

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 juin 2018

Par M Edery Aymar NKUIGOUA TCHAKOUNTE

LES TRAITEMENTS DES CANCERS DE LA PROSTATE METASTATIQUES
RESISTANTS A LA CASTRATION ET LA PLACE DU DICHLORURE DE RADIUM-
223

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN

Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie
(Université de Lille)

Docteur ès Sciences Pharmaceutiques

Directeur du Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie au
Centre Oscar Lambret à Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer en Hauts
de France)

Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens : Conseiller Ordinal élu (section H)

Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry DINE

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)

Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Loos – Haubourdin

Membre extérieur : Monsieur Thierry THOMAS

Responsable Opérationnel Hospitalier chez Bayer HealthCare à Loos



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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie

M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres 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 Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie

M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M. v	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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 Monsieur Le Pr Jean-Louis Cazin,

Je vous remercie pour votre soutien tout au long de la rédaction de cette thèse. Vos conseils et votre patience m'ont permis de fournir ce travail, vous avez toute ma reconnaissance.

A Monsieur Le Pr Thierry Dine,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury et pour vos enseignements durant tout mon cursus universitaire.

A tous les enseignants de la faculté de Pharmacie de Lille,

Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez dispensé tout au long de mes études, grâce à votre travail, j'ai eu les connaissances nécessaires pour aborder cette thèse.

A Thierry Thomas,

Je te remercie pour ton accompagnement depuis la 5^e année de pharmacie. Tu as été mon mentor et tu restes un exemple pour moi.

A ma famille,

Je vous remercie pour vos conseils qui m'ont aidé à prendre des décisions parfois difficiles mais toujours nécessaires. Merci pour votre confiance et votre amour qui me pousse vers l'avant, vous êtes mon réconfort.

A mes amis,

Je vous remercie de m'avoir encouragé à toujours aller de l'avant même dans les moments difficiles, merci pour l'oxygène dans les périodes de stress, vous êtes ma vitalité.

A ma fiancée,

Je te remercie pour ta présence au quotidien, tu t'es impliquée autant que moi pour me soutenir dans tous les aspects de la vie, je te dois beaucoup.

Table des matières

Table des illustrations	20
Table des tableaux	21
Lexique des abréviations	23
Introduction.....	25
Chapitre I : Le cancer de la prostate	26
1 La physiologie de la prostate normale	26
1.1 L'anatomie de la prostate normale	26
1.2 La fonction et l'histologie de la prostate normale.....	28
1.2.1 <i>L'épithélium prostatique</i>	28
1.2.1.1 <i>Les cellules épithéliales</i>	28
1.2.1.2 <i>Les cellules neuroendocrines</i>	29
1.2.1.3 <i>Les cellules basales</i>	29
1.2.2 <i>Le stroma prostatique</i>	29
1.3 Les mécanismes de régulation hormonale de la prostate.....	30
1.3.1 <i>Les androgènes</i>	30
1.3.2 <i>Le mécanisme d'action de la testostérone et effet sur la prostate</i> .	31
1.3.3 <i>La régulation des androgènes</i>	33
2 La physiopathologie du cancer de la prostate.....	34
3 L'épidémiologie	35

3.1	L'incidence et la mortalité à l'échelle mondiale	35
3.1.1	<i>L'incidence:</i>	35
3.1.2	<i>La mortalité :</i>	35
3.2	L'incidence et la mortalité en France	36
3.2.1	<i>L'incidence :</i>	36
3.2.2	<i>La mortalité :</i>	37
4	Les facteurs de risque établis	38
5	Le diagnostic du cancer de la prostate	40
5.1	Les objectifs	40
5.2	Le bilan initial	40
5.2.1	<i>L'entretien avec le patient</i>	40
5.2.2	<i>L'examen clinique</i>	41
5.2.3	<i>Les autres examens cliniques</i>	41
5.2.4	<i>L'examen biologique</i>	41
5.2.4.1	La mesure du taux de PSA sérique	41
5.2.5	<i>Les autres examens biologiques</i>	42
5.2.6	<i>Les biopsies</i>	43
5.2.7	<i>Le score de Gleason</i>	44
5.3	Le bilan d'extension	45
5.3.1	<i>L'Imagerie par Résonance Magnétique</i>	45
5.3.2	<i>La tomodensitométrie</i>	45
5.3.3	<i>La scintigraphie osseuse</i>	45
5.3.4	<i>L'échographie</i>	46
6	Les stades du cancer	46
6.1	La classification TNM/UICC	46
6.1.1	<i>Définition</i>	46

6.1.2	Les critères de la classification TNM	47
6.1.2.1	T : Tumeur primitive	47
6.1.2.2	N : Ganglions	48
6.1.2.3	M : Métastases à distance	48
6.2	Le cancer de la prostate localisé	48
6.2.1	La classification de d'Amico	48
6.3	Le cancer de la prostate localement avancé	49
6.4	Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne	49
6.5	Le cancer de la prostate métastatique	50
6.6	La stadification multicritères de l'AJCC	50

Chapitre II : Les différentes modalités thérapeutiques53

1	Le choix de la stratégie de soins	53
2	L'abstention surveillance (watchful waiting)	54
3	La surveillance active	54
4	La prostatectomie totale	56
5	Le curage lymphonodal ou curage ganglionnaire	57
6	La radiothérapie externe	58
7	La curiethérapie	59
8	La suppression androgénique	60
8.1	Les hormonothérapies de première génération	61
8.1.1	Les agonistes de la LHRH	61
8.1.2	Les antagonistes de la LHRH	61
8.2	La castration chirurgicale ou pulpectomie	62
9	Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)	62
10	La cryothérapie	63

11	La chimiothérapie.....	63
12	Les hormonothérapies de seconde génération.....	64
13	L'immunothérapie	65
14	Les médicaments ciblant l'os	65
15	La synthèse des recommandations françaises en amont du stade métastatique résistant à la castration	66
15.1	Le cancer localisé	66
15.2	Le cancer localement avancé.....	67
15.3	Le cancer métastatique hormono-naïf	68

Chapitre III : Les traitements des formes métastatiques résistantes à la castration69

1	La résistance à la castration.....	69
1.1	Définition.....	69
1.2	Les mécanismes physiopathologiques.....	69
2	Le cas particulier du traitement des patients non métastatiques résistant à la castration	70
3	Les options en première ligne chez les patients métastatiques résistants à la castration	70
3.1	Le docétaxel (Taxotere®).....	71
3.2	L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA®).....	72
3.3	L'enzalutamide (Xtandi®)	74
3.4	Le sipuleucel-T (PROVENGE®).....	75
3.5	Le dichlorure de Radium 223 (Xofigo®)	77
3.6	La synthèse des options thérapeutiques ayant démontré un gain de survie globale en première ligne	78
4	La progression de la maladie et changement du traitement.....	78

5	Les options en deuxième ligne de traitement chez les patients atteints d'un CPRCm	79
5.1	Le docétaxel	79
5.2	Le cabazitaxel	80
5.3	L'acétate d'abiratéron	81
5.4	L'enzalutamide	82
5.5	Le dichlorure de Radium-223	Erreur ! Signet non défini.
5.6	La synthèse des options thérapeutiques ayant démontré un gain de survie globale en deuxième ligne	83
6	Les soins de support	83
7	Les stratégies thérapeutiques globales et algorithmes d'aide à la décision	84
7.1	L'Association Française d'Urologie	84
7.2	L'European Society for Medical Oncology	85
7.3	L'EAU-ESTRO-SIOG	86
7.4	L'American Urological Association	87

Chapitre IV : Le dichlorure de Radium 223 dans la prise en charge du CPRCm89

1	Un médicament radiopharmaceutique	89
2	Le mécanisme d'action	89
3	Le développement clinique	91
3.1	Les essais de Phase I	91
3.1.1	<i>L'étude ATI-BC-1</i>	91
3.1.1.1	<i>L'objectif</i>	91
3.1.1.2	<i>Le plan d'étude</i>	92

3.1.1.3	Les résultats	92
3.1.1.4	Conclusion	92
3.1.2	L'étude BC1-05	93
3.1.2.1	L'objectif	93
3.1.2.2	Le plan d'étude	93
3.1.2.3	Les résultats	93
3.1.2.4	Conclusion	94
3.1.3	L'étude BC1-08	94
3.1.3.1	L'objectif	94
3.1.3.2	Le plan d'étude	94
3.1.3.3	Les résultats	95
3.1.3.4	Conclusion	95
3.2	Les essais de phase II	96
3.2.1	L'étude BC1-02	96
3.2.1.1	L'objectif	96
3.2.1.2	Le plan d'étude	96
3.2.1.3	Les résultats	97
3.2.1.4	Conclusion	98
3.2.2	L'étude BC1-03	98
3.2.2.1	L'objectif	98
3.2.2.2	Le plan d'étude	98
3.2.2.3	Les résultats	99
3.2.2.4	Conclusion	100
3.2.3	L'étude BC1-04	101
3.2.3.1	L' objectif	101
3.2.3.2	Le plan d'étude	101

3.2.3.3	<i>Les résultats</i>	102
3.2.3.4	<i>Conclusion</i>	103
3.3	Les essais de phase III : étude Alsympca	103
3.3.1	<i>L'objectif</i>	103
3.3.2	<i>La population</i>	104
3.3.3	<i>Le plan d'étude</i>	104
3.3.4	<i>Les critères de jugements</i>	105
3.3.5	<i>les résultats</i>	106
3.3.5.1	<i>L'analyse intermédiaire</i>	107
3.3.5.2	<i>L'analyse actualisée</i>	107
3.3.6	<i>Le profil de sécurité</i>	110
3.3.7	<i>La qualité de vie</i>	111
3.3.8	<i>Conclusion</i>	111
4	L'autorisation de mise sur le marché	111
4.1	La présence à travers le monde	111
4.2	L'indication	112
5	Le circuit administratif du médicament hospitalier en France	112
6	L'évaluation du SMR et de l'ASMR	113
7	L'avis d'efficience	114
8	La situation de remboursement	115
9	L'administration et la sécurité d'utilisation	115
9.1	La sélection des patients	115
9.1.1	<i>La population cible</i>	115
9.1.2	<i>Les recommandations des sociétés savantes</i>	116
9.2	La présentation et la sécurité d'utilisation	118
9.3	L'administration	118

10	Les effets indésirables observés	118
11	L'évaluation des patients avant l'initiation du traitement.....	119
12	L'évaluation des patients traités	120
13	Les perspectives d'évolution dans la stratégie thérapeutique	121
13.1	Une stratégie globale évolutive	121
13.1.1	<i>Une meilleure efficacité chez les patients autonomes</i>	121
13.1.2	<i>Vers un positionnement plus tôt dans la stratégie</i>	121
13.1.3	<i>Vers une meilleure efficacité en association</i>	121
13.1.4	<i>Un repositionnement possible suite à l'étude CHAARTED</i>	123
13.2	Vers une stratégie thérapeutique personnalisée	125
14	Tableau de synthèse sur le Radium-223 au sein de la stratégie thérapeutique.....	127
Conclusion		128
Annexes.....		130
Annexe 1 : Estimation de l'incidence du cancer de la prostate à travers le monde en 2012 (1).....		
		130
Annexe 2 : Estimation de la mortalité du cancer de la prostate à travers le monde en 2012 (1).....		
		131
Annexe 3 : Tableau des différents scores du status de performance (117)		
		132
Annexe 4 : Essais cliniques en cours avec le Radium-223 dans le cancer de la prostate		
		133
Bibliographie.....		136

Table des illustrations

<i>Figure 1 : Coupe sagittale de profil de l'appareil reproducteur de l'homme (5)</i>	27
<i>Figure 2 : Zones de la prostate (6)</i>	28
<i>Figure 3 : Composition cellulaire de la prostate normale (8)</i>	29
<i>Figure 4 : Biosynthèse des stéroïdes chez l'homme (9)</i>	31
<i>Figure 5 : Différentes fractions de la testostérone plasmatique (10)</i>	32
<i>Figure 6 : Mécanisme moléculaire de l'interaction androgène-RA (9)</i>	33
<i>Figure 7 : Boucle de contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (9)</i>	34
<i>Figure 8 : Nombre de cas de cancer de la prostate (X 1000) estimé en 2012 (11) ..</i>	35
<i>Figure 9 : Nombre de décès par cancer de la prostate(X1000) estimé en 2012 (11)</i>	36
<i>Figure 10 : Classement des tumeurs solides par incidence estimée en France métropolitaine en 2015 (12)</i>	37
<i>Figure 11 : Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2015 (12)</i>	38
<i>Figure 12 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate en France métropolitaine (12)</i>	38
<i>Figure 13 : Aspect de la glande prostatique selon sa différenciation (grades histologiques) (19)</i>	44
<i>Figure 14 : Schéma des stades T du cancer de la prostate (19)</i>	47
<i>Figure 15 : Schéma du stade N+ ou M+ (19)</i>	48
<i>Figure 16 : Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes et régulation de la testostérone (37)</i>	60
<i>Figure 17 : Modalités de la suppression androgénique et délai de castration (16) ...</i>	62
<i>Figure 18 : Mécanisme d'action du docétaxel (46)</i>	71
<i>Figure 19 : Mécanisme d'action de l'acétate d'abiratéron (53)</i>	73
<i>Figure 20 : Mécanisme d'action de l'enzalutamide (MDV3100) (55)</i>	74
<i>Figure 21 : Principe du traitement par sipuleucel-T</i>	76
<i>Figure 22 : Mécanisme d'action du cabazitaxel (JEVTANA) (63)</i>	81
<i>Figure 23 : ESMO algorithme du traitement du CPRCm (70)</i>	86
<i>Figure 24 : EAU-ESTRO-SIOG algorithme décisionnel du CPRCm (68)</i>	87
<i>Figure 25 : AUA algorithme décisionnel CPRCm</i>	88
<i>Figure 26 : Mécanisme d'action du Radium-223 (74)</i>	90
<i>Figure 27 : Chaîne de désintégration du Radium-223</i>	90
<i>Figure 28 : Plan de l'étude BC1-02 (78)</i>	97

<i>Figure 29 : Plan de l'étude BC1-04 (80)</i>	101
<i>Figure 30 : Plan de l'étude Alsympca (3)</i>	105
<i>Figure 31 : courbes de survies Alsympca (3)</i>	107
<i>Figure 32 : Courbes du temps avant apparition du premier événement osseux (3)</i>	109
<i>Figure 33 : Circuit administratif des médicaments hospitaliers en France (87)</i>	113

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Stadification AJCC, 7^{ème} édition (27)</i>	50
<i>Tableau 2 : Stadification AJCC, 8^{ème} édition (29)</i>	52
<i>Tableau 3 : Protocoles de surveillance active publiés (33)</i>	55
<i>Tableau 4 : Recommandations du CCAFU sur la surveillance active (33)</i>	56
<i>Tableau 5 : Recommandations CCAFU sur la prostatectomie totale (16)</i>	57
<i>Tableau 6 : Recommandations du CCAFU sur le curage lymphonodal (16)</i>	58
<i>Tableau 7 : Résultats des études associant chimiothérapie et suppression androgénique</i>	64
<i>Tableau 8 : Recommandations des traitements d'un cancer prostate localisé à faible risque (16)</i>	66
<i>Tableau 9 : Recommandations des traitements d'un cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire (16)</i>	66
<i>Tableau 10 : Recommandations des traitements d'un cancer de la prostate localisé à haut risque (16)</i>	67
<i>Tableau 11 : Recommandations des traitements d'un cancer de la prostate localement avancé (16)</i>	67
<i>Tableau 12 : Recommandations des traitements d'un cancer de la prostate métastatique et hormono-naïf (16)</i>	68
<i>Tableau 13 : Essais de phases III pour les médicaments en première ligne du CPRCm (2, 60)</i>	78
<i>Tableau 14 : Options thérapeutiques en deuxième ligne du CPRCm (2, 60)</i>	83
<i>Tableau 15 : Recommandations de l'EAU-ESTRO-SIOG pour les soins de support au stade CPRCm (68)</i>	84
<i>Tableau 16 : Tableau des essais de phase I du dichlorure de Radium-223</i>	91
<i>Tableau 17 : Tableau des essais de phase II du dichlorure de Radium-223</i>	96

<i>Tableau 18 : Résultat de l'analyse en sous-groupe sur le critère primaire Alsympca (3)</i>	<i>108</i>
<i>Tableau 19 : Résultats sur les critères secondaires d'efficacité Alsympca (3)</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 20 : Effets indésirables observés dans l'étude Alsympca (3)</i>	<i>110</i>
<i>Tableau 21: Effets indésirables observés sous dichlorure de Radium-223 (73)</i>	<i>119</i>
<i>Tableau 22 : Proposition d'un algorithme potentiel chez les patients CPRCm suite à l'étude CHARTED (108)</i>	<i>124</i>

Lexique des abréviations

ACTH : Adenocorticotrophin hormone

AFU : Association Française d'Urologie

ALP : Phosphatase Alkaline

AR / RA : Androgens Receptor (récepteur aux androgènes)

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ASR : Age Standardized Rate ou tauc standardisé sur l'âge

AUA : American Urological Association

BAC : Blocage Androgénique Complet

CP : Cancer de la Prostate

CPRC : Cancer de la Prostate Résistant à la Castration

CRPCm : Cancer de la Prostate métastatique Résistant à la Castration

CTX-i :Telopectide C terminal du collagène de type I

DHT : Dihydrotestostérone

EAU : European Association of Urology

Eis : Effets indésirables

ESTRO : European Society Radiation Oncology

FSH : Follicule Stimulating Hormone ou hormone folliculo-stimulante

GG : Grade de Gleason

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone ou gonadoréline

HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate

HSP : Heat Shock Protein (protéine de choc thermique)

HT : Hormonothérapie

HT2 : Hormonothérapies de seconde génération

ISUP : International Society Urological Pathology
LH : Luteinizing Hormone (Hormone lutéinisante)
LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (hormone de libération de la lutéinostimuline) Ou GnRH
PAP : Phosphatase Acide Prostatique
PCWG : Prostate Cancer Clinical trials Working Group
PS : Performance Status
PSA : Prostate Specific Antigen (antigène prostatique spécifique)
PT : Prostatectomie Totale
RAC : Résistance à la Castration
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RTE : Radiothérapie Externe
SA : Surveillance Active
SG (OS) : Survie Globale (Overall survival)
SHBG : Sex Hormone-Binding Globulin
SIOG : International Society of Geriatric Oncology
SMR : Service Medical Rendu
TeBG : Testosteron Binding Globulin
TR : Toucher Rectal
UICC : The Union for International Cancer Control's

Introduction

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate (CP) est le second cancer le plus fréquent chez l'homme et la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes. Bien que les thérapies locales, comme la prostatectomie totale ou la radiothérapie externe, permettent d'éradiquer la maladie, un développement de métastases à distance survient chez environ 35 % des patients. Malgré la mise en place d'une suppression androgénique chez ces derniers, la plupart voire tous, développeront une résistance à la castration (1, 2).

Dans 90 % des cas de cancers métastatiques résistants à la castration, des métastases osseuses seront mises en évidence radiologiquement et constitueront une cause majeure de décès, d'invalidité, de réduction de la qualité de vie et d'augmentation des coûts des traitements (2, 3).

Le dichlorure de Radium-223 est le seul médicament ciblant l'os à avoir démontré un bénéfice en terme de survie globale, une amélioration de la qualité de vie et une réduction des douleurs osseuses (4). Il s'inscrit avec les hormonothérapies de seconde génération, telles que l'acétate d'abiratérone ou l'enzalutamide, et l'immunothérapie par Sipuleucel-T, parmi les thérapies récentes, qui représentent des opportunités supplémentaires à la chimiothérapie, pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Dans ce nouveau paysage thérapeutique, l'un des enjeux majeurs porte sur la définition de la séquence thérapeutique optimale, en tenant compte des caractéristiques propres du patient (état de santé général, espérance de vie, thérapies précédentes, etc.) (2).

Dans cette thèse, nous aborderons d'abord le cancer de la prostate et ses principales modalités thérapeutiques, puis nous exposerons les principaux traitements indiqués dans les formes métastatiques résistants à la castration, et enfin nous évoquerons la place actuelle du dichlorure de Radium-223 dans la stratégie thérapeutique, ainsi que les futurs scénarios envisageables.

Chapitre I : Le cancer de la prostate

1 La physiologie de la prostate normale

1.1 L'anatomie de la prostate normale

La prostate est une glande de l'appareil génito-urinaire de l'homme en forme de châtaigne de 3 cm de hauteur et 4 cm de largeur ; elle englobe le début de l'urètre et est limitée par une capsule qui la sépare des autres organes du pelvis.

La prostate est entourée par différents organes:

- En arrière, se situe le rectum ;
- Au-dessus et vers l'avant, se trouve la vessie ;
- Au-dessus et à l'arrière de la vessie, se trouvent les deux vésicules séminales. Ce sont les vésicules séminales qui produisent la majeure partie du liquide séminal constituant le sperme.
- En dessous de la prostate, se trouve le sphincter urinaire englobant le prolongement de l'urètre sous la prostate. C'est la contraction et le relâchement de ce sphincter autour de l'urètre qui contrôle le passage de l'urine et permet ainsi la continence (5).

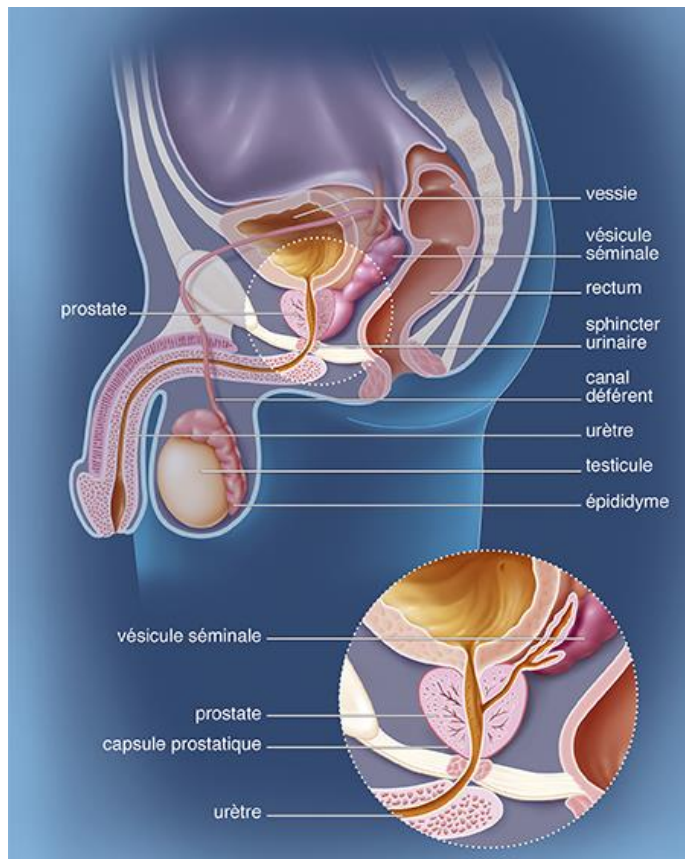


Figure 1 : Coupe sagittale de profil de l'appareil reproducteur de l'homme (5)

La prostate se divise en trois zones :

- La zone périphérique : c'est la région la plus proche du rectum, palpable lors d'un toucher rectal. Elle constitue la plus grande zone de la prostate et les 3/4 des tumeurs malignes surviennent dans cette zone.
- La zone transitionnelle : c'est celle qui entoure le début de l'urètre. Jusqu'à l'âge de 40 ans elle ne représente que 5 % de la prostate, mais avec le vieillissement elle grossit pour devenir la partie la plus grosse de la prostate. On parle alors d'adénome de la prostate ou HBP ; cela concerne presque tous les hommes de plus de 70 ans. Les tumeurs de la prostate situées dans cette zone sont difficilement palpables lors d'un TR mais peuvent être détectées par une biopsie.
- La zone centrale : elle représente 20 % de la prostate et entoure les canaux éjaculateurs.

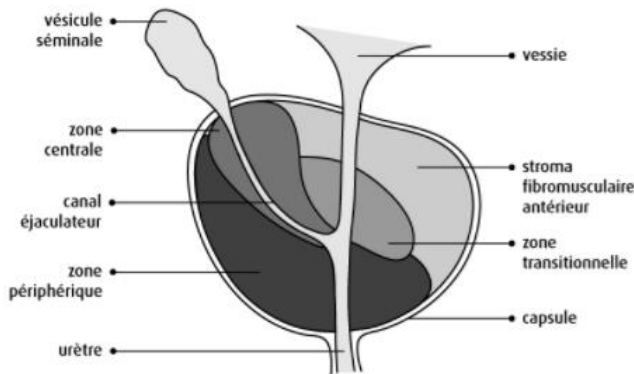


Figure 2 : Zones de la prostate (6)

1.2 La fonction et l'histologie de la prostate normale

La prostate intervient dans la production du sperme et notamment du liquide prostatique. Ce sont les vésicules séminales, situées en arrière de la vessie, au-dessus de la prostate, qui produisent la majeure partie du liquide séminal. Au moment de l'éjaculation, le liquide séminal se mélange avec les spermatozoïdes, qui proviennent des testicules et passent par les canaux déférents.

Sur le plan histologique, la prostate est composée de l'épithélium prostatique, séparé du stroma prostatique par une membrane basale (7).

1.2.1 L'épithélium prostatique

Il est composé de plusieurs types de cellules : les cellules épithéliales, les cellules endocrines, les cellules intermédiaires et les cellules basales.

1.2.1.1 Les cellules épithéliales

Elles bordent la lumière des canaux de la glande prostatique, expriment le récepteur aux androgènes (AR), et secrètent les éléments constituant le liquide séminal du sperme. Il s'agit d'une protéine nommée antigène spécifique de la prostate (PSA) et de l'enzyme appelée phosphatase acide prostatique (PAP). Leur volume et leur fonction sont très affectés par la castration.

1.2.1.2 Les cellules neuroendocrines

Intra-glandulaires, elles font partie de l'épithélium sécrétoire et ont un rôle dans la croissance et la différenciation de l'épithélium via un contrôle autocrine et paracrine.

1.2.1.3 Les cellules basales

Elles ont un rôle de réserve pour régénérer l'épithélium prostatique.

1.2.2 Le stroma prostatique

Il contient la matrice extracellulaire, des fibroblastes, des capillaires, des cellules endothéliales lymphatiques, des cellules musculaires lisses, des cellules neuroendocrines et des axones.

La contraction des cellules musculaires arrêtent ou ralentissent le jet d'urine et contrôlent l'éjaculation.

Ce stroma a un rôle de vecteur pour les facteurs de croissance et la communication intercellulaire par les voies paracrines. Il intervient ainsi dans la différenciation la croissance et la prolifération.

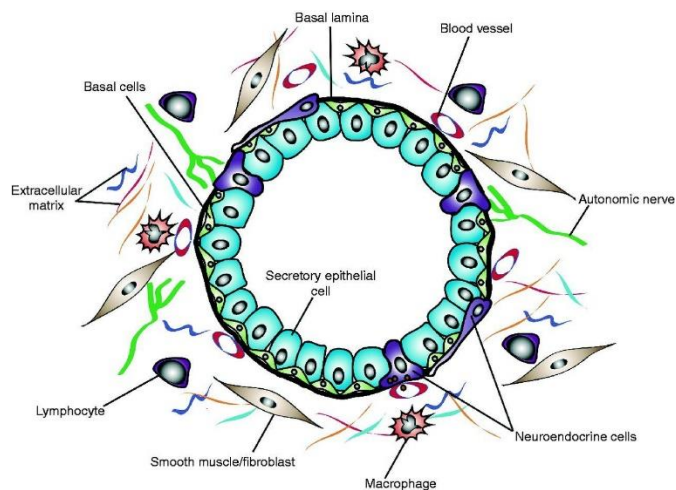


Figure 3 : Composition cellulaire de la prostate normale (8)

1.3 Les mécanismes de régulation hormonale de la prostate

1.3.1 Les androgènes

Les androgènes (essentiellement la testostérone et la DHT) et les estrogènes sont responsables de multiples effets métaboliques intra-prostatiques incluant la croissance et la différenciation cellulaire. Cependant, même si des rôles inhibiteurs et potentialisateurs des androgènes ont été décrits, le rôle précis des estrogènes est mal connu au niveau des cellules prostatiques (7).

Un androgène est une hormone stéroïdienne capable d'induire la différenciation et la maturation des organes reproducteurs masculins, de stimuler les caractères sexuels secondaires, afin d'aboutir à un phénotype masculin normal et d'entraîner les modifications comportementales nécessaires au rôle de l'homme dans la reproduction. La testostérone est le principal androgène circulant. Elle est produite de façon quasi-exclusive (plus de 95 %) par les cellules de Leydig du testicule, à partir du cholestérol, lors du processus de synthèse des hormones stéroïdes, et en plus faible quantité par la glande surrénale (moins de 1 % de la testostérone sérique). Son dérivé, la dihydrotestostérone (DHT), est deux fois plus puissant (9).

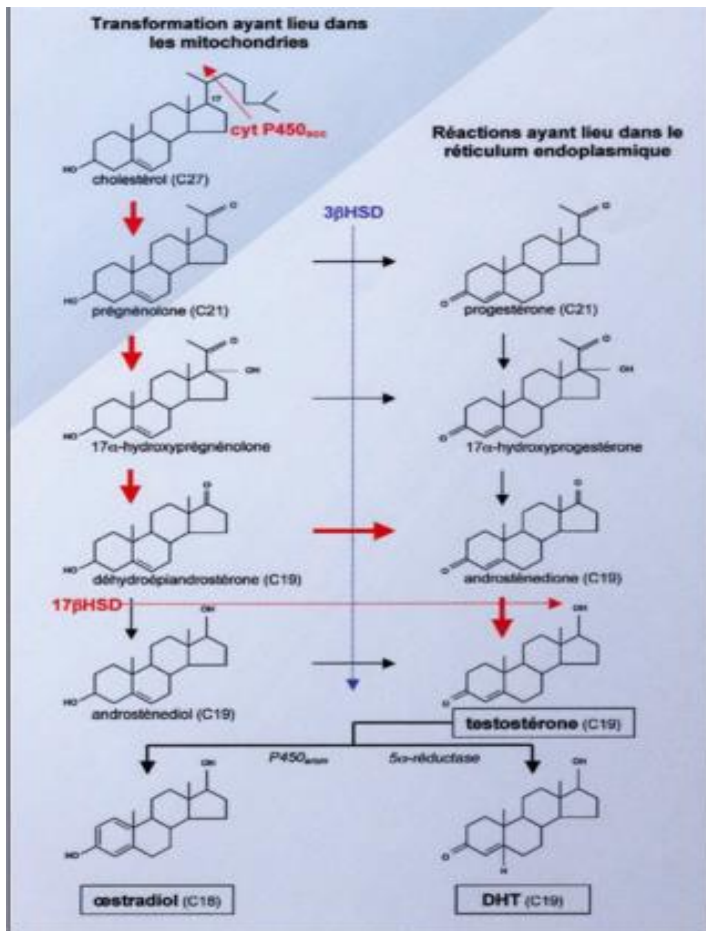


Figure 4 : Biosynthèse des stéroïdes chez l'homme (9)

1.3.2 Le mécanisme d'action de la testostérone et effet sur la prostate

La testostérone produite par les cellules de Leydig diffuse librement à travers la membrane des cellules de Leydig.

