

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 24 septembre 2018
Par Monsieur Benjamin Perrot**

**Hormonothérapie dans le cancer de la prostate :
Quelle prise en charge en 2018 ?**

Membres du jury :

Président :

Monsieur Thierry Dine
Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

Conseiller de thèse :

Monsieur Bruno Frimat
Maître de Conférence Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille
Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

Assesseur(s) :

Monsieur Patrick Hauet
Pharmacien d'officine à Maubeuge



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

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

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	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
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
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	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire 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.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle

M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire 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	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire 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
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	Laboratoire de Médicaments et Molécules

			cules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
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
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	Laboratoire de Médicaments et Molé- cules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maitres 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	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

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

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur Thierry Dine,

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Bruno Frimat,

Merci de m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de ce travail. Vos précieux conseils auront permis son aboutissement. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Patrick Hauet,

Merci de me faire l'amitié de participer au jury de ma thèse.

A mes parents et à mes frères, pour leur soutien indéfectible.

A mon Grand Père, parti trop tôt.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	16
1. CANCER DE LA PROSTATE : GÉNÉRALITÉS.....	17
1.1. Anatomie prostatique.....	17
1.1.1. Anatomie descriptive de la prostate et de son environnement.....	17
1.1.2. Anatomie fonctionnelle de la prostate :.....	20
1.1.3. Pathologies prostatiques.....	20
1.2. Physiopathologie du cancer de la prostate :.....	20
1.3. Épidémiologie.....	22
1.3.1. Généralités.....	22
1.3.2. Incidence.....	22
1.3.3. Mortalité.....	23
1.3.4. Evolution.....	23
1.4. Dépistage.....	24
1.4.1. Démarche et Population cible.....	24
1.4.1.1. Recommandations de la HAS.....	24
1.4.1.2. Recommandations de l'AFU.....	25
1.4.1.3. Recommandations de l'EAU.....	26
1.4.2. Facteurs de risque.....	27
1.4.2.1. Facteurs de risque reconnus :.....	28
1.4.2.2. Facteurs de risque supposés :.....	28
1.4.3. Examens réalisés.....	29
1.4.3.1. Le toucher rectal.....	29
1.4.3.2. Le dosage du PSA sérique.....	30
1.4.3.2.1. Aperçu historique.....	30
1.4.3.2.2. Structure et rôle physiologique.....	30
1.4.3.2.3. Prélèvement et dosage.....	30
1.4.3.2.4. Facteurs influençant le taux du PSA.....	31
1.5. Diagnostic.....	32
1.5.1. Biopsies.....	32
1.5.1.1. Indication.....	32

1.5.1.2. Préparation et prophylaxie.....	33
1.5.1.3. Réalisation.....	33
1.5.1.4. Complications.....	35
1.5.2. Analyse anatomopathologique des biopsies.....	35
1.5.2.1. Score de Gleason (SG).....	36
1.5.3. Classification TNM.....	37
1.5.4. Nomogrammes.....	39
1.5.4.1. Nomogrammes de Kattan.....	39
1.5.4.2. Classification de D'Amico.....	40
1.5.5. Bilan d'extension.....	40
1.6. Stratégie thérapeutique.....	41
1.6.1. Options thérapeutiques.....	41
1.6.1.1. Surveillance.....	41
1.6.1.1.1. Surveillance simple.....	41
1.6.1.1.2. Surveillance active.....	41
1.6.1.2. Prostatectomie totale.....	42
1.6.1.3. Radiothérapie.....	43
1.6.1.4. Curiethérapie.....	44
1.6.1.5. Ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU).....	45
1.6.1.6. Hormonothérapie.....	46
1.6.1.7. Chimiothérapie cytotoxique.....	46
1.6.1.7.1. Docétaxel.....	47
1.6.1.7.1.1. Posologie.....	47
1.6.1.7.1.2. Prémédication.....	47
1.6.1.7.1.3. Surveillance et adaptation de posologie.....	47
1.6.1.7.2. Cabazitaxel JEVTANA®.....	48
1.6.1.7.2.1. Posologie.....	48
1.6.1.7.2.2. Prémédication.....	48
1.6.1.7.2.3. Surveillance et adaptation de posologie.....	48
1.6.2. Recommandations thérapeutiques.....	49
1.6.2.1. Cancers localisés.....	50
1.6.2.1.1. Tumeurs à bas risque.....	50
1.6.2.1.1.1. Surveillance active.....	50
1.6.2.1.1.2. Prostatectomie totale.....	51

1.6.2.1.1.3. Radiothérapie.....	51
1.6.2.1.1.4. Curiethérapie.....	51
1.6.2.1.1.5. Techniques en cours d'évaluation.....	51
1.6.2.1.1.6. Arbre décisionnel.....	52
1.6.2.1.2. Tumeurs à risque intermédiaire.....	53
1.6.2.1.2.1. Surveillance active.....	53
1.6.2.1.2.2. Prostatectomie totale.....	53
1.6.2.1.2.3. Radiothérapie.....	53
1.6.2.1.2.4. Curiethérapie.....	54
1.6.2.1.2.5. Hormonothérapie.....	54
1.6.2.1.2.6. Arbre décisionnel.....	54
1.6.2.1.3. Tumeurs à risque élevé.....	55
1.6.2.1.3.1. Surveillance active.....	55
1.6.2.1.3.2. Prostatectomie totale.....	55
1.6.2.1.3.3. Radiothérapie.....	55
1.6.2.1.3.4. Curiethérapie.....	56
1.6.2.1.3.5. Hormonothérapie.....	56
1.6.2.1.3.6. Arbre décisionnel.....	57
1.6.2.2. Cancers métastatiques.....	58
1.6.2.2.1. Surveillance active.....	58
1.6.2.2.2. Hormonothérapie.....	58
1.6.2.2.3. Chimiothérapie cytotoxique.....	59
1.6.2.2.4. Arbres décisionnels.....	59
1.6.3. Suivi post-traitement.....	62
1.6.3.1. Suivi clinique.....	62
1.6.3.2. Suivi biologique.....	62
1.6.4. Récidive et traitements de rattrapage.....	63
1.6.4.1. Définition de la récidive biologique.....	63
1.6.4.1.1. Après prostatectomie radicale.....	63
1.6.4.1.2. Après radiothérapie et curiethérapie.....	64
1.6.4.1.3. Au cours d'une hormonothérapie.....	65
1.6.4.1.4. Type de récidive.....	65
1.6.4.2. Imagerie de la récidive.....	65
1.6.5. Traitements de rattrapage.....	66

1.6.5.1. Récidive locale.....	66
1.6.5.1.1. Après prostatectomie radicale.....	66
1.6.5.1.2. Après radiothérapie ou curiethérapie.....	66
1.6.5.2. Récidive métastatique.....	66
1.6.5.3. CPRC.....	66
2. HORMONOTHÉRAPIE.....	67
2.1. Historique.....	67
2.2. Les androgènes.....	68
2.2.1. Généralités.....	68
2.2.2. Schéma général du métabolisme des androgènes.....	69
2.2.2.1. Synthèse testiculaire.....	69
2.2.2.2. Synthèse surrénalienne.....	70
2.2.3. Voies de synthèse des androgènes.....	72
2.2.4. Forme circulante des androgènes.....	74
2.2.5. Le récepteur des androgènes.....	74
2.2.5.1. Structure générale.....	74
2.2.5.2. Site de liaison du ligand.....	75
2.2.5.3. Conséquences de la liaison du ligand.....	76
2.2.6. Action non classique des androgènes.....	77
2.2.7. Conséquences de la privation androgénique.....	77
2.2.7.1. Effets précoces.....	77
2.2.7.1.1. Bouffées de chaleurs.....	77
2.2.7.1.2. Troubles sexuels.....	78
2.2.7.1.3. Gynécomastie.....	78
2.2.7.1.4. Anémie.....	78
2.2.7.2. Effets tardifs.....	78
2.2.7.2.1. Ostéopénie.....	78
2.2.7.2.2. Syndrome métabolique.....	79
2.2.7.2.3. Troubles de l'humeur.....	79
2.3. Traitements.....	79
2.3.1. Castration chirurgicale.....	80
2.3.1.1. L'orchidectomie.....	80
2.3.1.2. La pulpectomie.....	80
2.3.1.3. L'orchidectomie sous épидидymaire.....	80

2.3.2. Les œstrogènes.....	81
2.3.2.1. Historique.....	81
2.3.2.2. Mécanisme d'action.....	81
2.3.2.2.1. Inhibition de la sécrétion de LHRH.....	81
2.3.2.2.2. Cytotoxicité directe sur les cellules cancéreuses.....	82
2.3.2.3. Effets indésirables.....	82
2.3.2.4. Place dans la prise en charge actuelle.....	82
2.3.3. Agonistes de LHRH.....	83
2.3.3.1. Historique.....	83
2.3.3.2. Action physiologique de la LHRH.....	84
2.3.3.3. Agonistes de la LHRH.....	85
2.3.3.3.1. Structure et molécules utilisées.....	85
2.3.3.3.2. Mécanisme d'action.....	85
2.3.3.3.3. Effets indésirables.....	86
2.3.3.3.3.1. Effet flare-up.....	87
2.3.3.3.3.2. Augmentation du risque cardiovasculaire.....	87
2.3.3.3.4. Place dans la prise en charge actuelle.....	87
2.3.4. Antiandrogènes.....	89
2.3.4.1. Antiandrogènes stéroïdiens.....	89
2.3.4.1.1. Structure et molécule utilisée.....	89
2.3.4.1.2. Mécanisme d'action.....	89
2.3.4.1.3. Effets indésirables.....	89
2.3.4.1.4. Place dans la prise en charge actuelle.....	90
2.3.4.2. Antiandrogènes non stéroïdiens.....	90
2.3.4.2.1. Structure et molécules utilisées.....	90
2.3.4.2.2. Mécanisme d'action.....	91
2.3.4.2.3. Place dans la prise en charge actuelle.....	91
2.3.5. Antagonistes du récepteur de la LHRH.....	92
2.3.5.1. Historique.....	92
2.3.5.2. Structure et molécule utilisée.....	92
2.3.5.3. Mécanisme d'action.....	92
2.3.5.4. Effets indésirables.....	92
2.3.5.5. Place dans la prise en charge actuelle.....	93
2.3.6. Hormonothérapies de deuxième génération.....	94

2.3.6.1. Acétate d'abiratérone ZYTIGA®.....	94
2.3.6.1.1. Historique (96).....	94
2.3.6.1.2. Structure de la molécule.....	94
2.3.6.1.3. Mécanisme d'action.....	95
2.3.6.1.4. Effets indésirables (RCP Zytiga®).....	97
2.3.6.1.5. Interactions médicamenteuses (RCP Zytiga®).....	98
2.3.6.1.6. Place dans la prise en charge actuelle.....	98
2.3.6.2. Enzalutamide XTANDI®.....	99
2.3.6.2.1. Historique (102).....	99
2.3.6.2.2. Structure de la molécule.....	99
2.3.6.2.3. Mécanisme d'action.....	100
2.3.6.2.4. Effets indésirables (RCP Xtandi®).....	100
2.3.6.2.5. Interactions médicamenteuses.....	101
2.3.6.2.6. Place dans la prise en charge actuelle.....	101
2.4. Mécanismes de résistance à la castration.....	102
2.4.1. Modifications de la structure du RA.....	102
2.4.1.1. Variants d'épissage du RA.....	102
2.4.1.2. Mutations du RA.....	102
2.4.2. Modifications de l'expression du RA.....	103
2.4.2.1. Surexpression du RA.....	103
2.4.2.2. Augmentation de l'activité transcriptionnelle liée au RA.....	103
2.4.2.3. Stabilisation de la liaison RA/ADN.....	103
2.4.2.4. Absence du RA.....	103
2.4.2.5. Réarrangement des gènes ERG.....	104
2.4.3. Augmentation de la stéroïdogénèse.....	104
2.4.3.1.1. Conversion des androgènes d'origine surrénalienne.....	104
2.4.3.1.2. Synthèse intracrine des androgènes.....	104
2.5. Molécules en développement.....	105
2.5.1. Modulateurs du CYP17.....	105
2.5.1.1. Séviteronel (VT 464) (112).....	105
2.5.1.2. CFG-920 (113).....	105
2.5.2. Inhibiteur de la Hsp27.....	105
2.5.2.1. Apatorsen (OGX-427) (115).....	105
2.5.3. Antiandrogènes.....	106

2.5.3.1. Apalutamide (ARN-509).....	106
2.5.3.2. Darolutamide (ODM-201).....	106
2.5.4. Inhibiteurs de 17β-HSD5 ou AKR1C3.....	106
2.5.4.1. ASP9521 (117).....	107
2.5.5. Ciblage de AF-1.....	107
2.5.5.1. EPI-001 / EPI-506.....	107
2.5.5.2. Sintokamide A (119).....	107
2.6. Rôle du pharmacien d'officine.....	107
2.6.1. Conseil dans le dépistage.....	107
2.6.2. Aide à la compréhension de la maladie et des objectifs du traitement	
108	
2.6.2.1. Association de patients.....	108
2.6.2.2. Autres structures.....	108
2.6.2.2.1. Kiosques d'Information sur le cancer.....	108
2.6.2.2.2. Espaces Cancer Info.....	108
2.6.2.2.3. Espaces Rencontre Information (ERI).....	109
2.6.2.2.4. Espaces Ligue Info (ELI).....	109
2.6.3. Aide à l'observance.....	109
2.6.4. Assistance des professionnels de santé.....	109
2.6.5. Détection d'éventuels effets indésirables.....	110
2.6.6. Règles hygiéno-diététiques (17).....	110
CONCLUSION.....	112
BIBLIOGRAPHIE.....	114

Liste des abréviations

CPRC	Cancer de la Prostate Résistant à la Castration
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DES	Diéthylsilbestrol
DHT	5-dihydrotestostérone
EAU	European Association of Urology
ERSPC	European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HAS	Haute Autorité de Santé
HBP	Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HIFU	High Intensity Focalised Ultrasounds
HSD	Hydroxy Stéroïde Déshydrogénase
IM	Intra Musculaire
INCa	Institut National du Cancer
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP	International Society of Urological Pathology
LH	Luteinizing Hormone
NP	Niveau de Preuve
P450scc	P450 side chaine clivage
PIN	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PSA	Prostate Specific Antigen
PSAd	Densité du PSA
PSADT	Temps de Doublement du PSA
RA	Récepteur des androgènes
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SC	Sous Cutané
SG	Score de Gleason
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urological Research Group

Introduction

Parmi les pathologies qui préoccupent le plus nos concitoyens, on peut sans risque faire figurer les cancers en haut de liste. Peu de familles ont été épargnées par ce type de maladie. Pour l'année 2015, l'Institut National du Cancer (INCa) dénombreait ainsi environ 385000 nouveaux cas, tous cancers confondus. Environ 211000 concernaient des hommes. Au premier rang, on retrouve le cancer de la prostate qui représente à lui seul 25 % des nouveaux cas diagnostiqués.

La mortalité due à ce cancer est, comme nous le verrons, en net recul depuis plusieurs années. Ceci grâce au développement des techniques de dépistage précoce ainsi qu'à celui des traitements chirurgicaux et médicamenteux. Ces améliorations permettent souvent d'éviter aux patients la nécessité d'un traitement par chimiothérapie cytotoxique. Cependant, nous verrons que certains cancers imposent encore cette prise en charge en raison d'un échappement aux traitements hormonaux conventionnels. L'échappement se produit souvent chez des patients dont la maladie évolue depuis de longues années et dont l'âge et les comorbidités ne permettent pas toujours d'envisager sereinement les cures nécessaires.

Dans ce contexte, la commercialisation récente de deux nouveaux traitements d'hormonothérapie apportant un réel bénéfice dans la prise en charge de ces cancers nous ont incité à aborder la thématique de l'hormonothérapie et sa place dans la prise en charge du cancer de la prostate en 2018.

Nous évoquerons dans une première partie la physiopathologie du cancer de la prostate, les caractéristiques de la population à risque, l'évolution du cancer, sa stratégie de dépistage et de prise en charge aux différents stades de la maladie afin de replacer l'hormonothérapie dans la logique d'une prise en charge globale.

Dans une seconde partie, nous détaillerons plus particulièrement l'hormonothérapie, les traitements existants, leurs modes d'action, la place qui leur est conférée dans le traitement, leurs limites, les perspectives offertes par la recherche ainsi que le rôle du pharmacien d'officine pour améliorer les connaissances du patient.

1. Cancer de la prostate : généralités

1.1. Anatomie prostatique

Afin de bien comprendre l'évolution du cancer de la prostate, il est important de décrire cet organe, son environnement, sa constitution et son rôle physiologique.

1.1.1. Anatomie descriptive de la prostate et de son environnement

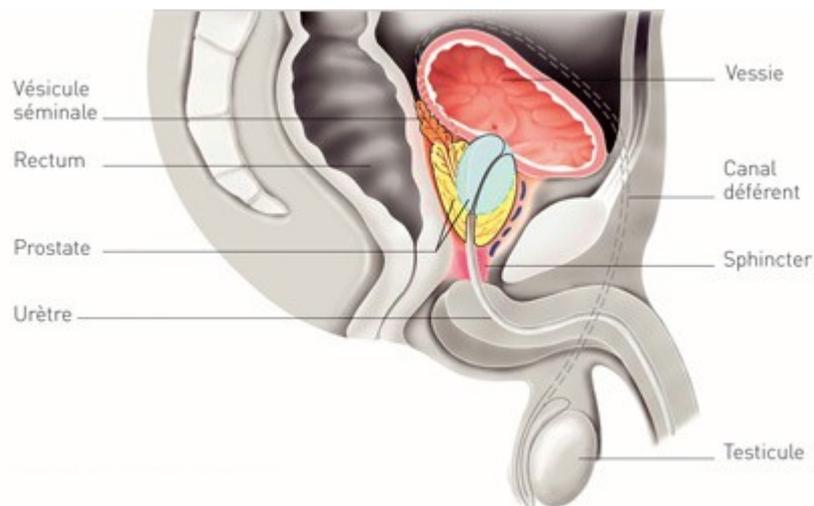


Illustration 1: Schéma de l'environnement prostatique, coupe sagittale

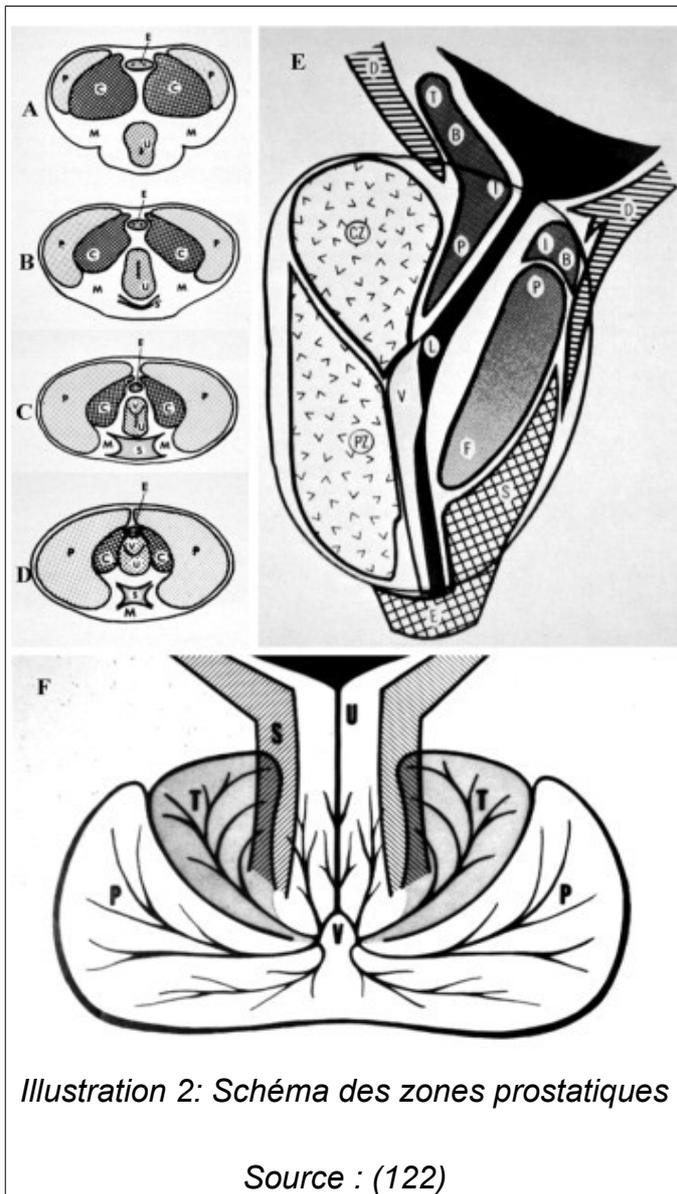
Source : InCa, www.e-cancer.fr

La prostate est un organe glandulaire masculin localisé juste sous la vessie, en avant du rectum, en arrière de la symphyse pubienne et au dessus du plancher périnéal. Chez l'adulte jeune, c'est à dire ayant terminé sa période pubertaire mais non atteint par les prémices de l'Hypertrophie Bénigne de Prostate (HBP), elle mesure généralement environ trois centimètres en hauteur comme en largeur, pour une profondeur plus importante, de l'ordre de quatre centimètres (1). Son poids est alors de l'ordre de vingt à vingt-cinq grammes. Elle est classiquement décrite comme ayant la forme d'une châtaigne, à cause de sa taille et de sa forme. On retrouve ainsi trois lobes, deux latéraux et un médian, un peu à la manière de châtaignes disposées dans leur bogue. Les deux lobes latéraux se rejoignent en formant un sillon central sur la face postérieure de la prostate, notamment perceptible lors du toucher rectal. On trouve le sphincter lisse du col vésical juste au dessus de la partie supé-

rière de la prostate. En dessous de la base prostatique se trouve le sphincter strié impliqué dans le contrôle volontaire des mictions. En arrière et en haut on retrouve les vésicules séminales responsables de la production du plasma séminal entrant dans la composition du sperme. Celles-ci sont reliées aux canaux déférents, eux-mêmes reliés à l'urètre. Les canaux déférents ainsi que les premiers centimètres de l'urètre sont entourés par la prostate. La jonction entre canaux déférents et urètre se fait au sein de la prostate. La partie de l'urètre interne à la prostate est classiquement décrite en deux parties distinctes, l'urètre proximal et l'urètre distal. On retrouve à la jonction de ces deux segments, juste avant la jonction des canaux déférents, une petite structure nommée verumontanum. La prostate est entourée d'une capsule composée de cellules musculaires lisses et de collagène. Cette capsule n'est interrompue qu'au niveau du col vésical (2).

Plusieurs modèles ont été proposés pour décrire la structure interne de la prostate. Le modèle aujourd'hui considéré comme le plus abouti et largement utilisé a été décrit par McNeal. Celui-ci divise la prostate en trois zones différentes avec pour référentiel central l'urètre (3) :

- **Zone centrale** : elle entoure les canaux déférents jusqu'à leur ouverture dans l'urètre, environ à la moitié du trajet de ce dernier au sein de la prostate. Elle constitue autour de 25 % de la masse glandulaire de la prostate (2).
- **Zone de transition** : elle est constituée de deux petits lobes de chaque côté de l'urètre, au milieu et en arrière de la prostate. Elle représente environ 5 % de la masse glandulaire prostatique (2).
- **Zone périphérique** : elle entoure la zone centrale en bas, en arrière et latéralement. Elle contient les 70 % restant de la masse glandulaire (2).



Figures A à D : coupes perpendiculaires à l'urètre, du pôle supérieur jusqu'au verumontanum.

C : Zone centrale
 P : Zone périphérique
 E : canaux déférents
 M : Muscle lisse
 S : Muscle strié
 U : Stroma périurétral
 V : Verumontanum

Figure E : coupe sagittale

CZ : Zone centrale
 PZ : Zone périphérique
 V : Verumontanum
 L : lumen urétral
 U : Stroma urétral et muscle longitudinal
 D : Detrusor
 T : Crête interurétrale
 I : Sphincter interne
 P : Sphincter préprostatique
 F : Sphincter préprostatique fibreux
 S : Sphincter prostatique
 E : Sphincter externe

Figure F : Zone de transition, coupe coronale oblique.

P : Prostate, partie principale
 S : Sphincter entourant la partie supérieure de l'urètre
 T : Zone de transition
 U : Urètre et stroma périurétral
 V : Verumontanum

1.1.2. Anatomie fonctionnelle de la prostate :

La prostate est un organe de l'appareil reproducteur masculin constituée d'environ deux tiers de tissu glandulaire et d'un tiers de tissu fibromusculaire (3). La partie glandulaire de la prostate est responsable de la sécrétion du liquide séminal ayant un rôle nourricier pour les spermatozoïdes (4). Ce liquide contient de nombreuses enzymes dont le Prostate Specific Antigen (PSA) dont nous reparlerons ultérieurement pour son utilité dans le dépistage du cancer de la prostate (5).

1.1.3. Pathologies prostatiques

Trois grandes affections peuvent atteindre cet organe :

- **Prostatite** : il s'agit d'une infection qui se manifeste généralement par des difficultés à uriner, une douleur à la miction, une fièvre et d'éventuelles douleurs périnéales. La prise en charge se fera par antibiothérapie.
- **Hypertrophie bénigne** : Il s'agit d'une augmentation du volume prostatique au niveau de la zone de transition, autour de l'urètre sous vésical. Il s'agit d'une pathologie bénigne liée au vieillissement et se signale généralement par une gêne durant les mictions. Cette gêne se caractérise souvent par une pollakiurie et une nycturie, la nécessité de pousser pour uriner et peut grandement impacter la qualité de vie des patients.
- **Cancer** : un des cancers les plus fréquents dans les populations occidentales. Nous détaillerons cette thématique et plus particulièrement l'hormonothérapie, classe de traitements participant à la prise en charge des stades avancés.

1.2. Physiopathologie du cancer de la prostate :

Le cancer de la prostate est dans 95 % des cas un adénocarcinome (6), dû à la prolifération des cellules glandulaires de la prostate. Les autres cas de cancer, extrêmement rares correspondent à des carcinomes neuroendocrines ou des sarcomes (7).

Le développement exact de la maladie n'est pas encore complètement connu. On admet cependant que les premières lésions précancéreuses sont les lésions prostatiques intraépithéliales (PIN). Celles ci peuvent évoluer plus ou moins rapidement vers un degré d'indifférenciation dont l'importance caractérisera l'agressivité du

cancer. Ces lésions apparaissent pour 80 % des cas dans la zone périphérique (8), plus riche en cellules glandulaires. Cette zone préférentielle d'apparition, à distance de l'urètre, explique notamment la longue période asymptomatique au niveau urinaire de ce cancer. La tumeur continue son développement au stade localisé en envahissant progressivement la prostate. Le franchissement de la capsule prostatique marque le stade localement avancé avec l'atteinte possible des organes adjacents comme les vésicules séminales ou le rectum. L'étape suivant ce stade localement avancé est celle de l'envahissement des ganglions lymphatiques, puis la dissémination métastatique. Les métastases issues du cancer de la prostate ont un tropisme très prononcé pour le tissu osseux (9). On peut ainsi regrouper les différents stades d'avancée de la maladie en quatre sous groupes (10) présentés dans le tableau ci-après. Chacun de ces sous groupes est établi selon des critères précis qui seront présentés plus loin dans ce travail.

Stade d'évolution du cancer	Zones atteintes
Cancer localisé	Cancer intraprostatique, pas de franchissement capsulaire.
Cancer localement avancé sans atteinte ganglionnaire	La capsule est franchie. Les organes adjacents sont atteints mais aucun ganglion n'est touché.
Cancer avec atteinte ganglionnaire	Atteinte de certains ganglions pelviens.
Cancer métastatique	Atteinte de sites distants, notamment osseux.

La prolifération des cellules prostatiques, y compris les cellules cancéreuses, est sous la dépendance des androgènes. Cette dépendance est prouvée depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. On relèvera en particulier la mise en évidence en 1941 du bénéfice de la castration et du traitement œstrogénique sur la progression des métastases osseuses d'origine prostatique. C'est cette découverte dont nous détaillerons les mécanismes dans la deuxième partie de ce travail, qui aujourd'hui encore guide la prise en charge par hormonothérapie des cancers métastatiques de la prostate.

Si les mécanismes de ce cancer sont de mieux en mieux connus, il n'en reste pas moins le cancer le plus présent chez les hommes de notre pays comme le montrent les données épidémiologiques disponibles.

1.3. Épidémiologie

Les chiffres présentés ici sont issus des dernières données disponibles sur le site de l'INCa, de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) ou du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC).

1.3.1. Généralités

En France, en 2015, on dénombrait environ 385 000 cas de cancer dont 211 000 chez l'homme (11). Au premier rang du nombre de cas se trouve le cancer de la prostate :

Type de cancer	Nombre de cas (année)
Cancer de la prostate	53 913 (2011)
Cancer du poumon	28 211 (2012)
Cancer colorectal	23 226 (2012)

Le cancer de la prostate peut simplement être décrit comme un cancer de l'homme de plus de cinquante ans. Pour l'illustrer, plus de 95% des découvertes de cancer de la prostate en 2009 l'ont été chez des individus âgés de plus de 54 ans.

Prévalence partielle à 5 ans du cancer de la prostate selon la classe d'âge (France en 2008)

Tranche d'âge	15-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85 et +	Total
Nombre de cas	104	6 119	63 906	105 131	76 298	13 801	265 359

Source : Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 – InVS

1.3.2. Incidence

Si le nombre exact de nouveaux cas de cancer de la prostate pour 2012 n'est toujours pas disponible (environ 57 000 cas attendus), les données de 2009 dénombrent 53 465 nouveaux cas, un taux d'incidence d'environ 1 homme pour mille (99 pour 100 000 hommes). Soit un taux multiplié par 4 depuis 1980 (environ 25 pour 100 000 en 1980). On notera toutefois une baisse depuis 2005 où l'incidence a culminé à un peu plus de 127 pour 100 000, baisse peut-être due aux récentes polémiques concernant les pratiques de dépistage.

Evolution de l'incidence du cancer de la prostate de 1980 à 2009 :
(Taux standardisés monde estimés)

Année	1980	1990	1995	2000	2005	2009
Homme	24.8	46.9	55.3	79.8	127.1	99.4

Sources : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Traitement : INCa 2013

1.3.3. Mortalité

Les dernières données disponibles auprès du CépiDC concernent l'année 2014. On a enregistré cette année là 8420 décès dont la cause a été attribuée au cancer de la prostate. La répartition par classe d'âge concerne majoritairement des patients âgés de plus de 55 ans :

Mortalité du cancer de la prostate selon la classe d'âge
(France en 2014)

Tranche d'âge	15-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85 et +	Total
Nombre de cas	4	59	469	1292	3018	3578	8420

Source : Données CépiDC

En 2009, l'INCa relevait 8 950 décès dus au cancer de la prostate. Soit un taux standardisé monde de 11,3 pour 100 000. Ce taux confirme la baisse constante de la mortalité depuis le pic des années 1990 à 18,1 pour 100 000, soit une baisse de 37 % en un peu moins de 25 ans.

Evolution de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 :
(Taux standardisé monde (TSM) estimé pour 100 000 personnes-années)

Année	1980	1990	1995	2000	2005	2009
Homme	16.3	18.1	16.8	15.3	13.3	11.3

Sources : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Traitement : INCa 2013

1.3.4. Evolution

Les données disponibles indiquent donc clairement une augmentation très importante du nombre de cas de cancer de la prostate au cours des 25 dernières années associée à une chute de la mortalité due à ce cancer. Ces chiffres traduisent

donc bien la considérable amélioration de la prise en charge de ce cancer au cours de cette période. Amélioration rendue possible notamment par un dépistage plus précoce.

1.4. Dépistage

1.4.1. Démarche et Population cible

Contrairement à la démarche suivie pour le cancer du sein ou le cancer colorectal, aucune action de dépistage systématique de masse n'a été mise en place pour le cancer de la prostate. Ce choix, déjà énoncé en 1998 et 2004, a été confirmé en 2010 par la Haute Autorité de Santé (HAS) suite à la parution des résultats des essais internationaux European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) et Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) portant sur l'effet du dosage systématique du PSA sérique total sur la mortalité du cancer de la prostate. ERSPC a mis en évidence une diminution de mortalité par cancer de la prostate de 21 % chez les patients bénéficiant d'un dépistage sans pour autant recommander de dépistage systématique pour cause de risque de surtraitement. PLCO ne retrouve pas le même type de résultat mais le groupe de contrôle présente un biais majeur de recrutement, plus de la moitié des patients recrutés ayant déjà bénéficié d'un dépistage au moment de leur inclusion.

L'analyse des résultats à la demande de l'HAS (12) a retenu le risque élevé de surdiagnostic et donc de surtraitement, argumentant pour une revue des pratiques actuelles en matière de dépistage jugées trop systématique.

Si la démarche d'un dépistage volontaire, individuel et éclairé semble acceptée par tous, on rencontre des positions légèrement différentes entre les recommandations de l'HAS, celles de l'Association Française d'Urologie (AFU) et de l'European Association of Urology (EAU).

1.4.1.1. Recommandations de la HAS

Dans ses référentiels, la HAS décrit le dépistage du cancer de la prostate comme devant faire partie de l'ensemble des examens à réaliser chez un homme présentant des symptômes de troubles fonctionnels urinaires. Ces symptômes peuvent être de type dysurie, pollakiurie, brûlures à la miction ou encore douleur à l'éjaculation, hématurie ou hémospémie (6). Autant de symptômes qui peuvent éga-

lement signer de nombreuses autres pathologies comme l'hypertrophie bénigne de la prostate ou une prostatite. Les examens du dépistage du cancer de la prostate sont donc considérés par la HAS comme devant participer à l'élaboration d'un diagnostic différentiel entre ces différentes pathologies. Le dépistage des patients asymptomatiques n'est donc pas recommandé.

La HAS met aussi en avant que la persistance de douleurs osseuses rebelles, en particulier au niveau lombaire peut-être un autre symptôme pouvant marquer la présence d'un cancer de la prostate. Malheureusement, ce type de douleur signe souvent un cancer ayant déjà évolué au stade métastatique et dont la prise en charge s'avère souvent compliquée.

La HAS donne donc la priorité à la diminution du risque de surdiagnostic et de surtraitement relevé au cours de l'analyse de différentes études (12) quitte à potentiellement augmenter le risque de rater certains cancers agressifs. L'AFU défend une position légèrement différente.

1.4.1.2. Recommandations de l'AFU

Si l'AFU est elle aussi opposée à l'idée d'un dépistage de masse, elle souligne néanmoins la nécessité de conserver un dépistage précoce du cancer de la prostate chez des patients asymptomatiques afin de ne pas méconnaître d'éventuels cancers agressifs (7). Pour elle, le dépistage doit pouvoir être proposé, associé à une information claire sur les risques et bénéfices, à tout homme volontaire de moins de 75 ans ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans (7). Si les modalités de ce dépistage précoce et du suivi du patient n'ont pas encore été arrêtées, l'AFU propose un profil à risque en fonction de l'âge du patient et de ses facteurs de risque :

- Dépistage individuel dès 45 ans pour les hommes à haut risque, à savoir :
 - Les personnes d'origine afro antillaise,
 - Les personnes dont deux membres de la famille ont été atteints,
 - Les personnes ayant dans leur famille un cas de survenue avant 55 ans.
- Dépistage individuel entre 55 ans et 74 ans si les comorbidités laissent présager une espérance de vie supérieure à 10 ans,
- Pas de dépistage individuel si l'espérance de vie est inférieure à 10 ans.

La valeur du premier dosage alors obtenu permet d'estimer un risque initial et de proposer un rythme de suivi :

- **Si à 50 ans PSA < 1 ng/mL**

Le risque est considéré comme faible, nouveau dosage à 8 ans.

- **Si à 60 ans PSA < 1 ng/mL**

Proposition d'arrêt du suivi.

- **Si 1 ng/mL < PSA < 1,6 ng/mL avant 50 ans
ou PSA < 1,9 ng/mL avant 55 ans
ou PSA < 2 ng/mL avant 60 ans**

Le risque est considéré comme modéré.

Un nouveau dosage peut être proposé tous les 2 à 5 ans.

- **Si PSA > 1,6 ng/mL avant 50 ans
ou PSA > 1,9 ng/mL avant 55 ans
ou PSA > 2 ng/mL avant 60 ans**

Le risque est considéré comme élevé.

Un dosage annuel est recommandé.

Ce modèle, qui n'est pas validé, peut sembler s'approcher d'un dépistage systématique. Il permet cependant au praticien de juger de l'opportunité du dépistage chez un patient à risque tout en laissant la possibilité d'accéder le cas échéant à une demande claire du patient. Si cette démarche semble présenter un risque de surdiagnostic et de surtraitement elle semble permettre un équilibre sain entre le dépistage de masse et le risque de rater certains cancers. L'EAU adopte une position assez similaire.

1.4.1.3. Recommandations de l'EAU

L'EAU réalise le même constat quand au risque de surdiagnostic et de surtraitement qui se dégage des différentes études. Elle prône donc de proposer le dépistage de manière individuelle aux hommes demandeurs, bien informés sur les risques et bénéfiques d'une telle démarche et ayant une espérance de vie d'au moins 10 à 15 ans.

Elle désigne comme à haut risque de déclarer un cancer de la prostate les hommes réunissant ces différents facteurs de risque :

- Hommes > 50 ans ou > 45 ans avec des antécédents familiaux
- Personnes Afro-américaines
- PSA > 1ng/mL à 40 ans ou > 2ng/mL à 60 ans
(mortalité x26 dans ce dernier cas (13))

L'EAU recommande donc de réaliser un premier dosage vers 40 ou 45 ans afin de détecter les populations plus particulièrement à risque. Un dosage tous les 2 à 4 ans serait alors recommandé pour les patients dont le PSA est supérieur à 1ng/mL, tous les 8 ans dans le cas contraire (13).

L'EAU met également en avant la nécessité de rompre le lien systématique qui peut exister entre la découverte d'une lésion et son traitement afin de diminuer le risque de surtraitement. Cette position a bien été intégrée aux recommandations thérapeutiques comme nous le verrons plus tard avec l'abstention surveillance ou la surveillance active.

De plus, sont signalés à l'attention du praticien l'existence de calculateurs de risque issus de différentes études. Issu de la cohorte PCPT par exemple :

<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>;

En l'absence de preuves d'un niveau suffisant pour trancher cette question épineuse des populations à dépister, les solutions proposées par l'AFU combinée à la vigilance des patients et des praticiens semble être le meilleur compromis.

1.4.2. Facteurs de risque

On peut classer les facteurs de risque du cancer de la prostate en deux catégories regroupant d'un côté les facteurs de risque reconnus, et de l'autre les facteurs de risque supposés

1.4.2.1. Facteurs de risque reconnus :

- **Age** : outre un développement vers l'âge de 50 ans, l'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge.
- **Origine ethnique** : le cancer de la prostate est beaucoup plus fréquent dans les populations noires et antillaises (6,7,14). A l'inverse, il est beaucoup plus rare dans les populations asiatiques (6) .
- **Hérédité familiale** : certaines formes de cancer de la prostate semblent avoir une composante héréditaire, la présence de deux parents collatéraux atteints multipliant par plus de 10 le risque de développer la maladie (6,7). Cette forme représente environ 5 à 10 % du nombre total de cancer de la prostate.
Au niveau génétique (15), de très nombreuses mutations ont été identifiées mais elles ne concernent très souvent qu'un seul nucléotide et sur des chromosomes différents, offrant des profils à risques extrêmement variés. En clair, aucun « gène du cancer de la prostate » n'a été trouvé. Seules deux types de mutations ont pu clairement être associées à une augmentation modérée du risque (15,16) :

- Mutation d'une glycine en glutamine sur le codon 24 du gène HOXB13
- Mutations concernant le gène BRCA2

La recherche de ces mutations au sein des familles à risque pourrait être proposée à l'avenir. De plus, les avancées techniques permettant le test de nombreux allèles différents, la prise en charge des formes héréditaires du cancer de la prostate pourrait s'enrichir à l'avenir de la détermination du profil de mutations propre à une famille (15).

