

UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT

ANNEE: 2018

THESE N°: 58

LES NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE HORMONO- RÉFRACTAIRE: ÉTAT DE L'ART

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mme Soukaina ATTABI

Née le 27 Avril 1989 à Ouazzane

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Cancer de prostate – nouveautés thérapeutique – hormono-
réfractaire.

MEMBRES DU JURY

Mr A.BELMEKI

Professeur d'Hématologie

Mr A. JANANE

Professeur d'Urologie

Mr.N.LAMALMI

Professeur d'Anatomopathologie.

Mr H.SEFAT

Professeur de Radiothérapie.

Mr T.KEBDANI

Professeur d'Encologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Estud
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation



Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –
Doyen de la FMPO

Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie –

Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique *V.D à la*
pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie



Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie-
Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation
Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

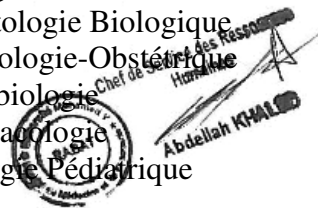
***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



A ALLAH TOUT PUISSANT

Qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin.

Je vous dois ce que Je suis devenu louanges et remerciements

Pour votre clémence omniprésence et miséricorde.



A MES CHERS PARENTS,

A mon très cher père <<ATTABI ABDSSLAM>>,
merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez
transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu,
pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement
sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère, <<fatima lalalech>>merci
pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent,
merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être
de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments
difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer
mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments
les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.



A Dr. Simohamed abkari ,

MON MARI ET L'AMOUR DE MA VIE,

*Pour ta tendresse, tes conseils judicieux, ta présence et tes
encouragements, je te dédie ce travail en témoignage
de mes sentiments les plus profonds.*

A MES SŒURS lamiae ;ahlam , hind et hafsa

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte,
je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur
du monde pour vous et vos mes beaux frères Brahim et Amine.*

A MES FRÈRES hatim et nourdine

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours
de préparation, je vous dédie ce travail en témoignage
de mon amour et affection. Que dieu vous protège.*

A Mon petit et la lumière de ma vie <<amjad>> je t'aime tant



*A MES GRANDS PARENTS,
Que Dieu vous accorde sa miséricorde.*

*A MES CHERS ONCLES RACHID, MUSTAPHA,
abdlhak abdrahim hicham*

*A MES COUSINS ET COUSINES,
En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs
partagés, je vous dédie ce travail et vous souhaite
beaucoup de bonheur*

*A MA MEILLEURE AMIE najlae,
Ma sœur et ma confidente, qui a toujours été présente pour moi,
pour sa générosité, sa bonté, sa gentillesse et toutes ces belles choses
qui la rendent spéciale et unique. Merci Sanae d'être ce que tu es,
merci d'être mon amie.*



A MES AMIES :

*chaimae, kawat, fatima, imane, kawat,
soukaina samira, hasnae, lobna, safae ghizlane sara mon amie preferé
salma et tous ceux ou celles que j'aurais omis de citer*

Que dieu vous bénisse.

*A TOUS MES MAITRES DE L'ENSEIGNEMENT
PRIMAIRE, DE L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE ,
ET DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR*

En témoignage de mon affection et respect





Remerciements

A notre maître et président de jury

Monsieur le Professeur

Abdalkader BELMKI

Professeur de Radiothérapie

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous avons eu
la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter de
votre enseignement de qualité et de votre sagesse.*

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.



*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Abdellatif JANANE
Professeur d'Urologie*

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts
que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence
à toutes les étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée
et nous vous remercions pour vos efforts inlassables.*

Veillez accepter ma profonde reconnaissance.



À notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur
LAMALMI NAJAT,
Professeur d'ANATOMOPATHOLOGIE.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction
au cours de notre stage d'externat de pédiatrie, nous avons
profité de votre enseignement.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.
C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Hassan SEFAT
Professeur de Radiothérapie.

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et
reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur KEBDANI Tayeb
Professeur d'Encologie

*Vous avez accepté de siéger parmi notre jury. Ce geste dénote non
seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir
envers vos étudiants.*

*Veillez accepter notre profonde reconnaissance et admiration et
nos remerciements les plus sincères.*

LA LISTE DES FIGURES

Figure 1 : situation et morphologie de la prostate

Figure 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate **Figure 3** : Rapports anatomiques de la prostate

Figure 4 : Disposition zonale de la glande prostatique

Figure 5 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale

Figure 6 : Anatomie zonale, selon Mac Neal

Figure 7 : coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques

Figure 8 : coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques

Figure 9 : Vascularisation artérielle de la prostate

Figure 10 : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme

Figure 11 : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET)

Figure 12 : embryologie de la prostate

Figure 13 : Les glandes tubulo-alvéolaires

Figure 14 : Coupe transversale de la glande prostatique

Figure 15 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate

Figure 16: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men)

Figure 17 : Incidence standardisée pour l'âge du CaP (année 2000)

Figure 18 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge données SEER et NCI

Figure19 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

Figure20 : Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés

Figure 21 : Biopsies échoguidées par voie transrectale

Figure 22 : Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate

Figure 23 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille.

Figure 24 : Schéma de 12 biopsies

Figure 25 : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

Figure 26 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite

Figure 27 : Stade clinique

LA LISTE DES ABREVIATIONS :

ADK	: Adénocarcinome
AFU	: Association française d'urologie
ARN m	: Acide ribonucléique messenger
ASAP	: atypical small acinar prolifération
AUA	: American urologic association
BP	: Biopsie prostatique
CaP	: Cancer de la prostate
EAU	: Europeen association of urology
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EEP	: Extension extra-prostatique
EMC	: Encyclopédie médico-chirurgicale
ERSP	: European Randomized Study of
C HAS	Screening for Prostate Cancer : Haute autorité de santé
HMI	: Hôpital Militaire d'instruction
MV	: Mohammed V
GS	: Score de Gleason

HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
JL Faure	: Jean-Louis Faure
NCI	: National Cancer Institute
NFS	: Numération formule sanguine
PET scan	: Tomographie par Émission de :Positrons
PIN	: prostatic intra epithelial neoplasia
CaMHR	:Cancer Metastasique Hormono-Refraction
PHI	:Prostate Health Index
PLCO	:Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian
C. S. T.	:Cancer Screening Trial
PR	: Prostatectomie radical
PSA	: Prostate Specific Antigen
PSAV	: Vélacité de prostate speific antigen
PSAD T	: PSA Doubling Time

pT	: Stade anatomopathologique de la pièce opératoire
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTUP	: Résection Trans-urétérale de la prostate
RTE	: Radiothérapie externe
SEER	: Surveillance, Epidémiologie and :End Results Program
UICC	: Union internationale
TR	: Toucher rectal
USPS TF	: US preventive Services Task Force
VS	: Vésicules Séminales

Sommaire

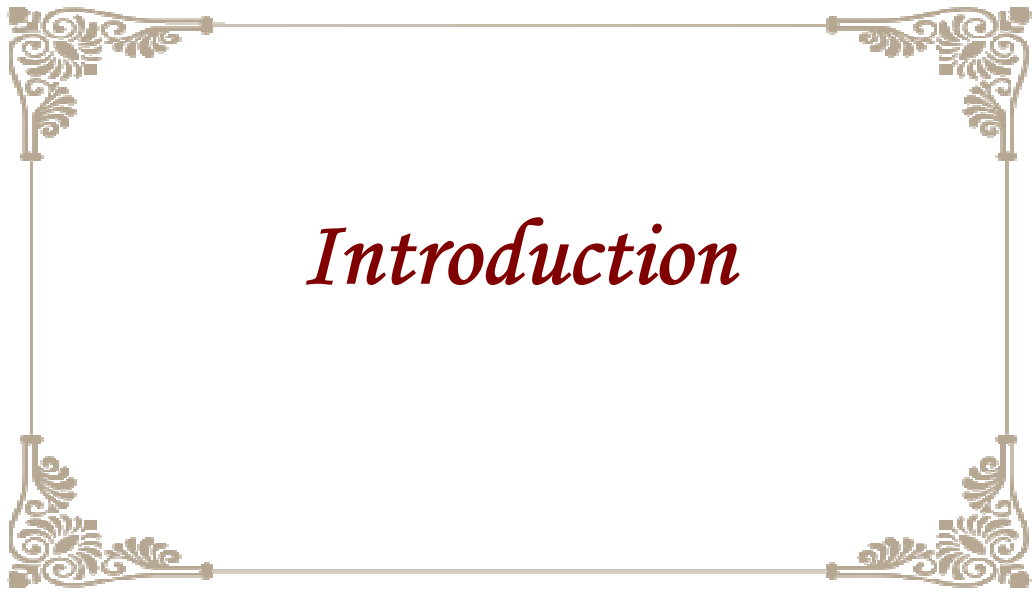
Introduction	1
PartieII: Embryologie et anatomie de la prostate	4
A.RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :	5
B.DESCRPTION DE L'ORGANE. :.....	7
1. Situation et morphologie externe :.....	7
2-Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique.....	9
3-Anatomie zonale de la glande prostatique	11
C.LA LOGE PROSTATIQUE :	14
1- Le fascia prostatique antérieur :.....	14
2- Le fascia prostatique latéral :.....	14
3. Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules séminales :	14
D. VASCULARISATION-INNervation :.....	17
1-Vascularisation artérielle :	17
2-Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique.....	18
3. Innervation[.....	20
Partie III :	22
Histologie, et physiologie de la de la prostate.....	22
2. PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE :	26
Partie IV :	28
Le cancer de la.....	28
I. EPIDEMIOLOGIE :.....	29
A. Incidence:	29
B. Age de survenue du cancer de la prostate :	31
C. La mortalité :	33
D. Les facteurs de risque :.....	34
1. Les facteurs de risque établis :	34
a. L'âge :	34

b. Facteurs familiaux et hérédité :.....	34
c. Facteurs hormonaux : les androgènes	35
d. L'origine ethnique et géographique :.....	36
2 .Les facteurs de risque probable	36
II .DIAGNOSTIC :	39
A .Etude clinique :	39
1. Les signes fonctionnels :	39
2. Le toucher rectal :.....	39
3 .L'examen clinique.....	40
B .Etude paraclinique :.....	40
1. Biologie	40
a. Dosage du PSA total sérique :	40
b.Rapport PSA libre/PSA total :.....	41
c.Cinétique du PSA : vitesse et temps de doublement.....	41
d.PSA et index PHI :.....	42
e. Densité du PSA :.....	43
f. Score PCA3 :.....	43
2. Les biopsies de la prostate :.....	44
a.Indication: l.....	44
b. Modalités de réalisation :.....	45
c.Schéma de la première série de biopsies :	47
d. Schéma de la deuxième série de biopsies :.....	48
e.Complications :	50
f.Résultats anatomopathologiques:	51
g.Le score de GLEASON	51
g.1.Définition :	51
g2. Description de la classification de gleason :	53
g3. Gleason : pourquoi une réactualisation en 2005 ?	58
g4. Les principales modifications en 2005	59
g5. Comment établir le score de gleason après 2005?	61

Partie V: biologie de transition vers l'hormono-résistance /thérapie de l'hormono-résistance	74
A-Biologie de la transition des cancers de la prostate vers l'hormono-résistance : mécanismes et implications thérapeutiques	75
I. MÉCANISME GÉNÉOTROPIQUE DE LA STIMULATION ANDROGÉNIQUE	76
II. DÉFINITION DE L'HORMONO-RÉSISTANCE.....	78
1.Définition clinique	78
2.Définition biologique	78
3.Ce que l'hormono-résistance n'est pas	78
III. MECANISMES POTENTIELS DE TRANSITION VERS L'HORMONO-RESISTANCE.....	80
1. Mécanismes cellulaires	80
2. Mécanismes moléculaires	80
3.Mécanismes moléculaires impliquant l'activation du RA.	81
a)Maintien de concentrations intra-cellulaires efficaces de DHT.....	81
b)Augmentation de la sensibilité du RA aux androgènes résiduels.	82
c)Elargissement du panel des ligands agonistes du RA.	82
d)Activation du RA ligand-indépendante.	83
4. Mécanismes moléculaires court-circuitant la voie du RA.	83
a)Activation des voies apoptotiques.....	83
b)Différenciation neuro-endocrine.	86
IV. IMPLICATIONS CLINIQUES.....	88
1. Base moléculaire du « withdrawal syndrom »	88
2. Intérêt de la poursuite de la castration en phase d'hormono-résistance.....	88
3. Intérêt d'une hormonothérapie intermittente	89
4. Usage d'un anti-androgène seul.....	89
5. Nouvelles voies thérapeutiques.....	89
a).Inhibition de la synthèse résiduelle des androgènes intracellulaires.....	89
b) Inhibition du RA.	90
c) Inhibition des voies d'activation du RA.....	90

d) Induction des processus apoptotiques	90
e) Autres	91
6. En pratique Clinique :	91
V. OIE LA RESISTANCE LA CASTRATION/NOUVELLES THERAPIES DU CANCER HORMONO-RESISTANT	91
1-Voies de résistance à la castration	93
2-Physiologie du RA	94
3-AUTRES VOIES D' ACTIVATIONS DE LA VOIE DU RA	94
4-Synthese tumorale d' androgenes	96
5. Repence actuelles a la resistance a la castration	97
6-Echappement au docetaxel cabazitaxel :	97
7-Acetate D' abiraterone :	98
8-Enzalutamide [EAU2017].	100
9-ORTERONEL [EAU2017].	101
10-Cprc Avant Chimiotherapie Acetate D' abiraterone[Eau2017].	102
11-Alpharadin [EAU2017].	104
12-place de l' urologue[EAU2017].	105
Mise en œuvre des nouvelles thérapies du CPRC	107
13BAprès chimiothérapie	108
14-Options actuelles et d' àvenir	109
Suivi de la maladie et criteres de repence du cprc	111
Partie VI : Matériels et méthodes-RESULTATS	113
MATERIELS ET METHODES _ RESULTATS:	114
RESULTAT :	114
Partie VII : Discussion	115
I. TRAITEMENT GÉNÉRAL	116
1. Maintien de l' analogue de la lh-rh :	116
2. Arrêt de l' anti-androgène :	117
3. Traitement hormonal de 2 ^{ème} ligne :	117
II. TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES	119

1. Métastases osseuses	119
2. Troubles Obstructifs – urinaires :	123
3. Troubles métaboliques	127
a) Coagulopathie et coagulation intravasculaire disséminée.....	127
b) Anémie.....	127
Chimiothérapie dans le cancer de prostate métastatique : état des lieux	129
HISTORIQUE	130
SWOG 9916	131
TAX 327	131
INTERET POTENTIEL D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PRÉCOCE	132
CHIMIOTHÉRAPIE INTERMITTENTE :	135
INTERET POTENTIEL D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE RETARDÉE (GAIN DE SURVIE MODÈRE).....	136
TOXICITÉ ET QUALITÉ DE VIE.....	138
PERSPECTIVES D'AVENIR.....	140
Hormonothérapie de seconde génération	143
Le Scénario clinique et options de prise en charge des patients atteints de cprc[eau2017]	156
Partie Viii : Conclusion.....	174
Resume	176
Bibliographie.....	180



A l'orée du 3^{ème} millénaire le cancer de la prostate demeure toujours un problème de santé publique. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans . Cette entité est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 60 ans . Son incidence annuelle est en perpétuelle augmentation depuis 1982[1,12].

Le cancer de prostate est localisé lorsqu'il n'existe pas de franchissement capsulaire décelable à l'examen clinique (stades T1 à T2c). De nos jours , il s'agit de la forme la plus fréquemment diagnostiquée .

Cependant Le cancer métastatique représente toujours 20 à 30 % de mode de découverte de cette maladie. (EAU)(AUA) [13,20].

Le diagnostic du cancer métastatique de la prostate repose essentiellement sur le toucher rectal, le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et les Biopsies prostatiques.

Les données d'IRM pelvienne et de la scintigraphie osseuse représente le bilan d'extension de cette affection.

Concernant le cancer métastatique.

La survenue de l'hormonorésistance est inéluctable après 2 à 7 an d'hormonosensibilité de la maladie [19,22]..

L'apport de l'hormonothérapie de 2^{ème} ligne, la chimiothérapie et les thérapies ciblés ont changé le profil évolutif de l'histoire du cancer de la prostate hormono-réfractaire.

L'objectif de notre travail est d'élucider l'apport des thérapies de 3^{ème} millénaire et leur impact sur le tournant évolutif du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Définition et pre-requis de l'hormono_resistance

La progression biologique définie par :3 augmentations du PSA à 2 semaines d'intervalle,dont 2 à plus de 50 ./. Du nadir Progression des lésions osseuses et ou viscérales sous privation androgénique Testosréronemie à des taux de castration(inferieur à 50 ng / dl)

Le retrait de l'anti-androgène périphérique au moins 4 à 6 semaines selon la molecule [15].

PartieII:
Embryologie et anatomie
de la prostate

A.RAPPEL EMBRYOLOGIQUE : [13]

Au 2^{ème} mois de la vie fœtale, les canaux de Wolff progressent vers le bas et rencontrent le futur urètre prostatique au niveau de ce qui deviendra le Verumontanum et qui sépare le segment proximal du segment distal. Chaque canal de Wolff émet un bourgeon qui devient la vésicule séminale. Puis de part et d'autre de ce bourgeon, il constitue le canal éjaculateur du côté médial, le déférent et l'ampoule déférentielle du côté latéral. Le mésenchyme entourant le canal de Wolff vient au contact du mésenchyme du sinus urogénital qui entoure le futur urètre prostatique et se différencie en tissus fibromusculaires formant le relief antérieur de la prostate et les sphincters péri urétraux.

Toutes les parois du sinus urogénital sont tapissées de bourgeons glandulaires qui vont se différencier sous l'influence du stroma

*Au niveau de l'urètre distal : Les bourgeons situés au niveau des canaux éjaculateurs prolifèrent et se différencient sous l'influence à la fois du mésenchyme Wolffien et du mésenchyme urogénital. Cette partie supérieure et postérieure de la prostate, correspond à la zone centrale de McNeil. Les bourgeons des faces postérieures et latérales de l'urètre distal, sous l'influence du seul mésenchyme urogénital, s'arborescent de façon considérable en arrière en bas et latéralement : cette zone postéroinférieure est la zone périphérique de McNeil. Les glandes de la face antérieure se développent peu et forment un petit lobe antérieur, le plus souvent atrophié.

*Au niveau de l'urètre proximal : Les bourgeons qui s'abouchent juste au-dessus du Veru montanum s'arborescent en deux petits lobes para-sagittaux. C'est la zone de transition de McNeil. Les bourgeons qui tapissent le reste de l'urètre proximal ne se développent pas et forment les glandes périurétrales d'Albarran.

Au total, les deux tiers de la prostate sont constitués de tissu glandulaire (zone centrale 25 %, zone périphérique 70 %, zone de transition 5 %), et l'autre tiers par des éléments fibromusculaires.

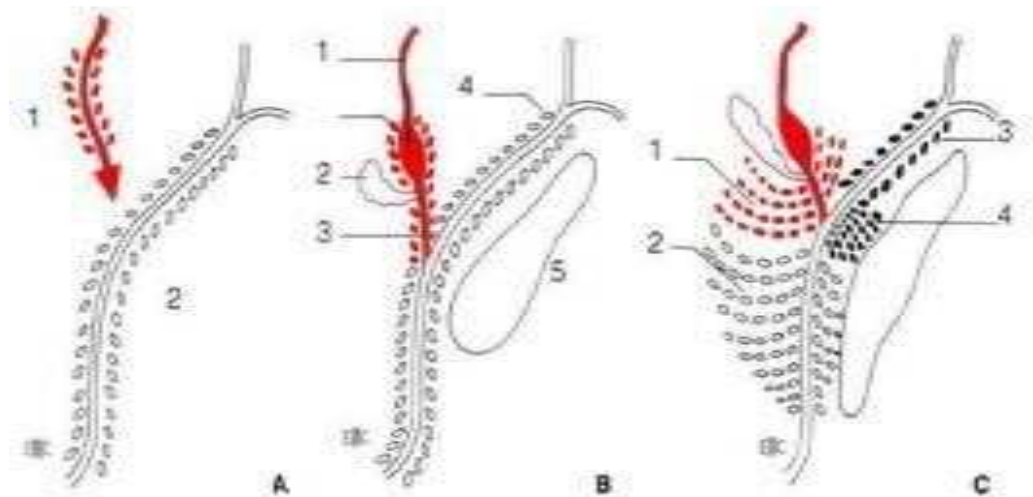


Figure 1: embryologie de la prostate . A : le carrefour uro-génital ; 1 :canal de wolf ; 2 : sinus urogénital. B :voies génitales , le stroma et le tissu fibromusculaire antérieur ; 1 :déférent et ampoule déférentielle ; 2 :vésicule séminale ; 3 :canal éjaculateur ; 4 :bourgeon glandulaire .C :prolifération des zones centrales périphériques et de transition ; 1 :zone centrale ; 2 :zone périphérique ; 3 :glande 24 périurétrale d' Albarran ; 4 :zone de transition [14].

B.DESCRPTION DE L'ORGANE[14,29]. :

La prostate est un organe musculo-glandulaire situé au carrefour des voies urinaires et spermatiques. Elle est d'une grande importance physiologique et pathologique. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction.

Elle a la forme d'une châtaigne, de consistance ferme et élastique.

A la naissance la prostate est peu développée. Ce n'est qu'à la puberté qu'elle commence à s'accroître sous dépendance androgénique.

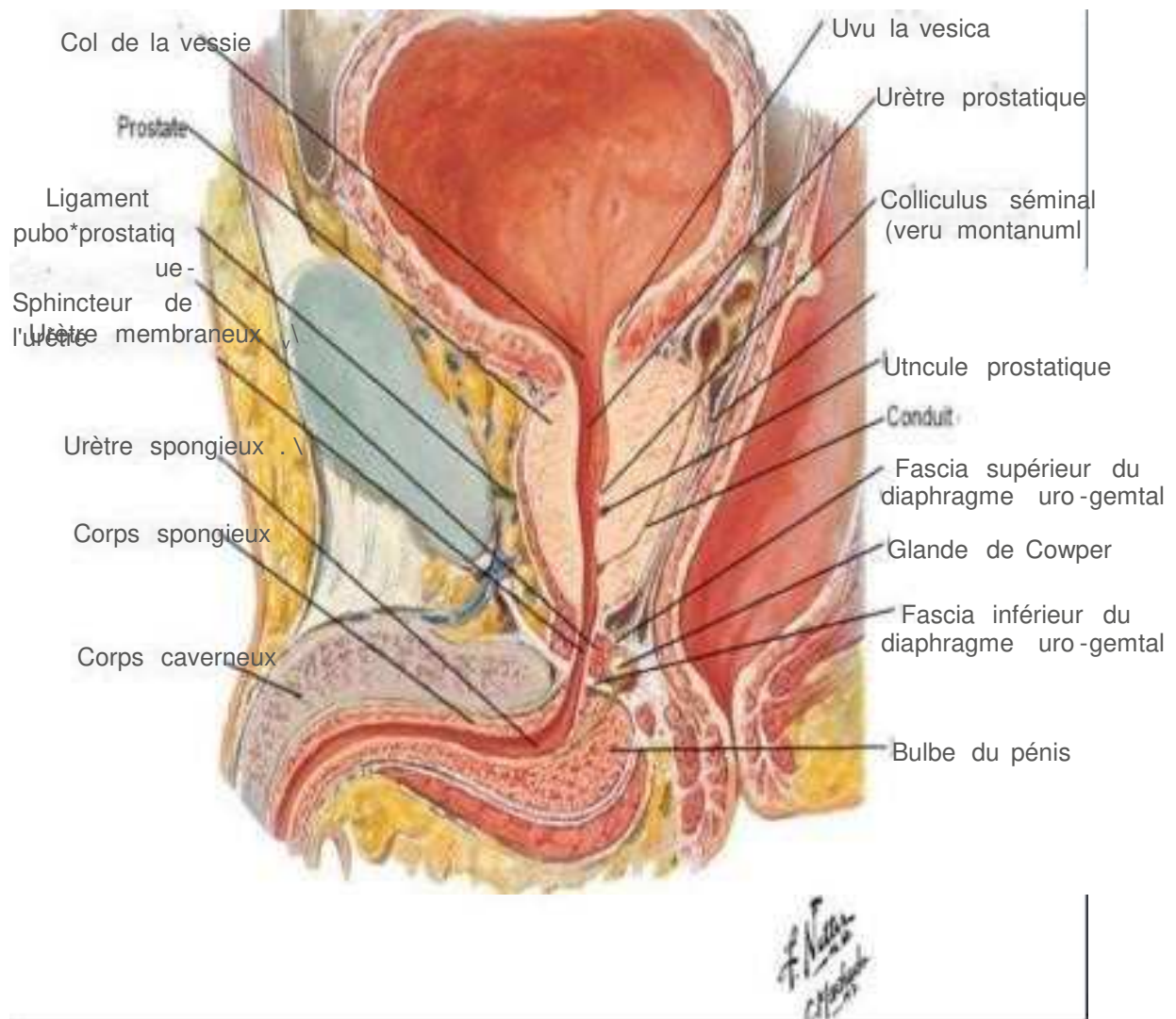
Chez l'adulte, elle mesure 25 à 30 mm de hauteur, 25 mm de diamètre antéro- postérieur, et environ 40 mm d'épaisseur .Elle pèse alors 20 à 25 grammes.

Avec le vieillissement, les modifications anatomiques de la glande prostatique sont parfois à l'origine de troubles urinaires responsables d'une altération de la qualité de vie.

L'organisation, la topographie et les rapports anatomiques de la prostate sont des éléments importants pour comprendre son rôle combiné tant dans la sphère génitale que dans la sphère urinaire. Ceci est inéluctable pour les étapes diagnostiques et thérapeutiques qui constituent le quotidien du clinicien.

1. Situation et morphologie externe :

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum arrière. De forme conique, elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur le plancher pelvien en contact étroit avec le muscle *levator ani* ou le muscle releveur de l'anus. Elle présente, une face antérieure et une face postérieure et deux faces latérales. La face postérieure, aplatie, comparable à un « cœur de carte à jouer » est divisée par un sillon médian vertical.



Fascia de Denonvilliers

Figure 1 : situation et morphologie de la prostate [1]

2-Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique[14,38].

La prostate est l'élément central du bas appareil urinaire. Elle entoure l'urètre prostatique dans son trajet depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié situé autour de l'urètre membraneux sous l'apex prostatique.

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun. [2]

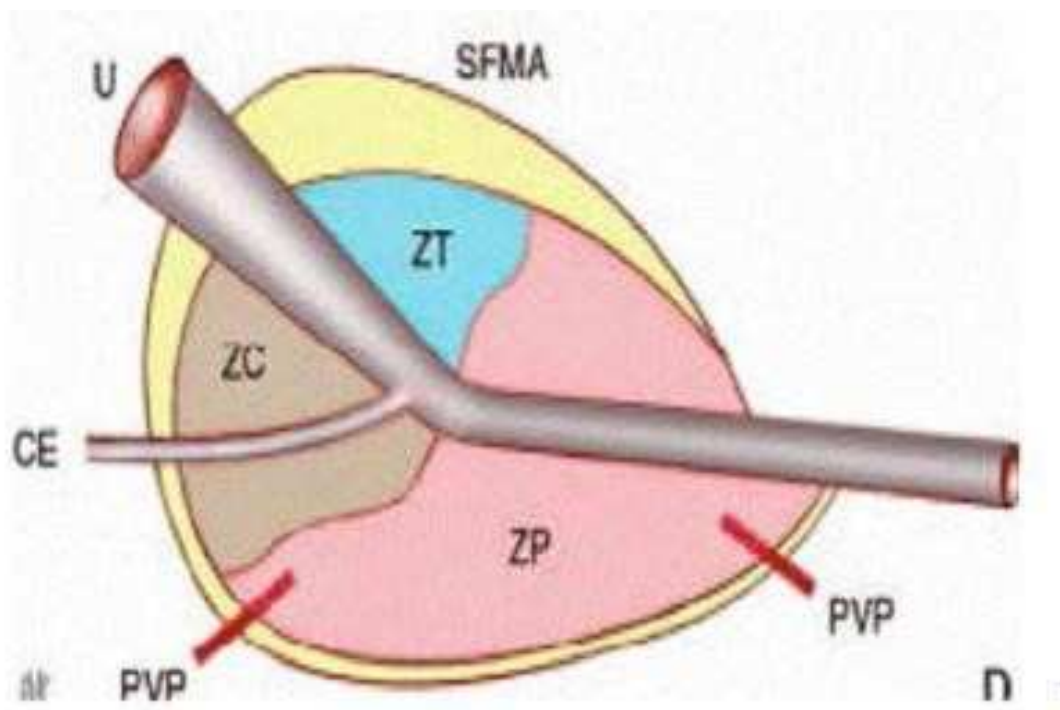


Figure 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate [3]

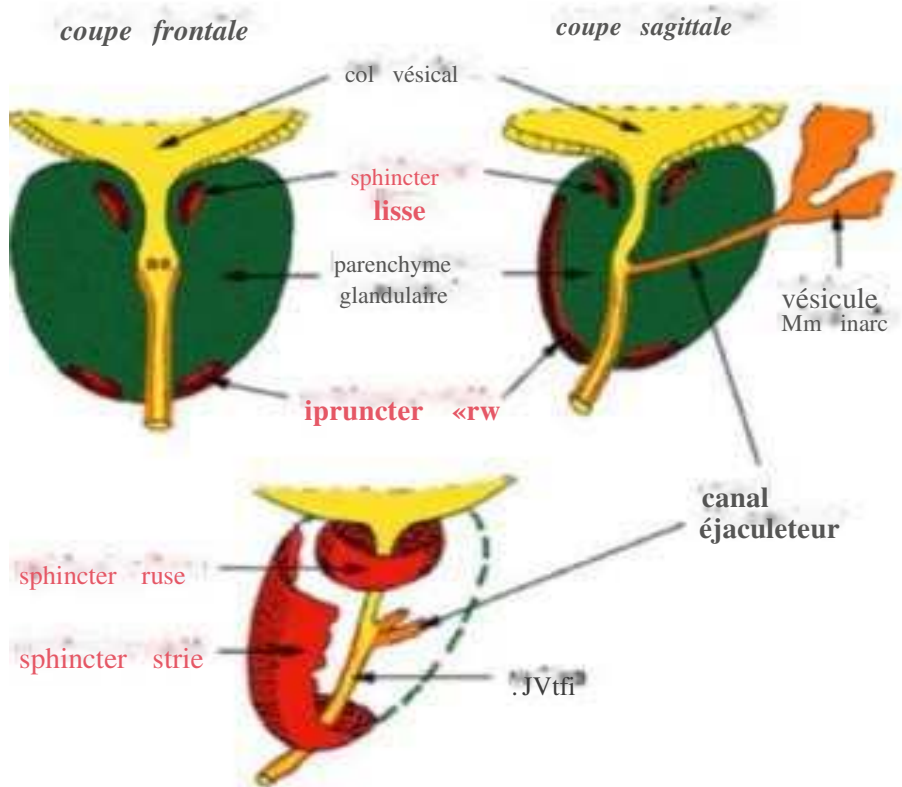


Figure 3 : Rapports anatomiques de la prostate[3] Les canaux éjaculateurs traversent la prostate dans un plan parallèle à l'axe de l'urètre prostatique distal.