Dans le plasma, la testostérone circule sous trois formes : 2 % sous forme libre, seule forme utilisable directement par les tissus, 53-63 % sont liés à la protéine de transport des stéroïdes sexuels appelée TeBG (testosterone binding-globulin) ou SHBG (sex hormone binding globulin) et 30 à 55 % sous forme liée à l'albumine. La testostérone liée à la SHBG, à l'inverse de la fraction liée à l'albumine, se dissocie difficilement et n'est pas disponible pour l'utilisation tissulaire (9).

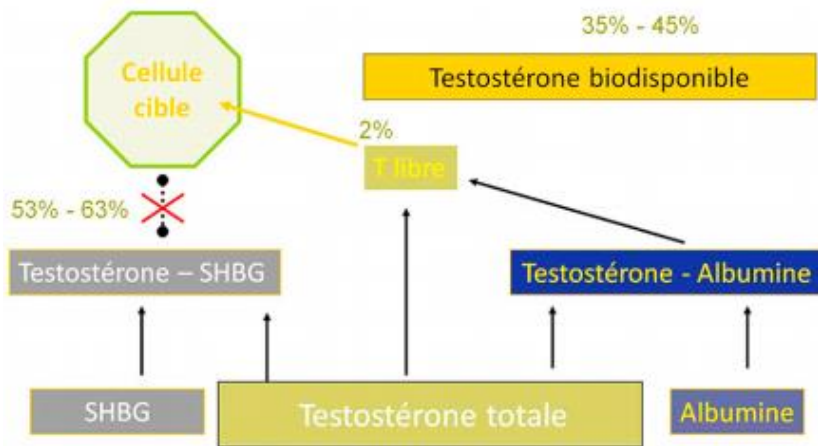


Figure 5 : Différentes fractions de la testostérone plasmatique (10)

La testostérone libre, après son passage transmembranaire, joue le rôle de pro-hormone dans la prostate et doit être métabolisée en androgène plus puissant, la DHT, qui activera le RA, ou en œstrogène, l'œstradiol, qui activera un récepteur différent.

Le RA cytoplasmique inactif n'est qu'une partie d'un complexe macromoléculaire, le RA-HSP (Heat Shock Protein) qui se dissocie lors de la liaison de la testostérone ou de la DHT au RA, entraînant un changement conformationnel (allostérique) qui l'active. Le RA migre alors dans le noyau et s'unit à un autre RA pour former un homodimère qui se lie avec une très haute affinité à des sites de liaisons spécifiques de la chromatine nucléaire, contigus aux gènes androgéno-dépendants (9).

Au niveau des cellules épithéliales de la prostate, la liaison de la DHT au RA conduit à l'activation ou à la répression de gènes aboutissant à la sécrétion de PSA ou PAP par les cellules épithéliales.

Au niveau de la cellule stromale, l'action de la DHT résulte en la production de substances variées, telles que les facteurs de croissance ou les cytokines, essentielles à l'homéostasie de la prostate, c'est-à-dire à la croissance, la prolifération et l'apoptose (7).

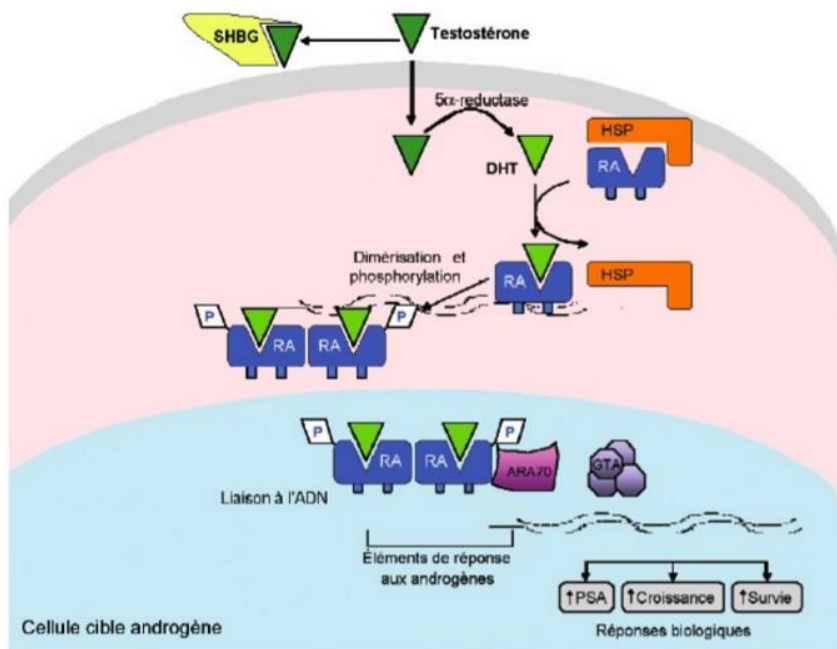


Figure 6 : Mécanisme moléculaire de l'interaction androgène-RA (9)

1.3.3 La régulation des androgènes

La régulation des androgènes se fait par une boucle de contrôle incluant des mécanismes stimulant la production et des mécanismes inhibiteurs (feed-back négatif). Cette boucle de contrôle implique l'axe hypothalamo-hypophysaire et les testicules.

En effet, lorsque le taux de testostérone diminue, l'hypothalamus sécrète l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH ou GnRH). Celle-ci agit sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse qui a son tour sécrète les gonadotrophines (LH et FSH). L'hormone folliculo-stimulante (FSH) stimule la spermatogénèse et l'hormone lutéinisante (LH) stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig des testicules au cours du processus de stéroïdogénèse. La testostérone ainsi produite, de même que ses dérivés (DHT, oestradiol), pourront exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'hormone corticotrope (ACTH) stimule la sécrétion d'androgènes surrénaliens faibles. En retour, ceux-ci n'exercent aucun rétrocontrôle sur la sécrétion d'ACTH qui est régulée par le cortisol (9).

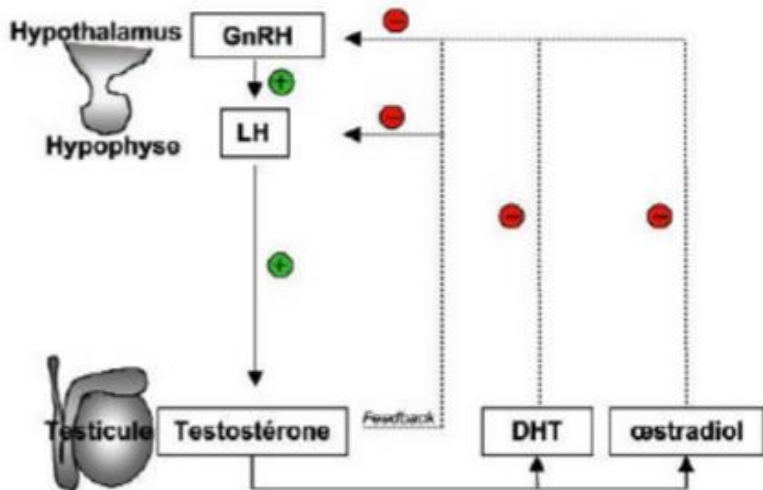


Figure 7 : Boucle de contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (9)

2 La physiopathologie du cancer de la prostate

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (90 % des cas) ; ils se développent à partir des cellules épithéliales qui constituent le tissu de revêtement de la prostate (5).

La physiologie initiale du développement carcinologique est largement admise : les cellules tumorales naissent au niveau de l'épithélium suite à la dérégulation de clones cellulaires, dont le type demeure encore inconnu, à la faveur d'altérations génétiques faisant perdre à la cellule son équilibre prolifération/différenciation/apoptose.

Parmi ces mutations, l'altération moléculaire la plus fréquente est l'expression de gènes de fusion liant la région promotrice de transmembrane sérine 2 à la région codante de la famille des facteurs de transcription appelée *erythroblast transformation-specific* (ETS) (7).

3 L'épidémiologie

3.1 L'incidence et la mortalité à l'échelle mondiale

3.1.1 L'incidence:

En 2012, le cancer de la prostate était le quatrième cancer le plus courant tous sexes confondus et le deuxième le plus courant chez l'homme. En effet, on estime à 1,1 million le nombre de personnes diagnostiquées avec un cancer de la prostate en 2012. Parmi ces cas, 70 % sont des cas diagnostiqués dans les régions les plus développées. Les taux sont plus élevés en Australie/Nouvelle Zélande (taux standardisé pour l'âge de 111,6 pour 100 000 hommes) aux Etats-Unis (97,2) et en Europe de l'Ouest parce que la pratique du test de PSA et de la biopsie y sont largement répandue. Certaines régions moins développées présentent également un taux relativement élevé. C'est le cas des Caraïbes (79,8), de l'Afrique du Sud (61,8) et de l'Amérique du sud (60,1). A l'inverse, le taux standardisé pour l'âge (ASR) des populations d'Asie reste faible (10,5) (1).

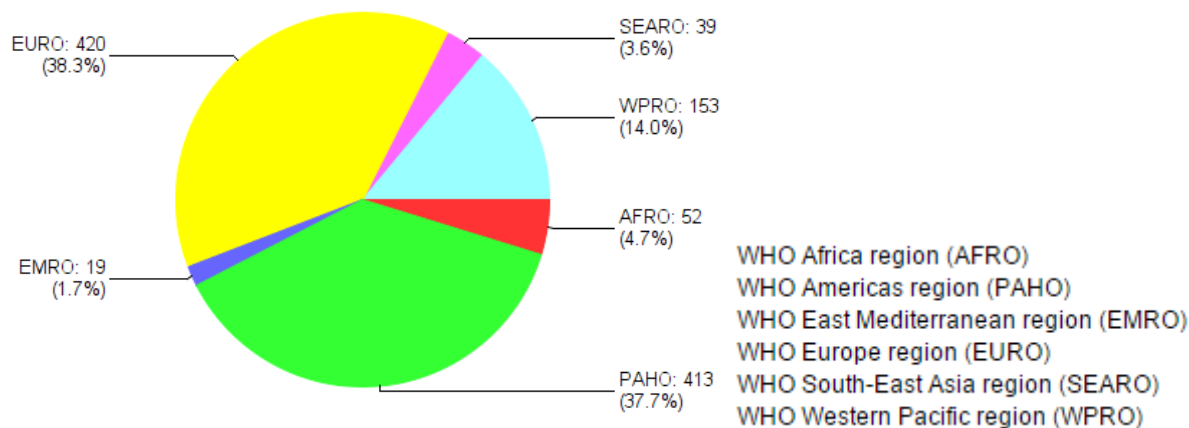


Figure 8 : Nombre de cas de cancer de la prostate (X 1000) estimé en 2012 (11)

3.1.2 La mortalité :

Avec 307000 morts estimés en 2012, le cancer de la prostate est la 5^e cause de mortalité par cancer chez les hommes soit 6,6 % du nombre d'hommes décédés suite

à un cancer. Alors que l'incidence est plus forte dans les régions développées, le nombre de morts par cancer de la prostate est plus important dans les régions moins développées que dans les régions les plus développées, avec 165 000 morts contre 142000. Le taux de mortalité est généralement élevé dans les populations majoritairement noires (Caraïbes : 29 pour 100 000 et 19 à 24 pour 100 000 en Afrique sub-saharienne). En revanche, le taux de mortalité est très faible en Asie (2,9 pour 100 000 si l'on considère l'Asie centrale).

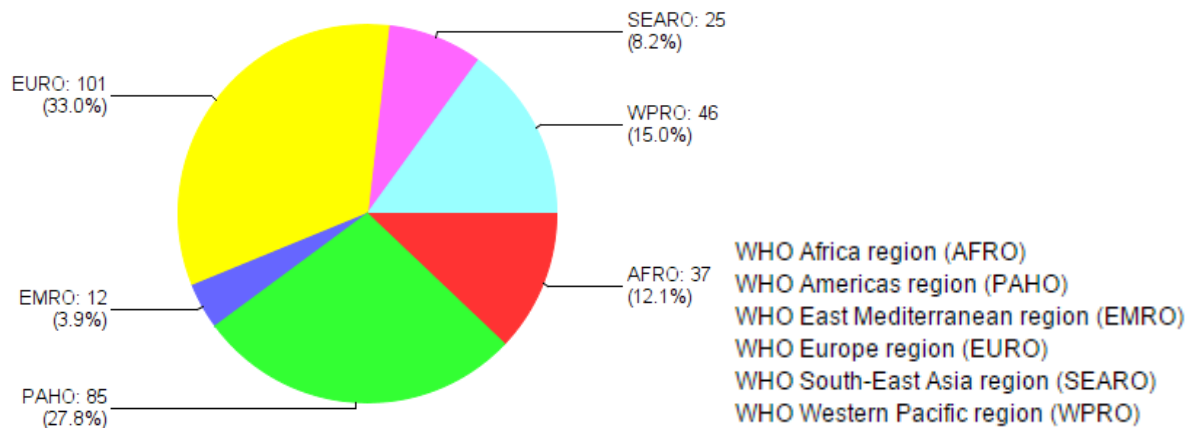
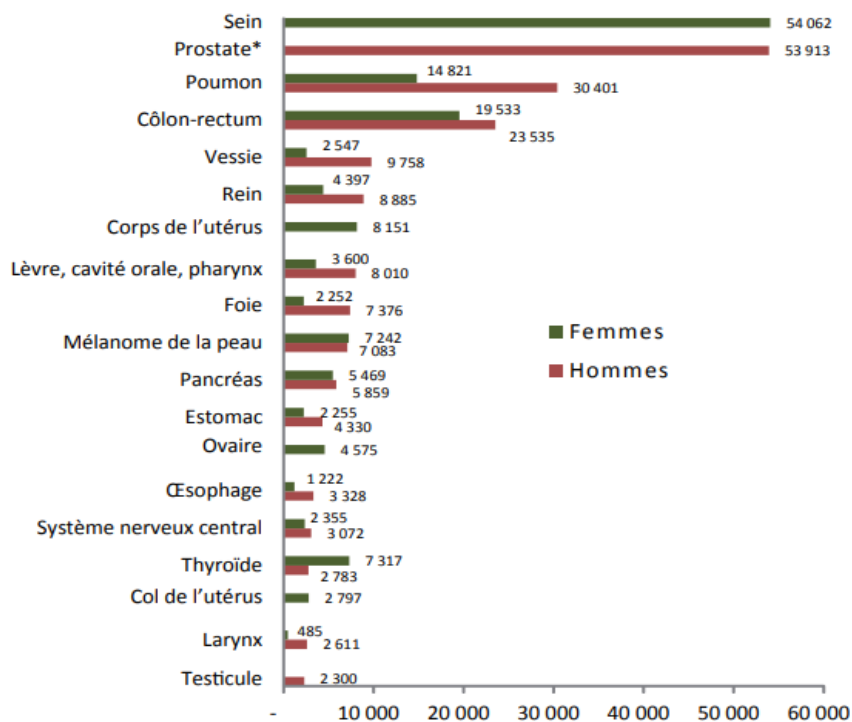


Figure 9 : Nombre de décès par cancer de la prostate(X1000) estimé en 2012 (11)

3.2 L'incidence et la mortalité en France

3.2.1 L'incidence :

Avec 53 913 nouveaux cas en 2011, le CP est le cancer le plus fréquent chez l'homme (figure 10) (12). Il est suivi du cancer du poumon et du côlon-rectum. L'incidence du CP a augmenté depuis le début des années 1980 jusqu'en 2005 du fait de l'amélioration des techniques de biopsies et de l'utilisation du dosage sanguin de l'antigène spécifique de la prostate survenue à partir des années 1990. Cependant depuis 2005, on constate une diminution du taux d'incidence standardisé à la population mondiale (figure 12) (13).



* Les données de projection 2015 ne sont pas fournies pour ce cancer. Il s'agit de l'estimation pour 2011.

Figure 10 : Classement des tumeurs solides par incidence estimée en France métropolitaine en 2015 (12)

3.2.2 La mortalité :

Avec 8 713 décès estimés en 2015, le CP est la troisième cause de décès par cancer chez les hommes (figure 11) (12). Cependant, à l'inverse de l'incidence, le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale est en baisse continue depuis 1990. Ainsi on est passé de 18 pour 100 000 en 1990 à 10,5 pour 100 000 en 2011 (figure 12).

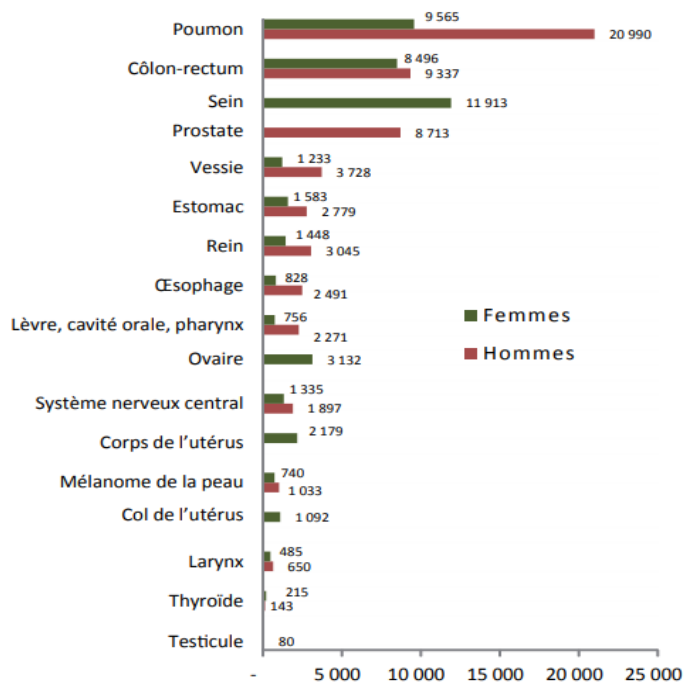


Figure 11 : Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2015 (12)

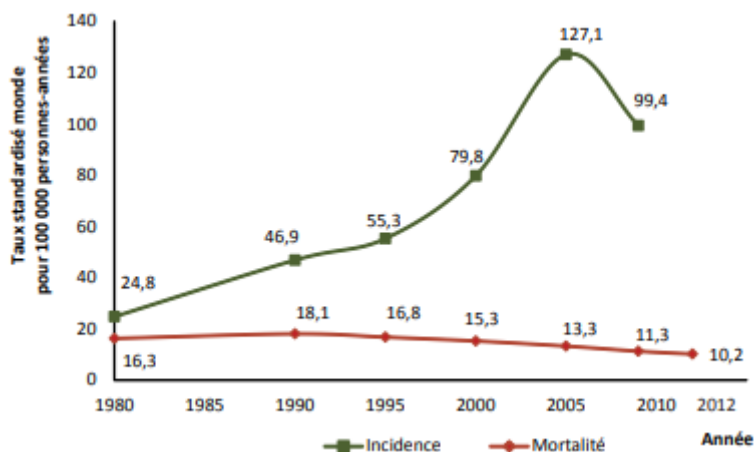


Figure 12 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate en France métropolitaine (12)

4 Les facteurs de risque établis

Un facteur de risque est défini comme tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme (14).

Les facteurs établis du risque de développer un CP sont :

- l'âge : le CP est exceptionnel avant 40 ans et le plus souvent découvert après 70 ans (15).
- les antécédents familiaux : selon les cas, on parle d'une forme sporadique, familiale ou héréditaire.
 - la forme sporadique : non héréditaire, il s'agit de la forme la plus répandue.
 - la forme familiale (hérédité polygénique) : on parle de forme familiale quand il existe au moins 2 cas chez des apparentés du premier ou du second degré. Elle représente 20 % des CP. Devant une histoire familiale de cancer du sein héréditaire (\pm de l'ovaire héréditaire), il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2
 - La forme héréditaire (hérédité monogénique). Elle constitue 5 % des cas et est évoquée s'il existe au moins 3 cas chez des apparentés du premier ou du second degré ou alors il y a au moins 2 cas qui ont été diagnostiqués avant l'âge de 55 ans. Les gènes en cause sont le plus souvent BRCA2 (et BRCA1) et HOXB13 (variant G84E), bien que d'autres gènes aient pu être incriminés de façon isolée (ATM, BRIP1, MUTYH, PALB2, FLII, MSH2, MSH6 et PMS2). Les cancers BRCA2 mutés et HOXB13 mutés étant aussi marqués par une grande agressivité (16).
- L'origine ethnique. En effet, il est possible que le risque soit supérieur pour les hommes d'origine africaine comparés au reste de la population. Les données ne permettent cependant pas d'exclure que cette observation ne soit que la résultante de différences d'ordre socio-économique. Le risque est en revanche plus faible pour les hommes d'origine asiatique. L'âge moyen au diagnostic semble plus bas chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens (niveau de preuve 3). La proportion de CP avec un score de Gleason > 7 semble significativement plus élevée chez les sujets afro-américains que chez les sujets d'origine caucasienne (niveau de preuve 3) (17).

5 Le diagnostic du cancer de la prostate

5.1 Les objectifs

Les objectifs du diagnostic sont les suivants :

- confirmer la présence d'un cancer
- identifier le type de cancer
- évaluer la taille de la tumeur et sa propagation à d'autres organes (son stade)
- élaborer un plan de traitement.

Les deux phases principales sont le bilan initial et le bilan d'extension.

5.2 Le bilan initial

Il a pour objectif de déterminer si, oui ou non, il s'agit d'un cancer de la prostate. Il comporte différentes étapes : le diagnostic clinique (interrogatoire du patient et examen clinique), le diagnostic biologique (prise de sang pour doser le taux de PSA) et une biopsie

5.2.1 L'entretien avec le patient

Le médecin évalue l'état de santé général et identifier les éventuels antécédents médicaux ou chirurgicaux personnels et familiaux.

En général, le diagnostic se pose chez un patient asymptomatique.

Toutefois, il est possible que le diagnostic soit orienté par l'évocation des symptômes suivants :

- altération de l'état général
- troubles urinaires irritatifs ou obstructifs
- présence de sang dans les urines
- douleurs osseuses pouvant révéler des métastases osseuses

- signes neurologiques tels que la paresthésie, le déficit musculaire des jambes, un syndrome de la queue-de-cheval faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes (18).

5.2.2 L'examen clinique

Un toucher rectal doit être systématiquement réalisé, même dans le cas où le taux de PSA est normal. Cet examen est réalisé par un urologue.

Le toucher rectal doit faire évoquer un cancer de la prostate s'il y a présence :

- d'un nodule dur, irrégulier, non douloureux
- d'un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage (19).

5.2.3 Les autres examens cliniques

Ils consistent en la recherche d'autres signes évocateurs d'un CP ou d'une complication :

- œdème d'un des membres inférieurs (compression veineuse par adénopathies métastatiques)
- examen neurologique (17).

5.2.4 L'examen biologique

5.2.4.1 La mesure du taux de PSA sérique

Le taux sérique de PSA normal est inférieur à 4 ng/ml, mais un taux de PSA supérieure à la normale n'est pas spécifique d'un CP et doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées (20).

En effet, plusieurs facteurs autres que le CP peuvent conduire à une augmentation du PSA, comme l'inflammation, l'adénome de prostate (tumeur parfaitement bénigne), l'éjaculation, une intervention sur la prostate sont également des causes d'élévation de PSA, temporaires pour la plupart (21).

Le dépistage par le PSA pose ainsi le problème de la faible spécificité dans les valeurs situées entre 4 et 10 ng/mL, due à la possibilité d'élévations modérées du PSA en l'absence de cancer. Ces faux positifs conduisent à prescrire en surnombre des recherches de cancers par biopsie prostatique, intervention qui n'est pas exempte d'effets iatrogènes. Il apparaît alors nécessaire d'améliorer le pouvoir discriminant du test de PSA (22).

5.2.5 Les autres examens biologiques

D'autres examens biologiques peuvent être réalisés, parmi lesquels on peut citer :

- la mesure du rapport PSA libre/ PSA total. Un rapport inférieur à 10 % est en faveur d'un CP, alors qu'un rapport supérieur à 20 % est en faveur d'une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Il existe des limites du rapport PSA libre sur PSA total liées à l'hétérogénéité entre les différents kits de dosage commercialisés, expliquant l'utilisation de différents seuils dont certains n'ont jamais réellement été évalués (23).
- le proPSA. Le PSA est une protéine issue de l'épissage alternatif d'un ARN codé par le gène hKLK3. Cet ARN est d'abord traduit en préproPSA, puis clivé en proPSA. Le proPSA porte en position N-terminale une séquence de 7 acides aminés qui peut être clivée lors de la maturation en PSA. Lors de ce clivage, des formes tronquées du PSA peuvent être produites dont le (-2)proPSA. L'analyse du (-2)proPSA adjoint aux valeurs du PSA total et du PSA libre standardisés permet de calculer un index PHI relié à une probabilité plus forte de biopsie positive chez des patients présentant des valeurs de PSA comprises dans la zone d'incertitude de diagnostic de cancer, entre 3-4 et 10 ng/mL(20).
- le Prostate Antigène 3 (PCA3) est un gène 66 à 140 fois plus exprimé dans les tissus prostatiques cancéreux par rapport aux tissus sains. Il produit un ARNm qui est surexprimé dans le tissu prostatique cancéreux, l'éjaculat et les

urines. Après massage prostatique il est recueilli dans les urines, amplifié et peut être quantifié. Un rapport entre la quantité d'ARNm du PCA3 et la quantité d'ARNm du PSA permet d'établir un score de PCA3. Plus ce score est élevé plus le risque de présence d'un CP est grand. Il constitue ainsi une aide décisionnelle à la réalisation de biopsies prostatiques (24).

- gènes de fusion ERG et TMPRSS2. Les récents progrès dans le domaine de la génétique ont révélé la présence d'un gène de fusion entre TMPRSS2 (Trans-Membranaire Sérine Protéase 2) et ETS (E26 Transformation-Specific) dans plus de 50 % des cancers de la prostate . le gène de fusion TMPRSS2-ERG apparaît comme un marqueur prometteur car il possède une forte spécificité et son expression est corrélée à celle des androgènes (22).

5.2.6 Les biopsies

Les biopsies sont indiquées en cas de suspicion de cancer au toucher rectal ou en cas de progression ou d'élévation du taux de PSA.

Elles sont réalisées par échoguidage, par voie transrectale, sous anesthésie locale ou rarement générale, et exposent le patient à des risques, dont le risque hémorragique et infectieux. Afin de limiter ce dernier risque, une antibioprofylaxie est recommandée (25).

Le nombre moyen de prélèvements est de douze et permet de faire le diagnostic du cancer, mais aussi de préciser l'agressivité de celui-ci, puisque l'anatomopathologiste peut définir :

- le score de Gleason (degré de différenciation du cancer)
- le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées
- la longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies
- l'infiltration ou l'envahissement de la capsule et des espaces péri-prostatiques

En cas de suspicion persistante de CP après une première série de biopsies négative, une deuxième série de biopsies peut être indiquée, de préférence après une IRM (19).

5.2.7 Le score de Gleason

Il permet d'apprécier la différenciation/agressivité des cellules cancéreuses et constitue un facteur pronostic dans la prise en charge du CP.

Il existe des foyers tumoraux d'évolutions différentes et à des stades de différenciation pouvant être différents.

La prostate est une glande peu homogène, ce qui fait que le degré d'agressivité du cancer peut différer d'une zone à l'autre d'un même tissu prélevé.

L'anatomopathologiste assigne un grade de 1 à 5 pour les 2 types de modèles de croissance glandulaire les plus courants dans la tumeur. Il additionne ensuite les 2 grades pour obtenir le score de Gleason (19).

Ce score a été redéfini par l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP) en cinq groupes pronostiques (16).

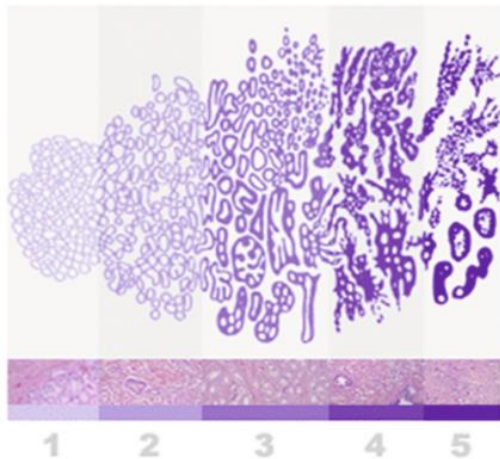


Figure 13 : Aspect de la glande prostatique selon sa différenciation (grades histologiques) (19)

- Interprétation

Un consensus d'anatomopathologistes a établi que si ce score était calculé à partir d'une biopsie, son résultat devrait être compris entre 6 et 10.

- un score de 6 définit un CP bien différencié et de bon pronostic.
- un score de 7 indique un CP moyennement différencié pouvant se reclasser en deux formes : les 3 + 4 et les 4 + 3. Le 3 + 4 étant moins agressif qu'un 4 + 3.

- Un score de 8 à 10 désigne un CP peu différencié, de mauvais pronostic (19).

5.3 Le bilan d'extension

Il permet de préciser l'extension du cancer, local, ganglionnaire ou métastatique et aidera à la prise de décision thérapeutique.

5.3.1 *L'Imagerie par Résonance Magnétique*

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne permet d'obtenir des images très précises du contour de la prostate, de déceler si le cancer s'est étendu ou non au-delà de la prostate et de rechercher si la maladie a touché les ganglions lymphatiques. Elle est recommandée par l'Association Française d'Urologie (AFU), comme examen d'imagerie de référence dans les cancers de la prostate localisés de risque intermédiaire et avant une deuxième série de biopsie (16).

5.3.2 *La tomodensitométrie*

Le scanner permet de réaliser une succession de clichés en tranches horizontales et se réalise autour de la région pelvienne, on parle de scanner pelvien ou tomodensitométrie pelvienne.

En cas de maladie localisée, le scanner est actuellement supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker). En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales, dont la présence de mauvais pronostic (16).

5.3.3 *La scintigraphie osseuse*

Elle permet de rechercher la présence de métastases au niveau des os.

5.3.4 L'échographie

Elle est peu sensible et peu spécifique pour la détection du CP et n'est pas indiquée pour le bilan d'extension. Elle permet d'évaluer le volume de la prostate et de guider les biopsies (19).

6 Les stades du cancer

6.1 La classification TNM/UICC

6.1.1 Définition

La classification TNM est une classification synthétique des stades du cancer, établie par l'UICC et admise au niveau international.

Elle prend en compte 3 critères :

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

Par ailleurs, il existe une classification cTNM et pTNM.

- la classification cTNM s'appuie sur les données disponibles en pré-thérapeutique, basées sur l'examen clinique, les biopsies et les examens complémentaires (endoscopie, imagerie).
- la classification pTNM complète la classification TNM en tenant compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'examen histopathologique de la pièce opératoire. On doit prendre en compte le pT le plus élevé si deux résultats sont à disposition.

Ainsi, cette classification permet d'évaluer le stade du cancer, localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaires pelvienne ou métastatique (19).

6.1.2 Les critères de la classification TNM

6.1.2.1 T : Tumeur primitive

- T0 : Absence de tumeur
- T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
 - T1a : < 5 % du tissu retiré
 - T1b : > 5 % du tissu retiré
 - T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies positives.
- T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - T2c : Atteinte des deux lobes.
- T3 : Extension au-delà de la capsule
 - T3a : Extension extra-capsulaire
 - T3b : Extension aux vésicules séminales
- T4 : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne (19).

