Cussenot, F. Rozet. De la surveillance active à la prévention secondaire du cancer de la prostate, Elsevier Masson, Progrès en urologie, 2012, 22, 10-14
- [23] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹, N. Gaschignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, M. Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F. Staerman¹, A. Villers, M. Soulié et les membres du CCAFU, Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate, Elsevier masson, 2010, S225-S227
- [24] J.-A. Long, C. Thuillier, N. Terrier, J.-L. Descotes, J.-J. Rambeaud, Place de la prostatectomie radicale dans le traitement du cancer de la prostate, Médecine Nucléaire, Volume 35, numéro 6 pages 384-389, juin 2011
- [25] N. Brichart, O. Haillet, Curages ganglionnaires dans les cancers de prostate et de vessie : technique et indications, Progrès FMC, 2010, 20, 3, F79-F84
- [26] http://www.uroinfo.ca/brochures_prostate_fr/radicalProstatectomy_fr.html consulté en janvier 2012
- [27] <http://www.cancer-de-la-prostate.fr/comprendre-cancer-prostate/prostatectomie-radicale-technique-operatoire.html> consulté en janvier 2012

- [28] Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Sep 15;96(18):1358-67.
- [29] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1708-17.
- [30] Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. ; Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003 Feb;169(2):517-23.
- [31] J-P Gérard, J Thariat, P Giraud, J-M Cosset. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bulletin du Cancer.* Volume 97, Numéro 7, 743-51, juillet 2010, Synthèse
- [32] http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/g08_rt03.php
- [33] La société française de radiothérapie oncologique avec la participation de la société française de physique médicale, de l'autorité de sûreté nucléaire, de la haute autorité de santé et de l'institut national du cancer. Rapport des procédures de radiothérapie externe 2007. Elsevier Masson. 168-169
- [34] http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/g08_rt08.php
- [35] Rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé sur l'évaluation de la radiothérapie conformationnelle 3D : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Radio_conformat_%203D_Rap.pdf :
- [36] Rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé sur l'évaluation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Radioth_modulat_intensite_Rap.pdf
- [37] La société française de radiothérapie oncologique avec la participation de la société française de physique médicale, de l'autorité de sûreté nucléaire, de la haute autorité de santé et de l'institut national du cancer. Rapport des procédures de radiothérapie externe 2007. Elsevier Masson. 278-281
- [38] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/radiotherapie/deroulement>
- [39] S. Vieillot , P. Fenoglietto, N. Ailleres, M.-H. Hay, J.-B. Dubois, D. Azria. Radiothérapie postopératoire du cancer de la prostate, *Cancer / Radiothérapie*, Volume 14, numéro S1, pages 174-181 (novembre 2010)
- [40] William U. Shipley, MD; Howard D. Thames, PhD; Howard M. Sandler, MD; Gerald E. Hanks, MD; Anthony L. Zietman, MD; Carlos A. Perez, MD; Deborah A. Kuban, MD; Steven L. Hancock, MD; Cyndi D. Smith. Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 1999;281(17):1598-1604
- [41] Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for

pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2006 Nov 15;296(19):2329-35.

[42] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2012 Dec 8;380(9858):2018-27. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61253-7. Epub 2012 Oct 19.

[43] Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol. 2009 Jun 20;27(18):2924-30. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9563. Epub 2009 May 11.

[44] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹, N. Gaschignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, M. Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F. Staerman¹, A. Villers, M. Soulié et les membres du CCAFU, Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate, Elsevier masson, 2010, S229

[45] A.Bossi, Wich modality for prostate brachytherapy?, Elsevier Masson, octobre 2010

[46] T.Flam, L.Chauveinc, La curiethérapie prostatique : résultats thérapeutiques, toxicité et sélection des patients, ellipses, 2005

[47] Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC, Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis, Urology, June 1998

[48] Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer, J Urol. 1999 Apr

[49] L.Poissonnier, F.-J. Murat, J.-Y. Chapelon, A. Gelet. Indications, techniques et résultats du traitement par ultrasons focalisés (HIFU) du cancer localisé de la prostate, Elsevier Masson, Annales d'urologie, Volume 41, Issue 5, Oct 2007, Pages 237-253