1.4.2.2. Facteurs de risque supposés :

- L'alimentation pourrait avoir une influence. Les graisses saturées auraient un effet néfaste. D'autres aliments pourraient avoir un effet bénéfique comme les graisses polyinsaturées de type oméga 3 et 6, la vitamine D, le soja pour son effet phyto-oestrogène, ou encore les fruits et légumes riches en carotène et lycopenes (pamplemousse, pastèque) pour leur effet antioxydant (17). Cet aspect sera abordé plus en détail ultérieurement.
- Certains antécédents comme ceux de syphilis, de gonococcie ou de vasectomie sont étudiés (6).

1.4.3. Examens réalisés

Le dépistage se base sur l'association de deux éléments clefs :

- Le toucher rectal
- Le dosage du PSA sérique total

La présence d'une anomalie à la réalisation d'un de ces deux examens entraînera la réalisation d'examens complémentaires sous forme de biopsies prostatiques. Seule l'analyse anatomopathologique de ces prélèvements tissulaires permettra de poser ou non le diagnostic de cancer de la prostate.

1.4.3.1. Le toucher rectal

Comme nous l'avons vu plus tôt, la disposition anatomique de la prostate localise celle-ci à proximité du rectum, du moins pour sa partie postérieure. Cette position permet au praticien de palper la prostate par le biais des voies naturelles afin de détecter une éventuelle anomalie. Les anomalies pouvant évoquer un cancer de la prostate sont (18):

- Une asymétrie des contours,
- Une asymétrie de la consistance,
- La palpation d'un nodule dur.

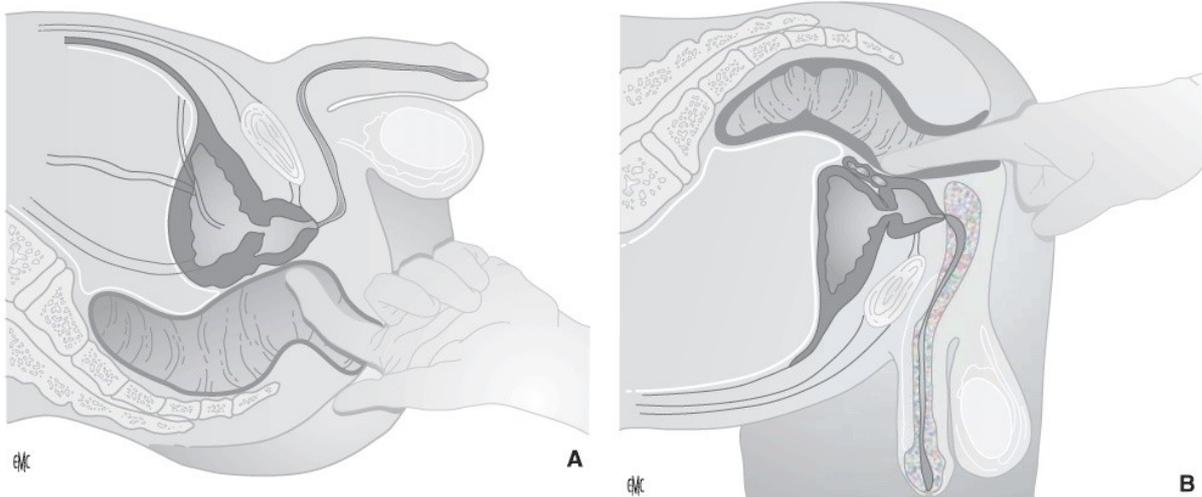


Illustration 3: Schéma des techniques de réalisation d'un toucher rectal (123)

1.4.3.2. Le dosage du PSA sérique

1.4.3.2.1. *Aperçu historique*

Vers 1960, Flocks décrit pour la première fois des antigènes spécifiques de la prostate au cours de recherches visant à aider à la résolution des affaires de viol. Le PSA n'est relié au cancer de la prostate qu'en 1980 lorsque Papsidero le détecte dans le sérum de patients atteints de cette pathologie. Il faudra attendre 1987 et un article de Stamey dans le *New England Journal of Medicine* pour que les bases de l'utilisation du PSA comme marqueur tumoral soient énoncées (19). L'augmentation du taux sérique du PSA pouvant faire suspecter la présence d'un cancer.

1.4.3.2.2. *Structure et rôle physiologique*

Le PSA est une enzyme de 237 acides aminés à activité sérine protéase appartenant à la famille des kallicréines tissulaires. Il est spécifique de la prostate et non pas du cancer de la prostate. Il est synthétisé au niveau des cellules épithéliales de celle-ci (20).

Son rôle physiologique est de participer à la liquéfaction du liquide séminal en clivant les protéines le constituant (21). Le clivage de ces protéines aurait pour effet de faciliter la mobilité des spermatozoïdes. Son activité enzymatique pourrait également aider au passage du sperme en dissolvant la glaire cervicale (22).

Chez l'homme en bonne santé, le PSA n'est présent qu'à des taux de l'ordre du ng/mL dans la circulation sanguine. On l'y retrouve pour 70 % sous forme libre, les 30 % restant circulant sous forme complexée (19), principalement à l' α -1-antichymotrypsine et à l' α -2-macroglobuline (20). Ce taux normal augmente avec l'âge. On estime ainsi qu'il doit être inférieur à 2,5ng/mL avant 50 ans et à 4,5 vers 70 ans (23).

1.4.3.2.3. *Prélèvement et dosage*

En routine, pour le dépistage du cancer de la prostate, c'est le PSA sérique total qui est dosé, soit l'addition des formes libre et complexée. Ce dosage est effectué suite à un simple prélèvement sanguin, sans nécessité d'être à jeun (19). Une valeur sérique supérieure à 4 ng/mL est habituellement retenue comme anormale (13), mais elle reste dépendante de la technique utilisée par le laboratoire réalisant la mesure (19). Avec cette valeur seuil, on obtient pour ce marqueur une sensibilité d'environ 70 % pour une spécificité de 90 % (20) dans la détection du cancer de la prostate. La

valeur prédictive positive pour une valeur de PSA comprise entre 4 et 10 ng/mL est de 25 à 35 %. Quand celle-ci est supérieure à 10 ng/mL, on passe à une valeur prédictive positive comprise entre 50 et 80 %. Lorsque le taux sérique de PSA est compris entre 4 et 10 ng/mL 70 % des cancers sont encore localisés.

Valeur de PSA sérique (ng/mL)	Valeur prédictive positive
< 4	Taux considéré comme normal
4 à 10	25 à 35 %
> 10	50 à 80 %

Une valeur élevée du taux de PSA total sérique ne suffit cependant pas à poser le diagnostic de cancer de la prostate. Cette valeur doit être lue en parallèle au résultat du toucher rectal et complété par une série de biopsies dont l'analyse anatomopathologique pourra seule permettre de poser ou non le diagnostic de cancer.

Inversement, une valeur faible du taux de PSA sérique n'est pas une garantie de l'absence de cancer. On notera par exemple que 5 à 10 % des cancers détectés via une anomalie ressentie au toucher rectal ont, au début, une valeur de PSA inférieure au seuil suspect (19). De plus, l'étude des probabilités de cancer pour des valeurs de PSA inférieures à 4ng/mL (24), démontre que le risque est loin d'être nul :

Taux de PSA sérique (ng/mL)	Risque de cancer de la prostate
< 0,5	6,6 %
0,6 à 1,0	10,1 %
1,1 à 2,0	17 %
2,1 à 3,0	23,9 %
3,1 à 4,0	26,9 %

Enfin, il est important de signaler que de nombreux autres facteurs que le cancer de la prostate peuvent provoquer une augmentation du PSA.

1.4.3.2.4. Facteurs influençant le taux du PSA

L'augmentation du PSA sanguin n'est absolument pas spécifique du cancer de la prostate. En effet, beaucoup d'autres facteurs peuvent avoir pour effet l'augmentation du taux de PSA sanguin. Ainsi, une augmentation temporaire de sa valeur est observée après l'éjaculation ou au cours de différentes pathologies comme l'HBP

(19), les infections urinaires ou encore en cas d'épisode de rétention urinaire aiguë (25). De même, certains examens médicaux comme les échographies endorectales (26), un geste endourétral ou la réalisation de biopsies prostatiques (22) peuvent aussi être à l'origine d'une augmentation significative du taux de PSA. Les massages prostatiques ou la pratique d'un sport comme le vélo ont également une influence.

Cette augmentation reste néanmoins temporaire, contrairement à l'augmentation observée en cas de cancer de la prostate. Un certain délai doit donc être respecté en cas d'occurrence d'un des événements décrits avant d'envisager un prélèvement sanguin en vue d'un dépistage de cancer de la prostate. On parle par exemple de 24 à 48h après un épisode de rétention urinaire, ou de 4 à 6 semaines après une prostatite aiguë ou la réalisation de biopsies prostatiques (25).

Inversement, la valeur du taux de PSA peut être abaissée par certains traitements utilisés dans la prise en charge de l'HBP. Les inhibiteurs de la 5 α -réductase diminuent ainsi la valeur réelle du taux de PSA d'environ 50 % (19).

Afin de pouvoir obtenir les éléments nécessaires à la pose éventuelle du diagnostic de cancer, le patient ayant obtenu une anomalie ressentie au TR ou une valeur élevée de PSA se verra proposer la réalisation de biopsies prostatiques.

1.5. Diagnostic

1.5.1. Biopsies

Il est à noter que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) prend une part de plus en plus importante dans la préparation et la réalisation des biopsies. Cet examen d'imagerie permet en effet d'affiner les informations recueillies lors du toucher rectal et de définir des zones prioritaires de prélèvement.

1.5.1.1. Indication

La réalisation d'une série de biopsies prostatiques et leur analyse anatomopathologique est l'examen qui permettra au praticien de poser ou non le diagnostic de cancer de la prostate. Ces biopsies sont réalisées en cas de dépistage positif. Cet examen ne sera proposé qu'à des patients non polyopathologiques et dont l'espérance de vie est estimée suffisante pour être diminuée par la présence d'un cancer de la prostate (13). Cette espérance de vie est actuellement fixée à 10 ans (14). Dans le cas contraire, l'intérêt de la réalisation de l'examen sera examiné à la lumière

du bénéfice escompté en cas de détection d'un cancer et de la mise en place du traitement adapté (13).

1.5.1.2. Préparation et prophylaxie

Le patient doit être clairement informé des modalités de réalisation de cet examen, des risques encourus et des options thérapeutiques qui se proposeront à lui par la suite. L'interrogatoire permettra la détection d'éventuels facteurs de risque de complications allergique, hémorragique ou infectieuse (13). Les traitements anticoagulants et antiagrégants seront arrêtés avant l'intervention dans un délai suffisant pour éviter le risque hémorragique (27). Les contrôles biologiques nécessaires à cette vérification seront effectués.

L'examen se déroule en ambulatoire, sans nécessité d'être à jeun et après préparation rectale par lavement (27).

Afin de diminuer tout risque de complication infectieuse, une antibioprophylaxie par fluoroquinolone de deuxième génération en monodose par voie orale est recommandée (27) (13).

1.5.1.3. Réalisation

Les biopsies sont réalisées par voie transrectale au moyen d'un pistolet de tir à déclenchement automatisé. Elles sont échoguidées. Le patient est soit placé en décubitus latéral, soit en position gynécologique. L'anesthésie est le plus souvent locale par injection de xylocaïne 1 % en périprostatique. Dans de rares cas représentant environ 10 % des interventions, la situation exige de se dérouler sous anesthésie

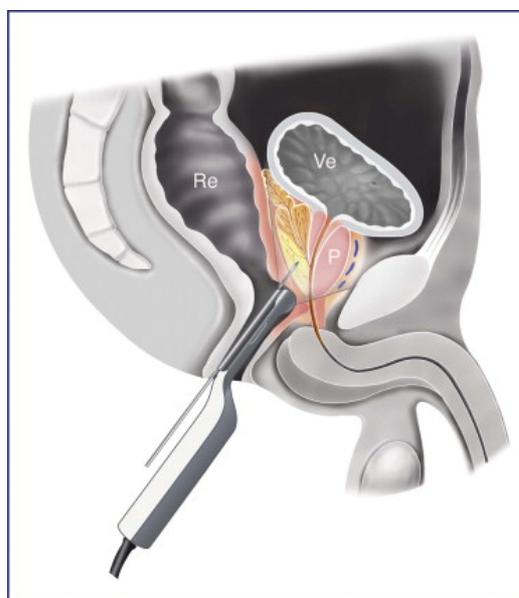


Illustration 4: Schéma de réalisation de biopsie de prostate (28)

Re : Rectum, Ve : Vessie, P : Prostate

générale (28). Cela peut être dû à l'utilisation d'une voie d'abord périnéale, à certains

antécédents chirurgicaux ou à une intolérance physique ou psychologique à l'acte (28).

Les prélèvements se font de manière systématisée depuis que la supériorité de cette démarche a été prouvée en 1989 par l'équipe de Stanford (29) par rapport à des prélèvements réduits aux anomalies échographiques observées. Ce protocole a été amélioré depuis et actuellement un schéma à douze prélèvements ayant fait ses preuves (30) est le plus souvent recommandé (13,27). Le schéma de prélèvement inclus six biopsies médiolobaires et six biopsies latérales. Chaque série de six biopsies correspond à un prélèvement à la base, au milieu et à l'apex de chacun des deux lobes (fig1). Des biopsies additionnelles peuvent être réalisées en cas de constatation d'anomalies échographiques (14).

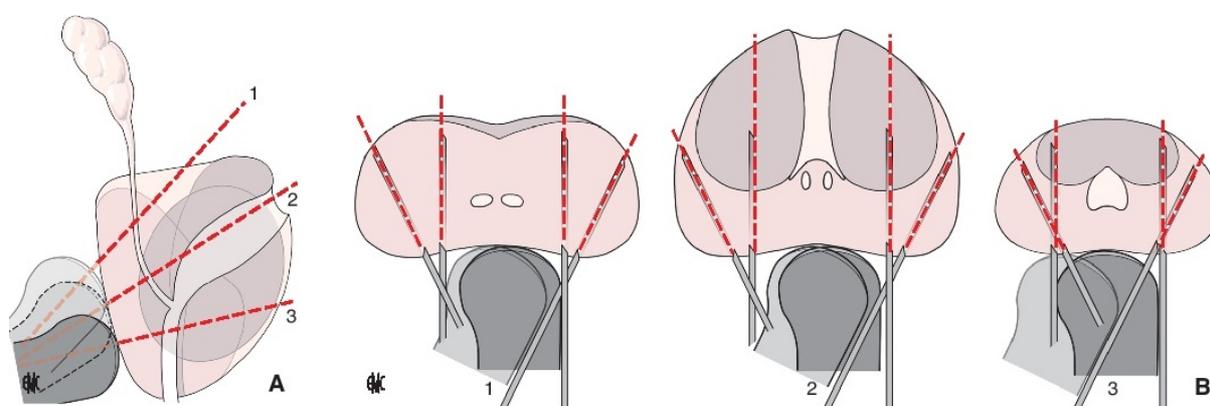


Illustration 5: Schéma de prélèvement des biopsies prostatiques (14)

A : Coupe sagittale, B : Coupes transversales

Le système utilisé pour la réalisation des biopsies fait pénétrer de 23mm une aiguille dont la zone de prélèvement mesure 17mm (27). Une carotte de taille supérieure à 10mm est souhaitable (27). Une fois réalisés, les prélèvements sont adressés au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse. Ceux-ci sont accompagnés de tous les renseignements cliniques nécessaires tels que le taux de PSA total, les anomalies ayant conduit à la réalisation des biopsies, la localisation des prélèvements réalisés ou encore les éventuels traitements en cours (31).

1.5.1.4. Complications

Le taux de complications graves suite à la réalisations de biopsies en France est estimé à 2 % (27). La principale complication grave étant de type infectieux avec un risque de septicémie en cas de prise en charge tardive. L'antibioprophylaxie diminue ce risque.

Les complications les plus fréquentes sont la rectorragie et/ou hématurie ainsi que l'hémospermie. Les rectorragies et hématuries sont retrouvées chez la moitié des patients dans les 3 à 7 jours suivant l'intervention et durent généralement de quelques heures à quelques jours (27). Il est rarissime que ces complications nécessitent une intervention pour les faire cesser. L'hémospermie peut apparaître jusqu'à un mois après la réalisation des biopsies et se retrouve chez 30 à 50 % des patients (27).

On peut aussi signaler la possible survenue d'effets indésirables de type dysurie, rétention aiguë d'urine ou encore de malaise vagal (27).

Cet examen ayant lieu en ambulatoire, l'information du patient sur ces risques, sur les signes d'alerte et la conduite à tenir en cas d'apparition de ces signes, doivent lui être clairement signifiés et transmis par écrit.

1.5.2. Analyse anatomopathologique des biopsies

A partir de l'observation des biopsies et des données fournies par l'urologue sur leur prélèvement, l'anatomopathologiste va être en mesure de fournir un compte rendu. Celui-ci devra contenir certaines informations indispensables (13). Elles varient en fonction des observations faites :

En l'absence de cancer devront figurer :

- La longueur de la biopsie en mm,
- La présence de PIN de haut grade,
- La présence d'une prostatite granulomateuse

Dans ce cas, où aucun cancer n'a été détecté à l'analyse des biopsies, l'urologue pourra envisager avec son patient un suivi du PSA, et éventuellement une deuxième série de biopsies. Si nécessaire, celle-ci pourra être guidée par IRM (8).

En cas de cancer, devront figurer :

- La longueur en mm de la biopsie et celle de la zone cancéreuse. Elle devra inclure d'éventuels intervalles sains,
- Le type histologique observé,
- Le score de Gleason, que nous détaillerons ensuite, avec précision du grade prédominant,
- Préciser s'il y a extension extra-capsulaire, infiltration péri-nerveuse ou invasion vasculaire.

Dans ce cas de découverte de cancer, plusieurs outils vont permettre au praticien, en classant la tumeur, d'orienter la suite de la prise en charge. L'un de ces outils est le score de Gleason transmis par le pathologiste à l'urologue.

1.5.2.1. Score de Gleason (SG)

En 1966, Donald Gleason a mis au point un score histopronostique basé sur l'observation qu'un cancer de la prostate est souvent constitué de plusieurs groupes cellulaires dont le degré de différenciation varie. Le score qu'il propose se base sur une notation de 1 à 5 des tissus observés. Le moins indifférencié recevant la note de 1, tandis que celui constitué de cellules tumorales très indifférenciées recevra la note de 5. Le score de Gleason peut alors être calculé.

Dans le cadre de la réalisation de biopsies, il est obtenu en additionnant le score X du tissu le plus représenté au score Y du tissu tumoral le plus indifférencié.

Ce score peut aussi être calculé dans le cadre de l'analyse de tissus prostatiques après prostatectomie radicale. Il est alors calculé en additionnant le score des deux tissus les plus représentés (32).

On obtient donc une note sur 10, transmise au praticien sous la forme X+Y. Cette note permet d'évaluer l'agressivité de la tumeur (7,32) :

- Score ≤ 6 : tumeurs bien différenciées, peu agressives et de bon pronostic
- Score = 7 : tumeurs moyennement différenciées. Un score de 4+3 marque une tumeur plus agressive et de moins bon pronostic que le score 3+4.
- Score > 7 : tumeurs très indifférenciées, agressives et de mauvais pronostic.

Avec l'évolution des techniques d'observation des tissus et la meilleure connaissance de la prise en charge de ces cancers, l'établissement de ce score a

progressivement été revu, engendrant des différences d'interprétation en fonction des pathologistes. Un compromis faisant actuellement référence a été formulé en 2005 par l'International Society of Urological Pathology (ISUP). Ce score revu supprime les grades 1 et 2. Il modifie aussi les définitions des grades 3 et 4 du score initial, augmentant significativement le nombre de grade 4 et diminuant le nombre de grades 3 (33).

L'ISUP a une nouvelle fois revu le score en 2014. La quasi totalité des cancers diagnostiqués possèdent un score de Gleason supérieur ou égal à 6 (34). Pour les patients qui se voyaient attribuer un score de 6, la sensation d'avoir une maladie notée dans la tranche haute du score pouvait induire une anxiété importante alors que le pronostic était bon, avec une tumeur peu indifférenciée. Afin de mieux distinguer les différences de pronostics pour des scores de Gleason compris entre 6 et 10, 5 groupes pronostiques ont été créés, le groupe 1 étant le meilleur pronostic et le groupe 5, le moins bon :

Groupe 1	Score de Gleason 6 (3+3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3+4)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4+3)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4+4, 3+5 ou 5+3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

Le résultat des biopsies combiné à l'examen clinique par toucher rectal permet aussi d'apporter une autre information sur la tumeur en la classant via la stadification TNM.

1.5.3. Classification TNM

La classification TNM ou Tumor, Nodes, Metastasis permet d'évaluer l'extension d'une tumeur. Il s'agit d'une classification standardisée donnant le degré d'évolution de la tumeur par rapport à l'organe concerné (T), aux ganglions régionaux (N) et aux éventuelles métastases (M). La classification TNM clinique ou cTNM est établie grâce aux données cliniques dont dispose le praticien. Pour le cancer de la prostate, la classification clinique est définie comme suit (13) :

T (Tumeur primitive) :

- TX : tumeur primitive non évaluée

- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal, ni visible en imagerie
 - T1a : Tumeur < 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - T1b : Tumeur > 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - T1c : tumeur découverte sur biopsie prostatique réalisée suite à élévation du PSA
- T2 : tumeur limitée à la prostate
 - T2a : Tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : Tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
 - T2c : Tumeur atteignant les deux lobes
- T3 : franchissement de la capsule
 - T3a : Extension extra capsulaire uni ou bilatérale
 - T3b : Extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
- T4 : Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

N (Ganglions régionaux)

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire < ou = 0,2cm (optionnel)

M (Métastases à distance)

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
 - M1a : atteinte des ganglions non régionaux
 - M1b : atteinte osseuse
 - M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

En cas de prostatectomie totale, on révisera la classification clinique grâce aux informations obtenues par analyse de la pièce chirurgicale. On établit alors la classification pathologique TNM ou pTNM, accompagnée d'informations sur un éventuel reliquat tumoral.

Cette classification TNM permet de définir plus précisément les sous groupes évoqués au paragraphe portant sur la physiopathologie (35) :

Stade d'évolution du cancer	Classification TNM
Cancer localisé	T1 – T2, NX – N0, M0
Cancer localement avancé sans atteinte ganglionnaire	T3 – T4, NX – N0, M0
Cancer avec atteinte ganglionnaire	Tous T, N1, M0
Cancer métastatique	M1

Lorsque le cancer semble être encore localisé, c'est à dire à un stade ne dépassant pas T2c, il existe plusieurs nomogrammes permettant d'évaluer le risque d'extension de la tumeur.

1.5.4. Nomogrammes

Il s'agit de modèles mathématiques permettant d'évaluer un risque à partir d'analyses statistiques pratiquées sur des cohortes plus ou moins importantes de patients, puis validées sur d'autres populations. Ces modèles se basent sur des données comme le taux de PSA, le stade clinique de la tumeur ou encore le score de Gleason.

1.5.4.1. Nomogrammes de Kattan

Le Docteur MW Kattan a développés de nombreux nomogrammes. Deux d'entre eux sont dévolus à estimer l'extension tumorale. Un concerne le risque d'extension extracapsulaire (36) et l'autre le risque d'invasion des vésicules séminales (37). (cf Annexes)

1.5.4.2. Classification de D'Amico

La classification de D'Amico permet d'évaluer le risque d'extension du cancer en combinant la valeur de PSA sérique, le stade clinique et le score de Gleason (7) :

	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c
Score de Gleason	Et ≤ 6	Ou 7	Ou ≥ 8
PSA sérique (ng/mL)	Et < 10	Ou >10 et <20	Ou >20

Pour les tumeurs que le score de D'Amico situe à risque intermédiaire ou élevé, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension (13).

1.5.5. Bilan d'extension

La technique actuelle de référence pour évaluer l'extension locale et ganglionnaire est l'IRM multiparamétrique, avec utilisation conjointe des séquences morphologiques et fonctionnelles. On obtient ainsi une sensibilité de 89 % et une spécificité de 92 % (13). Toutefois, en cas de contre-indication à la réalisation de cet examen, la réalisation d'un examen tomodensitométrique (13) permettra de réaliser ce bilan avec des performances équivalentes (35).

Pour la stadification des métastases osseuses, le premier examen réalisé est la scintigraphie osseuse corps entier. Il sera réalisé chez tout patient dont la tumeur est peu différenciée et/ou localement avancée, sans tenir compte de la valeur du PSA (35). Une valeur de PSA sérique supérieure à 100ng/mL possède une valeur prédictive positive de présence de métastases de 100 %(35).

La scintigraphie osseuse pourra être complétée par un IRM corps entier. Enfin, le TEP scan à la choline pourra apporter d'autre informations complémentaires, notamment sur la présence de métastases non osseuses.

Une fois toutes ces informations réunies, la stratégie thérapeutique peut être mise en place. Elle sera validée après réunion de concertation pluridisciplinaire entre les différents acteurs de la prise en charge (urologues, oncologues, radiologues, radiothérapeutes, anatomopathologistes et si besoin, gériatres). La décision de commencer le traitement sera prise en accord avec le patient, après information claire du rapport bénéfice/risque.

1.6. Stratégie thérapeutique

Plusieurs options techniques s'offrent au praticien pour le traitement du cancer. La description de ces options techniques fait l'objet d'une première partie. Elle

sera suivie des recommandations pour leur utilisation en fonction du stade de développement de la tumeur. Une dernière partie abordera le suivi post traitement, la récurrence et sa prise en charge.

1.6.1. Options thérapeutiques

1.6.1.1. Surveillance

Il a été mis en évidence un sur-traitement des cancers très localisés et peu évolutifs (12), notamment attribué à l'amélioration des techniques de dépistage. Afin de diminuer la mise en place inappropriée de traitement curatif, il a été proposé la mise en place de surveillance permettant de différer le traitement en accord avec le patient. On distingue deux cas de figure.

1.6.1.1.1. Surveillance simple

Aussi désignée abstention surveillance ou watchfull waiting (35), elle ne concerne que les patients dont l'espérance de vie est limitée, que ce soit par l'âge ou la présence de pathologies associées plus agressives. Elle consiste à ne mettre en place que des traitements palliatifs au fur et à mesure de l'évolution des symptômes de la maladie (13). Aucun traitement à visée curative n'est mis en place.

1.6.1.1.2. Surveillance active

Aussi appelée traitement différé, elle consiste à suivre le patient par dosage du PSA et TR tous les 3 à 6 mois (13). Il s'agit ici d'éviter un traitement superflu ou de retarder la mise en route d'un traitement curatif, afin d'en différer les potentiels effets indésirables.

Le suivi par dosage régulier du PSA permettra notamment d'en suivre le temps de doublement. Ce temps de doublement est un facteur pronostic important qui permet d'évaluer l'agressivité d'une tumeur (13). Un temps de doublement jugé trop faible entraînera la mise place d'un traitement adapté (35).

Il est également fortement recommandé de contrôler la première évaluation (35) de la tumeur en réalisant de nouvelles biopsies entre 3 et 18 mois (13) après la première série. Ceci afin d'éviter de sous estimer le risque de progression de la tumeur.

La mise en place d'une telle surveillance doit naturellement se faire en accord total avec le patient. Cependant, la situation particulière de ces patients connaissant

la présence de leur cancer, mais non traités, peut faire naître une anxiété difficile à vivre. L'apparition d'une telle anxiété doit contre-indiquer la poursuite de la surveillance active et entraîner la mise en place des traitements (35).

1.6.1.2. Prostatectomie totale

La prostatectomie totale consiste à retirer chirurgicalement la totalité de la tumeur. Cela se traduit au moins par l'ablation complète de la prostate, la partie terminale du canal déférent et des vésicules séminales. Les voies d'abord et les techniques possibles sont multiples mais aucune n'a prouvé sa supériorité sur les plans carcinologiques et fonctionnels(13).

Après ablation, les tissus retirés seront analysés par le pathologiste. Son analyse permettra d'établir la classification pTNM et la présence éventuelle d'un reliquat tumoral avec notamment l'observation des marges de la pièce opératoire.

Classification pathologique pTNM :

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

Reliquat tumoral postopératoire :

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

Cette technique curative peut néanmoins présenter des effets indésirables d'autant plus gênants que le sujet est jeune. Les principaux sont l'incontinence urinaire, la dysfonction érectile ou encore l'anéjaculation. La perte des érections sera systématique et définitive en cas de nécessité d'ablation bilatérale des bandelettes vasculo-nerveuses.

1.6.1.3. Radiothérapie

La technique utilisée doit être celle de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en modulation d'intensité (13). Cette technique consiste à faire varier la forme du faisceau d'irradiation au cours d'une même séance afin d'optimiser la répartition des doses sur le volume à traiter tout en épargnant au maximum les tissus sains (38). Les doses délivrées sont de l'ordre de 74-80 Gy. La durée moyenne est de 7 à 8 semaines, avec des cures d'environ 15 min réalisées quotidiennement 5 jours par semaine (8).

Cette technique peut être utilisée à de nombreux stades de la maladie et souvent en association à l'hormonothérapie. Les objectifs et modalités du traitement sont adaptés en fonction de l'avancée du cancer. On peut les résumer comme suit :



Illustration 6: La forme du faisceau est modulée en fonction de celle de l'organe cible (38)

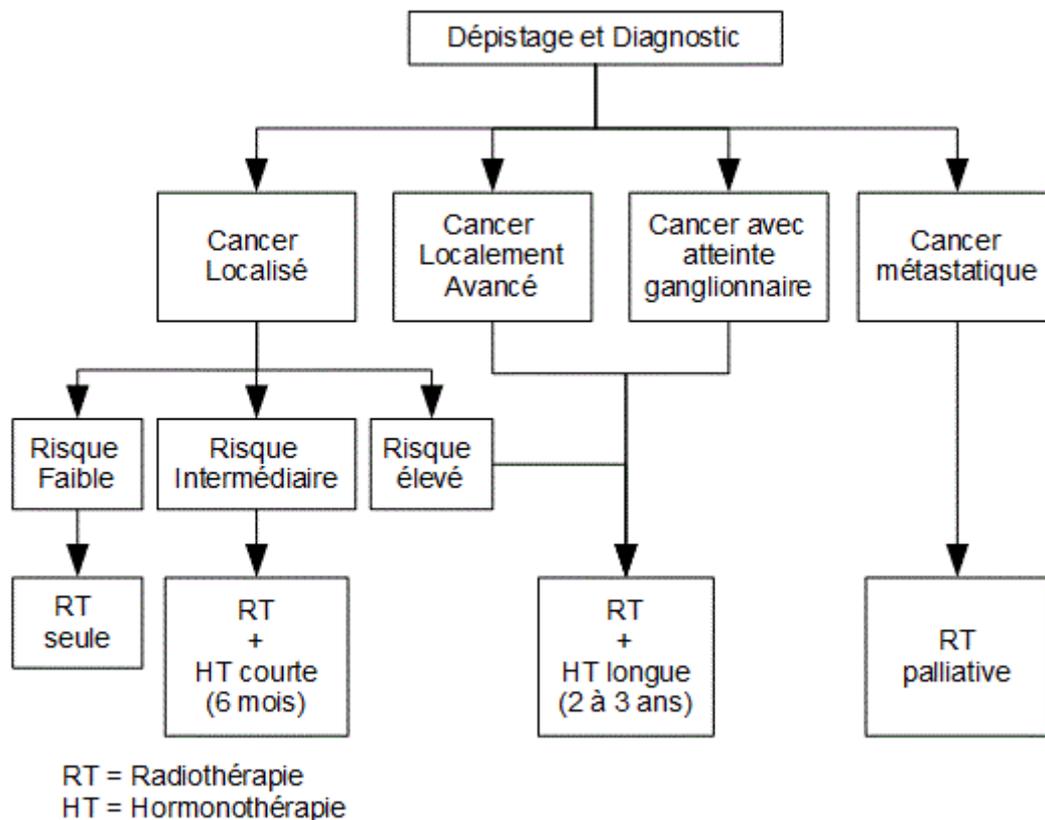


Illustration 7: Arbre décisionnel des modalités de radiothérapie

Les principaux effets indésirables de la radiothérapie, en plus de la dysfonction érectile, sont d'ordre urinaire et digestif (13). Les signes urinaires précoces seront de type impériosité ou dysurie et régressent généralement spontanément. Plus tardivement peuvent apparaître des cystites radiques avec hématuries ou encore des problèmes d'incontinence urinaire. Les signes digestifs précoces sont de type inflammatoire avec des anites. Des rectorragies plus tardives peuvent signer une rectite nécessitant une prise en charge (8).

1.6.1.4. Curiethérapie

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste à implanter des grains contenant un isotope radioactif au contact de la tumeur afin que celui-ci lui délivre directement la dose d'irradiations nécessaire. L'isotope le plus communément utilisé est l'iode 125 (13). Les implants restent alors à vie dans la prostate. Une autre technique faisant intervenir l'iridium 192, appelée à haut débit de dose, consiste à mettre en place les implants uniquement le temps nécessaire à l'irradiation. Ils sont donc retirés au cours d'une nouvelle intervention (39).

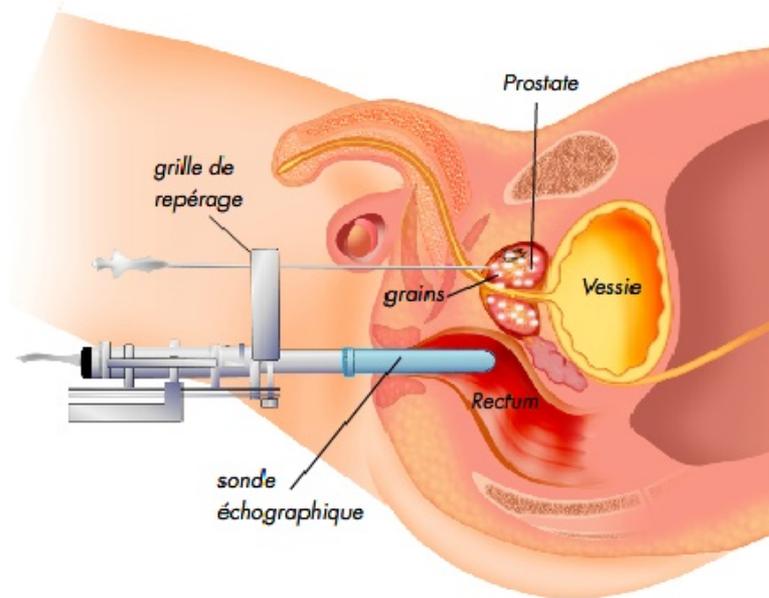


Illustration 8: Schéma d'implantation des grains au cours d'une curiethérapie (124)

Cette technique est contre-indiquée en cas de volume prostatique supérieur à 50 ou 60mL, d'existence d'un lobe médian et d'antécédents de résection prostatique (13).

Entre 30 et 50 % des patients pourront rencontrer des problèmes de dysfonction érectile dans les 3 à 5 ans suivant le traitement (8). 20 % des patients souffriront de complications urinaires chroniques (35).

1.6.1.5. Ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU)

La technique consiste à exploiter le phénomène de cavitation créé par les ultrasons dans les tissus. L'onde ultrasonore provoque localement une chute de pression faisant passer certains liquides à l'état gazeux. Les bulles de gaz créées provoquent une onde de choc lors de leur implosion. Grâce à cette onde de choc, on obtient une nécrose des tissus touchés.

L'intervention se fait sous anesthésie générale ou rachianesthésie, par voie transrectale et sous contrôle échographique. Cette technique est encore en cours d'évaluation (13).

1.6.1.6. Hormonothérapie

Le principe de l'hormonothérapie repose sur la dépendance aux androgènes de la prolifération des cellules épithéliales prostatiques. Cette dépendance a été démontrée dès 1941 par les travaux de Huggins et Hodges (40). En privant les cellules prostatiques de leur apport en androgènes, on provoque leur apoptose. Ce mode d'action permet notamment d'atteindre les cellules métastatiques qui, une fois disséminées, conservent leur dépendance aux androgènes.

La production des androgènes peut être inhibée à différents niveaux. On peut réaliser cette castration chirurgicalement ou par voie médicamenteuse.

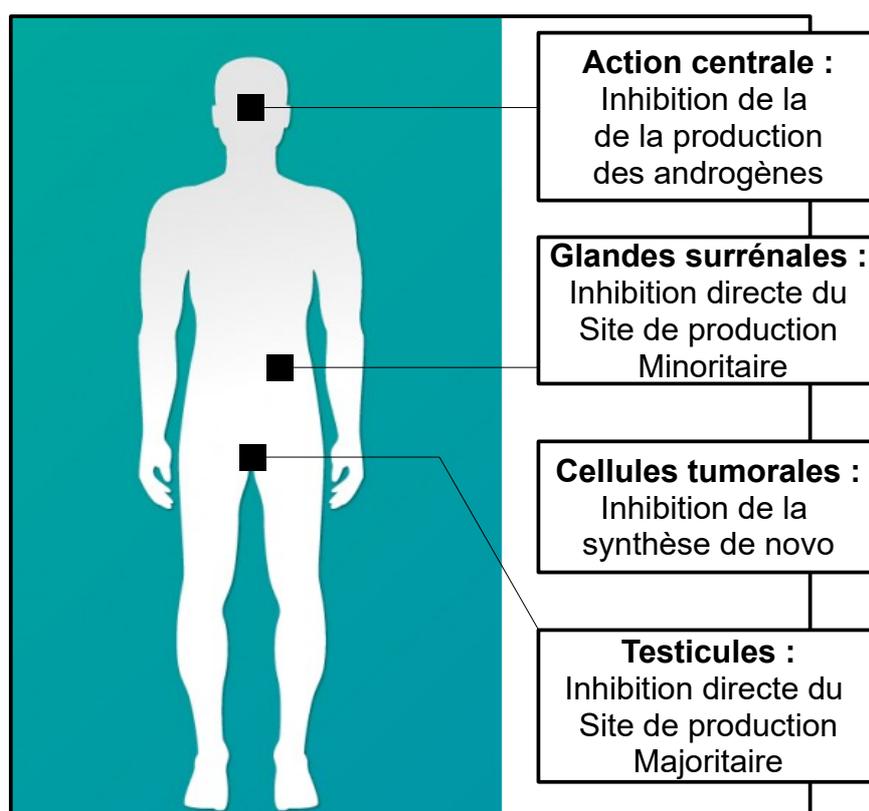


Illustration 9: Grands niveaux d'inhibition de la production des androgènes par les traitements d'hormonothérapie

Les classes thérapeutiques et leurs mécanismes d'action ainsi que les différentes modalités de traitement feront l'objet de la seconde partie de ce travail.

1.6.1.7. Chimiothérapie cytotoxique

Après une phase d'hormonosensibilité, certains cancers échappent à la castration. On parle de Cancer de la Prostate Résistant à la Castration (CPRC). Il devient alors nécessaire d'avoir recours à des chimiothérapies cytotoxiques. Deux op-

tions sont validées après avoir démontré un bénéfice en terme de survie. Il s'agit du docétaxel en première ligne et du cabazitaxel en deuxième ligne.

L'association docétaxel + estramustine n'a pas démontré d'amélioration de la survie tout en augmentant le risque thromboembolique. De même, l'utilisation de mitoxantrone n'apporte pas de bénéfice sur la survie (34).