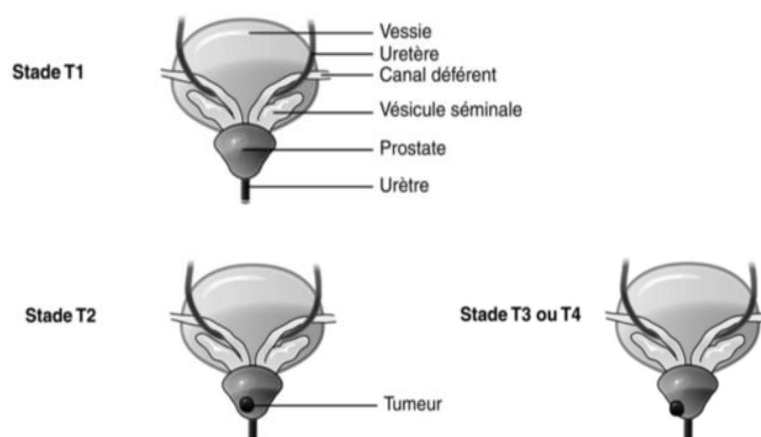


Figure 14 : Schéma des stades T du cancer de la prostate (19)

6.1.2.2 **N : Ganglions**

- N0 : Absence de métastase ganglionnaire
- N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

6.1.2.3 **M : Métastases à distance**

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

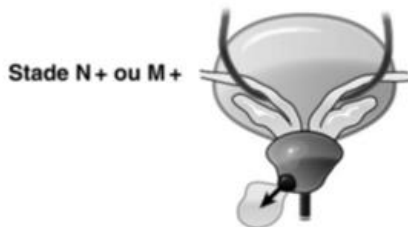


Figure 15 : Schéma du stade N+ ou M+ (19)

A partir des 3 critères de la classification TNM, les CPs sont classés en 4 stades :

- CP localisé : T1/T2, N0, M0
- CP localement avancé : T3/T4, N0-x, M0
- CP avec atteinte ganglionnaire pelvienne : tous T, cN1/pN1, M0
- CP métastatique : tous T, tous N, M1(19).

6.2 Le cancer de la prostate localisé

Selon la classification TNM, un CP localisé est de type T1/T2, N0, M0.

6.2.1 **La classification de d'Amico**

Elle permet de définir le risque d'évolution d'un CP localisée en se basant sur 3 critères (19) :

- le stade TNM
- le score de Gleason qui mesure l'agressivité des cellules cancéreuses
- la valeur du PSA

Selon les trois critères de d'Amico, on classe les CPs en 3 sous-groupes de risque évolutifs :

- à faible risque
 - TNM : \leq T2a (et)
 - Score de Gleason : \leq 6 (et)
 - Valeur du PSA : \leq 10 ng/ml
- à risque intermédiaire
 - TNM : T2b (ou)
 - Score de Gleason : 7 (ou)
 - Valeur du PSA : 10-20 ng/ml
- à risque élevé
 - TNM : \geq T2c (ou)
 - Score de Gleason : \geq 8 (ou)
 - Valeur du PSA : $>$ 20 ng/ml (19).

6.3 Le cancer de la prostate localement avancé

Selon les critères de la classification TNM, un CP est dit localement avancé s'il est du type : T3/T4, N0-M0. Les tumeurs ont envahi les tissus péri-prostatiques à travers la capsule, les vésicules séminales, l'urètre et le col vésical, sans envahissement ganglionnaire ou métastases à distance identifiés.

6.4 Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne

D'après les critères de la classification TNM, un CP avec atteinte ganglionnaire pelvienne est de type : tout T-N1-M0. La tumeur a atteint les ganglions lymphatiques sans métastases dans des organes à distance

6.5 Le cancer de la prostate métastatique

Il s'agit d'un cancer de type : tout T-tout N-M1

6.6 La stadification multicritères de l'AJCC

Les facteurs pronostiques en matière de CPs ne se réduisent pas aux seuls facteurs anatomiques du critère TNM, mais peuvent également intégrer le « score de Gleason » (indicateur du degré de différenciation cellulaire des tissus prélevés). Ainsi, l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) a introduit le score de Gleason et le PSA dans la 7^e édition de son système de stadification afin d'améliorer sa valeur pronostique (26).

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

Tableau 1 : Stadification AJCC, 7^{ème} édition (27)

Cependant, il est à noter que dans la 8^{ème} et dernière édition du système de la stadification AJCC, parue en 2018, les sous-catégories de pT2 sont supprimées. En effet, selon l'ISUP, la valeur pronostique de cette catégorisation n'est pas démontrée (28).

De plus, le grade histologique étant l'un des facteurs les plus importants, si ce n'est le plus important dans le pronostic des CPs localisés, la nouvelle classification AJCC définit des groupes de grades plus discriminants sur la valeur du score de Gleason (29) :

- groupe de grade 1 (score de Gleason ≤ 6)
- groupe de grade 2 (score de Gleason 3+4)
- groupe de grade 3 (score de Gleason 4 +3)
- groupe de grade 4 (score de Gleason 8, ie 4+4, 3+5 ou 5+3)
- groupe de grade 5 (score de Gleason 9-10)

La troisième modification est l'incorporation, pour la première fois dans le pronostic de stade III, de tumeurs limitées à la prostate se fondant sur la base d'éléments non-anatomiques, à savoir la valeur du PSA (≥ 20 ng/ ml) et la valeur du groupe de grade. En effet, les patients atteints d'un CP du groupe de stade 2 et du groupe de grade clinique Gleason (GG) 5, selon la 7^{-ème} édition, ont présenté de moins bons résultats de survie que les patients du groupe de stade 3.

WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	AND PSA IS...	AND GRADE GROUP IS...	THEN THE STAGE GROUP IS...
cT1a-c, cT2a	NO	M0	<10 ng/mL	1	I
pT2	NO	M0	<10 ng/mL	1	I
cT1a-c, cT2a	NO	M0	≥10, <20 ng/mL	1	IIA
pT2	NO	M0	≥10, <20 ng/mL	1	IIA
cT2b-c	NO	M0	<20 ng/mL	1	IIA
T1-2	NO	M0	<20 ng/mL	2	IIB
T1-2	NO	M0	<20 ng/mL	3	IIC
T1-2	NO	M0	<20 ng/mL	4	IIC
T1-2	NO	M0	≥20 ng/mL	1-4	IIIA
T3-4	NO	M0	Any	1-4	IIIB
Any T	NO	M0	Any	5	IIIC
Any T	N1	M0	Any	Any	IVA
Any T	Any	M1	Any	Any	IVB

Abbreviation: PSA indicates prostate-specific antigen. ^aNote that, when either PSA or grade group is not available, grouping should be determined by T category and/or either PSA or grade group, as available.

Tableau 2 : Stadification AJCC, 8^{ème} édition (29)

Le besoin admis d'outils capables de pronostics plus personnalisés a conduit à une quatrième modification parue dans le manuel de la 8^{ème} édition (30).

Il s'agit de l'incorporation de deux outils de pronostics existant auparavant et retenus selon des critères d'inclusion et d'exclusion basés sur la revue systématique de l'ensemble des modèles de pronostics sur le CP, paru dans la littérature scientifique entre 2011 et 2015 (29).

Chapitre II : Les différentes modalités thérapeutiques

1 Le choix de la stratégie de soins

Il se fait lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire qui rassemble au moins trois médecins de spécialités médicales différentes : urologue, oncologue médical, oncologue thérapeute, anatomopathologiste, etc.

Au cours de cette réunion, le choix des modalités de traitement est fait en se référant au stade du cancer, à son cas personnel et en s'aidant des recommandations de bonnes pratiques. Lorsqu'il existe plusieurs options possibles, le choix définitif du traitement appartient au patient (31).

En dehors de la stadification, un certain nombre d'informations sur les patients sont nécessaires afin de choisir le traitement optimal :

- les antécédents médicaux personnels
- les antécédents de cancer dans la famille, en particulier de CP
- les résultats de l'examen clinique pratiqué par le médecin
- l'état de santé général du patient
- les résultats des analyses de sang effectuées pour évaluer le taux de globules blancs, de globules rouges, de plaquettes et pour déceler tout problème hépatique ou rénal, ainsi que des problèmes osseux
- l'âge du patient et son espérance de vie
- les autres maladies du patient, telles que les problèmes cardiaques, pulmonaires ou un diabète
- les préférences personnelles du patient sur les options de traitement en ce qui concerne les risques, les Eis possibles et les chances de succès (risques et bénéfiques) (31).

2 L'abstention surveillance (watchful waiting)

Elle concerne les hommes avec un cancer initialement localisé, mais ayant une probabilité de survie limitée en raison des polyopathologies associées. Lorsque leur cancer devient symptomatique et multi-métastatiques, un traitement palliatif est alors instauré (32).

3 La surveillance active

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui a pour but de ne pas surtraiter les CPs à faible risque de progression en l'absence de traitement.

Les recommandations européennes considèrent comme éligibles à une surveillance active les CPs à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital : PSA < 10, Gleason 6, 1-2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des carottes. Néanmoins, les autres critères de bas risque, différents d'une étude à l'autre, sont recevables car ayant démontré une sécurité oncologique dans de larges études (16). Au fil du temps, l'évolutivité de la maladie peut amener le praticien à proposer au patient un traitement radical, dit « différé », par chirurgie ou radiothérapie. Les critères conduisant à un tel choix sont :

- une modification du toucher rectal témoignant d'une évolutivité clinique
- une augmentation du PSA au-dessus de la valeur seuil (généralement 10 ng/ml) ou un temps de doublement du PSA rapide (généralement inférieur à 3 ans), témoignant d'une évolutivité biologique.
- une modification des paramètres biopsiques avec un cancer ne répondant plus aux critères initiaux définis dans les critères d'inclusion.

La présence d'un seul de ces critères suffit à recommander une sortie de la surveillance et un traitement radical local (33).

	N	Cohorte	Critères d'inclusion	Monitoring	Progression	Follow-up
University of Toronto	993	Unicentrique	GS 6 et PSA < 10 ou GS 3 + 4 et PSA < 20 et EV < 10y	TR + PSA/3 mo pdt 2 ans, puis /6 mo Biopsie à 1 an puis /3-4 ans	PSADT < 3 ans (jusqu'à 2009) Gleason 7 Clinique	6,4 ans (0,2-19,8)
UCSF	321	Unicentrique	T1-T2 PSA < 10 GS 6 < 33 % biopsies +	TR + PSA /3-6 mo Biopsie /1-2 ans	PSAV > 0,75 Gleason 7	3,6 ans
PRIAS	2494	Multicentrique	T1/T2 PSA < 10 PSAD < 0.2 GS 6 1-2 biopsies +	TR + PSA/3mo pdt 2 ans puis /6mo Biopsie1-4-7 ans	PSADT < 3y Gleason 7 Progresssion biopsique	1,6 ans
Göteborg	341	Unicentrique	T1 GS 6 PSA < 10*	TR + PSA /3-6mo Biopsie dans les 3 ans	PSA Gleason 7 Progresssion biopsique	6,0 ans
Beaumont Hospital	80	Unicentrique	T1 GS 6 PSA < 10 1-2 biopsies+ < 50%/biopsie	TR + PSA/3 mo 1 an puis /4 mo 2 ans puis /6 mo MRI 6 mo Biopsie1-3-6 ans	PSADT < 3y Gleason 7 Progresssion biopsique Clinique	3,1 ans
University of Miami	230	Unicentrique	T1-T2 GS 6 PSA < 10 1-2 biopsies + < 20%/biopsie	TR + PSA/3-4 mo 2 ans puis /6 mo Biopsie /1 an	Gleason 7 Progresssion biopsique	2,7 ans
Royal Marsden Hospital	471	Unicentrique	T1-T2 PSA < 15 < 50 %/biopsies GS 6 OR GS3 + 4 si > 65 ans	TR + PSA/3 mo 1 an puis /4 mo 1 an puis /6 mo Biopsie1-3-5 ans	PSAV > 1 Gleason 7 Progresssion biopsique	5,7 ans
Johns Hopkins University	769	Unicentrique	T1 PSAD < 0,15 GS 6 1-2 biopsies + < 50 %/biopsie	TR + PSA/6 mo Biopsie /1 an	Gleason 7 Progresssion biopsique	2,7 ans
REDEEM	155	Multicentrique	T1-T2 GS 6 PSA < 11 1-3 biopsies + < 50 %/biopsie	PSA/3 mo 1 an puis /6 mo TR 18 mo-3 ans Biopsie 18 mo-3 ans	Gleason 7 Progresssion biopsique	2,7 ans

* mais aussi 92 risque intermédiaire et 6 haut risque inclus

EV : espérance de vie

PSAD : PSA densité ; PSADT : PSA temps de doublement ; PSAV : PSA vélocité

GS : score Gleason

TR : toucher rectal

Tableau 3 : Protocoles de surveillance active publiés (33).

Recommandations SA	Niveau de preuve	Grade
La surveillance active est une option thérapeutique recommandée des cancers de la prostate à faible risque	2	A
Les critères d'inclusion sont basés sur les données du toucher rectal, le PSA, et les données biopsiques (au moins 12 carottes)	2	B
La SA peut être une option en cas de cancer de risque intermédiaire (grade 3 majoritaire), particulièrement parmi les patients avec co-morbidités et espérance de vie limitée	3	C
La surveillance est fondée sur un examen clinique et un test PSA tous les 3-6 mois	2	B
Une biopsie de confirmation est nécessaire dans les 18 premiers mois suivant le début de la SA	2	A
La sortie de la SA est indiquée par la présence d'un score de Gleason 7 ou plus sur les biopsies de contrôle	2	B
Les biomarqueurs peuvent être utiles dans la sélection des patients candidats à la SA	4	C
L'IRM avec biopsies ciblées diminue le risque de reclassification biopsique au cours du suivi en améliorant l'évaluation pronostique initiale	3	B
L'IRM est un outil de suivi en cours de SA	4	C

Tableau 4 : Recommandations du CCAFU sur la surveillance active (33)

4 La prostatectomie totale

C'est l'un des traitements de référence du CP localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les polypathologies associées, est supérieure ou égale à 10 ans. Après 70 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Classiquement réservée aux tumeurs intra - capsulaires, la prostatectomie totale (PT) peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra - capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée à d'autres modalités thérapeutiques.

Différentes voies d'abord sont possibles : voie ouverte rétro-pubienne ou périnéale, laparoscopique trans-péritonéale ou extra-péritonéale, robot- assistée ou non. Aucune de ces voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel (niveau de preuve 2).

Après prostatectomie totale, un premier dosage de PSA total est recommandé dans les 3 mois et le PSA devient normalement indétectable en 6 semaines (demi-vie de 3,5 jours). L'échec biologique est défini, soit par la récurrence, soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention. La survie générale à 5 ans est de 95 %, le taux de survie sans progression à 5 ans est de 22 % et le taux de traitement secondaire est de 70 % (16).

Recommandations : la PT	NP	Grade
La PT peut être proposée chez les patients présentant un CaP de faible risque et de risque intermédiaire, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (> 10 ans)	1b	A
Une préservation des BNV peut être réalisée chez les patients sans dysfonction érectile sévère préopératoire et présentant un faible risque de franchissement capsulaire qui doit être évaluée en préopératoire (IRM, nomogrammes)	2b	B
Toutes les voies d'abord chirurgicales peuvent être proposées	1a	A
La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé. Il faut l'envisager sans préservation, avec un curage étendu, dans le cadre d'une approche multimodale	2	B

Tableau 5 : Recommandations CCAFU sur la prostatectomie totale (16)

5 Le curage lymphonodal ou curage ganglionnaire

Le curage lymphonodal du CP associe l'exérèse des ganglions ilio - obturateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque

En cas de risque intermédiaire ou élevé, un curage lymphonodal est recommandé, si le choix d'une prostatectomie totale a été retenu.

Recommandations de curage lymphonodal	NP	Grade
Le curage lymphonodal n'est pas indiqué dans le groupe faible risque	2b	A
Le curage lymphonodal doit être réalisé dans le groupe intermédiaire en cas de risque > 5 %	2b	B
Le curage lymphonodal doit être réalisé dans le groupe haut risque	2b	A

Tableau 6 : Recommandations du CCAFU sur le curage lymphonodal (16)

6 La radiothérapie externe

Elle consiste à utiliser les rayonnements produits par un accélérateur linéaire de particules pour détruire les cellules cancéreuses. Ces rayons X, de très haute énergie, agissent en altérant le patrimoine génétique des cellules. La dose administrée doit être optimale pour provoquer des lésions de l'ADN suffisamment importantes et nombreuses pour que ces cellules se trouvent dans l'incapacité de les réparer. Dès lors, ces cellules meurent au moment où elles tentent de se multiplier.

Il existe deux types de radiothérapie externe (RTE) : la radiothérapie conventionnelle (la plus ancienne) et la radiothérapie conformationnelle (la plus utilisée actuellement). On parle de radiothérapie conformationnelle lorsque le traitement s'appuie sur la reconstitution préalable de la prostate et des organes voisins en trois dimensions grâce à des images réalisées par un scanner et un logiciel informatique spécifique. A partir de l'observation de la configuration de l'organe et de la localisation de la tumeur, la dose de rayons et la topographie de l'irradiation sont calculées par l'ordinateur de manière à viser précisément une zone cible en évitant d'exposer les tissus adjacents. Il s'agit de se conformer au mieux à la morphologie et aux besoins du patient (34).

La radiothérapie conformationnelle peut se réaliser en modulation d'intensité (RCMI ou IMRT en anglais). En comparaison à la radiothérapie conventionnelle, elle permet à dose équivalente, de réduire la toxicité tardive ainsi que d'augmenter la dose délivrée à la tumeur, sans toutefois augmenter significativement la toxicité.

La RTE, utilisée seule, est l'un des traitements de référence des CPs localisés à faible risque. Elle peut aussi parfois compléter un traitement par PT (radiothérapie adjuvante ou différée). Après un PSA indétectable suite à une PT, une récurrence biologique se définit par un taux de PSA > 0,2 ng/ml et ascendant, confirmé par deux dosages successifs.

La radiothérapie adjuvante à la PT permet, appliquée sur des tumeurs pT3 ou pTxR1, un gain d'environ 20 % en terme de survie sans progression biologique (essais EORTC et ARO 96-02 - AP 09/95). Cependant, la place de la radiothérapie adjuvante immédiate par rapport à la radiothérapie différée à la récurrence biologique reste à préciser et plusieurs essais sont en cours pour répondre à cette question.

La RTE peut être aussi associée à l'hormonothérapie dans les CPs localisés à haut risque et dans les cancers localement avancés.

En effet, l'hormono-radiothérapie a démontré une supériorité à la radiothérapie seule sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et sur la survie globale à 10 ans (Etude EORTC, niveau de preuve 1).

De plus, l'hormono-radiothérapie est également supérieure à l'hormonothérapie seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastases et la survie globale (étude TOG, niveau de preuve 1). Dans cette association, l'essai a démontré une supériorité de l'hormonothérapie longue par rapport à l'hormonothérapie courte chez les patients avec un cancer localisé à haut risque (16).

Enfin, la RTE traite également les douleurs des métastases osseuses (31).

7 La curiethérapie

Il s'agit d'implanter dans une masse tumorale des éléments solides radioactifs (grains, fils) et de laisser la radioactivité détruire la tumeur au cours du temps. Ces implants métalliques selon leur taille resteront définitivement en place ou seront retirés.

Cette méthode utilise l'Iridium, le Césium, le Strontium ou l'Iode (35).

Pour les patients à risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10-15 ou T2b-T2c), il apparaît particulièrement intéressant d'associer la curiethérapie à la RTE (essai ASCENDE - RT) (36).

8 La suppression androgénique

Le CP a un développement stimulé par des hormones masculines : les androgènes, provenant des glandes surrénales et plus particulièrement la testostérone, produite par les testicules.

L'objectif de la suppression androgénique sera donc de bloquer la production ou l'action de ces hormones sur les cellules cancéreuses pour stopper le développement du cancer.

Les modalités de castration sont : la castration chimique par agoniste ou antagoniste de la LH-RH ou la pulpectomie.

Le seuil d'efficacité admis après une castration est une testostéronémie inférieure à 0,5 ng/ml et un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts à 0,2 ng/ml.

Les anti-androgènes non stéroïdiens ont été comparé à une castration dans une méta-analyse incluant 8 études. Cette méta-analyse a conclue, chez les patients ayant un CP localement avancé ou métastatique, à une survie globale et une survie sans progression moindres, ainsi qu'un plus grand nombre d'interruptions pour Eis. De ce fait, il n y a pas d'indication à l'utilisation des anti-androgènes en monothérapie chez des patients ayant un CP métastatique (niveau 1a, grade A) (16).

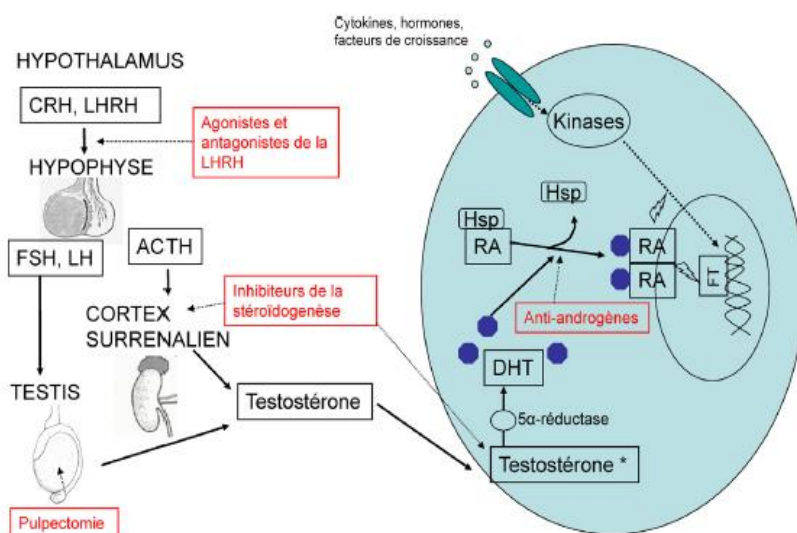


Fig. 1. Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes et régulation de la synthèse de la testostérone. RA : récepteur aux androgènes ; DHT : 5α-dihydrotestostérone ; Hsp : Heat-Shock Protein ; FT : facteur de transcription ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; ACTH : corticotrophine ; LH : hormone lutéinisante ; CRH : corticolibérine ; * : possibilité de synthèse de testostérone intratumorale par stimulation autocrine.

Figure 16 : Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes et régulation de la testostérone (37)

8.1 Les hormonothérapies de première génération

8.1.1 Les agonistes de la LHRH

Ils créent une augmentation initiale de la testostéronémie (effet flare-up) qui nécessite d'être prévenue par l'administration initiale d'un anti-androgène périphérique.

Ce sont, par exemple : la leuproréline, la gosérelina, la busérelina, la triptoréline et l'histréline.

8.1.2 Les antagonistes de la LHRH

Ils n'ont pas d'effet «flare-up ». L'agoniste de le LHRH disponible est le dégarelix (31). Plusieurs médicaments permettent de bloquer l'action des androgènes : ils sont appelés « anti-androgènes ». Ils sont pris oralement une à trois fois par jour, tous les jours. Ces traitements sont rarement utilisés seuls et sont associés aux agonistes de la LH-RH, soit pendant les premières semaines de leur utilisation, soit de façon continue, c'est le blocage androgénique complet (BAC).

Dans le groupe des cancers localisé à risque intermédiaire, une hormonothérapie courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliore la survie globale des patients, par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy (niveau de preuve 2)

Dans les formes de cancers à haut risque, une hormonothérapie longue doit-être associée à l'irradiation.

Dans les formes de cancers localement avancés, l'hormono-radiothérapie améliore la survie globale, ainsi que la survie sans progression clinique et biologique .

Enfin, dans les formes de cancers métastatiques, le traitement immédiat par hormonothérapie est recommandé par rapport à un traitement différé à l'apparition des

symptômes (niveau 1b, grade A). Cependant, il n'y a pas d'indication à l'utilisation des anti-androgènes en monothérapie dans ce cadre.

L'administration de l'hormonothérapie peut être continue ou intermittente. Cependant, il existe une incertitude sur l'équivalence de l'efficacité carcinologique de ces deux approches. Celle-ci est en revanche très probable concernant les patients en récurrence biologique après une RTE, et pour les patients ayant une maladie localement avancée. De plus, les études actuelles ne permettent pas de conclure avec certitude à une meilleure qualité de vie globale sous traitement hormonal intermittent en comparaison à un traitement continu (16).

8.2 La castration chirurgicale ou pulpectomie

Elle consiste à retirer la pulpe du testicule en laissant en place l'albuginée (enveloppe du testicule) qui est refermée.

Modalités	Castration	Limitations
Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible
Oestrogène	Idem orchidectomie Même à 1 mg/Kg	Toxicité cardiovasculaire +++
Agoniste LHRH	2-4 semaines Equivalence des différentes formes disponibles (avis d'expert)	<ul style="list-style-type: none"> • 10-15 % de résistance primaire • flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes préexistants)
Antagoniste LHRH Degarelix	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles

Figure 17 : Modalités de la suppression androgénique et délai de castration (16)

9 Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Le traitement par HIFU focalise des ultrasons de haute intensité sur une zone définie à l'intérieur de la prostate. Cette concentration d'ultrasons élève la température au point focal jusqu'à la destruction des cellules de la glande (38).

C'est une thérapeutique non chirurgicale développée pour des patients présentant un CP localisé.

Les indications retenues, à partir de la charte AFU dans le cadre d'une étude clinique observationnelle (étude HIFI), sont : information sur les niveaux de recommandation dans les autres pays, âge de plus de 70 ans et probabilité de survie d'au moins 7 ans (ou patients plus jeunes lorsqu'il existe une morbidité compétitive), tumeur T1-T2 N0, M0, score de Gleason ≤ 7 (3 + 4), PSA < 15 ng/ml, volume prostatique < 50 ml, volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

L'HIFU peut-être également proposée dans le rattrapage des échecs de la radiothérapie (16,39).

10 La cryothérapie

Cette technique est en cours d'évaluation pour le traitement du CP localisé, principalement dans le cadre d'un rattrapage de la radiothérapie mais aussi dans les cas où les traitements de référence sont contre-indiqués.

Les patients potentiellement candidats ont des prostates de volume inférieur à 40 ml, un stade tumoral localisé, un PSA inférieur à 20 ng/ml et un score de Gleason < 7 (16).

11 La chimiothérapie

Elle consiste en l'administration de médicaments qui tuent les cellules cancéreuses ou qui limitent leur croissance.

Chez les patients d'emblée métastatiques et chimio-naïfs, il a récemment été démontré, l'intérêt d'une association à l'hormonothérapie pour le traitement en première ligne, lorsque l'état de santé est compatible avec l'usage du docétaxel.

En effet, l'étude CHAARTED et STAMPEDE concluent à un bénéfice en terme de survie globale, alors que l'étude l' étude CETUG 15 est négative. Cependant, la méta-analyse de ces trois essais est positive, permettant de conclure au bénéfice d'une association d'une HT au docétaxel en première ligne du CP métastatique.

Résultats des trois essais randomisés évaluant la chimiothérapie associée à la suppression androgénique dans les cancers de prostate métastatiques hormono-naïfs.			
Essai	GETUG 15 [212]	CHAARTED [211]	STAMPEDE [213]
Stade	M+ : 100 % (71 % de M+ d'emblée)	M+ : 100 % (72,8 % de M+ d'emblée)	M+ : 61 % (59 % de M+ d'emblée) N+ M0 : 15 % N0 M0 : 24 %
Objectif primaire	Survie globale	Survie globale	Survie globale
Hormonothérapie + docétaxel vs Hormonothérapie seule HR (IC95 %)	0,9 (0,7-1,2) p = 0,4	0,6 (0,47-0,8) p < 0,001	0,76 (0,63-0,91) p = 0,003 pour M+ seuls : 0,73 (0,59-0,89) p = 0,002

Tableau 7 : Résultats des études associant chimiothérapie et suppression androgénique

Chez les patients métastatiques et résistant à la castration, le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. En effet, si son indication dans les formes métastatiques symptomatiques n'est pas discutable, son utilisation précoce chez les patients asymptomatiques ne bénéficie en revanche d'aucune preuve scientifique. Les protocoles de référence en chimiothérapie font appel en première ligne au Docétaxel. Le Cabazitaxel représente le traitement standard de chimiothérapie de deuxième ligne (16).

12 Les hormonothérapies de seconde génération

Elles sont indiquées dans les cancers de la prostate résistant à la castration et métastatiques (CPRCm) et permettent de mieux contrôler la progression tumorale et d'améliorer la survie globale.

En plus d'avoir démontré une amélioration de la survie globale, ces nouvelles thérapies, que sont l'actétate d'abiratérone et l'enzalutamide, ont démontré une amélioration des symptômes et de la qualité de vie, avec habituellement une bonne tolérance clinique et biologique.

Leur utilisation doit se faire avec maintien de la suppression androgénique.

13 L'immunothérapie

La vaccination par sipuleucel-T consiste à réaliser trois prélèvements de cellules sanguines circulantes et en extraire les cellules immunitaires, en particulier les cellules présentatrices de l'antigène (APC). Ces dernières sont cultivées *in vitro* et activées par la protéine PA2024 puis réinjectées trois jours après le dernier prélèvement. Ce traitement a démontré son efficacité dans une étude randomisée incluant 512 patients présentant un CPRCm. Cette étude conclue à une augmentation significative de la durée de survie de 4,1 mois (16).

14 Les médicaments ciblant l'os

De manière générale, l'objectif du traitement des métastases osseuses est de soulager les symptômes et, d'après les directives de l'EAU, la prise en charge des patients souffrant de métastases osseuses étendues doit viser à améliorer la qualité de vie et à réduire les douleurs. Il s'agit donc principalement de soin de supports.