La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins.

3-Anatomie zonale de la glande prostatique

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. En 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968 [4,5].

L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [6]. La prostate est répartie en quatre zones :

- La zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal, est constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.

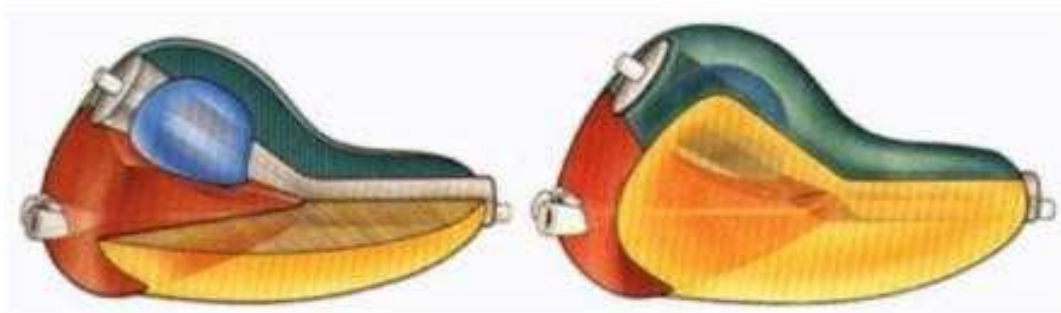


Figure 4 : Disposition zonale de la glande prostatique [3]

- La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du *veru montanum*.

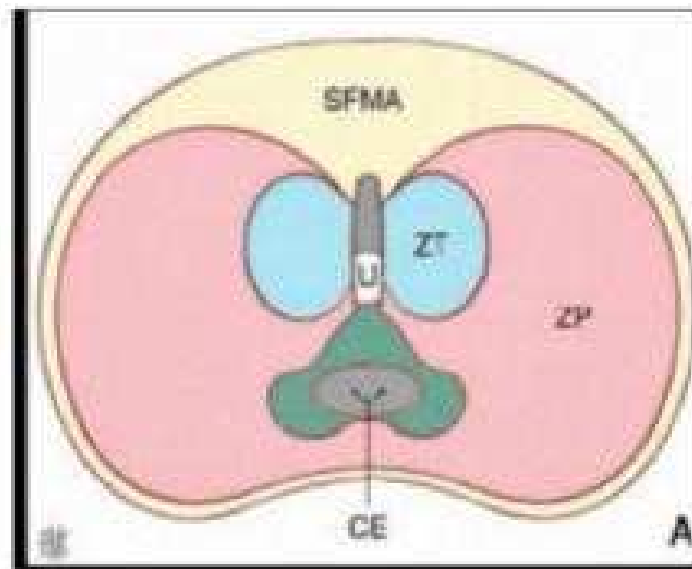


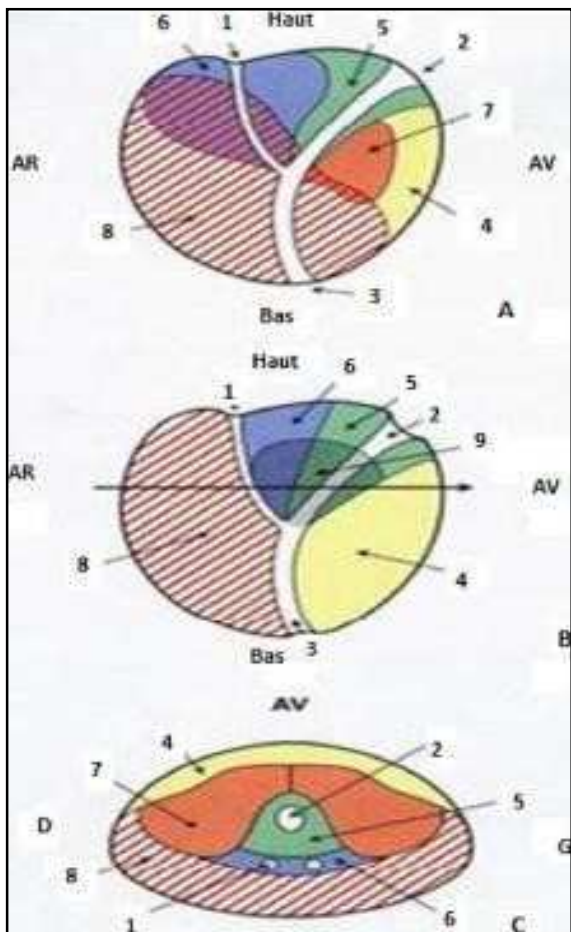
Figure 4 : anatomie normale de la prostate en coupe transversale [3]

- La zone périphérique entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du veru montanum.

- La dernière zone est le stroma fibro-musculaire antérieur développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

Cette description détaillée de la prostate est souvent simplifiée en une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique). Cependant, la classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies :

L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale dérivée du canal de Wolff, tandis que 70 % des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital, et que les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent au dépend de la zone fibro-musculaire antérieure [7].



- A. Vue de profil.
- B. Coupe sagittale médiane.
- C. Coupe transversale (selon la flèche).
- 1. Canaux éjaculateurs.
- 2. Urètre proximal.
- 3. Urètre distal.
- 4. Zone fibromusculaire antérieure.
- 5. Zone des glandes péri-urétrale.
- 6. Zone centrale.
- 7. Zone de transition
- 8. Zone périphérique
- 9. Projection de la zone de transition

Figure 6: Anatomie zonale, selon Mac Neal. (EMC)

C.LA LOGE PROSTATIQUE :

La loge prostatique est formée par les fascias pelviens pariétal et viscéral, qui vont fusionner sous forme d'une structure linéaire blanchâtre dénommé arc tendineux du fascia endopelvien. Cet arc est préservé par certains auteurs au cours de la prostatectomie afin d'améliorer la continence.

On appelle fascia viscéral prostatique toute structure aponévrotique adjacente à la prostate, ce fascia est constitué de plusieurs feuillets fibreux, séparés par des éléments adipeux et vasculo-nerveux, recouvrant l'ensemble de la prostate [8]

1- Le fascia prostatique antérieur:

_Il répond à la partie antérieure de la base prostatique et le complexe veineux dorsal par l'intermédiaire du tablier détrusorien

2- Le fascia prostatique latéral:

_Il s'étend de la surface antérieure de la prostate jusqu'au fascia pararectal en arrière. Il délimite avec le fascia du releveur de l'anus un espace contenant des éléments vasculo-nerveux moulés sur du tissu adipeux.

3. Le fascia prostatique postérieur et fascia des vésicules séminales :

Dénommé fascia du denonvilliers, il s'agit de 2 feuillets constitués du tissu élastique, collagénique et quelques fibres musculaires d'épaisseur variable. Il s'interpose entre le rectum et la prostate, constituant ainsi une barrière contre toute extension tumorale. Le fascia du denonvilliers est fortement dense sur sa portion supérieure, qui couvre la base prostatique et les vésicules séminales, puis s'amincit progressivement en allant vers l'apex pour se terminer au niveau du muscle recto-urétral.

À noter aussi que ce fascia fusionne médialement à la surface glandulaire, à la différence des extensions postéro-latérales qui sont lâches et peu adhérentes.

En bas : la loge prostatique répond à l'aponévrose périnéale moyenne, et le releveur de l'anus plus en dehors.

En haut : répond à la loge vésicale par l'intermédiaire du feuillet intervésicoprostatique.

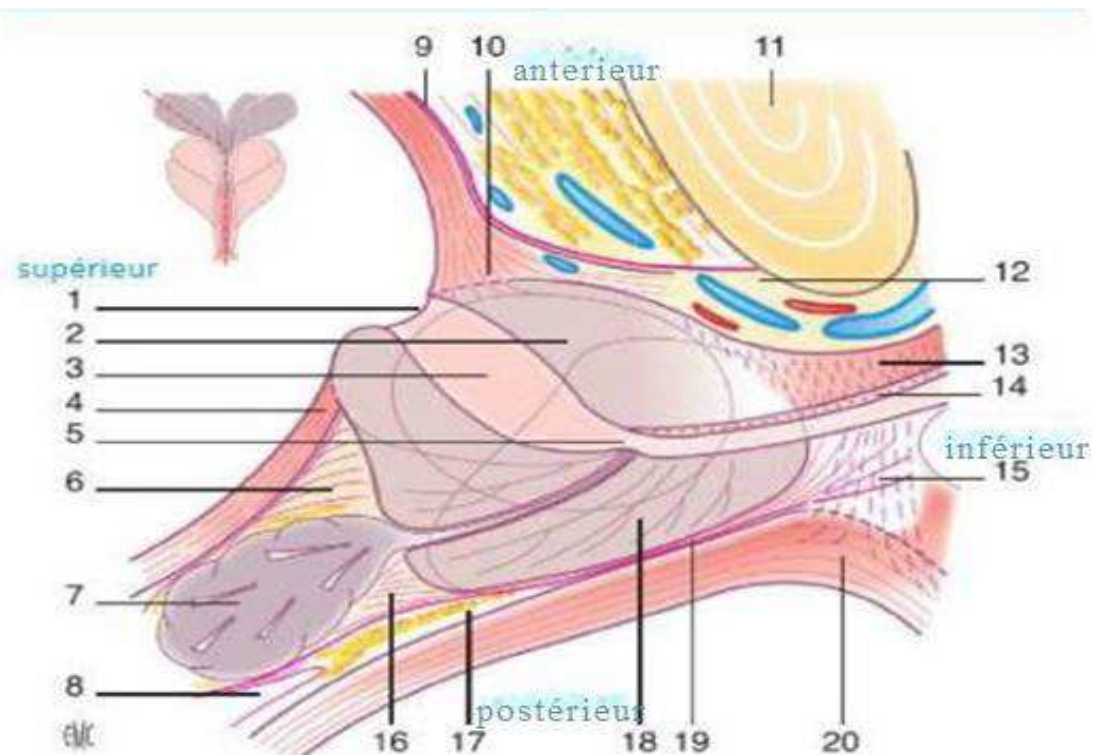


Figure Coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques. 1. Col vésical; 2. stroma fibromusculaire antérieur; 3. urètre; 4. paroi vésicale; 5. colliculus seminalis; 6. muscle vésicoprostatique; 7. vésicules séminales; 8. poche péritonéale inter-recto-vésicale; 9. fascia endopelvien viscéral; 10. tablier détroisorien; 11. symphyse pubienne; 12. complexe veineux dorsal; 13. sphincter strié; 14. sphincter musculaire lisse; 15. muscle recto-urétral (raphe médian); 16. fascia prostatique postérieur et des vésicules séminales (fascia de Denonvilliers); 17. espace prérectal; 18. zone périphérique; 19. fascia prostatique postérieur et des vésicules séminales (fascia de Denonvilliers); 20. paroi rectale.

Figure7 : coupe sagittale de la prostate et des fascias péri prostatiques (EMC)

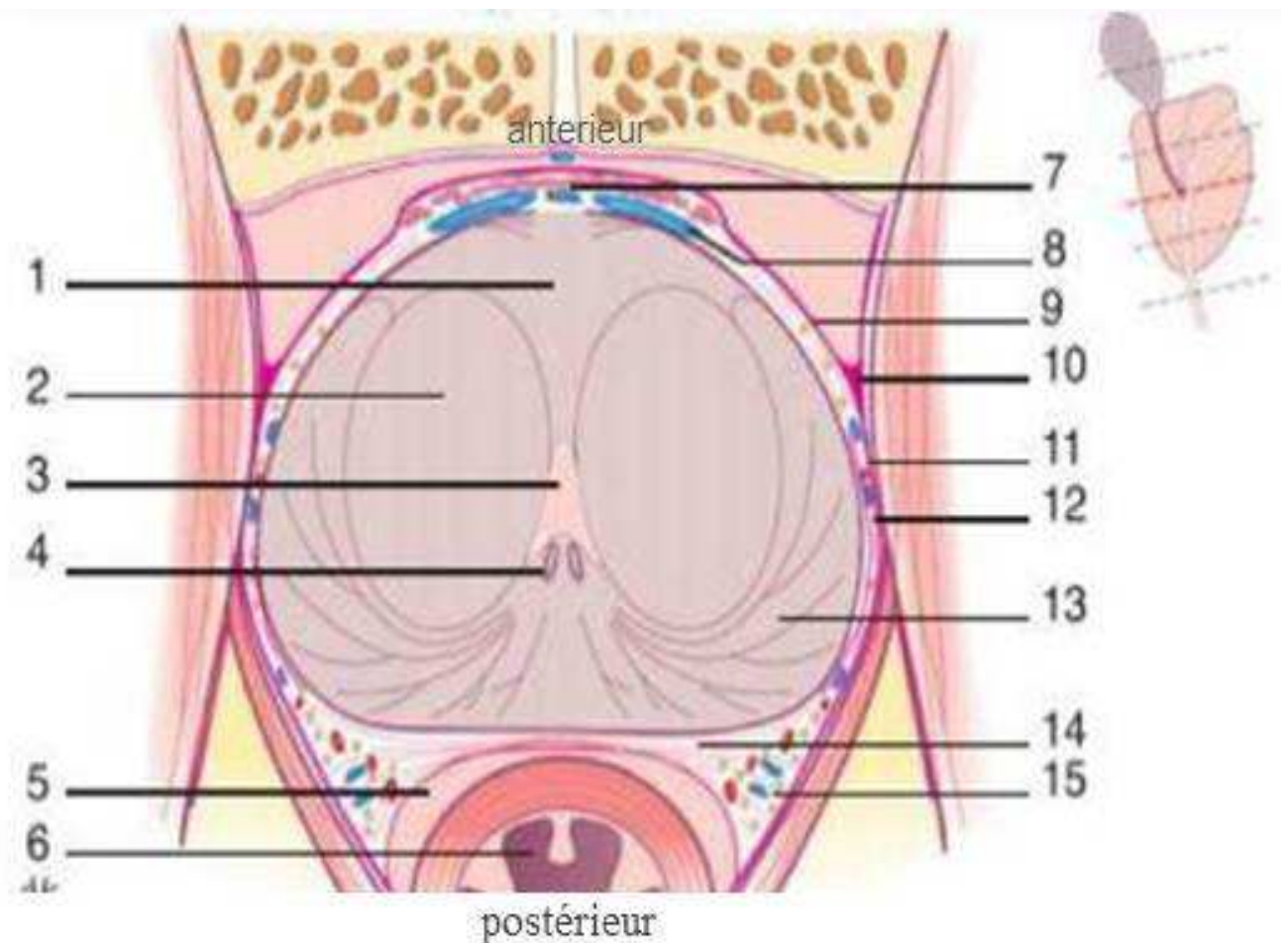


Figure Coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques. 1. Stroma fibromusculaire antérieur; 2. zone de transition; 3. uretre ; 4. canaux ejaculateurs ; 5. espace prerectal ; 6. rectum ; 7. table de levage; 8. complexe veineux dorsal; 9. fascia endopelvien viscéral; 10. arc tendineux du fascia endopelvien; 11. fascia du muscle élévateur de l'anus; 12. fascia prostatique latéral; 13. zone périphérique; 14. fascia prostatique postérieur ou fascia de Denonvilliers; 15. bandelettes neurovasculaires.

Figure 8 : coupe transverse de la prostate au milieu et des fascias périprostatiques [9]

D. VASCULARISATION-INNervation :

1-Vascularisation artérielle :

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis [5].

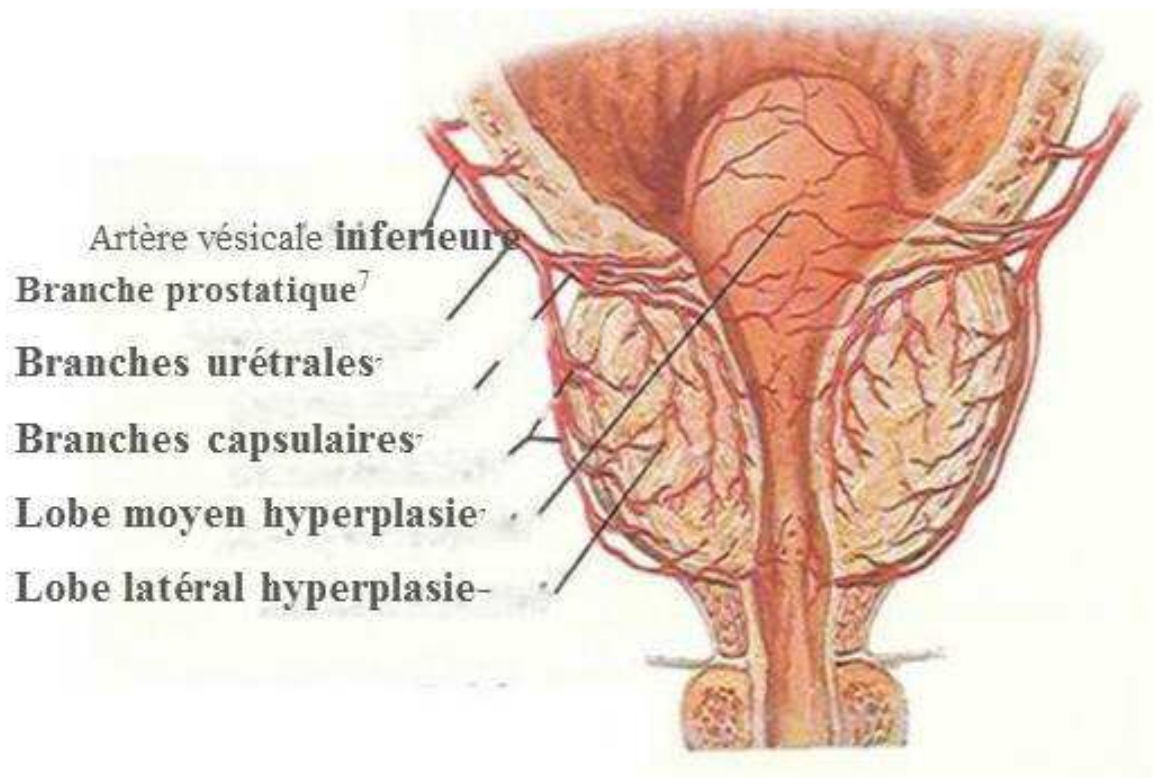


Figure 9 : Vascularisation artérielle de la prostate [10]

2-Vascularisation Veineuse et drainage lymphatique

Le retour veineux prostatique se fait par des veines qui se jettent dans le plexus veineux péri prostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI parcourant le fascia pré prostatique pour rejoindre les veines iliaques internes) et en plexus latéraux.

Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les angles postéro latéraux de la prostate principalement. Le drainage de la base prostatique se fait vers les lymphonoeuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonoeuds artérioveineux de la même chaîne. Le drainage de la partie moyenne de la glande s'effectue vers les lymphonoeuds ombilical, vésicoprostatique et rectal, dans l'émergence des branches à leur origine sur l'artère iliaque interne.

L'apex prostatique se draine par des collecteurs qui longent le muscle élévateur de l'anus dans l'axe des lames sacro pubiennes puis vers les lymphonoeuds sacraux latéraux du groupe iliaque interne ou vers les lymphonoeuds présacraux du promontoire de la chaîne iliaque commune.

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lymphonoeuds pudental situé sous le ligament sacroépineux

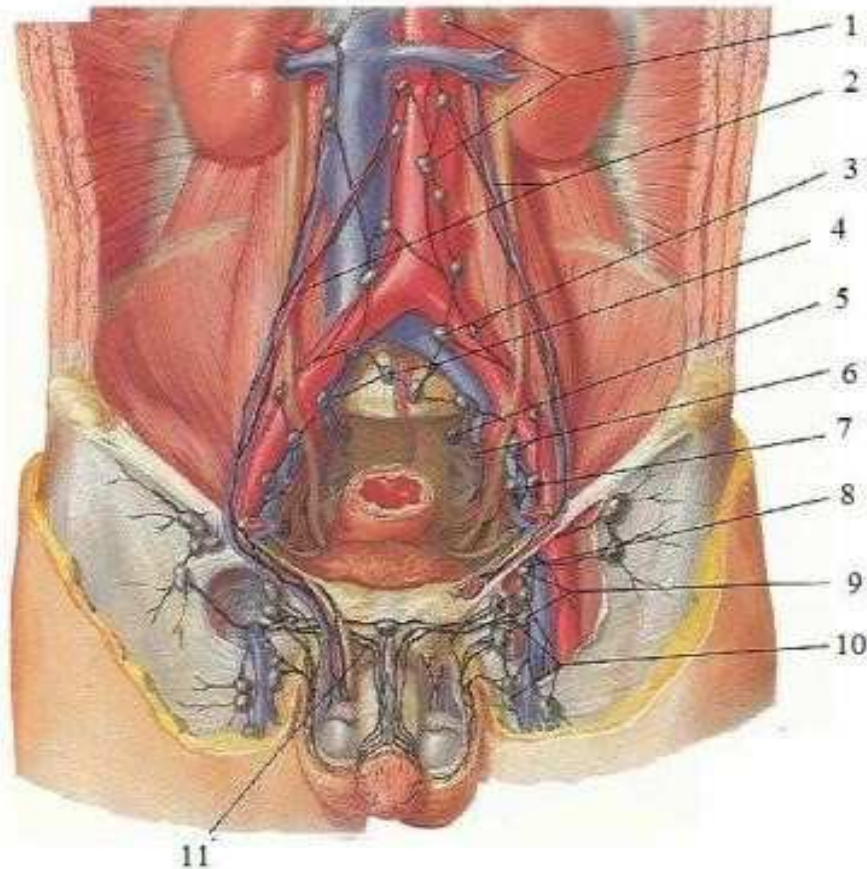


Figure 10 : Vaisseaux et noeuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme (atlas anatomie) [11]

1. Nœuds pré-aortiques 7. Nœuds iliaques externes
2. Trajets depuis les testicules 8. Nœud inguinal profond suprême
3. Nœuds iliaques communs 9. Nœuds inguinaux profonds
4. Nœuds du promontoire 10. Nœuds inguinaux superficielles
5. Nœud sacral 11. Nœud presymphysaire
6. Nœuds iliaques internes

3. Innervation[5,37].

L'innervation de la prostate et de l'ensemble des organes génitaux provient du plexus hypogastrique inférieur ou plexus pelvien, il est responsable des mécanismes de l'érection, de l'éjaculation et de continence urinaire.

Etalé sur la lame fibro-graisseuse intervésico-rectale, ce plexus reçoit des fibres sympathiques provenant des nerfs hypogastriques et des fibres parasympathiques dérivant des nerfs splanchniques. À noter qu'il a des rapports intimes avec la moitié supérieure des vésicules séminales qu'il faut prendre en considération au cours de l'intervention.

Le plexus pelvien va donner par la suite des rameaux nerveux pour la vessie, la prostate, les vésicules séminales et pour les canaux déférents, avant de se terminer en nerfs caverneux. Ces derniers vont cheminer sur le bord antérolatéral du rectum, dans le même plan frontal que la face postérieure de la prostate, jusqu'au diaphragme uro-génital qu'ils traversent accompagnés des artères et nerfs dorsaux de la verge pour pénétrer directement dans les corps caverneux.

Durant leurs trajets, les nerfs caverneux donnent des rameaux nerveux microscopiques vers la prostate. En per opératoire, ces fibres sont identifiées grâce aux éléments vasculaires qui les accompagnent. D'où leur appellation bandelettes vasculo-nerveuses.

La préservation de ces bandelettes peut être bénéfique en matière de résultat fonctionnel, mais ne doit en aucun cas engager le pronostic carcinologique par des marges chirurgicales positives.

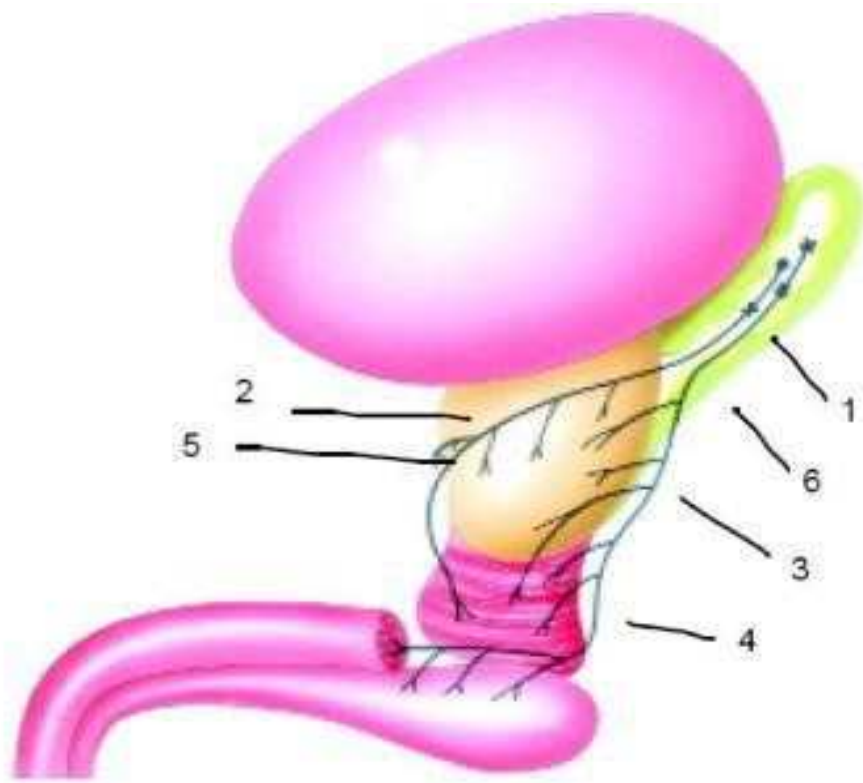


Figure II : Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET) [11]

Partie III :
Histologie, et physiologie
de la de la prostate

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comporte une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [15].

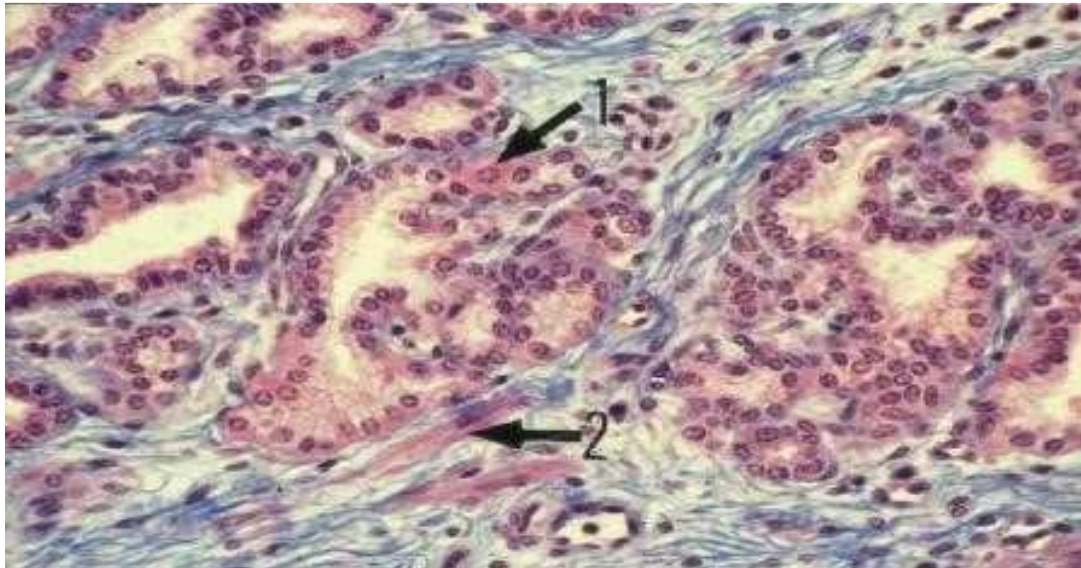


Figure13 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion.

La capsule prostatique : épaisse et blanchâtre, il s'agit du tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibro-élastique. Cette couche est absente au niveau de l'apex. Les glandes prostatiques : environs 50 glandes tubulo-alvéolaires bordées par un épithélium bi-stratifié et qui possèdent chacune un canal excréteur qui s'ouvre dans l'urètre prostatique.

Le stroma myo-élastique : caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif, le rapport entre le volume du stroma et le tissu glandulaire est le plus élevé dans la zone périphérique et de transition et il est faible dans la zone centrale.