1.6.1.7.1. Docétaxel

1.6.1.7.1.1. Posologie

Il est administré à la dose de 75mg/m² en une injection unique répétée toutes les trois semaines. Entre 3 et 6 cures peuvent être envisagées. Le bénéfice de survie escompté est compris entre 2 et 2,5 mois. Pour les patients ne pouvant pas supporter cette injection toutes les trois semaines, il est possible d'effectuer des injections toutes les semaines à la dose de 30mg/m². On perd cependant le bénéfice de survie.

L'administration du docétaxel s'accompagne systématiquement de 10mg de prednisone *per os* le matin et de 300mg de ranitidine *per os* le soir. La prise se fera en continu dès J1 et tout au long de la cure.

1.6.1.7.1.2. Prémédication

Elle est composée de trois prises *per os* de 50mg de prednisolone administrées 12h, et 1h avant l'injection puis 12h après. Un traitement de type extraits flavonoïques pour la circulation veineuse pourra également être associé.

1.6.1.7.1.3. Surveillance et adaptation de posologie

La surveillance biologique concernera la numération plaquettaire (>100Giga/L) et les polynucléaires neutrophiles (>150Giga/L), les fonctions hépatiques (transaminases, γ -GT), biliaires (bilirubine) et rénales (créatinine, urée).

Sur le plan clinique, on surveillera toute réaction allergique, en particulier dans les premières minutes suivant les deux premières injections. Les réactions cutanées, unguéales, la rétention hydrique ou les troubles digestifs seront également à surveiller et à prendre en charge.

La posologie sera diminuée de 25 % si :

- le taux de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ soit 0,5.Giga/L pendant plus d'une semaine,
- Transaminases > 1,5 N et Phosphatases alcalines > 2,5 N

1.6.1.7.2. Cabazitaxel JEVTANA®

Le cabazitaxel a prouvé sa supériorité face à la mitoxantrone (41). Il est indiqué chez les patients dont la maladie a progressé sous docétaxel.

1.6.1.7.2.1. Posologie

Le cabazitaxel est administré à la dose de 25mg/m² en perfusion d'une heure dans une solution de G5 ou de NaCl 0,9 %. L'absence de toute cristallisation du produit doit être vérifiée. 3 à 6 cycles sont généralement réalisés avec un maximum de 10 cycles possibles.

1.6.1.7.2.2. Prémédication

30 minutes avant l'administration du cabazitaxel, le patient recevra par voie intraveineuse 8mg de dexaméthasone, 5mg de polaramine ainsi que 300mg de ranitidine.

1.6.1.7.2.3. Surveillance et adaptation de posologie

La surveillance biologique se fera avant chaque cycle à plusieurs niveaux :

- Numération de formule sanguine : les polynucléaires neutrophiles devront rester supérieurs à 1,5 Giga/L. Une prophylaxie primaire par G-CSF pourra être engagée si nécessaire, le risque de neutropénies fébriles de grade 3 ou 4 s'élevant à 7,5 %. Les plaquettes resteront supérieures à 100 Giga/L.
- Suivi hépatique : dosage des transaminases, des γ -GT et de la bilirubine.
- Fonction rénale : dosage de l'urée, de la créatinine

On surveillera par ailleurs toute réactions d'hypersensibilité dans les premières minutes suivant les deux premiers cycles. Il est également à noter le risque d'arythmie cardiaque ou de neuropathie périphérique. Les patients souffrent très souvent de diarrhées et de vomissements. Ces derniers seront pris en charge par sétron.

En cas de neutropénie fébrile de grade ≥ 3 pendant plus d'une semaine malgré le GCS-F, de diarrhées persistantes ou de neuropathie périphérique de grade ≥ 2 , la cure sera reportée et ne reprendra à la posologie de 20mg/m² qu'une fois la situation normalisée.

1.6.2. Recommandations thérapeutiques

Les grandes options thérapeutiques décrites précédemment pourront être utilisées à différents stades de la maladie avec des modalités d'application différentes. On peut résumer les possibilités d'utilisation de ces options comme suit :

		Cancers localisés			Cancers localement avancés		Cancers avec atteinte ganglionnaire	Cancer métastatique
		Bas risque	Risque intermédiaire	Risque élevé				
Surveillance	Simple	X						
	Active	X	X		X			X
Prostatectomie Totale	Sans curage Lymphonodal	Sans traitement Adjuvant	X	X				
		Avec Curage Lymphonodal		X	X			
	Avec Curage Lymphonodal	Sans traitement Adjuvant		X	X			
		Radiothérapie Adjuvante				X		
		Hormonothérapie Adjuvante					X	
Radiothérapie	Seule		X	X				
	+ Hormonothérapie 6 mois			X				
	+ Hormonothérapie 2 à 3 ans				X	X	X	
Curiothérapie		X	X					
Hormonothérapie				X				X
Chimiothérapie Cytotoxique								X

Illustration 10: Résumé des options envisageables dans la prise en charge du cancer de la prostate en fonction de son stade de développement

1.6.2.1. Cancers localisés

1.6.2.1.1. *Tumeurs à bas risque*

Les tumeurs à bas risque peuvent être prises en charge selon différentes modalités. Celles-ci doivent être déterminées en fonction des comorbidités présentes, des éventuelles contre-indications à certaines techniques tout en prenant en compte les préférences du patient. Le choix sera effectué entre les options suivantes.

1.6.2.1.1.1. Surveillance active

L'option de la surveillance active pourra être intéressante chez des patients jeunes, demandeurs et dont la tumeur est jugée cliniquement intraprostatique et à très faible risque de progression. Elle permettra de différer les traitements curatifs et donc leurs effets indésirables. Les critères retenus pour l'inclusion dans ce type de prise en charge sont (35) :

- Score de Gleason < 6,
- < 2 à 3 biopsies envahies,
- < 50 % d'envahissement des biopsies,
- Stade cT1c ou cT2a,
- PSA < 10ng/mL,
- Densité de PSA (PSAd) c'est à dire le taux sérique de PSA ramené au volume prostatique < 0,15ng/mL/cc.

La surveillance active devra être suspendue pour instauration d'un traitement curatif dans trois situations (35) :

- Un temps de doublement du PSA (PSADT) compris entre 2 et 4 ans,
- La présence d'un score de Gleason au moins égal à 7 lors de nouvelles biopsies,
- Une anxiété trop importante du patient.

Chacun des traitements curatifs suivant a prouvé une efficacité semblable en ce qui concerne l'absence de récurrence biologique à 5 ans (35).

1.6.2.1.1.2. Prostatectomie totale

Ce traitement curatif est la prise en charge de référence pour les patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans (35). En effet, le cancer présente un risque d'évolution important au cours de cette période. Le risque d'envahissement ganglionnaire étant inférieur à 5 % pour ce type de tumeurs (35) le chirurgien n'aura pas à effectuer de curage ganglionnaire. La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses pourra être envisagée.

1.6.2.1.1.3. Radiothérapie

La radiothérapie est une option possible pour tout patient, même ceux capables de supporter une chirurgie. Celui-ci devra néanmoins avoir à l'esprit qu'utiliser la radiothérapie externe en première intention rend l'acte chirurgical extrêmement difficile à réaliser à cause de l'irradiation des tissus. La prostatectomie de rattrapage après radiothérapie ne se réalise donc que de façon exceptionnelle (42) Renoncer à l'intervention chirurgicale en première intention revient à y renoncer définitivement.

La technique de référence utilisée sera la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité. Les doses délivrées seront de l'ordre de 74 à 78 Gy (35).

Une alternative à la radiothérapie peut être trouvée dans la curiethérapie.

1.6.2.1.1.4. Curiethérapie

Les patients de ce sous-groupe, dont les tumeurs sont à faible risque, sont les candidats de choix pour cette technique. Le contrôle biochimique à 4 ans est apparu meilleur pour l'application de doses supérieures à 140Gy sur 90 % du volume prostatique.

1.6.2.1.1.5. Techniques en cours d'évaluation

Les techniques comme le HIFU encore en cours d'évaluation ne seront envisagées qu'en cas d'impossibilité d'utiliser une des techniques validées décrites précédemment.

1.6.2.1.1.6. Arbre décisionnel

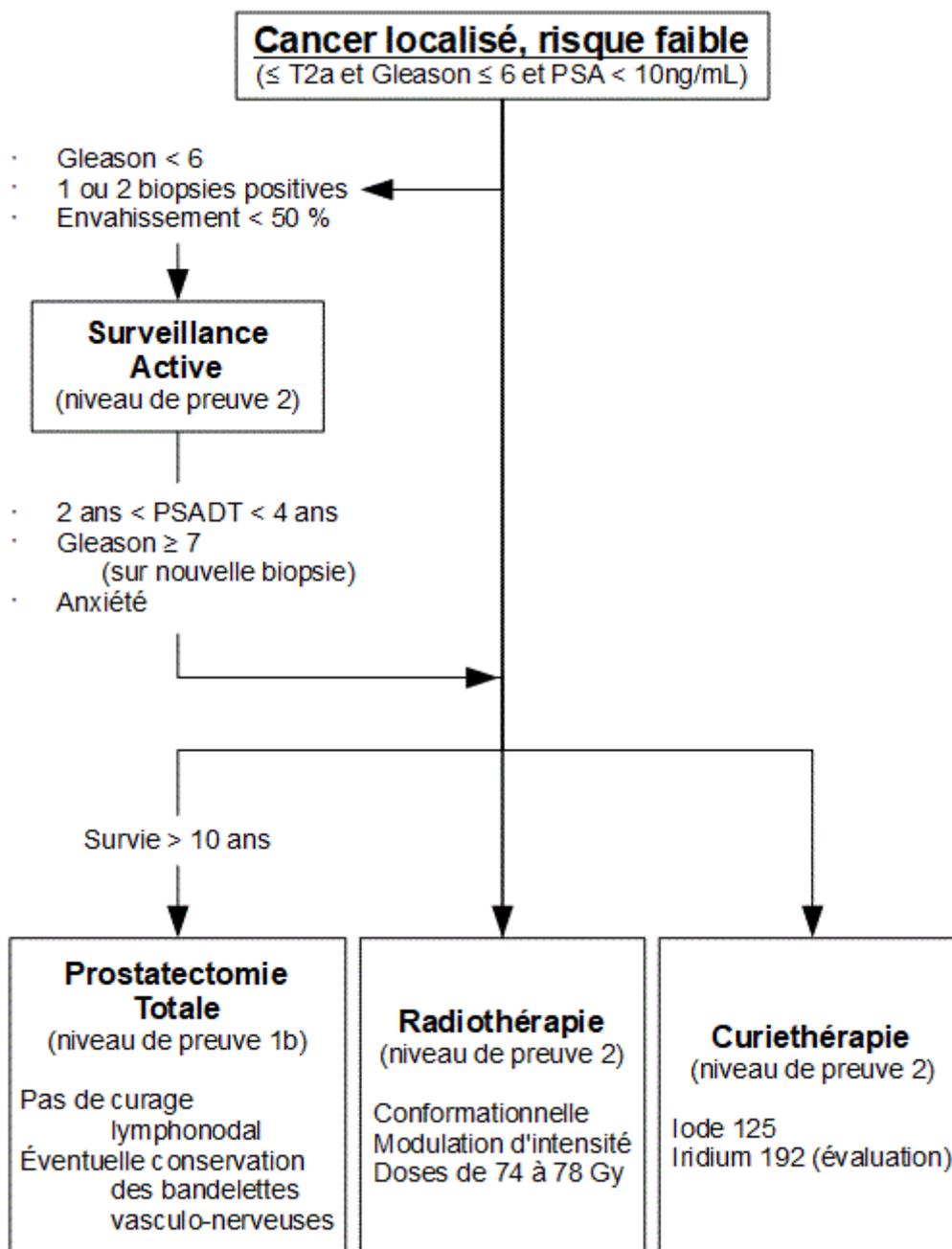


Illustration 11: Arbre décisionnel de prise en charge des cancers de la prostate localisés de faible risque

1.6.2.1.2. Tumeurs à risque intermédiaire

Les mêmes options thérapeutiques s'offrent au patient souffrant d'une tumeur de risque intermédiaire. Cependant les modalités de prises en charge seront légèrement différentes. La décision sera guidée par l'âge du patient, ses comorbidités et naturellement ses préférences.

1.6.2.1.2.1. Surveillance active

La surveillance active peut-être une option pour certains patients asymptomatiques, dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans et dont le cancer est moyennement à bien différencié. Le taux de PSA sérique devra être inférieur à 50ng/mL et le PSADT supérieur à 12 mois (35).

1.6.2.1.2.2. Prostatectomie totale

La prostatectomie totale reste le traitement de référence si le patient bénéficie d'une espérance de vie supérieure à 10 ans et se trouve physiquement capable de supporter l'acte. Cette option permettra de conserver la radiothérapie comme option ultérieure. Le risque d'atteinte ganglionnaire est alors jugé ici supérieur à 5 % et nécessite une exploration par curage ganglionnaire étendu (35).

1.6.2.1.2.3. Radiothérapie

La prise en charge par radiothérapie est également une option envisageable. On optera pour la radiothérapie en modulation d'intensité avec escalade de dose (35). La dose reçue devrait être comprise entre 76 et 78 Gy, avec une dose minimum cible de 74Gy (35).

On associera une hormonothérapie adjuvante et concomitante de courte durée. Cette association pour une durée de six mois a démontré un bénéfice sur la survie globale (13,35) face à la radiothérapie (43,44) ou à l'hormonothérapie seule (45). Cette association sera systématique en cas de dose reçue inférieure à 75Gy. Si la dose est supérieure à 75Gy, l'association d'une hormonothérapie pourra être discutée (35).

En cas de contre-indication à l'hormonothérapie ou de refus catégorique du patient, deux options sont possibles. La première est une radiothérapie seule avec des doses plus importantes, de l'ordre de 76 à 80 Gy. La seconde est l'association de la radiothérapie en modulation d'intensité avec une curiethérapie (35).

1.6.2.1.2.4. Curiethérapie

En association à la radiothérapie en modulation d'intensité à des doses cibles de 76 à 78Gy dans le cas où l'hormonothérapie est contre-indiquée ou refusée par le patient. Cette technique semble pouvoir s'avérer supérieure à la radiothérapie seule. Son évaluation est actuellement en cours dans l'essai ASCENDE.

1.6.2.1.2.5. Hormonothérapie

Adjuvante et concomitante à la radiothérapie en modulation d'intensité pour une durée de 6 mois.

1.6.2.1.2.6. Arbre décisionnel

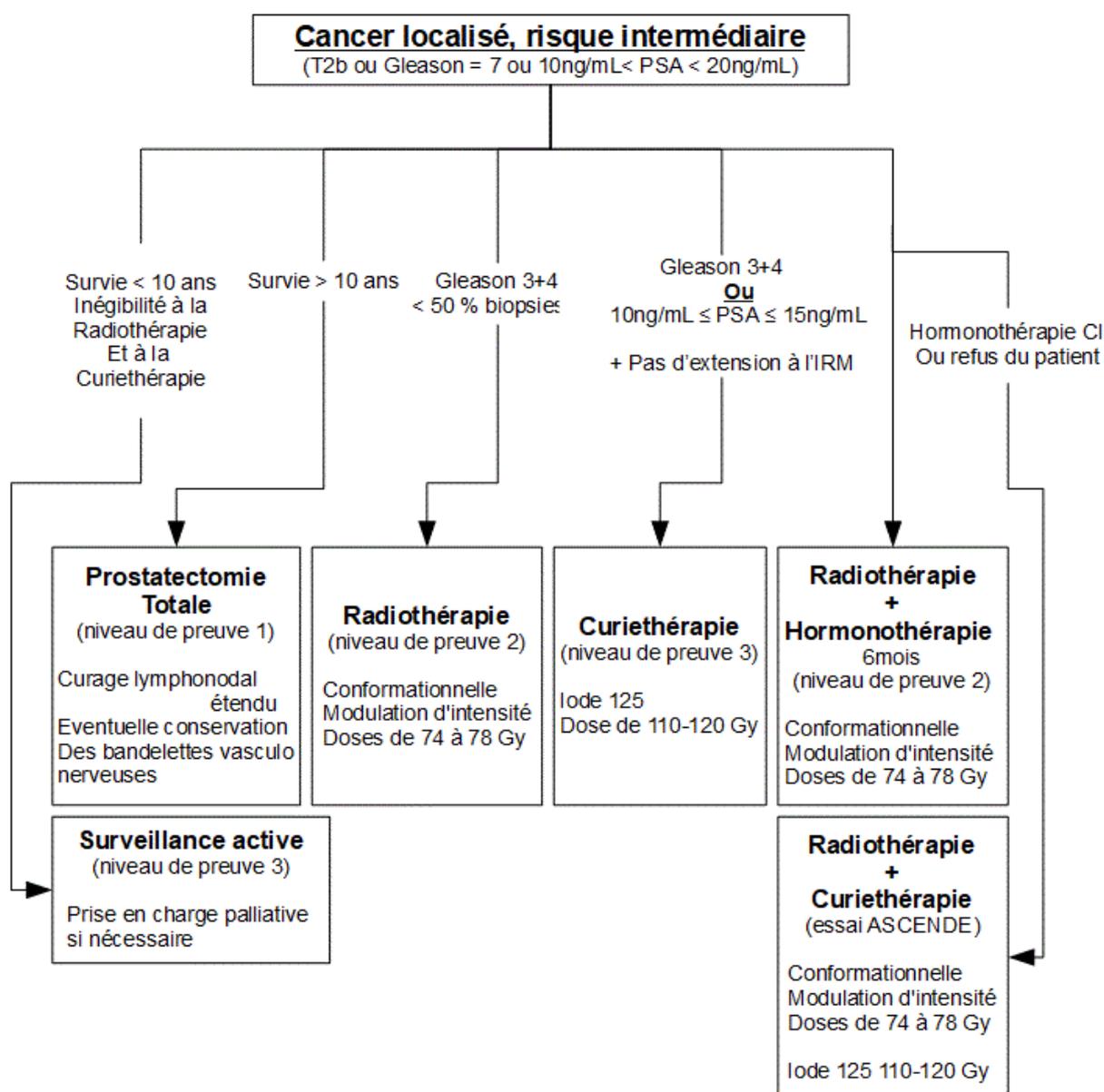


Illustration 12: Arbre décisionnel de prise en charge des cancers de la prostate localisés de risque intermédiaire

1.6.2.1.3. Tumeurs à risque élevé

La prise en charge des tumeurs à risque élevé concerne un groupe assez hétérogène de tumeurs, incluant les tumeurs encore intraprostatiques à haut risque mais aussi les tumeurs localement avancées, ou avec atteinte ganglionnaire.

1.6.2.1.3.1. Surveillance active

La définition de ces tumeurs à risque élevé ne cadre avec aucun des critères d'inclusion définis. Ce n'est donc pas une option envisageable.

1.6.2.1.3.2. Prostatectomie totale

La prise en charge chirurgicale reste une option. Ce choix reste bénéfique en cas de SG ou de PSA élevé sur une tumeur n'ayant pas encore franchi la capsule. Le bilan d'extension doit donc être négatif avec comme objectif une opération en marges saines. Le risque d'atteinte ganglionnaire étant estimé entre 15 et 40 % (35), le chirurgien procédera à un curage ganglionnaire étendu pour analyse.

En cas de stade pT3 ou pN1 constaté après analyse des pièces opératoires, le patient devra être clairement informé du risque de récurrence et des options qui s'offrent à lui. En cas de pT3, il se verra proposer une radiothérapie de la loge prostatique. Celle-ci pourra être réalisée immédiatement ou différée à la récurrence biologique. En cas de pN1, le traitement proposé est une hormonothérapie adjuvante.

1.6.2.1.3.3. Radiothérapie

Il est possible de prendre en charge ce type de tumeur encore localisée par radiothérapie en modulation d'intensité. On associera l'irradiation à une hormonothérapie de longue durée, pendant 2 à 3 ans (13,35). En effet, dans ce cas de figure, l'hormonothérapie courte n'a pas démontré d'amélioration de la survie (35). En revanche, l'hormonothérapie longue a prouvé qu'elle permettait une amélioration de la survie sans récurrence biologique ou clinique et sans métastase par rapport à une hormonothérapie courte (46).

La réalisation d'une lymphadectomie pelvienne pourra permettre d'affiner la zone d'irradiation en ce qui concerne l'inclusion ou non de l'aire ganglionnaire (35).

1.6.2.1.3.4. Curiethérapie

Les critères d'éligibilité à cette technique ne la destine pas à la prise en charge de ce type de tumeur. Cependant, on pourra l'envisager en association à une radiothérapie externe dans le cas où il est impossible de mettre en place une hormonothérapie de longue durée (35).

1.6.2.1.3.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie sera mise en place pour une durée de 2 à 3 ans, de façon adjuvante et concomitante à la radiothérapie. L'hormonothérapie seule reste une option chez des patients polypathologiques ou ayant des contre-indications à la radiothérapie (13).

1.6.2.1.3.6. Arbre décisionnel

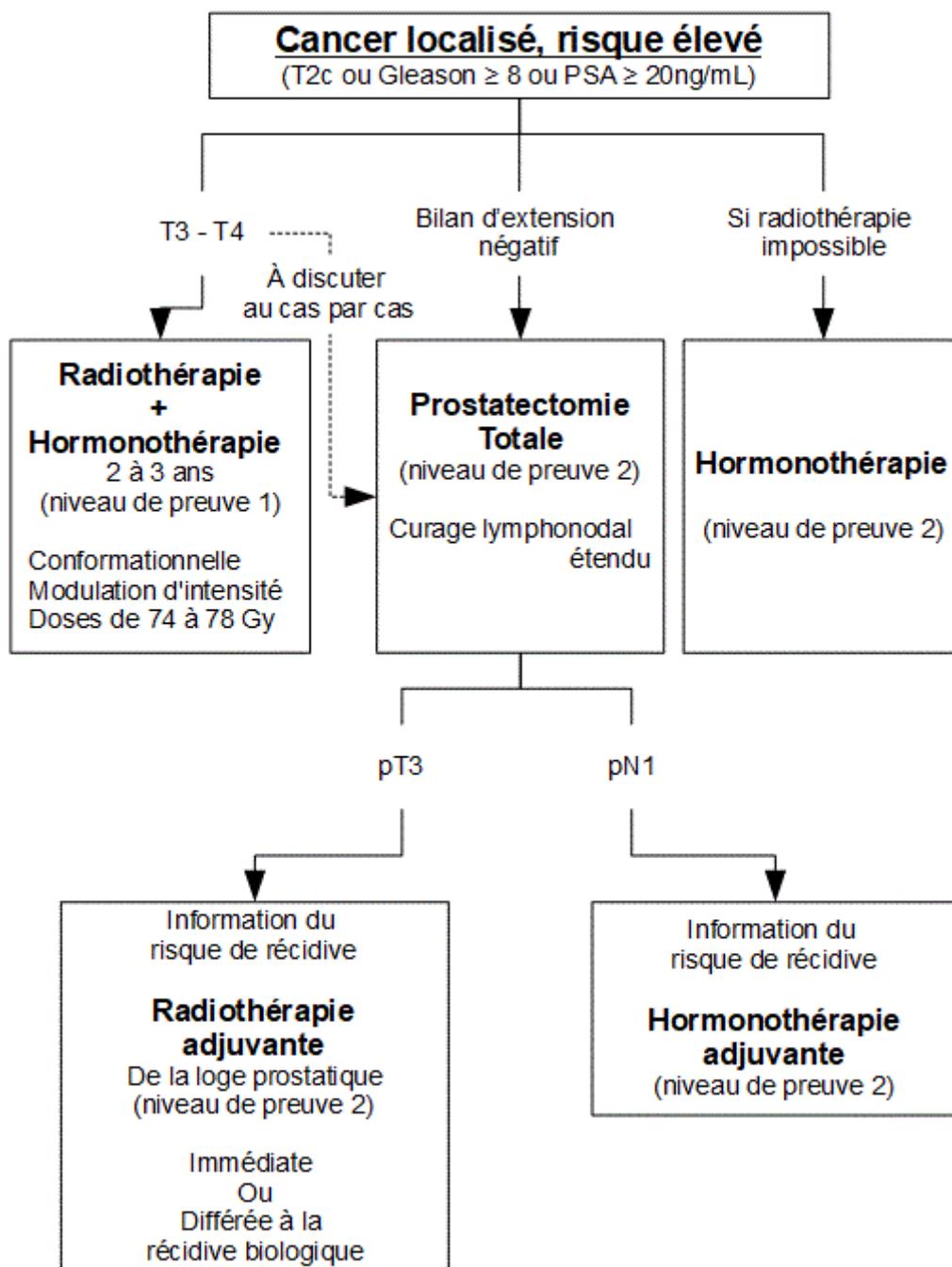


Illustration 13: Arbre décisionnel de prise en charge des cancers de la prostate localisés de risque élevé.

1.6.2.2. Cancers métastatiques

Les patients souffrant de tumeurs métastatiques se verront proposer une prise en charge par hormonothérapie, traitement de référence de première ligne pour ce type de tumeur. Il ne s'agit plus ici de prise en charge à visée curative mais d'une prise en charge palliative visant à freiner au maximum le développement du cancer tout en assurant les meilleures conditions de vie possibles au patient. En cas de découverte d'emblée au stade métastatique, de forte masse tumorale ou de tumeur très indifférenciée, ce traitement pourra être associé d'emblée à une chimiothérapie.

1.6.2.2.1. Surveillance active

La surveillance active peut constituer une option pour quelques rares patients asymptomatiques avec un très fort désir d'échapper aux effets indésirables des traitements.

1.6.2.2.2. Hormonothérapie

Elle consiste en un blocage androgénique visant à priver la tumeur de la testostérone nécessaire à son développement. Ce blocage peut être réalisé soit par inhibition de la sécrétion testiculaire représentant environ 90 % de la source, soit par blocage des récepteurs aux androgènes. La castration était considérée comme effective pour une testostéronémie inférieure à 50ng/mL, seuil récemment abaissé à 20ng/mL (35).

Le blocage androgénique complet consistant à inhiber la sécrétion d'androgènes testiculaires et surréniaux n'a mis en évidence qu'un bénéfice limité à 5 % à 5 ans sur la survie avec un taux d'effets indésirables important. La seule castration semble donc préférable (35). Celle-ci peut être réalisée chirurgicalement ou chimiquement. La castration chimique peut être envisagée de manière continue ou intermittente avec la même efficacité. Le blocage intermittent semblant apporter une amélioration des conditions de vie.

Les modalités de traitement, les spécialités disponibles, leur administration et les effets indésirables possibles feront l'objet du deuxième chapitre de ce travail.

1.6.2.2.3. Chimiothérapie cytotoxique

Chez un patient dont la maladie est d'emblée découverte au stade métastatique, et par conséquent hormono-naïf, l'association immédiate d'une chimiothérapie cytotoxique par docétaxel à une hormonothérapie a prouvé son bénéfice.

Chez les patients ayant déjà été traités par hormonothérapie et dont le cancer devient résistant à ce type de traitements, la chimiothérapie cytotoxique peut être mise en place si l'état général du patient le permet. Comme décrit précédemment, le docétaxel sera utilisé en première ligne. Le cabazitaxel constitue la deuxième ligne de traitement et sera utilisé en cas de progression sous docétaxel.

1.6.2.2.4. Arbres décisionnels

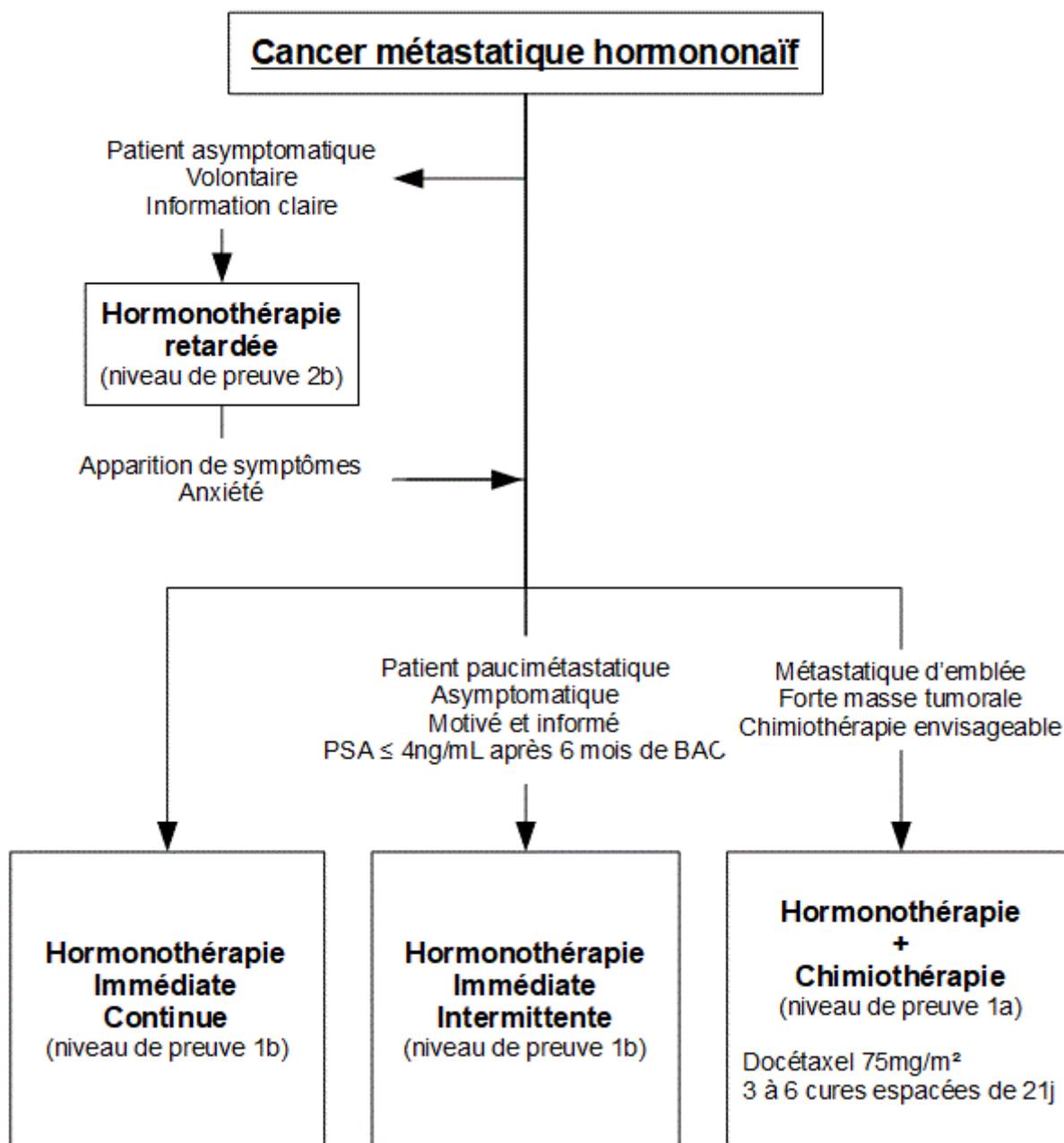


Illustration 14: Arbre décisionnel de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormonaïf

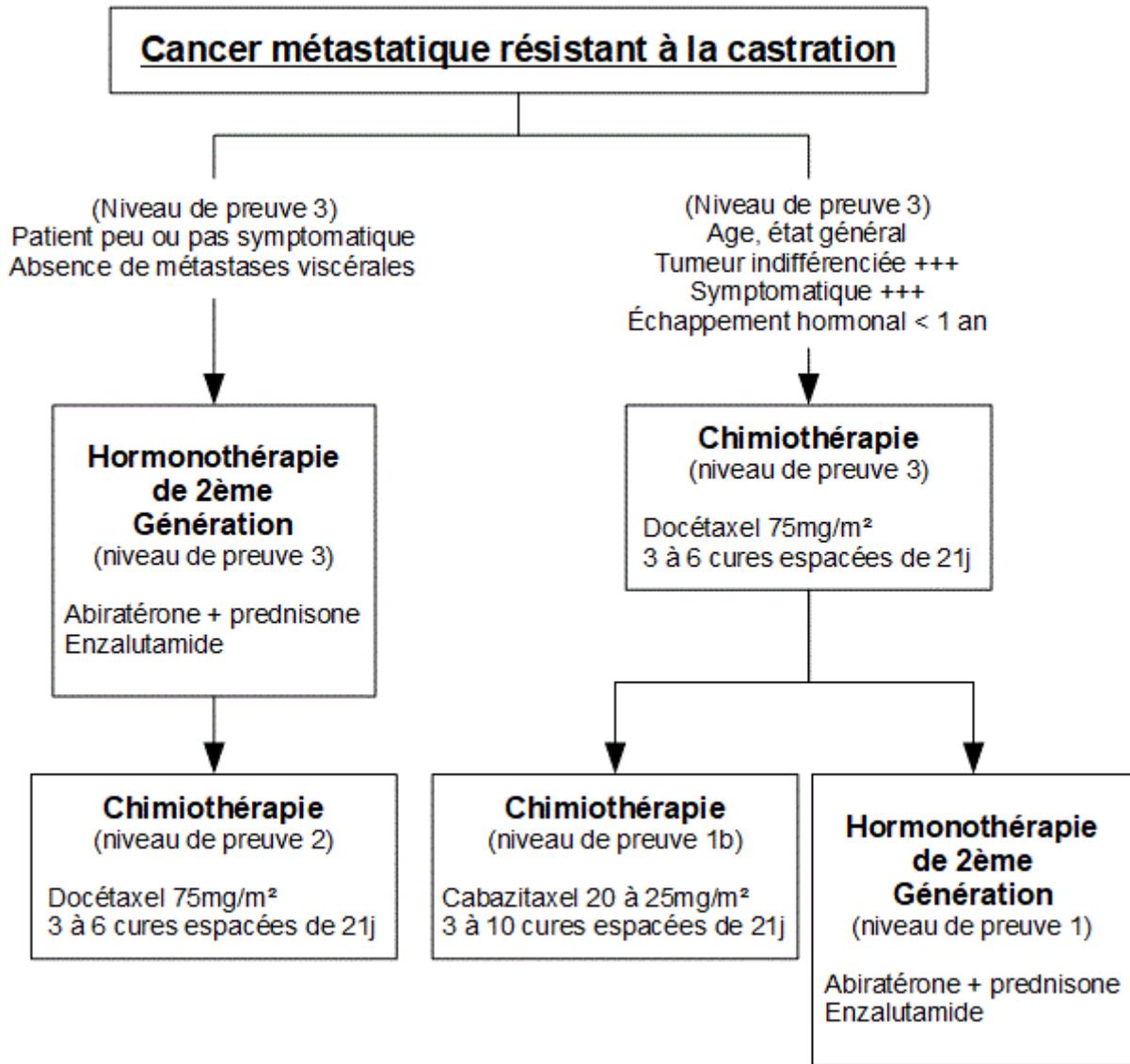


Illustration 16: Arbre décisionnel de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

1.6.3. Suivi post-traitement

Après traitement, l'efficacité de celui-ci doit être contrôlée. Le patient est donc suivi pendant plusieurs années afin de vérifier l'absence de toute récurrence ainsi que l'impact des effets secondaires. Ce suivi se fait sur les plans clinique et biologique.

1.6.3.1. Suivi clinique

Le suivi clinique consiste en un interrogatoire permettant de contrôler différentes fonctions chez le patient. L'état général du patient est évalué, sa fatigue, la présence éventuelle de douleurs ou encore l'impact psychologique qu'a pu avoir le traitement. Le statut urinaire est naturellement exploré à la recherche de dysurie ou d'une incontinence. Enfin, l'évaluation porte sur la fonction sexuelle du patient afin de surveiller l'évolution des troubles érectiles.

Le suivi par toucher rectal n'est pas systématique. En cas de prostatectomie radicale les anomalies ressenties au TR sont toujours marquées par un PSA élevé (47,48). Le suivi par dosage du PSA sérique est en revanche un élément important du suivi.

1.6.3.2. Suivi biologique

Le suivi biologique est donc opéré par dosage du PSA sérique afin de suivre l'évolution de son taux. On recherche notamment le PSA nadir permettant d'évaluer l'efficacité du traitement. Pour cela, un premier dosage du PSA sérique est recommandé dans les trois mois (13) suivant l'intervention. Dans le cas d'un taux de PSA ne diminuant pas suffisamment, un dosage de contrôle à trois mois est recommandé (13). La durée d'obtention du PSA nadir varie selon les traitements appliqués en première intention. Après une prostatectomie radicale, on attend un PSA sérique indétectable en 4 à 6 semaines. Le suivi du taux de PSA se fera alors tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans (13). En revanche, après une radiothérapie ou une curiethérapie, le PSA nadir peut n'être atteint qu'au bout de plusieurs années (13).

Dans le cadre d'une prise en charge par hormonothérapie, le suivi du PSA permet d'établir des groupes pronostiques au bout de 6 à 9 mois de suppression androgénique (13) :

Pronostic	Taux de PSA sérique
Favorable	< 0,2ng/mL
Intermédiaire	0,2ng/mL < taux < 0,4ng/mL
Défavorable	>0,4ng/mL

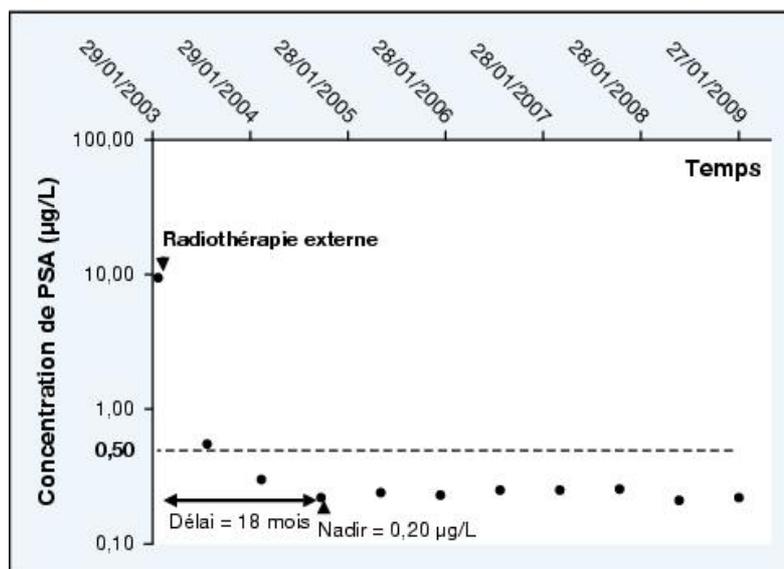


Illustration 17: Profil évolutif du PSA évocateur d'une radiothérapie externe efficace (125).

Le rythme des rendez-vous suivants varie ensuite entre trois et six mois selon la réponse thérapeutique. En cas de suspicion de non efficacité du traitement, un dosage de la testostérone sérique peut être envisagé.

Le suivi du taux de PSA permet donc d'évaluer l'efficacité du traitement appliqué. La détection d'anomalies au cours de ce suivi doit faire suspecter une éventuelle récurrence. On parle alors de récurrence biologique. Sa définition est spécifique à chaque type de traitement.

1.6.4. Récurrence et traitements de rattrapage

La récurrence peut-être détectée grâce au suivi biologique et clinique des patients. En clinique, certains symptômes comme par exemple l'apparition de douleurs osseuses, pourra évoquer une progression de la maladie. Dans l'exemple cité, on explorera la présence possible de métastases osseuses. Sur le plan biologique, la récurrence possède une définition différente selon le traitement appliqué.

1.6.4.1. Définition de la récurrence biologique

1.6.4.1.1. *Après prostatectomie radicale*

Le taux de PSA doit être indétectable. Sa persistance ou sa réapparition signent un échec biologique. Cependant, la présence de reliquat de tissu prostatique peut empêcher d'atteindre cet objectif. Il ne s'agit pas pour autant systématiquement

de tissu malin. On définit donc la récurrence après prostatectomie radicale par une augmentation du PSA supérieure à 0,2ng/mL après avoir été indétectable ou au moins inférieure à 0,1ng/mL (13). Plusieurs nomogrammes (cf. Annexes) permettent d'estimer le risque de récurrence biologique à 3, 5 voir 10 ans avant d'effectuer la prostatectomie radicale comme ceux mis au point par Stephenson (49), le CAPRA (50) ou encore par Kattan (49). Cette même évaluation est possible en post opératoire avec les nomogramme de Kattan (49) ou le CAPRA-S (51).