- L'acide zolédronique est un bisphosphonate, il inhibe la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique présentant ainsi un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. Son efficacité a été démontré dans les CPRCm et son utilisation nécessite un bilan dentaire initial, du fait du risque d'ostéonécrose de la mandibule.
- Le desonumab est un anticorps anti-Receptor Activator of Nuclear factor-KB Ligand (RANKL) a montré une efficacité supérieure au zolédronate en terme de prévention des événements osseux dans le CPRCm (16,40). Un bilan dentaire initial est nécessaire du fait du risque d'ostéonécrose de la mandibule.
- Le dichlorure de Radium-223 est indiqué pour le traitement des CPRCm. Il s'agit d'un émetteur de particules alpha qui en plus d'améliorer la qualité de vie et soulager la douleur, a démontré une efficacité en terme de survie globale et peu d'Eis. (3,16)

15 La synthèse des recommandations françaises en amont du stade métastatique résistant à la castration

15.1 Le cancer localisé

Recommandations : traitements d'un CP localisé à faible risque	NP	Grade
Surveillance simple de type watchfull waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options	2	A
SA optionnel chez les patients ayant une probabilité de survie >10 ans	2	A
PT pour les patients ayant une probabilité de survie > 10 ans	1b	A
RT	2	A
Curiethérapie	2	A
Cryothérapie et HIFU pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou RT ou curiethérapie, ou les hommes de +de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU	3	C
Le traitement focal ne peut être proposé en dehors d'essais cliniques	4	A
Le traitement hormonal n'est pas recommandé	4	A

NP : Niveau de preuve ; RT : Radiothérapie ; PT : Prostatectomie

Tableau 8 : Recommandations des traitements d'un cancer prostate localisé à faible risque (16)

Recommandations : traitements d'un CP localisé à risque intermédiaire	NP	Grade
Surveillance simple de type watchfull waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte	3	B
PT +/- curage pour les patients ayant une espérance de vie > 10 ans	1	A
RT 74 à 78 Gy, seule ou associée à une suppression androgénique courte (4-6 mois)	2	A
Curiethérapie	3	B
Cryothérapie et HIFU pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou RT ou curiethérapie, ou les hommes de +de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU	4	C
Le traitement focal ne peut être proposé en dehors d'essais cliniques	4	A
Le traitement hormonal n'est pas recommandé	4	A

NP : Niveau de preuve ; RT : Radiothérapie ; PT : Prostatectomie

Tableau 9 : Recommandations des traitements d'un cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire (16)

Recommandations : traitements d'un CP localisé à haut risque	<i>NP</i>	<i>Grade</i>
L'hormono-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans	1	A
L'HT longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une HT courte (4-6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique, la survie sans métastases et la survie globale	1	A
La PT peut-être proposée, il faut l'envisager dans le cadre d'une approche multimodale	2	B
L'HT seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastases et la survie globale chez les patients sans polypathologie sévère associée	1	A

Tableau 10 : Recommandations des traitements d'un cancer de la prostate localisé à haut risque (16)

15.2 Le cancer localement avancé

Recommandations : traitement d'un cancer localement avancé	<i>NP</i>	<i>Grade</i>
L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'hormonothérapie seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la Survie globale	1	A
L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique, la survie sans métastase et la survie globale	1	A
La PT peut-être proposée dans la prise en charge du CP de haut risque ou localement avancé. Il faut l'envisager dans le cadre d'une approche multimodale	2	B

Tableau 11 : Recommandations des traitements d'un cancer de la prostate localement avancé (16)

15.3 Le cancer métastatique hormono-naïf

Stade	Modalité	Description	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
M1 hormono naïf	Hormonothérapie immédiate (standard)	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatique : pour éviter les complications graves • asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications 	1b	A
	Hormonothérapie retardée (option)	asymptomatique volontaire et informé	2b	B
	Hormonothérapie continue (standard)		1b	A
	Hormonothérapie intermittente (option)	• Paucimétastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/ml après 6 mois de BAC	1b	B
	Hormono-chimiothérapie (standard)	Métastatique d'emblée <ul style="list-style-type: none"> • en particulier en cas de forte masse tumorale • état général compatible avec une chimiothérapie 	1a	A
	Traitement local	Non recommandé en dehors d'un protocole de recherche clinique	4	A
	Médicaments ciblant l'os	Non recommandé	1	A

Tableau 12 : Recommandations des traitements d'un cancer de la prostate métastatique et hormono-naïf (16)

Chapitre III : Les traitements des formes métastatiques résistantes à la castration

Le CPRC est une maladie très hétérogène ; les médianes de survie des patients sont très différentes. Cependant, au stade métastatique, la médiane de survie ne dépasse pas 18 mois et elle est de 9 à 12 mois en cas de métastases étendues (41)

1 La résistance à la castration

1.1 Définition

La résistance à la castration (RAC) est actuellement définie par une testostéronémie totale inférieure à 0,5 ng/ml (1,7 nmol/L) et soit :

- Une progression biochimique : trois augmentations de PSA à une semaine d'intervalle, résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir, et un PSA >2ng/ml.
- Une progression radiographique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou une lésion des tissus mous mesurable selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) .

Une progression symptomatique seule n'est pas suffisante pour diagnostiquer un CPRC (4).

1.2 Les mécanismes physiopathologiques

La phase de RAC s'explique par la mise en place, au sein de la cellule prostatique tumorale, de mécanismes biologiques adaptatifs, en réponse à la suppression androgénique. Ces mécanismes confèrent plus d'autonomie à la cellule cancéreuse et sont (42) :

- la surexpression du RA. C'est le résultat, au moins en partie, de phénomènes d'amplification du gène RA.

- la mise en place d'une synthèse intracrine d'androgènes. En effet, les cellules cancéreuses peuvent synthétiser des androgènes à partir du cholestérol et des enzymes impliquées dans les voies classiques de la stéroïdogénèse, dont les concentrations intracellulaires sont augmentées ; de plus, la présence de la 5 α -réductase, dont le type 1 devient prédominant, permet la synthèse de DHT à partir d'une voie alterne.
- le changement de programme transcriptionnel du RA : lors de la RAC, les gènes transcrits par le RA sont des gènes codant pour des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire et en particulier la phase M du cycle cellulaire

2 Le cas particulier du traitement des patients non métastatiques résistant à la castration

Il s'agit le plus souvent de patients traités par hormonothérapie pour une récurrence biologique après traitement local.

Chez ces patients M0, aucun traitement n'était indiqué avant la mise sur le marché de l'apalutamide en 2018 aux Etats-unis. En effet ce dernier a démontré un bénéfice en terme de survie sans métastases et un allongement du temps avant progression symptomatiques (43,44)

3 Les options en première ligne chez les patients métastatiques résistants à la castration

L'avènement des hormonothérapies de seconde génération (acétate d'abiratérone, enzalutamide) a révolutionné la prise en charge du CPRCm. Il existe aujourd'hui plusieurs options stratégiques et le choix de la séquence thérapeutique optimale est défini en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), car il n'y a pas de facteurs prédictifs d'efficacité validés permettant de choisir une hormonothérapie de 2^e génération ou une chimiothérapie en première ligne. Parmi les critères qui vont orienter les choix, il faut considérer un certain nombre de facteurs, comme le status de

performance (PS) et l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuro-endocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'HT initiale (l'hormono-sensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormono-naïve (45).

3.1 Le docétaxel (Taxotere®)

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation, conduisant ainsi à une diminution marquée de la tubuline libre.

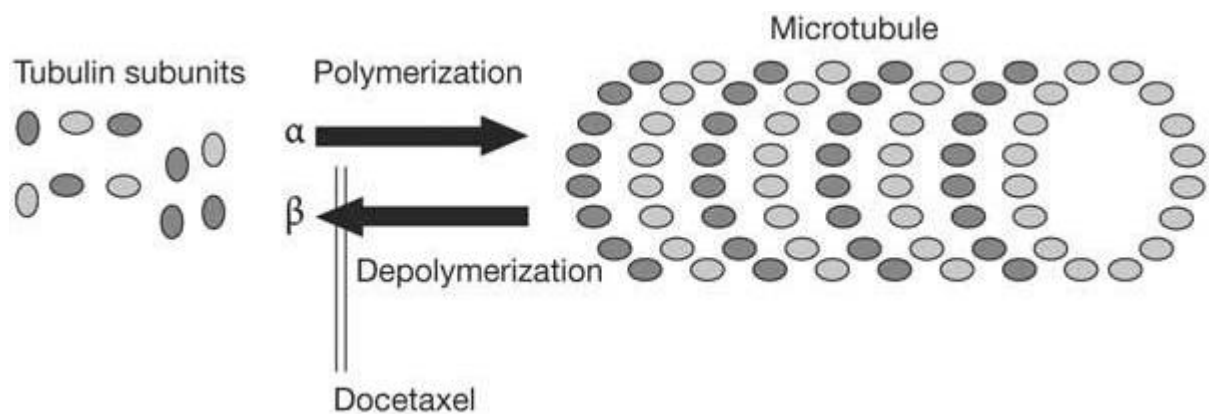


Figure 18 : Mécanisme d'action du docétaxel (46)

C'est la première molécule à avoir démontré un gain en terme de survie globale, en comparaison avec le mitoxantrone dans l'essai TAX 327 et dans l'essai SWOG-9916 en association avec l'estramustine.

Dans l'essai TAX 327, le docetaxel est administré avec la prednisone toutes les semaines ou toutes les trois semaines, en première ligne chez des patients atteints d'un CPRCm, la majorité étant des patients symptomatiques. Il conduit à une meilleure amélioration de la survie globale dans le groupe des patients recevant le docetaxel toutes les 3 semaines par rapport au groupe sous mitoxantrone (médiane de survie de 18,9 mois vs 16,4 mois et HR de 0,76). L'essai conclue aussi à une amélioration sur la douleur, le taux de PSA et la qualité de vie.

Concernant les Eis, il n'y a pas de preuve d'une baisse des Eis dans une administration toutes les semaines plutôt que toutes les trois semaines. La plupart des

Eis étaient de faible grade, cependant des Eis sérieux sont survenus chez 26 % des patients recevant le docétaxel toutes les 3 semaines contre 20 % chez les patients sous mitoxantrone. Les Eis hématologiques étaient rares dans les trois groupes (47,48).

Avec un schéma posologique adaptable, le docétaxel peut être administré toutes les 3 semaines à la posologie de 75 mg/m² ou à la posologie de 30 à 40 mg/m² par semaine, cinq semaines sur six (49).

Dans l'essai randomisé de phase III, SWOG-9916, l'association docétaxel et estramustine est comparée à l'association mitoxantrone et prednisone. L'étude démontre un meilleur bénéfice en terme de survie globale du docétaxel associé à l'estramustine (17,5 mois vs 15,6 mois) et un Hazard Ratio associé de 0,80 (50).

Dans tous les cas, un prémédication par dexaméthasone est indiquée pour réduire l'incidence et les risques de rétention hydrique et d'hypersensibilité lié à l'utilisation du docétaxel (49).

3.2 L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA®)

Il est transformé in vivo en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiratérone inhibe de manière sélective l'enzyme 17alpha-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire lors de la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le blocage de la chaîne de la synthèse des androgènes conduit à une hyperaldostéronémie induite (51).

De ce fait, il est administré de manière concomitante, par voie orale, avec une corticothérapie : 1000 mg d'acétate d'abiratérone et 10 mg de prednisone ou de prednisolone. Cette association permet d'éviter les Eis liés à l'hyperminéralocorticisme à savoir : la rétention hydrique, les œdèmes, l'hypokaliémie et les troubles cardiaques (52).

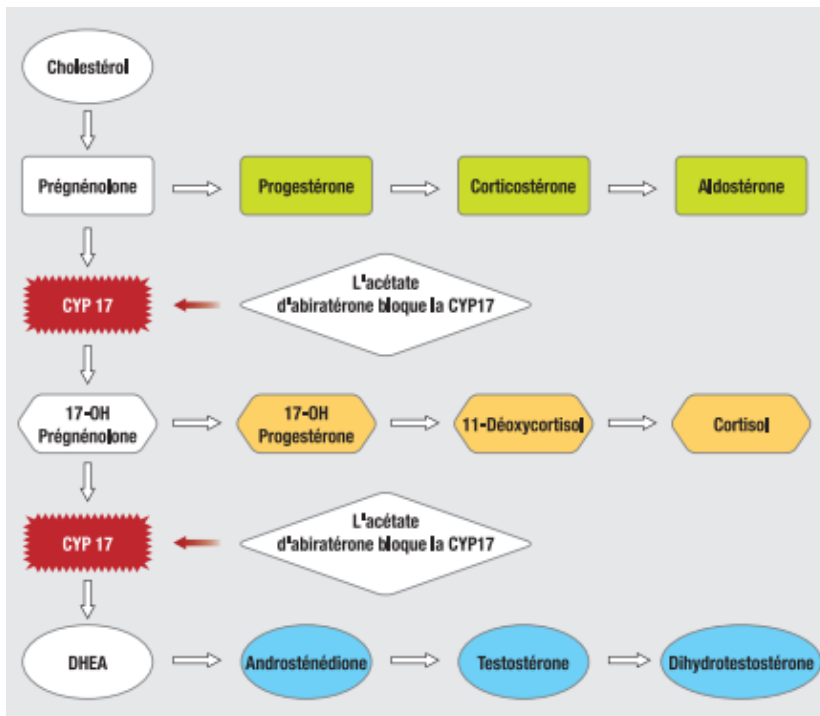


Figure 19 : Mécanisme d'action de l'acétate d'abiratérone (53)

L'étude randomisée en double insu COU-AA-302, conduite chez 1088 patients chimio-naïfs asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un score ECOG de 0 ou 1, comparait l'acétate d'abiratérone à un placebo, en première ligne de traitement.

Les co-critères primaires d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiographique.

Les résultats de l'analyse intermédiaire après 22,2 mois de suivi, ont démontré de manière significative, une amélioration de la survie sans progression radiographique de 8,3 mois dans le groupe sous acétate d'abiratérone (16,5 mois vs 8,2 mois). Les résultats de l'analyse finale ont mis en évidence un gain en terme de survie globale de 4,4 mois (34,7 mois vs 30,3 mois et HR de 0,53) en faveur de l'acétate d'abiratérone. De plus, cette étude démontre un bénéfice sur les douleurs et une amélioration de la qualité de vie.

Les Eis sont survenus chez 100 % des patients sous acétate d'abiratérone contre 97 % sous placebo. Les plus fréquents étaient de grade 1 et 2, comme la rétention hydrique (30 % vs 23 %), l'hypertension (19 % vs 11 %), l'hypokaliémie (16 % vs 11

%). Les Eis de grade 3 et 4 les plus fréquents, comparativement au groupe placebo étaient : des troubles cardiaques (8 % vs 4 %), une élévation de l'alanine aminotransférase (6 % vs 1 %) et l'hypertension (5 % vs 3 %) (54).

3.3 L'enzalutamide (Xtandi®)

C'est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui en bloque plusieurs étapes :

1. inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs
2. inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés
3. inhibe leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes, ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux anti-androgènes (55).

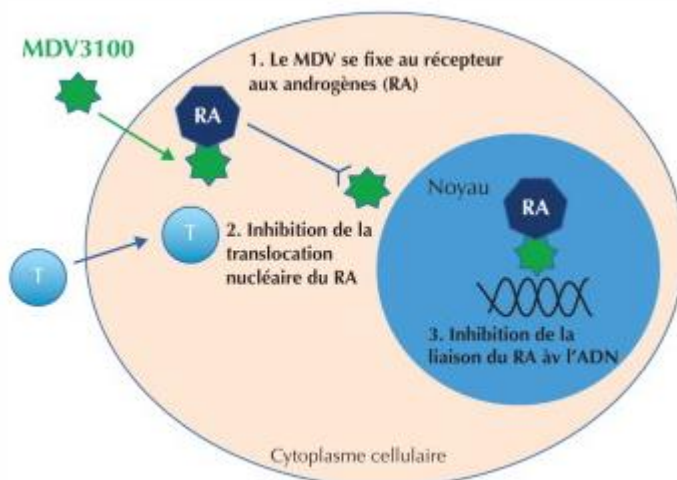


Figure 20 : Mécanisme d'action de l'enzalutamide (MDV3100) (55)

La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre capsules de 40 mg), en une seule prise quotidienne, par voie orale, sans nécessité de corticothérapie. La castration médicale par un analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale (56).

L'évaluation de l'efficacité de l'enzalutamide dans l'étude PREVAIL (étude comparative versus placebo en double insu, incluant des patients chimio-naïfs, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques) a démontré une augmentation significative de la survie globale de 2.2 mois (32,4 mois Vs 30,2 mois), ainsi qu'une réduction significative du risque de décès de 29 % ($p < 0.0001$) et une augmentation de la survie sans progression radiographique à 12 mois (65 % vs 14 %, avec un HR = 0,19). Enfin, elle a mis en évidence une augmentation du temps médian avant recours à la chimiothérapie.

Les Eis sont survenus chez 97 % des patients sous Enzalutamide contre 93 % des patients sous placebo. Les plus fréquents (survenant chez plus de 20 % des patients) dans le groupe enzalutamide étaient : la fatigue, la constipation, les douleurs de dos et l'arthralgie. Des Eis graves sont survenus chez 32 % des patients sous enzalutamide contre 27 % dans le groupe placebo. Ceux de grade 3 et plus, sont survenus chez 43 % des patients sous enzalutamide vs 37 % dans le groupe placebo, parmi lesquels, l'hypertension (13 % vs 4 %) et la fibrillation auriculaire (2 % vs 1 %). L'étude conclue à un profil de sécurité favorable.

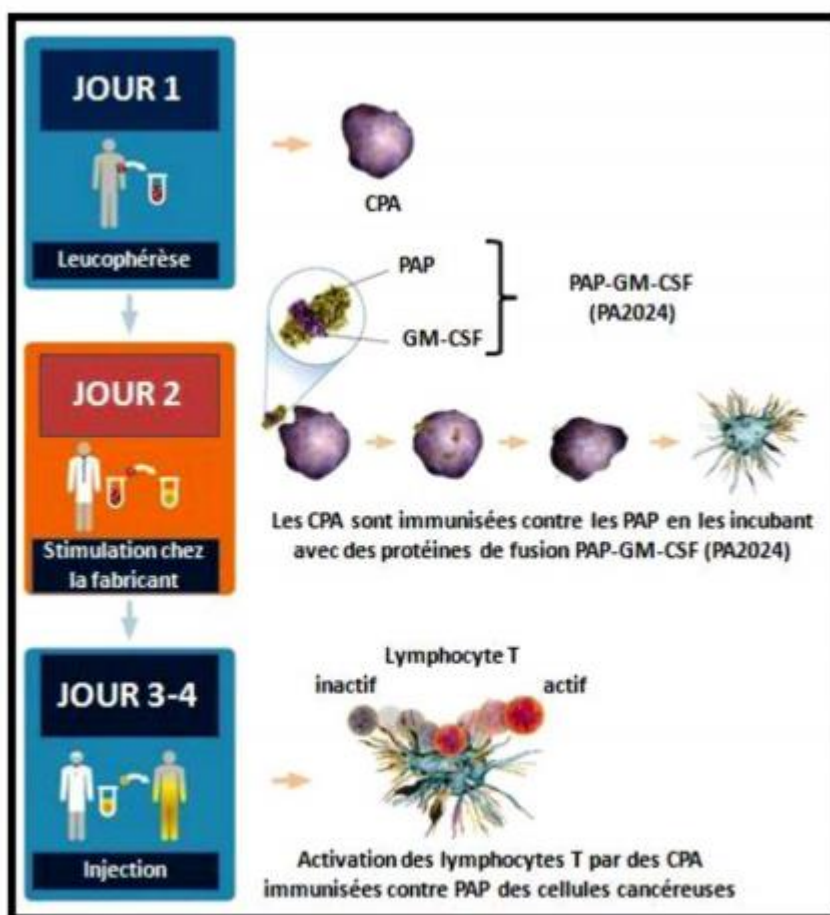
3.4 Le sipuleucel-T (PROVENGE®)

Bien que le mécanisme d'action ne soit pas précisément connu, le sipuleucel-T est une immunothérapie cellulaire, autologue, destinée à induire une réponse immunitaire dirigée contre la phosphatase acide prostatique (PAP), un antigène exprimé dans la plupart des cancers de la prostate (57,58).

Le principe du traitement se base sur 3 étapes :

- Jour 1 : une leucaphérèse permet d'extraire les cellules dendritiques présentatrices de l'antigène (CPA) du patient qui va bénéficier du traitement ;
- Jour 2 : chez le fabricant, les CPA sont activés *ex vivo* par des protéines PA2024, issues de la fusion par génie génétique, des phosphatases acides prostatiques (PAP) et du facteur de croissance de la lignée granulocytaire et monocyttaire (GM-CSF) ;

- Jour 3 et 4 : les CPA actives présentant les PAP-GM-CSF à leur surfaces sont réinjectées au patient prélevé. Ces cellules stimulent les lymphocytes T qui vont attaquer les cellules tumorales exprimant pour 95 % d'entre elles les PAPs.



CPA : Cellule présentatrice d'antigène; **PAP** : Phosphatases acides prostatiques; **GM-CSF** : Granulocyte-monocyte colony stimulating factor

Figure 21 : Principe du traitement par sipuleucel-T

Le sipuleucel-T a été mis sur le marché sur la base de l'étude IMPACT. Cette étude randomisée, multicentrique, en double-aveugle, contre placebo incluait des patients présentant un CPRCm, asymptomatiques ou peu symptomatiques, avec un score ECOG égal ou inférieur à 1.

Elle conclue à une réduction du risque de décès de 22 % dans le groupe de patient sous sipuleucel-T par rapport au groupe sous placebo. Cette réduction correspondant à un amélioration en survie globale de 4,1 mois (25,8 mois vs 21,7 mois). La

probabilité de survie à 36 mois était de 31,7 % vs 23 % dans le groupe sous placebo. Cependant, aucun effet sur le temps avant progression de la maladie n'a été observé.

Les Eis fréquents inclus des frissons, de la fatigue, de la fièvre, des maux de dos, des nausées, des douleurs articulaires et des maux de tête.

La majorité des Eis étaient d'intensité légère ou modérée (grade 1 et 2) et seulement 31,7 % étaient de grade 3 à 5 dans le groupe sous sipuleucel-T contre 35,1 % dans le groupe sous placebo (59).

3.5 Le dichlorure de Radium 223 (Xofigo®)

Le dichlorure de Radium 223 est un mimétique du calcium qui se fixe sur les zones de fort renouvellement osseux. Grâce à son énergie linéique élevée, cet émetteur de particules alphas provoque des cassures double-brin de l'ADN, ce qui les rend difficilement réparables. De plus, la faible portée de son action (<100 micromètre) limite les effets sur les tissus sains environnant (3).

NB : pour plus de détails sur le mécanisme d'action se reporter au chapitre IV

Il a démontré une efficacité et un bon profil de tolérance dans l'essai ALSYMPCA, essai de phase III, en double aveugle, multicentrique, randomisé contre placebo et portant sur des patients symptomatiques, sans métastases viscérales connues. Le traitement était administré après le docetaxel (57 % des patients) ou avant le docetaxel (43 % des patients), lorsque les patients n'étaient pas éligibles ou ne voulaient pas être traité par docetaxel.

L'étude conclue, dans son analyse actualisée, à une amélioration de la survie globale de 3,6 mois (14,9 mois vs 11,3 mois ; Hazard Ratio de 0.70) en faveur du dichlorure de Radium-223. De plus, les résultats sur les principaux critères d'efficacité secondaires étaient en faveur du Radium-223.

Dans le sous-groupe ayant reçu le Radium-223 avant le docétaxel, l'étude met en avant un bénéfice significatif du Radium-223 en terme de survie globale (14,4 mois vs 11,3 mois, HR de 0,71)

Concernant les Eis, ils sont survenus chez 93 % des patients sous Radium-223 contre 96 % dans le groupe placebo. Ceux relevant du grade 3 et 4 n'ont pas démontré de différence significative entre les deux groupes.

3.6 La synthèse des options thérapeutiques ayant démontré un gain de survie globale en première ligne

Essai	Médicament	SG (mois)	Symptômes	Métastases osseuses	Métastases ganglionnaires	Métastases viscérales
TAX 327 (2004)	Docetaxel vs Mitoxantrone	18,9 vs 16,4	OUI	OUI	OUI	OUI
COU-AA-302 (2013)	Abiraterone vs placebo	16,5 vs 8,3	NON	OUI	OUI	NON
PREVAIL (2014)	Enzalutamide vs placebo	32,4 vs 30,2	NON	OUI	OUI	OUI
IMPACT (2010)	Sipuleucel-T vs Placebo	25,8 vs 21,7	NON	OUI	NON	NON
Alsympca (2013)	Radium-223 vs placebo	14,9 vs 11,3	OUI	OUI ^a	NON ^b	NON

a : au moins deux métastases ; b : oui si lymphadénopathie < 3 cm

Tableau 13 : Essais de phases III pour les médicaments en première ligne du CPRCm (2,60)

4 La progression de la maladie et changement du traitement

Le PSA, seul, n'est pas assez fiable pour surveiller l'activité de la maladie chez les patients CPRC avancé, car des métastases viscérales peuvent se développer sans augmentation du PSA. Aussi, le *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*

(PCWG2), recommande une combinaison de la scintigraphie osseuse et de la tomodensitométrie au moins tous les 6 mois, même en absence d'indication clinique.

Au moins deux ou trois critères (progression du PSA, progression radiographique et détérioration clinique) devrait être réunis pour arrêter un traitement (4).

5 Les options en deuxième ligne de traitement chez les patients atteints d'un CPRCm

Le choix de la deuxième ligne de traitement dépend du traitement donné en première ligne. Généralement, pour éviter des résistances croisées entre les nouvelles hormonothérapies, lorsque une hormonothérapie a été utilisée en première ligne, on donnera le docétaxel en deuxième ligne (16).

5.1 Le docétaxel

Un retraitement (rechallenge) par le docétaxel peut être discuté dans certains cas lorsque la première ligne de docétaxel a été bien tolérée.

Il est justifié par les résultats d'une étude rétrospective publiée en 2015 et portant sur 270 bons répondeurs à une première ligne de chimiothérapie par docétaxel (définis selon le PCWG2, par une réduction d'au moins 50 % du taux de PSA et pas de signes de progression clinique ou radiologique pendant la première ligne de traitement sous docétaxel).

En effet, cette étude compare un rechallenge par docetaxel (chez 223 patients) à une thérapie non basée sur l'usage des taxanes (47 patients). Les thérapies non-taxanes pouvant être : mitoxantrone/prednisone, combinée ou non avec l'estramustine, la Vinorelbine, seule ou combinée à l'estramustine, les thérapies basées sur le platineum, le diethylstilboestrol, la cyclophosphamide ou la capecitabine..

Bien que les résultats de l'étude ne démontrent pas de manière significative une amélioration dans la survie globale, ils présentent un intérêt puisqu'ils concluent de manière significative, à une fréquence plus importante des réponses au PSA dans le groupe sous docetaxel (40,4 % vs 10,6 %), ainsi qu'à un meilleur soulagement/stabilisation des symptômes. Les patients progressant plus de 6 mois après la précédente chimiothérapie par docétaxel avaient un meilleur taux de réponse au PSA (54,9 %), un meilleur soulagement des symptômes (25,7 %) et une médiane de survie plus importante (20,4 mois) que les patients progressant dans les 6 mois suivant leur premier traitement par docétaxel.

Cependant, l'incidence des Eis de grade 3 et plus, tels que la neuropathie sensitive, les troubles unguéaux et l'asthénie étaient augmentée dans le groupe retraité par docetaxel.

Cette étude ouvre donc la discussion sur un possible rechallenge par docétaxel en deuxième ligne chez les patients bons répondeurs à un premier traitement par docétaxel (61).

5.2 Le cabazitaxel

En association à la prednisone ou la prednisolone, il est indiqué dans le traitement des CPRCm précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

Le cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Ceci conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires (62).

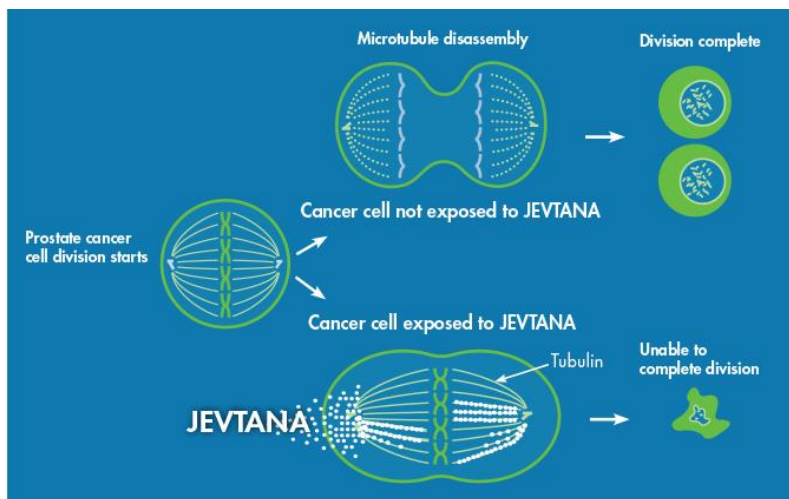


Figure 22 : Mécanisme d'action du cabazitaxel (JEVTANA) (63)

L'indication du cabazitaxel en deuxième ligne, après progression survenant pendant ou après un traitement contenant docétaxel, est soutenu par l'étude TROPIC. En effet, cette étude de phase III, en ouvert, compare le cabazitaxel au mitoxantrone, dans une association avec la prednisone.

L'analyse finale de l'étude conclue sur un gain significatif en terme de survie globale de 2,4 mois, en faveur du cabazitaxel (médiane de survie globale 15,1 mois vs 12,7 mois), avec un Hazard Ratio significatif de 0,7. De plus, la médiane de survie sans progression était de 2,8 mois dans le groupe sous cabazitaxel contre 1,4 mois dans le groupe sous mitoxantrone.

Sur le plan de la sécurité, les Eis les plus fréquents de grade 3 ou plus étaient majoritaires dans le groupe sous cabazitaxel : neutropénie (82 % vs 58 %), diarrhée (6 % vs 1 %), neutropénie fébrile (8 % vs 1 %) (64).

5.3 L'acétate d'abiratérone

Le positionnement de l'acétate d'abiratérone en deuxième ligne, chez les patients ayant précédemment reçu une ou deux lignes de chimiothérapie est appuyé par les résultats de l'étude COU-AA-1 (65).

En effet, cette étude portait sur 1195 patients, randomisés 2 :1, pour recevoir l'acétate d'abiratéron et une corticothérapie ou le placebo et la corticothérapie.

Les patients inclus étaient atteints d'un CPRCm ayant progressé après une chimiothérapie, la progression étant confirmée radiographiquement ou/et selon les critères du PCWG, par deux augmentations consécutives de la valeur du PSA . De plus, leur score de performance ECOG à l'inclusion était au maximum égal à 2.

Le critère primaire d'évaluation était la survie globale. Les résultats ont montré un bénéfice de 3.9 mois en faveur de l'abiratéron (14,8 mois vs 10,9 mois, dans le bras placebo) avec un Hazard Ratio de 0,65.

Les EIs les plus fréquents étaient : la fatigue, dont la fréquence était similaire dans les deux groupes, les douleurs du dos (30 % vs 33 % dans le groupe placebo), nausée (30 % vs 32 %), constipation (26 % vs 31 %), douleurs osseuses (25 % vs 28 %) et l'arthralgie (27 % vs 23 %). La plupart étaient de grade 1 ou 2.

5.4 L'enzalutamide

L'étude AFFIRM avait pour objectif d'évaluer la survie globale de l'enzalutamide dans une population de 1199 patients précédemment traitée par une chimiothérapie par docétaxel. Les patients inclus présentaient une progression après la chimiothérapie selon les critères définis par le PCWG2, à savoir trois augmentations successives du PSA et/ou une progression radiographique. De plus, leur score de performance ECOG à l'inclusion était au maximum égal à 2.

Cette étude de phase III, en double-aveugle, randomisée 2:1 et contrôlée contre placebo, conclue à un gain de survie globale significatif de 4,8 mois dans le groupe sous enzalutamide (18,4 mois vs 13,6 mois) avec un hazard ratio de 0,63.

La fréquence d'Eis était similaire dans les deux groupes et l'enzalutamide avait un taux inférieur d'évènements indésirables de grade 3 et plus (45,3 % vs 53,1 %). Quel que soit le grade considéré, la fréquence des Eis suivant était supérieur dans le groupe sous enzalutamide : fatigue, diarrhée, bouffées de chaleur, douleurs musculo-

squelettiques et maux de tête. Enfin, la fréquence des troubles cardiaques étaient de 6 % dans le groupe sous enzalutamide contre 8 % dans le groupe sous placebo et de l'hypertension a été observée chez 6,6 % des patients sous enzalutamide contre 3,3 % chez les patients sous placebo (66).

5.5 Le dichlorure de Radium-223

Dans l'étude ALSYMPCA, 57 % des patients avaient reçu du docetaxel avant l'inclusion (au moins 4 semaines avant l'inclusion). Dans ce sous-groupe, l'étude met en avant un bénéfice significatif du Radium-223 en terme de survie globale (16,1 mois vs 11, 5 mois ; HR de 0,74).