L'architecture histologique est différente selon les zones anatomiques, le modèle utilisé est celui de McNeil :

*La zone centrale : les glandes sont grandes, tapissées d'un épithélium papillaire entouré d'un stroma peu dense, cette zone présente un stroma pauvre et n'est pas entourée de capsule, les fibres musculaires du stroma se continuent avec celle du fascia de Denonvilliers.

*La zone périphérique : ses glandes sont de petites tailles, sphériques, à épithélium lisse. Le stroma est plus dense et la capsule est d'une épaisseur de 0.5mm en moyenne.

*La zone de transition : les glandes sont de forme identique à celle de la zone de transition, mais sont moins nombreuses entourées d'un stroma plus dense.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono-dépendantes [15,87].

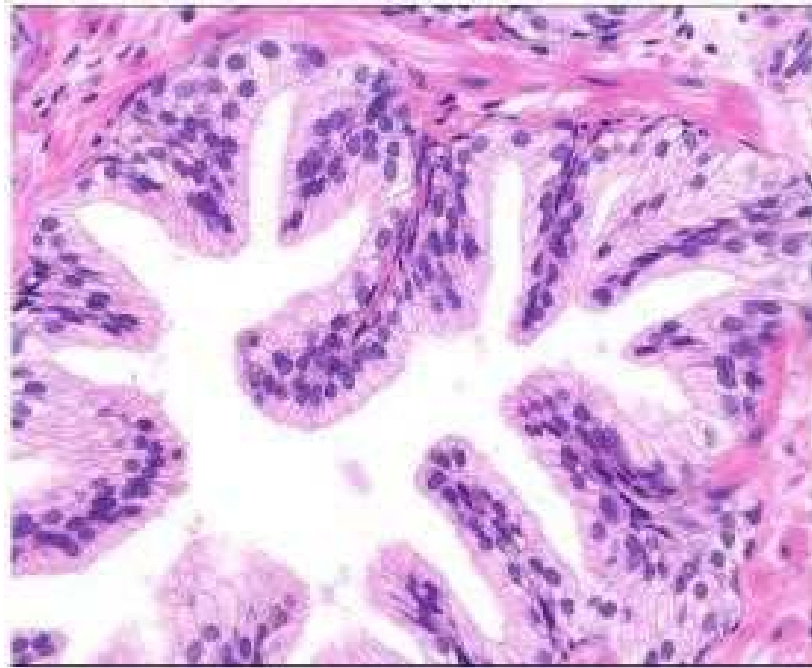


Figure 14 : Coupe transversale de la glande prostatique [16]



Figure 15 : Les fibres musculaires lisses fréquentes dans la zone antérieure et apicale de la prostate [16]

2. PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE :

Organe sexuel secondaire, la prostate est une glande exocrine qui secrète 60% du liquide séminal [17]. Les principaux composants sécrétés par la prostate sont:

■ Antigène spécifique de la prostate PSA : [18]

Sa production est sous la dépendance des androgènes par l'intermédiaire de leurs récepteurs prostatiques.

o Origine du PSA :

Le PSA, protéine séminale mâle produite par la cellule épithéliale prostatique, de poids moléculaire 33 kD, appartenant au groupe des kallicréines. Initialement retrouvées en 1930 par l'équipe du docteur Frey dans les urines humaines, les kallicréines sont des protéines ayant des propriétés hypotensives. Le gène du PSA est sous la dépendance des androgènes .

> Rôle physiologique du PSA

Produite par les glandes prostatiques, Le PSA est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal où il intervient dans la liquéfaction du sperme et facilite le déplacement des spermatozoïdes .

- Phosphatase acide prostatique : PAP
- Protéine de sécrétion prostatique (PSP 94)
- L'acide citrique, le zinc, la spermine, les prostaglandines, Albumine, alpha

1 acide glycoprotéine, alpha 2 glycoprotéine ; composés azotés

La prostate est également un lieu de prédilection pour la conversion de plusieurs hormones stéroïdiennes telle que la testostérone, le D4androstenedione et les œstrogènes.

La croissance du tissu prostatique est hautement hormono-dépendante, sous contrôle des androgènes, et des œstrogènes à un moindre degré. Cette théorie de l'hormono-dépendance est ancienne, initialement suggérée par le fait qu'une castration entraînant une diminution des taux de testostérone permettait la régression des cancers .

Depuis, cette théorie a largement évolué avec la découverte du rôle essentiel de la DHT (5a-Di hydro-testostérone) dans la cancérogenèse

Partie IV :
Le cancer de la

I. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer de la prostate est devenu, le long des décades du 2^{ème} millénaire, un véritable problème de santé publique ; Ce qui nous amène à préciser les principaux indicateurs et paramètres épidémiologiques de ce cancer .

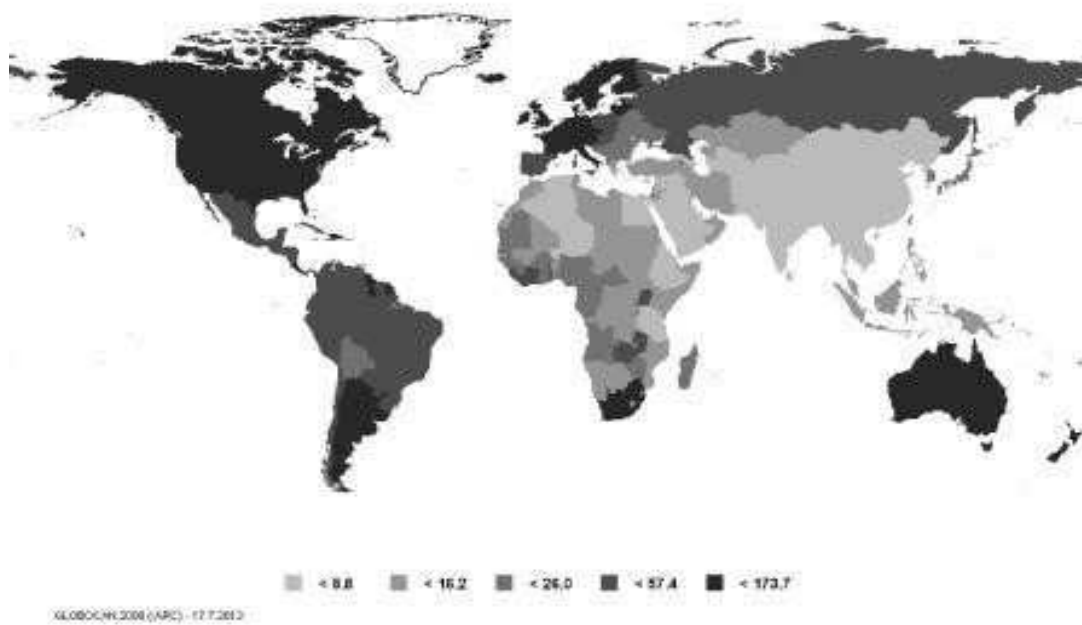


Figure 16: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men). [19]

A. Incidence:

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique, dans le monde, plus de 1.1 millions nouveaux cas de CaP par an étaient recensés en 2012 [19]. ce qui le place au deuxième rang des cancers masculins dont il représente 15%.

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique (figure 17)

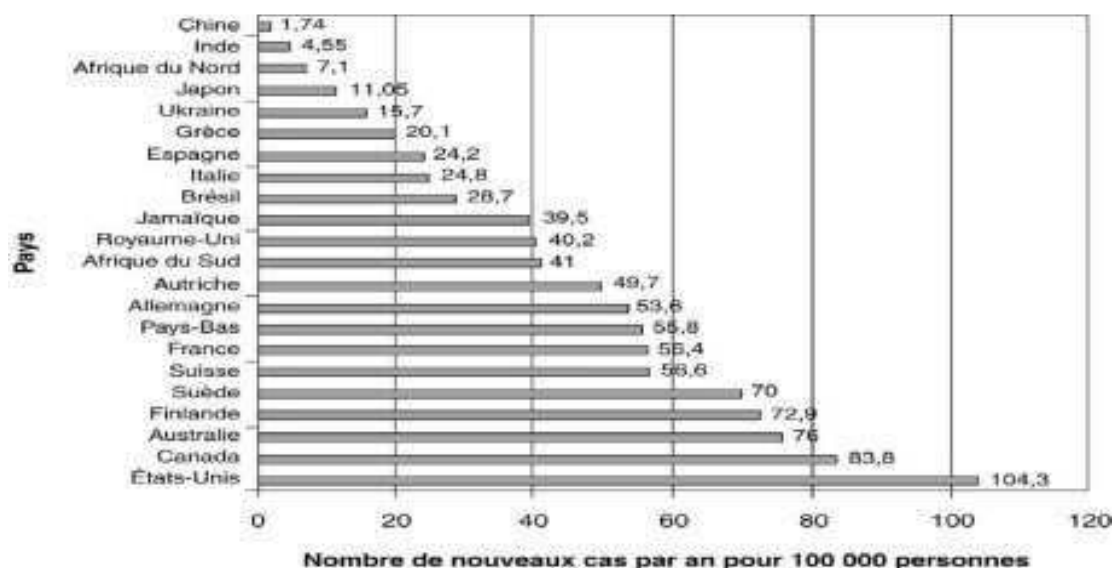


Figure 17 : Incidence standardisée pour l'âge du CaP (année 2017) (<http://www-dep.iarc.fr>).

La plus grande incidence est observée en Australie /New Zélande et l'Amérique du nord avec une incidence de 111.6/100000 et 97.2/1000000 respectivement, suivi de l'Europe de l'Ouest et l'Europe du Nord .Alors que la plus faible incidence est observée aux pays asiatiques.

Ces variations géographiques sont dues en grande partie à l'accès facilité aux soins dans les pays développés et à la forte pratique de dépistage.

Actuellement, il est admis que le CaP est beaucoup plus fréquent chez la population de race noire. Une étude récente focalisée sur le profil épidémiologique de l'affection chez cette population a montré les résultats suivants : l'incidence dans L'Afrique subsaharienne est de 17.5/ 100000 variant

entre 59.7/100000 en Afrique de sud et 5.1/100000 au Niger. Cette incidence est largement faible par rapport à l'incidence dans la population afro-américaine 159.6 / 100000 habitants ou dans les Caraïbes 71.1/100000 où deux pays présentait l'incidence la plus élevé dans le monde la Martinique 174 et les îles Barbade 140/100000 [20].

Les données sur le CaP dans les pays du Maghreb sont rares. Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique [21,22].

Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'HMI Med V de Rabat. Elle avait comme objectif d'établir le profil épidémiologique des cancers de la prostate diagnostiqués dans le service. Cette série était la première à rapporter des caractéristiques locales de cette affection, sur un échantillon de 258 cas [23].

Sur une période de 6 ans, 258 patients sur 1070 avaient un adénocarcinome prostatique ce qui correspond à un taux d'incidence de 24,11%.

B. Age de survenue du cancer de la prostate :

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans [24,25].

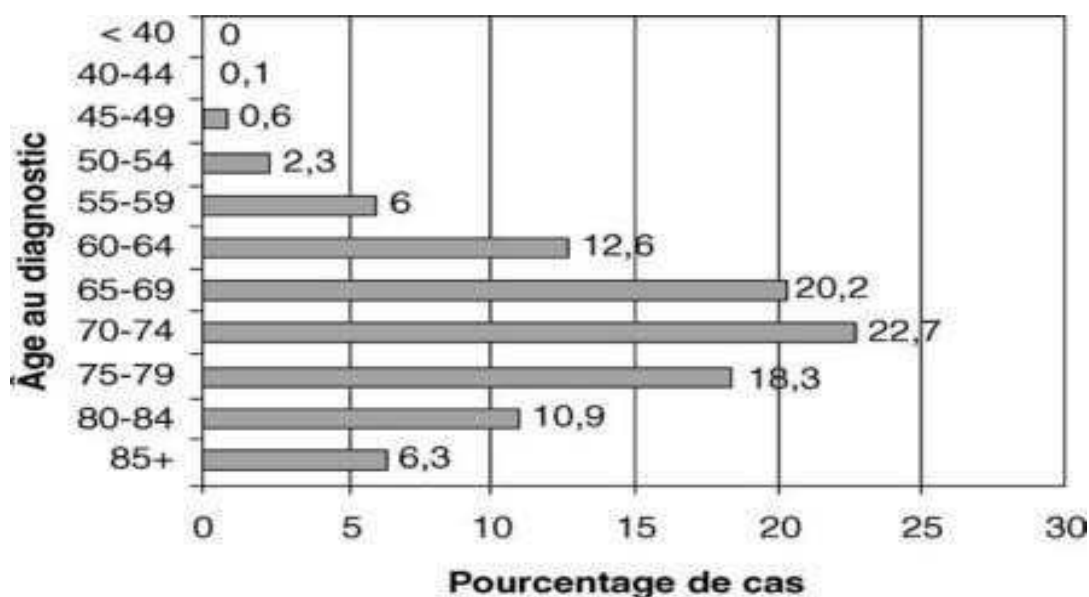


Figure 18 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge données SEER et NCI .

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans et la probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans [26].

Dans l'Afrique subsaharienne, l'âge moyen de diagnostic du cancer prostatique varie entre 68 au Sénégal et 70 ans dans l'Afrique de sud. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans l'Afrique du nord avec un âge moyen de 72.8 ans en Tunisie [27], et 71.4 ans en Egypte[28].

Au Maroc, et selon le registre du grand Casablanca, l'âge moyen est de 70.4 ans avec un taux d'incidence maximal au-delà de 75 ans.

C. La mortalité :

Le cancer prostatique est la sixième cause de décès par cancer dans le monde avec plus 258000 décès en 2008. La mortalité a varié entre un taux d'incidence à 3/100000 en Asie centrale et 26.3/100000 dans l'Amérique de sud. Passant par 15.4/100000 dans l'Europe du nord, 9.9/100000 dans l'Amérique du nord et 6.2 dans l'Afrique du nord [19].

La mortalité induite par le CaP est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence.

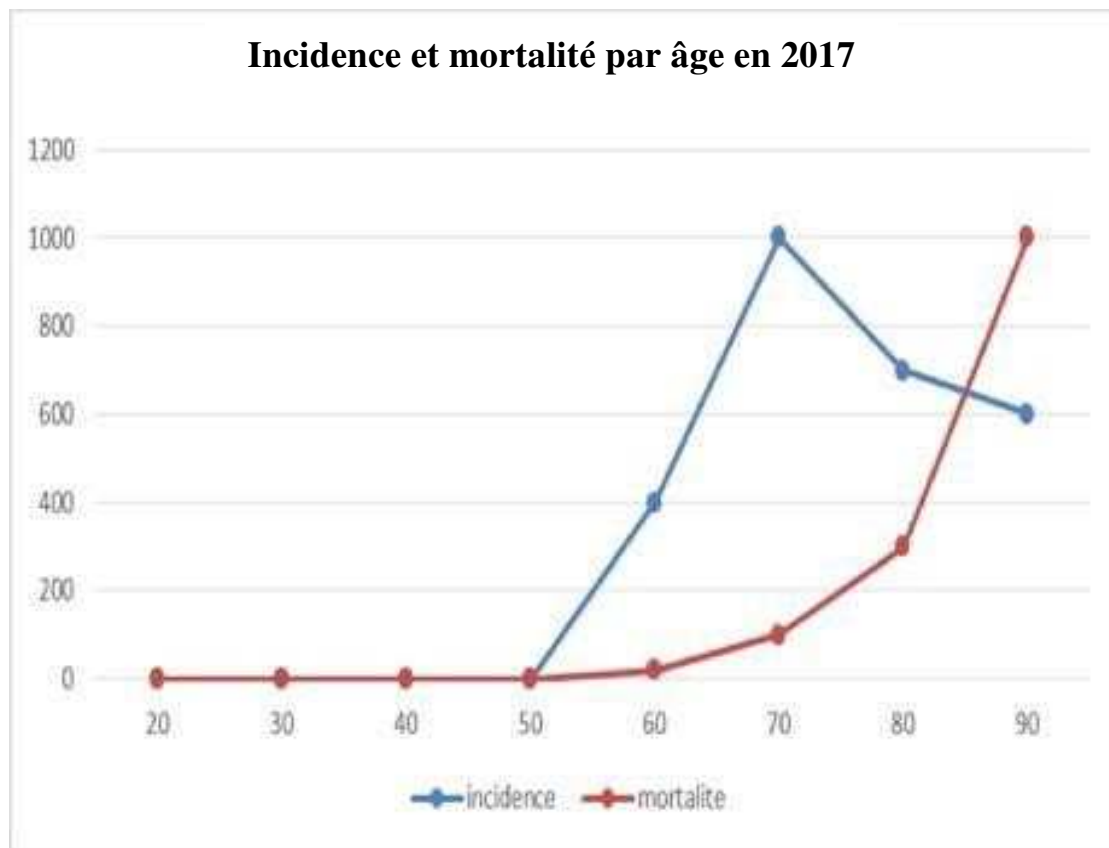


Figure19 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2017

D. Les facteurs de risque :

Malgré les progrès qui ont permis de mieux comprendre les mécanismes de développement des cancers, les causes du cancer de la prostate ne sont actuellement pas connues. Néanmoins, on a identifié des facteurs de risque qui semblent favoriser un cancer de la prostate [29].

L'âge constitue le premier des facteurs de risque de cancer de la prostate mais l'hérédité et l'exposition à certains produits joueraient aussi un rôle dans la survenue de la maladie.

1. Les facteurs de risque établis :

a. L'âge :

C'est le facteur de risque le plus important. Le cancer de la prostate est exceptionnel avant l'âge de 40 ans. Il est découvert le plus souvent après 70 ans

b. Facteurs familiaux et hérédité : [29]

Dans certains cas, le cancer de la prostate semble être une véritable « affaire de famille ». Selon l'histoire familiale, un cancer de la prostate peut survenir sous trois formes :

- La forme sporadique, c'est-à-dire non héréditaire. C'est la forme la plus répandue.
- La forme familiale, c'est-à-dire lorsqu'il existe au moins deux cas de CaP chez des apparentés du premier degré (père, frère) ou du second degré (grand père, oncle). Cette forme familiale représente 20 % des cancers de la prostate.
- La forme héréditaire, qui se définit par l'existence d'au moins 3 cas de CaP chez des apparentés du premier degré (père ou frère) ou du second degré, ou de 2 membres de la famille diagnostiqués avant l'âge de 55 ans. Cette forme héréditaire représente 5 % des CaP.

Des études sont en cours pour identifier les mutations génétiques favorisant le risque de survenue d'un cancer de la prostate.

A ce jour, plusieurs gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été étudiés mais aucune preuve les impliquant de façon certaine dans cette prédisposition n'a pu être mise en évidence de façon concluante .

c. Facteurs hormonaux : les androgènes [18]

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le cancer de la prostate d'autre part.

Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux.

Le cancer de la prostate a la particularité d'être hormonodépendant.

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale.

d. L'origine ethnique et géographique :

De nombreuses études ont montré que le nombre de cas de cancer de la prostate est beaucoup plus important dans les pays d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord. Alors que dans les pays d'Asie du Sud-Est on constate le contraire, l'incidence de ce cancer est faible.

Il a été établi que les hommes d'origine afro-antillaise ont un risque accru de développer un cancer de la prostate.

2 .Les facteurs de risque probable

Il est possible que l'ensemble des conditions de vie du patient puissent contribuer au développement d'un cancer de la prostate. Mais l'analyse de tous ces facteurs est extrêmement complexe.

a. Facteurs environnementaux :Le cancer de la prostate répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié. Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type oestrogénique. Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de cancer de la prostate chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone élevée [30].

b. Aliments à risque :

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température [31]. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linolénique) [32].

Une consommation importante de lait et de produits laitiers, pouvant contribuer à des apports élevés en calcium, est associée de manière probable à une augmentation du risque de cancer de la prostate.

3. Les facteurs protecteurs :

Une relation probable a été établie entre une diminution du risque de cancer de la prostate et la consommation de certains aliments .

a. Polyphénols du thé vert :Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (*epigallocatechin-3-gallate* - EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement [33] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [34]. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

b. Phyto-estrogènes :

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [35].

c. Lycopène :Présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur.

La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à selon les études [36,37].

d. Sélénium:

Ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200 lg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer [38].

e. E Vitamine E :

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme pro apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [39,40].

II .DIAGNOSTIC :

Le plus souvent, le diagnostic du cancer de prostate se fait alors que le patient est asymptomatique.

A .Etude clinique :

1. Les signes fonctionnels :

La présence de certains symptômes peut faire évoquer un cancer de prostate localement avancé ou métastatique :

- des troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, signe d'un envahissement trigonal par le cancer de prostate ;
- une hémospérmié, une hématurie ;
- une altération de l'état général ;
- des douleurs osseuses, révélatrices de métastases osseuses
- des signes neurologiques (paresthésies, déficit musculaire des jambes, un syndrome de la queue-de-cheval) faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes.

2. Le toucher rectal :

Le toucher rectal doit être systématiquement réalisé même si le PSA est normal. Il permet de suspecter un cancer de la prostate de la zone périphérique.

Il peut donc être normal. L'aspect de la glande est apprécié.

Il doit être recherché :

- un nodule dur, irrégulier, non douloureux (pas forcément en relation avec un cancer) ;
- un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage.

Toute anomalie perçue au toucher rectal pose l'indication de la réalisation de biopsies de prostate.

3 .L'examen clinique

L'examen clinique s'attachera à rechercher d'autres signes évocateurs du cancer de prostate ou d'une complication :

- palpation des fosses lombaires (contact lombaire ?) ;
- œdème d'un des membres inférieurs ;
- examen neurologique.

Le TR reste recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Un TR suspect (induration) est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA, sauf chez les patients dont l'espérance de vie est limitée.

B .Etude paraclinique :

1. Biologie

a. Dosage du PSA total sérique :

Le PSA est une protéine de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate puisque d'autres pathologies comme l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'inflammation ou l'infection vont modifier le taux sérique. La valeur normale du taux sérique du PSA est inférieure à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population tout âge confondu.

Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate et donc de l'âge il convient d'adapter le taux :

- < 3 ng/mL pour les hommes de 50 à 60 ans,
- < 4 ng/mL de 60 à 70 ans
- et de 5 ng/mL au-delà de 70 ans.

Une valeur du PSA supérieure à la normale doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées.

La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4 ng/ml. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 % [41]. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés.

b.Rapport PSA libre/PSA total :

Le PSA peut dans le sang soit rester libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, la valeur seuil du rapport PSA

L/T qui fait suspecter un cancer est le plus souvent de 15 % [41]

La réalisation de ce test est en seconde intention chez des patients ayant un PSA supérieur à la normale et chez qui une première série de biopsies a déjà été réalisée.

c.Cinétique du PSA : vitesse et temps de doublement

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT). La PSAV correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/ml/an.

Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de PSAV $> 0,75$ ng/ml/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages [41,42].

Le PSADT correspond à l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. Le PSADT est un facteur pronostique important, souvent utilisé chez les patients en cours de surveillance ou présentant une récurrence biologique après traitement curatif. Plus le PSADT

est court, plus la maladie est considérée comme agressive et à risque de progression. Le calcul du PSADT se fait à partir de nomogrammes, le plus utilisé étant celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [42].

En ce qui concerne le cancer de la prostate, et avant la période diagnostic de la maladie, l'augmentation du PSAV de 2 ng/ml/an serait un facteur de gravité et de risque de récurrence précoce de la maladie après prostatectomie .

d.PSA et index PHI :

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées, comme le proPSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage de ces différentes formes de PSA pourrait avoir un intérêt discriminant en association avec le PSA total et libre [43]. Cependant, ces dosages sont coûteux, ne sont disponibles que dans certains centres et restent en cours d'évaluation.

L'index PHI intègre différents paramètres (taux de PSA total et libre) et la mesure du proPSA qui augmente en cas de cancer de la prostate [43]. Plus l'index PHI est élevé, plus le risque d'avoir un cancer de la prostate augmente.

L'index PHI serait également corrélé à l'agressivité tumorale [44,45].

e. Densité du PSA :

Utilisée en cas de volume prostatique augmenté : il s'agit du rapport de la concentration du PSA par le volume prostatique retrouvé à l'échographie endorectal

Un résultat supérieur à 0.15ng/ml/cm³ est évocateur du cancer.

f. Score PCA3 :

PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. L'ARNm du PCA3 est dosé dans les urines après massage prostatique. Un score est établi en faisant le rapport de l'ARNm du PCA3 et du PSA urinaire.

Un score supérieur à 35 serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies. Des résultats prometteurs ont été rapportés pour la détection du cancer avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA [46].

Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives : le score PCA3 serait supérieur aux autres marqueurs (PSAT, PSAL/T et PSAV) pour réduire le risque d'une seconde série inutile [47]. Ce bénéfice disparaissait à partir de deux séries de biopsies négatives. Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique courante, car il est coûteux, peu diffusé et son bénéfice clinique reste à définir.

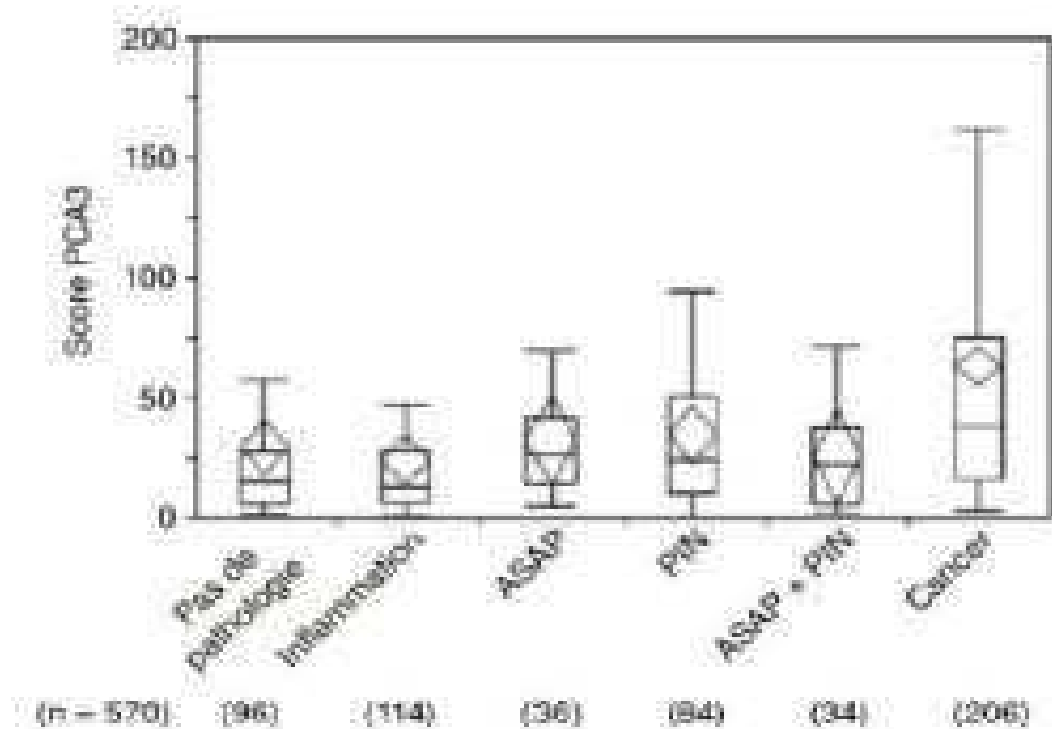


Figure20 : Performance du marqueur PCA3 chez 570 patients biopsiés .

2. Les biopsies de la prostate :

a.Indication: les biopsies sont le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate. Elles sont donc indiquées en cas de suspicion de cancer sur le toucher rectal ou en cas de progression ou d'élévation du taux de PSA.

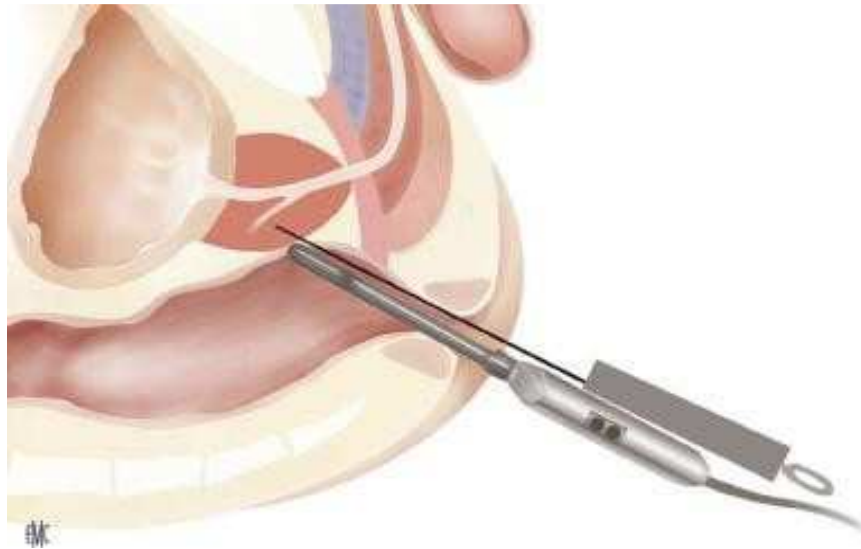


Figure 21 : Biopsies échoguidées par voie transrectale [48].

Elles permettent de faire le diagnostic de cancer mais aussi de préciser son agressivité par plusieurs paramètres :

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

b. Modalités de réalisation :

L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies.

La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire.

Un ECBU est réalisé en cas d'antécédent ou de suspicion d'infection urinaire. Les biopsies sont réalisées par échoguidage, par voie transrectale, sous anesthésie locale (ou rarement générale), sous antibioprophylaxie et après lavement rectal. (prise unique de fluoroquinolones de 2^{ème} génération (deux comprimés à 200 mg) par voie orale)

Le patient est en décubitus latéral gauche ou en position gynécologique, l'examen commence par un toucher rectal suivi d'un contrôle échographique afin de repérer la prostate en coupe sagittale et frontale et analyser son échostructure.