[50] http://www.oncoprof.net/Generale2000/g07_Chirurgie/Index/idx07_ch03.php

[51] S. Crouzet, L. Poissonnier, F.-j. Murat, G. Pasticier, O. Rouvière, F. Mège-Lechevallier, J.-Y. Chapelon, X. Martin, A. Gelet. Traitement du cancer localisé de la prostate avec l'appareil Ablatherm Imagerie Intégrée®: résultats carcinologiques et fonctionnels, Elsevier Masson, Progrès en urologie, 2011, 21, 191-197

[52] Thuroff S. Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, et al. High intensity focused ultrasound and localized prostate cancer : efficacy results from the European multicenter study. J Endourol 2003; 17:673-7

- [53] Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, et al, Control of prostate Cancer by Transrectal HIFU in 227 Patients, *Eur Urol* 2007 ;51 :381-7
- [54] Chaussy C, Thuroff S, Rebillard X, Gelet A. Technology insight: high intensity focused ultrasound for urologic cancers. *Nat Clin Pract* 2005;2:191-8
- [55] Blana A, Walter B, Rogenshofer S, Wieland WF, High intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer ; 5 year experience. *Urology* 2004;63:297-300
- [56] Crouzet S, Rebillard X, Chevalier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouvier O, Chapelon JY, Gelet A. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients, *Eur Urol*, 2010 Oct;58(4):559-66
- [57] Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the oristate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3376-85
- [58] Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation, *Radiother Oncol* 2004;71:29-33.
- [59] Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol*, 2009 Mar;55(3):640-7
- [60] Johan F. Langenhuijsen1, Eveline M.P. Broers, Henk Vergunst. Cryosurgery for Prostate Cancer: an Update on Clinical Results of Modern Cryotechnology *European Urology Volume 55, Issue 1, January 2009, Pages 76–86*
- [61]X.Rebillard, A. Ruffion. Cryothérapie dans le traitement localisé de la prostate, *Progrès en Urologie*, 2005, 15 1135-1136
- [62] <http://www.hpsj.fr/userfiles/GHPSJ/Spec-Chir-Uro-Techno/Cryotherapie2.pdf>
- [63]<http://galil-medical.com/prostate-cancer-cryotherapy/cryotherapy-treatment-process.html>
- [64] T. Le Bret, A. Méjean. Place de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate métastatique. *Progrès en Urologie*, Volume 18, Supplement 7, November 2008, Pages S332–S337
- [65]Fiche info patient : Traitement « hormonal » suppression androgénique pour le cancer de la prostate par la société française d'urologie.
- [66]L.Boccon-Gibod, P. Richaud, P. Coloby, C. Coulange, S. Culine, J.-L. Davin, M. Soulié, M. Zerbib : Cancer de la prostate et hormonothérapie : indications thérapeutiques de première ligne, *Progrès en Urologie* (2010) 20, 109-115
- [67] Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. : Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a

matched cohort study, *J Urol.* 2008 May;179(5):1830-7; discussion 1837. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.022. Epub 2008 Mar 18.

[68] Siddiqui SA, Boorjian SA, Blute ML, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Karnes RJ, Frank I. : Impact of adjuvant androgen deprivation therapy after radical prostatectomy on the survival of patients with pathological T3b prostate cancer. *BJU Int.* 2011 Feb;107(3):383-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09565.x.

[69] Laverdière J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, Harel F. : The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1137-40.

[70] Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. : Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):585-91. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9881. Epub 2008 Jan 2.

[71] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008 Jan 23;299(3):289-95. doi: 10.1001/jama.299.3.289.

[72] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Apr 1;61(5):1285-90.

[73] Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3972-8.

[74] Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):2497-504. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9021. Epub 2008 Apr 14.

[75] Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L, EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11;360(24):2516-27. doi: 10.1056/NEJMoa0810095.

[76] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹, N. Gaschignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, M. Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F.