5.6 La synthèse des options thérapeutiques ayant démontré un gain de survie globale en deuxième ligne

Essai	Molécule	Survie Globale (mois)	Symptômes	Métastases osseuses	Métastases ganglionnaires	Métastases viscérales
COU-AA-301 (2011)	Abiraterone vs placebo	14,8 vs 10,9	OUI	OUI	OUI	NON
AFFIRM (2012)	Enzalutamide vs placebo	18,4 vs 13,6)	OUI	OUI	OUI	OUI
TROPIC (2010)	Cabazitaxel vs mitoxantrone	15,1 vs 12,7	OUI	OUI	NON	NON
Alsympca (2013)	Radium-223 vs placebo	14,9 vs 11,3	OUI	OUI ^a	NON ^b	NON

a : au moins deux métastases ; b : oui, si lymphadénopathie < 3 cm

Tableau 14 : Options thérapeutiques en deuxième ligne du CPRCm (2,60)

6 Les soins de support

En plus des traitements spécifiques du cancer, des soins et soutiens complémentaires peuvent être nécessaires face aux conséquences de la maladie et

de ses traitements : douleur, troubles de la sexualité, troubles urinaires, fatigue, troubles alimentaires, besoin de soutien psychologique, problèmes sociaux...

Ces soins, appelés soins de support, sont assurés au sein de l'établissement de santé dans lequel le patient est suivi, en ville ou dans le cadre d'un réseau de santé, par différents professionnels : médecin spécialiste de la douleur, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistante sociale (67).

Dans le stade de CPRCm, les complications communément rencontrées sont des douleurs osseuses, le tassement ou la déformation vertébral, les fractures pathologiques et la compression médullaire.

Les traitements indiqués en soins de support dans ces cas sont par exemple : la radiothérapie externe, les analgésiques, les radionucléides, les bisphosphonates, le denosumab, les corticostéroïdes, le calcium et la vitamine D (68).

Recommendation	LE	GR
Offer bone protective agents to patients with skeletal metastases to prevent osseous complications. However, the benefits must be balanced against the toxicity of these agents, and jaw necrosis in particular must be avoided.	1a	B
Offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	1b	A
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as external beam radiotherapy, radionuclides, and adequate use of analgesics.	1a	B
In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	1b	A

Tableau 15 : Recommandations de l'EAU-ESTRO-SIOG pour les soins de support au stade CPRCm (68)

7 Les stratégies thérapeutiques globales et algorithmes d'aide à la décision

7.1 L'Association Française d'Urologie

Concernant la première ligne de traitement, l'AFU dit qu'aucune recommandation, clairement établie, ne peut être faite entre une HT de 2^{ème} génération et une chimiothérapie en l'absence de facteurs prédictifs validés d'efficacité.

Aussi elle précise que parmi les critères qui vont orienter les choix, il faut considérer un certain nombre de facteurs comme le status de performance et l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le

caractère très indifférencié neuro-endocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'HT initiale (l'hormono-sensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormono-naïve. Elle émet les recommandations suivantes, associées à leur niveau de preuve scientifique (16) :

- chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une hormonothérapie de 2^e génération est préconisée (3 B)
- en cas de tumeur indifférenciée, neuroendocrine, de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an) Une chimiothérapie est préconisée si l'âge et l'état général le permettent. (3 B)

Concernant la 2^{ème} ligne de traitement, l'AFU recommande :

- tenir compte de la 1^{re} ligne et des résistances croisées entre abiraterone et enzalutamide (2 A)
- privilégier une chimiothérapie si la 1^{ère} ligne de traitement était une HT de 2^e génération. On prendra en compte l'état général et l'âge du patient. 2 A
- après docétaxel, l'acétate d'abiraterone et l'enzalutamide ont montré un bénéfice en survie globale. (1 A)
- en cas de progression après docétaxel, la chimiothérapie de 2^e ligne est le cabazitaxel. (1b A)
- en cas de métastases osseuses exclusives, le Radium -223 est une option avant ou après docétaxel. (1b A)

7.2 L'European Society for Medical Oncology

L'ESMO rappelle que la séquence optimale des agents abiraterone, enzalutamide, Radium-223, docetaxel et sipuleucel-T est inconnue. En pratique, la séquence thérapeutique sera réalisée en tenant compte de la distribution, de l'extension et de la progression de la maladie, des co-morbidités, des préférences du patient et de la disponibilité des médicaments (69). Toutefois, il propose un algorithme d'aide à la décision.

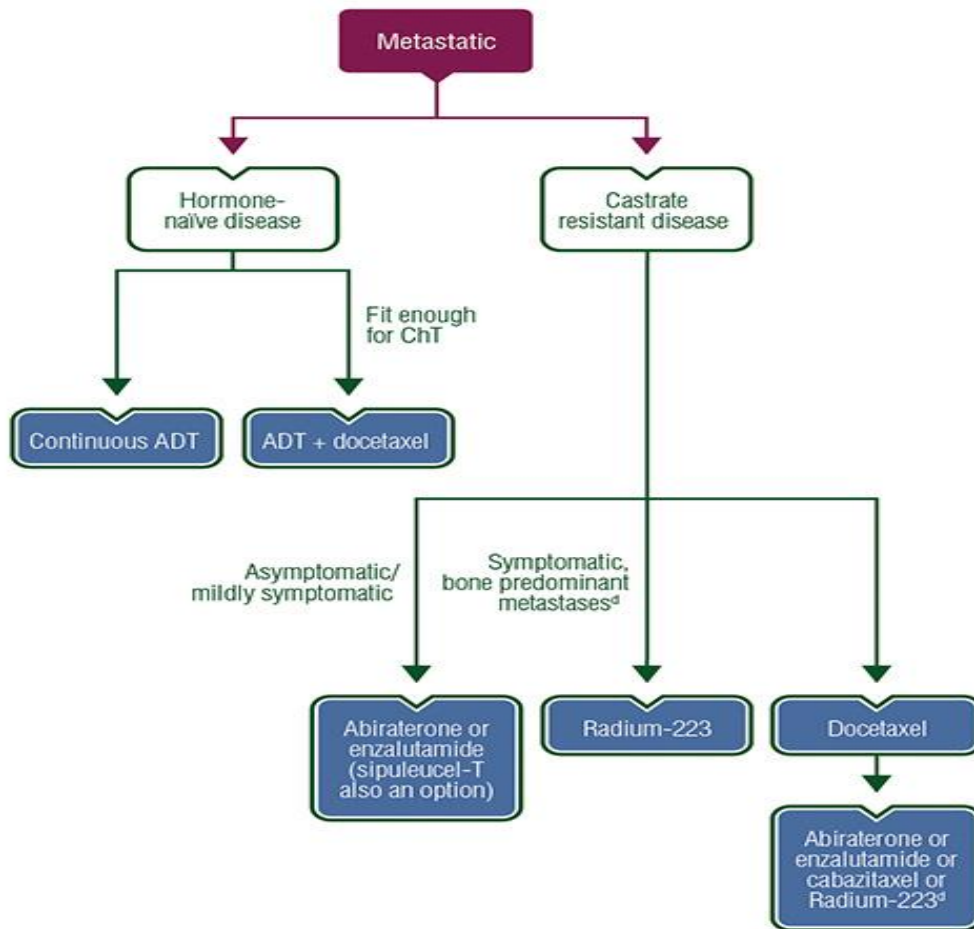


Figure 23 : ESMO algorithme du traitement du CPRCm (70)

^donly use Radium-223 if no visceral metastases. ADT, androgen-deprivation therapy; ChT, chemotherapy;

7.3 L'EAU-ESTRO-SIOG

Il est recommandé de traiter les patients CPRCm avec des agents prolongeant la durée de vie. Le choix de la première ligne de traitement doit se baser sur le status de performance, les symptômes, les co-morbidités, l'extension de la maladie.

Avec le nombre croissant de thérapeutiques efficaces et en l'absence d'essais comparatifs directs, ou de données évaluant l'efficacité des différentes options de séquence thérapeutique, la façon de définir le choix du médicament prioritaire à mettre en deuxième ligne, n'est pas claire. Cependant, ce choix doit se baser sur le status de performance avant traitement, les comorbidités et l'extension de la maladie(4).

Dans ses recommandations, l'EAU-ESTRO-SIOG utilise le status de performance selon le Eastern Cooperative Oncology pour stratifié les patients. De façon générale, les patients ayant un score PS 0-1 sont susceptibles de mieux tolérer les traitements alors que ceux ayant un PS de 2 et plus sont moins susceptibles de bénéficier des traitements. Il est important que les décisions de traitements soient individualisées en particulier lorsque les symptômes associés à la progression de la maladie déterminent le status de performance. Dans ces cas, il est approprié d'essayer de nouveaux traitements pour voir s'ils améliorent le PS.

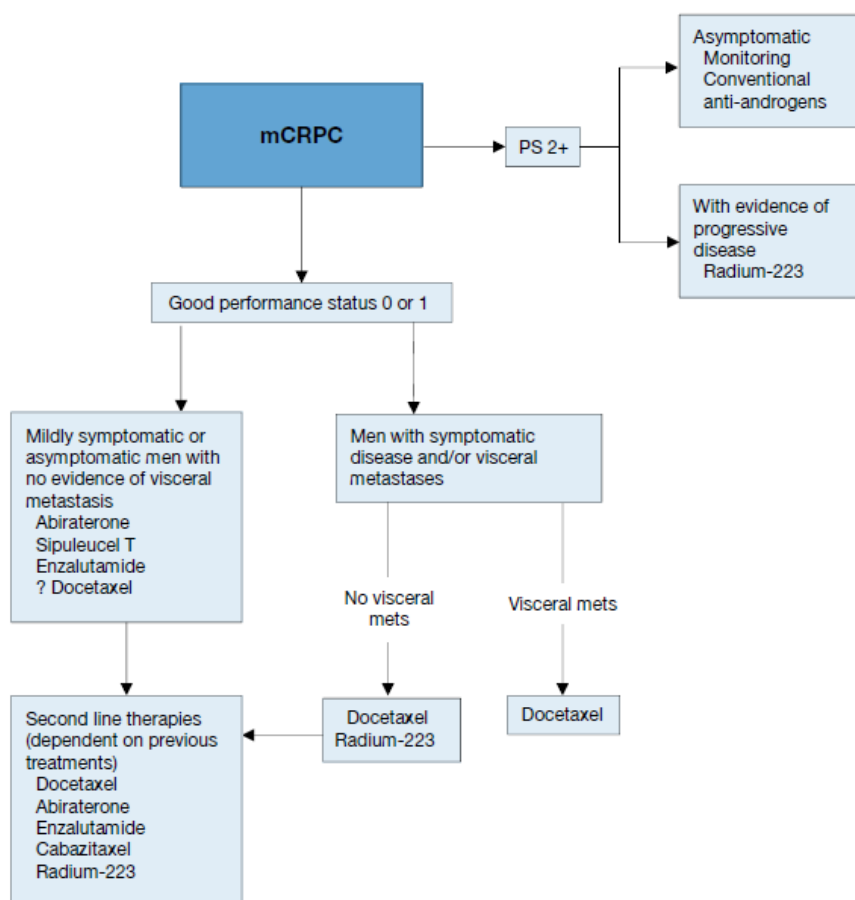


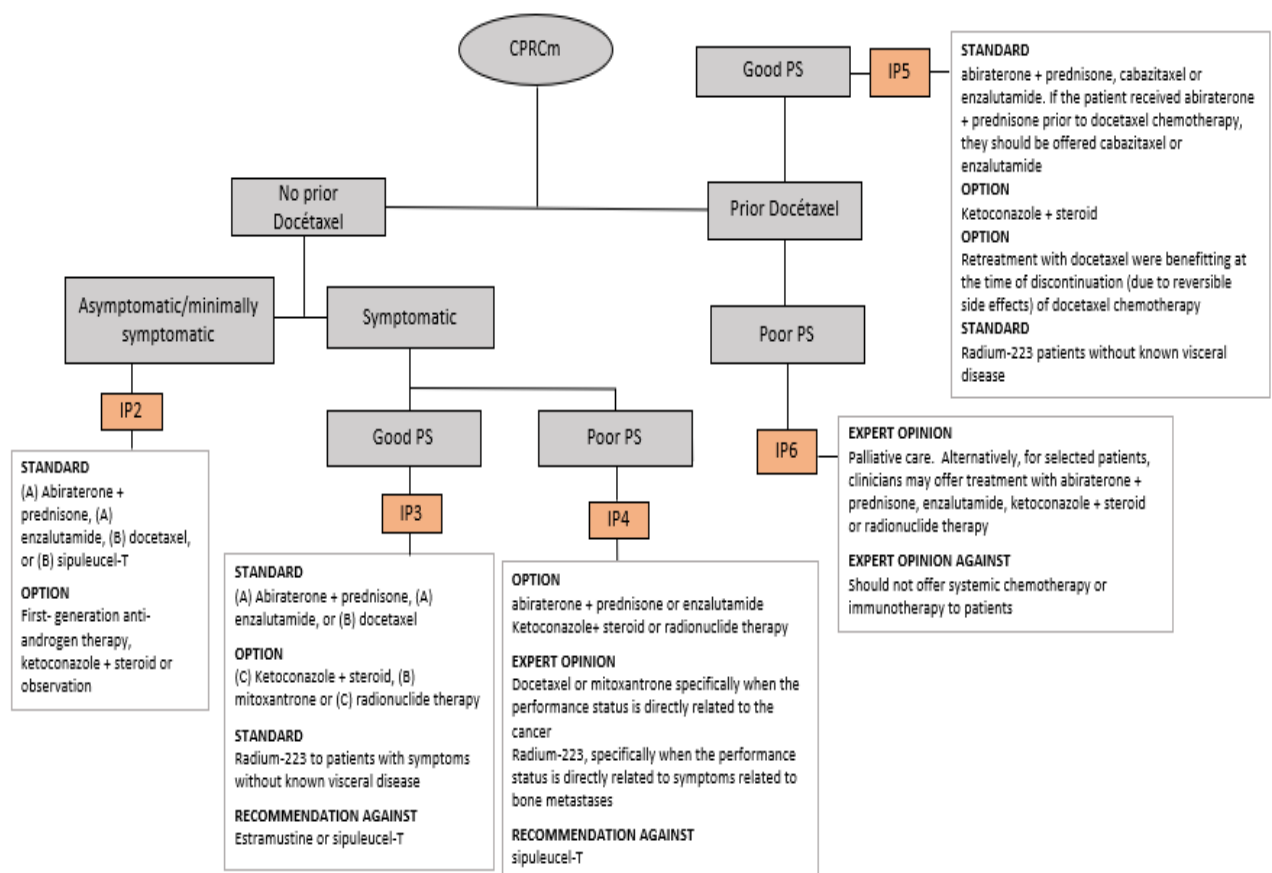
Figure 24 : EAU-ESTRO-SIOG algorithme décisionnel du CPRCm (68)

7.4 L'American Urological Association

Les recommandations de l'American Urological Association propose six index de patients représentant les scénarios les plus communs rencontrés dans la pratique clinique. Ces index sont établis en fonction de la présence ou non de métastases,

du degré de symptômes, du status de performance défini par le score ECOG et de l'utilisation préalable ou non par docétaxel. Parmi ces index, l'index 2 à 6 correspondent à des stades CPRCm (71).

- index 2 : CPRCm asymptomatique ou peu symptomatique sans traitement préalable par docétaxel
- index 3 : CPRCm symptomatique avec un bon status de performance et sans traitement préalable par docétaxel
- index 4 : CPRCm symptomatique avec un mauvais status de performance et sans traitement préalable par docétaxel
- index 5 : CPRCm symptomatique avec un bon status de performance et traitement préalable par docétaxel
- index 6 : CPRCm symptomatique avec un mauvais status de performance et traitement préalable par docétaxel



IP : index patient ; PS : performance status

Figure 25 : AUA algorithme décisionnel CPRCm

Chapitre IV : Le dichlorure de Radium 223 dans la prise en charge du CPRCm

1 Un médicament radiopharmaceutique

« On entend par médicament radiopharmaceutique tout médicament qui lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » (72)

Ainsi, le dichlorure de Radium-223, de par son caractère radioactif, est un médicament radiopharmaceutique.

2 Le mécanisme d'action

Xofigo® est un radiopharmaceutique thérapeutique émetteur de particules alpha. Sa fraction active, le Radium-223 (sous forme de dichlorure de Radium 223), se comporte comme le calcium et cible sélectivement l'os, et plus spécifiquement les régions touchées par des métastases osseuses. A ce niveau, elle forme des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse. Le transfert d'énergie linéaire des émetteurs alpha (80 keV/ μm) étant élevé, il engendre une fréquence élevée de cassures double-brin de l'ADN dans les cellules tumorales adjacentes, entraînant un effet cytotoxique puissant (73).

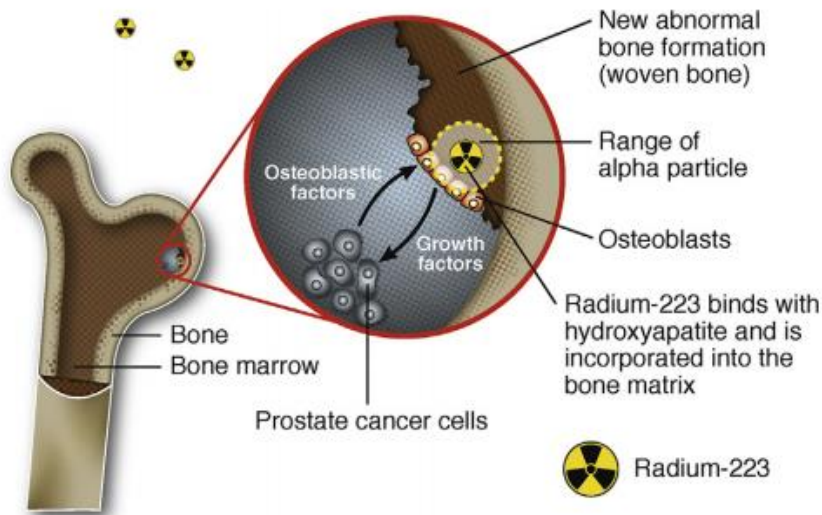


Figure 26 : Mécanisme d'action du Radium-223 (74)

La désintégration du Radium-223 se fait en six étapes pour aboutir au plomb-207 et fait intervenir des produits de filiation de courte durée de vie. Durant le processus de désintégration, les fractions d'énergie émises par le Radium-223 et ses descendants sont : 95,3 % de particules alphas, 3,6 % de particules bêtas et 1,1 % de rayonnement gamma (73).

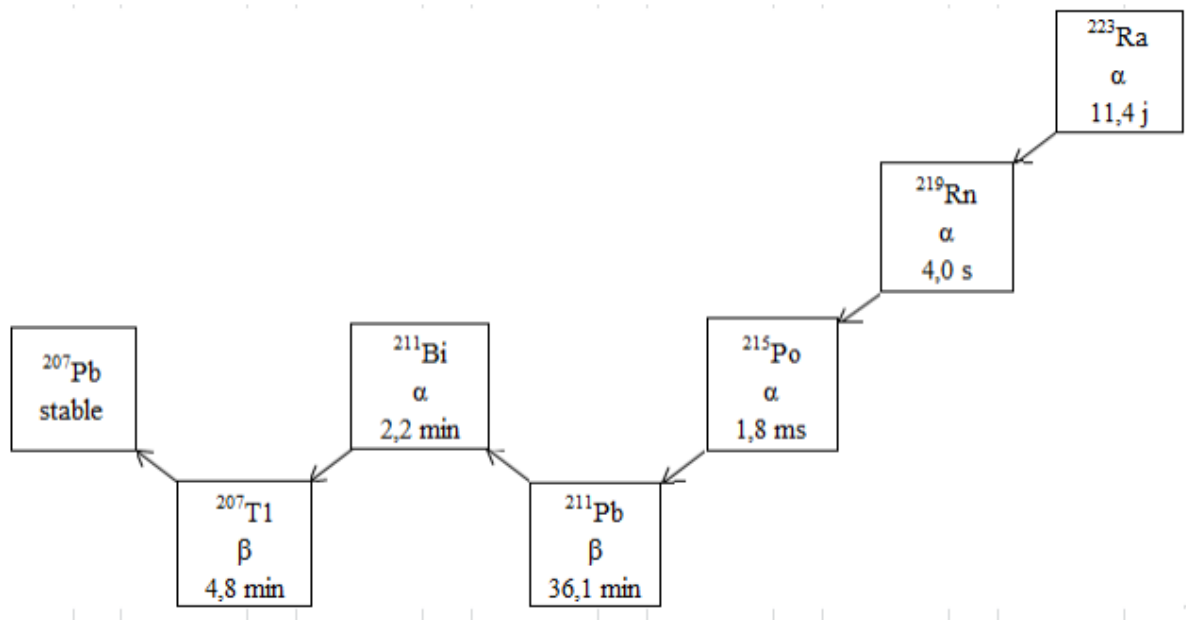


Figure 27 : Chaîne de désintégration du Radium-223

In vitro, des études ont démontré que 400 à 1600 Bq/ml de dichlorure de Radium-223 inhibent la différenciation des ostéoblastes et des ostéoclastes. Cependant, des

concentrations plus faibles ont montré un effet stimulant sur l'activité ostéoblastique. De plus, chez la souris, il a été démontré une diminution de l'ostéolyse de 56 % (2)

3 Le développement clinique

3.1 Les essais de Phase I

Trois études de phase 1 ont été menées : ATI-BC-1, BC1-05, BC1-08. L'ensemble de ces études a inclus 47 patients.

Essais cliniques de phase-1 du dichlorure de Radium-223 dans le CRPC			
Nom de l'essai	Plan	Population	Objectifs/critères d'évaluation
ATI-BC-1	Etude en ouvert d'augmentation de la dose	Patients atteints de cancer de la prostate et du sein	Tolérance, efficacité préliminaire et pharmacocinétique
BC1-05	Etude en ouvert	Patients atteints de CRPCm asymptomatique ou symptomatique (n=6)	Pharmacocinétique, distribution et dosimétrie
BC1-08	Etude en ouvert du rapport dose-réponse	Patients avec CPRC progressif (n=10)	Tolérance, pharmacocinétique, dosimétrie et biodistribution

Tableau 16 : Tableau des essais de phase I du dichlorure de Radium-223

3.1.1 L'étude ATI-BC-1

3.1.1.1 L'objectif

L'objectif était d'évaluer la sécurité et la tolérance au dichlorure de Radium-223 chez des patients atteints d'un cancer du sein ou d'un CP avec métastases osseuses. La réponse des patients à la douleur a également été évaluée (75).

3.1.1.2 Le plan d'étude

Il s'agissait d'un essai en ouvert, multicentrique, incluant 25 patients dont 10 atteints d'un cancer du sein et 15 atteints d'un CP avec métastases osseuses.

Les patients ont reçu une dose unique de Ra-223 en intraveineux. Cinq doses ont été administrées : 46, 93, 163, 213 et 250 kBq/Kg. Les patients ont été suivis pendant 8 semaines après l'injection.

L'évaluation de la douleur a reposé sur le questionnaire de la qualité de vie, QLQ-C30 de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) réalisé à la semaine 1, 4 et 8.

3.1.1.3 Les résultats

Les résultats suivants ont été constatés :

- les niveaux sanguins de radioactivité ont diminué rapidement et le Ra-223 a été rapidement absorbé dans les métastases ostéoblastiques.
- un soulagement de la douleur a été observé chez plus de la moitié des patients entre l'état initial et tous les moments d'évaluation (1,4 et 8 semaines après l'injection)
- le Ra-223 a été absorbé rapidement dans les métastases osseuses (résultat de l'imagerie gamma)
- les événements indésirables les plus fréquents étaient : les nausées transitoires (40 %), les douleurs osseuses (36 %), la fatigue (20 %), nausées (20 %) et vomissements (20 %). De plus, 7 des 25 patients ont développé un événement indésirable de type grave.

3.1.1.4 Conclusion

En conclusion, le Ra-223 a démontré une bonne tolérance aux doses thérapeutiques évaluées.

3.1.2 L'étude BC1-05

3.1.2.1 L'objectif

Déterminer la biodistribution, la pharmacocinétique, les doses absorbées, et la sécurité suite à l'administration séquentielle de 2 doses du Ra-223 chez les patients atteints d'un CPRC avec métastases osseuses (76).

3.1.2.2 Le plan d'étude

Il s'agit d'un essai en ouvert, sur un seul centre, incluant 6 patients atteints d'un CPRCm.

Chez ces patients, il a été administré 2 injections intraveineuses de Ra-223 à la dose de 100 kBq/Kg de poids corporel à 6 semaines d'intervalle.

La biodistribution et la pharmacocinétique ont été évaluées au niveau de plusieurs organes incluant la surface osseuse, la moelle osseuse, les reins, l'intestin, et l'ensemble du corps en utilisant l'imagerie par scintigraphie, le comptage externe et en collectant le sang, les urines et les matières fécales.

L'étude de la sécurité a reposé sur l'évaluation des Eis.

3.1.2.3 Les résultats

Sur le plan pharmacocinétique, l'activité injectée était rapidement éliminée du sang avec 1,1 % restant au bout de 24 h. Une analyse par gamma-caméra a démontré que la dose de rayonnement absorbée l'avait été principalement dans l'os (61 % au bout de 4 h), en particulier les zones de formation osseuse, comme les métastases, mais aussi dans la moelle osseuse et certaines parties de l'intestin, principale voie d'excrétion. Les résultats à l'issue de la 2^{ème} injection étaient significativement corrélés à la 1^{ère} injection pour l'ensemble du corps, les surfaces osseuses, les reins et le foie.

Concernant la sécurité, les 6 patients inclus ont tous eu un effet indésirable durant l'étude. Les plus fréquents étaient gastro-intestinaux (4 patients) mais aucune toxicité

intestinale significative n'a été rapportée. Des Eis musculosquelettiques ont été rapporté chez 3 patients.

3.1.2.4 Conclusion

Les résultats de la pharmacocinétique ont démontré que le Ra-223 était rapidement éliminé du sang et absorbé dans les os, ce qui confirme les résultats de l'étude ATI-BC-1. Le mécanisme de transport du sang vers l'intestin grêle n'était pas clairement élucidé mais se déroulait rapidement (61 % d'absorption au bout de 4 h). Par la suite, le niveau d'activité diminuait rapidement dans le petit intestin pour passer dans le côlon. La principale voie d'excrétion était les selles.

3.1.3 L'étude BC1-08

3.1.3.1 L'objectif

Il était de mieux déterminer le profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et de biodistribution du dichlorure de Radium-223 chez les patients atteints d'un CRPC avec métastases osseuses (77).

3.1.3.2 Le plan d'étude

C'était celui d'un plan d'escalade de dose. En effet, dix patients ont été répartis en 3 cohortes (3,3 et 4 patients) pour recevoir 50, 100, ou 200 kBq de dichlorure de Radium-223 par kg de masse corporelle. Si dans une cohorte, une toxicité limitant la dose était observée chez un seul patient, alors il était inclus jusqu'à 3 patients supplémentaires dans cette cohorte pour recevoir le même dosage, soit 6 patients pour les cohortes à 50 et 100 kBq.

Il n'était pas procédé à une escalade si au moins 2 patients parmi les 6 présentaient une toxicité limitante. La dose maximale administrée était de 200 KBq/kg. L'objectif n'étant pas d'atteindre la dose maximale tolérable.

Le profil de pharmacocinétique et la biodistribution ont été évalués après administration, par prélèvement d'échantillons sanguins, par procédés d'imagerie

échoplanaire et anthropogammamétrie (whole body-counting). La pharmacodynamie a été évaluée principalement par la mesure après administration, du taux de PSA et de phosphatase alcaline osseuse.

3.1.3.3 Les résultats

Ils ont montré une rapide clairance du Radium-223 avec une médiane de 14 % une heure après l'injection, puis 2 % après 4 h et 0,5 % au bout de 24 h. De plus, un passage rapide dans le petit intestin suivi d'une excrétion fécale (52 % au bout de 24 h) avec une faible excrétion urinaire (4 %).

Concernant la pharmacodynamique, les meilleurs réponses de l'ALP osseuse ont été une diminution de 2 % à 68 %, 3 des 4 patients de la cohorte de dose la plus élevée ont eu une réponse du PSA.

Sur le plan de l'innocuité, la dose maximale tolérable de Ra-223 n'a pas été évaluée sur cet essai. Les Eis jugés liés au traitement ont été: lymphopénie, diminution des neutrophiles et des plaquettes, fatigue, anorexie, diarrhées, nausées, vomissements et hypocalcémie.

3.1.3.4 Conclusion

Le dichlorure de Radium-223 est rapidement éliminé du plasma et transite dans le petit intestin pour être majoritairement excrété dans les matières fécales. L'administration jusqu'à 200 KBq/Kg était associée à peu d'Eis et semblait induire une diminution des marqueurs de renouvellement osseux (ALP).

3.2 Les essais de phase II

Essais cliniques de phase-2 du dichlorure de Radium-223 dans le CRPC			
Nom de l'essai	Plan	Population	Objectifs/critères d'évaluation
BC1-02	Etude en double aveugle, randomisée contrôlée contre placebo	Patients atteints de CRPCm osseuses ayant besoin d'une RTE (n=64) dont 33 recevant le Ra-223 et 31 sous placebo	Tolérance, efficacité préliminaire et pharmacocinétique
BC1-03	Etude de la relation dose-réponse en double aveugle, randomisée	Patients atteints de CRPC présentant des métastases osseuses (n=100)	Innocuité, pharmacocinétique, distribution et dosimétrie
BC1-04	Etude de la relation dose-réponse en double aveugle, randomisée	Patients atteints de CRPC présentant des métastases osseuses (n=112)	Innocuité, tolérance, pharmacocinétique, dosimétrie et biodistribution

Tableau 17 : Tableau des essais de phase II du dichlorure de Radium-223

3.2.1 L'étude BC1-02

3.2.1.1 L'objectif

Etudier l'efficacité de l'administration répétée de dichlorure de Ra-223 (78).

3.2.1.2 Le plan d'étude

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, multicentrique, contrôlée contre placebo, incluant 64 patients atteints d'un CP métastatique résistant à la castration avec métastases osseuses et des douleurs nécessitant une radiothérapie externe. 33 patients ont reçu 50 KBq de dichlorure de Radium-223 par kg de masse corporelle et 31 ont reçu une injection équivalente de solution saline. La fréquence

d'administration dans tous les cas était d'une injection toutes les 4 semaines pendant 12 semaines.

Les patients ont été examinés toutes les 2 semaines jusqu'à 4 semaines après la dernière injection puis à 6, 9 et 12 mois. La survie et les effets toxiques à long terme ont également été mesurés à 18 et 24 mois.

Le critère primaire d'efficacité était l'évolution de la concentration d'ALP osseuse et le temps écoulé avant la survenue de complications squelettiques.

Le critère secondaire d'efficacité était la survie globale.

Un autre critère secondaire portait sur la toxicité (le temps avant la progression du PSA).