Ensuite le pistolet automatique est introduit, mais le déclenchement ne doit se faire qu'après optimisation de l'angle de prélèvement.

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies [49].



Figure 22 : Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate. Sonde d'échographie avec guide de ponction (A). Aiguille de ponction avec pistolet automatique (B).

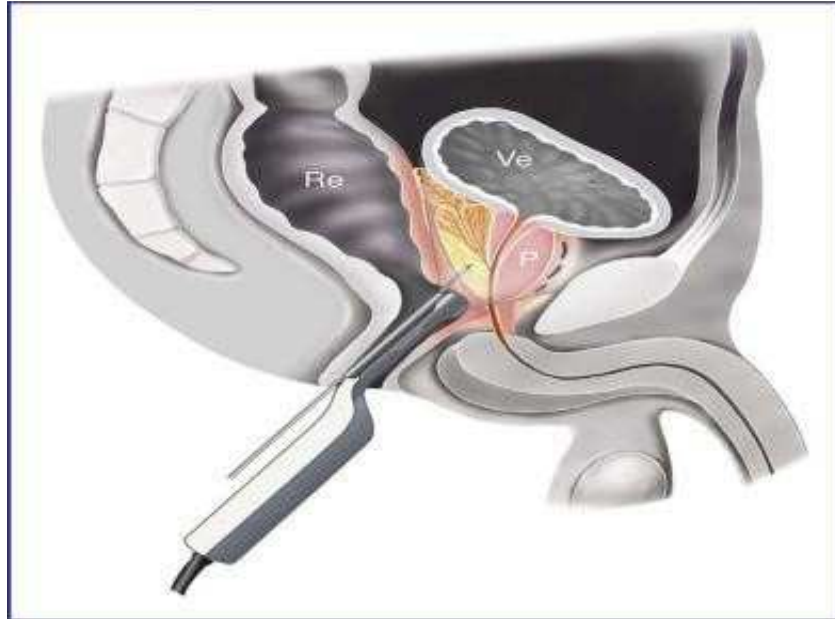


Figure 23 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Ve : vessie.

c.Schéma de la première série de biopsies :

En l'absence d'anomalie clinique (stade T1c) ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma à 12 prélèvements est recommandé.

Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. Lorsque le TR et le PSA sont suspects d'un cancer localement avancé, étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique > T3b) et de maladie très évolutive, le nombre de biopsies peut être réduit et un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant [49].

d. Schéma de la deuxième série de biopsies :

En cas d'atypie : ASAP ou de doute diagnostique sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois. [41]

Dans cette situation, le taux de détection du cancer par la deuxième série de biopsies est d'environ 40 %.

En cas de lésions isolées de PIN de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée, sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un schéma à 12 biopsies, s'il existe une augmentation persistante du PSA ou si une anomalie apparaît au toucher rectal. [41]

Le délai entre les séries de biopsies et le schéma de la deuxième série ne sont pas définis. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur, la deuxième série doit inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition [41] en plus du schéma standard des 12 biopsies.

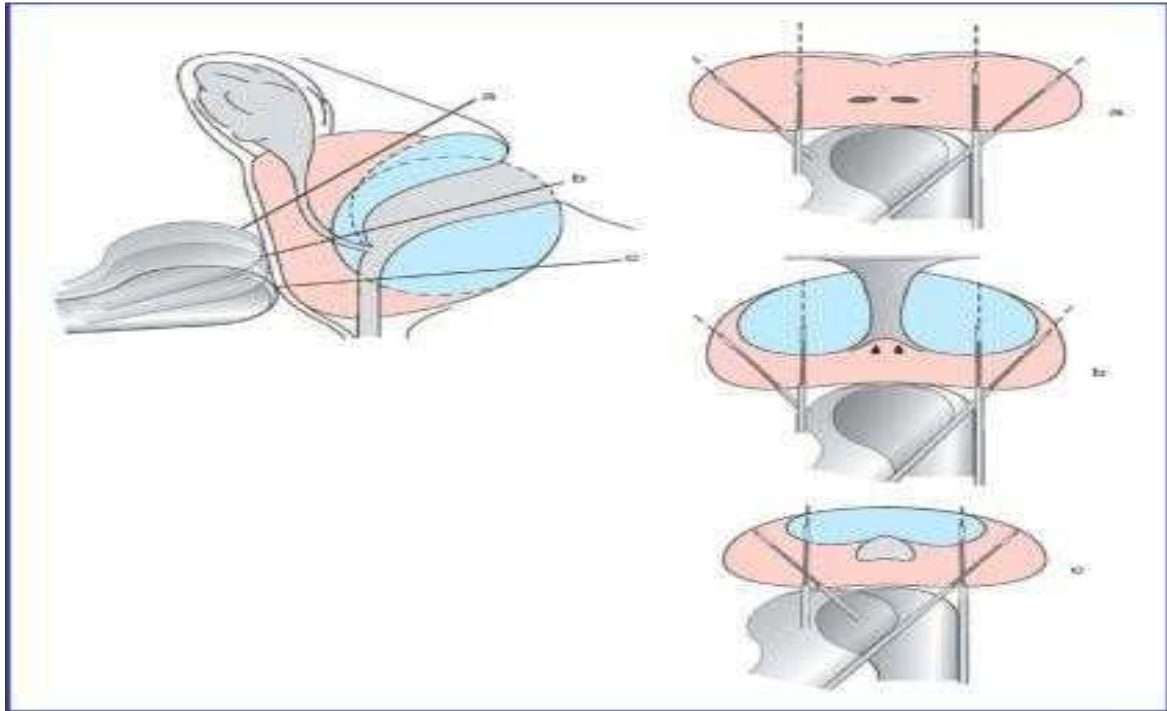


Figure 24 :Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les prélèvements se font au niveau de chaque secteur postérieur, à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate, (site médiolobaire) et latéralement (site latéral), suivant l'axe postéro antérieur de la sonde, oblique vers le haut. La sonde est tournée de 180° sur son axe pour biopsier le lobe controlatéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en rose). Les biopsies médiolobaires prélèvent 55 la zone périphérique et la zone de transition antérieure (en bleu).

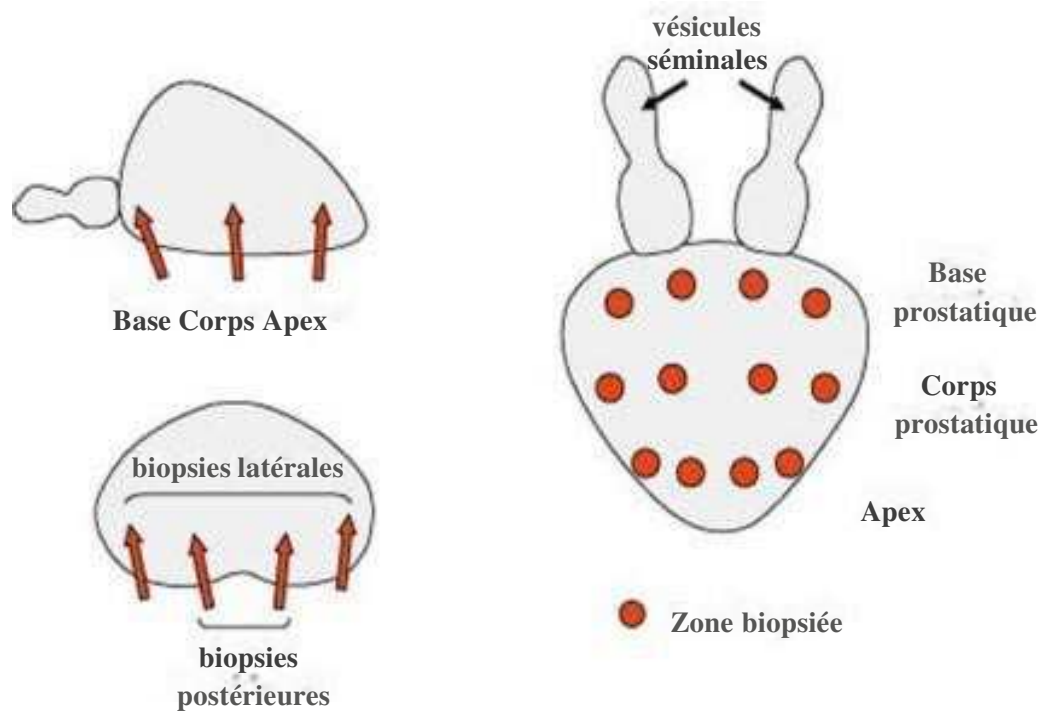


Figure 25 : schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement

e.Complications :

Le patient doit être informé des risques liés à la réalisation de biopsies :

- rétention d'urine ;
- douleurs perennials ;
- malaise vagal, hypotension ;
- prostatite aiguë (2 % des biopsies), septicémie, décès par choc septique • complications hémorragiques (urétrorragie, rectorragie, hémospemie, hématurie) en particulier chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.

f.Résultats anatomopatopathologique:

Le diagnostic de cancer se fait devant des anomalies architecturales et cytologiques prédéfinies ou des critères immun histochimiques en cas de doute.

L'anatomopathologiste doit renseigner aussi sur la longueur de chaque carotte biopsique, le nombre des biopsies positives et leur siège, la longueur du foyer tumoral et le score de Gleason, à noter qu'il est toujours > 4 du fait de l'exiguïté des fragments obtenus et du risque de sous-estimation du score.

Aussi, l'existence d'une extension extracapsulaire ou engainement périnerveux sont des facteurs prédictifs de cancer localement avancé et doivent être mentionnés [49].

En absence de cancer, il faut préciser la nature du tissu prostatique analysé, notamment la présence de foyers de PIN de haut grade ou des foyers de prostatite.

Selon les recommandations de l'AFU 2010, la présence d'atypie cellulaire sans foyer carcinomateux décelable doit faire pratiquer une deuxième série de biopsie, comportant 4 à 6 prélèvements additionnels au niveau de l'apex antérieur et de la zone transitionnelle en plus du schéma standard à 12 biopsies[49].

g.Le score de GLEASON

g.1.Définition :

Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour le cancer de la prostate est la classification de Gleason. Elle a été mise au point initialement par Donald Gleason en 1960 [81] et modifiée à de multiples reprises depuis. Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur cancéreuse de la prostate et à évaluer la probabilité qu'elle se propage. La classification de

Gleason est utilisée seulement pour les adénocarcinomes, le type de tumeur de la prostate le plus courant.

La classification de Gleason a été modifiée en 2005 au cours de la conférence de l'ISUP [82]. Elle reflète jusqu'à quel point la structure du tissu tumoral diffère de la structure du tissu prostatique normal. Elle repose sur une échelle de notations de 1 à 5 (mais les notations 1 et 2 ne sont plus utilisées). On a recours à cette échelle pour décrire la structure du tissu prostatique cancéreux et le modèle de croissance des cellules cancéreuses lorsqu'on les observe au microscope.

Dans une même tumeur, on peut observer des territoires correspondant à un, deux ou plusieurs grades. Il est conseillé d'exprimer le score de Gleason en indiquant clairement qu'il s'agit de *la somme de deux grades*. *Un score de Gleason $4 + 3 = 7$ indique la coexistence de territoires de grade 3 et de territoires de grade 4.*

Si le cancer ne comporte que des aspects d'un seul grade, il faut doubler le chiffre : par exemple Gleason $2 + 2 = 4$

g2. Description de la classification de gleason :

La classification de Gleason s'établit en observant le tableau de référence dessiné par Gleason.

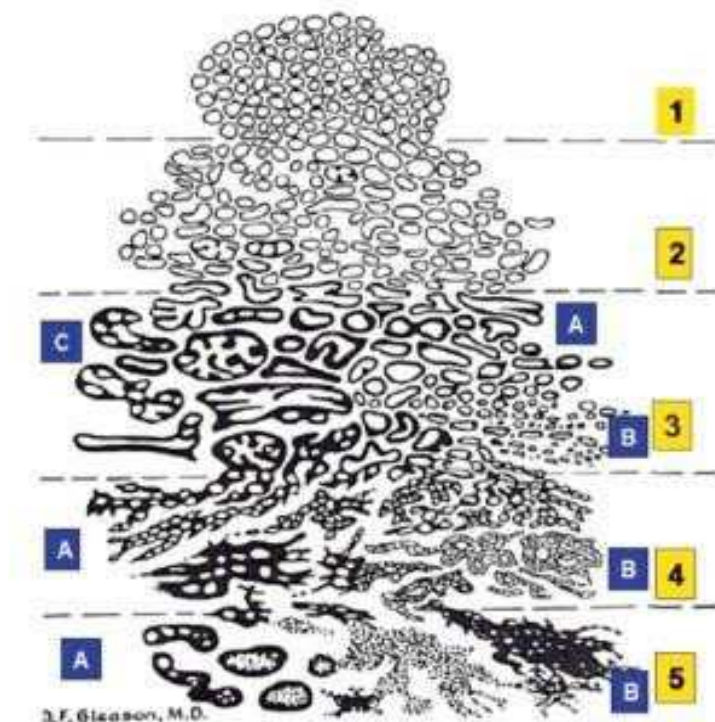


Figure 38 : schéma illustrant l'aspect histologique de chaque grade de Gleason ainsi que les sous classifications à l'intérieur des grades [83] .

Un seul aspect caractérise les grades 1 et 2 et plusieurs aspects caractérisent les grades 3, 4 et 5.

GRADE 1

Il s'agit d'une prolifération de glandes néoplasiques régulières, simples, bien dessinés, arrondies, étroitement regroupées. Au faible grossissement, le cancer forme un nodule bien arrondi.

GRADE 2

Les glandes ont le même aspect que dans le grade 1. Glandes simples, arrondies, plus Dispersées.

En règle, on peut dire qu'entre deux glandes, il y aurait à peine d'espace pour une autre glande

En pratique, le grade 1 n'est jamais observé, en revanche le grade 2 est fréquent et s'observe essentiellement sur les copeaux de résection Transurétrale de prostate.

GRADE 3

- 3A

Glandes simples, généralement de moyenne taille, de forme et d'espacement irréguliers.

- 3B

Glandes simples, généralement de petite taille, de forme et d'espacement irréguliers.

- 3C

Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers

Le grade 3 est très fréquemment rencontré, tant sur les biopsies que sur les copeaux de résection.

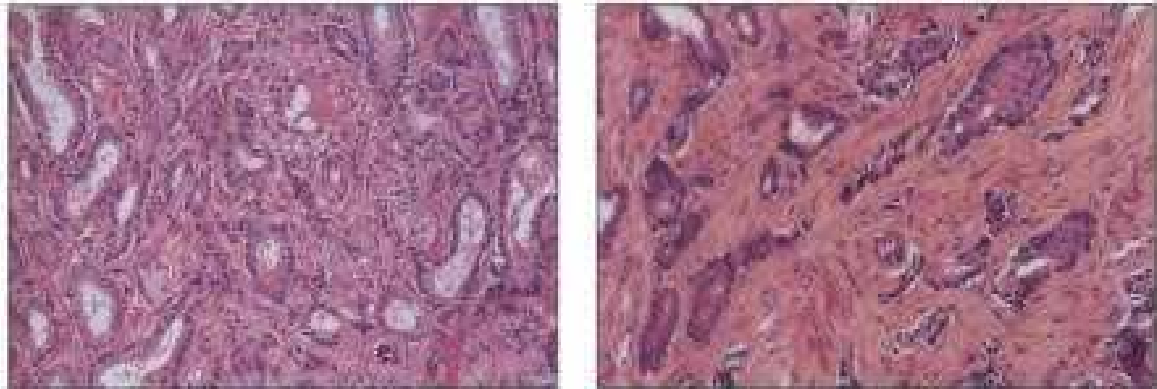


Figure 39 : Gleason grade 3 : tubes tortueux, bifurqués séparés les uns des autres

GRADE 4

- 4A

Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.

- 4B

Glandes fusionnées faites de cellules claires, Massifs et cordons irréguliers.

Aspect « d'hypernéphrome ».

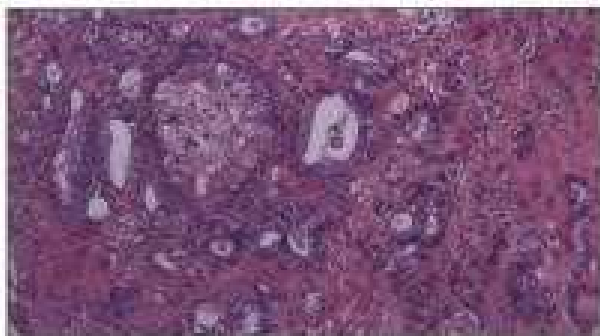


Figure 40 : Grade 4: glandes tendant à fusionner

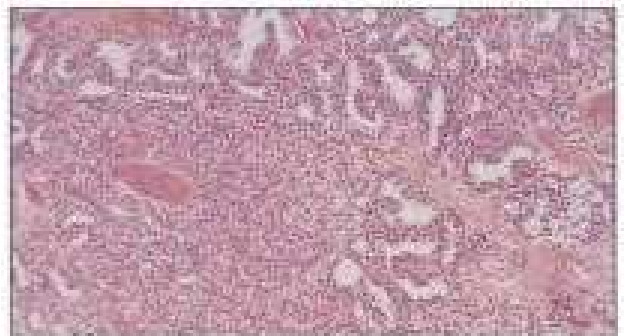


Figure 41 : glandes fusionnées et massif complet

GRADE 5

- 5A

Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable avec nécrose centrale

« comédocarcinome ».

- 5B

Prolifération cellulaire anaplasique.

Dans la pratique, les aspects de grade 5 sont observés Lorsque les tumeurs sont en phase d'échappement au traitement hormonal.

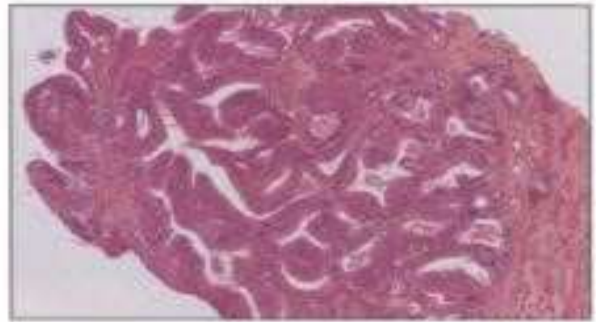
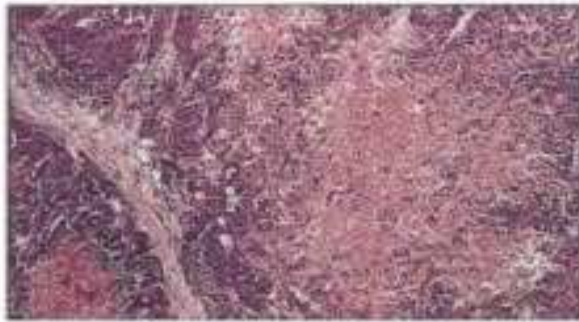


Figure 42 : Grade 5 : aspect de comédocarcinome



Figure 43 : Passage du grade 2 au grade 3 glandes claires de grade 2 et des plus espacées de grade 3



Figure 44: passage du grade 2 au grade4 :et des glandes bien séparées de grade 2 glandes coalescentes de grade 4



Figure45 :passage du grade 3 au grade 4 :
Les glandes en tendance a fusionnées

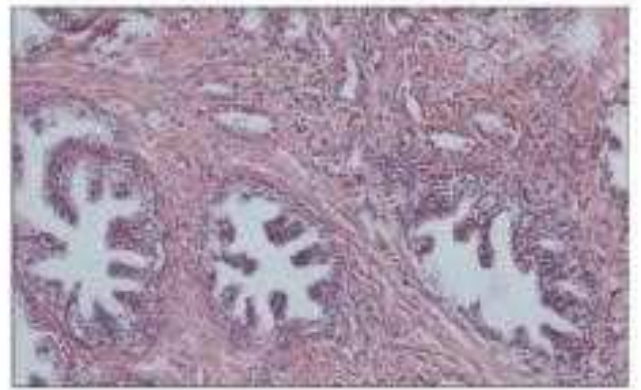


Figure46 : Association de grade 3 et 4 :
petits tubes épars autour de larges canaux
avec prolifération intracanalair

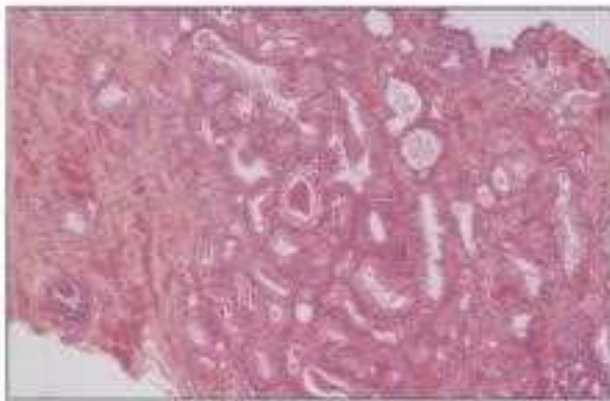


Figure47 : glandes bien individualisées les
unes des autres mais restant proches : 2+2

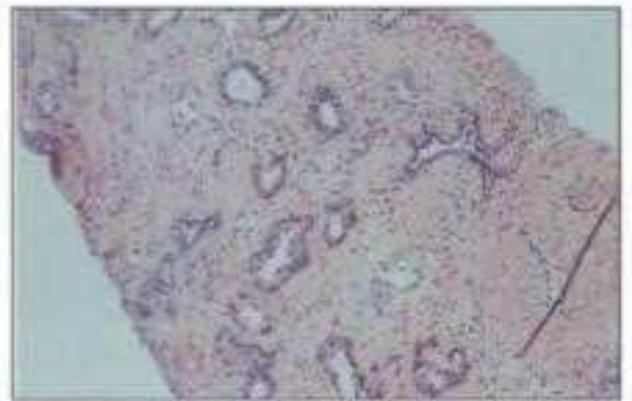


Figure 48 : glandes espacées :score 3+3

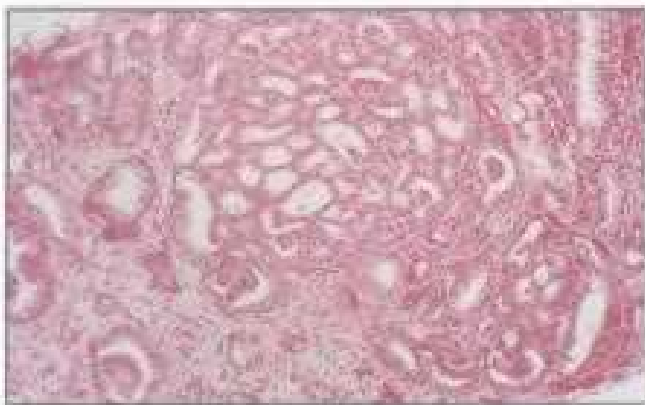


Figure 49 : Glandes espacées et fusionnées : 3+4

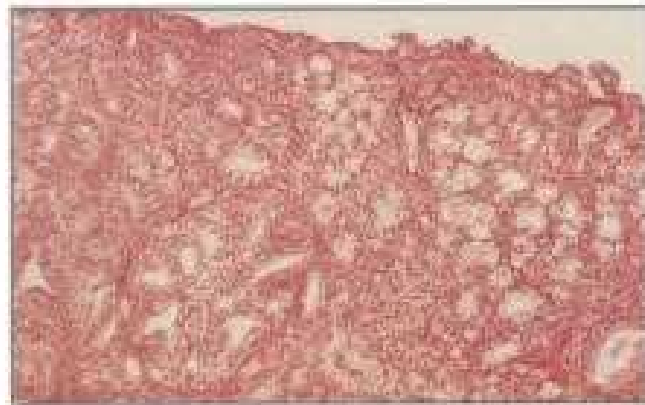


Figure 50 : Glandes fusionnées et des massifs cribriformes : 4+4

g3. Gleason : pourquoi une reactualisation en 2005 ?

Le système de grading proposé par Gleason en 1966 demeure, plus de 40 ans après son utilisation princeps, un outil de communication indispensable entre les urologues et les pathologistes. Cet outil qui nécessite un apprentissage de la part du pathologiste a subi des évolutions et des modifications, la dernière en date étant celle de 2005 par l'ISUP [84].

Actuellement, les carcinomes prostatiques n'ont plus rien à voir avec ceux découverts en 1966 :

À cette époque, le dépistage basé sur le dosage des PSA n'existait pas et la réalisation des biopsies n'était pas celle d'aujourd'hui.

En 1966, la chirurgie de la prostatectomie radicale réservée à certaines équipes était considérée comme une intervention chirurgicale à haut risque. L'analyse histologique des pièces de prostatectomie était différente, les prostates n'étaient pas incluses en totalité et les différents foyers tumoraux n'étaient pas individualisés. L'immunohistochimie n'existait pas et les marqueurs des cellules

basales n'étaient pas connus. Les variantes des carcinomes prostatiques (cellules spumeuses, mucineux, cellules indépendantes, gloméruloïde..) n'étaient pas encore individualisés.

C'est pour ces raisons que certains aspects du schéma original du système de Gleason ont été modifié

g4. Les principales modifications en 2005

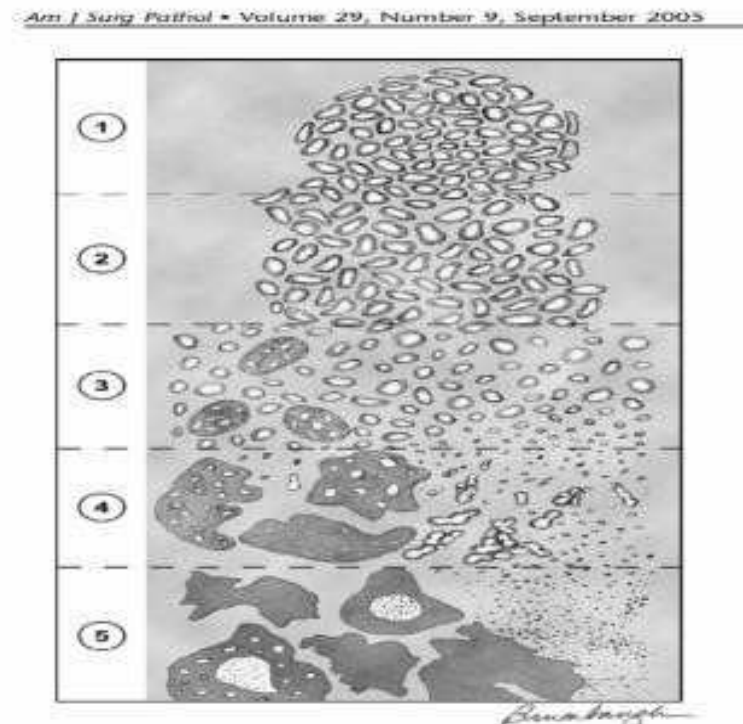


Figure51: schéma du grade de Gleason modifié.

En 2004, sous l'impulsion de l'OMS, un groupe de 91 pathologistes ont participé à une enquête sur les critères du score de Gleason et en 2005 à l'USCAP de San Antonio, l'ISUP a rassemblé 70 pathologistes afin d'obtenir un consensus sur l'interprétation du score de Gleason [42,84]. Au cours de cette réunion de consensus, certains points ont été précisés :

Le grade 1 correspond actuellement à des foyers d'adénose ou d'hyperplasie adénomateuse atypique, le grade 3 est caractérisé par des carcinomes prostatiques d'architecture cribriforme sont actuellement reconnus comme des carcinomes de grade 4. La présence de cellules tumorales isolées ou de travées glandulaires initialement proposées comme de grade 3 sont actuellement considérées comme étant de plus haut grade.

Le grade 4 se définit par la perte des glandes et/ou par la fusion des glandes. Une des controverses du grade 4 est la perte des structures glandulaires. La persistance de glandes de petites tailles non fusionnées, mais présentant encore des lumières glandulaires, ne doit pas être interprétée comme étant de grade 4 mais de grade 3[82,84].

Cela donc permet de définir l'agressivité des tumeurs entre :

- Les tumeurs de score de Gleason 6 (3+3) : tumeurs peu différenciées et peu agressives ;
- Les tumeurs de score de Gleason 7 (3+4 ou 4+3) moyennement différenciées : dans cette catégorie, les tumeurs de score de Gleason 4+3 sont plus agressives que les tumeurs de score 3+4 ;
- Les tumeurs regroupant les tumeurs de score de Gleason 8- 9-10 : tumeurs très indifférenciées et très agressive.

g5. Comment établir le score de gleason apres 2005?

Ce score de Gleason s'applique à tout tissu tumoral prostatique mais le mode de recueil de ce tissu donne lieu à une constitution différente de ce score :

- Sur les biopsies de prostate, qui ne reflètent qu'une partie de la glande prostatique, le score de Gleason représente la somme des deux grades les plus largement représentés. Le premier chiffre correspond au contingent majoritaire.

En présence d'un seul grade, on double le chiffre du grade. En présence de deux grades, le grade le plus faible est ignoré. Ainsi, le score pour une biopsie comportant 98 % de grade 4 et 2 % de grade 3 sera de score 8 (4 + 4). Seule la présence d'un contingent tertiaire agressif, même inférieur à 5 % du volume tumoral doit être prise en compte. Une biopsie avec 98 % de grade 3 et 2 % de grade 4 aura un score de Gleason de 7 (3 + 4).

- Sur la pièce de prostatectomie totale où l'ensemble du tissu prostatique est analysé, le score de Gleason est calculé comme la somme des grades des deux foyers les plus représentés, en cas de plus de trois grades, les recommandations sont de ne pas remplacer le contingent secondaire, par le contingent tertiaire, mais de le mentionner. Par exemple : Gleason 4+3=7 avec contingent de grade 5 éventuellement en précisant son pourcentage relatif.