En cas de récurrence biologique, des nomogrammes de Stephenson (52) et de Kattan (52) permettent d'estimer la mortalité spécifique.

1.6.4.1.2. Après radiothérapie et curiethérapie

La récurrence biologique est définie par les critères de Phoenix, soit un PSA nadir + 2ng/mL. Il est cependant à noter, qu'il existe dans près d'un tiers des cas des effets rebonds apparaissant dans les 18 mois suivant le traitement. Ces rebonds sont en général constitués d'une augmentation du PSA comprise entre 0,6 et 0,8 ng/mL par rapport au PSA nadir, suivie d'une décroissance spontanée.

Les causes exactes de ces rebonds ne sont pas clairement élucidées. Certains facteurs semblent les favoriser comme l'association d'une hormonothérapie, des stades précoces T1-T2, un âge inférieur à 65 ans, un PSA initial ≥ 20 ng/mL ou encore un PSA nadir $> 0,2$ ng/mL (53). Cependant, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'occurrence de ces rebonds et la survie sans récurrence biologique des patients (53).

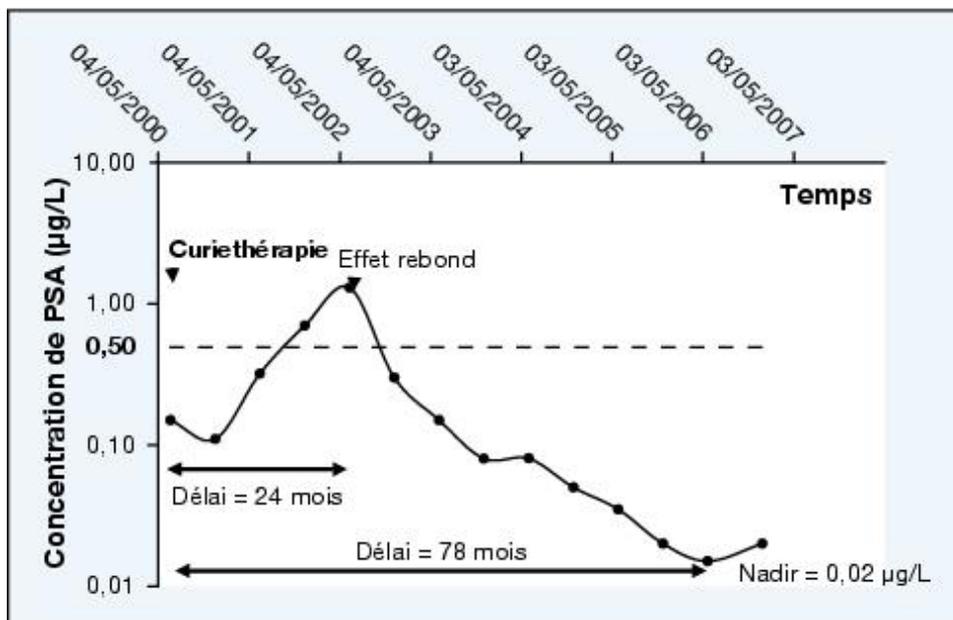


Illustration 18: Exemple d'effet rebond après curiethérapie (125)

1.6.4.1.3. *Au cours d'une hormonothérapie*

La récurrence correspond à la définition du cancer de la prostate résistant à la castration. Le taux sérique de testostérone doit être inférieur à 50ng/mL et être associé à un signe de progression biologique ou radiologique. Au niveau biologique, trois hausses du taux de PSA sérique à une semaine d'intervalle doivent être observées. Deux de ces hausses doivent être supérieures à 50 % du nadir pour des valeurs de PSA > à 2ng/mL (35). Le signe d'une progression radiologique correspond à la progression des lésions des tissus mous ou à l'apparition de deux nouveaux sites osseux (35).

1.6.4.1.4. *Type de récurrence*

Dans tous les cas de récurrence biologique, la détermination du PSADT et le délai observé avant la nouvelle augmentation du PSA sont deux données à valeur pronostique sur la survie et la reprise du traitement (13). Elles permettent notamment d'orienter le praticien sur le type de récurrence, à savoir locale ou métastatique. Un PSADT supérieur à 10 mois, un score de Gleason initial inférieur à 7 et un délai d'élévation du PSA supérieur à un an seront plutôt en faveur d'une récurrence locale. Dans les autres cas, on s'orientera vers une récurrence métastatique (13). Des examens complémentaires par imagerie peuvent alors aider à confirmer l'orientation diagnostique.

1.6.4.2. Imagerie de la récurrence

Dans le cas d'une suspicion de récurrence locale, une IRM pelvienne, ou prostatique si la prostate est encore présente, permettra de repérer le volume cible pour un traitement de rattrapage.

La suspicion de récurrence métastatique sera explorée par scintigraphie osseuse. Elle pourra être complétée par un TEP-TDM à la choline. Une solution alternative peut aussi être trouvée dans l'IRM corps entier (13).

1.6.5. Traitements de rattrapage

1.6.5.1. Récurrence locale

1.6.5.1.1. *Après prostatectomie radicale*

Une récurrence locale pourra faire l'objet d'une prise en charge par radiothérapie de rattrapage. Il s'agit généralement de tumeurs peu indifférenciées, avec un PSADT plutôt lent et pour lesquelles des marges positives ont été retrouvées sur la pièce

opérateur. Un bénéfice sur la survie sans rechute biologique à 5 ans est observé si le traitement est réalisé avant que le taux de PSA ne dépasse 1ng/mL (13).

1.6.5.1.2. Après radiothérapie ou curiethérapie

Une récurrence clairement documentée comme locale pourra recevoir des traitements à visée curative. Leur mise en place est conditionnée à la réalisation de biopsies prostatiques, au moins 2 ans après le traitement initial. Seule la chirurgie de ratissage bénéficie d'un bon recul, mais celle-ci est conditionnée par le statut de la tumeur et le délai de rechute (13). Un traitement par curiethérapie ou HIFU est parfois également envisageable.

1.6.5.2. Récurrence métastatique

La récurrence métastatique se caractérise par l'impossibilité de mettre en place un traitement curatif. Dans tous les cas, une hormonothérapie à visée palliative sera instaurée. Les modalités de traitement par hormonothérapie continue ou intermittente semblent avoir la même efficacité. On peut néanmoins trouver un bénéfice à l'hormonothérapie intermittente concernant la maîtrise de certains effets indésirables (13).

1.6.5.3. CPRC

En cas d'échec caractérisé sous hormonothérapie classique, les patients chimio-naïfs, peu symptomatiques et en bon état général pourront bénéficier d'une chimiothérapie par docétaxel ou d'un traitement par les nouvelles hormonothérapies. Ces nouvelles hormonothérapies seront la seule solution pour les patients dont l'état général ne permet pas d'envisager la chimiothérapie cytotoxique.

2. Hormonothérapie

2.1. Historique

L'hormonodépendance du cancer de la prostate a été mise en évidence par les travaux de Huggins et Hodges en 1941 (54). Cette découverte vaudra au Docteur Huggins le prix Nobel de médecine en 1966.

Ce travail s'est appuyé sur deux constats réalisés par leurs confrères au cours de travaux antérieurs. Le premier constat portait sur l'augmentation du taux sérique d'une phosphatase alcaline dans un contexte de pathologie osseuse et notamment dans celui des métastases osseuses dues au cancer de la prostate. Le second concernait une phosphatase acide dont la présence et l'activité avaient été mises en évidence dans les tissus prostatiques mais aussi dans le sérum de patients souffrant de cancer de la prostate disséminé. Il en avait été conclu que l'augmentation marquée du taux sérique de cette phosphatase acide permettait d'affirmer la présence de métastases osseuses.

L'étude portée par Huggins et Hodges a consisté à démontrer l'influence de la variation du taux d'androgène sur le taux sérique de la phosphatase acide. Pour cela, l'activité des phosphatases a été mesurée au sein du sérum d'individus répartis en trois groupes. Un groupe témoin de 40 personnes saines, un groupe de 21 patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate et un groupe de 47 patients diagnostiqués comme atteints du cancer de la prostate. Tous les patients du dernier groupe ont bénéficié d'une exploration radiographique du bassin. Des métastases osseuses ont été identifiées chez 25 d'entre eux.

Conformément aux conclusions des études précédentes, la mesure de l'activité des phosphatases alcaline et acide est apparue augmentée pour 19 des 25 patients atteints de tumeur métastatiques alors qu'elle était normale pour 16 des 20 patients atteints de tumeurs non métastatiques.

Un sous-groupe de 8 patients atteints de métastases osseuses et dont l'élévation des phosphatases acides était particulièrement marquée a été sélectionné pour

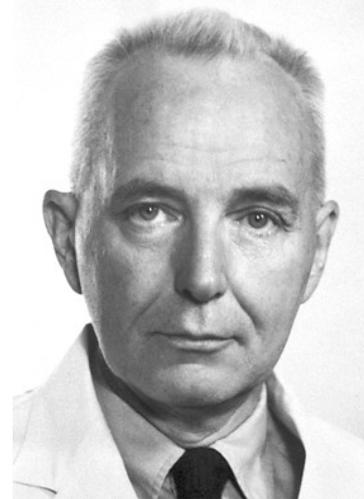


Illustration 19:

Charles B. Huggins

une étude plus approfondie. Cinq d'entre eux ont reçu une injection quotidienne de silbestrol ou de benzoate d'estradiol. Les trois autres ont reçu une injection quotidienne de testostérone. Finalement, ces huit patients ont subi une castration par orchidectomie bilatérale.

Les phosphatases alcalines et acides sériques ont été dosées chez ces patients trois fois par semaine, pendant plusieurs semaines. Il a été mis en évidence que les patients ayant reçu des injections d'œstrogènes voyaient le taux de leur phosphatase acide chuter jusqu'à une valeur normale, ou proche de la normale. Une chute identique à celle observée après orchidectomie. A l'inverse, les patients ayant reçu des injections de testostérone voyaient ce même taux augmenter. Ces résultats ont permis de mettre en évidence l'augmentation de l'activité du cancer de la prostate métastatique suite à la stimulation par les androgènes circulants et sa diminution lorsque ceux-ci sont supprimés.

La preuve de la dépendance aux androgènes du cancer de la prostate va donner naissance à une nouvelle option thérapeutique, l'hormonothérapie. Tout l'enjeu de ce nouveau mode de traitement sera de stopper la production des androgènes stimulant le cancer. Pour cela, il a fallu identifier la nature des androgènes à l'origine de cette stimulation ainsi que leurs voies de synthèses. Et enfin trouver les molécules à même de couper ces voies de synthèse.

2.2. Les androgènes

2.2.1. Généralités

Les androgènes sont les hormones stéroïdiennes sexuelles masculines. Ils ont en commun une structure chimique organisée autour d'un noyau androstane, composé de 19 atomes de carbone, obtenu à partir du cholestérol.

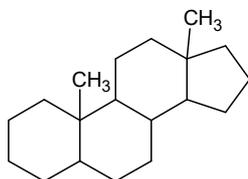


Illustration 20: Noyau androstane

Leur rôle physiologique réside en la différenciation, la maturation et le maintien d'un phénotype masculin normal. Ils servent donc à l'obtention et au maintien d'un tractus urogénital différencié et fonctionnel, des caractéristiques sexuelles se-

conduites comme la pilosité, ou encore au maintien de la fertilité. Ils jouent également un rôle dans la régulation de la masse osseuse, de la masse musculaire ou de l'érythropoïèse (55–57).

Ces hormones interagissent classiquement avec un récepteur nucléaire, le Récepteur des Androgènes (RA). La liaison à ce récepteur entraîne la transcription de certains gènes en fonction du tissu cible. On notera cependant qu'il existe également des voies d'action non génomiques (56).

On peut séparer les androgènes en deux catégories, les androgènes mineurs et les androgènes majeurs. Cette distinction se base sur l'importance de leur activité biologique. Les androgènes majeurs sont la testostérone et son dérivé, la 5-dihydrotestostérone (DHT). Les androgènes mineurs, comme la DHEA, possèdent une activité inférieure et sont des intermédiaires de synthèse de la testostérone. Leur interaction avec le RA est rendue plus difficile de par leur conformation chimique, les rendant de fait moins actifs.

2.2.2. Schéma général du métabolisme des androgènes

Chez l'individu mâle, la synthèse des androgènes se produit au niveau testiculaire et surrénalien sous contrôle hypothalamo-hypophysaire. Certains tissus cibles possèdent cependant l'arsenal enzymatique nécessaire à la conversion de certains androgènes mineurs en androgènes majeurs.

2.2.2.1. Synthèse testiculaire

Au niveau testiculaire, la synthèse des androgènes est assurée par les cellules de Leydig. Ces cellules sont situées autour des tubes séminifères. Au nombre de 500 millions vers l'âge de vingt ans, elles représentent 4 à 5 % du volume total de la glande. Elles sont responsables de la sécrétion de 95 % du principal androgène circulant, la testostérone, à raison de 5 à 7,5mg/24h (55,56). Cette synthèse est stimulée par la Luteinizing Hormone (LH), gonadotrophine synthétisée au niveau hypophysaire. La sécrétion de la LH par l'hypophyse est elle-même stimulée par la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) aussi désignée comme Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), produite par les cellules de l'hypothalamus sur un mode pulsatile. En retour, les androgènes produits par le testicule inhibent la sécrétion de la LH et de la LHRH.

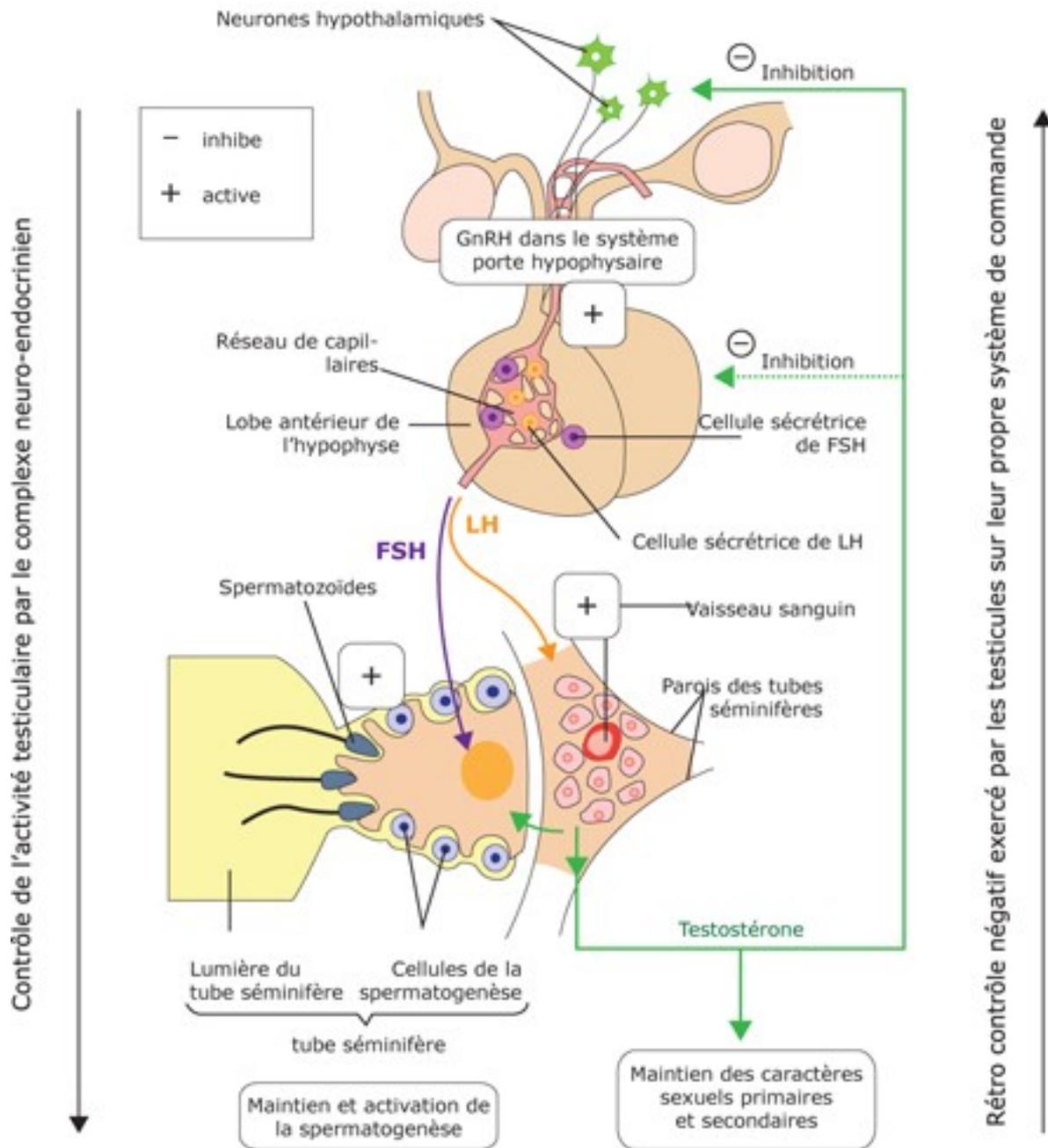


Illustration 21: Régulation de la synthèse testiculaire de testostérone (126)

2.2.2.2. Synthèse surrénalienne

Au niveau de la glande surrénale, les androgènes sont principalement synthétisés au niveau de la zone réticulée et, dans une moindre mesure, au niveau de la zone fasciculée. Les molécules secrétées sont des androgènes mineurs comme la DHEA et son sulfate ou encore l'androstènedione (58). Cette synthèse surrénalienne est soumise au même type de schéma de régulation que la synthèse testiculaire. L'hypothalamus synthétise la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) qui stimule la

sécrétion d'Adreno Corticotropine Hormone (ACTH) au niveau hypophysaire. L'ACTH stimule la production d'androgènes au niveau du cortex surrénalien qui inhibent en retour la sécrétion de CRH et d'ACTH.

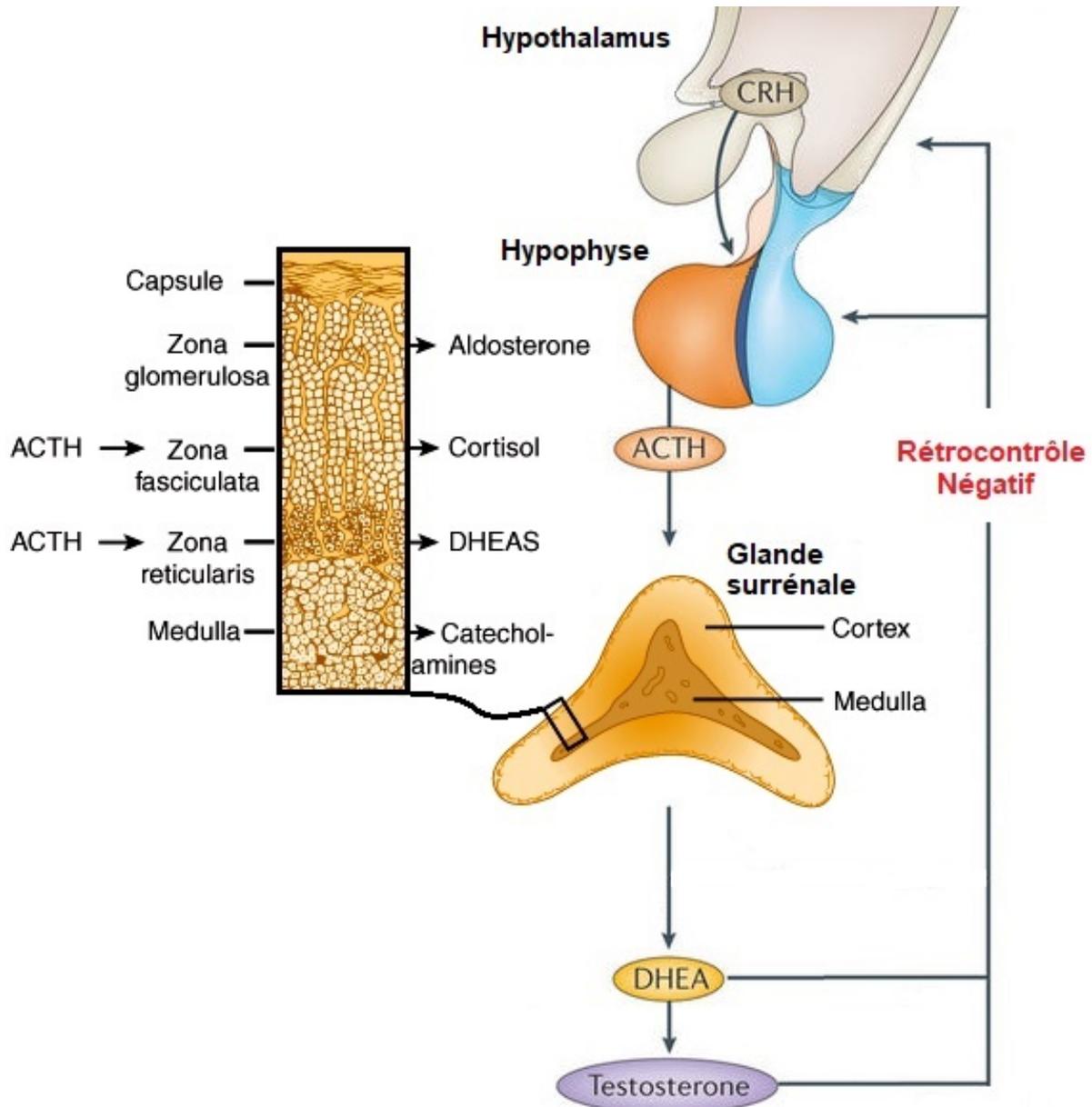


Illustration 22: Régulation de la synthèse surrénalienne d'androgènes

La testostérone peut interagir directement avec le RA, mais elle peut également être convertie, soit en DHT via la 5 α -réductase, soit en œstrogène via l'aromatase. La testostérone joue alors le rôle de pro-hormone, augmentant la palette de ses actions métaboliques.

Les androgènes synthétisés diffusent vers la circulation générale et sont captés par les tissus cibles où ils exercent leur action après d'éventuelles transforma-

tions. Enfin, le catabolisme est majoritairement assuré par le foie avec une élimination urinaire soit sous forme libre, soit après sulfo ou glucuronoconjugaison. Il existe cependant d'autres modes d'élimination plus marginaux comme l'élimination par la peau (55).

2.2.3. Voies de synthèse des androgènes

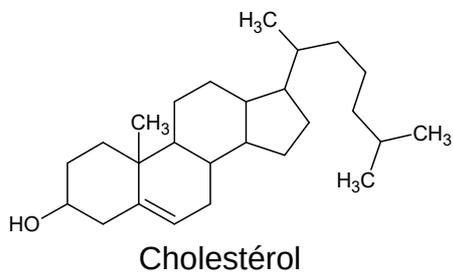
Le cholestérol nécessaire à la synthèse des androgènes provient majoritairement des LDL, des parois membranaires ainsi que du pool intracellulaire déjà présent. Dans la cellule, le cholestérol est dirigé vers les mitochondries afin de subir les premières étapes de la synthèse.

Une fois dans la mitochondrie, le cholestérol constitué de 27 atomes de carbone voit sa chaîne latérale coupée sous l'action du CYP11A1. La prégnénolone ainsi obtenue possède un squelette carboné de 21 atomes. Elle est dirigée vers le reticulum endoplasmique où elle va subir une cascade de réactions formant différents composés en C19 (55). Leurs transformations successives aboutissent à la production du principal androgène majeur, la testostérone (Illustration 12). Cette cascade de réactions met plusieurs enzymes en jeu et peut suivre deux voies, la voie $\Delta 4$ et la voie $\Delta 5$. Ces deux voies se distinguent par la position de la double liaison sur les dérivés au cours des réactions chimiques subies par les différents intermédiaires. Le CYP17 ayant une meilleure affinité pour la prégnénolone que pour la progestérone, la voie $\Delta 5$ est la voie suivie préférentiellement. Il existe cependant une différence entre les synthèses testiculaire et surrénale.

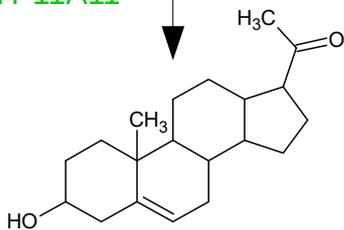
Au niveau testiculaire, l'arsenal enzymatique présent dans les cellules Leydig permet de suivre la voie de synthèse $\Delta 5$ jusqu'à la production de testostérone. La testostérone produite diffuse ensuite pour rejoindre la circulation générale. Environ 95 % de la testostérone circulante est d'origine testiculaire (55). Toutes les étapes de la synthèse n'ayant pas la même vitesse, une petite partie des intermédiaires de synthèse diffuse également vers la circulation générale, comme la DHEA.

Au niveau de la surrénale, l'absence de 3β -Hydroxy Stéroïde Déshydrogénase (3β -HSD) empêche la production d'androgènes d'aboutir à la testostérone. Celle-ci s'arrête donc à la DHEA, qui diffuse librement vers la circulation générale. On notera également la présence d'une enzyme possédant une activité sulfotransférase aboutissant à la production de sulfate de DHEA, lui aussi relargué dans la circulation générale.

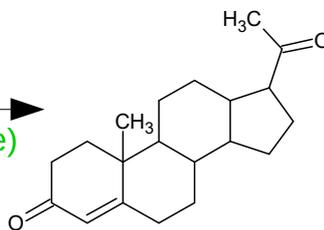
Une fois dans les tissus cibles, la testostérone pourra être utilisée telle qu'elle. Elle pourra également être convertie en DHT via la 5α -réductase, ou en œstrogènes via l'aromatase.



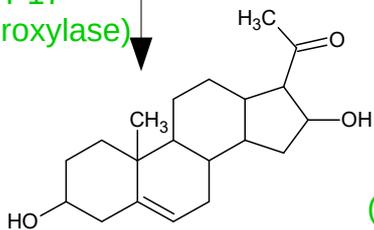
CYP11A11



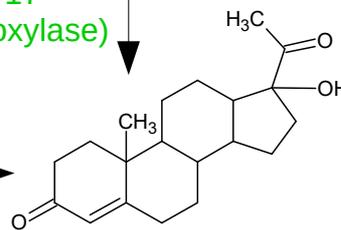
3 β HSD
($\Delta 4$, $\Delta 5$ isomérase)



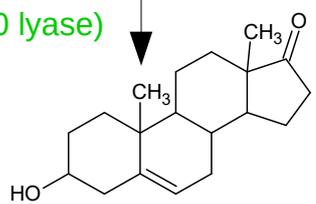
CYP17
(17-hydroxylase)



3 β HSD
($\Delta 4$, $\Delta 5$ isomérase)

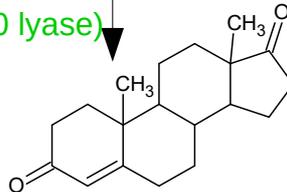


CYP17
(17-20 lyase)

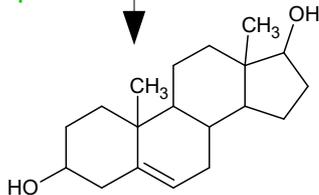


3 β HSD
($\Delta 4$, $\Delta 5$ isomérase)

CYP17
(17-20 lyase)

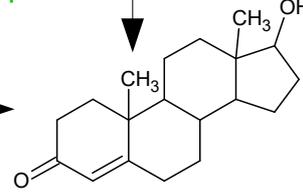


17 β HSD



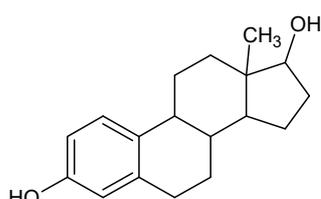
3 β HSD
($\Delta 4$, $\Delta 5$ isomérase)

17 β HSD



Molécules de la voie $\Delta 5$
Molécules de la voie $\Delta 4$
Enzyme (action)

Aromatase



5 α -réductase

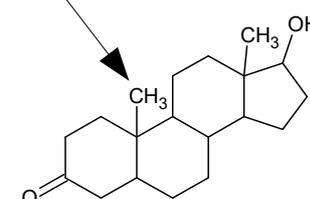


Illustration 23: Voies de synthèse des stéroïdes sexuels chez l'homme

2.2.4. Forme circulante des androgènes

Les androgènes sont présents sous deux formes dans la circulation générale, une forme libre et une forme liée. Étant hydrophobe, la forme libre est très minoritaire. Ainsi, pour la testostérone qui est le principal androgène circulant, seulement 1 à 3 % (59) se trouve sous cet état au niveau de la circulation générale (55). Cette forme libre est considérée comme la seule directement utilisable par les tissus périphériques et donc biologiquement active.

La forme liée se partage entre la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) et l'albumine. La SHBG peut lier la testostérone et la DHT ainsi que certains oestrogènes. La fraction liée à la SHBG est difficilement mobilisable. Elle ne peut donc pas être utilisée directement par les tissus, contrairement à la fraction liée à l'albumine (55). Cependant, bien que les androgènes liés à la SHBG ne soient pas disponibles pour l'utilisation tissulaire, il semblerait que le complexe formé entre l'androgène et sa protéine de transport soit capable d'interagir avec un récepteur membranaire dont le rôle physiologique n'a pas encore été éclairci (59,60). Pour la testostérone, on considère que 45 à 75 % circule lié à la SHBG pour 30 à 55 % lié à l'albumine. On a donc environ 50 à 55 % (55,59) de la testostérone totale qui n'est pas immédiatement disponible pour les tissus périphériques. La fraction liée constitue un pool de réserve permettant de prolonger la disponibilité en hormone circulante en évitant leur dégradation rapide (55).

2.2.5. Le récepteur des androgènes

2.2.5.1. Structure générale

Il s'agit d'un facteur de transcription dépendant d'un ligand appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires. C'est une protéine de 919 acides aminés codée par un gène unique situé sur le bras long du chromosome X.

Le RA est classiquement organisé autour de quatre domaines différents, à savoir un domaine de transactivation en NH₂ terminal suivi d'un domaine de liaison à l'ADN constitué de deux « doigts de zinc » impliqué pour le premier dans la liaison à l'ADN et dans la dimérisation du récepteur pour le second (61), puis un signal de localisation nucléaire, une région charnière et enfin un domaine de liaison du ligand en COOH terminal (Illustration 13).

On retrouve deux zones d'activation de la transcription, AF1 et AF2. AF1 est localisée en N terminal et ne nécessite pas de signal particulier pour entrer en action. AF2 est située en C terminal et son activation dépend de la liaison du ligand.(55,57)



Illustration 24: Schéma des principaux domaines fonctionnels du RA (127)

2.2.5.2. Site de liaison du ligand

Le site de liaison contient une poche hydrophobe suffisamment grande pour recevoir les androgènes dont le squelette carboné est assez rigide et plan. Cette liaison est stabilisée par liaison hydrogène grâce aux deux groupement hydrophiles placés aux deux extrémités des molécules de la famille des androgènes. Si on prend l'exemple de la DHT, la cétone en position 3 sur le cycle A forme une liaison hydrogène avec les acides aminés Q711 et R752. La fonction alcool en 17β sur le cycle D établit le même type d'interaction avec les acides aminés N705 et T877. Le squelette carboné interagit avec la chaîne principale de L704 et la chaîne latérale de L705 (62).

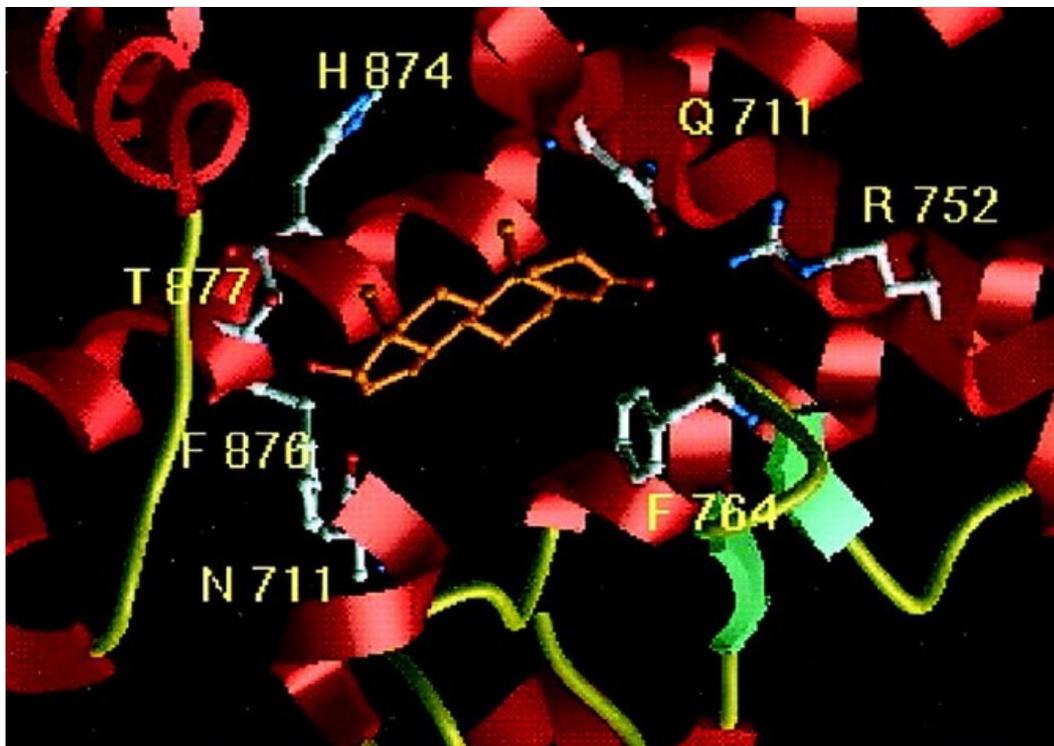


Illustration 25: DHT au sein du site de liaison du récepteur aux androgènes (128)

2.2.5.3. Conséquences de la liaison du ligand

Non stimulé par la liaison d'un androgène, le RA est retrouvé au niveau cytoplasmique, entouré d'un complexe de protéines de choc thermique interagissant avec le domaine de liaison du ligand (57). La liaison de l'androgène induit un changement de conformation provoquant la libération de ces protéines de choc thermique. Ce changement de conformation permet l'homodimérisation du RA. L'ensemble est transféré vers le noyau grâce au signal de localisation nucléaire. Il se fixe ensuite à l'Androgen Responsive Elements (ARE) et, par le recrutement de régulateurs de transcriptions, permet l'expression des gènes cibles.

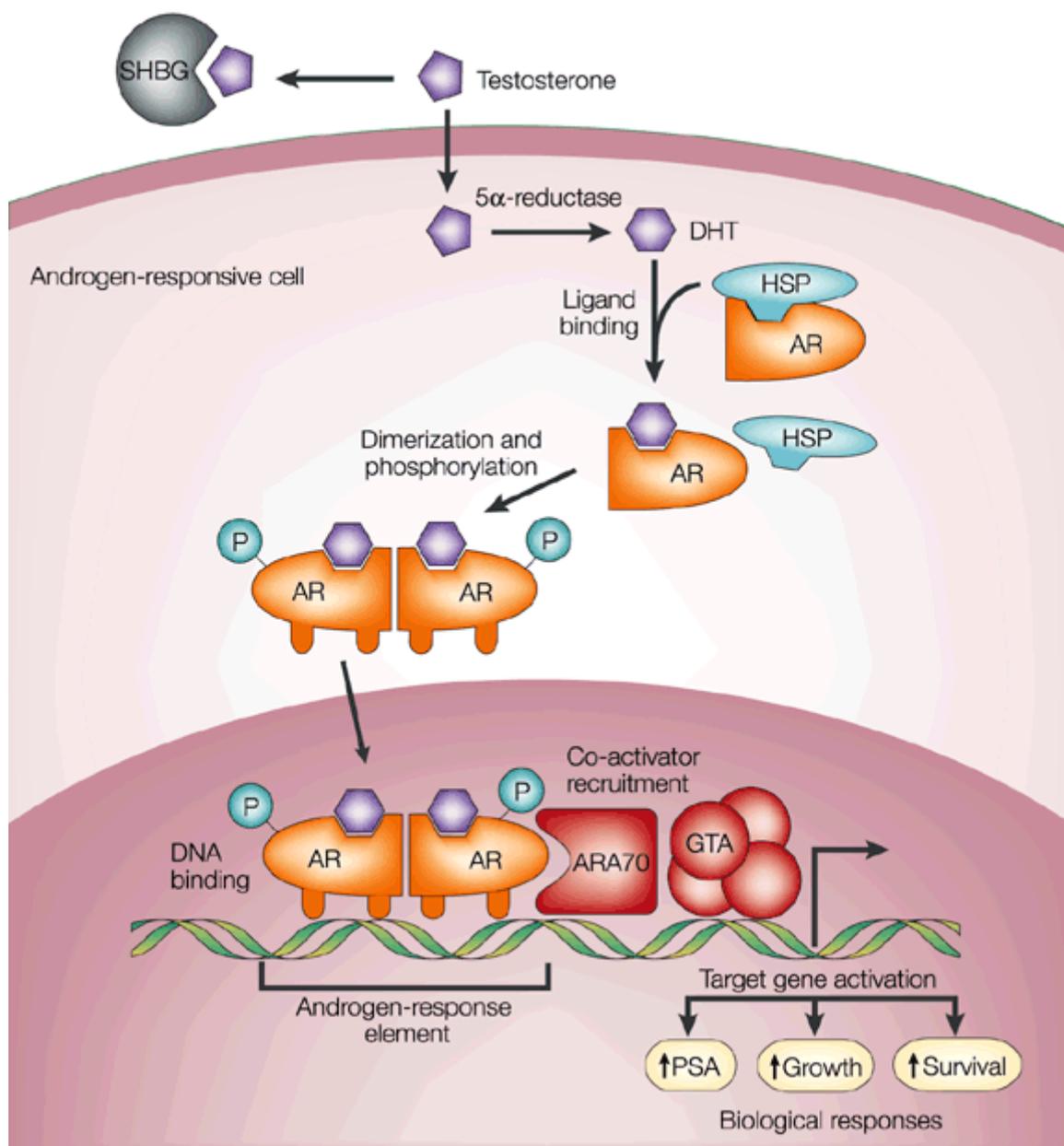


Illustration 26: Mécanismes moléculaires de l'interaction RA/androgène (119).

Cependant, ce type d'action génomique ne suffit pas à expliquer certaines actions rapides de la testostérone, dont le délai d'action est de l'ordre de la minute ou de la seconde. Ces laps de temps étant incompatibles avec la durée de production de protéines, d'autres modes d'actions ont été recherchés ces dernières années.

2.2.6. Action non classique des androgènes

Il a été constaté qu'il existait des actions induites par la présence de testostérone, dont la rapidité était incompatible avec une action génomique (63). Encore en cours d'étude, plusieurs voies ont été mises en évidence. Ces effets auraient lieu par l'intermédiaire de récepteurs membranaires couplés aux protéines G ou via la voie des MAPK (63). Quelle que soit la voie d'activation observée, la conséquence est une augmentation du calcium intracellulaire. Ces actions ont été observées à différents niveaux, comme sur les cellules de Sertoli, les cellules des muscles squelettiques, celles du système cardiovasculaire ou encore celles du système immunitaire (63).

2.2.7. Conséquences de la privation androgénique

Le but de l'hormonothérapie est donc de priver la tumeur de ses apports en androgènes. Tous les traitements développés ont pour objectif d'empêcher la production de testostérone en coupant à différents niveaux la chaîne de production des androgènes que nous venons de décrire. Si cette action présente une efficacité contre la croissance tumorale, elle impacte également de nombreux autres mécanismes physiologiques, créant un faisceau d'effets indésirables commun à tous les traitements avec une intensité variable. Ces effets indésirables peuvent être classés en deux familles, selon qu'ils apparaissent au début de la privation androgénique, ou au contraire, après une période prolongée.