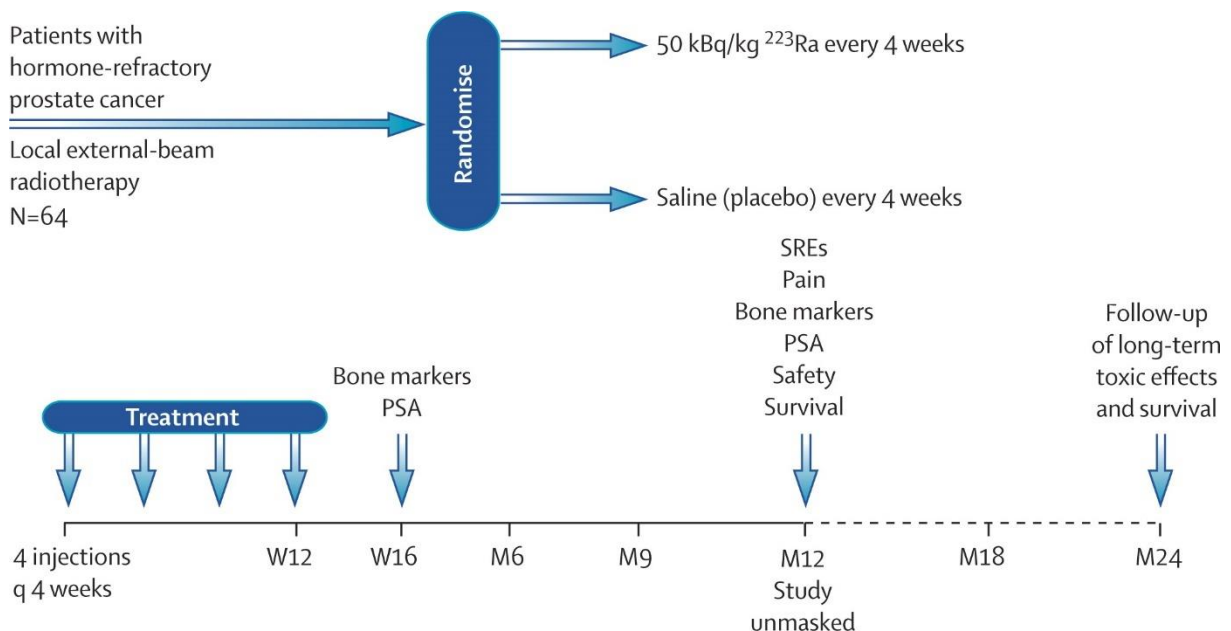


Figure 28 : Plan de l'étude BC1-02 (78)

3.2.1.3 Les résultats

Concernant les critères d'efficacité, l'évolution du taux médian d'ALP osseuse entre l'état initial et 4 semaines après la dernière injection avait diminué de 65,6 % dans le groupe sous Radium-223 (- 69,5 à - 57,7) contre une augmentation de 9,3 % dans le groupe sous placebo (de 3,88 % à 60,9 %)

Le temps médian écoulé avant la première complication squelettique était de 14 semaines dans le groupe dichlorure de Radium-223 (9 -30) contre 11 semaines dans le groupe sous placebo (5 - 25).

Trente pour cent des patients dans le groupe Ra-223 et 13 % dans le groupe placebo était encore en vie à 24 mois.

Concernant l'innocuité, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : les constipations, les douleurs osseuses, les diarrhées et nausées, les vomissements, la fatigue, la flambée tumorale, la myalgie et l'anémie.

Les événements indésirables hématologiques étaient minimes et il n'y a eu aucune différence sensible entre les deux groupes en terme de toxicité.

Aucune toxicité hématologique à long terme, leucémie, syndrome myéloдисplasique, anémie aplasique ni aucun sarcome osseux n'ont été rapportés lors du suivi à 2 ans.

3.2.1.4 Conclusion

Le dichlorure de Radium-223 a significativement amélioré la survie globale des patients comparativement au placebo et a permis une réduction des taux de PSA et d'ALP osseuse. De plus, il a montré un bon profil de tolérance.

3.2.2 L'étude BC1-03

3.2.2.1 L'objectif

Elle consistait à étudier l'efficacité sur la douleur et la relation dose-réponse du Radium-223 dichloride chez les patients atteints d'un CPRC avec métastases osseuses douloureuses (79).

3.2.2.2 Le plan d'étude

Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle, incluant 100 patients atteints d'un CPRC (taux de testostérone < 50 ng/dL après orchidectomie et deux augmentations consécutives du taux de PSA à une semaine d'intervalle) avec métastases osseuses douloureuses (métastases confirmée par scintigraphie osseuse

dans les 6 semaines avant l'étude) et score du Questionnaire Concis de la douleur (BPI) ≥ 2

Les patients ont été randomisés pour recevoir une seule des doses suivantes de Radium-223 : 5 kBq/kg (n=26), 25 kBq/kg (n=25) , 50 kBq/kg (n=25), 100 kBq/kg (n=24). Chaque dose unique avait une durée minimale d'efficacité attendue de 8 semaines. Aussi, les résultats statistiques se focalisent sur les effets à 8 semaines (répondeurs ou non répondeurs).

Pour mesurer l'efficacité du dichlorure de Radium-223 sur les douleurs, le critère primaire d'évaluation était l'index de la douleur basé à la fois sur l'évaluation de la douleur renseignée par le patient quotidiennement dans un journal en fonction de son ressenti (échelle visuelle analogique ou EVA, dont la valeur va jusqu'à 100) et l'usage d'analgésiques selon une classification définie par l'OMS.

Le critère secondaire était l'évolution du score du questionnaire Concis de la Douleur. D'autres critères portant sur la sécurité ont été évalués : la nature et la fréquence des Eis, l'évolution du taux de phosphatase alcaline osseuse et du taux de PSA, des tests cliniques de laboratoires et des examens physiques.

Les patients ont été évalués sur tous ces critères pendant 4 mois (16 semaines) après l'injection, lors de visites successivement à 2, 4, 6, 8, 12 et 16 semaines. Puis, un suivi prolongé a été maintenu jusqu'à 2 ans (M6, M9, M12, M18 et M24) pour évaluer la sécurité à long terme (suivi de la nature et fréquence des Eis) ainsi que le taux de survie.

3.2.2.3 Les résultats

Après une analyse per protocole, un résultat significatif du rapport dose/réponse est constaté à la semaine 2 ($p = 0,035$) .A la semaine 8, il y a eu 40 %, 63 %, 56 % et 71 % de répondeurs (ie avec un score d'index de la douleur allant de 1 à 4) respectivement dans les groupes 5, 25, 50 et 100 kBq/kg. Chez ces mêmes répondeurs (analyse post-hoc), la douleur selon l'EVA a diminué respectivement en moyenne de – 30, -31, et – 28 mm .

Concernant le critère secondaire portant sur l'évaluation des principales dimensions de la douleur (Questionnaire Concis de la Douleur ou BPI) , une amélioration du score a été constaté pour tous les groupes avec respectivement – 1,6, -1,8, -2,1 et -1,1.

Sur l'évaluation de la sécurité, seul le groupe recevant la dose 100 kBq/Kg a montré une modification significative du taux d'ALP osseuse et seulement à la semaine 4 et 8.

Concernant les Ei, 97 % des patients ont reportés au moins un Ei, et environ la moitié au moins un Ei grave.

Les Ei non hématologiques les plus fréquents étaient tout groupe confondu : Nausée, fatigue, vomissements, diarrhées, constipation, douleur osseuse, infection urinaire, œdèmes périphériques.

Les Ei hématologiques étaient légers et les test de laboratoires montraient une légère réduction du nombre de plaquettes, de globules blancs et de neutrophiles dans les groupes ayant reçu 50 et 100 kBq/kg. Parmi les Ei hématologiques les plus rapportés on avait une baisse du nombre d' hémoglobine (15 %) et l'anémie (11 %)

Aucune tendance, ni dans l'augmentation, ni dans le nombre, ni dans la nature ou la sévérité des Ei n'a été observée lors de l'augmentation de la dose.

Enfin, à 24 mois, 62 patients étaient décédés et la médiane de survie était de 50 semaines, sans différence significative entre les groupes.

3.2.2.4 Conclusion

Un soulagement de la douleur a été constaté chez 71 % des patients, avec une réponse observable 2 semaines après l'administration.

Le haut profil de tolérance du Ra-223 antérieurement rapporté a été confirmé.

3.2.3 L'étude BC1-04

3.2.3.1 L'objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de trois différentes doses de dichlorure de Radium-223 chez les patients atteints d'un CPRC avec métastases osseuses (80).

3.2.3.2 Le plan d'étude

Il s'agissait d'une étude en double aveugle, randomisée et multicentrique, incluant 122 patients randomisés pour recevoir à 6 semaines d'intervalle, 3 injections de dichlorure de Radium-223 (D1, W7, W13). Les doses administrées étaient : 25 kBq/kg (n=41), 50kBq/kg (n=39) ou 80 kBq/kg (n=42).

Après les 3 injections, les mesures des critères primaires et secondaires ont eues lieu toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 24, à l'issue de laquelle il y a eu une levée de l'aveugle. Puis, un suivi a été maintenu avec des mesures à M9, M12, M18 et M24.

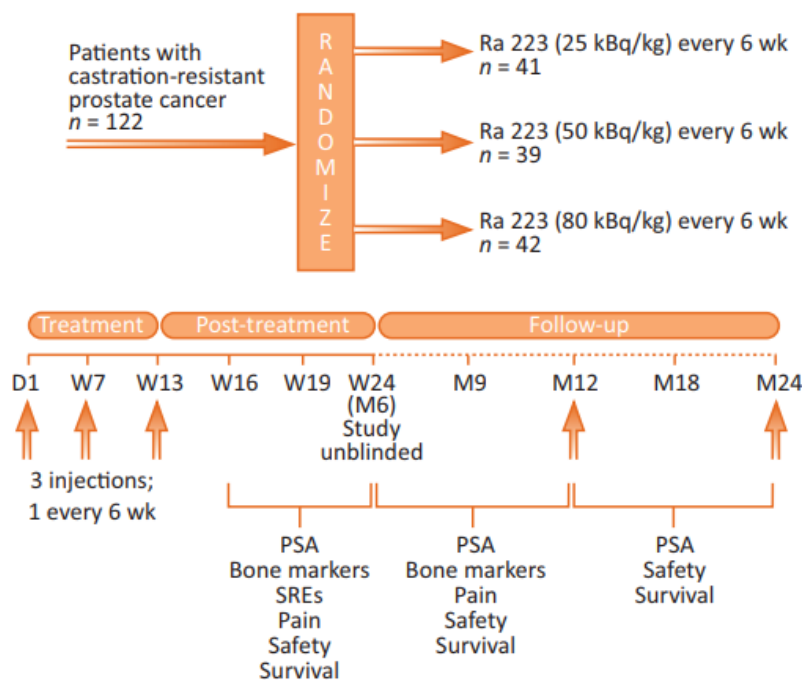


Figure 29 : Plan de l'étude BC1-04 (80)

Le critère primaire d'efficacité était la réduction du taux de PSA confirmé par une seconde mesure plus de 19 semaines après la première. En effet, la finalité était de comparer la proportion de patients dans chaque groupe qui atteint une réduction du taux de PSA de plus de 50 %, afin d'orienter le choix de la dose pour les essais futurs

Les critères secondaires comprenaient : la mesure des marqueurs de formation osseuse (taux d'ALP osseuse) et de résorption osseuse (s-CTX-I), le temps avant la survenue du premier événement osseux, la réponse à la douleur (attribution d'un index basé sur l'item 3 du questionnaire concis de la douleur et sur la consommation d'analgésique), la sécurité (rapport des Ei, examens cliniques et biologiques), la tolérance et la survie globale.

3.2.3.3 Les résultats

Les résultats se sont basés sur une analyse per protocole portant sur 112 patients.

Concernant le critère primaire, la réduction confirmée du taux de PSA de plus de 50 % n'a été observée chez aucun des patients recevant la dose de 25 kBq/kg. Cependant, cette réduction a été observée chez 2 patients (6 %) et 5 patients (13 %) respectivement dans les groupes ayant reçu 50 et 80 kBq/kg.

Concernant les critères secondaires, une réduction de plus de 50 % du taux de phosphatase alcaline osseuse a été observé chez 6 patients (16 %), 24 patients (67 %) et 25 patients (66 %) respectivement dans les groupes 25, 50 et 80 kBq/kg

Une réduction de 50 % du taux de s-CTX-I est survenue chez un patient (3 %), 4 patients (11 %) et 5 patients (13 %) respectivement dans les groupes 25, 50 et 80 kBq/kg.

Au moins un événement osseux est survenu dans les 24 premières semaines chez 15 patients (41 %), 18 patients (50 %), et 17 patients (44 %) respectivement dans les groupes 25, 50 et 80 kBq/kg.

La proportion de patients répondeurs à la douleur (index score ≤ 4) était plus élevée dans le groupe 50 kBq/kg mais non significativement.

Les Eis les plus fréquents et survenant durant les 24 premières semaines étaient pour tous groupes confondus : les diarrhées (21 %), les nausées (16 %) et l'anémie (14 %). Portant sur la sécurité à long terme, aucune leucémie myélogène aiguë, aucun syndrome myélodysplasique ou aplasie anémique ne sont survenus lors du suivi à 24 mois.

La médiane de survie était de 548, 569 et 604 jours respectivement dans les groupes 25, 50 et 80 kBq/kg. Cependant, ce résultat était non significatif en proportion de patients décédés ou en temps avant décès.

3.2.3.4 Conclusion

Le Ra-223 avait un effet dose dépendant sur les marqueurs sériques de l'activité du CPRC, suggérant que le contrôle de la maladie osseuse avec le Ra-223 pouvait affecter les résultats liés au cancer. De plus, le Ra-223 était bien toléré à toutes les doses.

3.3 Les essais de phase III : étude Alsympca

Les études de phases 2 ont rapporté un profil de sécurité satisfaisant et montré que le Ra-223 réduit les douleurs et améliore le niveau des marqueurs osseux (ex : PAL osseuse et PSA) ; elles ont aussi suggéré un bénéfice en terme de survie (3). Une Phase III a alors été menée et porte le nom d'ALSYMPCA (Alpharadin in SYMptomatic Cancer) (3).

3.3.1 L'objectif

L'étude cherchait à évaluer l'efficacité et la sécurité du dichlorure de Radium-223 comparativement au placebo, en addition des meilleurs soins standards chez les patients atteints d'un CPRC avec métastases osseuses (3).

3.3.2 La population

Les patients inclus devaient avoir un CRPC confirmé histologiquement, résistant à la castration (défini par un niveau de testostérone inférieur ou égal à 50 ng/dl après orchidectomie bilatérale ou durant un traitement par suppression androgénique). Le maintien de la suppression androgénique était requis durant l'étude.

Leur espérance de vie devait être supérieure à 6 mois et le score de performance ECOG devait être inférieur ou égal à 2. La fonction hématologique, rénale et hépatique devait être adéquate, le cancer progressif avec au moins 2 métastases osseuses détectées par scintigraphie et sans métastases viscérales connues.

La maladie devait être symptomatique (utilisation d'analgésiques ou radiothérapie externe dans les 12 mois précédents l'inclusion). De plus, le niveau de PSA devait être ≥ 5 ng/ml avec deux augmentations consécutives sur les dernières mesures.

Les principaux critères d'exclusion étaient : la présence de métastases viscérales connues, chimiothérapie dans les 4 semaines précédentes ou transfusion dans les 4 semaines précédant l'inclusion, compression médullaire, lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm, radiothérapie systémique dans les 24 mois précédents

La population cible comprenait : les patients ayant reçu le docetaxel, les patients qui soit n'étaient pas dans un bon état de santé pour le recevoir, soit ne voulaient pas le recevoir, soit pour qui le docetaxel n'était pas disponible pour d'autres raisons (81) .

3.3.3 Le plan d'étude

Cette étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo incluait 921 patients, qui avaient reçu, étaient éligibles pour recevoir ou avaient refusé de recevoir le docétaxel. Ces patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1

Ainsi 614 d'entre eux ont reçu 6 injections de Ra-223 à la dose de 50 kBq/kg de poids corporel, et 307 ont reçu le placebo, au rythme d'une injection toutes les 4 semaines.

En complément, tous les patients recevaient les meilleurs soins standards (radiothérapie externe locale, corticoïdes, anti-androgènes, oestrogènes, estramustine ou kétoconazole).

La stratification des patients s'est faite en fonction de l'utilisation antérieure ou non du docétaxel, du niveau de PAL (< 220 U/L vs ≥ 220 U/L), et de l'utilisation ou non de bisphosphonates et le suivi s'est réalisé pendant trois ans.

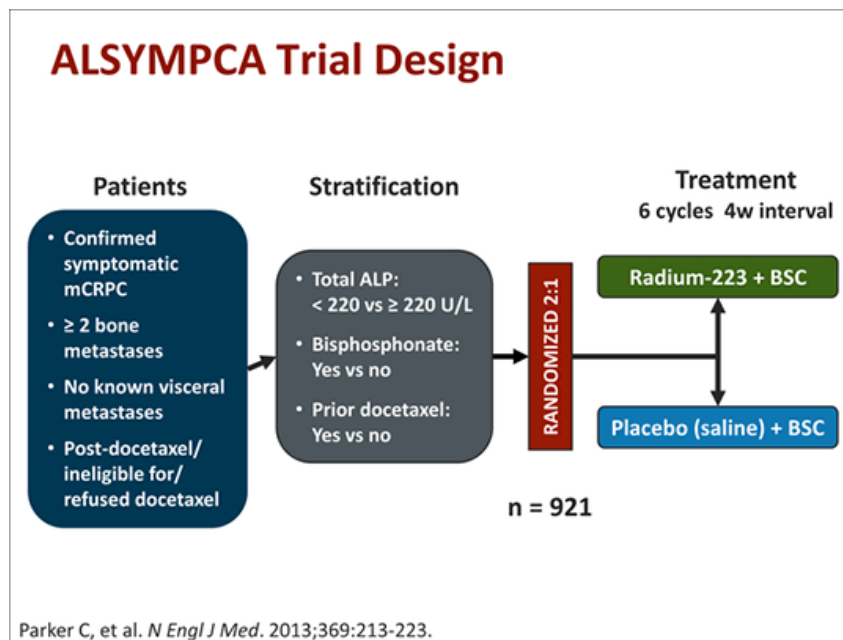


Figure 30 : Plan de l'étude Alsympca (3)

3.3.4 Les critères de jugements

Le critère primaire d'efficacité était la survie globale.

Les critères secondaires d'efficacité étaient :

- le temps avant l'apparition du premier événement osseux. Les événements osseux pouvant être : la première utilisation de la radiothérapie externe pour soulager les symptômes, l'apparition de nouveaux symptômes vertébraux ou de fractures non vertébrales, une compression médullaire, une intervention de chirurgie orthopédique en lien avec la tumeur.
- le temps écoulé avant augmentation du taux d'ALP totale de plus de 25 % au-dessus de la valeur de référence après au moins 12 semaines, chez les patients

n'ayant pas initialement un taux inférieur à la valeur de référence ; une augmentation de plus de 25 % au-dessus du nadir, confirmé au moins trois semaines plus tard, chez les patients ayant initialement un taux inférieur à la valeur de référence.

- temps avant augmentation du taux de PSA, défini comme une augmentation relative de plus de 25 % au-dessus de la valeur de référence ou une augmentation en absolu de plus de 2 ng/ml au-dessus de la valeur de référence, après au moins douze semaines, chez les patients n'ayant pas un taux initial de PSA inférieur à la valeur de référence ; une augmentation de plus de 25 % au-dessus de la valeur de du nadir ou une augmentation en absolu de plus de 2 ng/ml au-dessus du nadir confirmé après trois semaines au moins, chez les patients avec un taux initial inférieur à la valeur de référence.
- taux de réponse de l'ALP totale, défini comme une réduction d'au moins 30 % de la valeur de base, confirmée au moins quatre semaines plus tard.
- le taux de normalisation de l'ALP totale, défini chez les patients ayant un taux initial au-dessus de la limite supérieure, comme un retour dans les douze semaines, à une valeur d'ALP totale comprise dans la fourchette des valeurs normales, et confirmé par deux mesures consécutives à deux semaines d'intervalle.

D'autres critères secondaires portaient sur la sécurité (évaluée sur la mesure des Ei, les valeurs hématologiques, les examens cliniques de laboratoire) et la qualité de vie (évaluée par le questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P)

3.3.5 les résultats

L'essai a été analysé en intention de traiter et une analyse intermédiaire était planifiée après environ 320 décès et l'analyse finale actualisée programmée après la survenue d'environ 640 décès.

3.3.5.1 L'analyse intermédiaire

Au moment de l'analyse intermédiaire, 809 patients étaient inclus dont 541 dans le groupe sous Ra-223 et 268 dans le groupe sous placebo.

Cette analyse montre une augmentation de la survie globale dans le groupe sous Ra-223 (14,0 mois vs 11,2 mois, $p = 0,002$). Des résultats positifs sont également à noter sur les critères secondaires d'efficacité. Concernant les données de tolérance, les toxicités de grade 3 et 4 n'ont pas été significativement plus fréquente avec le dichlorure de Radium-223 qu'avec le placebo.

L'IDMC, *Independent Data and Safety Monitoring Committee*, a recommandé l'arrêt prématuré de l'essai pour raison d'efficacité et les patients ont été mis sous Radium-223

3.3.5.2 L'analyse actualisée

Critère primaire :

Sur le critère primaire de la survie globale, un bénéfice significatif de 3,6 mois a été obtenu avec le dichlorure de Ra-223 par rapport au placebo (14,9 vs 11,3 ; HR de 0,70)

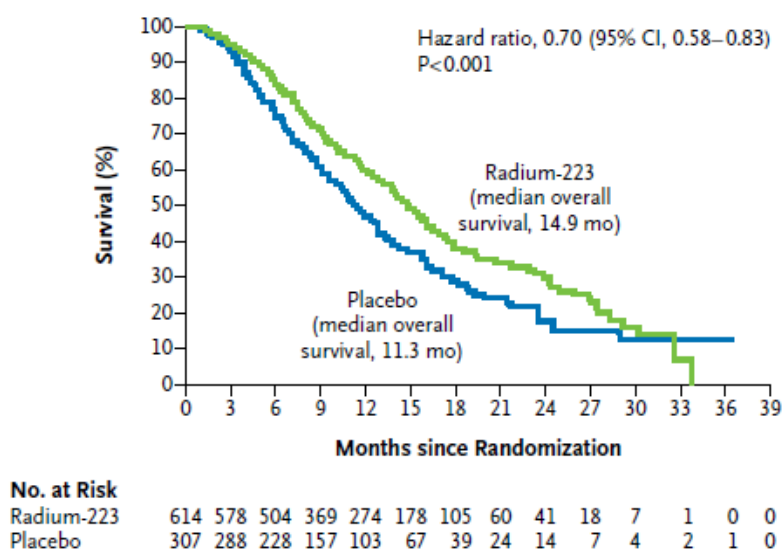


Figure 31 : courbes de survies Alsympca (3)

Les résultats des analyses en sous-groupe montrent que l'effet du dichlorure de Radium-223 était supérieur au placebo dans à peu près tous les sous-groupes.

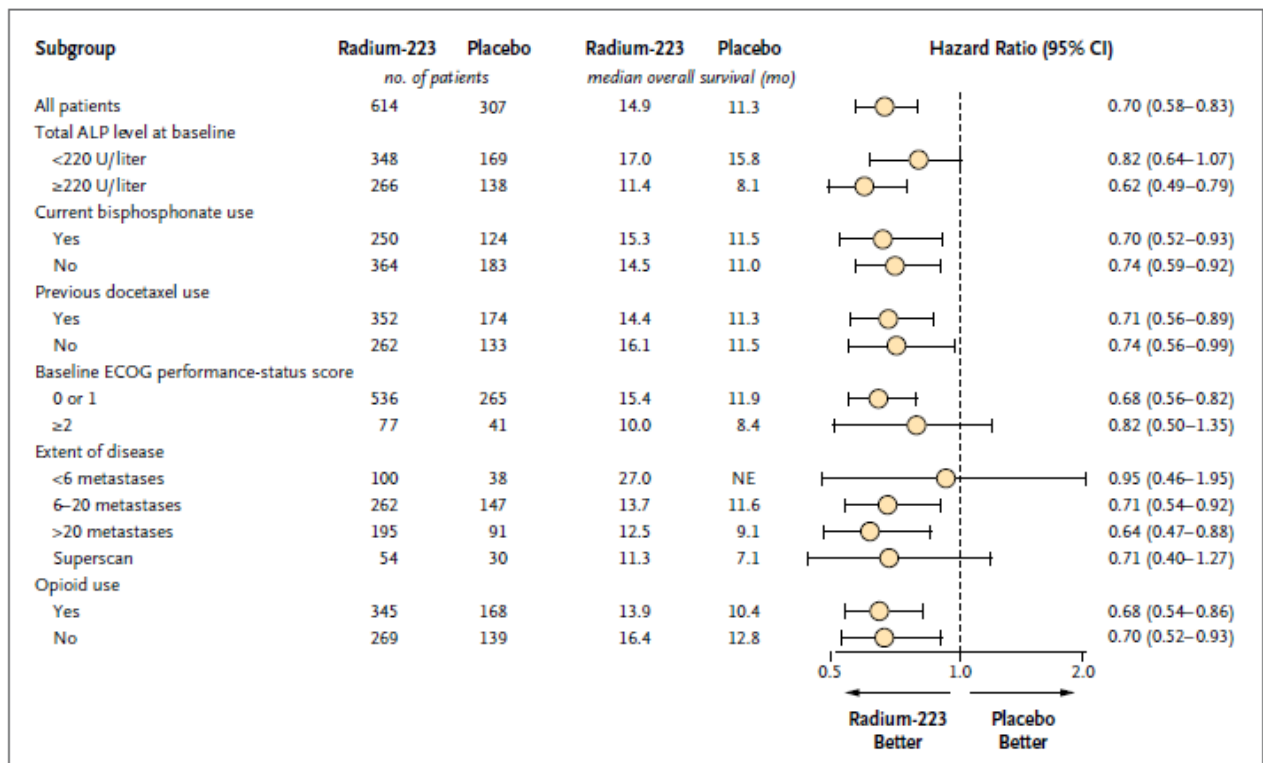


Tableau 18 : Résultat de l'analyse en sous-groupe sur le critère primaire Alsympca (3)

Critères secondaires :

Les résultats sur tous les critères de jugement secondaires étaient également favorables au dichlorure de Radium-223.

Résumé des résultats de l'analyse actualisée critères secondaires d'efficacité				
Critère d'évaluation	dichlorure de Radium-223 (n= 614)	Placebo (n= 307)	Risque relatif (IC à 95 %)	Significativité
Médiane du temps écoulé avant augmentation de l'ALP totale (mois)	7,4	3,8	0,17 (0,13-0,22)	P<0,001
Médiane du temps avant la survenue du premier événement osseux (mois)	15,6	9,8	0,66 (0,52-0,83)	P<0,001
Médiane du temps avant la progression du PSA (mois)	3,6	3,4	0,64 (0,54-0,77)	P<0,001
Pourcentage de réponse dans la réduction du taux d'ALP totale (>= 30 %)	47 (233/497)	3 (7/211)		P<0,001
Normalisation du taux d'ALP total	34 (109/321)	1 (2/140)		P<0,001

Tableau 19 : Résultats sur les critères secondaires d'efficacité Alsympca (3)

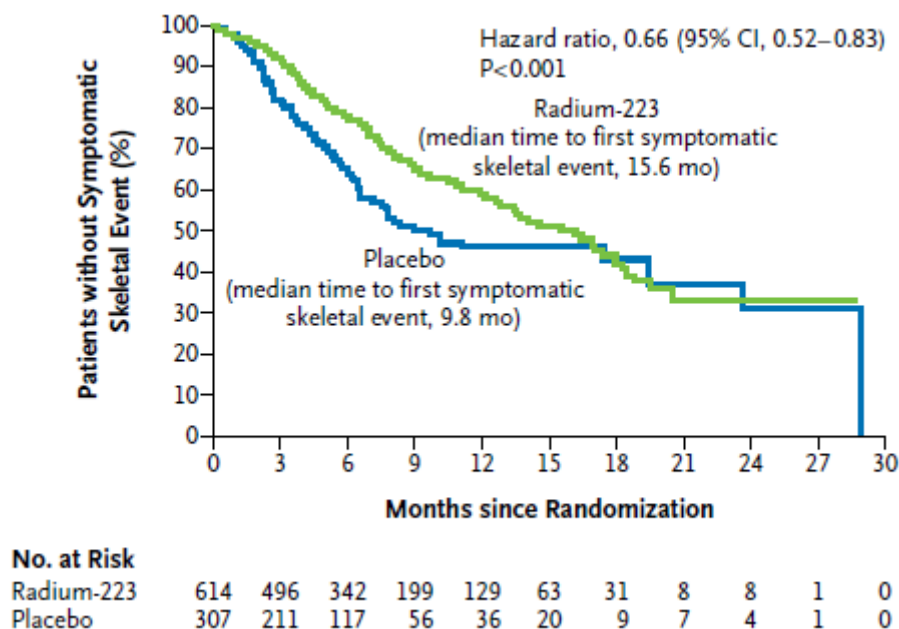


Figure 32 : Courbes du temps avant apparition du premier événement osseux (3)

3.3.6 Le profil de sécurité

Concernant les critères secondaires liés à la sécurité, le nombre global d'événements indésirables a été plus faible chez les patients traités par le dichlorure de Radium-223 que chez les patients sous placebo (93 % vs 96 %).

Aucune différence significative dans la fréquence des Eis hématologiques de grade 3 et 4 n'a été observé entre les groupes d'études.

La plupart des symptômes non hématologiques ont été plus fréquents dans le groupe dichlorure de Radium-223 : diarrhées (25 % vs 15 %), nausées (36 % vs 35 %) et vomissements (18 % vs 14 %). Cependant, les douleurs osseuses ont été moins fréquentes dans le groupe sous dichlorure de Radium-223 (50 % vs 62 %).

Adverse Event	Radium-223 (N=600)				Placebo (N=301)			
	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*
	<i>number of patients (percent)</i>							
Hematologic								
Anemia	187 (31)	65 (11)	11 (2)	0	92 (31)	37 (12)	2 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenia	69 (12)	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	17 (6)	5 (2)	1 (<1)	0
Neutropenia	30 (5)	9 (2)	4 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0	0
Nonhematologic								
Constipation	108 (18)	6 (1)	0	0	64 (21)	4 (1)	0	0
Diarrhea	151 (25)	9 (2)	0	0	45 (15)	5 (2)	0	0
Nausea	213 (36)	10 (2)	0	0	104 (35)	5 (2)	0	0
Vomiting	111 (18)	10 (2)	0	0	41 (14)	7 (2)	0	0
Asthenia	35 (6)	5 (1)	0	0	18 (6)	4 (1)	0	0
Fatigue	154 (26)	21 (4)	3 (1)	0	77 (26)	16 (5)	2 (1)	0
Deterioration in general physical health	27 (4)	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	21 (7)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
Peripheral edema	76 (13)	10 (2)	0	0	30 (10)	3 (1)	1 (<1)	0
Pyrexia	38 (6)	3 (1)	0	0	19 (6)	3 (1)	0	0
Pneumonia	18 (3)	9 (2)	0	4 (1)	16 (5)	5 (2)	2 (1)	0
Urinary tract infection	47 (8)	7 (1)	0	0	28 (9)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Weight loss	69 (12)	4 (1)	0	0	44 (15)	5 (2)	0	0
Anorexia	102 (17)	9 (2)	0	0	55 (18)	2 (1)	0	0
Decreased appetite	35 (6)	2 (<1)	0	0	13 (4)	0	0	0
Bone pain	300 (50)	120 (20)	5 (1)	0	187 (62)	74 (25)	3 (1)	0
Muscular weakness	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0	17 (6)	6 (2)	0	0
Pathologic fracture	22 (4)	13 (2)	0	0	15 (5)	8 (3)	1 (<1)	0
Progression of malignant neoplasm	77 (13)	9 (2)	4 (1)	55 (9)	44 (15)	4 (1)	1 (<1)	33 (11)
Dizziness	43 (7)	2 (<1)	0	0	26 (9)	2 (1)	0	0
Spinal cord compression	25 (4)	14 (2)	6 (1)	1 (<1)	23 (8)	16 (5)	1 (<1)	0
Insomnia	27 (4)	0	0	0	21 (7)	1 (<1)	0	0
Hematuria	30 (5)	7 (1)	0	0	15 (5)	3 (1)	0	0
Urinary retention	25 (4)	9 (2)	0	0	18 (6)	6 (2)	0	0
Dyspnea	49 (8)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)	26 (9)	7 (2)	0	3 (1)

* Only one grade 5 hematologic adverse event was considered to be possibly related to the study drug: thrombocytopenia in one patient in the radium-223 group.