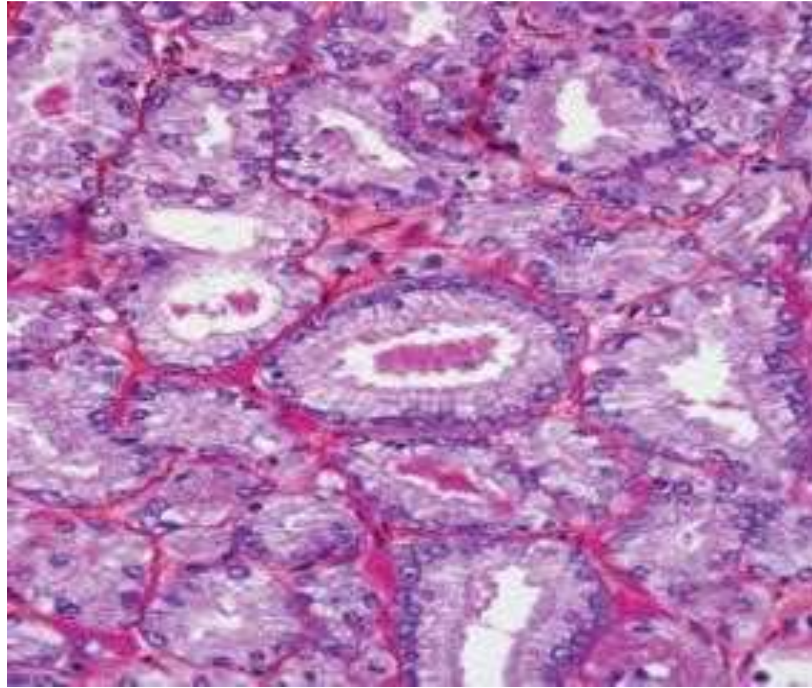


Figure52 : bien différencié : score 2+2

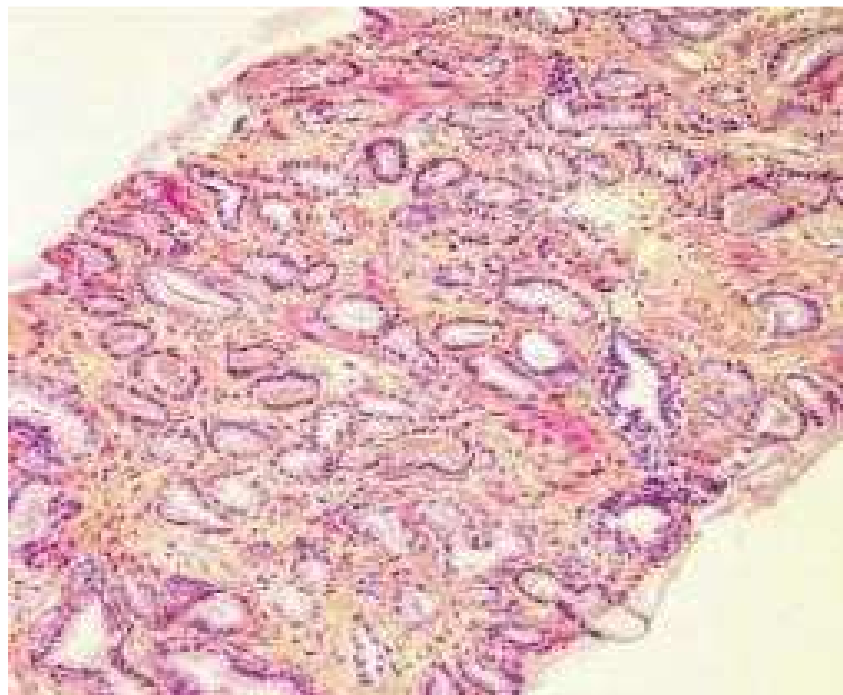


Figure53 : Moyennement différencié score 3+3

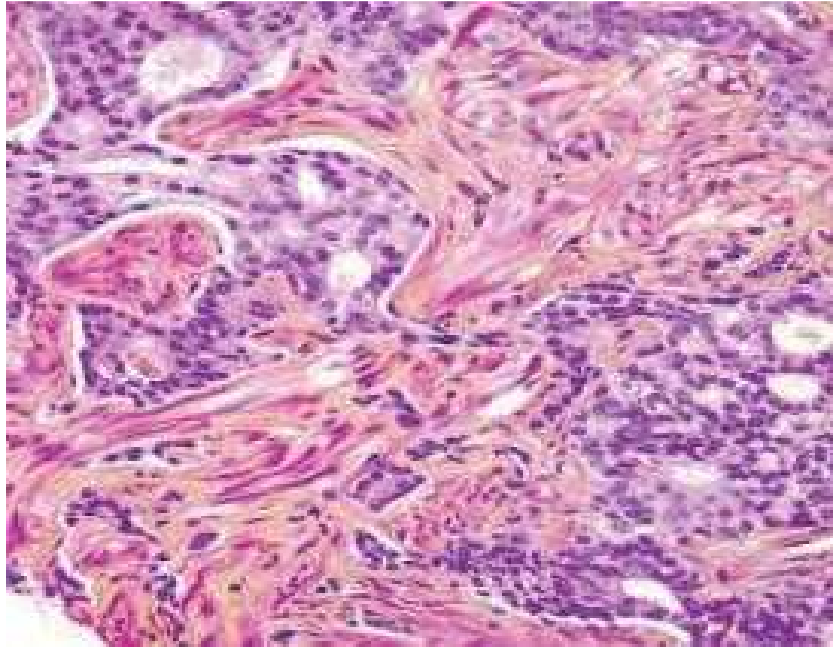


Figure54 : Peu différencié score 4+4

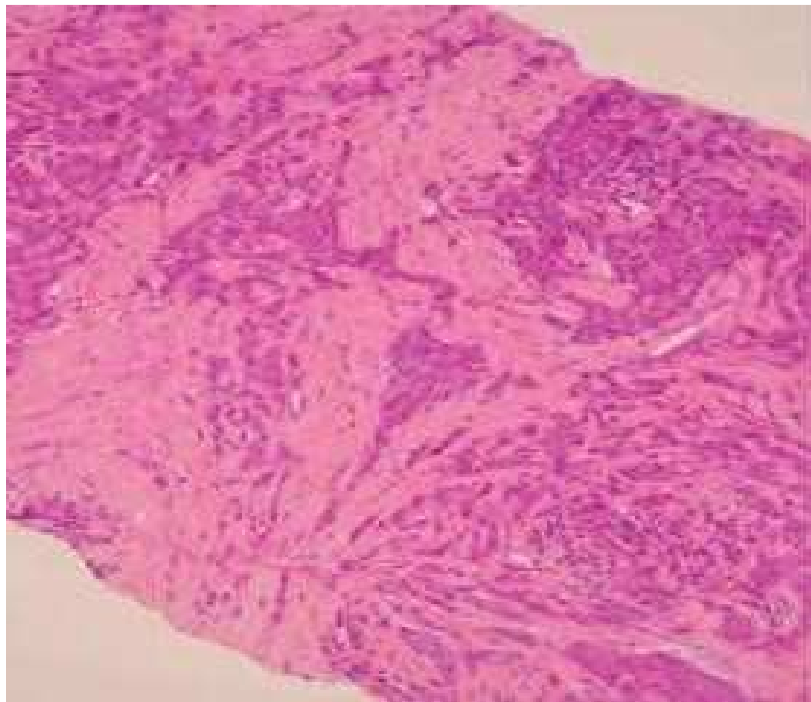


Figure55 : Très peu différencié score 5+5

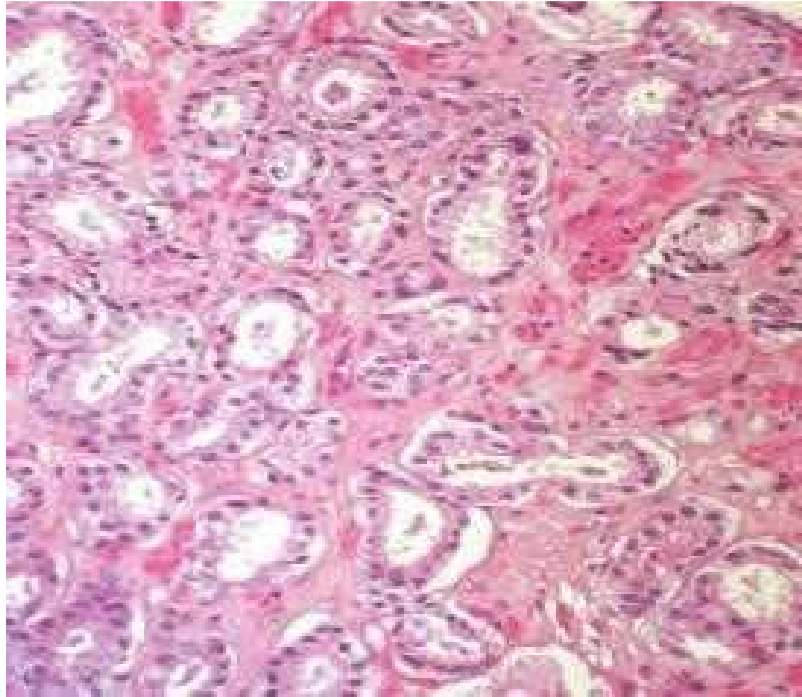


Figure56 : Deux contingents score 2+3

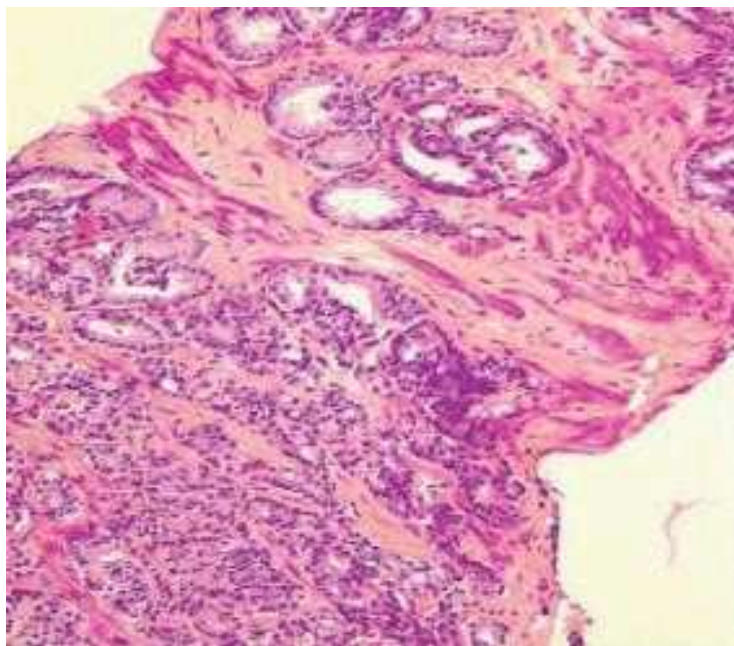


Figure57 : Deux contingents score 3+4

Les points essentiels à retenir : comment « scorer » ?

- Sur biopsies : grade le plus représenté + grade le plus élevé, scorer chaque biopsie
- Sur pièce de prostatectomie totale : les deux grades les plus représentés (le premier est le grade majoritaire)

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

Avant traitement, le score de Gleason associé au stade clinique et au dosage du taux de PSA, permet de définir la classification de d'Amico permettant de distinguer

Dans tous les cas, le score de Gleason restera comme il a été défini (score histopronostique), le principal sinon le plus puissant facteur pronostique du cancer de la prostate.

C.Diagnostic positif:

Seul l'examen anatomo-pathologique permet d'établir le diagnostic d'adénocarcinome prostatique après analyse des prélèvements de biopsie prostatique

D .Bilan d'extension :

Le bilan d'extension est très important, il permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de poser les indications thérapeutiques : il comporte un bilan clinique, le PSA, les données histologiques de la biopsie et les examens d'imagerie.

La tumeur est ensuite classée selon la classification TNM.

L'extension locale est appréciée par le TR . Il manque de précision et sous estime l'étendue des lésions. En effet, 50% des cancers estimés localisés au toucher rectal ont une extension extra prostatique. Par contre l'extension locorégionale est assez clairement appréciée. Ainsi, une infiltration des vésicules séminales, de la base vésicale, du rectum, de l'apex prostatique, voire un blindage pelvien peuvent être précisés rien qu'à l'examen clinique. [51,84]

2 .Bilan d'extension paraclinique :

a. PSA:

le PSA est corrélé au stade du cancer et au volume tumoral. En effet, 70 à 80% des patients auront un cancer localisé à un taux de PSA < 4ng/ml, et seulement 50% lorsque ce taux est compris entre 4 et 10 ng/ml. En parallèle, 50% des patients auront une extension extra prostatique à des valeurs de PSA >10ng/ml, et 20% auront des métastases ganglionnaires au-delà de 20ng/ml. [52]

b. Les biopsies prostatiques:

L'envahissement périnerveux et l'extension extra capsulaire biopsique sont présents dans 18-36% des biopsies et sont prédictifs de l'extension extra prostatique dans 50% des cas. Le nombre de biopsies positives et la longueur du tissu tumoral sont faiblement corrélés au volume de cancer.

c. Imagerie :

c-1 .TDM abdomino-pelvienne :

Le scanner abdomino-pelvien fait partie des examens recommandés dans le bilan d'extension du cancer de la prostate. Il peut mettre en évidence des adénopathies pelviennes et rétro péritonéales ou des lésions osseuses ostéocondensantes. Il peut aussi mettre en évidence d'autres pathologies tumorales.

c-2 . IRM : > IRM pelvienne :

Son rôle essentiel est de diagnostiquer une extension extra capsulaire avec une fiabilité de 51 à 71% selon les séries [53].

L'inflammation, l'hémorragie post biopsie et l'expérience de l'opérateur affectent négativement cette fiabilité. Alors que la spectroscopie en améliore le rendement en combinant l'imagerie à l'étude du métabolisme tissulaire.

L'IRM possède une sensibilité variable de 13 à 95% pour l'extension extra capsulaire, et de 20 à 83% pour l'extension aux vésicules séminales, et une meilleure spécificité de 49 à 97% pour l'envahissement extra prostatique et de 92 à 98% pour les vésicules séminales.

De nouvelles études visent à étudier l'utilisation de l'IRM en tant qu'examen de diagnostic surtout pour les zones non échantillonnées par les biopsies systématiques tel que la zone de transition, la ligne médiane et la corne antérieure de la zone périphérique.



Figure 26 : extension extra-prostatique postéro-latérale droite [53]

>L'IRM du squelette Axial:

En parallèle, l'IRM du squelette est l'examen le plus fiable pour la détection des métastases osseuses, sa supériorité par rapport à la scintigraphie osseuse est connue depuis plus d'une vingtaine d'année. Mais la difficulté à explorer des volumes étendus a limité la diffusion de l'examen.

En effet l'IRM est plus sensible à l'ostéoblastose avant qu'il ne soit perceptible à la scintigraphie. Et il permet aussi de mesurer la taille de la métastase et d'évaluer sa réponse au traitement. Actuellement, il est admis qu'une IRM du rachis, du bassin et mifémur permet de faire le diagnostic de métastase osseuses dans 100% des cas.

c-3 .Scintigraphie osseuse :

Du fait de la fréquence de la dissémination osseuse, la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au Technetium-99 est l'examen de choix pour la détection des métastases osseuses d'origine prostatique : son taux de faux négatifs est de l'ordre de 1 %. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition des métastases visibles à la radiographie. Dans l'évaluation initiale de la maladie, elle est indiquée dans tous les cas de douleurs osseuses, mais également très largement pour les patients dont le taux de PSA est supérieur à 10ng/ml. En dessous de ce taux, les fréquences observées de métastases osseuses sont inférieures à 3 % [54].

c-4 . PET-Scan à la choline :

En cours de développement, cette technique semble être un examen prometteur notamment dans la détection précoce de récurrence de cancer de prostate sous la forme de métastases ganglionnaires ou viscérales. Elle reste inférieure à la scintigraphie osseuse pour le diagnostic ou le suivi des métastases osseuses. La technique est d'autant plus sensible et spécifique que le taux de PSA est supérieur à 2 ng/mL en cas de progression biologique après un traitement local. Le PET-Scan n'est pas recommandé actuellement.

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de préciser les indications thérapeutiques.

La tumeur est ensuite systématiquement « classée » à l'aide de la classification TNM

E. Stadification tumorale :

Le cancer de la prostate peut être :

S Localisé ou intracapsulaire : au stade initial, les lésions intra glandulaires cancéreuses ou néoplasies intraépithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique

S Non localisé ou extra capsulaire : les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares) » [55].

S On distingue 4 stades différents de cancer de la prostate selon la classification internationale TNM avec :

S le cancer de la prostate localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique (T1/T2, N0,M0) .

S le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents ; sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance (T3/T4, N0-x, M0) ;

S Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne (tous T, cN1/pN1, M0) ;

Le cancer de la prostate métastatique, avec une (ou plusieurs) métastase(s) à distance (tous T, tous N, M1) [56].

Classification TNM 2010 :

La classification TNM, est la référence actuelle pour estimer objectivement l'envahissement tumoral. À la fin du bilan, le praticien doit être en mesure de classer la tumeur, poser une indication thérapeutique et prédire un pronostic.

a. Classification clinique : Classification TNM 2010(non modifiée en 2015) [57]

T : Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : Absence de tumeur
- T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie –
 - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 -
 - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason >7 ou présence de grade 4 ou 5 -
 - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes .
 - T2c : tumeur atteignant les 2 lobes.
- T3 : extension au- delà de la capsule
 - T3a : extension extra- capsulaire uni-ou bilatérale.
 - T3b : extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale.
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)

N : ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués

- N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
- N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm(optionnel)

M : Métastases à distance

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

b. Classification anatomopathologique (pTNM) :

- pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins.
 - pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe.
 - pT2c : Atteinte des deux lobes.
- pT3 : extension extraprostatique
 - pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

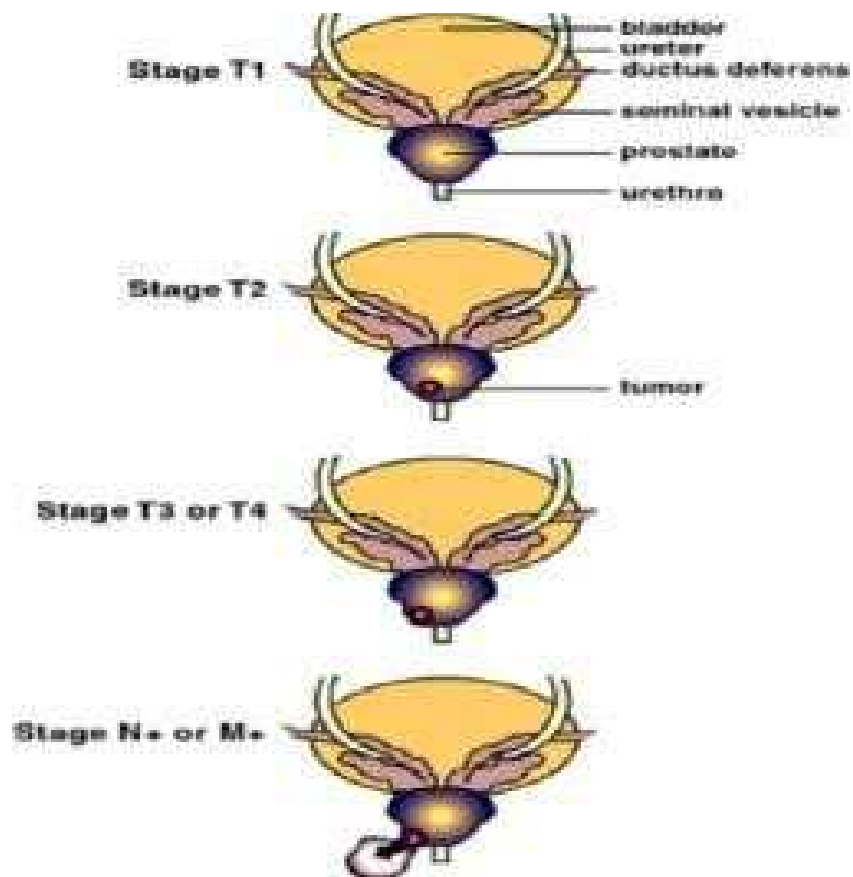


Figure 27 : Stade clinique .Stage = stade, bladder = vessie, ductus deferens = canal déférent, seminal vesicle = vésicule séminale, urethra = urètre

Partie V:
biologie de transition vers l'hormono-
resistance /therapie
de l'hormono-resistance

*A-Biologie de la transition
des cancers de la prostate vers
l'hormono-résistance : mécanismes
et implications thérapeutiques*

Les androgènes sont indispensables à la prolifération, à la différenciation et à la survie des cellules prostatiques. Ils agissent sur ces cellules par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique, le récepteur aux androgènes (RA). Le RA est une molécule intracellulaire, plus précisément intracytosolique. Son mode d'action principal est celui d'un facteur de transcription (action génotropique) bien que l'on sache depuis peu (ref Cell) qu'il agit également par l'intermédiaire de cascades de phosphorylations intra-cytosoliques, cet effet non génotropique étant associé à une forme membranaire du RA.

I. MÉCANISME GÉNOTROPIQUE DE LA STIMULATION ANDROGÉNIQUE

Libérée de sa protéine plasmatique porteuse (SHBG), la testostérone pénètre dans la cellule prostatique. Elle y est transformée en dérivé hydroxylé actif, la dihydrotestostérone (DHT) par la 5 α -réductase. La DHT se fixe alors au RA situé dans le cytosol. La fixation de la DHT au RA libère la HSP ce qui permet la dimérisation et la phosphorylation du RA. Ainsi dimérisé et phosphorylé, le couple RA+DHT pénètre dans le noyau de la cellule pour se fixer à l'ADN. Là, il recrute des co-activateurs et déclenche la machinerie transcriptionnelle aboutissant à l'expression de gènes induisant la prolifération, la survie, la différenciation et la sécrétion de PSA par la cellule prostatique [7,83].

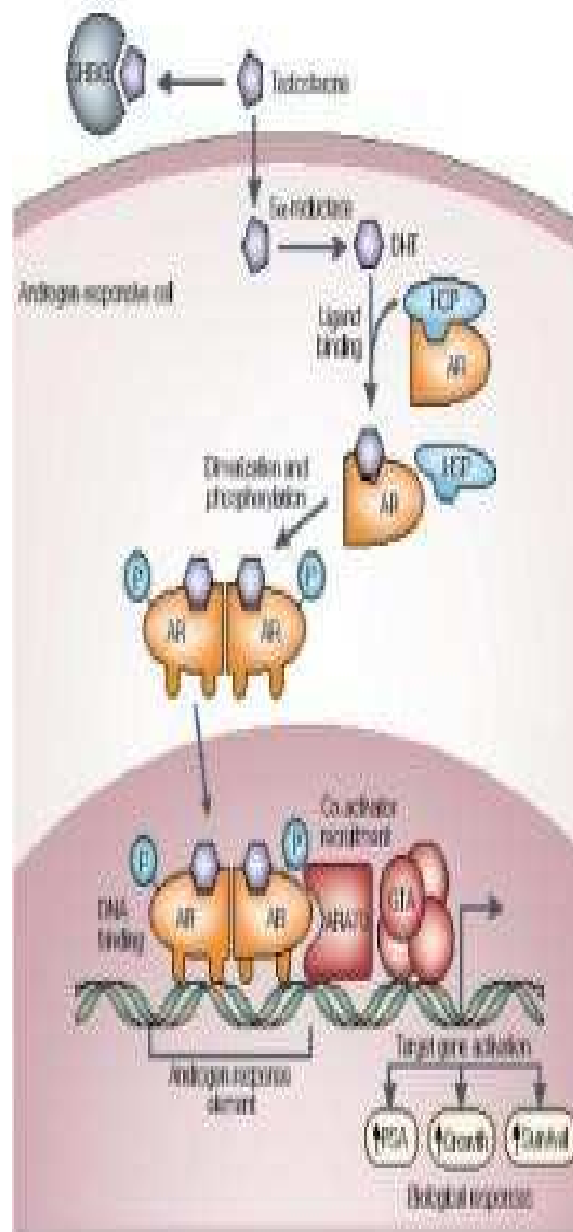


Figure 1 : Mécanisme génotropique de la stimulation androgénique (1).

II. DÉFINITION DE L'HORMONO-RÉSISTANCE

1.Définition clinique

C'est un échec d'un traitement associant le tarissement de la sécrétion androgénique (par les analogues de la LH-RH) à l'interférence avec le signal androgénique (par les anti-androgènes). Ce traitement aboutit à l'apoptose des cellules androgéno-dépendantes dans 80 à 85% des cas.

2.Définition biologique

C'est une modification de la physiologie intra et inter-cellulaire d'un tissu prostatique, suite à un traitement hormonothérapique lui permettant de survivre et de proliférer en l'absence d'androgènes.

3.Ce que l'hormono-resistance n'est pas

A la différence des cancers du sein hormono-résistants où le récepteur des oestrogènes n'est pas ou plus exprimé, l'hormono-résistance du cancer de la prostate n'est pas la conséquence d'une perte du RA [2]. Le RA est même surexprimé dans les cellules de cancer prostatique hormonorésistant par rapport aux tumeurs hormonosensibles ou aux tissus bénins (**figure 2**) [3,44]. Cette surexpression induit une réactivation du programme d'expression génique dépendant du RA préalablement inactivé par l'hormonothérapie. Au total, la cellule de cancer prostatique hormono-résistant se comporte comme si elle était de nouveau sous contrôle androgénique alors que le patient est maintenu castré [56].

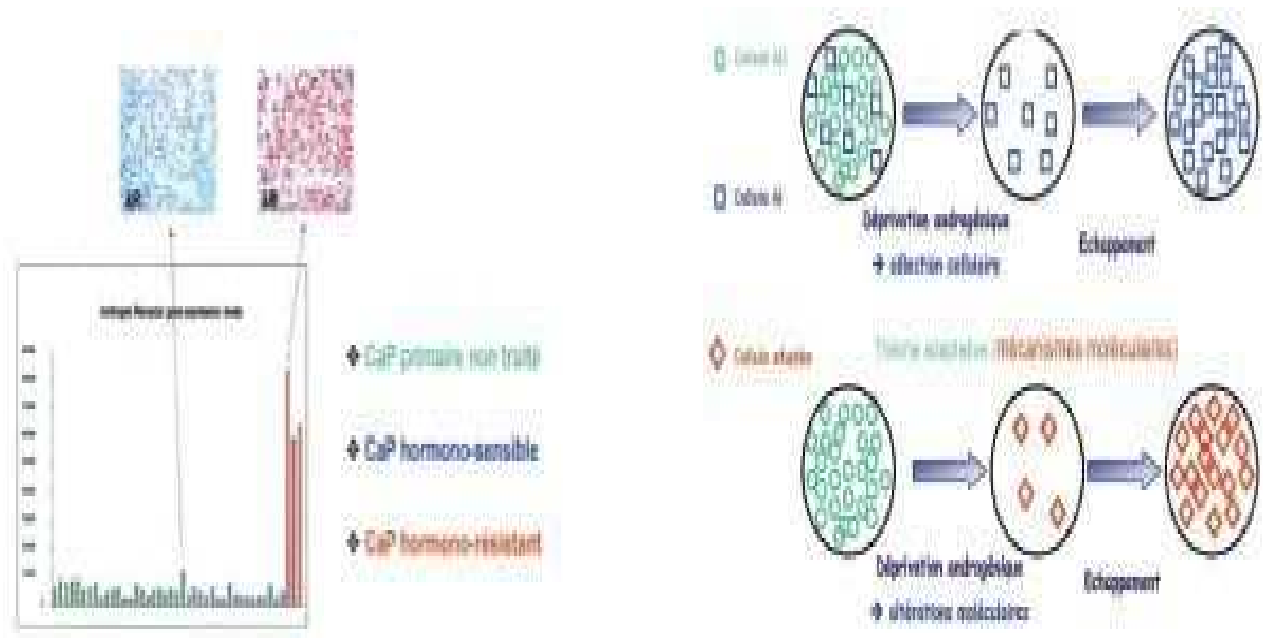


Figure 2 : Expression du récepteur aux androgènes (RA) dans des cellules de cancer prostatique primaire non traité, hormono-sensible résistance, et hormonorésistant.

III. MECANISMES POTENTIELS DE TRANSITION VERS L'HORMONO-RESISTANCE

1. Mécanismes cellulaires

L'hormonothérapie ne détruit que les cellules androgénodépendantes. Elle n'a pas d'action sur d'éventuels clones hormonorésistants pré-existants ni sur les cellules souches ni sur les cellules neuro-endocrines (NE). L'hormonothérapie crée donc une pression de sélection sur ces cellules androgéno-indépendantes [60].

Par ailleurs, l'hormonothérapie n'a pas d'action sur le microenvironnement tumoral (os, matrice extra-cellulaire).

L'hormonothérapie augmente donc le rapport cellules stromales/cellules épithéliales ce qui accroît l'apport paracrine en facteurs de croissance [62].

2. Mécanismes moléculaires

- La plupart des mécanismes moléculaires impliquent l'activation paradoxale du RA en l'absence de concentrations physiologiques d'androgènes sériques. Les autres court-circuitent la voie du RA.

- L'acquisition de ces adaptations moléculaires peut s'expliquer selon deux théories (**figure 3**) [70] :

- La théorie clonale : avant toute hormonothérapie, il existe un contingent de cellules androgéno-indépendantes (AI). Ces cellules sont sélectionnées par la déprivation androgénique. Leur prolifération est à l'origine de l'échappement au traitement hormonal.