2.2.7.1. Effets précoces

2.2.7.1.1. *Bouffées de chaleurs*

Elles surviennent chez 50 à 80 % des patients. Elles sont dues à une instabilité vasomotrice à l'origine d'une vasodilatation périphérique. Le patient ressent une sensation de chaleur au niveau de la face et du tronc, accompagnée de rougeurs et de sueurs. Ce phénomène peut apparaître plusieurs fois par jours et jusqu'à 20 ou 30 épisodes dans les cas les plus sévères. L'impact sur la qualité de vie est naturellement très important. Une prise en charge par progestatif comme l'acétate de cyproterone ANDROCUR® ou l'acétate de mégésterol MEGACE®, soulage environ 80 %

des patients (64). Le traitement par inhibiteur sélectif de la sérotonine semble être également efficace (64).

2.2.7.1.2. Troubles sexuels

Quasi systématiques, ils se manifestent par une diminution de la libido associée à des troubles de l'érection. Ces troubles peuvent s'étaler d'une diminution de la fréquence et de la qualité des érections jusqu'à l'impuissance. Une diminution du volume testiculaire peut également être constatée.

En fonction du retentissement sur la qualité de vie du patient, il pourra être proposé la mise en place de traitement. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 semblent avoir une efficacité modérée. L'injection intracaverneuse de prostaglandines pourra être nécessaire (64,65). Enfin, si cela est rendu possible par la progression de la maladie, un blocage androgénique intermittent pourra permettre au patient de retrouver des fenêtres sans traitement pouvant lui permettre de retrouver une activité sexuelle normale.

2.2.7.1.3. Gynécomastie

L'apparition d'une gynécomastie peut être gênante à deux niveaux pour le patient. Tout d'abord sur un plan esthétique et son éventuel retentissement sur la qualité de vie. Enfin, cette modification physique peut être accompagnée de douleurs.

En cas de retentissement majeur sur la qualité de vie, un traitement par tamoxifène pourra être envisagé. De très rares cas réfractaires pourront être pris en charge chirurgicalement (64).

2.2.7.1.4. Anémie

L'anémie est fréquemment rencontrée avec certains traitements, entraînant une fatigue importante. Elle pourra être corrigée par transfusion de culots globulaires ou l'utilisation d'érythropoïétine recombinante (64). Un bilan avec numération de formule sanguine est donc à prévoir avant instauration du traitement ainsi que pendant son suivi.

2.2.7.2. Effets tardifs

2.2.7.2.1. Ostéopénie

Chez les patients recevant une hormonothérapie, la perte de densité osseuse est estimée entre 5 et 10 fois supérieure à celle observée chez les patients n'en recevant pas (64). Elle entraîne une augmentation du risque de fracture de 45 %. Ce risque peut être évalué chez le patient grâce au questionnaire Fracture Risk Asses-

ment Tool (FRAX) et complété d'une ostéodensitométrie ainsi que d'un dosage sanguin de la vitamine D (34). La mise en place d'un traitement par biphosphonate sera discutée si besoin en association avec le rhumatologue.

A titre préventif, on recommandera au patient de pratiquer une activité physique régulière, l'arrêt du tabagisme et une consommation réduite en café et alcool (66). Une supplémentation calcique comprise entre 1200 et 1500mg/j associée à une prise de vitamine D entre 400 et 800UI/j est également recommandée.

2.2.7.2.2. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants :

- Obésité abdominale (IMC > 30kg/m² ou tour de taille > 94cm)
- Hypertension artérielle déjà traitée ou pression artérielle systolique > 130mmHg,
- Triglycérides supérieurs à 150mg/dl,
- HDL-cholestérol inférieur à 140mg/dl,
- Glycémie à jeun supérieur à 1g/l.

On constate généralement chez ces patients l'apparition d'une résistance à l'insuline, une prise de poids d'environ 8 % associée à une perte musculaire (64). Le retentissement sur la qualité de vie peut être important, avec souvent une fatigue associée.

Il est donc important de rappeler au patient d'être vigilant sur son régime alimentaire, en veillant à conserver une alimentation équilibrée, ainsi que l'importance de conserver une activité physique adaptée. L'augmentation du risque cardiovasculaire sous-tendue par une cholestérolémie déséquilibrée pourra être pris en charge par la prescription d'un traitement par statine.

2.2.7.2.3. Troubles de l'humeur

Le risque de troubles de type dépression semble augmenté chez les patients traités par hormonothérapie. Une vigilance toute particulière sera donc nécessaire. La prise en charge de ces troubles pourra nécessiter la mise en place d'un accompagnement adapté.

2.3. Traitements

De nombreux traitements ont été développés et utilisés depuis 70 ans afin de faire chuter le taux d'androgène chez les patients atteints de cancer de la prostate à

un stade avancé. Nous verrons ce qui a amené à leur utilisation, leurs mécanismes d'action, leurs effets indésirables et leurs places dans la prise en charge actuelle.

Parmi tous les traitements disponibles aujourd'hui, le premier qui fut mis en place est également le plus évident pour faire chuter rapidement la production de testostérone. Il s'agit de la castration chirurgicale.

2.3.1. Castration chirurgicale

La castration chirurgicale fut le premier traitement appliqué. Bien que beaucoup moins utilisé aujourd'hui, cette opération reste encore d'actualité. C'est également le traitement qui sert de référence pour l'évaluation de l'efficacité des nouvelles molécules sur la chute de la testostéronémie. Le principe en est assez évident, l'ablation testiculaire privant de fait l'organisme de plus de 95 % de sa production en testostérone. L'opération peut être effectuée de trois façons différentes.

2.3.1.1. L'orchidectomie

L'orchidectomie consiste à retirer l'ensemble testicule-épididyme. Les bourses sont donc vides suite à l'intervention. On notera la possibilité de pose de prothèses en silicone afin de corriger la perte de volume testiculaire et donc d'atténuer la dimension traumatisante de l'acte.

2.3.1.2. La pulpectomie

La pulpectomie consiste à laisser en place l'enveloppe du testicule, l'albuginée, après avoir enlevé la pulpe. On conserve ainsi un volume rendant l'acte moins traumatisant. Il existe cependant un petit risque que des résidus de pulpe continuent à sécréter de la testostérone, rendant l'opération moins efficace qu'attendu.

2.3.1.3. L'orchidectomie sous épидидymaire

L'orchidectomie sous épидидymaire, consiste à retirer uniquement le testicule en laissant l'épididyme en place afin de conserver un volume en bout de cordon tout en annulant le risque de laisser des cellules de Leydig en place.

La castration chirurgicale a encore toute sa place dans la prise en charge actuelle. Cependant, la dimension définitive de l'acte, son côté traumatisant ainsi que l'existence d'alternatives médicamenteuses détournent souvent le patient de cette solution.

En parallèle de la prise en charge chirurgicale s'est développé un premier traitement médicamenteux, la prise en charge par œstrogènes.

2.3.2. Les œstrogènes

2.3.2.1. Historique

Leur efficacité a été mise en évidence dès les travaux de Huggins et Hodges en 1941 (54). Ces travaux ont été complétés par de nombreux essais, mais on peut citer en particulier ceux du Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) qui suivront de nombreux patients dès le début des années 1960. Les différentes études réalisées (67–69) confirmeront l'efficacité du traitement sur la régression du cancer de la prostate mais mettront également en évidence dans les années 1970 une importante surmortalité liée à des événements cardiovasculaires. Plusieurs essais portent alors sur la recherche de la dose en diéthylsilbestrol (DES) permettant d'obtenir la meilleure balance bénéfique/risque. La dose historique, utilisée depuis les essais de Huggins et Hodges, était de 5mg en une prise quotidienne. Les doses de 0,2mg, 1mg et 3mg sont alors évaluées. A 0,2mg, le traitement s'avère inefficace. Si une certaine efficacité est constatée sur le cancer à la dose de 1mg (70), les taux sériques de testostérone restent significativement supérieurs à ceux obtenus lors d'une castration chirurgicale. Ces taux sont en revanche atteints avec une posologie de 3mg. La dose de 3mg par jour répartie en 3 prises de 1mg s'est donc imposée comme la plus adaptée. Cette diminution de posologie ne fait malheureusement pas disparaître l'augmentation du risque cardiovasculaire. Si l'association d'un traitement par warfarine n'a pas montré de bénéfice (71), l'aspirine à faible dose, autour de 100mg, semble améliorer nettement cet aspect du traitement (72). Les œstrogènes seront cependant relégués en deuxième ligne de traitement par l'apparition des agonistes de la LHRH au début des années 1980.

2.3.2.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact du DES dans la prise en charge du cancer de la prostate n'est pas encore totalement connu. Plusieurs hypothèses ont été explorées et ont permis d'identifier deux modes d'action principaux. Ces deux modes d'action sont indépendants d'une interaction avec le récepteur aux œstrogènes (73) .

2.3.2.2.1. Inhibition de la sécrétion de LHRH

Cette action s'explique classiquement par le rétrocontrôle négatif exercé par le diéthylsilbestrol sur l'hypothalamus. En effet, au même titre que les œstrogènes synthétisés *in vivo*, l'augmentation des concentrations en DES circulant provoque une baisse de sécrétion de la LHRH. On obtient ainsi des taux de testostérone circulante correspondant à ceux obtenus par castration chirurgicale (74).

2.3.2.2.2. *Cytotoxicité directe sur les cellules cancéreuses*

Plusieurs études ont mis en évidence in vitro une cytotoxicité directe du DES sur des lignées de cellules de cancer de la prostate (73–75). Cette cytotoxicité s'exerce même au stade de CPRC. Le mécanisme exact de cette cytotoxicité n'est pas encore élucidé. Plusieurs indices ont été relevés, comme l'inhibition de l'activité des télomérases (76), l'induction d'un stress oxydatif ayant pour conséquence des atteintes de l'ADN et l'induction de l'apoptose (75,77). L'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose (73) pourrait avoir comme médiateur l'IGFBP-6 dans les cellules du CPRC (74).

2.3.2.3. Effets indésirables

Le principal effet indésirable du traitement par DES est la très forte augmentation du risque cardiovasculaire. A la dose originelle de 5mg par jour, le risque de décès par un événement thrombo-embolique était plus important d'environ 35% en comparaison aux patients ayant reçu un placebo (68). A la dose de 1mg, l'augmentation du risque de décès par événement thromboembolique est encore de 10 %.

Cette augmentation du risque est due au fait que le DES provoque une diminution du taux de protéine S dont le rôle de contrôle de la coagulation est bien connu. Cette diminution atteint quasiment les niveaux observés chez les patients souffrant d'un déficit congénital en protéine S (78).

Les événements le plus fréquemment observés chez ces patients sont les infarctus du myocarde, les embolies pulmonaires, les AVC et les thromboses veineuses profondes (68). Cependant, un traitement par acide acétyl-salicylique à la dose quotidienne de 100mg semble diminuer efficacement le nombre d'événements thromboembolique (72).

On retrouvera également les effets indésirables dus à la privation androgénique avec la possible prise de poids, l'apparition d'œdèmes, d'une gynécomastie ou le risque d'impuissance.

2.3.2.4. Place dans la prise en charge actuelle

Le DES ne constitue plus une prise en charge de première ligne depuis plus de 30 ans et l'apparition des agonistes de LHRH, qui feront l'objet du paragraphe suivant. Cependant, ce traitement reste efficace chez les patients dont le cancer échappe aux hormonothérapies de première ligne. Ainsi, chez ces patients en échappement thérapeutique il a été mis en évidence une diminution du PSA chez 66 % des patients traités pour une durée médiane de 7,5 mois (72). De plus, si on se réfère uniquement à l'amélioration symptomatique des patients, ce taux monte à 83 % pendant 6 mois (79).

Cependant, l'arrivée de nouveaux traitements du CPRC et la toxicité cardiovasculaire associée au traitement ont relégué le DES à un rôle de traitement de sauvetage et de prise en charge des douleurs osseuses, pour des patients ne pouvant pas bénéficier d'une chimiothérapie cytotoxique (80).

Les premiers traitements à avoir supplanté le DES en première ligne furent les agonistes de LHRH à l'aube des années 1980.

2.3.3. Agonistes de LHRH

2.3.3.1. Historique

En 1971, Roger Guillemin et Andrew V. Shally découvrent la structure de la LHRH, aussi appelée. La caractérisation de cette protéine de dix acides aminés leur vaudra le prix Nobel de médecine en 1977.

Depuis, deux autres isoformes de la LHRH ont été découvertes dans le règne animal. La LHRH-II est présente chez l'homme mais le gène codant pour son récepteur spécifique possède un codon stop prématuré suggérant l'absence de ce récepteur fonctionnel chez l'homme.(81). La LHRH-III a été isolée chez la lamproie marine. Sa présence chez l'homme n'a pas été mise en évidence.

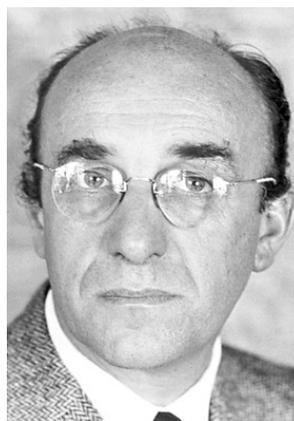


Illustration 28:

Roger Guillemin



Illustration 27:

Andrew V. Shally

LHRH	Glp-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
LHRH-II	Glp-His-Trp-Ser-His-Gly-Trp-Tyr-Pro-Gly-NH ₂
LHRH-III	Glp-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH ₂

Glp: acide pyroglutamique.

Séquences en acides aminés des isoformes de LHRH (81).

La découverte du médiateur de la stimulation gonadique donna lieu à d'intenses recherches dans l'optique de traiter l'infertilité, tant masculine que féminine. Sont ainsi obtenues des molécules, agonistes de la LHRH, dont l'activité est plu-

siieurs centaines de fois supérieure à celle de la LHRH. Plusieurs essais de traitement de l'infertilité sont tentés entre 1971 et 1976, mais les résultats ne sont pas ceux attendus (82). Est ainsi faite, d'abord chez le rat en 1977 (83) puis chez l'homme en 1980 (84), la constatation que l'administration chronique d'agonistes de LHRH non seulement ne corrige pas l'infertilité, mais inhibe la stéroïdogénèse testiculaire . La première application au cancer de la prostate voit le jour dès 1982 (85).

2.3.3.2. Action physiologique de la LHRH

La LHRH est synthétisée au sein de certains neurones hypothalamiques et relarguée dans la circulation porte hypophysaire sur un mode pulsatile. Elle rejoint alors la partie antérieure de la glande pituitaire, où elle se lie au niveau des cellules gonadotropes pituitaires via un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à une protéine Gq (86). La liaison à ce récepteur entraîne l'activation de la phospholipase C dont l'action produit des seconds messagers dérivés de lipides provoquant la mobilisation du pool intracellulaire de Ca^{2+} et l'activation de protéines kinase C. La combinaison avec d'autres cofacteurs permet l'activation de la transcription des gènes codant pour la LH et la FSH, aboutissant donc à la synthèse puis au relargage de ces molécules dans la circulation générale. LH et FSH peuvent alors jouer leurs rôles respectifs au niveau testiculaire en stimulant la production de testostérone et la spermatogénèse.

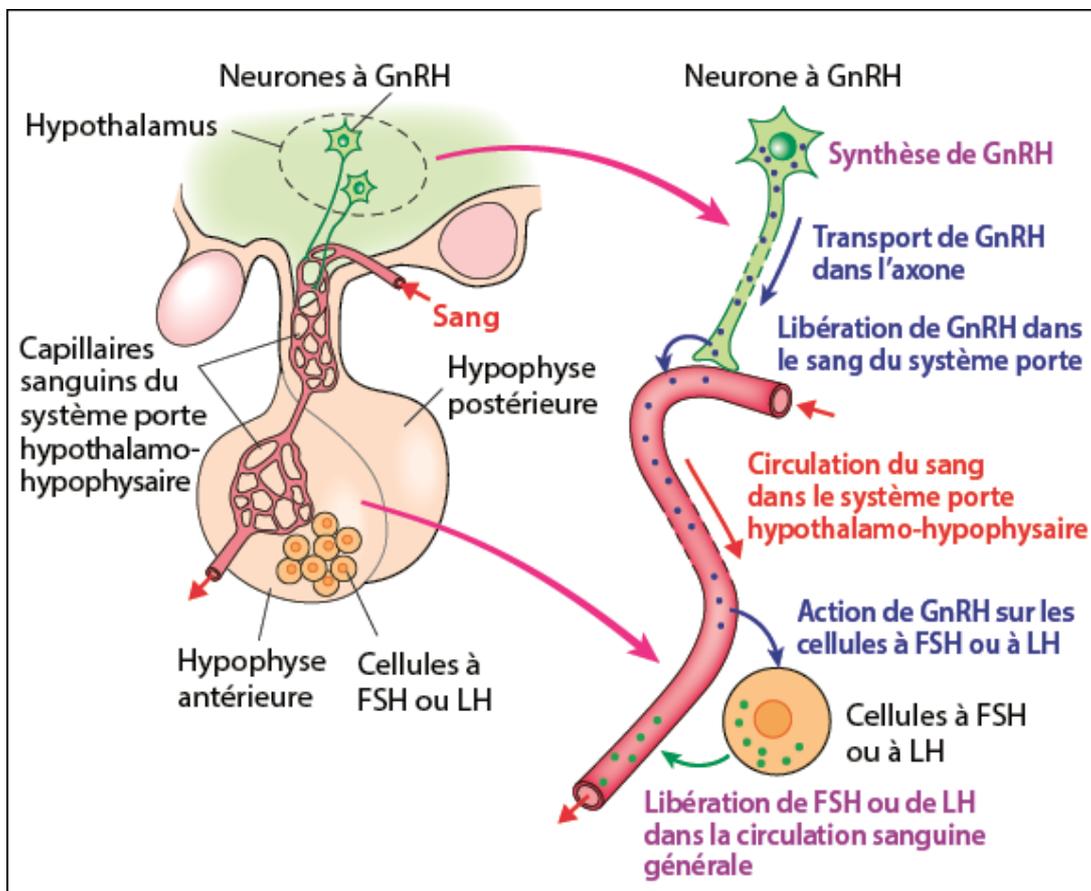


Illustration 29: Sécrétion et action de la LHRH (129)

2.3.3.3. Agonistes de la LHRH

Le principe du traitement par agoniste de la LHRH consiste à couper toute sécrétion de LH et donc à obtenir une castration en privant l'organisme de 95 % de sa production en testostérone.

2.3.3.3.1. *Structure et molécules utilisées*

Les agonistes de la LHRH ont été obtenus en apportant quelques modifications à la structure de la molécule originale. On distingue trois parties principales dans la construction de ces molécules (81) :

- **Les cinq premiers acides aminés** sont conservés car porteurs de l'activité biologique.
- **Le remplacement du Gly en position 6 par un D-aminoacide** permet l'augmentation de la demi-vie sanguine en préservant la molécule d'une dégradation très rapide par les peptidases.
- **La substitution du Gly amide en position 10 par divers résidus éthylamide** permet d'augmenter l'affinité pour le récepteur de la LHRH.

Ces trois caractéristiques sont retrouvées sur les 3 molécules utilisées en France :

Goséréline	Glp-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-AzaGly-NH₂
Triptoréline	Glp-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂
Leuproréline	Glp-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt

2.3.3.3.2. *Mécanisme d'action*

Le mécanisme exact n'est pas encore élucidé. Il a cependant été observé une augmentation importante des taux de LH et FSH à l'administration de l'agoniste, suivie d'une chute lente mais importante de ces mêmes taux dans les mois suivants, permettant d'atteindre une testostéronémie conforme à une castration.

L'hypothèse communément admise pour expliquer cette chute est celle d'une désensibilisation du récepteur à la LHRH. Cette désensibilisation serait induite par la perte de la pulsatilité, obtenue par l'administration continue de l'agoniste (81). Ce type de désensibilisation est un mécanisme classiquement retrouvé dans toute la famille des récepteurs couplés à une protéine G (87).

Cependant, cette hypothèse semble être infirmée par la structure même du récepteur à la LHRH de type I. En effet, un récepteur couplé à une protéine G possède habituellement une structure en COOH terminal qui, une fois phosphorylée, empêche la fixation de la protéine G, provoquant la désensibilisation du récepteur. De plus, la

phosphorylation facilite la fixation de beta-arrestin qui véhicule le signal nécessaire à l'internalisation du récepteur en vue de son recyclage vers la membrane cellulaire (87,88). Le récepteur humain à la LHRH de type I n'est pas pourvu de cette structure en COOH terminal, bien que l'effet observé corresponde à ce type de régulation. On serait donc en présence d'un mécanisme post-récepteur particulier induit par la LHRH. La régulation négative pourrait porter entre autre sur l'expression des récepteurs à l'IP3, impliqué dans la transduction du signal (87).

Le mécanisme est d'autant plus délicat à établir que cette structure particulière du récepteur humain rend la comparaison directe avec les modèles animaux caduque.

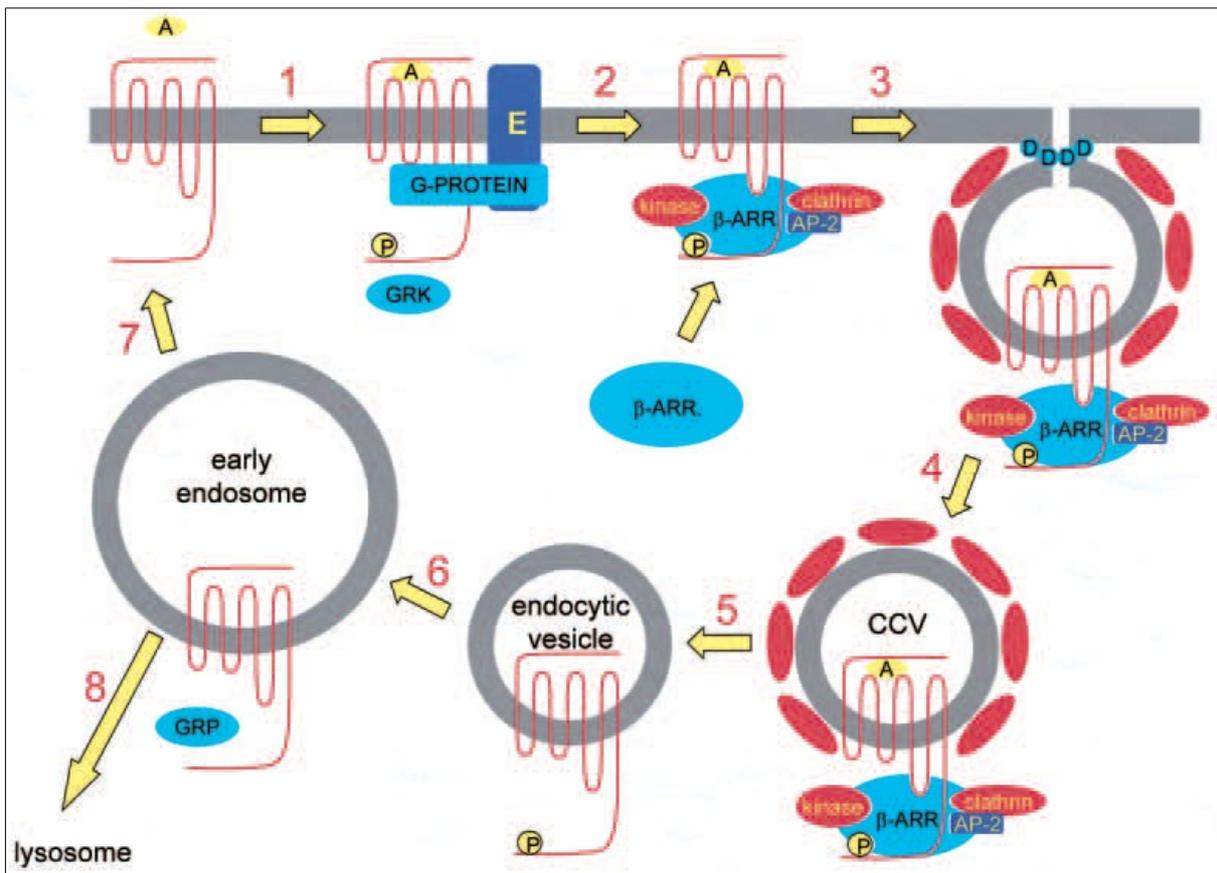


Illustration 30: Mécanisme général d'internalisation d'un récepteur couplé à une protéine G (87)

2.3.3.3. Effets indésirables

Si ce type de traitement est très efficace pour l'obtention d'une testostéronémie conforme à la castration, il s'accompagne d'effets indésirables assez nombreux, en particulier en cas d'usage à long terme. En plus des effets indésirables classiques dus à la suppression androgénique, on retrouve deux types d'effets indésirables plus spécifiques.

2.3.3.3.1. Effet flare-up

Le principal effet indésirable de cette classe est due à la nature agoniste de ces molécules. En effet, à cause d'une désensibilisation du récepteur relativement lente, l'administration du traitement provoque dans un premier temps l'augmentation du taux de LH et donc de celui de testostérone. Cet effet « flare up » dure environ une semaine, le seuil de castration visé étant obtenu en 2 à 4 semaines (35). De plus, il peut exister en cours de traitement des microaugmentations du taux de LH et donc de testostérone après l'administration répétée du traitement (81).

Cette particularité présente un risque tout particulier dans les tumeurs à un stade métastatique avancé. En effet, l'exacerbation de la tumeur par l'augmentation primaire de la testostéronémie peut dans ce cas provoquer des compressions médullaires ou encore des obstructions du tractus urinaire (81). L'effet flare-up est systématiquement combattu par l'administration concomitante d'anti-androgènes jusqu'à la désensibilisation des récepteurs de la LHRH. Ces traitements feront l'objet de la partie suivante. Cependant, en cas de risque trop prononcé d'effet indésirable, on préférera l'administration d'un antagoniste, dépourvu d'effet flare up (35).

2.3.3.3.2. Augmentation du risque cardiovasculaire

La modification du bilan lipidique classiquement observée semble être ici associée à une augmentation notable du risque d'infarctus du myocarde ainsi que celui de l'apparition d'une insuffisance cardiaque (81,89).

2.3.3.3.4. *Place dans la prise en charge actuelle*

Les agonistes de la LHRH ont démontré une efficacité identique à la castration chirurgicale et font partie de la première ligne des traitements hormonaux. Toutes les molécules disponibles sont administrées sous forme parentérale sous-cutanée ou intramusculaire. La libération peut être immédiate ou prolongée sur une durée de 1, 3 ou 6 mois. La castration n'étant atteinte qu'au bout de 2 à 4 semaines, le premier contrôle de testostéronémie se fera à un mois.

Le choix de la molécule utilisée pourra être guidé par sa voie d'administration, le degré de complexité de sa mise en œuvre, son coût et naturellement les habitudes et l'expérience de l'équipe médicale.

Formes à libération prolongée sur 1 mois				
<i>Molécule</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Dosage</i>	<i>Posologie</i>	<i>Coût unitaire*</i>
Goséréline	ZOLADEX®	3,6mg	1 implant SC	113,79 €
Leuproréline	ENANTONE®	3,75mg	1 injection SC ou IM	113,79 €
	ELIGARD®	7,5mg	1 injection SC	115,62 €
Triptoréline	GONAPEPTYL®	3,75mg/1mL	1 injection SC ou IM	113,79 €
	DECAPEPTYL®	3mg/2mL	1 injection IM	118,37 €

Formes à libération prolongée sur 3 mois				
<i>Molécule</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Dosage</i>	<i>Posologie</i>	<i>Coût unitaire*</i>
Goséréline	ZOLADEX®	10,8mg	1 implant SC	330,36 €
Leuproréline	ENANTONE®	11,25mg	1 injection SC ou IM	330,36 €
	ELIGARD®	22,5mg	1 injection SC	326,09 €
Triptoréline	DECAPEPTYL®	11,25mg	1 injection IM	338,89 €

Formes à libération prolongée sur 6 mois				
<i>Molécule</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Dosage</i>	<i>Posologie</i>	<i>Coût unitaire*</i>
Leuproréline	ENANTONE®	30mg	1 injection SC	652,57 €
	ELIGARD®	45mg	1 injection SC	614,54 €
Triptoréline	DECAPEPTYL®	22,5mg	1 injection IM	655,46 €

Illustration 31: Posologie, mode d'administration et coût des agonistes de la LHRH disponibles en France au 31 mai 2017

La complexité de mise en œuvre peut être importante pour des modes d'administration apparemment classiques. L'exemple est particulièrement frappant si on considère la spécialité ELIGARD®. En effet ce produit nécessite une reconstitution particulièrement complexe au moyen des deux seringues fournies, l'une contenant le solvant et l'autre le produit. Les deux seringues doivent être montées ensemble avant de faire effectuer une trentaine d'allers-retours à leur contenant afin d'en assurer le mélange. La procédure complète (Annexe 1) de reconstitution jusqu'à l'administration retrouvée dans la notice est composée de pas moins de 13 étapes, plus 2 étapes pour la sécurisation de l'aiguille après injection. De plus, une fois reconstitué, la viscosité du produit augmente avec le temps, imposant une injection assez rapide.

Cette procédure est à mettre en perspective avec, par exemple, celle de la spécialité DECAPEPTYL® dont le mode de reconstitution est beaucoup plus classique (Annexe 2). Cependant, le DECAPEPTYL® ne pourra pas être utilisé chez les patients sous anticoagulants, puisque injecté en intramusculaire.

Enfin, le patient pourra être rebuté à l'idée de recevoir l'implant du ZOLADEX® chaque mois et préférer recevoir une injection classique de façon plus espacée.

Le choix du traitement devra donc prendre en compte plusieurs facteurs concernant les préférences du patient, ses traitements déjà en cours, ainsi que les habitudes de l'équipe médicale.

Comme signalé plus haut, les agonistes de la LHRH sont systématiquement associés en début de traitement à des antiandrogènes afin de contrer l'effet flare-up.

2.3.4. Antiandrogènes

Ces traitements ont pour objectif d'empêcher l'action cellulaire de la testostérone et de ses dérivés en entrant en compétition avec eux pour la liaison au récepteur. Il existe deux classes d'antiandrogènes selon qu'ils sont stéroïdiens ou non.

2.3.4.1. Antiandrogènes stéroïdiens

2.3.4.1.1. *Structure et molécule utilisée*

Le seul représentant de cette classe est l'acétate de cyprotérone commercialisé en France sous le nom de spécialité ANDROCUR®.

Sa structure est proche de celle de la progestérone.

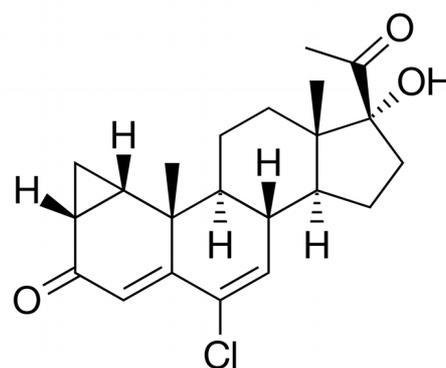


Illustration 32: Acétate de cyprotérone

2.3.4.1.2. *Mécanisme d'action*

L'acétate de cyprotérone agit à la fois au niveau central et au niveau périphérique (80).

Au niveau central, il exerce un rétrocontrôle négatif par action sur le récepteur aux androgènes, au même titre que les androgènes circulants physiologiques.

Au niveau périphérique, l'acétate de cyprotérone entre en concurrence avec la DHT pour la fixation au récepteur androgénique cytoplasmique, bloquant sa translocation vers le noyau. Cette action permet d'atteindre la production surrénalienne d'androgènes et donc de réaliser un blocage androgénique complet.

2.3.4.1.3. *Effets indésirables*

Les principaux effets indésirables rencontrés sont ceux associés à la privation en testostérone. Cependant, l'apparition d'une gynécomastie est en revanche assez rare (80). Le risque de troubles thrombo-emboliques est significatif et l'existence d'antécédents contre-indiquera l'utilisation du traitement.

Il est à noter une hépatotoxicité potentiellement mortelle pouvant apparaître après plusieurs mois de traitement à dose forte, comme c'est le cas dans le cancer de la prostate. Il est donc nécessaire d'effectuer un bilan hépatique avant instaura-

tion du traitement ainsi qu'un dosage des transaminases en cas d'apparition de symptômes pouvant évoquer un début d'atteinte hépatique.

2.3.4.1.4. Place dans la prise en charge actuelle

En l'absence de preuve de non infériorité face aux autres méthodes de castration, l'acétate de cyprotérone n'est pas utilisé en monothérapie (35). Il est prescrit à une dose de 200 à 300mg quotidiens en 2 ou 3 prises. Il est utilisé dans le blocage androgénique complet, notamment lors du premier mois de traitement par agoniste de la LHRH.

L'acétate de cyprotérone est également le traitement de prise en charge des bouffées de chaleurs, permettant une amélioration chez 80 % des patients traités (64).

2.3.4.2. Antiandrogènes non stéroïdiens

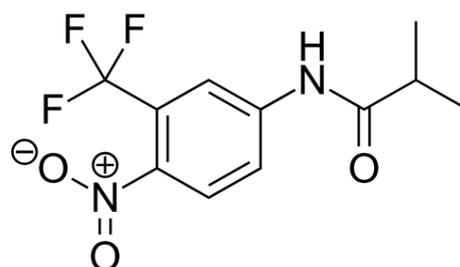
2.3.4.2.1. Structure et molécules utilisées

Ces molécules possèdent une structure permettant d'interagir avec le RA. On retrouve ainsi un squelette hydrophobe possédant un donneur (mimant la fonction alcool de la DHT) et un accepteur (mimant la fonction cétone de la DHT) de liaison hydrogène à chaque extrémité.

Il existe actuellement trois antiandrogènes non stéroïdiens utilisés en première ligne sur le marché français :

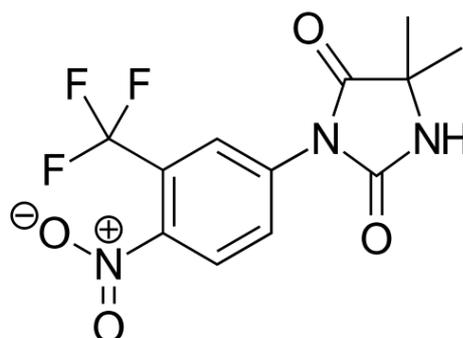
- le flutamide :

Il s'agit du premier antiandrogène non stéroïdien synthétisé en 1967 par Néri (62). Il est rapidement métabolisé en 2-hydroxyflutamide au niveau hépatique par hydrolyse de la fonction amide. Ce métabolite actif possède une meilleure affinité et puissance vis à vis du RA.



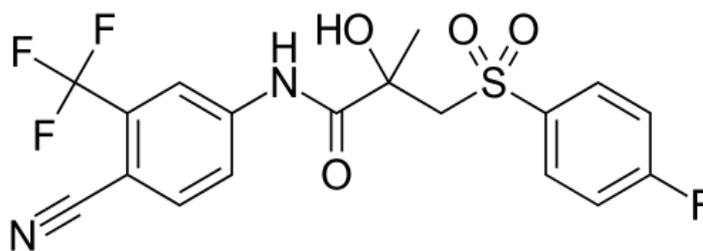
- le nilutamide ANANDRON® :

C'est un analogue du flutamide, doté d'un noyau hydantoïne.



- le bicalutamide CASODEX®,

Le bicalutamide est un analogue structural du flutamide. La molécule est utilisée sous la forme d'un mélange racémique, mais l'énantiomère R possède une affinité 3 à 4 fois supérieure et porte l'activité biologique *in vivo* (90).



2.3.4.2.2. Mécanisme d'action

Contrairement à l'acétate de cyprotérone, les antiandrogènes non stéroïdiens n'exercent pas d'action centrale pour cause de non passage de la barrière hématoencéphalique (91). Leur action se limite donc à l'occupation des sites de liaison des récepteurs aux androgènes au niveau des tissus périphériques, empêchant la DHT d'y accéder.

2.3.4.2.3. Place dans la prise en charge actuelle

S'il est possible d'obtenir une castration en monothérapie, les études menées en comparaison des autres techniques disponibles ont mis en évidence une survie globale et une survie sans progression clinique inférieures, ainsi qu'un taux supérieur d'arrêt pour cause d'effets indésirables. La monothérapie n'a donc pas d'indication dans le cancer de la prostate métastatique (34).

A ce stade de la maladie, les antiandrogènes sont donc utilisés lors de l'instauration d'un traitement par agonistes de la LHRH afin de prévenir l'effet flare-up. L'administration du traitement commencera le même jour que la première injection d'agoniste et pour une durée de 15 jours (34).

Cette classe de médicament est également employée en association continue avec un agoniste de la LHRH lorsqu'il a été décidé de mettre en place un blocage androgénique complet.

Plus récemment, une nouvelle classe est apparue parmi les analogues de LHRH. Il s'agit des antagonistes de la LHRH.

2.3.5. Antagonistes du récepteur de la LHRH

2.3.5.1. Historique

La seule molécule encore disponible fait partie de la troisième génération d'antagonistes de la LHRH. Les deux premières générations se sont avérées être mal tolérées, stimulant le relargage d'histamine et provoquant de fait de fréquentes réactions allergiques (81). Il s'agit du dégarelix, commercialisé en France sous le nom de spécialité de FIRMAGON®. L'AMM a été obtenue en février 2009 auprès de l'EMA (92).

2.3.5.2. Structure et molécule utilisée

Au niveau structurel, le dégarelix conserve la forme d'un décapeptide :

Ac-D-2Nal-D-Phe(4-Cl)-D-3Pal-Ser-Phe(4-S-dihydroorotamido)-D-Phe(4-ureido)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂

- **Les cinq premiers acides aminés** ne sont pas conservés, contrairement aux agonistes. L'activité biologique n'est donc logiquement pas conservée.
- **Le remplacement du Gly en position 6 par un D-aminoacide** permet l'augmentation de la demi-vie sanguine en préservant la molécule d'une dégradation très rapide par les peptidases.
- **La substitution du Gly amide en position 10 par divers résidus éthylamide** permet d'augmenter l'affinité pour le récepteur de la LHRH.

2.3.5.3. Mécanisme d'action

Les antagonistes de la LHRH agissent en se fixant de façon compétitive et réversible aux récepteurs de la LHRH, empêchant de fait leur activation par leur ligand naturel. Il en résulte la coupure de la sécrétion de LH et donc une castration.

2.3.5.4. Effets indésirables

On retrouve avec ce traitement les effets indésirables classiques liés à la castration. Il est cependant à noter une augmentation du risque cardiovasculaire par allongement de l'intervalle QT.

L'absence de stimulation du récepteur de la LHRH permet d'éviter l'effet flare-up et les microaugmentations de la testostéronémie rencontrés en cours de traite-

ment avec les agonistes. Il en découle une diminution très forte du risque de compression médullaire ou d'obstruction du tractus urogénital chez les patients à risque.

On relève également de très fréquentes réactions au point d'injection, de fréquents syndromes pseudos grippaux ainsi qu'une certaine toxicité hépatique qui nécessitera la surveillance des transaminases.