- Staerman¹, A. Villers, M. Soulié et les membres du CCAFU, *Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate*, Elsevier masson, 2010 S228-229
- [77] Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M; EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008 May;53(5):941-9. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.032. Epub 2007 Dec 27.
- [78] Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA.* 2008 Jul 9;300(2):173-81. doi: 10.1001/jama.300.2.173.
- [79] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹, N. Gaschignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, M. Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F. Staerman¹, A. Villers, M. Soulié et les membres du CCAFU, *Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate*, Elsevier masson, 2010 S238-239
- [80] Ryan CJ, Small EJ. High risk biochemical relapse and the timing of androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2006 Dec;176(6 Pt 2):S61-5.
- [81] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006 Jun;7(6):472-9.
- [82] Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1;27(1):100-5. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2042. Epub 2008 Dec 1.
- [83]HAS. *Cancer de la prostate – Guide ALD*. Janvier 2012, www.has-sante.fr.
- [84] Axel Heidenreich, Gunnar Ausb, Michel Bollac, Steven Joniaud, Vsevolod B. Matveev, Hans Peter Schmidf, Filliberto Zattonig. *EAU Guidelines on Prostate Cancer*. *European Urology*, Volume 53, Issue 1, January 2008, Pages 68–80
- [85] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹, N. Gaschignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, M. Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F. Staerman¹, A. Villers, M. Soulié et les membres du CCAFU, *Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate*, Elsevier masson, 2010 S230-233
- [86] JM. Cosset, O. Cussenot, F. Haab, *Le cancer de la prostate, Prise en charge de la maladie et de ses séquelles*, John Libbey Eurotext, 2007 pages 76-85
- [87] Herbert Lepor, MD and Neal D Shore, MD, FACs, *LHRH Agonists for the Treatment of Prostate Cancer*: 2012, *Rev Urol.* 2012; 14(1-2): 1–12.

- [88] Felipe Herranz Amo, Comparativ analysis of six months formulation of LHRH analogues for prostate cancer treatment. *Oncological Urology Arch. Esp. Urol.* 2010; 63 (4): 275-281
- [89] Extraits du Vidal 2013
- [90] Shore ND, Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2013 Feb;5(1):11-24
- [91] J. Tostain, D. Rossi, P.M Martin, Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol*, 2004, 14, 5, 639-660
- [92] http://www.oncoprof.net/Generale2000/g10_Hormonotherapie/g10_ht08.php, avril 2013
- [93] P.M. Martin, D. Rossi , X. Muracciole, C. Saussine, J.P. Raynaud, J.Tostain, Androgènes et système reproducteur masculin - Androgènes et prostate : aspects fondamentaux et cliniques. *Prog Urol*, 2004, 14, 5, 751-768
- [94] A. Ruffion, E. Fontaine, F. Staerman, Traitement hormonal du cancer de la prostate métastatique, *Prog Urol*, 2003, 13, 2, 334-341
- [95] Anderson J, The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2003 Mar;91(5):455-61.
- [96] A. Ruffion, P. Perrin, M.Devonec, Traitement hormonal : monothérapie ou blocage androgénique complet. *Cancer de la prostate sous la direction de V. Ravery, Springer, 2002, Pages 183-196*
- [97] d. Rossi, P. Beuzeboc, F. Staerman, M.-O. Timsit, A. Benchikh El Fegoun, Cancer de la prostate localement avancé et hormonothérapie. *Progrès en urologie (2010) 20 Suppl. 1, S68-S71*
- [98] D. Rossi, J-N. Cornu, M. Rouprêt, De l'oestrogénothérapie aux agonistes de la LHRH, *Prog Urol*, 2007, 17, 2, 287-290, suppl. 1
- [99] T. Leuret, A. Méjean. Prise en charge du cancer de prostate métastasé androgéno-indépendant. *Progrès en Urologie, Volume 18, Supplement 7, November 2008, Pages S343–S348*
- [100]<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-alkylants/les-moutardes-azotees.html>, mai 2013
- [101]M. Zerbib, L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate : Quand ? Quelles modalités ? Combien de temps ? *Cancer de la prostate sous la direction de S. Oudard, Ellipses, 2005, Pages 215-222*
- [102]B. Tombal, Quand est-ce que je propose un blocage androgénique complet ? *Progrès FMC, 2010, 20, 1, F2-F5*