- La théorie adaptative : avant toute hormonothérapie, les cellules sont toutes androgéno-dépendantes (AD) mais confrontées à la déprivation androgénique, certaines de ces cellules acquièrent des modifications génomiques

adaptatives les rendant adaptées à la carence en androgènes. La prolifération de ces cellules adaptées est responsable de l'échappement au traitement hormonal.

.Ces deux théories ne s'excluent pas mutuellement et ne sont probablement pas indépendantes l'une de l'autre.

3.Mécanismes moléculaires impliquant l'activation du RA.

a)Maintien de concentrations intra-cellulaires efficaces de DHT.

Sous l'effet de la castration chirurgicale ou chimique, le taux de testostérone sérique diminue de 95% mais reste détectable. La diminution des taux de DHT intra-cellulaire est moindre, évaluée à 60%. Les taux de DHT intra-cellulaire mesurés dans les tumeurs hormono-résistantes sous castration sont équivalents à ceux observés dans les cellules d'hypertrophie bénigne de la prostate non traitée (~ 1,45 nM)[8]. Ces concentrations sont suffisantes pour activer le RA ($\gg 1,25$ nM) [9 ,78].

Les raisons du maintien de concentrations intra-cellulaires efficaces de DHT sont la **persistance** de la sécrétion cortico-surrénalienne et surtout l'augmentation de la production intracrine par la tumeur. En effet, la surexpression de la 5 α -réductase ainsi que d'enzymes impliquées dans la synthèse du cholestérol et dans la conversion des androgènes surrénaliens en testostérone a été mise en évidence par des expériences d'étude du profil de transcription dans des tumeurs hormono-résistantes [10].

b)Augmentation de la sensibilité du RA aux androgènes résiduels.

Les tumeurs hormono-résistantes nécessitent pour leur croissance 80% d'androgènes en moins que les tumeurs hormonodépendantes. Les mécanismes d'augmentation de la sensibilité du RA aux androgènes résiduels sont :

La surexpression quantitative du RA : par amplification du gène, ce qui est le cas de 22% à 30% des tumeurs hormono-résistantes alors que cette amplification n'est pratiquement jamais observée dans les tumeurs primitives. La surexpression du RA est également possible sans amplification du gène, par régulation transcriptionnelle, stabilisation de la protéine ou majoration de la translocation nucléaire.

•**La surexpression du RA semble être la différence universelle d'expression génique entre les cancers de la prostate hormonodépendants et hormono-résistants [44].**

•Modification de l'expression des co-activateurs, entraînant une augmentation qualitative de l'action du RA [11].

c)Elargissement du panel des ligands agonistes du RA.

Le RA peut être activé par des ligands différents de la testostérone ou de la DHT qui peuvent être les autres stéroïdes androgéniques (DHEA, androsténediol) ou pas (oestradiol, progestérone, cortisol)[12] .

•Tous les anti-androgènes peuvent également jouer un rôle agoniste paradoxal. Ce phénomène est la base moléculaire du « withdrawal syndrom » ou syndrome de retrait des anti-androgènes[13] .

•L'élargissement du panel des ligands agonistes du RA est lié soit à la surexpression des co-activateurs, soit à la mutation du RA, phénomène retrouvé plus fréquemment dans les tumeurs métastatiques que dans les tumeurs

primitives. Ces mutations du RA apparaissent lors de 10 à 30% des traitements par antiandrogènes sans que l'on sache si cela est dû à une sélection clonale ou à des mutations induites. La mutation la plus étudiée est Thr877Ala [14].

d)Activation du RA ligand-indépendante.

Ce mécanisme passe par une phosphorylation du RA dont les 1^{ers} messagers sont les facteurs de croissance ou des cytokines (IGF1, KGF, EGF et cytokine IL-6), et les effecteurs des kinases intracellulaires (HER 2, AKT, MAP-Kinase, PK-A) [15]. Les 1^{ers} messages peuvent être d'origines endocrine, paracrine (produits par le stroma prostatique, l'os, la matrice extra-cellulaire, les cellules neuro-endocrines) ou autocrine (produits par les cellules tumorales elles-mêmes). Ils agissent par eux-mêmes et/ou en synergie avec les androgènes résiduels, voir paradoxalement avec les anti-androgènes [16].

4. Mécanismes moléculaires court-circuitant la voie du RA.

a)Activation des voies apoptotiques

L'apoptose est une mort cellulaire programmée, sous l'influence de stimuli tels que la sénescence, les altérations de l'ADN ou la diminution des facteurs de croissance. C'est un phénomène physiologique régulé par des mécanismes moléculaires complexes faisant notamment appel aux protéines de la famille des caspases (**figure 4**). Certaines molécules de la machinerie apoptotique semblent impliquées dans la transition vers l'hormono-résistance du cancer de la prostate [17]. La **figure 5** schématise les mécanismes de résistance à l'apoptose normalement induite par le blocage androgénique. Physiologiquement, les signaux de survie induits par les androgènes entraînent la production de phosphoinositol tri-phosphate (PIP3) à partir du PIP2 par la PI3 Kinase. Le PIP3 est un message de survie qui active AKT. AKT inhibe les caspases responsables de l'apoptose de façon directe et indirecte (via la stimulation de la molécule

BCL-2 qui s'oppose au relargage de cytochrome C par la membrane mitochondriale).

Les mécanismes de résistance peuvent être une perte d'expression de PTEN (molécule dégradant le PI3 en PIP2), ou la surexpression de PI3 Kinase aboutissant à une augmentation du signal de survie, PIP3. Une surexpression de BCL-2, inhibant le signal d'apoptose d'origine mitochondriale, peut également être impliquée [20].

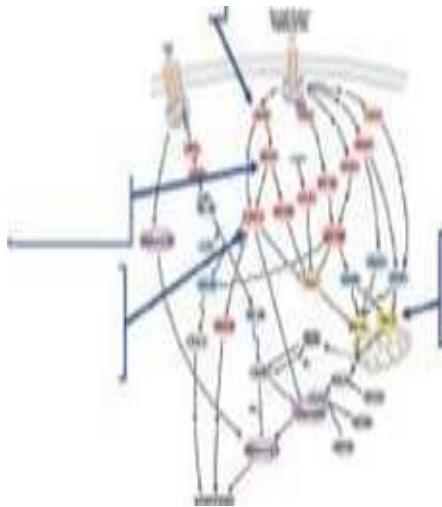


Figure 4 : Voies de transduction du signal de survie et molécules d'intérêt dans la transition vers l'hormono-résistance du cancer de la

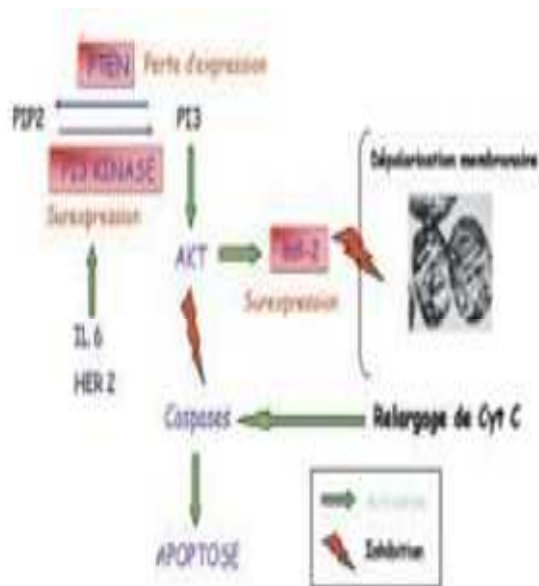


Figure 5 : Schématisation des mécanismes de résistance à l'apoptose induite par le blocage androgénique.

b)Différenciation neuro-endocrine.

Les cellules neuro-endocrines (NE) sont minoritaires dans la prostate normale [21]. Leur densité est en revanche augmentée dans le cancer de la prostate hormono-résistant. Ces cellules NE sont insensibles à la radiothérapie et aux traitements systémiques.

La différenciation NE du cancer de la prostate est un facteur de mauvais pronostic qui peut être mis en évidence par l'augmentation de la NSE et de la chromogranine A sériques.

Les origines de la différenciation NE du cancer de la prostate ne sont pas formellement déterminées. La sélection clonale par l'hormonothérapie anti-androgénique et la ré-orientation de la différenciation des cellules souches ont été impliquées [22]. L'interleukine 6 (IL-6) pourrait jouer un rôle [23].

La possibilité d'un rôle trophique des cellules NE pour les cellules devenues hormono-résistantes a été évoquée [24].

En résumé la déprivation androgénique induit et sélectionne des mécanismes paradoxaux d'activation du RA, d'inhibition de l'apoptose et de différenciation NE au sein des cellules du cancer de la prostate leur permettant d'avoir une croissance tumorale en l'absence d'androgènes (*figure 6*). Cependant, ces phénomènes ne sont pas indépendants les uns des autres et leur appréhension est plus complexe.

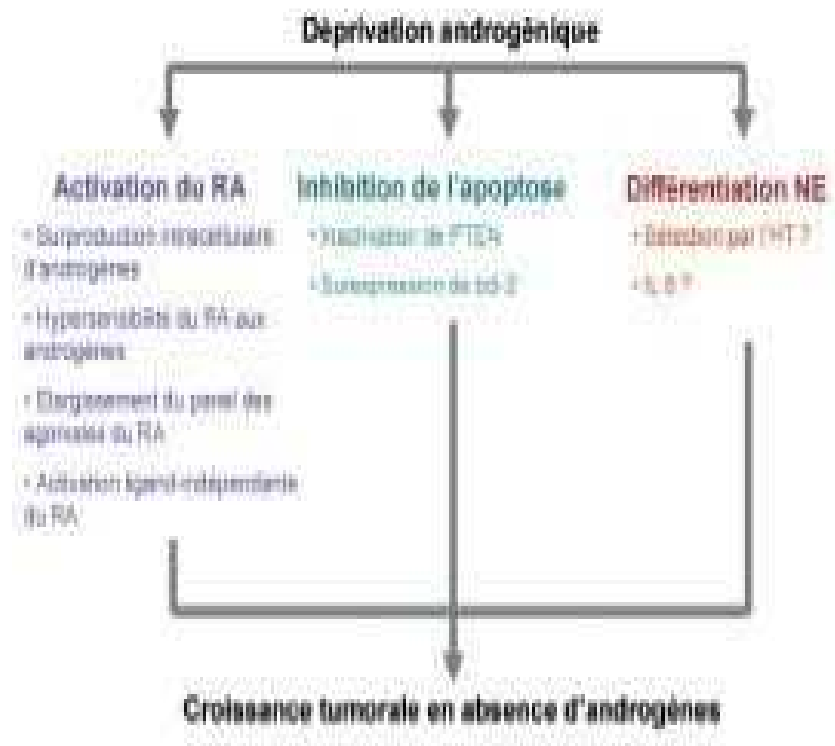


Figure 6 : Résumé des mécanismes moléculaires de transition vers l'hormono-résistance du cancer de la prostate

IV. IMPLICATIONS CLINIQUES

La connaissance de la biologie de la transition des cancers de la prostate vers l'hormono-résistance apporte des éléments de réponse à certaines questions cliniques.

1. Base moléculaire du « withdrawal syndrom »

Le syndrome de retrait des anti-androgènes a été décrit comme étant l'amélioration clinique (2% des cas) et la chute du taux de PSA (12% des cas) observées avec tous les anti-androgènes [25,27]. Il ne semble pas exister d'effet de classe, c'est-à-dire, par exemple, que le bicalutamide peut être devenu agoniste sans que le flutamide ou le nilutamide aient eux aussi perdu leur effet anti-androgène. Ceci est peut être lié au fait que la mutation du RA impliquée et sélectionnée est différente d'un anti-androgène à l'autre[28].

2. Intérêt de la poursuite de la castration en phase d'hormono-résistance

Les arguments cliniques sont rares et discordants en terme de survie [29]. En revanche, il existe des arguments biologiques en faveur de la poursuite de la castration en phase d'hormonorésistance :

- Le maintien de l'activité du RA voire sa surexpression.
- L'observation dans un modèle murin d'une efficacité supérieure du doxetaxel chez les souris castrées (vs les souris entières) [29,30].

3. Intérêt d'une hormonothérapie intermittente

Les arguments cliniques dans des études de phase II sont plutôt en faveur d'un intérêt. Les études de phase III sont en cours. D'un point de vue biologique, la diminution de la pression de sélection sur les clones cellulaires androgène-indépendants [30] et la possibilité d'une réversion par les androgènes de l'androgène-indépendance [32] sont des arguments forts en faveur d'une hormonothérapie intermittente.

4. Usage d'un anti-androgène seul

La biologie apporte des arguments contre la prescription d'un anti-androgène isolé que ce soit en phase d'hormono-dépendance (risque de sélection plus rapide) ou en phase d'hormono-résistance (stimulation par les androgènes d'un RA surexprimé).

5. Nouvelles voies thérapeutiques

La réflexion autour de la transition vers l'hormono-résistance permet de proposer de nouvelles voies thérapeutiques :

a).Inhibition de la synthèse résiduelle des androgènes intracellulaires

L'inhibition de la synthèse des androgènes surrénaliens pourrait être obtenue en utilisant des molécules anciennes comme le kétoconazole [33], l'aminogluthétimide [34] ou l'hydrocortisone, ou de nouvelles molécules comme l'abiratérone et l'enzalutamide [35]

Le finastéride et le dutastéride (étude de phase III) permettent l'inhibition de la 5 α -réductase.

b) Inhibition du RA.

En limitant sa synthèse au moyen d'ARN anti-sens ou par interférence ARN (phase pré-clinique) [36].

En induisant sa dégradation par une action sur les protéines chaperonnes HSP (ansamycines, essais de phase II ; inhibiteur des histones desacétylases, essais de phase II) [37].

Par la mise au point de nouveaux anti-androgènes grâce aux études de cristallographie.

c) Inhibition des voies d'activation du RA

Si la possibilité d'une modulation de l'action des co-régulateurs n'est qu'une hypothèse, l'inhibition des voies de signalisation agissant en cross-talk est à l'étude avec le trastuzumab [38] ciblant HER-2 ou les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase (imatinib, gefitinib) [39]. Cependant, jusqu'à présent, ces molécules, utilisées en monothérapie chez des patients non sélectionnés, n'ont donné en phase II que des résultats décevants.

d) Induction des processus apoptotiques

Plusieurs pistes de recherche thérapeutique sont à explorer, combinant le doxetaxel au calcitriol (étude ASCENT, phase III en cours) [40], à des stratégies anti-sens anti-BCL-2 [41] (EORTC, phase III) ou anti-clusterine

e) Autres

Bisphosphonates [43] (zoledronate, validation par phase III déjà effectuée), inhibiteurs de l'axe endothéline [44] (atrasentran, phase III en cours, SWOG) et anti-angiogéniques [45] (docetaxel+ estramustine ± bevacizumab phase III en cours, CALBG) sont actuellement en cours d'évaluation.

Des études plus préliminaires basées sur des chimiothérapies (epothilones, satraplatine) [46] de l'immunothérapie vaccinale, des inhibiteurs du protéasome et de l'immuno-radiothérapie métabolique (anti-PSMA) sont également en cours (phase II).

6. En pratique Clinique :

la présence de symptômes dus à la progression de la tumeur primitive, ou de ses localisations métastatiques [47].

Pour qualifier un cancer de la prostate d'hormono-résistant, il faut donc avoir confirmé la castration biologique par le dosage de testostérone plasmatique et épuisé

Les mécanismes de transition vers l'hormono-résistance sont intimement intriqués et la tumeur évolue dans un microenvironnement. Le traitement efficace de la maladie hormonorésistante associera vraisemblablement plusieurs approches.

Les années 2000 sont donc contemporaines d'évolutions thérapeutiques en oncologie prostatique et de révolutions dans la connaissance des mécanismes intimes de la maladie en particulier de sa transition vers l'hormono-résistance

*B. voie la resistance la
castration/nouvelles therapies du
cancer hormono-resistant*

L'hormono-dépendance du cancer de la prostate est un concept décisif qui a été démontré par Huggins dès 1941 (lui valant le prix Nobel en 1966) et qui est toujours à la base du traitement des formes métastatiques. Ce sont des observations préliminaires chez le chien, corrélant le volume prostatique avec une éventuelle castration, qui l'ont incité à tester l'effet

d'une orchidectomie ou d'une supplémentation androgénique chez des patients ayant un cancer prostatique métastatique. Ces interventions ont confirmé le caractère hormono-dépendant du cancer prostatique il y a donc plus de 70 ans, initiant ainsi avec le stilbestrol le premier des traitements médicaux d'un cancer. L'hormonothérapie reste aujourd'hui incontournable pour traiter un cancer prostatique métastatique mais la résistance à la castration met en jeu des voies moléculaires multiples, et donc plusieurs options thérapeutiques.

1-Voies de résistance à la castration

Les voies de résistance à la castration répondent à la physiologie du signal androgénique et l'on peut décrire trois voies de résistance : des altérations géniques sont susceptibles de modifier le site de liaison des récepteurs aux androgènes (RA), la mise en jeu de corépresseurs ou co-activateurs tels que des protéines de signal ou des oncogènes peut en modifier l'activité. Des voies de signalisation alternatives peuvent court-circuiter celles du RA. Ces différentes voies montrent qu'il existe des situations de résistance à la castration avec ou sans surexpression du RA, même si le rôle de ce récepteur est dans tous les cas décisif pour comprendre cette situation clinique et les traitements qui en résultent.

2-Physiologie du RA

La classique voie des androgènes circulants commence par un franchissement libre et passif de la membrane cytoplasmique par la testostérone qui est alors réduite en déhydrotestostérone (DHT) par l'une ou l'autre des deux formes principales de la 5-alpha-réductase. La DHT, qui est la forme active de la testostérone, se lie au RA qui est un complexe cytoplasmique solidaire du cytosquelette cellulaire. La DHT (ou tout autre ligand) peut se lier au *Ligand Binding Domain* du RA et provoquer la libération d'une protéine de choc thermique. La forme du RA est ainsi remodelée et le récepteur activé se libère du cytosquelette pour réaliser une translocation nucléaire. Dans le noyau cellulaire, il y a dimérisation des RA homologues qui recrutent des co-activateurs et « écartent » des co-répresseurs, et se lient à l'ADN en des sites dits d'ARE (*Androgen Response Element*) pour jouer un rôle de facteur de transcription et permettre la synthèse de protéines qui sont donc dépendantes des androgènes [10]. Il existe donc dans cette cascade moléculaire plusieurs sites de régulation de l'androgéno-synthèse : la conformation tridimensionnelle du RA, la liaison à l'ADN, la présence de co-activateurs ou de corépresseurs nucléaires.

3-Autres voies d' activations de la voie du RA

En plus de cette voie classique, dite génomique, de la réponse aux androgènes, des données plus récentes ont permis d'identifier des voies non génomiques qui reposent sur la variabilité des interactions du RA. Elles enrichissent les voies de signalisation et les mécanismes de résistance. Qu'il soit lié ou non à un androgène, le RA a la faculté d'interagir avec des récepteurs membranaires (par exemple couplés à la glycoprotéine P, dépendants de la tyrosine kinase, passant par des cavéoles ou liés à la tyrosine kinase). Ces

récepteurs membranaires constituent alors des voies de co-activation du RA, potentiellement indépendantes de tout signal androgénique classique. Les co-activateurs de la voie du RA peuvent être des ligands variés de récepteurs membranaires (IGF, facteurs de croissance, hormones, cytokines), mais surtout non spécifiques d'un quelconque signal androgénique. Il en résulte que la voie du RA ne nécessite pas forcément la présence d'androgènes circulants pour être activée, à la fois en situation physiologique et en situation tumorale [1,18].

En 2009, les expériences in vitro de Chen et al. ont mis en évidence que le taux intracellulaire de RA était augmenté en l'absence d'androgène, ce qui traduit une adaptation cellulaire à la privation androgénique et une voie d'échappement à la castration [2]. Cette modulation cellulaire peut se faire soit par amplification, soit par mutation du RA. En modifiant la structure tridimensionnelle du RA, les mutations entraînent des changements à la fois dans les interactions avec le ligand ou des co-activateurs, mais aussi dans la régulation de la transcription ou dans la dégradation du complexe androgène-RA [7]. C'est également par ces mécanismes de modification du site de liaison du RA que des anti-androgènes peuvent agir comme des agonistes et expliquer le syndrome de retrait [2,4]. Des phénomènes de modification conformationnelle ou d'amplification génique diversifient et autonomisent la voie du RA au cours de la résistance à la castration [12]. La présence d'androgènes circulants n'est alors plus une condition exclusive de la croissance tumorale prostatique puisque celle-ci peut être entretenue par des non androgènes (stéroïdes, facteurs de croissance, œstro-progestatifs) ou par des androgènes d'origine intracrine.

4-Synthèse tumorale d'androgènes

L'étude des voies de cette synthèse tumorale des androgènes à partir du cholestérol circulant a mis en évidence le rôle de plusieurs protéines et enzymes de la stéroïdogénèse [5]. Parmi elles, le CYP17 (une des formes du cytochrome P450) est une enzyme qui joue un rôle à toutes les étapes et tous les sites de sécrétion d'androgènes, que ce soit dans les « voies majeures » (cellule de Leydig) ou dans les « voies mineures » (surrénale).

L'androgénogenèse se fait à partir du cholestérol *via* trois voies de synthèse qui aboutissent à la synthèse de la DHT, la forme active des androgènes. Le CYP17 confère ainsi à la cellule tumorale la capacité de produire des androgènes à partir du cholestérol. Cette capacité d'autosuffisance androgénique a été mise en évidence chez des patients en résistance à la castration chez lesquels les taux d'androgènes étaient discordants lors des dosages sériques (effondrement) et tissulaires tumoraux (supérieurs au seuil de castration) [6]. Qu'elle passe par la DHEA, la progestérone ou l'androstérone, et quel qu'en soit le lieu (testiculaire, surrénalienne, tumorale), cette synthèse androgénique est diminuée par inhibition pharmacologique du CYP [61].

Les mutations du récepteur et leurs conséquences sur l'affinité et ses fonctions génomiques, la possibilité d'activation de voies extragénomiques et leur modulation par des voies de signalisation non hormonales, ainsi que la synthèse intracrine d'androgènes à partir du cholestérol illustrent la diversité des voies de résistance à la réduction des androgènes circulants [62]..

5. Repence actuelles a la resistance a la castration

La résistance à la castration d'un cancer de la prostate métastatique est désormais susceptible d'être traitée par de nouvelles molécules et le rôle de l'urologue à cette phase de la maladie est amené à être recentré. Aux chimiothérapies conventionnelles s'ajoutent ou pourraient s'ajouter de nouvelles hormonothérapies, de nouveaux anti-androgènes, des immunothérapies, des thérapies ciblées ou des radiothérapies métaboliques qui sont autant d'options répondant aux différents mécanismes moléculaires en jeu. L'efficacité du docétaxel en première ligne de CPRC a été démontrée en 2009 avec un gain en survie globale de 2,4 mois, une réduction des douleurs chez un tiers des patients et une réponse biologique chez 15 % des patients [9]. Cependant avec 50 % de patients non répondeurs et des réponses jugées courtes (0 % de survie sans progression à trois ans) d'autres molécules ont été testées, à la fois en situation d'échappement au docétaxel et pour des CPRC chimio-naïfs.

6-Echappement au docetaxel cabazitaxel :

Un autre taxane, le cabazitaxel, a été évalué en deuxième ligne après échec du docétaxel, en 2010 [10]. Sa faible affinité pour les polyglycoprotéines lui confère d'une part un profil de résistance différent du docétaxel, d'autre part une capacité de passage de la barrière hémato-méningée. C'est à nouveau un gain de survie globale de 2,4 mois qui a été mis en évidence. Il faut préciser que ces deux chimiothérapies (docétaxel, cabazitaxel) exposent à des toxicités hématologiques (respectivement 32 % et 82 % d'neutropénies grade 3 ou 4).

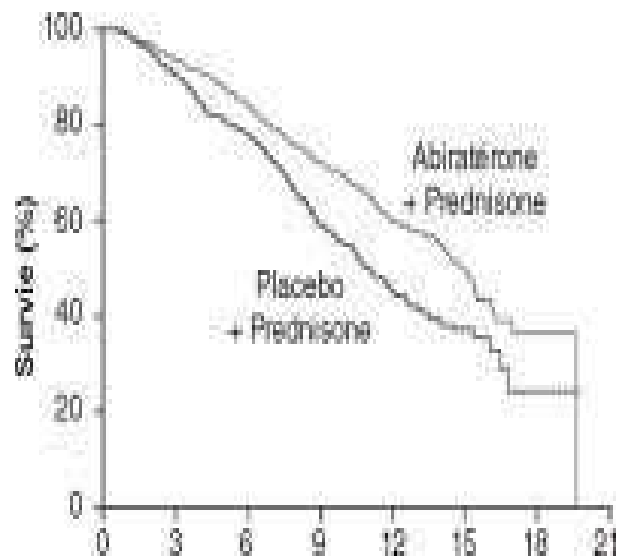
7-Acetate D'abiraterone :

L'acétate d'abiratéronne est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, prodrogue de l'abiratéronne qui est un inhibiteur sélectif et irréversible du CYP17, enzyme impliquée dans la synthèse de la testostérone au niveau des testicules, des glandes surrénales, ainsi qu'au niveau des cellules tumorales prostatiques[57].

Une étude internationale multicentrique de phase 3 a évalué en 2011 la réponse en survie globale de patients traités pour un CPRC métastatique en progression pendant ou après chimiothérapie par docétaxel et a justifié une AMM dans cette indication [11]. Le critère principal d'évaluation était la survie globale, les critères secondaires étaient le délai avant progression biologique, la survie sans progression, le taux de réponse PSA, la qualité de vie et la fatigue. Une minorité de patients inclus avaient plus de 75 ans (28 %), un score ECOG à 2 (10 %), une atteinte métastatique hépatique (9%).

Dans 70 % des cas les patients n'avaient reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie. Avec un recul de 12,8 mois en analyse intermédiaire [11] et de 20 mois en analyse finale [12], un gain de survie globale de 4,6 mois a été mis en évidence en intention de traiter, avec un *hazard ratio* à 0,74 ($p < 0,0001$) (Fig. 1). En analyse stratifiée, le gain de survie était mis en évidence pour toutes les classes d'âge, avec un meilleur gain de survie (six mois) chez les patients âgés de plus de 75 ans. Seul le sous-groupe des patients en mauvais état général (ECOG 2, 10 % de la population incluse) ne bénéficiait pas d'un gain de survie significatif.

Survie globale



AA + P 797 736 657 520 282 68 2 0

Placebo + P 398 355 306 210 105 30 3 0

Figure 1. Survie globale des groupes acétate d'abiratéronne et placebo dans le CPRC en échappement au docétaxel.

L'analyse des critères secondaires a mis en évidence un taux de réponse PSA de 30 % dans le groupe acétate d'abiratéronne (*versus* 5 % dans le groupe contrôle recevant seulement le protocole, $p <$

0,0001), 48 % d'amélioration de la qualité de vie (*versus* 32 %, $p < 0,0001$), 58 % de diminution de la fatigue (*versus* 40 %, $p < 0,0001$). Les survenues d'événements indésirables étaient similaires dans les deux groupes, qu'il s'agisse des événements totaux (42 % *versus* 44 %), ayant conduit à l'arrêt du traitement (21 % *versus* 24 %) ou au décès (13 % *versus* 16 %). Cependant, le profil de toxicité connu de l'acétate d'abiratéronne étant métabolique et

tensionnel, une surveillance spécifique a concerné la rétention sodée (33 % *versus* 24

%) et l'hypokaliémie (18 % *versus* 9 %) qui apparaissaient comme gérables. Au total, en association à 10 mg de prednisone, 1 g quotidien d'acétate d'abiratéron est, au prix d'une toxicité gérable, significativement plus efficace qu'un traitement corticoïde chez des patients en situation de CPRC métastatique en échec d'une première ligne de docétaxel. Sur un plan pratique, la prescription initiale reste limitée aux spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie et le coût mensuel est de 3 300 euros.

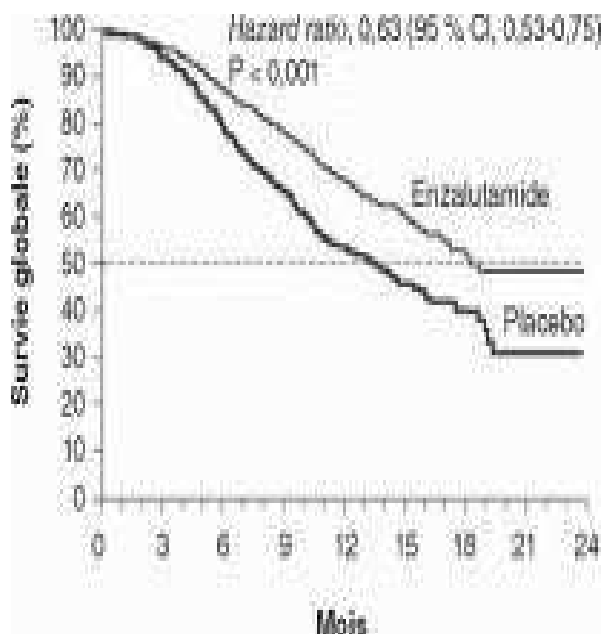
8-Enzalutamide [EAU2017].

L'enzalutamide (MDV3100) est assimilé à un nouvel antiandrogène, de troisième génération, et a pour principal effet d'antagoniser le RA, même s'il est surexprimé au cours de la résistance à la castration

[13]. L'antagonisation se fait en empêchant la translocation du RA à travers la membrane nucléaire lorsque celui-ci est lié au MDV3100.