Tableau 20 : Ei de l'étude Alsympca (3)

3.3.7 La qualité de vie

Concernant les critères secondaires liés à la qualité de vie, les résultats du questionnaire FACT-P ont montré une augmentation significative de la qualité de vie dans le groupe dichlorure de Radium-223 (-2,7 vs -6,8, à la semaine 16).

3.3.8 Conclusion

D'une part, le dichlorure de Radium-223 a démontré son efficacité en prolongeant la survie globale de 3,6 mois à l'analyse actualisée et en réduisant le risque de décès de 30 %. Il a également prolongé le temps avant l'apparition de la première complication squelettique symptomatique.

D'autre part, l'étude Alsympca a démontré un très bon profil de tolérance du dichlorure de Radium-223 (nombre d'Ei globalement plus faible que le groupe placebo et pas de différence significative sur les Ei de grade 3 et 4), suggérant l'éventualité d'une association compatible avec d'autres agents comme le docétaxel, le cabazitaxel ou les hormonothérapies de secondes génération dans le traitement du CPRCm.

4 L'autorisation de mise sur le marché

4.1 La présence à travers le monde

Sur les bases de essais cliniques réalisés lors de la phase du développement, le dichlorure de Radium-223 a été approuvé pour la première fois le 15 mai 2013 aux Etats-Unis, sous le nom commercial Xofigo® et est aujourd'hui présent dans plus de quarante pays à travers le monde (82, 83).

En Europe, pour les médicaments innovants tels que les anticancéreux, la procédure d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché est dite « centralisée » et l'évaluation est faite par l'agence européenne du médicament (EMA). Ainsi, par cette procédure, le Xofigo® a été approuvé le 15 novembre 2013 dans les 28 pays de l'union européenne et est actuellement prescrit et remboursé dans 23 d'entre eux (84, 85).

4.2 L'indication

L'autorisation européenne de mise sur le marché concerne l'indication dans « le traitement du CP résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues » (73).

5 Le circuit administratif du médicament hospitalier en France

Après obtention de l'AMM, un dossier est soumis simultanément à la HAS (Haute Autorité de santé) et au CEPS (Comité Economique des Produits de Santé). Le rôle de la HAS est d'expertiser les données fournies par l'industriel et de rendre un avis scientifique sur des critères définis réglementairement. L'avis est transmis au CEPS qui détermine le prix du produit de santé et, à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) qui en fixe le taux de remboursement du médicament. Pour les médicaments hospitaliers onéreux comme les anticancéreux, une inscription sur la liste en sus est nécessaire pour la prise en charge financière par l'assurance maladie. La décision finale d'inscription ou de renouvellement d'inscription relève du ministre de la Santé et est publiée au Journal Officiel (86).

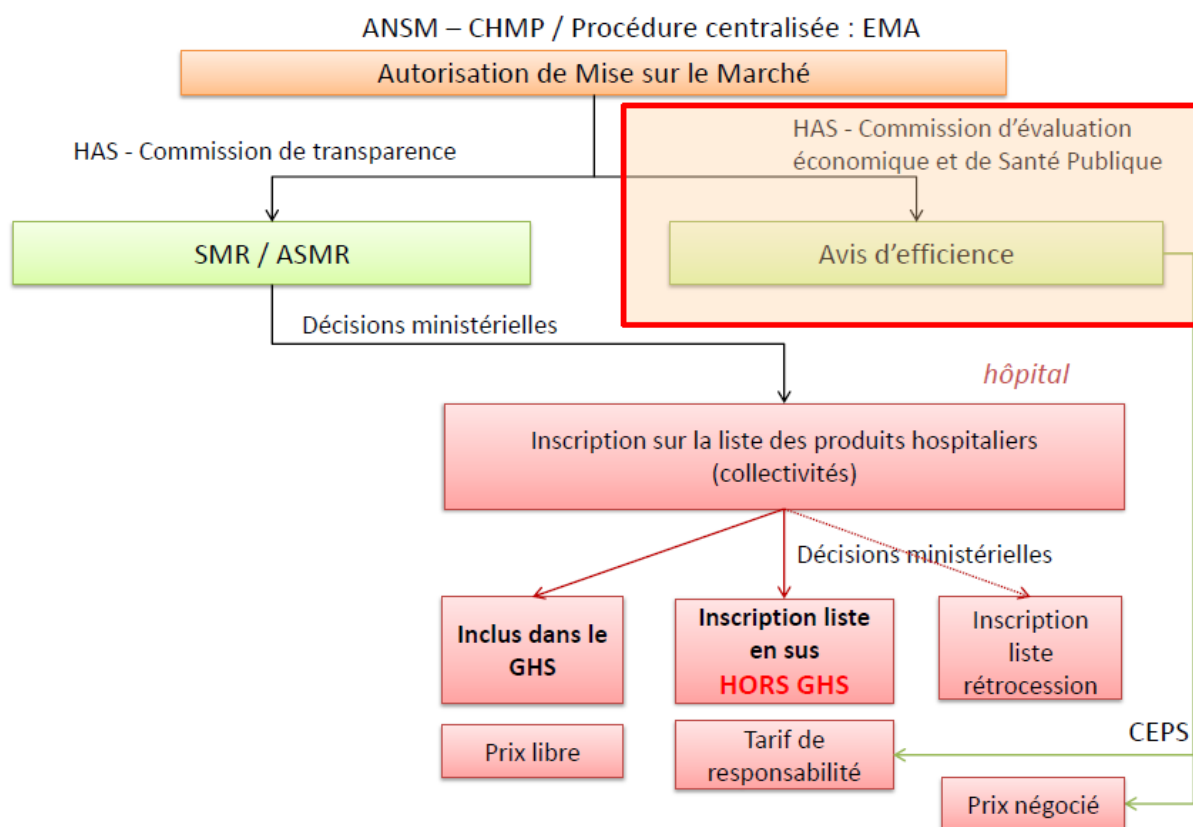


Figure 33 : Circuit administratif des médicaments hospitaliers en France (87)

6 L'évaluation du SMR et de l'ASMR

La commission de transparence de la HAS s'est prononcée à deux reprises sur l'ASMR et le SMR du dichlorure de Radium-223, en avril 2014 et en juin 2016. Elle conclue dans ses deux avis à :

- un service médical rendu important : « *le service médical rendu par XOFIGO est important dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.* »
- une amélioration du service médical rendue mineure :
 - « *XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendue mineure (niveau IV) par rapport au placebo dans le traitement du cancer de la*

prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. ».

- *« En l'absence de données, sa place dans la séquence chronologique vis-à-vis de l'acétate d'abiratérone ou enzalutamide chez les patients peu symptomatiques présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser. Aucune donnée n'est disponible sur l'association XOFIGO aux autres thérapeutiques spécifiques (cytotoxiques ou hormonales). » (88,89)*

A l'issue de cette évaluation, le Xofigo a été inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités par arrêté ministériel du 10 octobre 2014, autorisant ainsi son achat dans les hôpitaux (90).

7 L'avis d'efficience

Depuis octobre 2013, les produits de santé innovants faisant l'objet d'une demande de remboursement pour lesquels les firmes revendiquent une ASMR de 1, 2 ou 3, et représentant un impact significatif sur les dépenses de santé, sont soumis à une évaluation médico-économique du SEESP, service d'évaluation économique et de la santé publique. A l'issue de cette évaluation, le CEESP (Commission d'Evaluation Economique et de la Santé Publique, rend un avis d'efficience, qu'elle transmet au CEPS (86).

Ainsi, dans le cadre d'une revendication d'ASMR III pour la spécialité Xofigo® (dichlorure de Radium-223), la CEESP a rendu un avis d'efficience, le 11 mars 2014. Cet avis conclue en ces termes :

- *« seule une évaluation en comparaison aux traitements thérapeutiques généralement utilisés aurait permis de documenter l'efficience du dichlorure de Radium-223 » (91).*

8 La situation de remboursement

Le conseil de l'hospitalisation, actuellement abrogé depuis le décret du 13 novembre 2015, avait rendu en date du 21 novembre 2014, une recommandation défavorable à l'inscription du Xofigo sur la liste en sus, au regard de son ASMR de niveau 4. Cette recommandation s'est suivi d'un refus d'inscription du médicament sur cette liste (92,93).

Actuellement, le Xofigo est commercialisé pour un prix avoisinant les 5000 euros par injection, mais n'est toujours pas inscrit sur la liste en sus. Un mouvement de pétitions de patients et médecins est en cours depuis décembre 2017 pour en obtenir le remboursement. En attendant une éventuelle révision de la situation, les hôpitaux doivent, s'ils veulent en faire bénéficier les patients, le prendre en charge sur leur budget, ce qui, en pratique courante, est difficilement réalisable (94, 95).

9 L'administration et la sécurité d'utilisation

9.1 La sélection des patients

La décision d'administrer ou non le Radium-223 doit inclure plusieurs paramètres, dont les caractéristiques de la maladie, du patient et les autres thérapeutiques disponibles.

9.1.1 La population cible

L'utilisation du Radium-223 est limitée aux patients atteints d'un CPRC, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale. (96).

Il peut être utilisé chez les patients présentant une lymphadénopathie maligne avec diamètre du petit axe inférieur à 3 cm.

Il n'y a pas de contre-indication absolue à son utilisation. Cependant, une contre-indication relative porte sur les patients ayant un score de Karnofsky < 50 % ou un

score de performance supérieur à 2 ou présentant une incontinence fécale. Dans ces cas une hospitalisation est requise (97).

9.1.2 Les recommandations des sociétés savantes

Celles-ci sont essentielles dans la démarche de sélection des patients et de leur traitement. Cependant, il est clairement admis que la séquence optimale des agents thérapeutiques à disposition reste inconnue et la place du Radium-223 vis-à-vis des hormonothérapies de seconde génération reste à préciser, chez les patients peu symptomatiques présentant exclusivement des métastases osseuses (69,96) .

Aussi, on constate en comparant différentes recommandations, que la place du Radium-223 vis-à-vis des autres thérapeutiques et les caractéristiques des patients qui peuvent en bénéficier ne sont pas définis à l'identique :

- D'après l'*ESMO*, le Radium-223 peut être administré (69,70) :
 1. chez les patients CPRC symptomatiques avec métastases osseuses prédominantes sans métastases viscérales
 2. en première ligne ou en deuxième ligne après le docétaxel.
- Selon l'*AFU*, en cas de métastases osseuses exclusives, le Radium -223 est une option de deuxième ligne, avant ou après docétaxel. (1b A) (16)
- L'*EAU-ESTRO-SIOG* positionne le Radium-223 (68) :
 1. en première ou en deuxième ligne, chez les patients avec un PS ECOG de 0 ou 1 et symptomatiques.
 2. chez les patients présentant une preuve de progression de la maladie et un score ECOG de 2 et plus.
- L' *AUA* positionne le Radium-223 chez les patients CPRC présentant des métastases osseuses symptomatiques, sans métastases viscérales connues, lorsque (71) :

1. le score de performance est bon et qu'il n' y a pas eu d'utilisation préalable du docétaxel (niveau de preuve B)
2. le score de performance est mauvais, particulièrement si ce score résulte de symptômes liés aux métastases osseuses et qu'il n' y a pas eu d'utilisation préalable du docétaxel (opinion d'experts)
3. le score de performance est bon et qu'il y a eu un traitement préalable par docétaxel (recommandation standard, niveau de preuve B).

Dans ce contexte d'évaluation complexe, il faut constater que l'ensemble des recommandations met en exergue l'importance de prendre en compte différents paramètres afin de sélectionner le bon traitement pour le bon patient. Ces paramètres sont en outre : le score ECOG, le caractère symptomatique ou non des métastases osseuses, l'utilisation préalable ou non de docétaxel. De plus, l'existence de comorbidités est un élément à prendre en compte dans la sélection des patients. C'est par exemple le cas lorsque le choix de la thérapeutique porte entre une HT2 et le Radium-223. En effet, l'utilisation d'enzalutamide peut-être limitée par des crises d'épilepsie ou l'utilisation concomitante de médicaments agissant sur les CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19. De même, la présence de maladies cardiovasculaires ou d'un diabète mal contrôlé peut être limitant dans l'administration de l'acétate d'abiratéron. Dans ces situations, le Radium-223 est une alternative possible.

En conclusion, si les recommandations aident à prendre une décision, elles ne permettent pas systématiquement, lorsqu'elles sont suivies à la lettre, d'obtenir les meilleurs résultats. En effet, il existe des variabilités cliniques propre à chaque individu qui nécessitent d'être prises en compte. Le rôle d'une démarche pluridisciplinaire apparaît primordial tout au long de l'évolution de la maladie, pour offrir le bon traitement au bon moment (2, 68).

9.2 La présentation et la sécurité d'utilisation

Chaque flacon de Ra-223 contient 6 ml de solution à la concentration de 1100 kBq/ml, soit 6600 kBq/flacon.

Il contient aussi des excipients : l'eau pour préparations injectables, citrate de sodium, chlorure de sodium et acide chlorhydrique, dilué.

Du fait de l'émission de rayonnement ionisant et des risques potentiels qui en découlent pour les personnes et l'environnement, le Radium-223 ne peut être reçu, utilisé et administré que par du personnel habilité et dans un centre de médecine nucléaire. En France, de nombreuses mesures de radioprotection sont obligatoires et encadrent la détention et l'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques, telles que l'obligation de détenir une autorisation de l'ARS, des obligations portant sur locaux, obligations sur les équipements, obligation d'analyse de poste, etc (35).

9.3 L'administration

La posologie de Xofigo® correspond à une activité de 55 kBq par kg de masse corporelle. La voie d'accès intraveineuse ou le cathéter doit être purgé et rincé à l'aide d'une solution isotonique injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'injection de Xofigo®. Les injections sont répétées à intervalle de 4 semaines jusqu'à un maximum de 6 injections (73).

10 Les effets indésirables observés

Issus des essais cliniques, ils sont classés par ordre de fréquence (73) :

- très fréquent ($\geq 1/10$),
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Neutropénie, Pancytopénie, Leucopénie	Lymphopénie
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Vomissements, Nausées		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection	

Tableau 21: Effets indésirables observés sous dichlorure de Radium-223 (73)

11 L'évaluation des patients avant l'initiation du traitement

Un bilan hématologique des patients doit être réalisé initialement et avant chaque dose de Xofigo® du fait des cas de myélosuppression, en particulier des cas de thrombopénie, neutropénie, leucopénie et pancytopénie, rapportés chez des patients traités.

Par conséquent :

- avant la première administration, la numération absolue des polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,5 \times 10^9/L$, la numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et le taux d'hémoglobine $\geq 10,0 \text{ g/dL}$.
- avant les administrations suivantes, la numération absolue des polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,0 \times 10^9/L$ et la numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$.

Si ces valeurs ne reviennent pas à un niveau acceptable dans les 6 semaines suivant la dernière administration de Xofigo en dépit de soins standards, le traitement par Xofigo ne devra être poursuivi qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfique/risque (73).

Une évaluation de la douleur est aussi nécessaire avant chaque injection pour apprécier l'effet sur la douleur. On peut pour cela, utiliser le *Brief Pain Inventory (BPI)* (2).

Il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation du Radium-223. Cependant, une contre-indication relative porte sur les patients ayant un score de Karnofsky < 50 % ou un score de performance supérieur à 2 ou présentant une incontinence fécale. Dans ces cas, une hospitalisation est requise (97).

12 L'évaluation des patients traités

Le PCWG2 recommande de ne pas baser l'arrêt du traitement uniquement sur la cinétique du PSA, mais de tenir compte également de la progression radiographique.

En effet, si l'abiratéron et le l'enzalutamide peuvent être associés à une réponse du PSA du fait de leur mécanisme d'action impactant directement le RA, ce n'est pas le cas avec le dichlorure de Ra-223, car ce dernier a un mécanisme d'action qui n'influence pas directement le RA (98).

De plus, il est possible de constater une augmentation du PSA au cours du traitement. Celle-ci pourrait être dû à la lyse des cellules tumorales libérant ainsi leur PSA. Cela n'indique donc pas nécessairement une mauvaise réponse au Radium-223. Identifier des facteurs prédictif de réponse reste un défi.

Aujourd'hui, la phosphatase alcaline semble être un bon marqueur de son activité et en pratique, les bénéfices cliniques observés restent le meilleur marqueur de réponse. Aussi, pour évaluer la progression, un dosage de l'ALP est effectué mensuellement alors que le dosage du PSA est effectué tous les deux ou trois cycles.

La réalisation d'une scintigraphie osseuse pourrait être réalisée 4 à 8 semaines après la 6^e injection, ou avant lorsqu'il y a une suspicion de progression (2, 99).

13 Les perspectives d'évolution dans la stratégie thérapeutique

13.1 Une stratégie globale évolutive

13.1.1 Une meilleure efficacité chez les patients autonomes

Il a été constaté en pratique que l'administration du Radium-223 chez des patients en bon état général était plus favorable à la complétion des six cycles de traitements nécessaire et donnait de meilleurs résultats cliniques (100).

De plus, dans l'étude de Saad et al., parue en 2016, les résultats de survie globale étaient meilleurs chez les patients avec un score de performance de 0 et 1 comparativement à ceux ayant un score de 2 ou plus (101).

13.1.2 Vers un positionnement plus tôt dans la stratégie

Une étude d'*early access program* menée chez 184 patients, démontre que les patients moins prétraités complètent plus de cycles avec le Radium-223. Ainsi, l'administration du Radium-223 tard dans la séquence thérapeutique limite le nombre de patients capables d'atteindre la 6^e injection qui est la dose efficace (2,102).

13.1.3 Vers une meilleure efficacité en association

Plusieurs études se sont intéressées aux bénéfices d'une association entre le Radium-223 et d'autres thérapeutiques.

- Association avec l'abiratérone ou le denosumab

Dans le cadre d'une IEAP (*International Early Access Program*), une étude de phase IIIb, en ouvert de type de Saad et al., parue en 2016, menée chez 696 patients et portant sur l'association du Radium-223 avec des thérapeutiques telles que le denosumab ou l'abiraterone, conclue à une meilleure survie globale chez les patients bénéficiant de ces associations (101).

Cependant, l'étude randomisée ERA 223, menée en double aveugle, portant sur environ 800 patients chimio-naïfs, asymptomatiques ou peu symptomatiques et visant à évaluer l'efficacité de l'association de l'abiratérone et de la prednisone avec le Radium-223 par rapport à abiratérone et la prednisone, a conduit à une levée d'aveugle pour des raisons de sécurité. En effet, les données préliminaires ont montré une incidence accrue de fractures (24 % vs 7 %) et de décès (27 % vs 20 %), chez les patients recevant l'association. En attendant l'analyse complète des résultats et des investigations sur les implications de cette constatation, il n'est pas recommandé, à l'heure actuelle, de traiter les patients CPRCm par l'association de l'abiratérone avec le Radium-223 (103,104).

- Association avec l'enzalutamide chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques

Une étude de phase III, randomisée multicentrique portant le nom de PEACE-III, est actuellement en cours et porte sur la comparaison de l'association enzalutamide avec Radium-223 contre enzalutamide. Le critère primaire est la survie sans progression radiographique. Les résultats préliminaires sont attendu pour novembre 2019 (105,106).

- Association avec la chimiothérapie par docétaxel

Les résultats préliminaires d'une étude de phase I suggère une sécurité d'emploi de la combinaison du Radium-223 avec le docétaxel à la dose de 60 mg/m² administrée toutes les trois semaines et sur 10 cycles (2).

- Association au sipuleucel-T

Une étude de phase II portant sur l'association du Sipuleucel-T et le Radium-223 est en cours depuis 2015 et devrait fournir des résultats préliminaires en décembre 2018. Elle porte sur des patients CPRCm asymptomatique ou peu symptomatiques et vise à mesurer la prolifération des lymphocytes T-PA2024 afin d'évaluer la réponse immunitaire de l'association en comparaison à la réponse (107)

De nombreuses autres études sont en cours, leur résultats pourraient permettre d'apporter une révision ou de préciser davantage la stratégie thérapeutique actuelles (voir tableau numéro 4 dans les annexes).

13.1.4 Un repositionnement possible suite à l'étude CHAARTED

Les résultats de l'étude CHAARTED, portant sur l'évaluation de la survie globale des patients atteints d'un CP métastatique d'emblée et bénéficiant du Docétaxel associé à la suppression androgénique, ont démontré, de manière significative, un gain supplémentaire en survie globale de 17 mois comparativement aux patients recevant la suppression androgénique seule (médiane de survie de 57,6 mois contre 44,0 mois, HR 0,61). Il faut noter que ces résultats portaient sur les patients présentant une forte charge tumorale mais le bénéfice du docétaxel chez les patients métastatiques a été confirmé également par l'étude STAMPEDE et une méta-analyse, positionnant ainsi l'hormono-chimiothérapie comme un standard dans les recommandations française 2016-2018 de l'AFU (16,108).

Suite à ces résultats, la question qui se pose alors est celle du choix du traitement à attribuer chez les patients ayant progressés après avoir reçu le docétaxel au stade métastatique. C'est la question à laquelle un article de S.V. Estévez et al., paru en 2016 tente de répondre (108).

Dans cet article, les auteurs proposent un nouvel algorithme possible suite aux résultats de l'étude CHAARTED et au nouveau positionnement du Docétaxel qui en découle dans l'histoire de la maladie.

L'étude de phase III, ALSYMPCA, n'identifie pas la séquence optimale entre le docétaxel et le Radium-223. Cependant, une partie des patients recevaient le Radium-223 en première ligne (43 %) et une autre (57 %) en deuxième ligne derrière le docétaxel. Les résultats dans les deux cas (première ou deuxième ligne) démontraient un bénéfice du Radium-223 en terme de survie globale (3).

De plus, une étude de phase II (NCT03230734), est en cours depuis septembre 2017 et vise à évaluer la séquence optimale entre docétaxel et Radium-223 sur le critère primaire de l'amélioration de la qualité de vie et sur les critères secondaires de survie sans progression et survie globale. Les résultats préliminaires sont attendus pour août 2019. Ils apporteront ainsi des éléments supplémentaires permettant de mieux apprécier le positionnement du Radium-223 vis-à-vis du docétaxel (109).

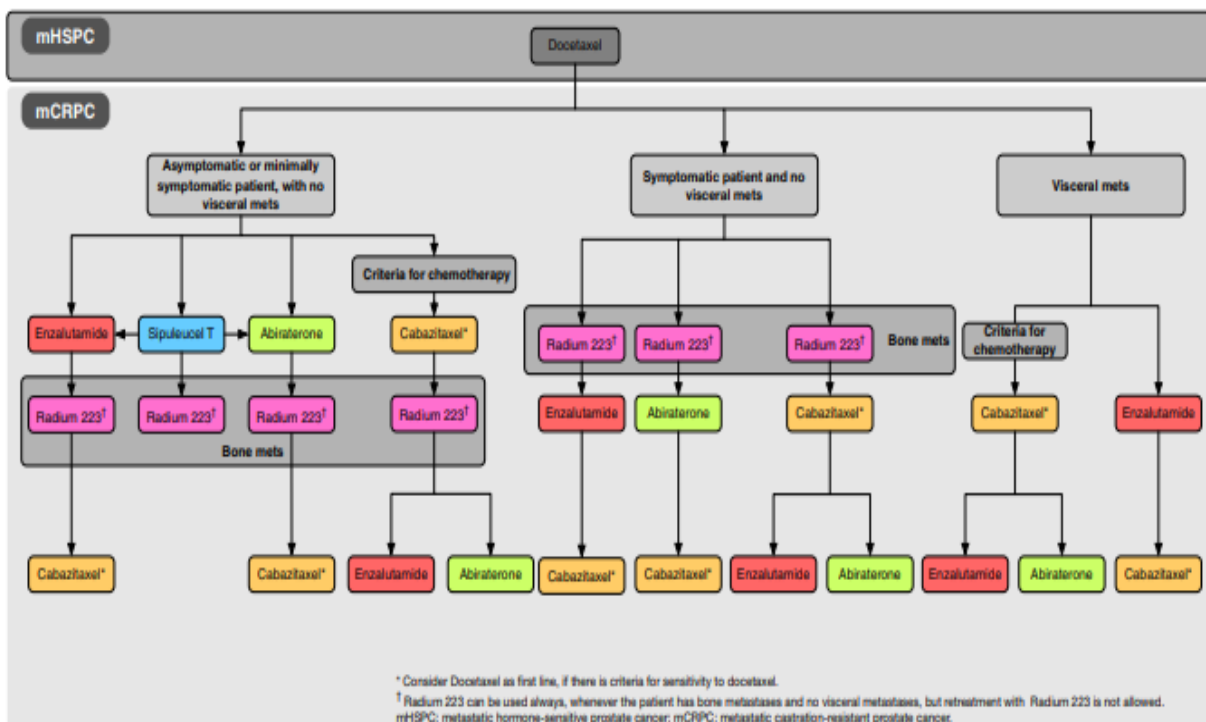


Tableau 22 : Proposition d'un algorithme potentiel chez les patients CPRCm suite à l'étude CHAARTED (108)

13.2 Vers une stratégie thérapeutique personnalisée

D'une certaine façon, le traitement du cancer a toujours été personnalisé, puisque le plan de traitement est établi en fonction du type de cancer et de ce que l'équipe de soins connaît au sujet de la maladie, y compris le stade. Cependant, la médecine dite « personnalisée », qu'on appelle aussi médecine de précision, fait passer l'aspect personnel à un niveau entièrement différent et nouveau. Elle permet notamment de choisir un plan de traitement en fonction des gènes, des protéines ou d'autres molécules présentes à l'intérieur d'une tumeur (ce qu'on appelle profil génétique ou moléculaire). Personnaliser ainsi le traitement pourrait réduire les effets nuisibles et augmenter les chances que le traitement soit efficace (110).

Ainsi, l'identification et la validation de facteurs pronostiques et prédictifs de prise en charge des CPRCm permettraient de mieux choisir la séquence thérapeutique en fonction des caractéristiques tumorales de chaque patient.

Par exemple, chez les patients atteints d'un CPRCm, il a été constaté que la présence d'un variant d'épissage ARV7, du récepteur aux androgènes est associée à des mécanismes de résistance primaire à l'acétate d'abiratéron et à l'enzalutamide. L'isoforme codé par ce variant ne possède pas le domaine de liaison ciblé par les hormonothérapies de seconde génération. Ces résistances primaires existent chez 20 à 40 % des patients, et tous les répondeurs développeront une résistance secondaire. Le variant ARV7 ne se lie pas aux microtubules pour sa translocation dans le noyau.

Par conséquent, son accumulation dans le noyau et son activité transcriptionnelle sont peu affectées par la chimiothérapie de base de taxane. Il existe donc des mécanismes de résistance communs entre les hormonothérapies de nouvelle génération et la chimiothérapie à base de taxane. Il n'est actuellement pas possible en pratique courante de détecter ces résistances primaires, mais il est possible que des tests

moléculaires permettront à l'avenir de discriminer ainsi les patients éligibles à ces traitements (111, 112).

Aussi, l'administration du Radium-223 chez ces patients pourrait être une alternative qui mériterait d'être étudiée. Cette alternative est d'ailleurs abordée dans une étude de phase II en ouvert dont les résultats préliminaires sont attendus en avril 2018 (113, 114).

Convergente vers l'idée d'une médecine plus personnalisée, une étude prospective de Phase II nommée PRORADIUM (NCT02925702) est menée actuellement et vise à explorer la valeur de biomarqueurs chez les patients traités par Radium-223. Le critère primaire de l'étude porte sur la valeur pronostique de biomarqueurs sériques du métabolisme osseux (BMM) sur la survie globale. Des critères secondaires sont également évalués, dont la valeur pronostique de ces biomarqueurs vis-à-vis du PSA, la corrélation entre BMM et la réponse radiologique, le lien entre les BMMs et les événements osseux, la valeur pronostique du variant ARV7 sur la survie globale. Enfin, l'étude aborde l'exploration de nouveaux variants somatiques ou germinaux dans le sang périphérique et les tissus, qui seraient associés à une réponse ou une résistance au Radium-223. Les résultats de cette étude sont attendus pour août 2018 (115).

14 Tableau de synthèse sur le Radium-223 au sein de la stratégie thérapeutique

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité en survie globale • Très bon profil de tolérance • Soulagement de la douleur et amélioration de la qualité de vie 	<ul style="list-style-type: none"> • Place dans la stratégie pas clairement définie par rapport au docétaxel et particulièrement vis-à-vis des HTs 2 • Niveau d'Asmr IV et non prise en charge sur la liste en sus • Exigences en terme de radioprotection, du fait qu'il s'agisse du premier alpha émetteur (détention et utilisation)
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité d'un positionnement plus tôt dans la séquence thérapeutique (résultats des études chez les Patients ECOG 0 et 1, résultats de l'étude CHAARTED) • Possibilité d'associations chez les patients asymptomatiques (étude des association avec enzalutamide et sipuleucl-T en cours) • Possibilité de définir la séquence optimale vis-à-vis du docétaxel (étude phase II en cours) • Identifier les patients susceptibles de bénéficier des effets du Radium-223 (opportunités potentielles chez les patients présentant le variant d'épissage ARV7, études des biomarqueurs du métabolisme osseux) 	<ul style="list-style-type: none"> • DPHC* sur les risques liés à l'association Radium-223 et acétate d'abiratéron. • Les futurs entrants (molécules en phases III de développement, telles que olaparib ou rucaparib).

DPHC : Dear Professional HealthCare (lettre d'information aux professionnels de la santé)

Conclusion

L'évolution rapide de la prise en charge du CPRCm place les praticiens face à la difficulté de définir la séquence thérapeutique optimale.

Chez les patients asymptomatiques, l'immunothérapie par sipuleucel-T et les nouvelles thérapies hormonales que sont l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide, sont les traitements ayant démontré une efficacité en terme de survie globale.

Chez les patients symptomatiques, le docétaxel reste à l'heure actuelle le traitement de référence. En deuxième ligne, les patients peuvent bénéficier des thérapeutiques telles que les HT2, le cabazitaxel ou le Radium-223.

Cependant, le Radium-223 peine à trouver sa place, du fait d'un positionnement peu clair dans les essais cliniques. En effet, à l'heure actuelle, il peut être donné chez les patients avec des métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastases viscérales, après le docétaxel, et parfois avant. De plus, sa place chez les patients asymptomatiques, vis-à-vis des HT2, demande à être précisé. Aussi, il est actuellement évalué avec d'autres molécules dans des associations, mais également dans d'autres études, pour préciser davantage son positionnement au sein de la prise en charge thérapeutique.