2.3.5.5. Place dans la prise en charge actuelle

Le dégarelix a prouvé sa non infériorité face au leuprolide (93) ainsi que la possibilité d'effectuer le passage du leuprolide vers le dégarelix sans perte d'efficacité (94). Cette efficacité est obtenue pour une dose initiale mensuelle de 240mg en deux injections sous cutanées de 120mg suivie de doses mensuelles de 160 ou 80 mg. D'après les résumés des caractéristiques du produit (RCP), la castration est obtenue en 3 jours chez 96 % des patients. Elle est de 100 % après 1 mois. Les formulations disponibles et leur prix au 31 mai 2017 sont résumés dans le tableau suivant :

Molécule	Spécialité	Dosage	Posologie / mois	Indication	Prix
Degarelix	FIRMAGON®	120mg	2 injections SC	Initiation	261,56 €
		80mg	1 à 2 injection SC	Entretien	146,24 €

Illustration 33: Posologie et coût du degarelix

Il n'existe en revanche pas de formes à libération prolongée sur 3 ou 6 mois pour ce traitement. A efficacité égale avec les agonistes de la LHRH dans l'obtention d'une castration, le praticien fera son choix en fonction du risque de complication prévisible au vue de l'avancée de la maladie chez son patient, de la tolérance de celui-ci à son traitement et du stress potentiellement induit par une fréquence d'administration supérieure. Le patient pourra cependant ne pas être astreint à la prise d'un traitement par antiandrogène comme il est nécessaire de le faire avec les agonistes de la LHRH.

Tous ces traitements constituent les options disponibles en tant qu'hormonothérapie de première ligne. Cependant, il a été constaté un échappement thérapeutique après 2 à 3 ans de traitement. Jusqu'à récemment, la seule option thérapeutique était la chimiothérapie cytotoxique.

Malgré l'échappement à l'hormonothérapie, il a été constaté que les androgènes et leur récepteur restaient au centre du fonctionnement tumoral (95). Deux nouvelles molécules ont été intégrées à la prise en charge du CPRC depuis quelques années, offrant une deuxième ligne de traitement en hormonothérapie.

2.3.6. Hormonothérapies de deuxième génération

2.3.6.1. Acétate d'abiratérone ZYTIGA®

2.3.6.1.1. *Historique (96)*

L'acétate d'abiratérone est né dans les années 1990, au sein de The Institute of Cancer Research de Londres. L'hypothèse majoritaire à l'époque sur le CPRC est que celui-ci est devenu totalement indépendant de la testostérone pour sa croissance. Le Professeur Mike Jarman, associé au Professeur Gerry Potter et au Docteur Elaine Barrie décident au contraire d'explorer une voie alternative, celle du maintien d'un rôle central de la testostérone dans la croissance de la tumeur. Au cours de leurs travaux, ils constatent que le kétoconazole stoppe la croissance tumorale du CPRC. Ils associent cette efficacité à l'action inhibitrice du CYP17 du kétoconazole. En effet cette enzyme joue un rôle clef dans la synthèse des androgènes. Ils orientent donc leurs recherches vers la mise au point d'un inhibiteur spécifique de ce cytochrome et aboutissent au composé CB7598 qu'ils baptisent abiratérone. Ce composé est un inhibiteur spécifique et irréversible du CYP17, permettant de stopper la synthèse de testostérone où qu'elle ait lieu.

Le développement de la molécule continue et en 1996, Boehringer Ingelheim commence les essais cliniques de phase I. Cependant, le cancer de la prostate à ce stade de la maladie est désigné comme réfractaire au traitement hormonal et le scepticisme de nombreux praticiens sur l'efficacité potentielle de cette molécule entraîne l'arrêt des recherches. Il faut attendre 2003 et la reconnaissance que le cancer est résistant à la castration et non pas réfractaire au traitement hormonal, pour que le développement reprenne. En 2010, les essais cliniques de phase III mettent en évidence une amélioration de la survie d'environ 4 mois contre placebo. La durée médiane avant initiation d'une chimiothérapie cytotoxique était améliorée de 8 mois, de même que la médiane de survie sans progression radiologique. L'acétate d'abiratérone est disponible dès décembre 2010 en France via ATU nominatives. L'AMM définitive est délivrée par l'EMA le 5 septembre 2011.

2.3.6.1.2. Structure de la molécule

La molécule possède une structure de stéroïde, basée sur le squelette carboné androstane, comme les androgènes :

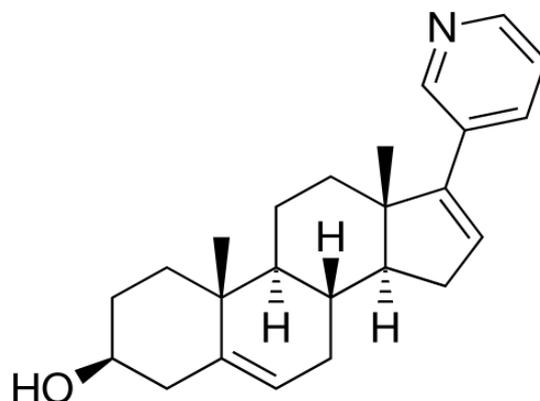


Illustration 34: Structure de l'abiratérone

2.3.6.1.3. Mécanisme d'action

Le mode d'action principal de l'abiratérone est l'inhibition irréversible du cytochrome P450 17A1. Les fonctions 17,20 lyase et 17 α -hydroxylase sont impactées (97). Les voies de synthèses Δ 4 et Δ 5 des androgènes sont donc coupées à deux niveaux. Le grand avantage de ce mécanisme d'action est qu'il permet d'atteindre les voies principales de synthèse des androgène où qu'elles aient lieu : au sein de la prostate, des surrénales ou de la tumeur elle même.

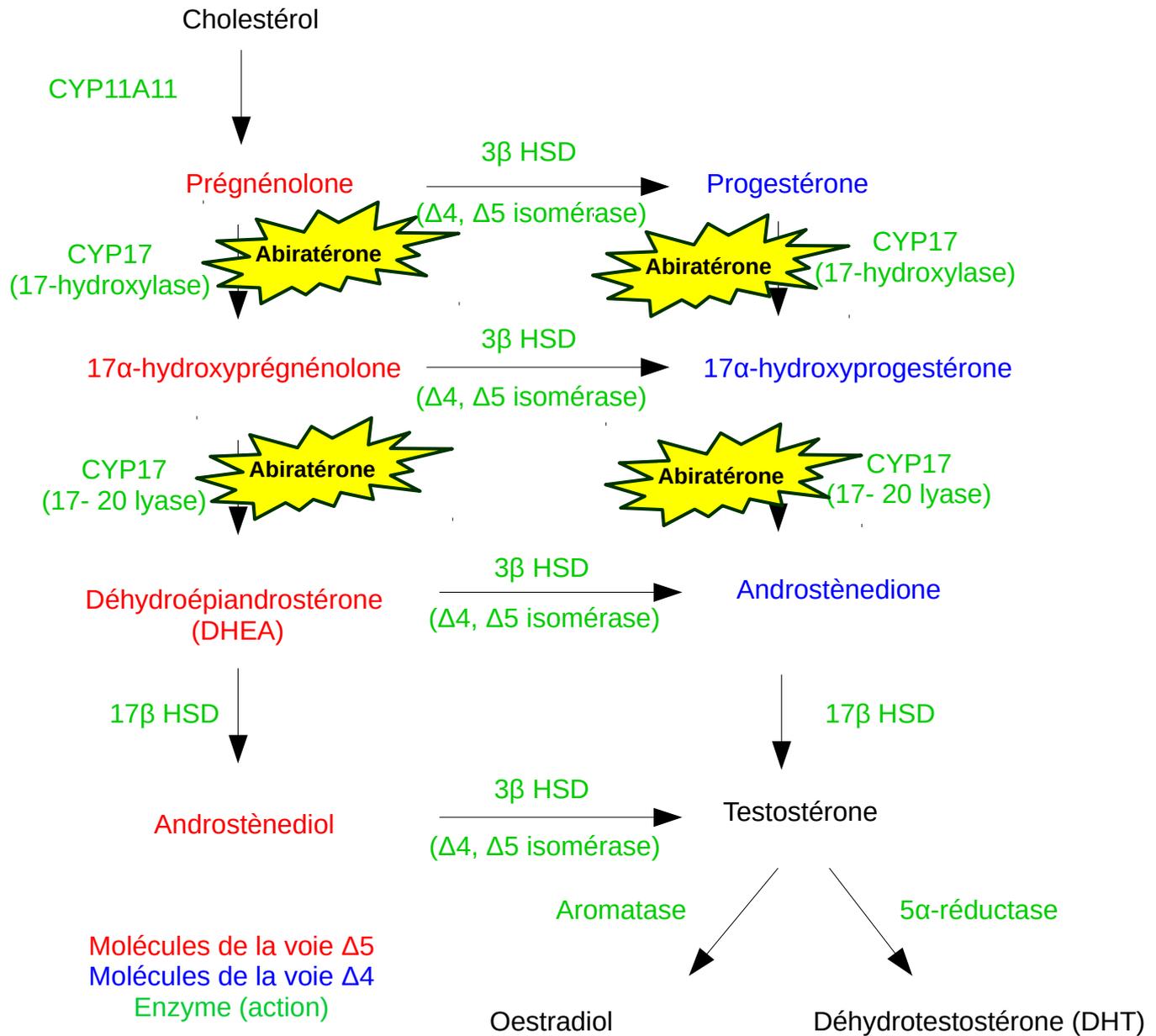


Illustration 35: Étapes de la synthèse des androgènes bloquées par l'abiratérone

L'abiratérone semble également inhiber d'autres enzymes cruciales de ces voies de synthèse via son métabolite actif, la Δ4-abiratérone. Seraient ainsi inhibées, en plus du CYP17A1, les enzymes 3β HSD et 5α-réductase, empêchant donc la conversion de précurseurs androgéniques mineurs en DHT (98,99). Cette activité supplémentaire pourrait également expliquer la supériorité des résultats obtenus avec l'abiratérone face à ceux d'autres inhibiteurs du CYP17A1 ayant été étudiés (97).

2.3.6.1.4. Effets indésirables (RCP Zytiga®)

Le principal effet indésirable lié à l'utilisation de l'abiratérone provient de son action inhibitrice sur l'activité 17 α -hydroxylase du CYP17A1. En effet, l'inhibition de la conversion de la prégnénolone en 17 α -hydroxypregnenolone provoque une accumulation de la première molécule qui est donc utilisée par la voie de synthèse non inhibée, menant à l'aldostérone.

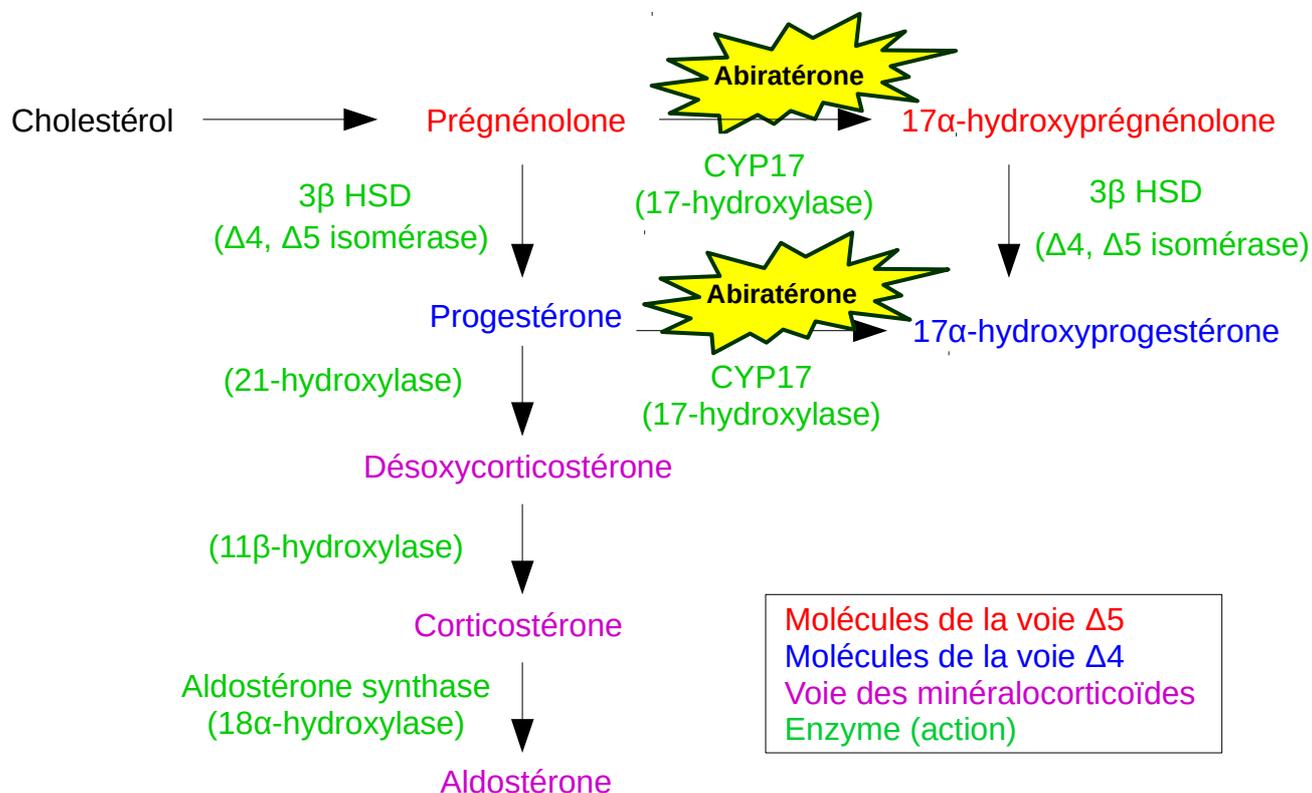


Illustration 36: Réorientation de la prégnénolone excédentaire vers la voie des minéralocorticoïdes

Cette utilisation de la prégnénolone excédentaire dans la voie de synthèse des minéralocorticoïdes provoque un hyperaldostéronisme devant impérativement être corrigé afin d'éviter l'hypokaliémie et l'hypertension ou encore la rétention hydrosodée potentiellement graves qu'il engendre.

Afin de corriger ce déséquilibre, l'acétate d'abiratérone est systématiquement coadministré avec 10mg de prednisone ou de prednisolone. On inhibe ainsi la sécrétion d'ACTH, diminuant de fait la synthèse d'aldostérone et donc les effets indésirables liés. Cependant, une surveillance accrue sera nécessaire chez les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'antécédents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme.

Le traitement peut également présenter une hépatotoxicité qui nécessitera un contrôle des transaminases toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement. Les contrôles pourront ensuite être espacés tous les mois. Une élévation des transaminases de plus de cinq fois la normale devra faire arrêter le traitement. Celui-ci pourra être réintroduit à une dose de moitié inférieure une fois les valeurs normales de transaminases retrouvées. En revanche, une élévation des transaminases supérieure à vingt fois la normale devra entraîner un arrêt définitif du traitement. Une insuffisance hépatique sévère contre-indiquera par ailleurs l'utilisation de ce produit.

On notera également de fréquentes infections du tractus urinaire, ainsi qu'une élévation du taux de triglycérides.

2.3.6.1.5. Interactions médicamenteuses (RCP Zytiga®)

Les inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine ou le millepertuis sont à éviter au cours du traitement par acétate d'abiratérone dont ils diminuent les concentrations plasmatiques. Cependant, en cas d'absence d'alternative thérapeutique, leur usage pourra être envisagé.

L'abiratérone est un inhibiteur des CYP2D6 et CYP2C8. Cependant, cet effet ne contre-indiquera pas la coprescription de médicaments métabolisés par ces enzymes. Seule une surveillance accrue des signes de toxicité liée à ces traitements, notamment à marge thérapeutique étroite, devra être envisagée.

2.3.6.1.6. Place dans la prise en charge actuelle

L'acétate d'abiratérone est utilisé à une posologie de 1000mg en une prise unique de quatre comprimés de 250mg, accompagnés d'une prise de prednisone ou de prednisolone comprise entre 5 et 10mg. La prise devra être effectuée à distance des repas afin d'éviter une surexposition au traitement.

La prescription doit initialement être réalisée à l'hôpital et est réservée aux spécialistes en oncologie médicale. Un mois de traitement revient à 3071,67 euros.

Les indications sont en perpétuelle évolution. Les RCP n'indiquent ce traitement que chez les patients atteints de CPRC ayant vu leur maladie progresser suite à une chimiothérapie cytotoxique à base de docétaxel ou chez les patients chez qui cette chimiothérapie n'est pas encore indiquée ou impossible à mener. Cependant, la perpétuelle amélioration des connaissances des mécanismes du CPRC et l'évolution des pratiques devraient très probablement amener ces indications à s'élargir.

Ainsi, de nouveaux résultats issus de l'étude STAMPEDE (100) présentés en juin dernier, semblent prouver que la co initiation d'un traitement par abiratérone et d'une hormonothérapie de première ligne permet d'améliorer la survie sans progres-

sion de 71 % et la survie globale de 37 %. Cette étude avait déjà permis de mettre en évidence le bénéfice sur la survie sans progression et sur la survie globale de l'addition de docétaxel à une hormonothérapie de première ligne (101). D'autres analyses sont en cours, notamment pour évaluer l'association de l'abiratérone et de l'enzalutamide.

2.3.6.2. Enzalutamide XTANDI®

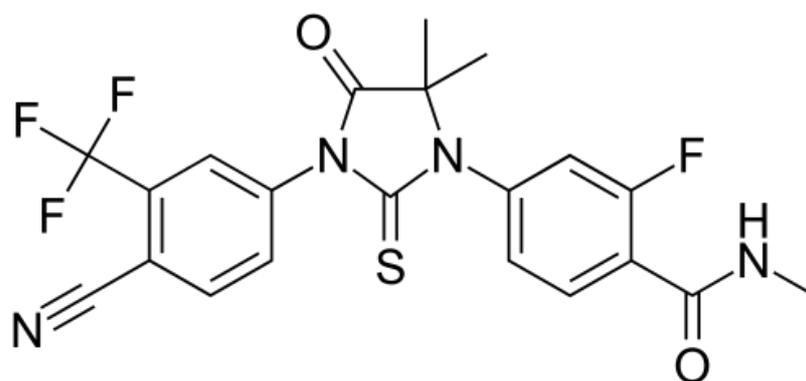
2.3.6.2.1. Historique (102)

Le développement de l'enzalutamide a commencé au début des années 2000 par la collaboration du Professeur Michael Jung de l'UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center et des Docteurs Charles Sawyers et Howard Scher du Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Le Docteur Sawyers est à l'origine d'études ayant démontré le maintien du rôle des androgènes dans le CPRC. La synthèse d'un nouvel antiandrogène non stéroïdien a été entreprise à partir d'un composé chimique de l'université de Californie obtenu par screening pour aboutir à l'enzalutamide.

Les essais cliniques se sont déroulés sous la responsabilité du Docteur Scher. Ceux-ci ont mis en évidence une amélioration de la survie médiane de 4 mois, une diminution du risque de décès de 29 %, une réduction du risque de progression radiologique de 81 %, un recours à la chimiothérapie cytotoxique repoussé de 17 mois (103). Ces excellents résultats ont entraîné l'arrêt précoce de l'essai et permis l'obtention de l'AMM européenne le 21 juin 2013.

2.3.6.2.2. Structure de la molécule

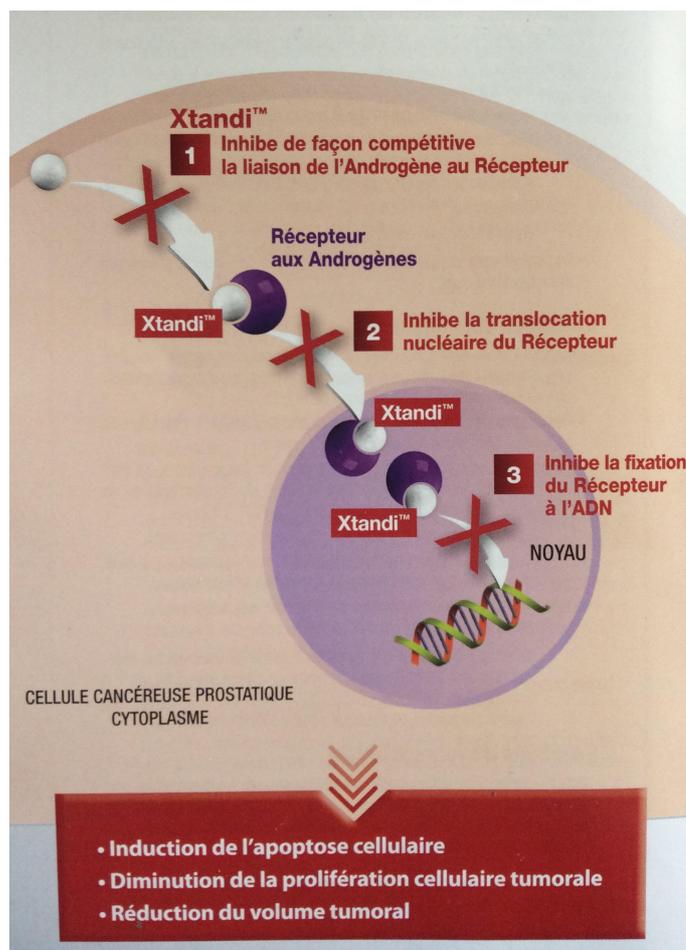
L'enzalutamide est un anti androgène non stéroïdien. Sa structure moléculaire répond aux mêmes exigences que les molécules de première génération utilisées en première ligne.



2.3.6.2.3. Mécanisme d'action

L'enzalutamide agit sur la voie de signalisation du récepteur aux androgènes. Son action inhibitrice s'exerce à trois niveaux :

- Une occupation compétitive des sites de liaison des androgènes sur le RA. On notera que l'affinité est meilleure que celle du bicalutamide et ne possède aucune activité agoniste (104).
- Il inhibe la translocation du RA activé vers le noyau ;
- Il interfère et déstabilise la liaison du RA activé à l'ADN.



2.3.6.2.4. Effets indésirables (RCP Xtandi®)

En plus des troubles classiques liés à la castration, on peut relever de fréquents troubles du système nerveux. On retrouve ainsi fréquemment des patients souffrant de céphalées, troubles de la mémoire et de l'attention, amnésie. Il a été relevé au cours des essais cliniques et de l'étude AFFIRM, l'apparition de convulsions chez respectivement 0,4 et 0,8 % des patients, laissant suspecter que l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épiléptogène. De rares Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été signalés et nécessiteront l'arrêt du traitement.

La plus grande prudence sera recommandée chez les patients possédant des antécédents cardiovasculaires récents ou non stabilisés (infarctus du myocarde de moins de 6 mois, angor instable, HTA non contrôlée...), l'enzalutamide pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT.

2.3.6.2.5. Interactions médicamenteuses

L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant du CYP3A4 et modéré des CYP2C9 et CYP2C19, entraînant des interactions avec de nombreux autres traitements largement prescrits parmi lesquels des statines, certains anticonvulsivants, les hormones thyroïdiennes les bêtabloquants ou encore les inhibiteurs calciques. L'effet maximal est obtenu lorsque les concentrations sont à l'équilibre, après 1 mois de traitement environ. On notera en particulier l'interférence avec le métabolisme par le CYP2C9 des anticoagulants coumariniques et la warfarine. Un contrôle plus régulier de l'INR sera nécessaire afin d'adapter les posologies.

L'enzalutamide est métabolisé de façon majeure par le CYP2C8 et de manière beaucoup plus mineure par le CYP3A4. Les posologies d'enzalutamide devront être réduites de moitié lors de la coadministration d'un inhibiteur puissant du CYP2C8 (gemfibrozil par exemple).

La coprescription de médicaments connus pour être susceptibles d'allonger l'intervalle QT devront amener à une évaluation soigneuse de la balance bénéfice risque.

2.3.6.2.6. Place dans la prise en charge actuelle

L'enzalutamide est utilisé à la posologie de 160 mg en une prise quotidienne sous la forme de quatre capsules dosées à 40mg, réalisée chaque jour à la même heure. La prise peut se faire indifféremment au cours d'un repas ou non et ne nécessite pas l'adjonction de corticoïdes.

La prescription doit initialement être réalisée à l'hôpital et est réservée aux spécialistes en oncologie médicale. Un mois de traitement revient à 2960,10 euros.

Les RCP n'indiquent ce traitement que dans deux indications, identiques à celles retrouvées pour l'acétate d'abiratéron :

- Chez les patients atteints de CPRC ayant vu leur maladie progresser suite à une chimiothérapie cytotoxique à base de docétaxel
- Chez les patients chez qui cette chimiothérapie n'est pas encore indiquée ou impossible à mener.

Il est cependant important de noter que les indications sont encore en évolution et voir l'enzalutamide utilisé dans d'autres conditions à courte échéance est plus que probable.

Ces hormonothérapies de nouvelle génération ont apporté un grand espoir dans la prise en charge des CPRC. Cependant, le cancer finit par échapper à ces nouveaux traitements également. La recherche des mécanismes impliqués ouvre la

perspective de voir la sortie de nouvelles molécules permettant de nouvelles améliorations dans la prise en charge de ces patients.

2.4. Mécanismes de résistance à la castration

Les recherches effectuées ont permis d'éclairer certains mécanismes mis en jeu lors du développement de la résistance aux traitements par hormonothérapie. Ceux-ci peuvent être classés en 3 familles :

- Les modifications de la structure du RA
- Les modifications d'expression du RA
- Les modifications de la stéroïdogénèse

2.4.1. Modifications de la structure du RA

2.4.1.1. Variants d'épissage du RA

Le mécanisme d'épissage est parfaitement physiologique et permet d'obtenir la grande variété des molécules qui nous composent à partir d'un nombre relativement restreint de gène. Il existe ainsi des variants d'épissage du récepteur aux androgènes parfaitement physiologiques et sans lien aucun avec une quelconque maladie.

Cependant, on retrouve certains variants d'épissage bien particulier dans les cellules issues de tumeurs résistantes à la castration. Ceux-ci sont synthétisés sans domaine de liaison du ligand. Ils sont nucléaires et ne se dimérisent pas avec le RA normal. De plus, ils sont constitutivement actifs et agissent comme des facteurs de transcription permettant la transcription de certains gènes de façon totalement indépendante de la présence d'androgènes (61).

Toute voie stimulée par ces récepteurs échappe de fait aux traitements hormonaux qui ciblent tous, hormonothérapies de deuxième ligne incluses, la synthèse des androgènes ou leur site de liaison au récepteur.

2.4.1.2. Mutations du RA

Certaines mutations du gène codant pour le RA retrouvées dans des métastases osseuses de patient au stade CPRC se sont avérées altérer la structure du récepteur. Parmi ces altérations, on retrouve par exemple des atteintes portant sur l'exon 8 ayant pour conséquences la modification de la conformation du LBD. Ce changement de conformation entraîne une modification de l'efficacité des traitements. Ainsi, les mutations T877A et T877S se sont avérées conférer une activité

agoniste à l'hydroxyflutamide, métabolite actif du flutamide (105,106), la mutation F876L a été identifiée comme conduisant à des résistances à l'enzalutamide. La mutation T877A est également associée à la résistance à l'abiratérone (106).

2.4.2. Modifications de l'expression du RA

2.4.2.1. Surexpression du RA

Une augmentation de l'expression du gène du RA est retrouvée dans 80 % des cas de CPRC. Et pour 30 %, cette surexpression est massive (107). L'augmentation massive de récepteur au RA rend les cellules cancéreuses hypersensibles aux androgènes, rendant possible le maintien d'une stimulation malgré des taux d'androgènes répondant à la définition d'une castration.

2.4.2.2. Augmentation de l'activité transcriptionnelle liée au RA

L'augmentation du taux de certains coactivateurs du RA, de même que celle de l'occurrence de certaines modifications du RA par méthylation, phosphorylation ou ubiquitination permettent la stimulation de l'activité transcriptionnelle au sein de la cellule cancéreuse. Ce mécanisme pourrait constituer une voie de résistance aux traitements (106) par le maintien d'une activité transcriptionnelle liée au RA suffisante malgré un faible taux d'activation de ce dernier .

2.4.2.3. Stabilisation de la liaison RA/ADN

HER2 est une protéine impliquée dans la stabilisation du complexe RA/ADN. Les taux bas d'androgène augmentent l'expression de HER2, permettant une meilleure stabilisation du complexe. Cette augmentation entre en concurrence avec les antiandrogènes qui agissent pour partie en déstabilisant la formation de ce complexe, comme l'enzalutamide par exemple (106).

2.4.2.4. Absence du RA

A l'état normal, on retrouve au sein de la prostate un petit nombre de cellules neuroendocrines. Ces cellules sont également retrouvées au sein des tumeurs, la plupart du temps en petit nombre. Certains cancers sont en revanche quasiment exclusivement constitués de ces petites cellules ou en possèdent une proportion importante. On parle de Cancer Neuroendocrine de la Prostate (CNEP) pur ou mixte. Ce type de cancer reste très rare, puisque représentant respectivement 0,2 à 1 % des cas et moins de 10 % (108). Or ces cellules n'expriment pas le récepteur aux androgènes. On comprend bien dès lors l'impossibilité pour les traitements d'atteindre ces cellules.

2.4.2.5. Réarrangement des gènes ERG

ERG est un facteur de transcription se liant à de nombreux gènes cibles communs au RA, avec cependant une action de régulation différente. Il est retrouvé dans près de 50 % des cancers une fusion du gène codant pour ce facteur de transcription avec la région 5' non traduite d'une sérine protéase, TMPRSS2. Cette fusion entraîne une surexpression de ERG (109). Or il s'avère que ERG régule négativement l'expression du RA tout en permettant à la cellule de continuer à proliférer dans un environnement pauvre en androgènes (109). La cellule échappe donc à tout traitement ciblant la production des androgènes ou le RA tout en assurant sa prolifération.

2.4.3. Augmentation de la stéroïdogénèse

Il existe deux mécanismes distincts qui permettent à la cellule cancéreuse d'obtenir les androgènes dont elle a besoin malgré une castration.

2.4.3.1.1. Conversion des androgènes d'origine surrénalienne

On observe au sein de la tumeur une augmentation très nette de la quantité de l'isoenzyme 1 de la 5 α -réductase. Celle-ci devient majoritaire devant l'isoenzyme 2, inversant ainsi le ratio physiologique (110). L'obtention de DHT n'est donc plus dépendante de la présence de testostérone, mais passe par la conversion d'androstènedione en 5 α -androstènedione qui est à son tour convertie via la 17 β HSD en DHT. Ce mécanisme d'échappement diminue nettement l'efficacité des traitements provoquant la castration testiculaire.

2.4.3.1.2. Synthèse intracrine des androgènes

Il a été mis en évidence que les cellules retrouvées au sein de tumeurs de CPRC étaient capables d'effectuer la synthèse d'androgènes à partir de cholestérol (111). Cette synthèse permet l'échappement, même en cas de blocage androgénique complet.

Afin de contourner ces mécanismes de résistance, de nombreuses molécules sont en cours de développement.

2.5. Molécules en développement

Devant les résultats très encourageants obtenus avec l'abiratérone et l'enzalutamide, la recherche s'est penchée sur plusieurs molécules ayant pour but d'interagir avec les différents mécanismes de résistance récemment découverts. Si certaines ont déjà vu leur développement s'arrêter (on peut citer l'orterone ou la galeterone,

deux inhibiteurs du CYP17), d'autres molécules sont encore en cours d'évaluation et semblent prometteuses.

2.5.1. Modulateurs du CYP17

2.5.1.1. Séviteronel (VT 464) (112)

Il s'agit d'un inhibiteur non stéroïdien sélectif de l'activité lyase portée par le CYP17A1. Cette sélectivité permettrait d'éviter la nécessité pour le patient de se voir administrer des corticoïdes concomitamment à son traitement, comme c'est le cas avec l'abiratérone. Cette sélectivité semble avoir prouvé son efficacité in vivo. Cependant une augmentation du PSA après un certain temps de traitement laisse penser à l'apparition de résistances au profil similaire à celles observées avec l'abiratérone. Les essais cliniques de phase 2 sont toujours en cours.

2.5.1.2. CFG-920 (113)

Cette molécule est entrée en essai clinique de phase I/II en 2012. Ce dernier s'est terminé en janvier 2017, mais les résultats ne sont pas actuellement disponibles.

2.5.2. Inhibiteur de la Hsp27

La Hsp27 est une protéine de choc thermique impliqué dans de nombreux processus de survie cellulaire. Cette protéine est très souvent surexprimée dans les cellules cancéreuses du CPRC. Son inhibition devrait donc permettre d'améliorer l'efficacité des thérapies anticancéreuses, hormonothérapie ou chimiothérapie, en augmentant le taux d'apoptose (114).

2.5.2.1. Apatorsen (OGX-427) (115)

L'Apatorsen est un inhibiteur de la Hsp27 développé par Oncogenex Pharmaceutical. Les résultats de deux essais cliniques de phase II ont été publiés en février dernier. Les effets observés en association avec l'abiratérone sont encourageants et laissent espérer l'obtention d'une meilleure survie sans progression chez certains patients.

2.5.3. Antiandrogènes

2.5.3.1. Apalutamide (ARN-509)

L'apalutamide est un antiandrogène qui cible le site de liaison des androgènes du RA et empêche la translocation nucléaire, la liaison à l'ADN et la transcription des gènes cibles. Cette molécule est actuellement en essai de phase III en double aveugle pour évaluer son efficacité en association ou non avec un traitement castrateur (116).

2.5.3.2. Darolutamide (ODM-201)

Il s'agit d'un antiandrogène dont la structure moléculaire diffère des antiandrogènes connus jusqu'ici. Il se fixe également aux RA mutés comme F876L ou T877A, permettant de surpasser certaines résistances. L'ODM-201 est actuellement en essai de phase III (ARASENS).

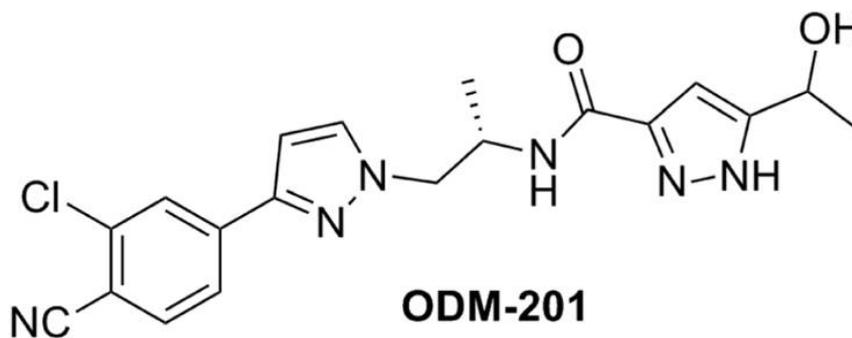


Illustration 37: Structure moléculaire de OMD-201

2.5.4. Inhibiteurs de 17 β -HSD5 ou AKR1C3

L'aldo-kéto réductase 1C3 ou 17 β hydroxystéroïd déshydrogénase de type 5 est une enzyme clef dans la conversion de la DHEA et de l'androstènedione en androstènediol et testostérone. Cette conversion, réalisée au sein de la glande surrénale et au cours de la synthèse intratumorale d'androgènes participe à l'échappement hormonal du CPRC de par sa sur-expression. Cela en fait donc une cible de choix pour les traitements.

2.5.4.1. ASP9521 (117)

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la 17 β -HSD5 biodisponible par voie orale ayant fait preuve de son activité in vitro. Cependant, si cette molécule a été bien tolérée lors de l'essai de phase I/II qu'elle a subie, aucune amélioration clinique n'a été mise en évidence. Son développement semble à l'arrêt.

2.5.5. Ciblage de AF-1

Cette nouvelle classe de molécule des « inhibiteurs du domaine N-terminal du RA » semble extrêmement prometteuse. En se basant sur le ciblage du domaine AF-1 en N-terminal du RA, indispensable à l'activation de la transcription, elle permet d'inhiber l'action du RA y compris en cas d'absence du LBD ou de la présence de variants d'épissage.

2.5.5.1. EPI-001 / EPI-506

L'EPI 001 est un dérivé de bisphénol A qui a révélé une action sur le NTD du RA. L'inhibition du NTD semble être principalement due à l'alkylation de fonctions thiols sur celui-ci. Associé à l'inhibition du RA, la modulation du PPAR- γ semble jouer également un rôle dans l'action anticancéreuse de la molécule (118).

L'EPI-002 est un des stéréoisomères de l'EPI-001. Sa prodogue, l'EPI-506, est actuellement en essai de phase I/II. Cette molécule laisse espérer la sortie d'une nouvelle ligne de traitement dans les cas de résistance à l'enzalutamide et à l'abiratéron.

2.5.5.2. Sintokamide A (119)

Cette molécule a démontré le même type d'activité que l'EPI-002. Elle semble cependant posséder une interaction avec les sous unités TAU1 et TAU5 du NTD légèrement différent comme le suggère l'addition des effets des deux molécules.

2.6. Rôle du pharmacien d'officine

2.6.1. Conseil dans le dépistage

Le pharmacien d'officine pourra identifier parmi sa patientèle quelques patients plus particulièrement à risque de développer un cancer de la prostate. Il pourra, avec leur accord, leur apporter les premières informations sur les modalités d'un éventuel dépistage et leur suggérer d'en discuter plus avant avec leur médecin traitant.

2.6.2. Aide à la compréhension de la maladie et des objectifs du traitement

Le pharmacien d'officine reste le professionnel de santé le plus facilement accessible au patient, sans rendez-vous, gratuitement. La prise en charge du cancer de la prostate peut parfois paraître complexe. Le premier rôle du pharmacien sera donc naturellement d'être disponible et à l'écoute des éventuelles demandes du patient quant à sa maladie, les traitements prescrits, leurs objectifs et les options de prise en charge possibles dans l'avenir.

Certains patients pourront éprouver le besoin de partager avec d'autres patients. Le pharmacien d'officine pourra les rediriger vers une des associations de patients atteints de cancer de la prostate ou vers des centres d'accueil et d'écoute dédiés aux patients atteints de cancer.

2.6.2.1. Association de patients

En ce qui concerne les patients traités par hormonothérapie, une seule association française dédiée aux cancers de prostate semble exister. Il s'agit de l'Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate (ANAMACaP). Fondée en 2002, elle se fixe comme objectif de défendre les intérêts des patients atteints de cancer de la prostate en les tenant informés des stratégies thérapeutiques, de l'état de la recherche et des essais cliniques en cours. Cette action est rendue possible par l'assistance d'un conseil scientifique composé de spécialistes de la maladie. L'association met à disposition un forum rendant l'échange entre patients possible.

2.6.2.2. Autres structures

De nombreuses structures proposent des points d'accueil et d'information consacrés plus généralement aux patients cancéreux.

2.6.2.2.1. Kiosques d'Information sur le cancer

Désignés parfois sous l'acronyme de KIC ou KAC et qui sont des structures indépendantes proposant un lien entre les centres de soins, les associations et les patients.

2.6.2.2.2. Espaces Cancer Info

Présents dans les centres de radiothérapie publics et privés, il s'agit de points en libre accès offrant la possibilité de consulter des guides sur les cancers et leur mode de prise en charge ainsi que les effets indésirables possibles et l'impact sur la vie quotidienne.

2.6.2.2.3. *Espaces Rencontre Information (ERI)*

Ces espaces sont aménagés dans certains Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et hôpitaux. La présence d'animateurs permet d'obtenir les informations désirées sur la maladie et son traitement grâce à de nombreux supports différents. Ces espaces organisent également des conférences débats sur des sujets généraux comme l'alimentation ou certains types de prise en charge. Elles permettent aux patients de pouvoir échanger avec des soignants et de recevoir un complément d'information sur leur traitement.

2.6.2.2.4. *Espaces Ligue Info (ELI)*

Tenus par des bénévoles formés par la Ligue Contre le Cancer, ces espaces proposent de l'information mais également des ateliers, débats ou activités physiques.

2.6.3. Aide à l'observance

L'espacement important des injections, entre 1 et 6 mois, et l'âge avancé des patients pris en charge peuvent rendre l'observance délicate pour certains patients. L'accompagnement du pharmacien peut ici également prendre sens auprès des patients qui en éprouvent le besoin. Le rappel systématique du patient à l'approche de son injection peut par exemple être mis en place. Pour les patients qui y sont favorables, les logiciels de gestion d'officine offrent des solutions comme l'envoi de sms lors de la réception du traitement au sein de l'officine.