L'intérêt théorique du MDV3100 est d'avoir une affinité pour le RA plus forte que celle des anti-androgènes classiques et sans activité agoniste associée. Dans une étude de phase 3 également contre placebo chez des patients en échec de docétaxel pour CPRC, un gain de survie globale de 4,8 mois a été mis en évidence, avec un *hazard ratio* à 0,63 ($p < 0,001$) (Fig. 2).

Survie globale



Enzalutamide 800 775 701 627 400 211 72 7 0

Placebo 399 376 317 263 167 81 33 3 0

Figure 2. Survie globale des groupes enzalutamide et placebo dans le CPRC en échappement au docétaxel.

9-Orteronel [EAU2017].

Avec un mécanisme d'action similaire à celui de l'acétate d'abiratérone, le TAK-700 (ortéronel) bloque la synthèse des androgènes en ciblant l'activité 17,20-lyase du CYP17, épargnant ainsi les voies de la corticostérone et de l'aldostérone. Une étude de phase 3 contre placebo est en cours pour évaluer l'effet de l'ortéronel pour le CPRC en échec de docetaxel et les résultats sont attendus en septembre 2018.

10-Cprc Avant Chimiothérapie Acétate D'abiraterone[Eau2017].

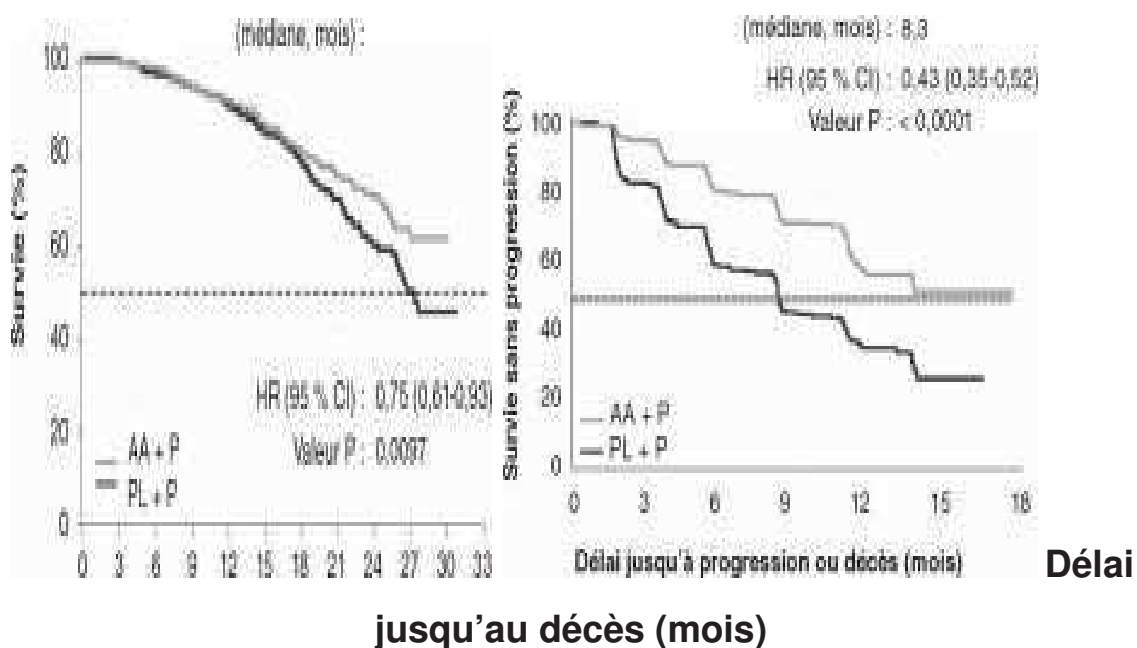
C'est pour l'acétate d'abiratérone inhibiteur de la biosynthèse des androgènes *via* une inhibition du CYP17 que l'évaluation en situation de CPRC sans chimiothérapie préalable est la plus avancée avec l'analyse intermédiaire d'une étude de phase 3 mettant en évidence un gain de survie globale sur une analyse intermédiaire (*hazard ratio* à 0,75, $p = 0,0097$) (Fig. 3) et un gain de survie sans progression radiologique (rPFS) (*hazard ratio* à 0,53, $p < 0,0001$) (Fig. 4) [14]. Dans cette analyse, la médiane de survie globale dans le groupe acétate d'abiratérone n'était pas atteinte et le gain de survie n'était pas encore quantifiable. La médiane de rPFS était de 16,5 mois pour le groupe acétate d'abiratérone et de 8,3 mois pour le groupe contrôle. Le bénéfice était confirmé sur les critères secondaires un retard à l'utilisation des opiacés, à l'introduction d'une chimiothérapie et à la détérioration de

l'état général. Dans cette indication, l'acétate d'abiratérone est donc proposé chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. Le profil de toxicité était similaire à celui de l'étude en situation d'échappement à la chimiothérapie

Abiraterone +

Prednisone NR (médiane, mois) :

Placebo + Prednisone 27,2



AA + P 546 538 524 503 482 452 412 AA + P 489 340 164 12 0
 258 120 27 0 0 Placebo + P 542 534 509 493 465 437 387 237 Placebo + P
 400 204 90 30 3 0 106 25 2 0

Figure 3. Survie globale des groupes acétate **Figure 4.** Survie sans progression radiologique des groupes d'abiratéronne et placebo dans le CPRC sans chimiothérapie acétate d'abiratéronne et placebo dans le CPRC sans chimiothérapie préalable.

Radium 223

11-Alpharadin [EAU2017].

Dans une étude de phase 3, l'alpharadin a été évaluée contre placebo chez des patients avec métastases osseuses et en situation d'échec ou de contre indication à un traitement par docétaxel [15] (Fig. 5). Il faut préciser qu'il s'agit d'une particule radium-223 qui est dans la même colonne de la table périodique des éléments que le calcium et que cette particularité lui confère une forte affinité pour le tissu osseux, à l'exclusion des autres tissus environnants, en particulier la moelle osseuse. Il s'agit d'un émetteur alpha de faible pénétration tissulaire ce qui contribue à l'effet d'épargne médullaire. L'administration de ce radio-pharmaceutique est intraveineuse et répétée et permet une destruction intraosseuse des cellules prostatiques métastatiques. Un gain de survie globale de 2,8 mois a justifié une clôture de l'essai dès son analyse intermédiaire. Le *hazard ratio*

- Abiraterone + Prednisone
- (médiane, mois) : NR
- Placebo + Prednisone

était de 0,7 ($p < 0,05$) et les toxicités rapportées étaient comparables au traitement placebo, y compris pour la toxicité hématologique, ce qui était important dans cette population avancée dans le stade tumoral.

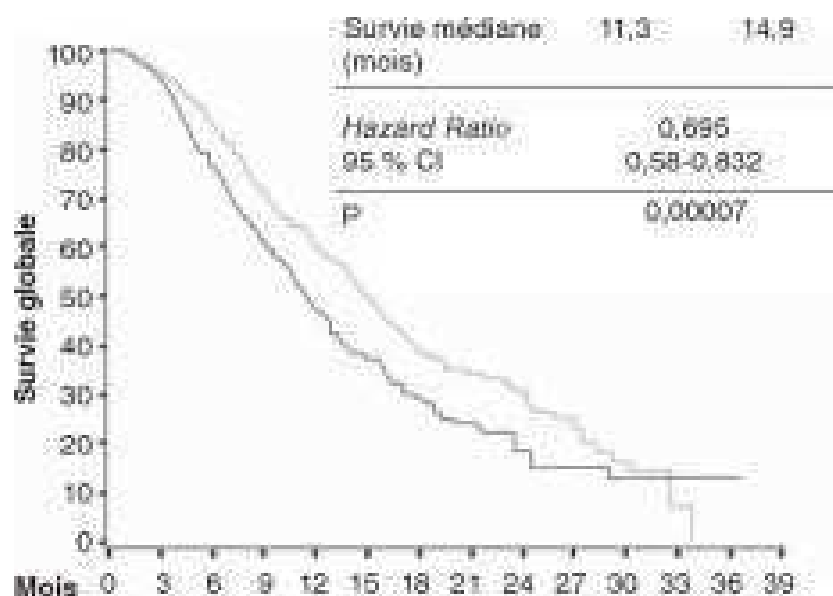


Figure 5. Survie globale des groupes alfaradin et placebo dans le CPRC après échec ou contre-indication du docétaxel.

12-place de l'urologue[EAU2017].

L'émergence de nombreuses nouvelles molécules ne doit pas occulter le fait que les populations relevant de ces indications sont volontiers âgées et fragilisées dans un contexte d'échec d'une chimiothérapie. À cet égard, une prise en compte des contraintes liées à chaque nouveau traitement doit être mise en balance avec les bénéfices démontrés. La poursuite d'un suivi alterné au cours de la chimiothérapie permet à l'urologue d'assurer une continuité du parcours de soins et de contribuer à la décision thérapeutique en cas d'échappement. Certaines molécules ont des effets secondaires similaires aux hormonothérapies et peuvent être pris en charge de manière optimale par l'urologue. Il faut enfin s'attendre à un avancement dans la maladie de l'indication de ces nouveaux traitements du CPRC, en particulier à un stade chimio-naïf.

- Plusieurs entités émergent, telles que le CPRC biologique, le CPRC métastatique asymptomatique, le CPRC métastatique symptomatique et le CPRC en progression après docétaxel. Elles représentent autant de situations cliniques concrètes, liées à l'histoire de la maladie métastatique et pour lesquelles les études des années 2010 sont construites et réalisées. L'arrivée de nombreuses nouvelles molécules dans ces différentes indications va exiger de la part des urologues une grande rigueur dans le diagnostic, les prescriptions et le suivi du CPRC ainsi qu'une grande implication dans les études cliniques.

*Mise en œuvre des nouvelles
thérapies du CPRC*

Il convient actuellement de distinguer les deux situations cliniques les plus fréquentes de résistance à la castration : après chimiothérapie et avant chimiothérapie. En décrivant l'enchaînement le plus classique des traitements et des événements cliniques qui amènent à faire discuter la mise en route de nouvelles thérapies de la résistance à la castration, on peut à la fois identifier des éléments de la décision thérapeutique et cibler les points les plus concrets de la prescription et de la surveillance.

13B Après chimiothérapie

Pour illustrer cette situation fréquente, on peut considérer l'évolution d'un patient présentant un adénocarcinome prostatique d'emblée métastatique osseux. En se replaçant dans le contexte de la fin des années 2000, ce patient aura le plus souvent reçu une suppression androgénique complète et un traitement préventif des événements osseux. Après un certain délai de sensibilité, une résistance à la castration est évoquée à la ré-ascension du PSA malgré effondrement de la testostéronémie, et confirmée par l'absence de réponse biologique après retrait de l'antiandrogène (absence de « syndrome de retrait »).

L'hormonothérapie est maintenue et une chimiothérapie par docétaxel instaurée, mais une évolution osseuse défavorable fait envisager un traitement de seconde ligne. Dans cette situation, le cabazitaxel et l'acétate d'abiratéronne ont chacun démontré leur intérêt.

Il n'existe pour l'heure pas d'élément prédictif de réponse et le choix reste du ressort d'une RCP. Néanmoins, certains éléments péjoratifs comme le Gleason élevé au diagnostic, la brièveté de la sensibilité à la castration, le nadir élevé du PSA ou la résistance primaire au docétaxel sont évoqués dans des études rétrospectives pour privilégier une seconde ligne de chimiothérapie par

cabazitaxel. Qu'il s'agisse du cabazitaxel ou de l'acétate d'abiratéronne, il convient de poursuivre l'hormonothérapie et le traitement préventif osseux. Compte-tenu de l'action de l'acétate d'abiratéronne sur la voie des minéralocorticoïdes, un bilan tensionnel pré- et per-thérapeutique est la règle, ainsi qu'une surveillance mensuelle des transaminases (tous les 15 jours les trois premiers mois) et de la kaliémie tous les 15 jours. Des adaptations de doses sont prévues en cas de cytolyse modérée (ALAT > 5N), un arrêt définitif doit être envisagé en cas de cytolyse sévère

(ALAT >20N). Les interactions médicamenteuses concernent les substrats du CYP2D6 (en particulier des bêtabloquants et des antalgiques) et, de manière plus classique, les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP3A4.

14-Options actuelles et d'avenir

Les principales discussions actuelles concernent le choix d'une thérapie du CPRC en situation d'échec de chimiothérapie. N'ayant pas encore été comparés les uns aux autres, la place respective et les critères de choix entre cabazitaxel, acétate d'abiratéronne ou enzalutamide ne sont pas clairement définis à l'heure actuelle. Dans un avenir très proche, l'arrivée de l'acétate d'abiratéronne en situation de CPRC préchimiothérapie posera la question de la séquence thérapeutique à privilégier. Pour répondre au défi qu'est la définition de priorités thérapeutiques, il est probable qu'un affinement des profils moléculaires tumoraux soit nécessaire. Par exemple, l'identification ou non d'une dépendance tumorale au CYP17 pourrait permettre de justifier des choix thérapeutiques sur cette voie ou de privilégier au contraire une chimiothérapie. L'arrivée de plusieurs nouvelles chimiothérapies et de plusieurs nouvelles hormonothérapies fait au final espérer une adaptation individuelle de la séquence thérapeutique en

fonction de critères prédictifs qui restent entièrement à définir pour le CPRC. Dans tous les cas, le maintien de la suppression androgénique et des traitements de prévention osseuse restent la règle au cours du CPRC.

La séquence thérapeutique pour la prise en charge du CPRC est en pleine évolution avec l'arrivée de plusieurs nouvelles molécules efficaces. La connaissance des modes d'action, des mécanismes moléculaires en jeu et surtout du profil.

*Suivi de la maladie et criteres
de repence du cprc*

Critères de réponse thérapeutique dans le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)

Évaluation de la réponse thérapeutique dans les CPRC traités par chimiothérapie :

1.La réponse biologique est définie comme une diminution du PSA ≥ 50 %confirmée par un deuxième dosage au moins 4 semaines plus tard en l'absence de progression clinique ou radiologique

2.Pour les métastases non osseuses, l'évaluation doit se faire selon les critères RECIST (**Recommandation de grade A**). 3.Chez les patients présentant un CPRC symptomatique, la réponse thérapeutique sera évaluée par l'amélioration des symptômes (**Recommandation de grade A**) .

Partie VI :
Matériels et méthodes-
RESULTATS

MATERIELS ET METHODES _ RESULTATS:

Nous nous sommes inspirés pour établir le travail d'une étude bibliographique sur les sites suivantes (uro-france _ pub med et science directe).

Nous avons utilisé tous les mots clés de l'intitulé de la thèse ainsi que les guidelines (AFU-EAU -NCCN).

RESULTAT :

Nous avons recueilli plus de 1000 articles

Nous avons éliminé les papiers où il y a un billet méthodologique,

Nous avons retenu les articles pertinents qui font le socle des articles des sociétés savantes uro-oncologique pour établir la liste de nos références.

Partie VII:
Discussion

L'urologue est quotidiennement confronté à la phase d'hormonoin dépendance du cancer de prostate définie par la reprise évolutive biologique et/ou clinique du cancer malgré une castration efficace. Elle survient après un délai moyen de 18 mois après la mise en route de l'hormonothérapie.

A ce stade, la prise en charge n'est que palliative avec comme objectif essentiel l'amélioration de la qualité de vie de patients dont la survie moyenne est de 2 à 3 ans. Elle concerne à la fois le cancer et ses complications et ne peut être que multidisciplinaire.

La reprise évolutive biologique est définie par l'élévation du PSA de 50% par rapport au taux le plus bas (nadir) obtenu sous traitement hormonal sur 2 dosages à 15 jours d'intervalle au moins [1].

Devant une reprise évolutive biologique et/ou clinique, le traitement sur deux plans :

I. TRAITEMENT GÉNÉRAL

Le rôle de l'urologue se situe à trois niveaux :

- *Vérifier la bonne observance du traitement hormonal*, et si nécessaire faire un dosage de la testostéronémie pour s'assurer du taux de castration.

- *Modifications du traitement hormonal (Figure 1) :*

1. Maintien de l'analogue de la lh-rh :

En l'absence d'étude prospective, il est recommandé de poursuivre la castration par analogue de la LH-RH [2]. Le gain sur la survie semble cependant modeste [3]. En revanche, si la castration initiale était chirurgicale avec une testostéronémie effondrée, il n'y a pas lieu de prescrire un analogue de la LH-RH.

2. Arrêt de l'anti-androgène :

il apporte un bénéfice chez 30 à 40% des patients [4]. La durée moyenne de réponse est de 4 mois

[5]. Il n'y a pas d'intérêt à la réintroduction de l'anti-androgène par la suite [6]. Cependant, une réponse est possible avec le bicalutamide à forte dose (150 à 200mg/j) [6].

3. Traitement hormonal de 2^{ème} ligne :

il est habituellement proposé chez des patients symptomatiques. Cependant, l'élévation progressive du PSA chez des patients asymptomatiques peut faire proposer cette prise en charge en dehors de protocoles.

- Bicalutamide à forte dose (150 à 200mg/j). Son utilisation est efficace chez 25% des patients surtout en cas de traitement initial par flutamide [7].

- Diethylstilbestrol (1mg). Une réponse objective sur le PSA est notée chez 43% des patients mais subjective sur l'amélioration des symptômes dans 20% seulement. La survie à 2 ans est de 23% [8].

- **Chimiothérapie** : il n'y a pas de gain prouvé de la chimiothérapie isolée sur la survie. Elle ne se conçoit, en dehors de protocoles et essais cliniques, que chez des patients symptomatiques.

1.CYTOTOXIQUE (CF CHAPITRE CHIMIOTHÉRAPIE)

2.ASSOCIATION ESTRAMUSTINE + CYTOTOXIQUE.

L'estramustine seul est peu efficace. En revanche, son association à l'étoposide, la vinblastine ou les taxanes semble plus prometteuse. (cf chapitre chi-mio).

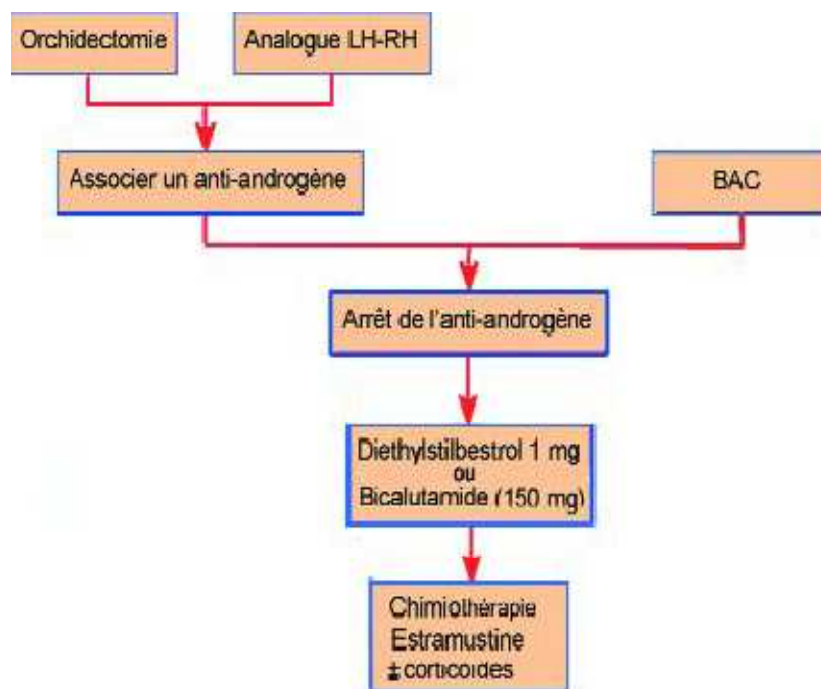


Figure 1 : Modifications du traitement médical devant une reprise évolutive biologique et/ou clinique. Chaque étape correspond à une non réponse de l'étape précédente.

II. TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

La qualité de vie est l'élément essentiel à prendre en compte et donc la prise en charge des symptômes non urologiques fait parti intégrante du traitement. Cela permet une prolongation de la survie.

L'urologue s'associe aux autres spécialistes pour cette prise en charge typiquement multidisciplinaire. Il devra donc savoir s'entourer d'un oncologue et/ou d'un algologue sans donner au patient qu'il suit souvent depuis le diagnostic initial l'impression de l'abandonner.

1. Métastases osseuses

a. Les métastases osseuses non douloureuses relèvent du traitement de la maladie en général. Cependant une lésion lytique avec risque de fracture ou de tassement peut nécessiter un traitement orthopédique (Figure 2).

. Les métastase osseuses douloureuses. La qualité de vie des patients à ce stade est conditionnée par la prise en charge proposée. La collaboration de l'urologue avec un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur est essentielle (Figure 3).

•**Localisation unique** : La *radiothérapie localisée* est particulièrement indiquée.

•**Dans les localisations multiples :**

L'utilisation des *biphosphonates* (Clodronate 300mg/j IV pendant 8 jours puis 1600mg/j per os) permet une diminution voire un arrêt des antalgiques non spécifiques dans 75% des cas pour une durée moyenne d'action de 9 semaines [9].

Lorsque l'atteinte médullaire est limitée (plaquettes > 100.000 et leucocytes > 2400), les *radio-isotopes* type Strontium 89 ou

Samarium 153 peuvent être proposés. L'efficacité débute 3 à 4 semaines après pour une durée de 4 à 15 mois [10].

L'irradiation hémi-corporelle est une alternative aux radio-isotopes. Elle nécessite également une fonction médullaire normale.

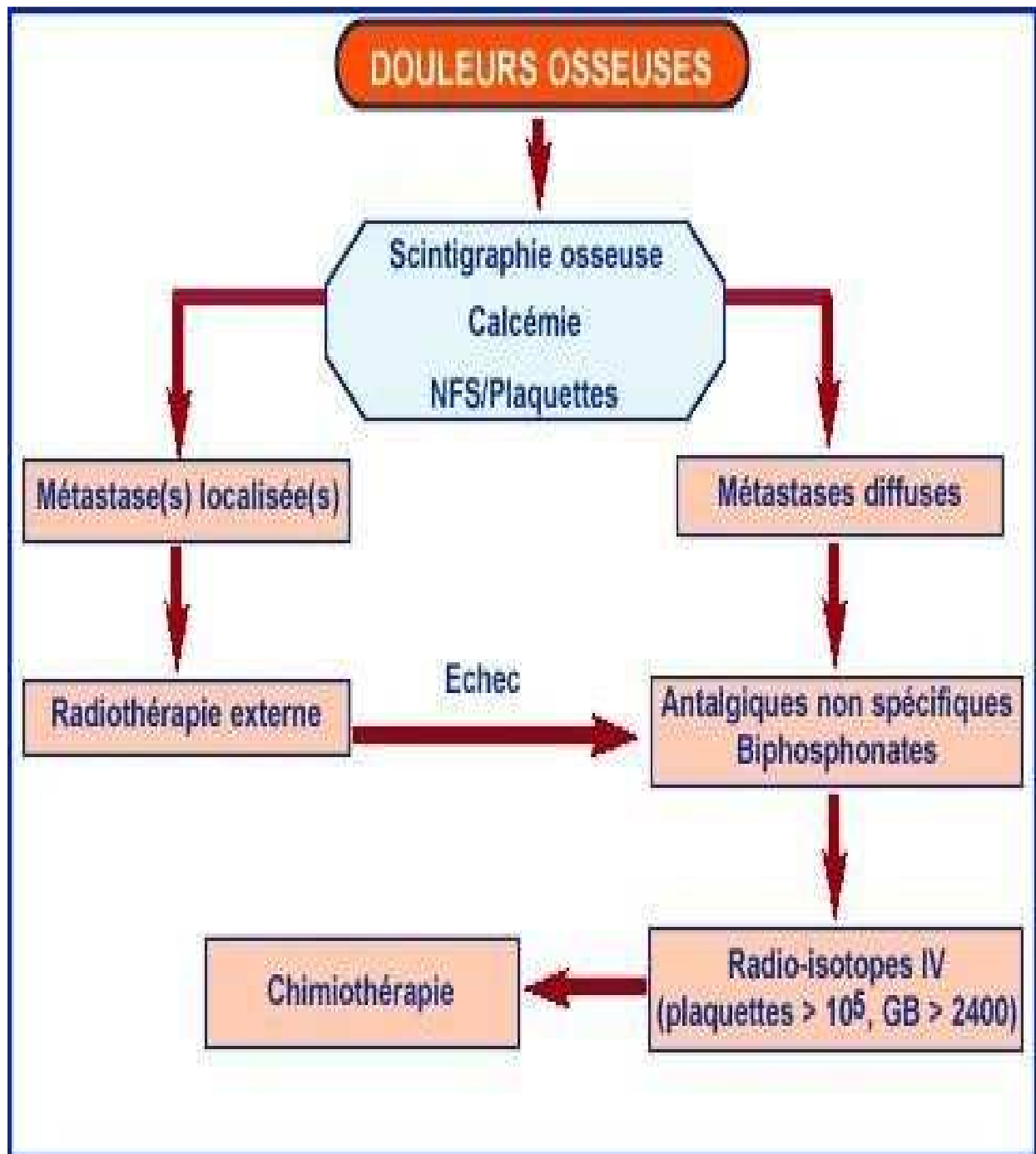


Figure 2 : Conduite à tenir devant des métastases osseuses douloureuses

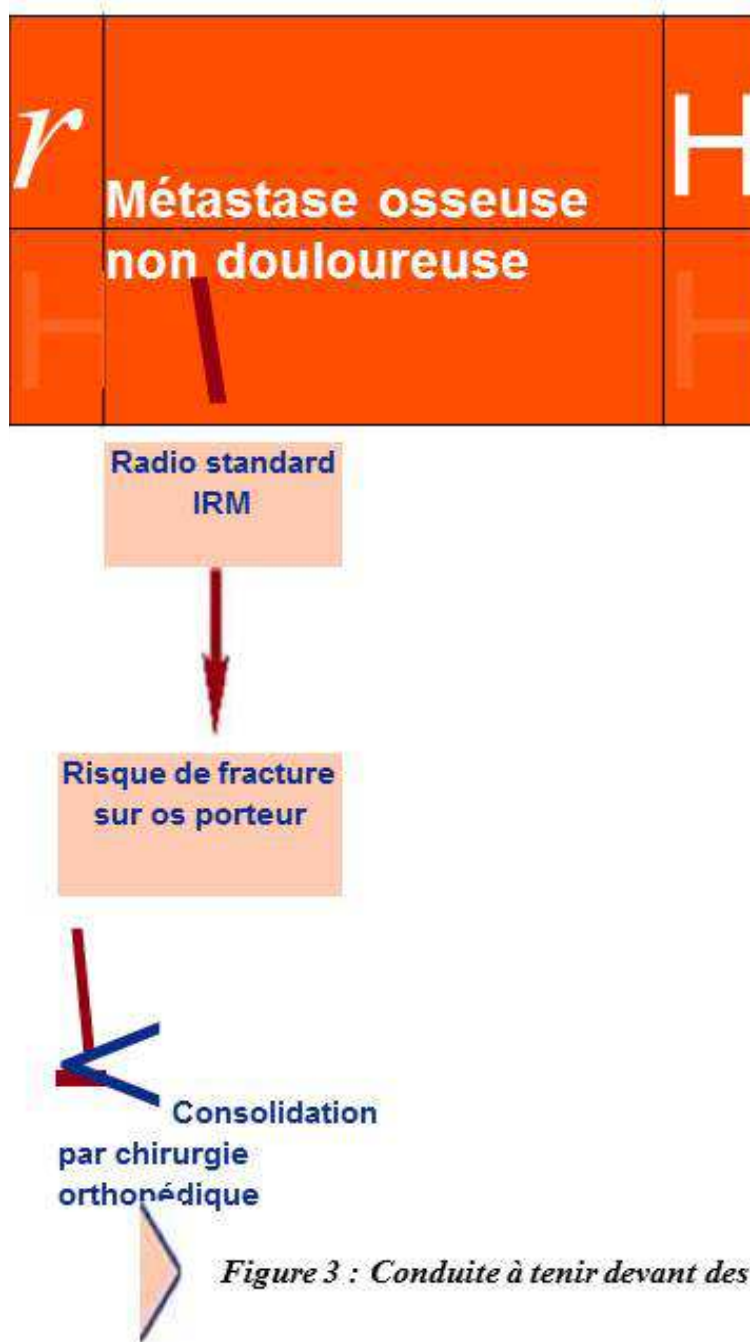


Figure 3 : Conduite à tenir devant des métastases osseuses non douloureux

2. Troubles Obstructifs – urinaires :

haut appareil : l'obstruction urétérale est une complication fréquente de l'évolution du cancer de prostate hormono-résistant. Elle peut se faire par l'atteinte directe du méat urétéral, l'envahissement par contiguïté du bas uretère ou la compression par une adénopathie.

La dérivation urinaire du haut appareil doit être la plus simple et la moins dégradante pour la qualité de vie [15] (Figure 5).

En urgence devant une insuffisance rénale, la ***néphrostomie percutanée*** paraît la plus indiquée soit bilatérale soit unilatérale en privilégiant le rein le plus fonctionnel.