Au regard du paysage thérapeutique complexe, les recommandations des sociétés savantes seules ne suffisent pas toujours, elles nécessitent d'être intégrées dans les réflexions, au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire, afin d'attribuer le bon traitement au bon patient. Cela semblera d'autant plus vrai à l'avenir, puisque la prise en charge de cette maladie est susceptible de connaître d'autres évolutions en plus de celles déjà mentionnée et relative au Radium-223.

En effet, le docétaxel bénéficiant actuellement d'un nouveau positionnement en amont dans l'histoire de la maladie, chez les patients métastatiques d'emblée et chimio-naïfs

(étude Chaarted), il est possible d'envisager un remaniement prochain des séquences thérapeutiques.

De plus, des études de diverses phases sont en cours, portant d'une part sur les thérapeutiques déjà existantes (Hormonothérapie, Radium-223, etc...), et d'autre part sur de nouvelles molécules, dont des études de phase III sur l'Olaparib, le Rucaparib ou le Talazoparib (116).

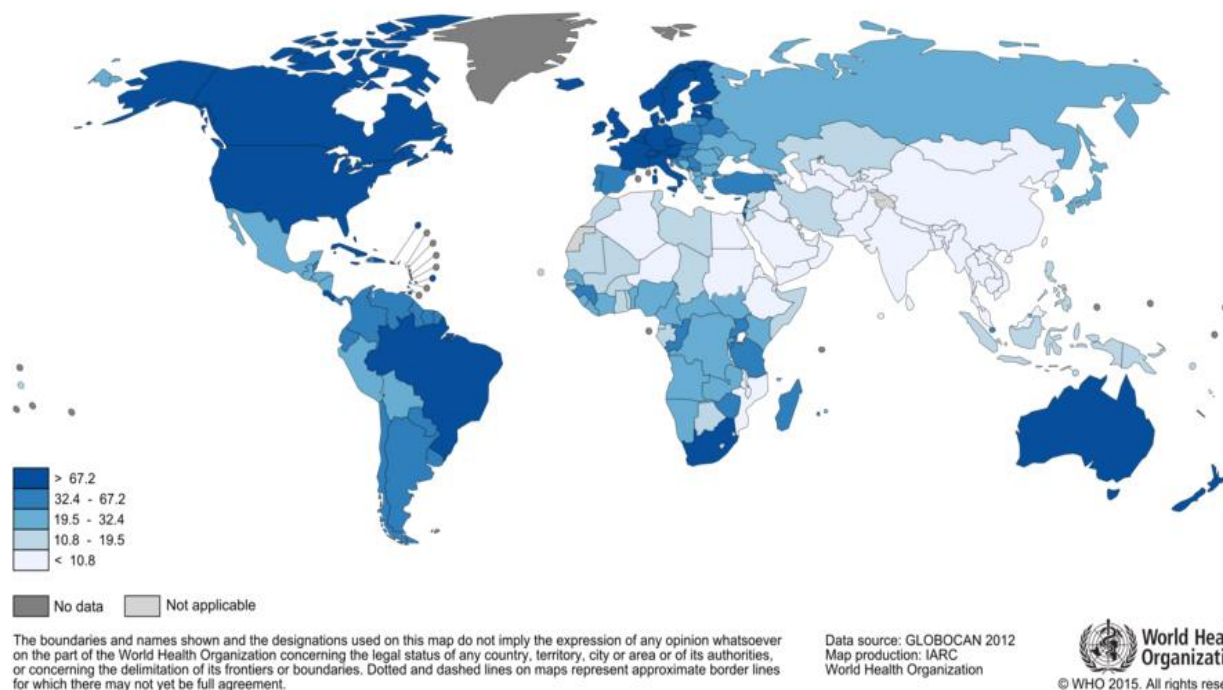
Enfin, la médecine personnalisée, en abordant les variabilités génétiques des cancers et l'analyse de facteurs prédictifs, apporte des nouveaux éléments de réflexion dans le choix de la séquence thérapeutique optimale pour un patient donné.

La prise en charge du CPRCm est donc en constante évolution, et les multiples options qu'elle peut offrir aujourd'hui et dans l'avenir sont autant de chances d'amélioration de la survie et/ou de la qualité de vie pour les patients souffrant de cette maladie.

Annexes

Annexe 1 : Estimation de l'incidence du cancer de la prostate à travers le monde en 2012 (1)

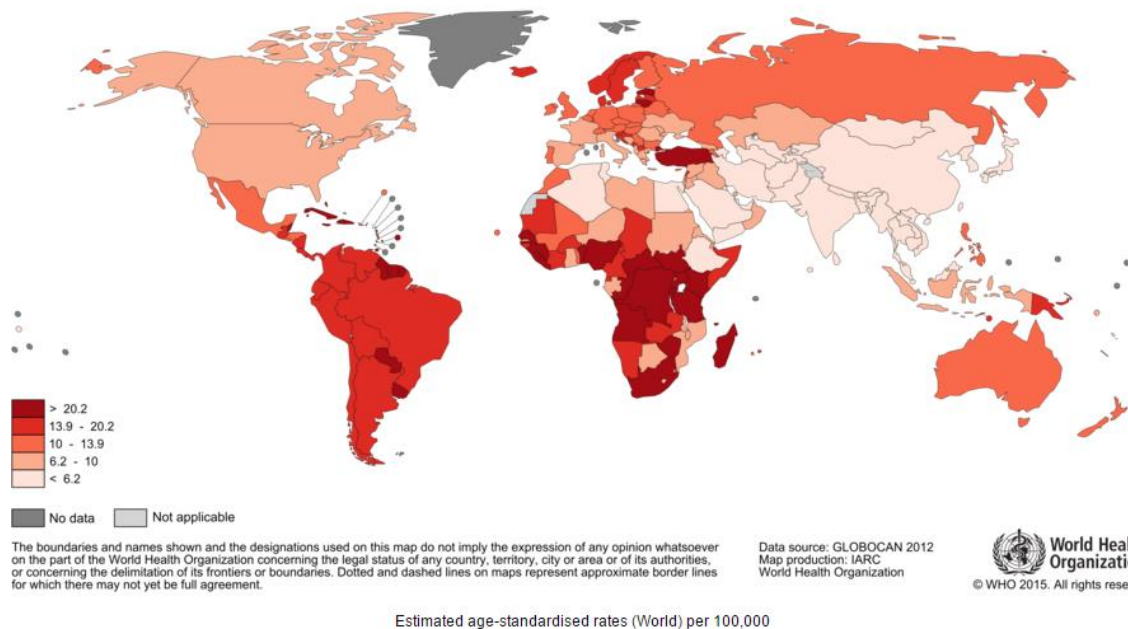
Estimated Prostate Cancer Incidence Worldwide in 2012



Estimated age-standardised rates (World) per 100,000

Annexe 2 : Estimation de la mortalité du cancer de la prostate à travers le monde en 2012 (1)

Estimated Prostate Cancer Mortality Worldwide in 2012



Annexe 3 : Tableau des différents scores du status de performance (117)

ECOG Performance Status

Developed by the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert L. Comis, MD, Group Chair.*

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

*Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.

Annexe 4 : Essais cliniques en cours avec le Radium-223 dans le cancer de la prostate

NCT Number	Title	Recruitment	Study Results	Interventions	Characteristics	Dates
1	Radium-223 Combined With Docetaxel as First-Line Therapy in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer	Not yet recruiting	No Results Available	• Drug: Docetaxel plus Radium-223	Phase: Phase 4	Study Start: February 15, 2018 Study Completion: February 15, 2021
2	Sequencing of Radium-223 and Docetaxel in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Recruiting	No Results Available	• Drug: Radium-223 • Drug: Docetaxel	Phase: Phase 2	Study Start: September 1, 2017 Study Completion: August 2020
3	Rhenium-188-HEDP vs. Radium-223-chloride in Patients With Advanced Prostate Cancer Refractory to Hormonal Therapy	Not yet recruiting	No Results Available	• Drug: Radium-223 chloride • Drug: Rhenium-188-HEDP	Phase: Phase 3	Study Start: April 1, 2018 Study Completion: April 1, 2024
4	Non-Randomized Trial Assessing Pain Efficacy With Radium-223 in Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Recruiting	No Results Available	• Drug: Radium-223	Phase: Phase 2	Study Start: October 6, 2014 Study Completion: October 2019
5	A Biomarker Study of Standard-of-care Radium-223 Chloride for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Recruiting	No Results Available	• Procedure: Blood Tests • Procedure: CT scan and bone scan subset of participants • Procedure: FACBC PET/MRI in a subset of participants • Drug: Radium-223 dichloride	Phase: Phase 2	Study Start: April 2015 Study Completion: July 2021
6	Androgen Deprivation Therapy vs. Radium-223 Dichloride in Metastatic Prostate Cancer With Bone Metastases	Active, not recruiting	No Results Available	• Drug: LHRH agonist/antagonist • Drug: Bicalutamide • Radiation: Radium-223 dichloride	Phase: Phase 2	Study Start: April 2016 Study Completion: January 2020
7	Metabolic Change in Prostate Cancer Bone Metastases on 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT Following Radium-223 Therapy	Not yet recruiting	No Results Available	• Drug: radium-223 dichloride	Phase: Phase 2	Study Start: April 2018 Study Completion: July 2021
8	Radium-223 and Radioligand in Hormone-Native Men With Oligometastatic Prostate Cancer to Bone	Recruiting	No Results Available	• Drug: Radium Ra 223 Dichloride • Radiation: Radiation	Phase: Phase 2	Study Start: February 12, 2018 Study Completion: November 2022
9	Study Evaluating the Addition of Pembrolizumab to Radium-223 in mCRPC	Recruiting	No Results Available	• Drug: Radium-223 • Drug: Pembrolizumab	Phase: Phase 2	Study Start: June 9, 2017 Study Completion: June 2024
10	Phase Ib Trial of Radium-223 and Niraparib in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer (NIRPaR)	Recruiting	No Results Available	• Drug: Niraparib • Radiation: Radium Ra 223 Dichloride	Phase: Phase 1	Study Start: September 22, 2017 Study Completion: November 2021

Essais cliniques en cours sur le Radium-223 dans le cancer de la prostate 1/3 (118)

11	NCT02964988	UPAR PET/CT in Radium-223-dichloride Treatment of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Injection of PET tracer 68Ga-NOTA-AE105 • Device: PET/CT 	Phase: Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: January 2017 Study Completion: January 2019
12	NCT02463799	Ph 2 Study of Sipuleucel-T, W/ or W/O Radium-223, in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Bone Metastases	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Radium-223 • Biological: Sipuleucel-T 	Phase: Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: December 2015 Study Completion: December 2020
13	NCT02043678	Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Compared to Placebo and Abiraterone Acetate for Men With Cancer of the Prostate When Medical or Surgical Castration Does Not Work and When the Cancer Has Spread to the Bone. Has Not Been Treated With Chemotherapy and is Causing no or Only Mild Symptoms	Active, not recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Radium-223 dichloride (Xofigo, BAY88-8223) • Drug: Matching placebo (normal saline) • Drug: Abiraterone • Drug: Prednisone/Prednisolone 	Phase: Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: March 30, 2014 Study Completion: December 23, 2019
14	NCT03344211	Enzalutamide With or Without Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer	Not yet recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Enzalutamide • Other: Laboratory Biomarker Analysis • Radiation: Radium Ra 223 Dichloride 	Phase: Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: December 18, 2017 Study Completion: December 18, 2022
15	NCT02225704	Radium-223 in Combination With Enzalutamide	Active, not recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Radium-223 and enzalutamide 	Phase: Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: June 2015 Study Completion: June 2015
16	NCT02023697	Standard Dose Versus High Dose and Versus Extended Standard Dose Radium-223 Dichloride in Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to the Bone	Active, not recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Radium-223 dichloride (Xofigo, BAY88-8223) 	Phase: Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: March 10, 2014 Study Completion: August 8, 2018
17	NCT02814669	Safety and Tolerability of Atezolizumab (A7L) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Atezolizumab • Drug: Radium-223 Dichloride 	Phase: Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: September 23, 2016 Study Completion: March 31, 2020
18	NCT02034552	A Randomised Phase IIs Efficacy and Safety Study of Radium-223 Dichloride With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC)	Active, not recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Radium-223 dichloride (Xofigo, BAY88-8223) • Drug: Abiraterone acetate • Drug: Prednisone • Drug: Enzalutamide 	Phase: Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: December 30, 2013 Study Completion: June 17, 2018
19	NCT03317392	Olaparib and Radium Ra 223 Dichloride in Treating Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone	Not yet recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Other: Laboratory Biomarker Analysis • Drug: Olaparib • Radiation: Radium Ra 223 Dichloride 	Phase: <ul style="list-style-type: none"> •Phase 1 •Phase 2 	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: April 5, 2018 Study Completion: April 30, 2020
20	NCT02199197	Radium Ra 223 With Enzalutamide Compared to Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Radium Ra 223 dichloride with Enzalutamide • Drug: Enzalutamide 	Phase: Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> Study Start: June 2014 Study Completion: June 2019

Essais cliniques en cours sur le Radium-223 dans le CPRCm (2/3)

21	NCT02507570	Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis	Active, not recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Enzalutamide •Radiation: Radium ra 223 dichloride 	Phase: Phase 2	Study Start: September 2015 Study Completion:
22	NCT03361735	Radium Ra 223 Dichloride Hormone Therapy and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer	Not yet recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Leuprolide Acetate •Drug: Cosorelin Acetate •Radiation: Stereotactic Body Radiation Therapy •Radiation: Radium Ra 223 Dichloride •Other: Laboratory Biomarker Analysis •Drug: Ra223 •Drug: Enzalutamide 	Phase: Phase 2	Study Start: February 2018 Study Completion: August 2019
23	NCT02194842	Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III	Recruiting	No Results Available		Phase: Phase 3	Study Start: October 2015 Study Completion: April 2021
24	NCT03002220	Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides ARVZ Status	Recruiting	No Results Available	•Drug: radium-223	Phase: Phase 2	Study Start: November 2016 Study Completion: July 2018
25	NCT03305224	The Combination Therapy With Ra-223 and Enzalutamide	Recruiting	No Results Available	•Drug: Ra-223 in combination with enzalutamide	Phase: Phase 2	Study Start: October 2017 Study Completion: December 2019
26	NCT02390934	Efficacy of Radium 223 in Radioactive Iodine Refractory Bone Metastases From Differentiated Thyroid Cancer	Recruiting	No Results Available	•Radiation: Radium 223	Phase: Phase 2	Study Start: October 2014 Study Completion: March 2018

Essais cliniques en cours sur le Radium-223 dans le CPRCm (3/3)

Bibliographie

1. International Agency for Research on Cancer. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=prostate
2. Baldari S, Boni G, Bortolus R, Caffo O, Conti G, De Vincentis G, et al. Management of metastatic castration-resistant prostate cancer: A focus on radium-223. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:43-51.
3. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
4. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630-42.
5. Institut National Du Cancer. La prostate [Internet]. [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/La-prostate>
6. Société canadienne du cancer. La prostate [Internet]. [cité 2 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate>
7. Cornu J-N, Cussenot O. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC Urologie*. 2011;1-10.
8. Barron DA, Rowley DR. The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6):R187-204.
9. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol*. 2004;14(5):639–60.
10. Neuzillet Y, Raynaud J-P, Botto H. Qu'attendre d'un dosage de la testostéronémie chez un patient ayant un cancer de prostate? *Progres En Urol-FMC*. 2011;21(3):F80–85.
11. International Agency for Research on Cancer. Pie chart by populations (incidence/mortality) [Internet]. [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/pie_site_sel.aspx
12. Institut National Du Cancer. Les cancers en France [Internet]. [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=59

13. Grosclaude P, Remontet L, Daubisse-Marliac L, Velten M, Uhry Z, Leone N. Le cancer de la prostate : incidence, survie et mortalité en France. Bull Epidémiol Hebd. 2016;39-40:693-9.
14. Organisation Mondiale de la Santé. Facteurs de risque [Internet]. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/risk_factors/fr/
15. Institut National Du Cancer. Facteurs de risque [Internet]. [cité 18 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Facteurs-de-risque>
16. Rozet F, Hennequina C, Beauvala J, Beuzeboca P. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Prog En Urol. 2016;27:95-144.
17. Haute Autorité de Santé. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? [Internet]. [cité 3 janv 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_dorientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf
18. Institut National Du Cancer. Signes et symptômes [Internet]. [cité 8 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Signes-et-symptomes>
19. Association Française d'Urologie. Tumeurs de la prostate [Internet]. [cité 20 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html#c2429>
20. Institut National Du Cancer. Diagnostic et bilan initial [Internet]. [cité 3 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic-et-bilan-initial>
21. Prostate.fr. Cancer de la prostate : Dépistage et Diagnostic [Internet]. [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.prostate.fr/cancer-de-la-prostate/depistage-diagnostic/#puaYsEduKDoH67vz.99>
22. Lamy P, Montels F, Tosi D, Leizour B. Evaluation du test (-2)proPSA combiné au PSA total et PSA libre pour la détection précoce du cancer de la prostate. Ann Biol Clin (Paris). 2013;71:537-44.
23. Association Française d'Urologie. Place du (-2) proPSA comme outil diagnostique du cancer de la prostate [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/place-du-2-propsa-comme-outil-diagnostique-du-cancer-de-la-prostate.html>

24. Lainé P. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration. Université de Lorraine, Faculté de pharmacie; 2015.
25. Association Française d'Urologie. La biopsie de prostate [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/la-biopsie-de-prostate.html>
26. American Cancer Society. Prostate Cancer Stages [Internet]. [cité 28 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
27. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
28. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*. 2011;24(1):16-25.
29. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Prostate Cancer-Major 8th Edition Changes. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):245-53.
30. Compton C. Precision Medicine Core: Progress in Prognostication—Populations to Patients. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(2):349-50.
31. Institut National Du Cancer. Les traitements des cancers de la prostate [Internet]. [cité 21 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-de-la-prostate>
32. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 2013;23:S69–101.
33. Ploussard G, Hennequin C, Rozet F. Surveillance active du cancer de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2017;21(6-7):437-41.
34. Association Française d'Urologie. Dossier de Presse - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/fileadmin/medias/journee-prostate/2011/dossier-presse.pdf>
35. Gambini D-J, Granier R. Manuel pratique de radioprotection. Paris; Cachan: Tec & Doc-Lavoisier ; Ed. Médicales Internationales; 2007. 666 p.

36. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2017;98(2):275-85.
37. Ferrand F-R, Pavic M. Traitements ciblant la voie du récepteur aux androgènes dans le cancer de la prostate. *Rev Méd Int*. 2014;35(10):670-5.
38. HIFU prostate. Traitement HIFU : ultrasons focalisés de haute intensité du cancer de la prostate [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.hifu-prostate.fr/le-traitement-par-hifu/>
39. Association Française d'Urologie. HIFU traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité [Internet]. [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/hifu-traitement-du-cancer-de-la-prostate-par-ultrasons-focalises-de-haute-intensite.html>
40. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*. 2011;377(9768):813-22.
41. Haute Autorité de Santé. Commission Transparence Avis 22 juin 2016 [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14706_XOFIGO_PIC_REEV_AvisPostAud_CT14706.pdf
42. Pouessel D, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Quero L, Culine S. La résistance à la castration: mécanismes physiopathologiques et applications thérapeutiques. *Oncologie*. 2012;14(2):109-12.
43. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cité 21 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715546>
44. Johnson & Johnson. ERLEADA™ (apalutamide), a Next-Generation Androgen Receptor Inhibitor, Granted U.S. FDA Approval for the Treatment of Patients with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/erleada-apalutamide-a-next-generation-androgen-receptor-inhibitor-granted-us-fda-approval-for-the-treatment-of-patients-with-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>
45. Pignot G. Cancer de prostate résistant à la castration : quelle prise en charge en 2014 ? *Prog En Urol - FMC*. 2014;24(3):F73-79.

46. Mackler NJ, Pienta KJ. Drug Insight: use of docetaxel in prostate and urothelial cancers. *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2(2):92-100.
47. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–12.
48. 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;26(2):242-5.
49. European commission. Résumé des caractéristiques du produit - TAXOTERE [Internet]. [cité 21 juill 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139228/anx_139228_fr.pdf
50. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-20.
51. Vidal. Abiratérone [Internet]. [cité 22 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23420/abiraterone/>
52. European commission. Résumé des caractéristiques du produit-ZYTIGA [Internet]. [cité 24 août 2017]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_fr.pdf
53. Bastide C, Bruyère F, Karsenty G, Guy L, Rozet F. Le traitement hormonal du cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 2013;23(15):1246-57.
54. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):152–60.
55. Beuzeboc P, Benderra M-A, Rouge T de LM. Management of enzalutamide, a new hormonal therapy. *Bull Cancer (Paris)*. 2014;(1):107–12.
56. European commission. Résumé des caractéristiques du produit-Xtandi [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138725/anx_138725_fr.pdf
57. Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (Provenge) Injection. *Pharm Ther*. 2011;36(4):197-202.

58. European commission. Résumé des caractéristique du produit-PROVENGE [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_fr.pdf
59. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.
60. Corfield J, Crozier J, Joshua AM, Bolton DM, Lawrentschuk N. Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2016;118:8-13.
61. Oudard S, Kramer G, Caffo O, Creppy L, Loriot Y, Hansen S, et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Docetaxel rechallenge in patients with mCRPC. *BJU Int*. 2015;115(5):744-52.
62. Résumé des caractéristiques du produit - JEVTANA [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137409/anx_137409_fr.pdf
63. Sanofi Genzyme. The JEVTANA® (cabazitaxel) mechanism of Action [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.jevtanapro.com/moa>
64. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
65. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
66. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
67. Haute Autorité de Santé. La prise en charge du cancer de la prostate [Internet]. [cité 3 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide__prostate_web.pdf
68. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. 2016;53-7.
69. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v69-77.

70. Parker C, Gillessen S, Horwich A. eUpdate Prostate Cancer Treatment Algorithms ESMO [Internet]. [cité 5 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Algorithms>
71. S. Cookson, M, J. Roth B, Dahm P, Engstrom C, J. Freedland S, Hussain M. CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: AUA GUIDELINE. Am Urol Assoc AUA Guidel. 2015;1-23.
72. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>
73. European commission. Résumé des caractéristiques du produit - Xofigo [Internet]. [cité 24 févr 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf
74. Cha T-L, Wu TT-L, Vogelzang NJ, Huang C-Y, Huang S-P, Lin C-C, et al. Optimal usage of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Formos Med Assoc. 2017;116(11):825-36.
75. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin J-E, et al. First clinical experience with α -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res. 2005;11(12):4451-59.
76. Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, et al. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ²²³Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. J Nucl Med. 2015;56(9):1304-09.
77. Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF, et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ²²³Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(9):1384-93.
78. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. Lancet Oncol. 2007;8(7):587-94.
79. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. 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;48(5):678-86.
80. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan-Tear CG, et al. A Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Multicenter, Phase 2

Study of Radium Chloride (Ra 223) in Patients with Bone Metastases and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):189-97.

81. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. PROTOCOL Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. 2013;369(3):213-23.
82. Evaluate. Bayer Receives Approval for Xofigo® in Japan [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=630255>
83. Drugs.com. Xofigo (radium Ra 223 dichloride) FDA Approval History [Internet]. [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/xofigo.html>
84. Fiercepharma. Xofigo® (radium Ra 223 dichloride) injection granted Marketing Authorization in the European Union [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/pharma/xofigo%C2%AE-radium-ra-223-dichloride-injection-granted-marketing-authorization-european-union>
85. Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C, Beuzeboc P, Cachin F, Hennequin C, et al. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2643-51.
86. Midy F, Raimond V, Thébaut C, Sambuc C, Rumeau-Pichon C. Avis d'efficience relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé : bilan et perspectives. *Santé Publique.* 2015;27(5):691-700.
87. Vinson C. Circuit & remboursement des médicaments : ASMR, SMR, AMM, ATU, EMA, HAS, liste en sus, ARS : quand et comment pourrai-je prescrire ce médicament ? [Internet]. 2016 [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: www.oncomip.org/docs/site/espace-professionnel/cr-reunions/jarcd-2016/cvinson.pdf
88. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis 2014 de la commission de transparence sur le Xofigo [Internet]. [cité 28 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/xofigo_sapub_ct13429.pdf
89. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis 2016 de la commission de transparence sur le Xofigo [Internet]. [cité 28 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/xofigo_synthese_ct14706.pdf
90. Légifrance. Arrêté du 10 octobre 2014 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=DF5F11052AFBBB7E60A4C3BAB1A5267C.tpdila08v_3?cidTexte=JORFTEXT000029574600&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000029573019

91. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficacité du dichlorure de Radium-223 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/xofigo_-_avis_defficience_masque.pdf
92. Faucon F. Recommandation nO 2014-22 en date du 21 novembre 2014 relative à la mise à jour de la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation visée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-22-recommandation-CH-21-11-14-MED-XOFIGO.pdf>
93. Légifrance. Décret n° 2015-1469 du 13 novembre 2015 portant suppression de commissions administratives à caractère consultatif [Internet]. 2015-1469 nov 13, 2015. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031472564>
94. Méréo F. Cancer de la prostate : médecins et patients réclament l'accès à un traitement innovant [Internet]. leparisien.fr. 2017 [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/societe/cancer-de-la-prostate-medecins-et-patients-reclament-l-acces-a-un-traitement-prometteur-28-12-2017-7473681.php>
95. Demmer B. Radium 223 : polémique sur le remboursement d'un médicament anti cancer de la prostate [Internet]. Medisite. [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.medisite.fr/a-la-une-radium-223-polemique-sur-le-remboursement-dun-medicament-anti-cancer-de-la-prostate.4409797.2035.html>
96. Haute Autorité de Santé. Avis 2014 CT- XOFIGO [Internet]. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1753132/fr/xofigo-dichlorure-de-radium-radio-isotope
97. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 12 déc 2017 [cité 20 févr 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3900-4>
98. Shore ND. Radium-223 Dichloride for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: The Urologist's Perspective. *Urology*. 2015;85(4):717-24.
99. Saad F, Chi K, Finelli A, Hotte S, Izawa J, Kapoor A, et al. The 2014 CUA-CUOG Guidelines for the Management of Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J*. 2015;9(3-4):90.
100. Renier F, Namur G. Cancer prostatique : place du radium-223 dichloride (Xofigo®). *Actual Onco-Hématologique CHC*. 2017;(1):28-30.
101. Saad F, Carles J, Gillissen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-

- resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1306-16.
102. Sartor O. The Timing of Radium-223 Therapy in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13(9):570-3.
 103. Crawford ATAED, Surgery MEDC is P of, Urology, Oncology R, Denver H of the S of UO at the U of CD, internship CH is also the EDCEC in UO at UDC received his medical degree from the U of CH postgraduate training included an, et al. ERA 223 Study Concerns About Using Radium-223 and Abiraterone [Internet]. *Grand Rounds in Urology.* 2017 [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: <https://grandroundsinurology.com/radium-223-abiraterone/>
 104. Boudjadja A, Caron G. Lettre aux professionnels de santé [Internet]. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: ansm.sante.fr/content/download/113151/1433329/.../1/.../DHPC-171213-Xofigo.pdf
 105. Sartor O. Radium-223 in mCRPC: Updates From ASCO GU 2018 [Internet]. 2018 [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.practiceupdate.com/content/radium-223-in-mcrpc-updates-from-asco-gu-2018/64221>
 106. ClinicalTrials.gov. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III [Internet]. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194842>
 107. ClinicalTrials.gov. Ph 2 Study of Sipuleucel-T W/ or W/O Radium-223 in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Bone-MCRPC [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02463799>
 108. Estévez SV, Herranz UA, Calvo OF, Afonso Afonso FJ, Couto LS, Quintela ML, et al. Prostate cancer perspectives after chaarted: Optimizing treatment sequence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;107:119-27.
 109. ClinicalTrials.gov. Sequencing of Radium-223 and Docetaxel in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03230734>
 110. Société canadienne du cancer. Médecine personnalisée [Internet]. [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/cancer-research/personalized-medicine/?region=on>
 111. Malavaud B, de la Taille A, Saad F, Rouprêt M, Mongiat-Artus P. Nouvelles stratégies hormonales dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. *Prog En Urol.* 2016;26:S13-20.
 112. Dermine A, Machiels J-P. Treatment landscape of metastatic prostate cancer: the role of radium-223. *Acta Clin Belg.* 2017;72(1):19-23.

113. Shore ND. When to initiate treatment with radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14:26–29.
114. ClinicalTrials.gov. Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides AR-V7 Status [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03002220>
115. ClinicalTrials.gov. PRORADIUM: Prospective Multi-centre Study of Prognostic Factors in CRPC Patients Treated With Radium-223 [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925702>
116. ClinicalTrials.gov. Search of: Recruiting, Not yet recruiting Studies -Castrate Resistant Prostate Cancer - Phase 3 - List Results [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Castrate+Resistant+Prostate+Cancer&recrs=b&recrs=a&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply
117. Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
118. ClinicalTrials.gov. Search of: Prostate Cancer | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation, Unknown status Studies | RADIUM 223 | Studies with Male Participants | Phase 1, 2, 3, 4 - List Results [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Prostate+Cancer&recrs=abdfm&cond=RADIUM+223&gndr=Male&phase=0123>



Faculté de Pharmacie
de Lille

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



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : NKUIGOUA TOMKOUNTE EDERY AYMAR INE : 0901060034 F.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 20 | 06 | 2018 à 18...h...15... Amphithéâtre ou salle : Curie.....
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : Pequin.....

Prénom : Jean-Luc.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11 avril 2018

Signature: Pequin

Avis du Président de Jury

Nom : Pequin.....

Prénom : Jean-Luc.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11 avril 2018

Signature: Pequin

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. DÉCAUDIN



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.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2017/2018

Nom : NKUIGOUA TCHAKOUNTE

Prénom : EDERY AYMAR

Titre de la thèse : **Les traitements des cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration et la place du dichlorure de Radium-223**

Mots-clés : cancer de la prostate, métastases osseuses, Radium - 223.

Résumé :

Le cancer de la prostate est en terme de fréquence, chez l'homme, le deuxième cancer au niveau mondial et le premier en France. Il représente la 5^e cause de décès par cancer chez les hommes dans le monde et la 3^e cause en France. Dans l'histoire naturelle de la maladie, lorsqu'il n'est pas éradiqué au stade local, le cancer évolue au stade métastatique puis, métastatique résistant à la castration. A ce stade, la prise en charge inclue le docétaxel, molécule historique, mais aussi de nouvelles thérapeutiques plus récentes, telles que les hormonothérapies de deuxième génération, le sipuleucel-T et le Radium-223. Ce dernier, malgré une efficacité démontrée et un très bon profil de tolérance, n'est actuellement pas remboursé en France. De plus, dans un contexte où l'enjeu majeur est de trouver la séquence thérapeutique optimale, la place du Radium-223 nécessite d'être précisée. Pour répondre à ce besoin, de nombreux essais sont en cours et la médecine personnalisée semble également être un élément de réponse pour le choix du traitement chez les patients CPRCm.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN

Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)

Docteur ès Sciences Pharmaceutiques

Directeur du Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret à Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer en Hauts de France)

Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens : Conseiller Ordinal élu (section H)

Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry DINE

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)

Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Loos – Haubourdin

Membre extérieur : Monsieur Thierry THOMAS

Responsable Opérationnel Hospitalier chez Bayer HealthCare à Loos