- [103] P-A. Abrahamsson, Potential Benefits of Intermittent Androgen Suppression Therapy in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European Urology*, Volume 57, Issue 1, January 2010, Pages 49–59.
- [104] S.-J. Drouin, M. Rouprêt, J.-L. Davin, M. Soulié, Indications de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. *Progrès en urologie* (2009) Suppl. 1, S15-S19.
- [105] R. Bonniola, M.-O. Timsit, Prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate. *Progrès en Urologie* Volume 22, Issue 14, November 2012, Pages 881–885
- [106] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹, N. Gaschignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, M. Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F. Staerman¹, A. Villers, M. Soulié et les membres du CCAFU, *Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate*, Elsevier masson, 2010 S240-241
- [107] T. A Yap, C. P Carden, G. Attard, J. S de Bono, Targeting CYP17: established and novel approaches in prostate cancer. *Current Opinion in Pharmacology* Volume 8, Issue 4, August 2008, Pages 449–457.
- [108] G. Attard, A.H.M. Reid, T. A. Yap, F. Raynaud, M. Dowsett, S. Settatree, M. Barrett, C. Parker, V. Martins, E. Folkerd, J. Clark, C. S. Cooper, S. B. Kaye, D. Dearnaley, G. Lee and J. S. de Bono, Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven. *JCO* October 1, 2008 vol. 26 no. 28 4563-4571.
- [109] P. Eschwege, *Les nouveaux traitements hormonaux*. John Libbey Eurotext, Paris 2012, pp. 273-276
- [110] Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; COU-AA-301 Investigators, Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. Epub 2012 Sep 18.
- [111] M. Yamaoka, T. Hara, T. Hitakab, T. Kakuc, T. Takeuchid, J. Takahashid, S. Asahid, H. i Mikie, A. Tasakaf, M. Kusakag, Orteronel (TAK-700), a novel non-steroidal 17,20-lyase inhibitor: Effects on steroid synthesis in human and monkey adrenal cells and serum steroid levels in cynomolgus monkeys. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* Volume 129, Issues 3–5, April 2012, Pages 115–128.
- [112] H. I Scher, T. M Beer, C. S Higano, A. Anand, M.-E. Taplin, E. Efstathiou, D. Rathkopf, J. Shelkey, E. Y Yu, J. Alumkal, D. Hung, M. Hirmand, L. Seely, M. J Morris, D. C Danila, J. Humm, S. Larson, M. Fleisher, C. L Sawyers, the Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium, et al.

- Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *The Lancet*, Volume 375, Issue 9724, 24–30 April 2010, Pages 1437-1446
- [113] M. Zerbib, Progrès récents dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatiques au stade d'échappement hormonal : l'hormonothérapie fait de la résistance ? (<http://www.jualpes.net/15JUA%20PREQUIS/hormonotherapie.pdf>), mai 2013
- [114] AR Golshayan, ES Antonarakis, Enzalutamide: an evidence-based review of its use in the treatment of prostate cancer. *Core Evid.* 2013;8:27-35. doi: 10.2147/CE.S34747. Epub 2013 Apr 4.
- [115] J. Medioni, D. Dionysopoulos, E. Banu, F. Scotté, P. Beuzeboc, S. Oudard, Chimiothérapie du cancer de la prostate, *La Presse Médicale* Volume 37, Issue 5, Part 2, May 2008, Pages 814–820.
- [116] Résultats de l'essai GETUG-AFU 15 : Lettre aux patients ayant participé à cette étude <http://www.unicancer.fr/patients/la-recherche-clinique/resultats-essai-getug-afu-15>
- [117] I.F. Tannock, R. de Wit, W.R. Berry, J. Horti, A. Pluzanska, K.N. Chi et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 351 (15) (2004), pp. 1502–1512
- [118] Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):242-5. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4008.
- [119] M.-O. Timsit, T. Leuret, A. Méjean, Chimiothérapies du cancer de prostate métastatique hormonoréfractaire ou hormonorésistant. *Progrès en Urologie* (2008), Suppl. 7, S365–S375
- [120] S. Culine, L. Drouet, J.-C. Eymard, K. Fizazi, G. Gravis, C. Hennequin, S. Oudard, V. Ravery, M. Zerbib, Le point sur l'utilisation d'estrามustine dans le cancer de la prostate métastatique. *Progrès en Urologie*, Volume 20, Issue 1, January 2010, Pages 24–29
- [121] Caffo O, Sava T, Comploj E, Giampaolo MA, Segati R, Valduga F, Cetto G, Galligioni E. Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urol Oncol.* 2010 Mar-Apr;28(2):152-6.
- [122] Avis de la commission de transparence sur le Jevtana® , 19 octobre 2011 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/jevtana_19-10-2011_avis_ct-10702.pdf
- [123] Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010 Oct 2; 376(9747):1147-54.
- [124] Guide pratique et résumé des caractéristiques du produit Jevtana®