Pour les plus connectés, l'utilisation d'applications de santé générant des rappels au moment des prises ainsi que la possibilité d'un suivi à distance par l'équipe soignante ou les éventuels aidants pourront être envisagées. On pourra citer par exemple medissimo ou encore medisafe. Ces applications se montreront d'autant plus utiles que les patients sous traitement hormonal souffrent généralement de nombreuses autres comorbidités dont le suivi sera également amélioré.

2.6.4. Assistance des professionnels de santé

Les professionnels de santé amenés à administrer les traitements ne sont pas forcément rompus à certaines techniques particulières de reconstitution ; ou clairement avertis de certaines précautions à prendre comme une administration relativement rapide sous peine de voir les caractéristiques du produit se dégrader.

Le pharmacien d'officine trouve ici un rôle de choix permettant d'intensifier les relations interprofessionnelles en réaffirmant sa place de spécialiste du médicament.

2.6.5. Détection d'éventuels effets indésirables

Toujours comme professionnel de santé de premier recours, le pharmacien d'officine pourra être confronté à des plaintes associées par le patient à son traitement. Toute l'importance de son rôle sera de réussir à aider le patient à faire le tri entre les effets classiques et connus du traitement, les effets qui n'y sont très probablement pas liés et enfin ceux qui relèvent du handicap quotidien et peuvent amener à envisager une modification du traitement.

Le pharmacien pourra alors jouer son rôle d'intermédiaire entre le patient et l'équipe soignante de spécialistes, en lui faisant remonter les plaintes qui semblent justifiées.

2.6.6. Règles hygiéno-diététiques (17)

L'arrêt du tabac, la pratique d'une activité physique adaptée et la prise d'une alimentation saine et équilibrée restent les points cardinaux d'une maladie mieux vécue.

Le surpoids et l'obésité sont apparus comme des facteurs augmentant la mortalité. Un régime hypocalorique et une activité physique modérée et adaptée comme 30 minutes de marche peuvent permettre une diminution de mortalité de 10 à 30 % (120).

On recommandera en particulier au patient de surveiller son taux de cholestérol, celui-ci servant, comme nous l'avons vu, de base de synthèse pour les androgènes. Une étude américaine (121) a mis en évidence en 2013 que le remplacement de glucides et des graisses animales par des acides gras d'origine végétale permettrait de réduire le risque de mortalité chez les patients atteints de cancer de la prostate non métastatique. Le remplacement de 10% des glucides présents dans les apports quotidiens habituels par des graisses d'origine végétale a été associé à une baisse de 29 % du risque de décès par cancer de la prostate.

Le patient pourra essayer de modifier son régime alimentaire en y limitant les viandes rouges, en remplaçant le beurre de cuisson et d'assaisonnement par de l'huile d'olive. L'utilisation d'huile de tournesol ou de colza pourra aussi être conseillée au patient pour leurs apports importants en acides gras polyinsaturés. Une supplémentation en huile de poisson riche en oméga-3 peut aussi être mise en place.

L'apport de certains légumes et fruits semble également être bénéfique. On peut citer ainsi la tomate ou la pastèque dont les lycopènes auraient une action sur les lésions oxydatives intraprostatiques. Les oignons et l'ail ainsi que les choux et le brocolis qui ont montré une inhibition de la croissance cellulaire prostatique en

culture, ou encore les pépins de raisin dont la procyanidine aurait la même action. Le jus de grenade augmenterait selon plusieurs études l'apoptose des cellules prostatiques cancéreuses et le thé vert aurait une action antioxydante bénéfique.

De plus, l'absence de carence en vitamine D semble être un facteur protecteur du cancer de la prostate potentiellement explicable par ses effets antiprolifératif, proapoptotique et différenciateur observés in vitro sur des cellules tumorales humaines.

Cependant, l'influence de ce régime alimentaire a surtout été mis en évidence pour diminuer le risque de déclaration de cancer de la prostate ou ralentir son évolution vers l'échappement hormonal. Si les effets sont probablement également bénéfiques pour des patients aux derniers stades de la maladie, ces modifications ne devront qu'être suggérées au patient et en aucun cas présentées comme un régime strict et obligatoire.

Aliments à éviter (cholestérol)	Aliments recommandés (élément bénéfique)
<ul style="list-style-type: none"> • Beurre • Viandes rouges • Fritures • Huiles animales 	<ul style="list-style-type: none"> • Huiles végétales : olive, tournesol, colza (Acides gras insaturés) • Huile de poisson ($\omega 3$) • Tomate, pastèque (lycopènes) • Oignon, ail, Choux (inhibition in vitro de la croissance cellulaire) • Pépins de raisin (procyanidines) • Thé vert (antioxydant)

Conclusion

Le cancer de la prostate, premier cancer chez l'homme des pays industrialisés, a vu sa prise en charge progresser continuellement ces 75 dernières années, entraînant une remarquable baisse de la mortalité qui lui était associée. Amélioration imputable tout d'abord au dépistage qui, malgré son manque de spécificité, a permis de découvrir la maladie à un stade beaucoup plus précoce. Certains patients voient cependant encore leur maladie évoluer jusqu'au stade métastatique.

La découverte de l'androgénodépendance de la croissance des cellules tumorales prostatiques a permis l'émergence de l'hormonothérapie. La connaissance des modes d'action de ces traitements et l'explication de leur perte d'efficacité par les mécanismes de résistance ont permis de faire émerger de nouvelles solutions thérapeutiques. Solutions venues d'un mode de traitement qu'on pensait à tort arrivé au bout de ses possibilités. Ces deux nouvelles molécules, ZYTIGA® et XTANDI®, ont permis il y a quelques années d'offrir un nouvel espoir à des patients parfois en impasse thérapeutique. La poursuite des recherches et la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques permettra à l'avenir, nous en sommes convaincus, de renouveler ce type d'avancée.

L'évolution rapide des traitements est suivie par celle des modalités de soin. Les prises en charge ambulatoires et la mise à disposition en ville des chimiothérapies orales augmentent. Cette modification du parcours de soin oriente de plus en plus vers leurs officines des patients de plus en plus âgés, aux traitements de plus en plus complexes.

Ces changements majeurs placent plus que jamais le pharmacien d'officine en position d'interlocuteur privilégié du patient, disponible sans rendez-vous et sans avance de frais. Ils renforcent également sa position de spécialiste du médicament auprès des autres professionnels de santé dans le cadre de coopérations interprofessionnelles indispensables à une prise en charge de qualité.

Ces évolutions interviennent dans un contexte de profonde mutation du modèle économique de l'officine. La migration progressive vers une rémunération à l'honoraire doit permettre la valorisation des savoirs du pharmacien en le rendant indépendant des économies nécessaires réalisées sur le prix du médicament. Mutation

engagée au prix d'une réelle incertitude financière. Les années à venir nous diront si la profession aura su faire de cette idée séduisante un avantage et une force ou si les impératifs de gestion auront eu raison d'un modèle de dispensation médicamenteuse plus que jamais nécessaire aux patients.

Bibliographie

1. H. Rouvière. Anatomie Humaine Descriptive et Topographique. 5^e éd. Vol. 1. Masson et Cie; 1940. 1156 p.
2. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour urogénital. Prog En Urol. juin 2012;22:S2-6.
3. Villers A, Devonec M. Anatomie de la prostate. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitessurl18-09385 [Internet]. [cité 12 nov 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/22745/resultatrecherche/1>
4. L'anatomie et physiologie de la prostate - Centre Européen de la Prostate Paris [Internet]. [cité 10 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.centre-europeen-prostate-paris.com/anatomie-physiologie-prostate.html>
5. Anatomie prostatique fonctionnelle - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 10 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.anamacap.fr/cancer-prostate-anatomie-prostatique-02.php>
6. Détection précoce du cancer de la prostate - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) [Internet]. HAS; 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf
7. Urofrance: Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate [Internet]. [cité 1 déc 2015]. Disponible sur: <http://urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html#c2429>
8. HAS. Cancer de la prostate - Guide Affection Longue Durée [Internet]. HAS. 2012. 51 p. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide__prostate_web.pdf
9. Leuret T, Méjean A. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des métastases osseuses du cancer de prostate. Prog En Urol. nov 2008;18:S349-56.
10. Classification - Cancer de la prostate | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Classification>
11. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
12. Rachid Salmi. Dépistage du cancer de la prostate - Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009 [Internet]. HAS; 2010 juin p. 50. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/appli->

cation/pdf/2010-06/depistage_du_cancer_de_la_prostate_-_analyse_des_nouvelles_donnees_rapport.pdf

13. 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*. nov 2013;23:S69-101.
14. Lizée D, Ouzzane A, Villers A. Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. *EMC - Urol*. avr 2012;5(2):1-8.
15. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*. 1 juin 2016;138(11):2579-91.
16. Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol*. 1 oct 2016;43(5):560-5.
17. Desgrandchamps F, Bastien L. Nutrition, suppléments alimentaires et cancer de la prostate. *Prog En Urol*. sept 2010;20(8):560-5.
18. Collège universitaire des enseignants d'urologie (France), Traxer O, Sibert L, Doré B. *Urologie*. Paris: Ellipses; 2009.
19. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Prog En Urol*. nov 2011;21(11):798-800.
20. Rigollet L, Chauvelier S, Schuch G, Prigent A, Gauchez A-S. Précurseurs et dérivés du PSA: nouveaux marqueurs dans les pathologies prostatiques? *Immu-no-Anal Biol Spéc*. avr 2007;22(2):101-6.
21. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. nov 1985;76(5):1899-903.
22. Hannoun-Levi J-M, Ginot A, Thariat J. L'antigène spécifique de prostate : modalités d'utilisation et interprétation. *Cancer/Radiothérapie*. déc 2008;12(8):848-55.
23. Dépistage du cancer prostatique [Internet]. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g03_Depistage/g03_d06.php
24. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/15163773](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/15163773)
25. POLASCIK TJ, OESTERLING JE, PARTIN AW. PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN: A DECADE OF DISCOVERY-WHAT WE HAVE LEARNED AND WHERE WE ARE GOING. *J Urol*. août 1999;162(2):293-306.
26. Dosage du PSA - Diagnostic | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 12 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic/Dosage-du-PSA>

27. Lemaître L, Villers A, Mouton D, Puech P. le point sur... - Échographie et biopsies de prostate. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdata/revues0221036300872-C2201](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0221036300872-C2201) [Internet]. 19 mars 2008 [cité 16 nov 2015]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/121949/resultatrecherche/14](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/121949/resultatrecherche/14)
28. Ouzzane A, Coloby P, Mignard J-P, Allegre J-P, Soulie M, Rebillard X, et al. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. *Prog En Urol*. 2011;21(1):18–28.
29. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. juill 1989;142(1):71-74; discussion 74-75.
30. PRESTI JR. JC, O'DOWD GJ, MILLER MC, MATTU R, VELTRI RW. Extended Peripheral Zone Biopsy Schemes Increase Cancer Detection Rates and Minimize Variance in Prostate Specific Antigen and Age Related Cancer Rates: Results of a Community Multi-Practice Study. *J Urol*. janv 2003;169(1):125-9.
31. Fiche compte rendu standardisé et biopsies prostatiques. *Ann Pathol*. oct 2008;28(5):459-66.
32. Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. *Prog En Urol - FMC*. mars 2014;24(1):F13-5.
33. Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, et al. Original Gleason System Versus 2005 ISUP Modified Gleason System: The Importance of Indicating Which System Is Used in the Patient's Pathology and Clinical Reports. *Eur Urol*. sept 2010;58(3):369-73.
34. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate | Urofrance [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2016-2018-du-ccafu-cancer-de-la-prostate>
35. AFU. Synthèse des Guidelines de l'EAU face aux particularités françaises [Internet]. Springer Science + Business Media France; 2012 [cité 5 janv 2016]. Disponible sur: <http://urofrance.org/fileadmin/medias/recommandations/synthese-guidelines-eau-fr-2012.pdf>
36. Development and internal validation of a nomogram ...: Full Text Finder Results [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur: <http://resolver.ebscohost.com.-doc-distant.univ-lille2.fr/openurl?sid=Entrez%3aPubMed&id=pmid%3a20132361&site=ftf-live>
37. Ohori M, Kattan MW, Yu C, Matsumoto K, Satoh T, Ishii J, et al. Nomogram to predict seminal vesicle invasion using the status of cancer at the base of the prostate on systematic biopsy. *Int J Urol*. 1 juin 2010;17(6):534-40.
38. de Santé HA, Service évaluation des actes professionnels. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col de l'utérus. janv 2015;

39. Curiethérapie - Cancer de la prostate | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Curietherapie>
40. Boccon-Gibod L, Richaud P, Coloby P, Coulange, C., Culine, S., Davin, J.-L., et al. Cancer de la prostate et hormonothérapie : indications thérapeutiques de première ligne [Internet]. [cité 12 déc 2015]. Disponible sur: <http://urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/cancer-de-la-prostate-et-hormonotherapie-indications-therapeutiques-de-premiere-ligne.html#bib1>
41. 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. *Lancet Lond Engl.* 2 oct 2010;376(9747):1147-54.
42. Paparel P, Soulie M, Mongiat-Artus P, Cornud F, Borgogno C. Prostatectomie de rattrapage après échec de radiothérapie externe pour cancer de la prostate localisé : enquête de pratique, indications, morbidité et résultats. *Travail du CCAFU sous-comité prostate. Prog En Urol.* mai 2010;20(5):317-26.
43. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* nov 2010;11(11):1066-73.
44. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol.* 1 avr 2005;61(5):1285-90.
45. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* 17 déc 2011;378(9809):2104-11.
46. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-Year Follow-Up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Duration of Elective Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 20 mai 2008;26(15):2497-504.
47. Lattouf J-B, Saad F. Digital Rectal Exam Following Prostatectomy: Is It Still Necessary with the Use of PSA? *Eur Urol.* avr 2003;43(4):333-6.
48. Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital Rectal Examination is no Longer Necessary in the Routine Follow-up of Men with Undetectable Prostate Specific Antigen after Radical Prostatectomy: The Implications for Follow-up. *Eur Urol.* déc 2005;48(6):906-10.
49. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative Nomogram Predicting the 10-Year Probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Natl Cancer Inst.* 17 mai 2006;98(10):715-7.

50. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. juin 2005;173(6):1938-42.
51. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer*. 15 nov 2011;117(22):5039-46.
52. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. juin 2015;67(6):1160-7.
53. Élévation du PSA après irradiation prostatique : rebond ou récurrence biologique ? | Urofrance [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/elevation-du-psa-apres-irradiation-prostatique-rebond-ou-recidive-biologique.html>
54. Charles Huggins, Clarence V. Hodges. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. 22 mars 1941;
55. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol*. 2004;14(5):639-660.
56. Handelsman DJ. Androgen Physiology, Pharmacology and Abuse. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 16 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279000/>
57. Gao W, Bohl CE, Dalton JT. Chemistry and Structural Biology of Androgen Receptor. *Chem Rev*. sept 2005;105(9):3352.
58. Sidiropoulou E, Ghizzoni L, Mastorakos G. Adrenal Androgens. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278929/>
59. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, Jardí F, Antonio L, Dubois V, et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cité 2 déc 2016];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC5066276/>
60. Rosner W, Hryb DJ, Kahn SM, Nakhla AM, Romas NA. Interactions of sex hormone-binding globulin with target cells. *Mol Cell Endocrinol*. 5 mars 2010;316(1):79-85.
61. Dehm SM, Tindall DJ. Alternatively spliced androgen receptor variants. *Endocr Relat Cancer*. 10 janv 2011;18(5):R183-96.

62. Payen O. Synthèse d'anti-androgènes organométalliques non stéroïdiens et application au traitement du cancer de la prostate [Internet]. Chimie ParisTech; 2007 [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00002253/>
63. Rahman F, Christian HC. Non-classical actions of testosterone: an update. *Trends Endocrinol Metab.* déc 2007;18(10):371-8.
64. Prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate | Urofrance [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/prise-en-charge-des-effets-secondaires-de-lhormonotherapie-dans-le-traitement-du-cancer-de-prost.html>
65. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology.* févr 2003;61(2, Supplement):32-8.
66. Suppression androgénique dans le cancer de la prostate et risque ostéoporotique | Urofrance [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/suppression-androgenique-dans-le-cancer-de-la-prostate-et-risque-osteoporotique.html>
67. Byar DP. Treatment of prostatic cancer: studies by the Veterans Administration cooperative urological research group. *Bull N Y Acad Med.* juin 1972;48(5):751.
68. Byar DP. The veterans administration cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. *Cancer.* 1 nov 1973;32(5):1126-30.
69. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr Publ Natl Cancer Inst.* 1988;(7):165-70.
70. Kent JR, Bischoff AJ, Arduino LJ, Mellinger GT, Byar DP, Hill M, et al. Estrogen dosage and suppression of testosterone levels in patients with prostatic carcinoma. *J Urol.* mai 1973;109(5):858-60.
71. A PHASE 1-2 TRIAL OF DIETHYLSTILBESTROL PLUS LOW DOSE WARFARIN IN ADVANCED PROSTATE CARCINOMA [Internet]. [cité 27 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S0022534701620895>
72. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M, et al. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to androgen blockade. *J Clin Oncol.* 2000;349a.
73. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, et al. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 3 juill 1996;88(13):908-17.
74. Koike H, Ito K, Takezawa Y, Oyama T, Yamanaka H, Suzuki K. Insulin-like growth factor binding protein-6 inhibits prostate cancer cell proliferation: implication for anticancer effect of diethylstilbestrol in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer.* 25 avr 2005;92(8):1538.

75. Bigot P, Mouzat K, Lebdaï S, Bahut M, Benhabiles N, Tassin GC, et al. Quantitative proteomic determination of diethylstilbestrol action on prostate cancer. *Asian J Androl.* 6 mai 2013;15(3):413.
76. Geier R, Adler S, Rashid G, Klein A. The synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES) inhibits the telomerase activity and gene expression of prostate cancer cells. *The Prostate.* 1 sept 2010;70(12):1307-12.
77. Cavalieri E, Frenkel K, Liehr JG, Rogan E, Roy D. Estrogens as endogenous genotoxic agents--DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2000; (27):75-93.
78. Hayashi N, Wada T, Ikemoto I, Oishi Y, Suzuki H, Ueda M. [Decrease in anti-coagulant factors in patients with prostate cancer treated with diethylstilbestrol diphosphate]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi Jpn J Urol.* mars 2003;94(3):420-7.
79. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chingwundoh F, Oliver R t. d. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int.* 1 sept 2000;85(9):1069-73.
80. Le traitement hormonal du cancer de la prostate | Urofrance [Internet]. [cité 1 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/le-traitement-hormonal-du-cancer-de-la-prostate.html>
81. Limonta P, Manea M. Gonadotropin-releasing hormone receptors as molecular therapeutic targets in prostate cancer: Current options and emerging strategies. *Cancer Treat Rev.* oct 2013;39(6):647-63.
82. Labrie F. LHRH et agonistes. 1985 [cité 25 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/3363>
83. Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com.doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/0006291X77915790>
84. Fernand Labrie, Alain Bélanger, Lionel Cusan, Carl Seguin, Georges Pelletier, Paul A. Kelly, Jerry J. Reeves, Fleur-Ange Lefebvre, Andre Lemay, Yves Gourdeau, Jean-Pierre Raynaud. Antifertility Effects of LHRH Agonists in the Male. *J Androl.* oct 1980;1(5).
85. F L, A D, A B, L C, Y L, G M, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* 1982;5(4):267-75.
86. Naor Z, Harris D, Shacham S. Mechanism of GnRH receptor signaling: combinatorial cross-talk of Ca²⁺ and protein kinase C. *Front Neuroendocrinol.* janv 1998;19(1):1-19.

87. McArdle CA, Franklin J, Green L, Hislop JN. Signalling, cycling and desensitisation of gonadotrophin-releasing hormone receptors. *J Endocrinol.* 4 janv 2002;173(1):1-11.
88. Finch AR, Caunt CJ, Armstrong SP, McArdle CA. Agonist-induced internalization and downregulation of gonadotropin-releasing hormone receptors. *Am J Physiol - Cell Physiol.* sept 2009;297(3):C591.
89. Résumé des caractéristiques du produit - ZOLADEX 10,8 mg, implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66669173&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
90. Enantioselective binding of Casodex to the androgen receptor. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/8867996](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/8867996)
91. Furr BJ, Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: pharmacodynamics and mechanism of action. *Urology.* janv 1996;47(1A Suppl):13-25; discussion 29-32.
92. European Medicines Agency - Find medicine - Firmagon [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000986/human_med_000794.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
93. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 1 déc 2008;102(11):1531-8.
94. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schröder FH, Miller K, et al. Long-term Tolerability and Efficacy of Degarelix: 5-Year Results From a Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix. *Urology.* mai 2014;83(5):1122-8.
95. Friedlander TW, Ryan CJ. Targeting the Androgen Receptor. *Urol Clin North Am.* 1 nov 2012;39(4):453-64.
96. Abiraterone: a story of scientific innovation and commercial partnership - The Institute of Cancer Research, London [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.icr.ac.uk/news-features/latest-features/abiraterone-a-story-of-scientific-innovation-and-commercial-partnership>
97. Ando T, Nishiyama T, Takizawa I, Ishizaki F, Miyashiro Y, Takeda K, et al. Dihydrotestosterone synthesis pathways from inactive androgen 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol in prostate cancer cells: Inhibition of intratumoural 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities by abiraterone. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cité 28 juin 2017];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC4999866/>

98. Li R, Evaul K, Sharma KK, Chang K-H, Yoshimoto J, Liu J, et al. Abiraterone Inhibits 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase: A Rationale for Increasing Drug Exposure in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 juill 2012;18(13):3571-9.
99. Li Z, Bishop A, Alyamani M, Garcia JA, Dreicer R, Bunch D, et al. Conversion of abiraterone to D4A drives antitumor activity in prostate cancer. *Nature*. 16 juill 2015;523(7560):347.
100. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 3 juin 2017;0(0):null.
101. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 19 mars 2016;387(10024):1163.
102. Prostate drug research leads to \$1.14 billion royalty payment to UCLA | UCLA Chemistry and Biochemistry [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.chemistry.ucla.edu/news/prostate-drug-research-leads-114-billion-royalty-payment-ucla>
103. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy — NEJM [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/full/10.1056/NEJMc1410239>
104. McCutcheon SB. Enzalutamide: A New Agent for the Prostate Cancer Treatment Armamentarium. *J Adv Pract Oncol*. juin 2013;4(3):182.
105. Taplin M-E, Bubley GJ, Ko Y-J, Small EJ, Upton M, Rajeshkumar B, et al. Selection for Androgen Receptor Mutations in Prostate Cancers Treated with Androgen Antagonist. *Cancer Res*. 1 juin 1999;59(11):2511-5.
106. Galletti G, Leach BI, Lam L, Tagawa ST. Mechanisms of resistance to systemic therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. juin 2017;57:16-27.
107. Waltering KK, Urbanucci A, Visakorpi T. Androgen receptor (AR) aberrations in castration-resistant prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 5 sept 2012;360(1–2):38-43.
108. Cancer neuroendocrine de la prostate. A propos de 6 cas | Urofrance [Internet]. [cité 13 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/cancer-neuroendocrine-de-la-prostate-a-propos-de-6-cas.html>
109. Yu J, Yu J, Mani R-S, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An Integrated Network of Androgen Receptor, Polycomb, and TMPRSS2-ERG Gene Fusions in Prostate Cancer Progression. *Cancer Cell*. 18 mai 2010;17(5):443.

110. Chang K-H, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao YD, Auchus RJ, et al. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci*. 16 août 2011;108(33):13728-33.
111. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. Androgen Levels Increase by Intratumoral De novo Steroidogenesis during Progression of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Res*. 1 août 2008;68(15):6407-15.
112. Maity SN, Titus MA, Gyftaki R, Wu G, Lu J-F, Ramachandran S, et al. Targeting of CYP17A1 Lyase by VT-464 Inhibits Adrenal and Intratumoral Androgen Biosynthesis and Tumor Growth of Castration Resistant Prostate Cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cité 7 août 2017];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC5066251/>
113. A Study of Oral CFG920 in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 août 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01647789>
114. Katsogiannou M, Andrieu C, Baylot V, Baudot A, Duseti NJ, Gayet O, et al. The Functional Landscape of Hsp27 Reveals New Cellular Processes such as DNA Repair and Alternative Splicing and Proposes Novel Anticancer Targets. *Mol Cell Proteomics MCP*. déc 2014;13(12):3585.
115. Inc OP. OncoGenex Pharmaceuticals, Inc. Announces Phase 2 Apatorsen Data for Two Clinical Trials Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 Genitourinary Cancers Symposium [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: <http://www.prnewswire.com/news-releases/oncogenex-pharmaceuticals-inc-announces-phase-2-apatorsen-data-for-two-clinical-trials-presented-at-the-american-society-of-clinical-oncology-asco-2017-genitourinary-cancers-symposium-300410187.html>
116. A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 10 août 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489318?term=apalutamide&draw=1&rank=6>
117. Kikuchi A, Furutani T, Azami H, Watanabe K, Niimi T, Kamiyama Y, et al. In vitro and in vivo characterisation of ASP9521: a novel, selective, orally bioavailable inhibitor of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5 (17 β HSD5; AKR1C3). *Invest New Drugs*. 1 oct 2014;32(5):860-70.
118. Brand LJ, Olson ME, Ravindranathan P, Guo H, Kempema AM, Andrews TE, et al. EPI-001 is a selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma modulator with inhibitory effects on androgen receptor expression and activity in prostate cancer. *Oncotarget*. févr 2015;6(6):3811.
119. Banuelos CA, Tavakoli I, Tien AH, Caley DP, Mawji NR, Li Z, et al. Sintokamide A Is a Novel Antagonist of Androgen Receptor That Uniquely Binds Activation Function-1 in Its Amino-terminal Domain. *J Biol Chem*. 14 oct 2016;291(42):22231-43.

120. ANAMACaP. Rôle de l'alimentation [Internet]. ANAMACaP - Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate. [cité 28 août 2017]. Disponible sur: <https://www.anamacap.fr/hygiene-de-vie/role-de-lalimentation/>
121. Richman EL, Kenfield SA, Chavarro JE, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Fat intake after diagnosis and risk of lethal prostate cancer and all-cause mortality. *JAMA Intern Med.* 22 juill 2013;173(14):1318.
122. Selman SH. The McNeal Prostate: A Review. *Urology.* déc 2011;78(6):1224-8.
123. Bastien L, Fourcade† R-O, Makhoul B, Meria P, Desgrandchamps F. Hyperplasie bénigne de la prostate. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2fr-datarevues1166708700220HS614](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/datarevues1166708700220HS614) [Internet]. 26 nov 2012 [cité 14 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/770433/resultatrecherche/1>
124. Urofrance: Curiethérapie prostatique [Internet]. [cité 9 mars 2016]. Disponible sur: <http://urofrance.org/lurologie-grandpublic/urologie-expliquee-aux-patients/interventions-urologiques/curietherapie-prostatique-flash.html>
125. Riedinger JM, Eche N, Bachaud JM, Crehange G, Fulla Y, Thuillier F. Cinétique de PSA après radiothérapie. In: *Annales de Biologie Clinique.* 2009. p. 395–404.
126. Cours de SVT 1re S - Le fonctionnement de l'appareil reproducteur masculin - Maxicours.com [Internet]. Maxicours. [cité 11 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/fiche/8/3/376838.html/1s>
127. Quigley C.A. The androgen receptor : Physiology and physiopathology. *Prin-ger-Verlag.*
128. Sack JS, Kish KF, Wang C, Attar RM, Kiefer SE, An Y, et al. Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone. *Proc Natl Acad Sci.* 24 avr 2001;98(9):4904-9.
129. Le syndrome de Kallmann | Annabac [Internet]. [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.annabac.com/annales-bac/le-syndrome-de-kallmann>

Annexes

I. NOMOGRAMMES DE KATTAN.....	126
Probabilité d'extension extracapsulaire (ECE = Extra Capsular Extension).....	126
Probabilité d'invasion des vésicules séminales (SVI = Seminal Vesicles Invasion)	127
Probabilité de survie à 10 ans sans récurrence biologique en cas de prostatectomie ra- dicale.....	127
Probabilité de survie à 10 ans sans récurrence biologique après prostatectomie radi- cale.....	128
Mortalité spécifique du patient en cas de récurrence biologique après prostatectomie ra- dicale.....	128
II. NOMOGRAMMES DE STEPHENSON.....	129
Probabilité de survie sans progression à 10 ans en cas de prostatectomie radicale.	129
Probabilité de mortalité spécifique d'un patient en récurrence biologique après prosta- tectomy radicale.....	130
III. NOMOGRAMMES CAPRA ET CAPRA-S.....	131
CAPRA : Probabilité de survie sans récurrence à 3 et 5 ans en cas de prostatectomie radicale.....	131
CAPRA-S : Probabilité d'absence de récurrence biologique après prostatectomie radi- cale.....	132
IV. PROCÉDURE DE RECONSTITUTION DE LA SPÉCIALITÉ ELIGARD®.....	134
V. PROCÉDURE DE RECONSTITUTION DE LA SPÉCIALITÉ DECAPEPTYL®..	140

I. Nomogrammes de Kattan

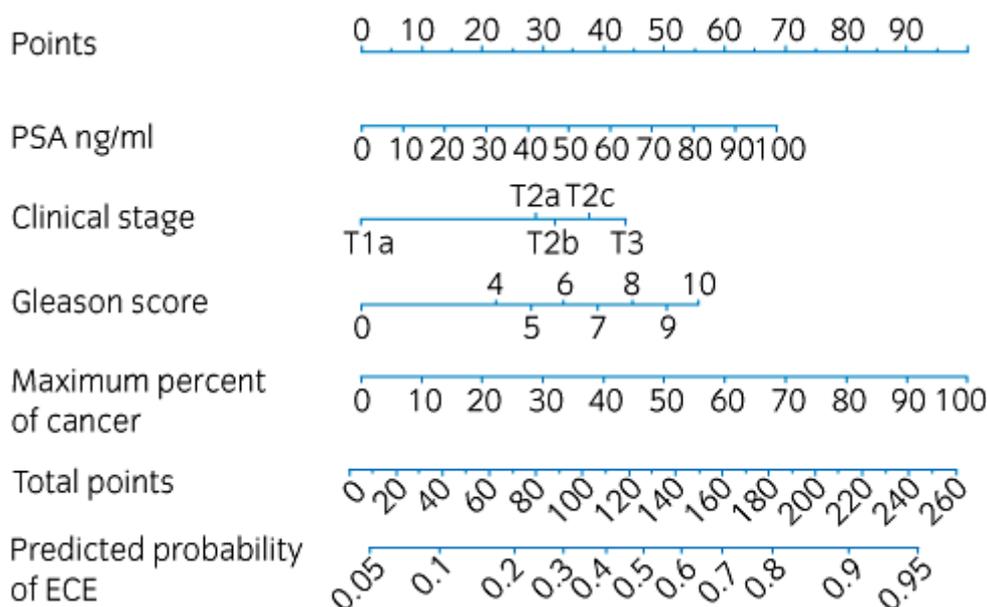
Tous les nomogrammes de Kattan présentés ici fonctionnent sur le même principe graphique d'attribution de points. Pour chaque valeur d'une variable du patient on obtient un certain nombre de points par projection sur l'échelle « Points ». L'addition de chacun des scores obtenu donne un total de points. La projection de ce nombre total de points depuis l'échelle « Total points » vers l'échelle évaluée donne la mesure attendue.

Ex : Pour la probabilité d'extension extracapsulaire :

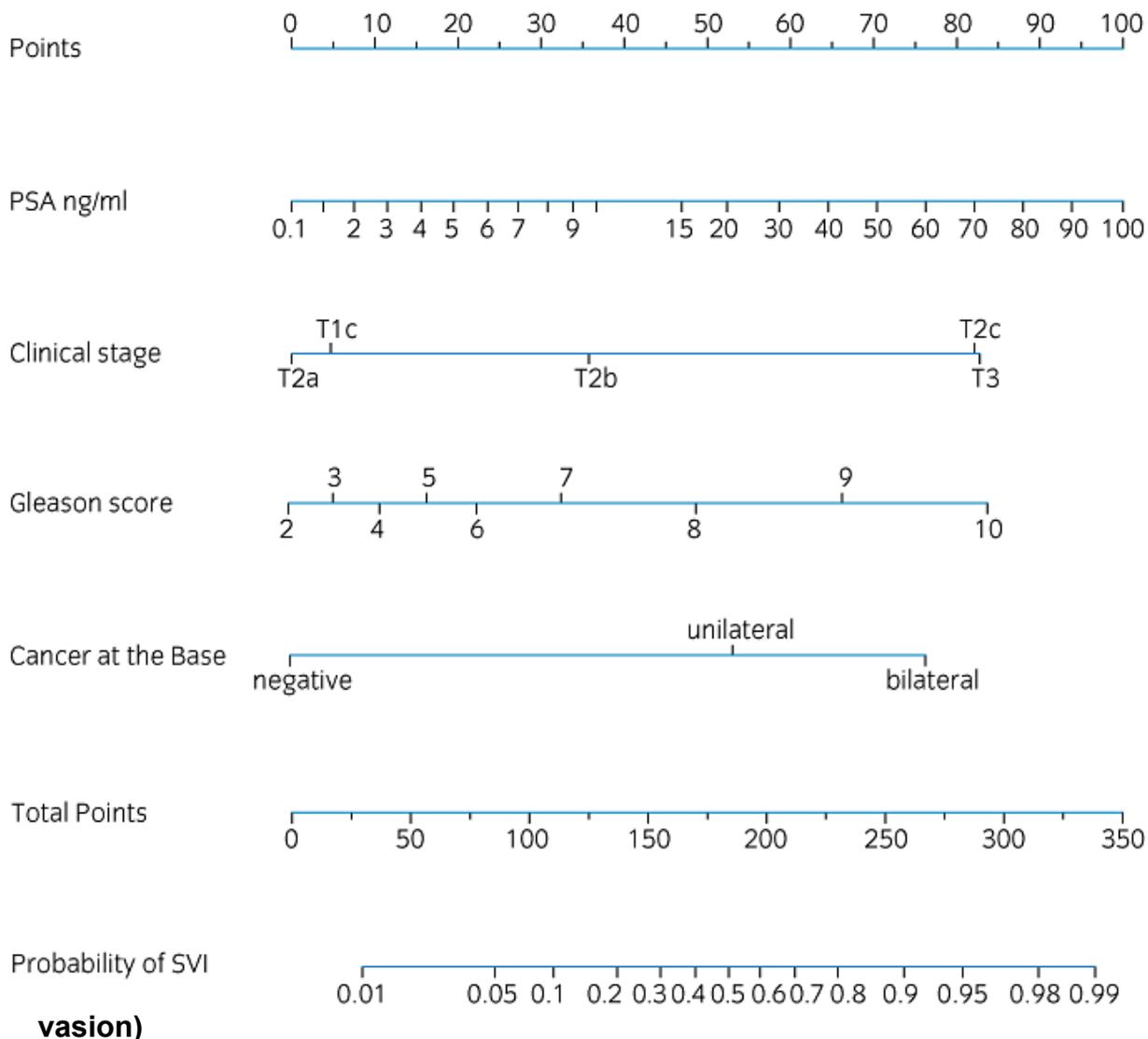
Une valeur de PSA de 30ng/mL contribue pour 20 points au total.

Un total de 100 points cumulés donne environ 25 % de risque d'extension extracapsulaire.