- [125] I. Ouzaid , V. Ravery, Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues. *Progrès en Urologie*, Volume 21, Issue 9, October 2011, Pages 595–598
- [126] Guru Sonpavde, Giuseppe Di Lorenzo, Celestia S. Higano, Philip W. Kantoff, Ravi Madan, Neal D. Shore, The Role of Sipuleucel-T in Therapy for Castration-Resistant Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *European Urology*, Volume 61, Issue 4, April 2012, Pages 639–647.
- [127] Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, Provost N, Frohlich MW. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009 Aug 15;115(16):3670-9. doi: 10.1002/cncr.24429.
- [128] Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3089-94.
- [129] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294
- [130] T. Leuret, A. Méjean, N. Houédé, Physiopathologie et nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, Volume 21, Issue 5, May 2011, Pages 301-307
- [131] T. Leuret, A. Méjean, Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des métastases osseuses du cancer de prostate. *Progrès en Urologie*, Volume 18, Supplement 7, November 2008, Pages S349-S356.
- [132] Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458-68.
- [133] J. R. Green, Zoledronic acid: pharmacologic profile of a potent bisphosphonate. *Journal of Organometallic Chemistry* Volume 690, Issue 10, 16 May 2005, Pages 2439–2448.
- [134] *Le moniteur des pharmacies* n° 2971 Cahier 1 23 février 2013 Pages 18-19
- [135] K. Fizazi, M.A. Carducci, M.R. Smith et al. A randomized phase III trial of denosumab vs zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*, 28 (suppl. ; abstr LBA4507) (2010), p. 18s
- [136] Zosia Chustecka, Aude Lecrubier, Métastases osseuses du cancer de la prostate : la FDA donne son accord à Xofigo, mai 2013 *Medscape France*.

[137] Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernäs B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, O'Bryan-Tear CG, Thuresson M, Bolstad B, Bruland ØS, Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Mar;11(1):20-6. doi: 10.1016/j.clgc.2012.07.002. Epub 2012 Sep 26.

[138] Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, Staffurth J, Vasanthan S, Andersson C, Bruland ØS. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(5):678-86.

[139] C. Parker, D. Heinrich, J.M. O'Sullivan, S. Fossa, A. Chodacki, T. Demkow, A. Cross, B. Bolstad, J. Garcia-Vargas, O. Sartor, Overall Survival Benefit of Radium-223 Chloride (Alpharadin™) in the Treatment of Patients with Symptomatic Bone Metastases in Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC): a Phase III Randomized Trial (ALSYMPCA). *European Journal of Cancer* Volume 47, Supplement 2, September 2011, Pages 3.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : GICHTENAERE Anaïs

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 1 | 0 | 10 | 4 | 2 | 0 | 1 | 5 | à 18 h 15. Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : MARTIN

Prénom : Française

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18/02/2015
Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : JORIEZ

Prénom : Patrick

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18/02/2015
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

[Signature]
D. CUNY
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année universitaire 2014/2015

Nom : GICHTENAERE

Prénom : Anaïs

Titre de la thèse :

« Nouveautés thérapeutiques dans le cancer de la prostate »

Mots clés : Cancer – Prostate – Dépistage – Traitements

Résumé :

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France et est la troisième cause de décès par cancer. Une baisse de la mortalité a été observée ces dernières années et ce grâce à un diagnostic précoce et aux améliorations thérapeutiques.

Le diagnostic se fait par dosage du PSA, par toucher rectal et est confirmé par biopsies prostatiques. Le dépistage de masse par dosage du PSA n'est à l'heure actuelle pas recommandé et fait débat au sein de la communauté scientifique.

Les traitements sont choisis au cas par cas selon le stade de la maladie et l'état de santé du patient. La prostatectomie est le traitement de référence des formes précoces. De nouvelles techniques comme la curiethérapie, les ultrasons focalisés à haute intensité ou la cryothérapie pourraient devenir des alternatives intéressantes. Dans d'autres cas, c'est la radiothérapie qui sera envisagée ou on peut choisir de ne pas traiter un patient tout de suite, on parle de surveillance active. Les médicaments intervenant dans la prise en charge du patient sont nombreux : hormonothérapie, chimiothérapie et les médicaments de la prévention de la perte osseuse. De nouvelles molécules comme l'abiratéron, l'enzalutamide, le cabazitaxel, le dénsumab et l'alpharadin sont venus améliorer les chances et la qualité de vie des patients.

Membres du Jury :

Président : Duriez Patrick, Professeur de physiologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université Lille 2

Directeur de thèse : Martin Françoise, Maître de conférence en physiologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université Lille 2

Membres extérieurs : Chossière Laurence, Oncologue Radiothérapeute à Dunkerque
Houriez Béatrice, Docteur en pharmacie et Titulaire à Hellemmes