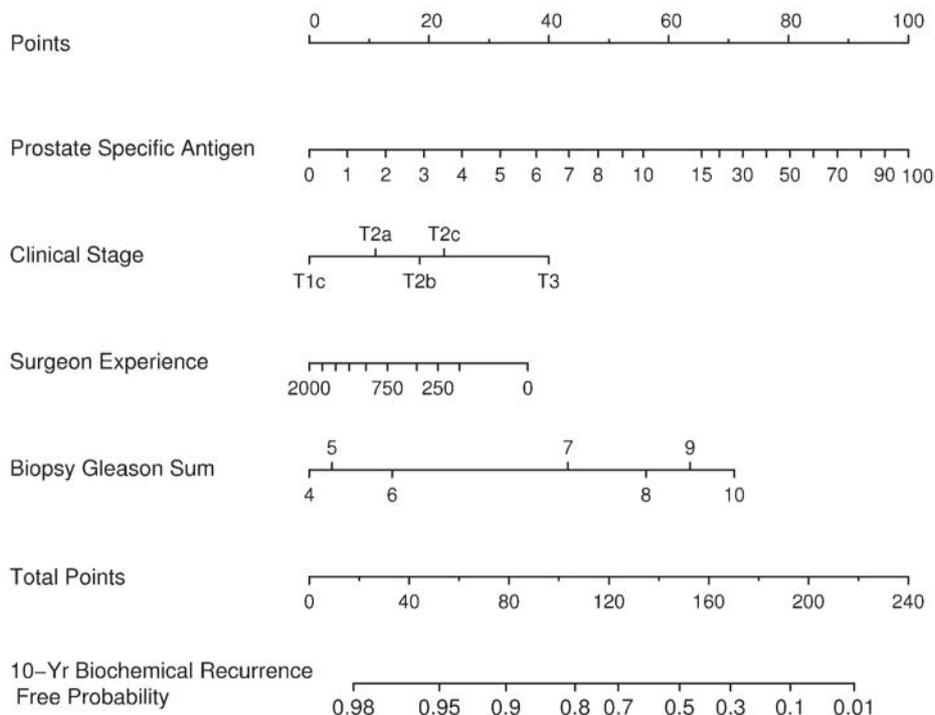
● Probabilité d'extension extracapsulaire (ECE = Extra Capsular Extension)



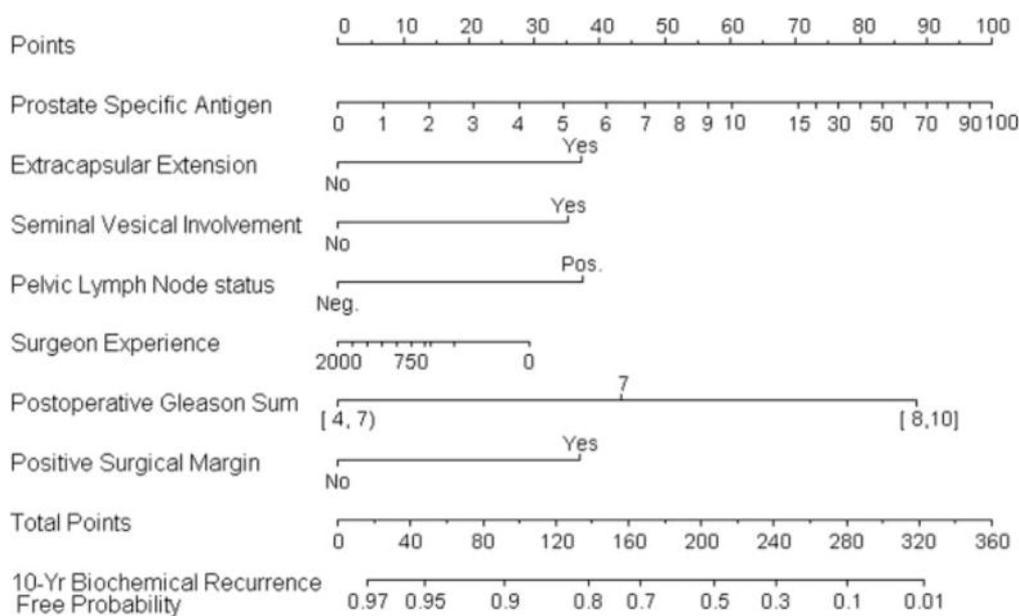
● **Probabilité d'invasion des vésicules séminales (SVI = Seminal Vesicles In-**



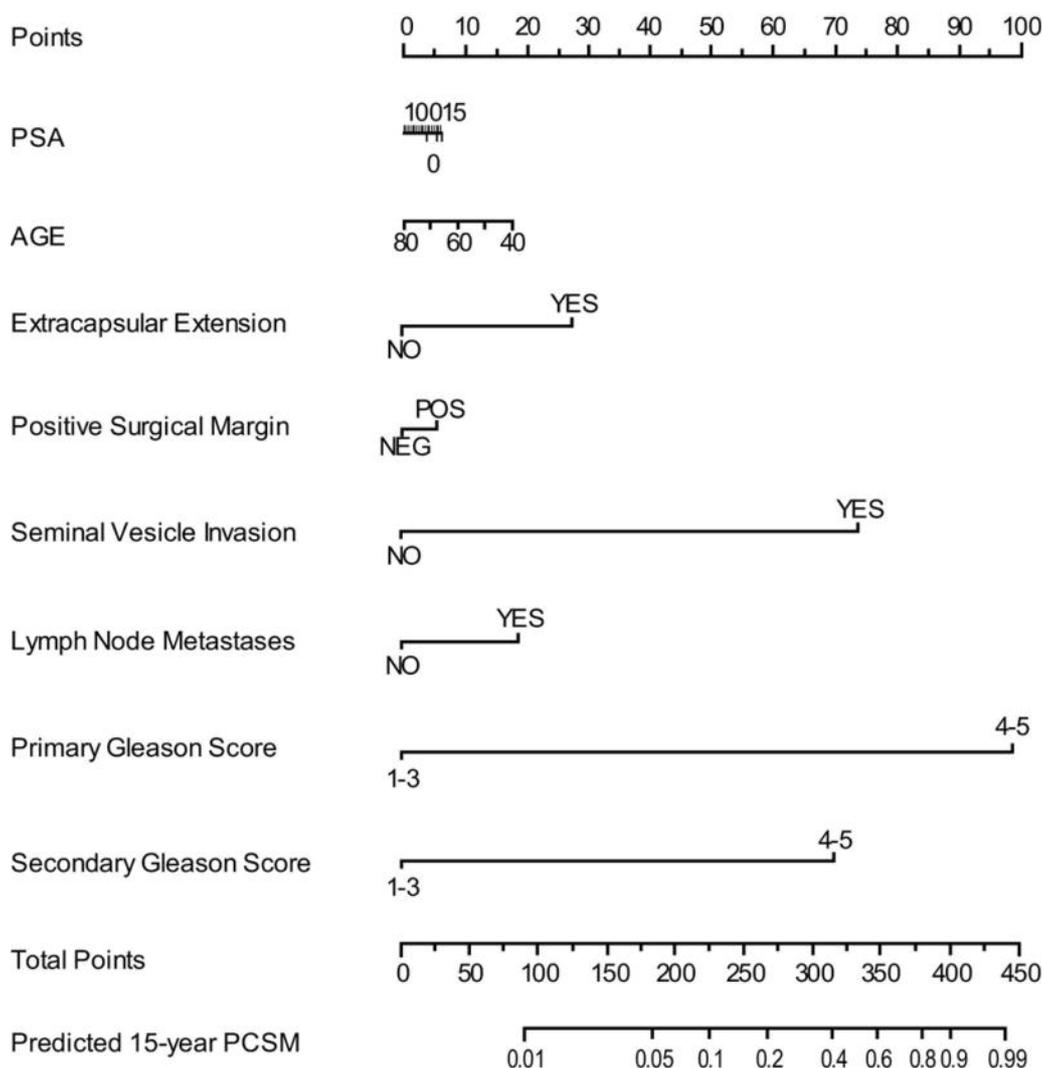
● **Probabilité de survie à 10 ans sans récurrence biologique en cas de prostatectomie radicale**



● **Probabilité de survie à 10 ans sans récurrence biologique après prostatectomie radicale.**

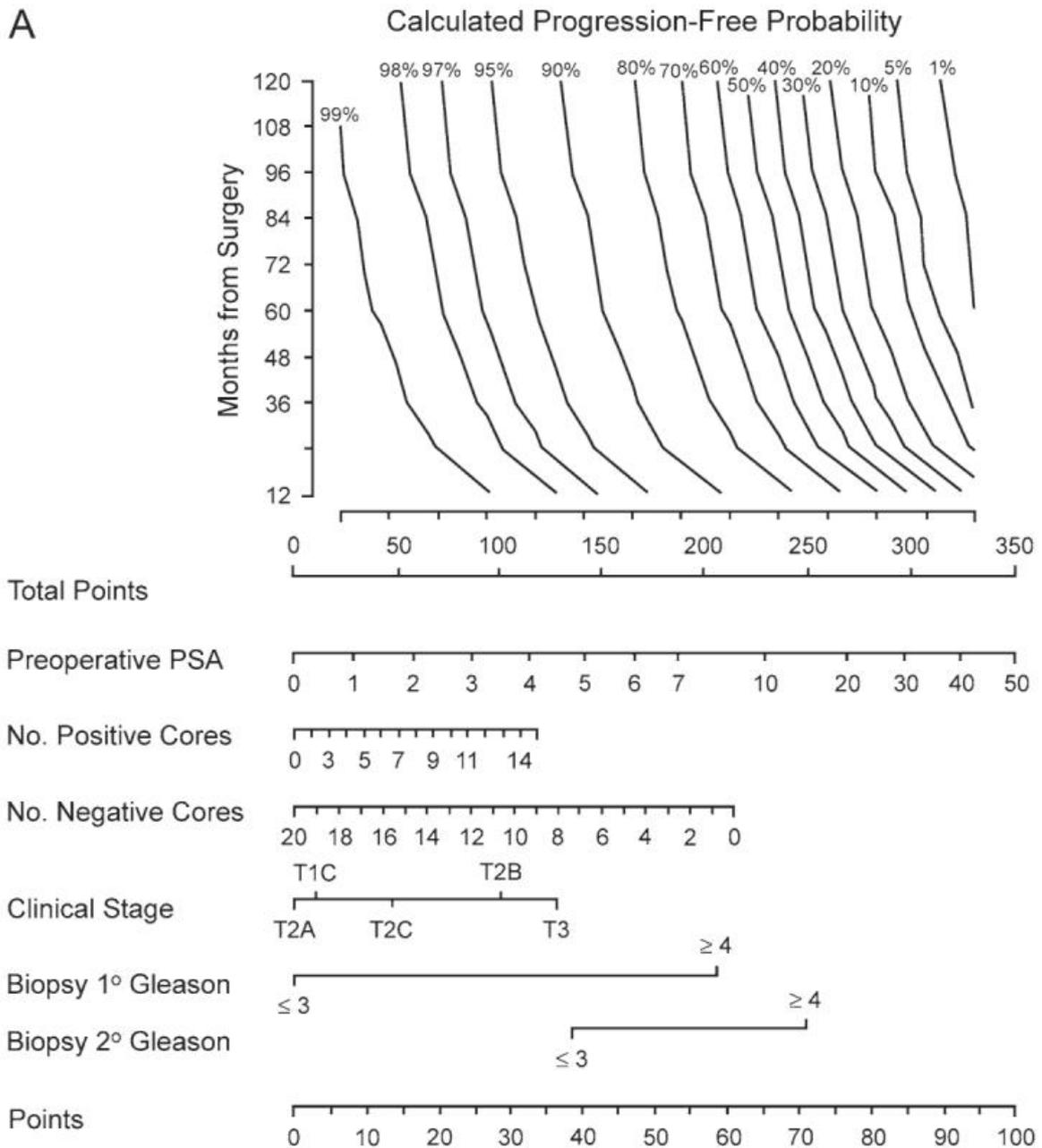


● **Mortalité spécifique du patient en cas de récurrence biologique après prostatectomie radicale.**



II. Nomogrammes de Stephenson

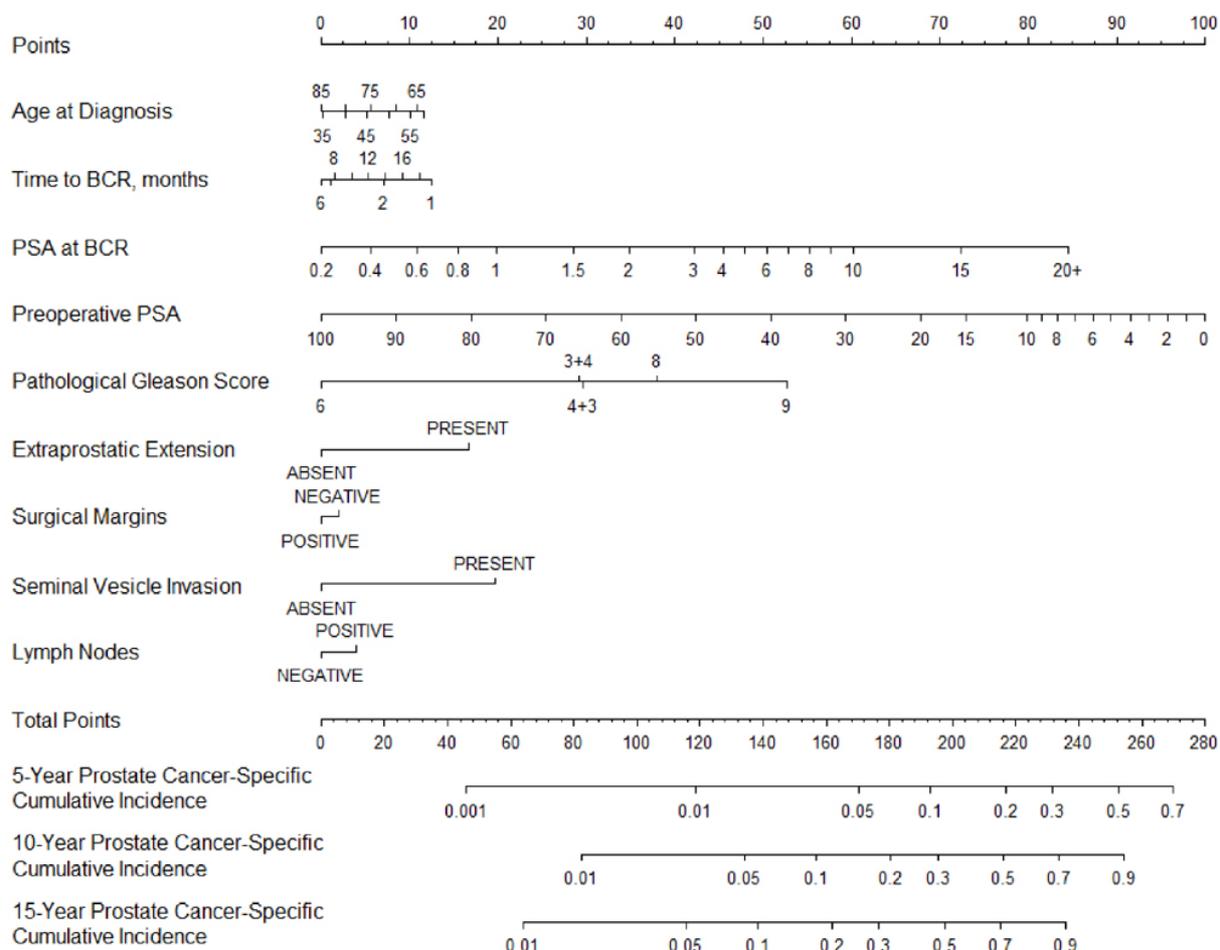
- Probabilité de survie sans progression à 10 ans en cas de prostatectomie radicale.



- Relever le nombre de points associé à chaque donnée préopératoire du patient (PSA, nombre de biopsies positives et négatives stade clinique...). Pour cela, lire la valeur correspondante sur l'axe intitulé Points.
Ex : un PSA à 10ng/mL donne 65 points
- Additionner le total des points et le reporter en abscisses sur le graphique

- Repérer en ordonnées la période post-opératoire où le risque doit être estimé.
- L'intersection des valeurs lues en abscisse et en ordonnée donne le pourcentage de risque. Ex : 75 % de survie sans progression pour 200 points à 60 mois.

● **Probabilité de mortalité spécifique d'un patient en récurrence biologique après prostatectomie radicale.**



Le principe de fonctionnement est identique au nomogramme précédent.

III. Nomogrammes CAPRA et CAPRA-S

● **CAPRA : Probabilité de survie sans récurrence à 3 et 5 ans en cas de prostatectomie radicale.**

Le score de CAPRA tient compte de 5 paramètres :

- Le taux de PSA sérique
- Le score de Gleason
- Le stade clinique de la tumeur
- Le pourcentage de Biopsies Positives (PPB)
- L'âge du patients

L'addition de tous les points obtenus permet de calculer le score CAPRA et d'estimer la probabilité de survie sans récurrence (RFS = Recurrence Free Survival) à 3 et 5 ans.

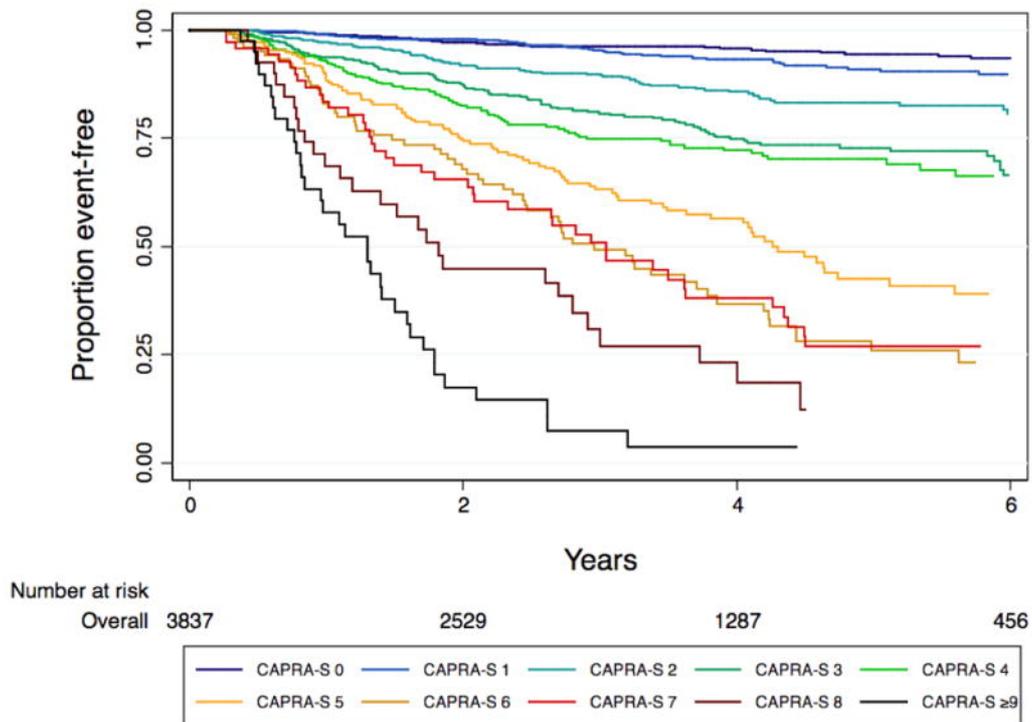
Variable	Level	Points	CAPRA score	3-year % RFS (95% CI)	5-year % RFS (95% CI)
PSA (ng/ml)	2.1-6	0	0-1	91 (85-95)	85 (73-92)
	6.1-10	1			
	10.1-20	2			
	20.1-30	3			
	>30	4			
Gleason	1-3/1-3	0	2	89 (83-94)	81 (69-89)
	1-3/4-5	1			
	4-5/1-5	3			
T-stage	T1/T2	0	3	81 (73-87)	66 (54-76)
	T3a	1			
PPB	<34%	0	4	81 (69-89)	59 (40-74)
	≥34%	1			
Age	<50	0	5	69 (51-82)	60 (37-77)
	≥50	1			
			6	54 (27-75)	34 (12-57)
			≥7	24 (9-43)	8 (0-28)

● **CAPRA-S : Probabilité d'absence de récurrence biologique après prostatectomie radicale.**

Variable	Level	Points	Variable	Level	Points
PSA	0-6	0	Gleason	2-6	0
	6.01-10	1		3+4	1
	10.01-20	2		4+3	2
	>20	3		8-10	3
SM	Negative	0	ECE	No	0
	Positive	2		Yes	1
SVI	No	0	LNI	No	0
	Yes	2		Yes	1

Le score du CAPRA-S est basé sur 6 valeurs :

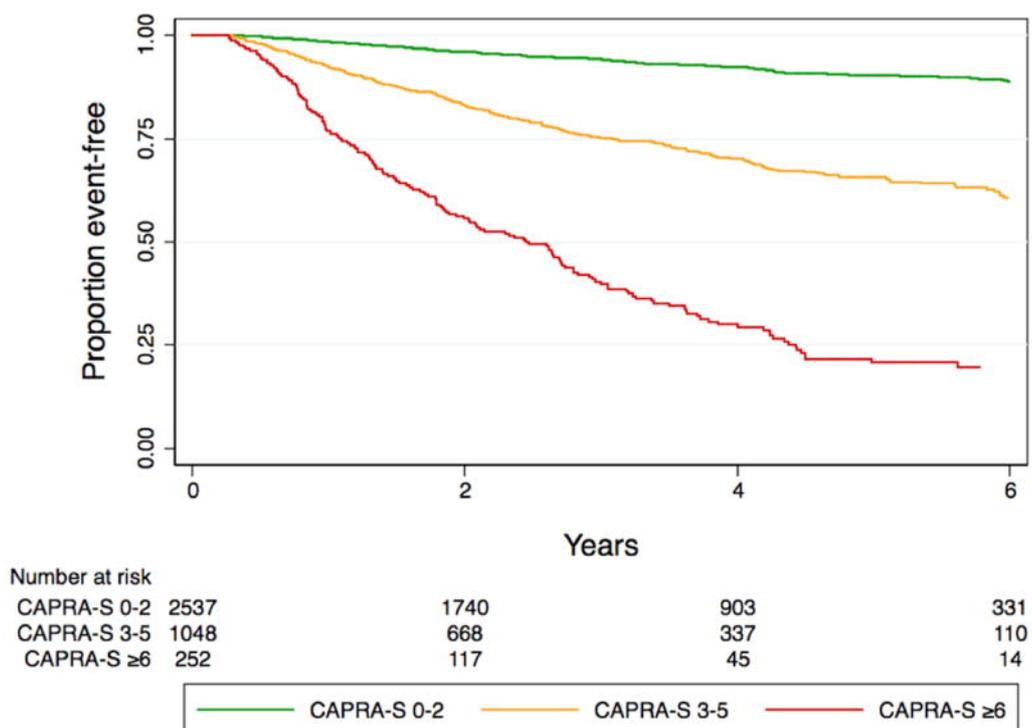
- La valeur du taux de PSA sérique
- Le score de Gleason
- L'existence de marges saines (SM = Safe Margins)
- L'invasion des vésicules séminales (SVI = Seminal Vesicles Invasion)
- L'invasion ganglionnaire (LNI = Lympho Nodal Invasion)
- L'extension extracapsulaire (ECE = Extra Capsular Extension)



L'addition du total des points donne le score de CAPRA-S qui permet, par lecture sur le graphique suivant, de déterminer la probabilité de non récurrence biologique à distance de l'opération.

Par souci de simplification, on peut déterminer 3 groupes :

- CAPRA-S 0-2 : Groupe à bas risque
- CAPRA-S 3-5 : Groupe à risque intermédiaire
- CAPRA-S ≥ 6 : Groupe à haut risque

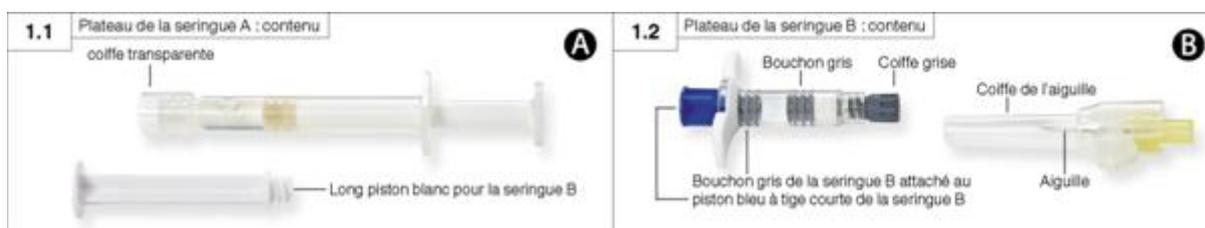


IV. Procédure de reconstitution de la spécialité ELIGARD®

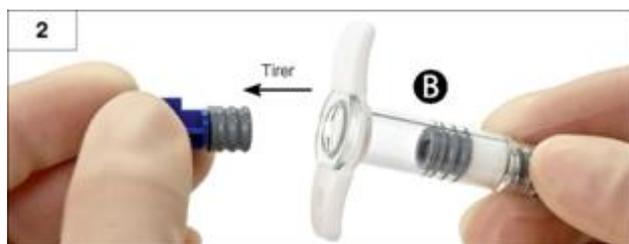
Laisser le produit se réchauffer à température ambiante en le sortant du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation.

Merci de préparer en premier le patient pour l'injection, puis la préparation du produit, en suivant les instructions ci-dessous. En cas de préparation inadéquate du produit, ce dernier ne doit pas être administré, puisqu'un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit.

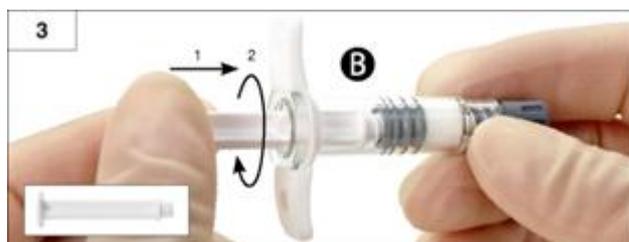
Étape 1 : Ouvrir les deux plateaux (déchirer le papier aluminium par le coin reconnaissable par une petite bulle) et vider le contenu sur un plan de travail propre [deux plateaux, contenant la seringue A (Figure 1.1) et la seringue B (Figure 1.2)]. Jeter les sachets de dessiccants.



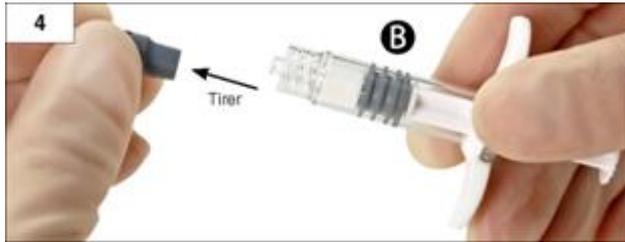
Étape 2 : Tirer d'un coup sec, sans dévisser, le piston bleu à tige courte de la seringue B (Figure 2). Le bouchon gris attaché au piston bleu doit venir en même temps. Puis jeter ces derniers. Ne pas essayer de mélanger le produit avec les deux bouchons gris en place dans la seringue B.



Étape 3 : Visser doucement le long piston blanc dans le bouchon gris restant dans la seringue B. (Figure 3).



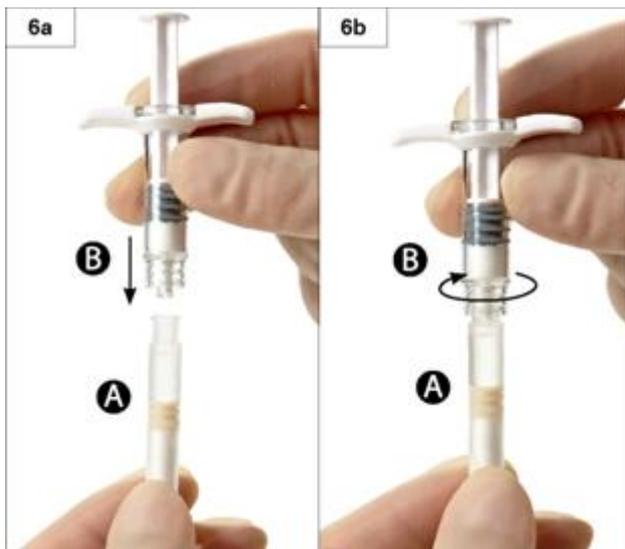
Étape 4 : Retirer la coiffe grise de la seringue B et mettre de côté la seringue (Figure 4).



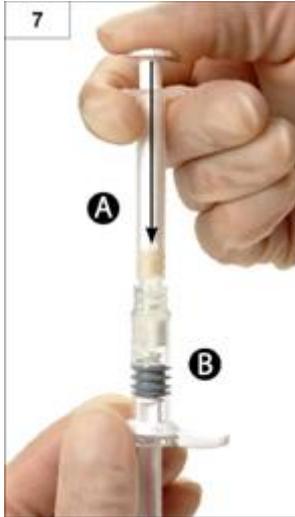
Étape 5 : Tenir la seringue A en position verticale, coiffe transparente en haut pour prévenir les fuites de liquide et dévisser la coiffe transparente de la seringue A (Figure 5).



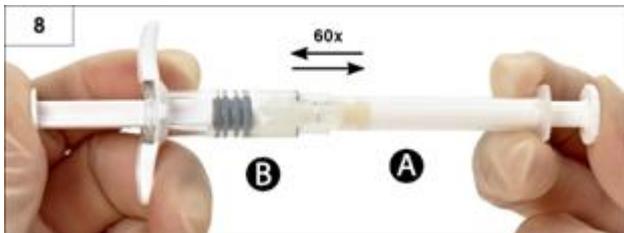
Étape 6 : Toujours en position verticale, relier les deux seringues l'une à l'autre : fixer la seringue B au dessus de la seringue A en poussant et tournant la seringue B dans la seringue A jusqu'à la sécurité (Figures 6a et 6b). Ne pas trop serrer.



Étape 7 : Retourner les deux seringues connectées entre elles, en continuant à les tenir en position verticale, de façon à avoir la seringue B en bas ; injecter le liquide contenu dans la seringue A dans la seringue B contenant la poudre (acétate de leu-proréline) (Figure 7).



Étape 8 : En position horizontale, pousser et tirer alternativement, doucement les pistons des 2 seringues (une soixantaine de fois au total, ce qui prend environ 60 secondes) afin de mélanger parfaitement le produit et d'obtenir une suspension homogène, visqueuse (Figure 8). Ne pas incliner le système des seringues (sous peine de dévisser en partie les seringues et d'entraîner des fuites).

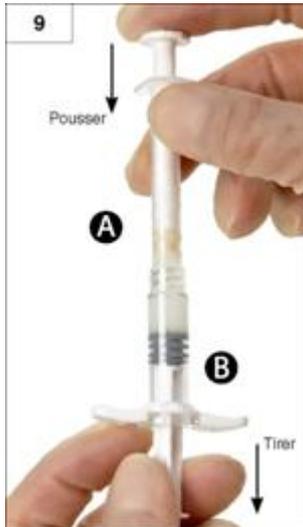


Parfaitement mélangé, le produit apparaîtra visqueux avec une gamme de couleur allant de l'incolore, à blanc, à jaune pâle (ce qui inclut toutes les nuances du blanc au jaune pâle).

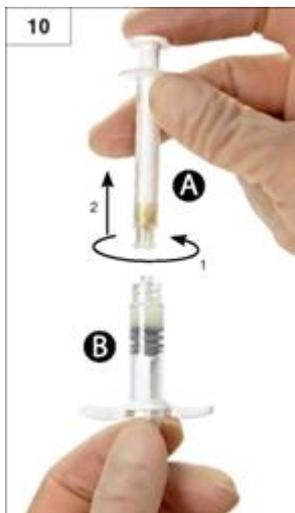
Merci de noter que le produit doit être mélangé comme décrit ; LE SECOUER NE MÉLANGERA PAS LE PRODUIT CORRECTEMENT.

Important : Après avoir procédé au mélange, passer à l'étape suivante immédiatement, le produit devenant de plus en plus visqueux avec le temps. Ne pas mettre au réfrigérateur le produit mélangé.

Étape 9 : Tenir les seringues en position verticale, la seringue B étant en bas. Les seringues doivent rester bien assemblées. Transférer tout le produit mélangé dans la seringue B (la seringue large et courte) en poussant le piston de la seringue A et en tirant doucement le piston de la seringue B en même temps (Figure 9).



Étape 10 : Séparer la seringue A de la seringue B en continuant à appuyer fermement sur le piston de la seringue A (Figure 10). S'assurer que le produit ne fuit pas car sinon l'aiguille ne sera pas correctement sécurisée. Merci de noter : Il pourra rester des petites bulles d'air ou une grosse bulle d'air dans la préparation. Ceci n'est pas gênant. Au cours de cette étape, merci de ne pas essayer de purger les bulles d'air de la seringue B car le produit pourrait être perdu !

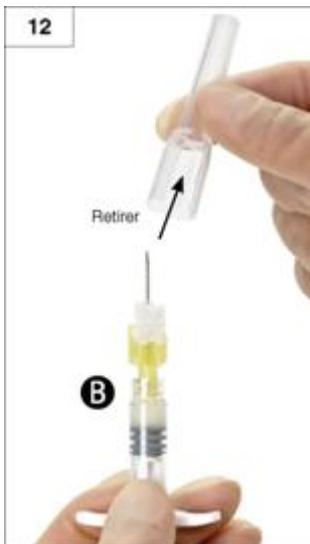


Étape 11 : Tenir la seringue B droite. Ouvrir le conditionnement de l'aiguille sécurisée en retirant le papier au dos de celui-ci et sortir l'aiguille sécurisée. Assembler l'aiguille sécurisée à la seringue B en tenant la seringue droite et en faisant tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre afin de fixer parfaitement l'aiguille (Figure 11). Ne pas trop serrer.



Étape 12 : Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille avant administration du produit (Figure 12).

Important : N'enclenchez pas le dispositif de sécurité de l'aiguille avant l'administration.

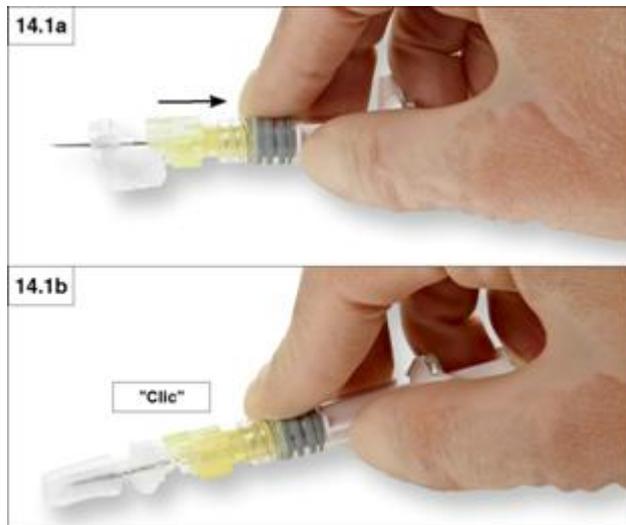


Étape 13 : Avant administration, purger les grandes bulles d'air de la seringue B. Administrer le produit par voie sous cutanée. Assurez-vous que la totalité du produit contenu dans la seringue B a bien été injecté.

Étape 14 : Après injection, verrouiller le dispositif de sécurité en suivant les instructions listées ci-dessous :

1. Fermeture sur une surface plane

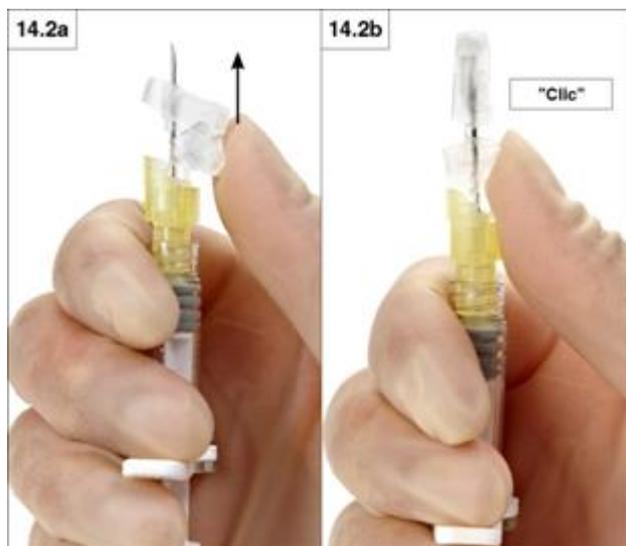
Appuyer sur le dispositif de sécurité, levier en bas, sur une surface plane (Figure 14.1a et b) pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.



Un « Clic » confirme, de façon sonore et tactile, que le dispositif est verrouillé. En position verrouillée, la pointe de l'aiguille est complètement recouverte (Figure 14.1b).

2. Fermeture avec votre pouce

Placer votre pouce sur le levier et faire glisser le dispositif de sécurité vers la pointe de l'aiguille (Figure 14.2a et b) pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.



Un « Clic » confirme, de façon sonore et tactile, que le dispositif est verrouillé. En position verrouillée, la pointe de l'aiguille est complètement recouverte (Figure 14.2b).

Étape 15 : Une fois que le dispositif de sécurité est verrouillé, jeter l'aiguille et la seringue immédiatement dans une poubelle appropriée.

V. Procédure de reconstitution de la spécialité DECAPEPTYL®

1 – PRÉPARATION DU PATIENT AVANT LA RECONSTITUTION DU MÉDICAMENT

- Préparer le patient en désinfectant le muscle fessier au site d'injection. Cette étape doit être réalisée en premier car la suspension doit être injectée immédiatement après la reconstitution.

2 – PRÉPARATION DE L'INJECTION

Deux aiguilles sont fournies dans la boîte.

- Aiguille 1 : aiguille longue (38 mm) sans système de sécurité à utiliser pour la reconstitution
- Aiguille 2 : aiguille longue (38 mm) avec un système de sécurité à utiliser pour l'injection

Aiguille 1 – 38 mm – 20 Gauge Aiguille 2 – 38 mm – 20 Gauge



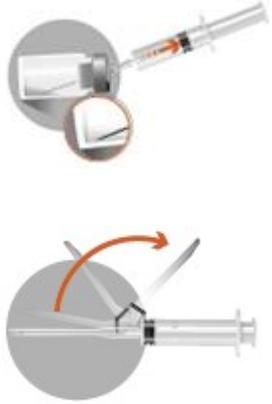
La présence de bulles au-dessus du lyophilisat est un aspect normal du produit.

2a

- Sortir l'ampoule contenant le solvant. Si une partie de la solution est bloquée dans le haut de l'ampoule, la tapoter afin de la faire descendre dans le corps de l'ampoule.
- Visser l'Aiguille 1 (sans système de sécurité) sur la



<p>seringue. Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille à ce stade.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Casser le haut de l'ampoule en positionnant le point face à soi. · Retirer le capuchon de l'Aiguille 1. Insérer l'aiguille dans l'ampoule et prélever la totalité du solvant dans la seringue. Mettre de côté la seringue contenant le solvant. 	
<p>2b</p> <ul style="list-style-type: none"> · Sortir le flacon contenant la poudre. Tapoter pour ramener au fond du flacon la poudre éventuellement accumulée en haut du flacon. · Retirer le capuchon en plastique du flacon. · Reprendre la seringue contenant le solvant et enfoncer verticalement l'aiguille au travers du bouchon en élastomère du flacon. Injecter le solvant lentement, de façon à, si possible, rincer toute la partie supérieure du flacon. 	
<p>2c</p> <ul style="list-style-type: none"> · Remonter l'Aiguille 1 au-dessus du niveau du liquide. · Ne pas retirer l'aiguille du flacon. Reconstituer la suspension en agitant doucement le flacon d'un mouvement circulaire. · Agiter le temps nécessaire à l'obtention d'une suspension homogène et laiteuse. · Important : Vérifier l'absence d'agglomérats (en cas d'agglomérats poursuivre l'agitation jusqu'à com- 	

plète homogénéisation).	
<p>2d</p> <ul style="list-style-type: none"> · Quand la suspension est homogène, descendre l'aiguille et, sans retourner le flacon, aspirer toute la suspension. Une petite quantité de suspension restera dans le flacon et devra être éliminée. Un excès de poudre et de solvant est prévu lors de la fabrication pour autoriser cette perte lors de la préparation de la seringue. · Enlever l'Aiguille 1 utilisée pour la reconstitution en la saisissant par l'embout coloré. Visser sur la seringue l'Aiguille 2 avec le système de sécurité. · Faire basculer le manchon de protection de l'aiguille vers le corps de la seringue. Le manchon de protection reste dans la position que vous lui donnez. · Enlever le capuchon de l'aiguille. · Amorcer l'aiguille en vidant l'air contenu dans la seringue et injecter immédiatement. 	
3 – INJECTION INTRAMUSCULAIRE	
<ul style="list-style-type: none"> · Pour éviter que la suspension précipite, injecter le produit immédiatement dans le muscle fessier. 	
4 – APRÈS UTILISATION	
<ul style="list-style-type: none"> · Activer le système de sécurité d'une seule main <ul style="list-style-type: none"> o Remarque : garder constamment votre doigt derrière le butoir 	Méthode A

Il existe deux méthodes pour activer le système de sécurité :

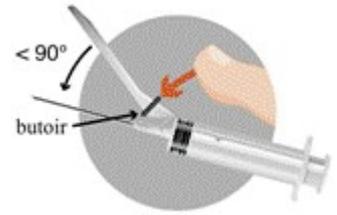
§ Méthode A : pousser le butoir avec votre doigt ou

§ Méthode B : pousser la gaine de protection sur une surface plane.

o Dans les deux cas, appuyer avec un mouvement ferme rapide jusqu'à l'audition d'un clic.

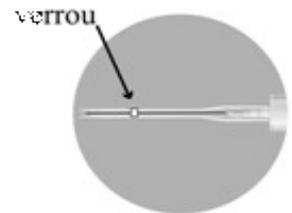
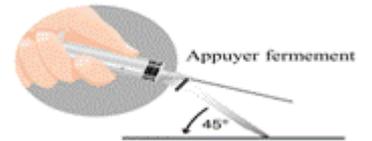
o Vérifier visuellement que l'aiguille est complètement prise dans le manchon de protection.

· Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.



Ou

Méthode B



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : Perrot
Prénom : Benjamin

Titre de la thèse : Hormonothérapie dans le cancer de la prostate : quelle prise en charge en 2018 ?

Mots-clés : Cancer de la prostate résistant à la castration, Hormonothérapie, Antian-drogènes, Agonistes de la LHRH, Antagonistes de la LHRH, Abiratérone, Enzaluta-mide

Résumé : En France, le cancer de la prostate frappe en France environ 55000 hommes chaque année. Sa mortalité n'a cessé de diminuer grâce à un dépistage ciblé efficace et à l'amélioration des prises en charges. Pour les patients métastatiques, l'hormonothérapie a constitué une réelle avancée et progresse continuellement depuis près de 80 ans.

La découverte des agonistes de la LHRH au milieu des années 80, puis des antagonistes de la LHRH avaient constitué la dernière avancée notable. Soupçonnée d'être arrivée au bout de ses possibilités face à des cancers résistants, l'hormonothérapie a été relancée par la commercialisation récente de deux nouvelles molécules. L'acétate d'abiratérone ZYTIGA® et l'enzalutamide XTANDI® ont apportés un réel gain de survie à des patients parfois en impasse thérapeutique. La démonstration du maintien de la dépendance androgénique de ces cancers résistants a relancé la recherche sur les mécanismes d'échappement laissant espérer de nouvelles avancées du même ordre dans les années qui viennent.

La mise à disposition en ville de ces traitements parfois complexes rappelle plus que jamais l'importance d'un conseil pharmaceutique disponible facilement et gratuitement, partout et par tous.

Membres du jury :

Président :

Monsieur Thierry Dine
Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

Assesseur(s) :

Monsieur Bruno Frimat
Maître de Conférence Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille
Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

Membre(s) extérieur(s) :

Monsieur Patrick Hauet
Pharmacien d'officine à Maubeuge