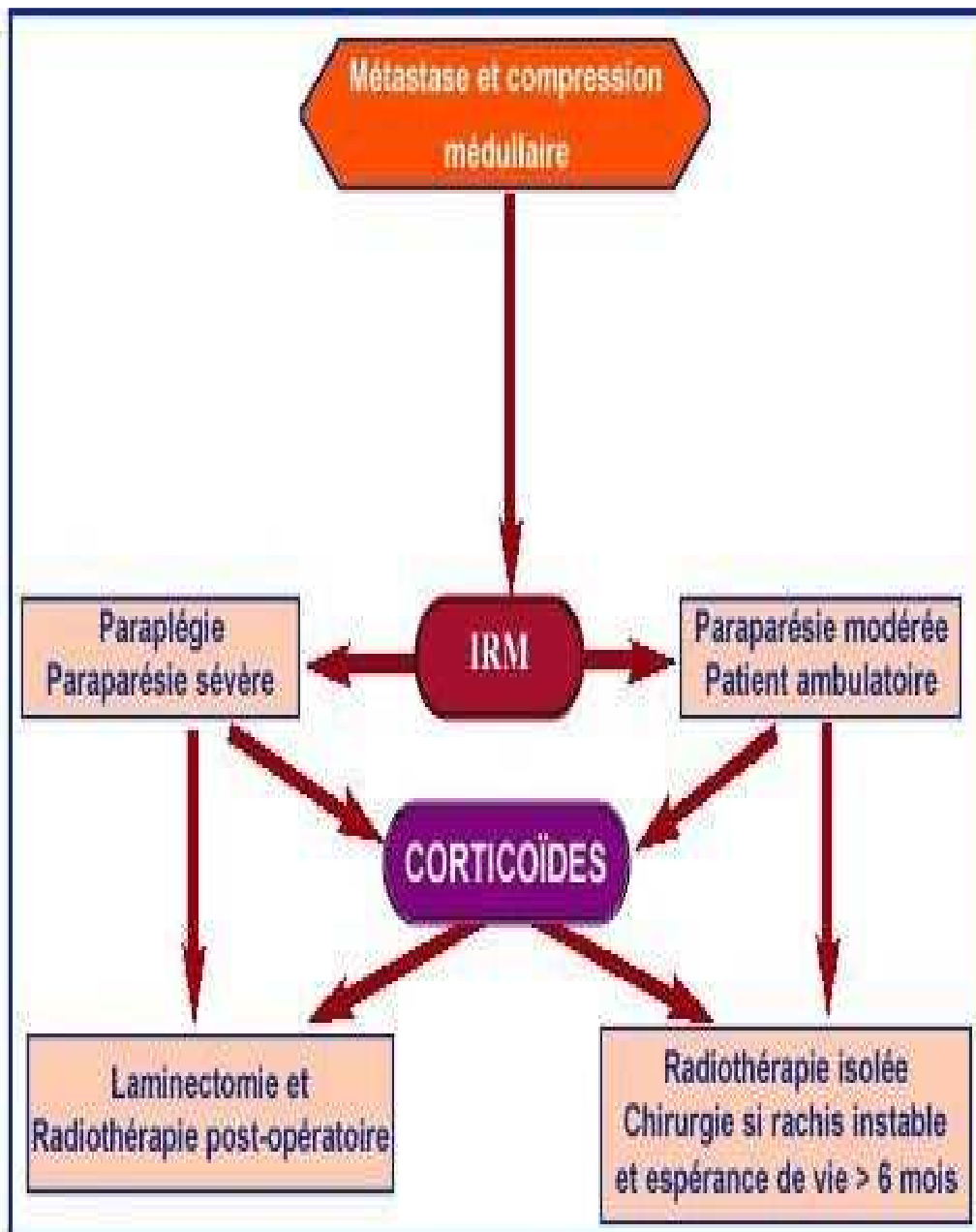
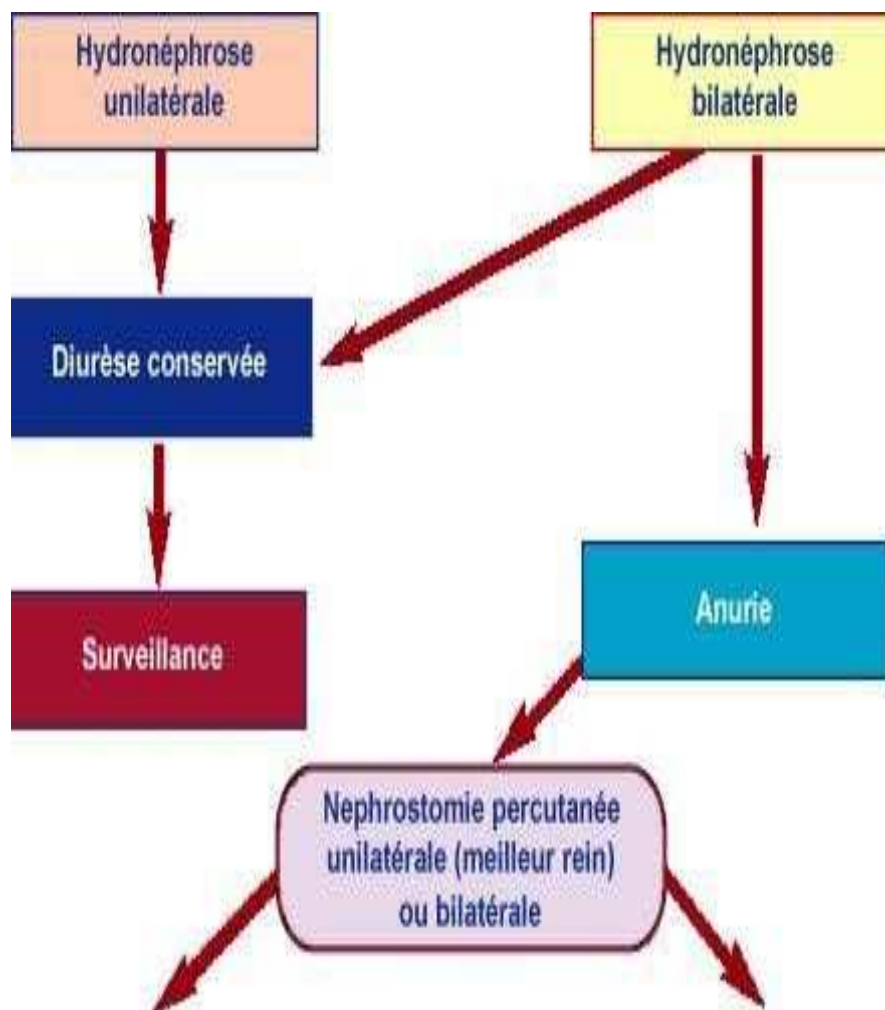


Figure 4 : Conduite à tenir devant une métastase osseuse avec compression médullaire

r Obstruction urétérale



Essai de pose d'endoprothèse		Garder la néphrostomie
antégrade ou rétrograde		(espérance de vie courte)

Figure 5 : Conduite à tenir devant des troubles obstructifs

Posé le meilleur, soit bilatérale en cas de persistance de troubles hydroelectrolytiques.

A distance de l'épisode aigu, il faut envisager une dérivation définitive la plus confortable possible en fonction de l'état général et du degré d'obstruction du bas appareil (envahissement vésical, obstruction uréthrale). La néphrostomie peut être maintenue ou remplacée par :

- Des *endoprothèses urétérales* à condition que la prolifération vésicale du cancer prostatique ne soit pas trop importante et qu'il n'y ait pas d'obstruction uréthrale.
- une *urétérostomie cutanée* dans les autres cas soit directe, soit transintestinale.
- une dérivation par greffon réno-vésical extra-anatomique sous cutanée.

bas appareil : une résection transuréthrale de prostate limitée à visée désobstructive doit être proposée. Lorsque l'importance de la tumeur ne permet pas ce geste, une dérivation par cystostomie sus-pubienne ou par urétérostomie cutanée directe ou transintestinale peuvent être proposés.

3. Troubles métaboliques

a) Coagulopathie et coagulation intravasculaire disséminée.

Les cancers de la prostate représentent 25 % des causes néoplasiques de CIVD.

Le mécanisme du déclenchement est mal connu, mais il peut être favorisé par des actes traumatiques (biopsie, sondage évacuateur) [17] ou thérapeutiques (utilisation de strontium-89) [18]. La coagulopathie pourrait résulter de la production de substances procoagulantes et notamment du TNF [19].

Si cette complication est rencontrée classiquement avant le traitement anti-hormonal, elle réapparaît souvent au moment de l'échappement [16] le décès pouvant survenir en quelques jours, du fait de la gravité du syndrome hémorragique, et de l'absence de traitement anti-tumoral autre.

Il est classique d'utiliser les oestrogènes par voie parentérale [20]. Le kétoconazole et la chimiothérapie sont en cours d'évaluation [21]. L'acide amino caproïque pourrait être utilisée en deuxième intention [22].

b) Anémie

L'anémie liée en partie à l'envahissement médullaire métastatique est fréquente et souvent bien supportée du fait de son installation progressive. Une transfusion est indiquée quand l'hémoglobine est $< 7\text{g}/100\text{ ml}$.

BREF :En attendant un traitement curatif du cancer de la prostate, le traitement du stade hormo-no-indépendant doit avoir comme objectif principale de soulager les conséquences des complications qui peuvent dégrader de façon importante la qualité de la vie.

L'urologue par sa connaissance globale de la maladie reste le maître d'oeuvre du traitement du malade hormono-indépendant. Toutefois, un

traitement efficace des différentes complications nécessite à l'évidence une *équipe multidisciplinaire* incluant les oncologues, radiothérapeutes, algologues et autre spécialité qui, elle seule, peut donner au malade ses meilleures chances de survie avec la meilleure qualité de vie.

La prise en charge des cancers de la prostate métastatiques fait actuellement l'objet de nombreuses controverses. Des études randomisées se développent, pour tenter d'établir des référentiels de traitement, mais peu de résultats sont déjà disponibles, notamment pour le cancer métastatique hormonorésistant dont la physiopathologie n'a pas encore été élucidée. Certaines chimiothérapies ont fait la preuve d'une efficacité dans les cancers métastatiques et les patients sont de plus en plus tôt adressés à l'oncologue pour administration de ces traitements. Pourtant le bénéfice d'une introduction précoce de ces traitements à forte iatrogénie n'est pas démontré.

Le but de cet article a été de faire le point sur les données dont on dispose sur la chimiothérapie dans les cancers de prostate métastatiques et de tenter d'établir s'il existe ou non un bénéfice à son instauration précoce

*Chimiothérapie dans le cancer
de prostate métastatique : état
des lieux*

HISTORIQUE

À la différence du cancer de prostate métastatique hormonosensible qui peut être traité par différentes lignes d'hormonothérapie, l'apparition de caractéristiques d'hormono-résistance fait discuter l'introduction des chimiothérapies. Peu d'études sont disponibles concernant le cancer de la prostate métastatique. D'une part, parce que les études randomisées sont difficiles à réaliser avec des molécules souvent agressives et chez des patients dont l'état général est fréquemment altéré. D'autre part, parce que l'histoire naturelle du cancer de la prostate métastatique est encore imparfaitement comprise, particulièrement la phase dite d'hormono-résistance. Pour exemple, la modification du récepteur aux androgènes au moment de l'échappement hormonal est encore récente [1]. Il a été démontré que le récepteur aux androgènes était surexprimé, amplifié et activé par une sécrétion intratumorale d'androgènes pendant l'initiation de l'hormono-résistance. L'absence de connaissances physiopathologiques précises a été un facteur limitatif pour la découverte de nouveaux traitements. Ces découvertes de recherche fondamentale vont sans doute permettre l'avènement de bouleversement thérapeutique dans les années à venir. Le premier tournant dans la prise en charge de ces cancers a pourtant déjà eu lieu en 2004. Jusqu'à maintenant, aucune chimiothérapie ne s'était révélée efficace sur la survie. Le traitement de référence était la mitoxantrone associée à de la prednisone qui permettait uniquement de diminuer les douleurs et d'améliorer la qualité de vie [2, 3]. En 2004, deux études princeps ont établi l'avènement de la première chimiothérapie susceptible d'apporter un bénéfice sur la survie : le docétaxel [4, 5].

SWOG 9916 [5]

Il s'agit d'un essai randomisé qui a inclus 770 patients avec un cancer de prostate métastatique hormono-résistant. Deux bras ont été comparés : un groupe recevant du docétaxel (60 mg toutes les 3 semaines) associé à de l'estramustine (moutarde d'azote et dérivé œstrogénique) et à de la dexaméthasone à un deuxième groupe traité par mitoxantrone (60 mg toutes les 3 semaines) associée à de la prednisone. Il a été montré un bénéfice significatif sur la survie globale dans le groupe docétaxel (15,6 mois *vs* 17,5 mois ($p = 0,02$)). Les différences de délai moyen de progression (3,2 *vs* 6,3 mois) et le pourcentage de diminution du PSA $> 50\%$ (27 % *vs* 50 %) étaient eux aussi statistiquement significatifs ($p < 0,001$). Il n'existait pas de différence significative concernant la diminution des symptômes douloureux.

TAX 327 [4]

Cette étude a impliqué 1006 patients. Ces derniers ont été randomisés en 3 bras : traitement par mitoxantrone seule (12mg toutes les 3 semaines), traitement par docétaxel hebdomadaire (30 mg toutes les semaines, 5 semaines sur 6) ou traitement par docétaxel toutes les 3 semaines (75 mg).

Seul le bras docétaxel toutes les 3 semaines a montré sa supériorité par rapport à la mitoxantrone en terme de survie globale ($p = 0,009$). La durée médiane de survie était allongée de 16,5 à 18,9 mois. Par ailleurs, l'efficacité sur la réduction de la douleur était également significative entre ces deux groupes ($p = 0,001$). Enfin, les taux de diminution du PSA étaient statistiquement meilleurs dans les 2 groupes traités par docétaxel ($p < 0,001$).

Ces deux études ont considérablement modifié la prise en charge des patients hormono-résistants. En effet, le docétaxel a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en France pour une indication thérapeutique en première

ligne dans les cas de cancers de prostate métastatiques à la dose de 75 mg toutes les 3 semaines associé à de la prednisone. D'autres arguments ont permis d'étayer l'introduction d'une chimiothérapie précoce.

INTERET POTENTIEL D'UNE CHIMIOOTHERAPIE PRECOCE

- **Amélioration de la survie**

Le bénéfice sur la survie globale a été établi. Certaines données ont été actualisées et confirmées. Ainsi pour l'étude TAX 327, on retrouvait une différence significative à 3 ans sur la médiane de survie entre docétaxel 3 mois (19, 2 mois) et le bras mitoxantrone (16,3 mois) ($p = 0,04$) [6] (Tableau 1).

- **Toxicité modérée**

Les études précédemment citées ont également évalué la toxicité de ce nouveau traitement même s'il ne s'agissait pas du critère principal. Les deux séries retrouvaient une augmentation de la survenue d'effets secondaires, mineurs dans la plupart des cas, dans les bras docétaxel (hebdomadaire et toutes les 3 semaines). Pour autant, cette iatrogénie n'était pas associée avec une augmentation de la mortalité. On note même que le taux d'interruption des traitements était plus important dans le groupe mitoxantrone en raison de l'échec thérapeutique plus fréquent [4,5]. Ainsi, malgré une augmentation des effets secondaires, ceux-ci sont de gravité modérée (rétention hydro sodée, neuropathie sensitive, réactions d'hypersensibilité et neutropénie mais rarement compliquée d'infection). Par ailleurs, ils surviennent quel que soit le modèle d'administration du docétaxel. Enfin, une des équipes a évalué la qualité de vie

et montré qu'elle était améliorée dans les groupes traités par docétaxel ($p = 0,009$) [4] (Fig. 1)

La survenue de ces effets secondaires soulève toutefois une première interrogation. En initiant la chimiothérapie précocement, on les impose plus longtemps aux patients. Des équipes ont donc cherché à savoir s'il était pertinent de proposer une chimiothérapie intermittente pour limiter l'iatrogénie.

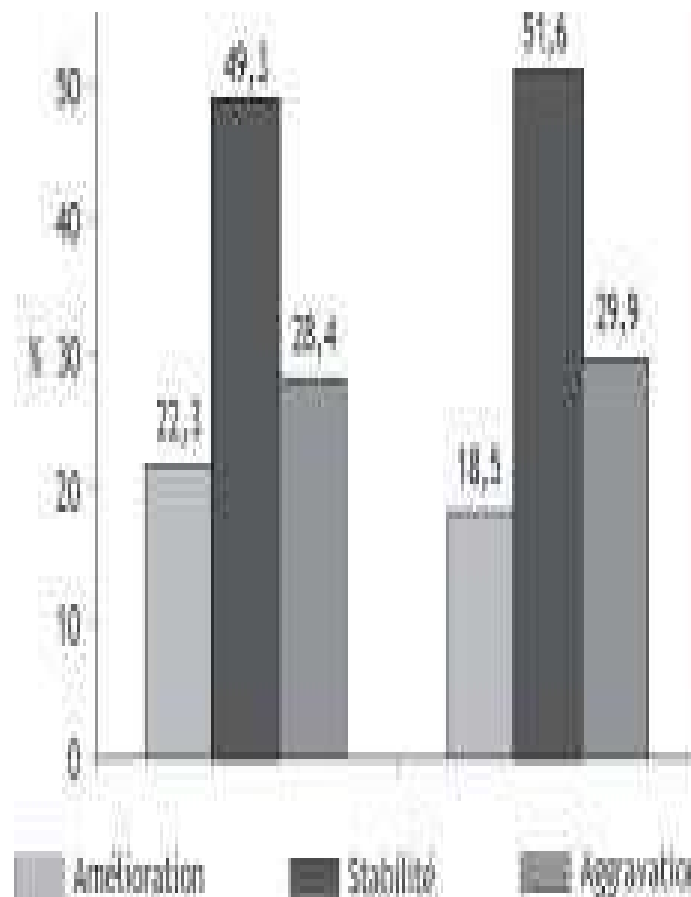


Figure 1. Impact sur la qualité de vie : étude TAX327 [4]

Tableau 1 Actualisation des données de survie de l'étude TAX 327 [6].

	Docétaxel/3 sem (n = 335)	Docétaxel/se m (n = 334)	Mitoxantrone (n = 337)
Données initiales 2003			
N (%) décédés	166 (50 %)	190 (57 %)	201 (60 %)
Médiane Survie	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
Hazard Ratio*	0,76 (0,62-0,94)	0,91 (0,75-1,11)	
<i>P</i>	0,009	0,36	
Données actualisées 2006-2007			
N (%) décédés	285 (85,1 %)	285 (85,3 %)	297 (88 %)
Mediane survie	19,2 (17,5-21,3)	17,8 (16,2-19,2)	16,3 (14,3-17,9)
Hazard Ratio*	0,79 (0,67-0,93)	0,87 (0,74-1,02)	
<i>P</i>	0,004	0,086	
Longs survivants à 3 ans	18,6 %	16,8 %	13,5 %

CHIMIOThERAPIE INTERMITTENTE :

Les effets d'une chimiothérapie intermittente sur la décroissance du PSA ont été évalués sur des patients sélectionnés à partir de l'étude ASCENT, comparant calcitriol + docétaxel et docétaxel seul [7]. Les résultats ont montré que 45,5 % des patients présentaient une décroissance > 50 % du PSA et que ce dernier était stable chez 45,5

% des patients. Il s'agit de la première étude ayant proposé une chimiothérapie intermittente dans cette indication. Elle semblait démontrer que ce protocole ne compromettait pas l'efficacité de la chimiothérapie quand il est réservé à des patients sélectionnés drastiquement.

L'étude rétrospective TRIADE a montré que chez des patients ayant déjà été traités par docétaxel, la réintroduction du docétaxel seul ou en association permettait une diminution du PSA > 50 %, dans 56 % des cas [8] (Tableau 2).

Enfin, une dernière équipe a étudié 25 patients subissant un second traitement par docétaxel après réascension du PSA. Une réponse biologique a été obtenue chez 72 % d'entre eux, après un délai moyen de 72 mois [9]

Une chimiothérapie encore plus précoce :

On sait que les patients en phase métastatique et hormonorésistante constituent un groupe très hétérogène. Certains d'entre eux ont parfois un état général très altéré et un *Performance Status* faible. En comparant leur prise en charge oncologique avec celle proposée dans d'autres disciplines, on peut se demander s'il n'y a pas lieu d'introduire la chimiothérapie encore plus tôt, précisément avant le stade d'hormono-résistance. L'essai randomisé GETUG 15 ouvert en 2004 va tenter de répondre à cette question. Il doit permettre d'inclure 378 patients avec un cancer de prostate hormono-sensible qui vont être

randomisés en deux bras : castration seule (médicale ou chirurgicale) versus castration + docétaxel toutes les 3 semaines. Une autre étude française a débuté en 2003 (R-PSA-CP-03) et a pour objectif de comparer l'hormonothérapie seule ou en association avec le docétaxel chez des patients en rechute biologique et à haut risque métastatique. Ces études pourront peut-être confirmer l'intérêt d'une initiation extrêmement précoce de la chimiothérapie. Pourtant, des interrogations subsistent et nombreux sont ceux qui s'interrogent sur les bénéfices réels de cette chimiothérapie précoce.

INTERET POTENTIEL D'UNE CHIMIOOTHERAPIE RETARDEE(GAIN DE SURVIE MODERE)

- Lorsque l'on reprend les résultats des deux études princeps, on constate que le gain de survie mis en évidence n'est que de 2 mois... (Fig. 2). On sait par ailleurs que le délai moyen de survie sans traitement est de l'ordre de 2 ans. Par conséquent, un tel bénéfice (2 mois) peut paraître dérisoire pour beaucoup et ne pas justifier la iatrogénie d'un tel traitement, ni son coût d'ailleurs. Enfin, lorsque l'on étudie les populations incluses dans ces essais, on constate, comme souvent dans des essais de phases II/III, que les patients ne sont pas forcément comparables à la population générale que nous traitons quotidiennement. En effet, ils sont en bon état général avec un indice de Karnofsky > 60 [4] et son, pour plus de la moitié, asymptomatiques [4,5].

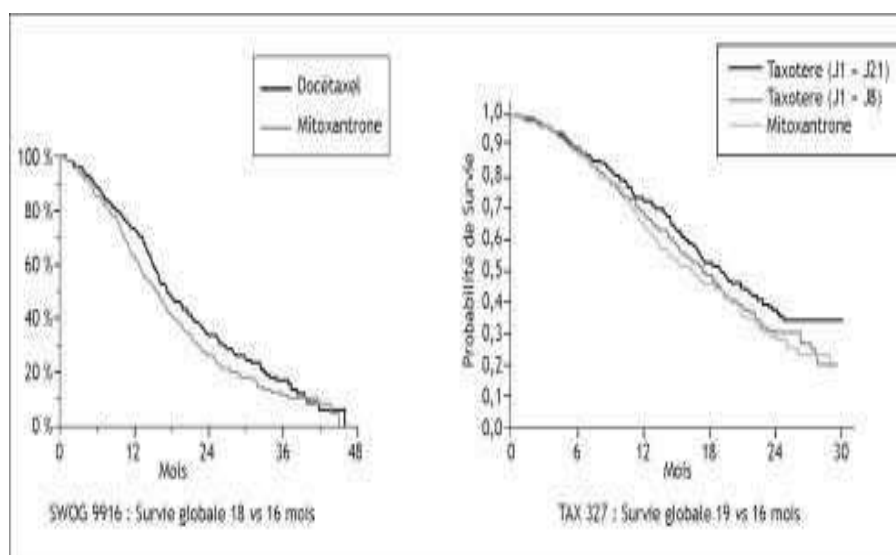


Figure 2. Comparaison des courbes de survie des études princeps TAX327 et SWOG 9916

Tableau 2 Réponse biologique en cas de chimiothérapie intermittente par docétaxel [8].		
Docétaxel® à la progression (n patients évaluables/total)	Réponse biologique (PSA 150 %) % (n)	IC 95 %
Docétaxel (50/55)	56,00 % (28)	[41,75 - 70,25]
Docétaxel associé à estramustine ou capecitabine (11/11)	81,82 % (9)	[54,64 - 100,00]
Docétaxel + autres drogues (12/13)	66,67 % (8)	[35,38 - 97,95]
Docétaxel seul (26/30)	42,31 % (11)	[21,96 - 62,66]

TOXICITE ET QUALITE DE VIE

Les principales séries ont montré que les effets secondaires sont modérés. Il faut toutefois les resituer dans leur contexte. Il peut être difficile de faire accepter à un patient, dont l'espérance de vie est très réduite et qui ne sera pas guéri par le traitement, de supporter des troubles sensitifs, des nausées, des diarrhées, des vomissements ainsi qu'une chute de cheveux ou une anorexie qui surviennent dans 15 à 65 % des cas [10]. D'autant plus que les effets sur l'amélioration des douleurs ne sont pas évidents. Par ailleurs, la surveillance régulière d'une neutropénie, qui survient dans plus de 40 % des cas, impose des prises de sang itératives qui entravent probablement la qualité de vie [10].

Enfin, il faut justement réévaluer les impacts de ces traitements sur cette qualité de vie. Les auteurs ont rapporté que dans deux tiers des cas la qualité de vie est stable voire améliorée sous docétaxel. Mais est-il opportun d'aggraver la qualité de vie d'un patient asymptomatique dans au moins un tiers des cas ? Une telle décision doit sans doute se faire au cas par cas et le patient doit pouvoir partager la décision thérapeutique. Autre argument fréquemment soulevé : il est difficile de sortir de l'ère de la chimiothérapie à partir du moment où on y est entré. Débuter une chimiothérapie chez un patient rendra son arrêt difficile sous peine de conséquences psychologiques encore mal évaluées. En effet, pour l'instant les données sur la chimiothérapie intermittente sont insuffisantes. Par conséquent, certaines équipes préconisent de ne pas se précipiter. De surcroît, on assiste depuis quelques années au développement d'autres alternatives thérapeutiques pour le traitement des cancers de prostate en échappement hormonal (Tableau 3).

Tableau 3 Facteurs prédictifs de la survie globale		
Variable	Analyse multivariée	
	OR (IC 95 %)	<i>P</i>
Métastases viscérales, oui/non	0,63 (0,43-0,93)	0,021
Douleurs, oui/non	0,66 (0,47-0,93)	0,028
Anémie (Hb < 13,0 g/dl), oui/non	0,72 (0,51-1,02)	0,069
Évolution osseuse, oui/non	0,60 (0,41-0,88)	0,009
Pre tt par estracyt, oui/non	0,51 (0,34-0,77)	0,001

PERSPECTIVES D'AVENIR

Il réside probablement dans les hormonothérapies de seconde ligne. Tout d'abord l'abiratérone qui est un inhibiteur de l'enzyme de conversion CYP17. Cette enzyme joue un rôle dans la transformation du cholestérol et de la progestérone en testostérone. Elle a fait la preuve de son efficacité lors d'une étude de phase II sur 42 patients en permettant une décroissance de plus de 50 % du PSA chez 67 % des patients [11]. Une étude de phase III est actuellement en cours.

Une autre voie de recherche est celle du MDV 3100, antiandrogène de nouvelle génération qui a la particularité de se lier au récepteur aux androgènes avec 50 fois plus d'affinité et d'empêcher le passage du récepteur dans le noyau ainsi que les phénomènes de transcription. Il a montré son efficacité sur 140 malades, avec une diminution du PSA > 50 % chez au moins 51 % d'entre eux, même en cas de chimiothérapie préalable [12].

D'autres molécules sont actuellement en cours d'évaluation dans ces mêmes indications : anti-angiogénique, inhibiteur des tyrosines kinases, calcitriol... Il existe donc de nombreuses molécules en phase d'essai, plus spécifiques des mécanismes de l'hormono-résistance et potentiellement moins toxiques, qui incitent à ne pas démarrer de chimiothérapie trop précocement. Toutefois, la seule molécule qui a fait la preuve de son efficacité à ce jour demeure le docétaxel.

Quelle attitude adopter ?

Plus récemment, des équipes ont montré que parmi des patients traités par docétaxel, il était possible de retrouver des caractéristiques clinico-biologiques prédictives d'amélioration de la survie globale. Ainsi, dans l'étude TAX 327, il n'existait plus de bénéfices sur la survie du docétaxel lorsque l'on considère

simplement les patients qui étaient douloureux avant l'instauration du traitement [13]. De manière plus précise, d'autres auteurs ont établi que les métastases viscérales, les douleurs, l'anémie, l'évolution des lésions osseuses et un traitement préalable par Estracyt étaient associés à une diminution de l'amélioration biologique [14]. Le temps de doublement du PSA serait lui aussi associé à la survie globale [15]. Ces notions méritent d'être développées et étudiées dans de plus larges séries. À la lumière de ces différents éléments, il semble que la chimiothérapie par docétaxel pour les cancers de prostate hormono-résistant soit totalement justifiée en cas de métastases symptomatiques ou de métastases asymptomatiques multiples. En l'absence de métastases (ascension du PSA isolée), la chimiothérapie ne se justifie pas. Dans le cas de métastases asymptomatiques isolées, la décision doit se faire au cas par cas en accord avec le patient qui aura été préalablement informé des bénéfices et des risques attendus. On doit s'attacher à rechercher des éléments prédictifs d'une réponse biologique favorable.

Bref:Le traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono-résistants a connu une avancée majeure avec l'avènement du docétaxel en première intention dans cette indication. Il s'agissait du premier traitement à faire la preuve de son efficacité sur la survie globale. Pour autant, le gain de survie est très relatif, chez des patients avec une espérance de vie limitée. Par ailleurs, les effets secondaires jugés initialement comme modérés, ne sont pas négligeables chez ces patients déjà affaiblis et sans espoir d'un traitement curatif. Ainsi, si la chimiothérapie doit être préconisée dans les cancers métastatiques symptomatiques, sa prescription à un stade précoce chez des patients asymptomatiques avec des lésions secondaires non diffuses ne doit pas être systématique. Elle doit être discutée au cas par cas. Dans les années à venir,

il est possible que l'on fasse la preuve de l'efficacité de nouvelles molécules plus spécifiques et moins toxiques qui devraient révolutionner la prise en charge de ces maladies

*Hormonothérapie
de seconde génération*

Chez les patients présentant un CPRC, l'apport des nouvelles thérapies qui ont émergé ces dernières années aide à mieux contrôler la progression tumorale et à améliorer la survie. Les principales modifications par rapport aux recommandations précédentes sont basées sur de nouvelles informations concernant la biologie des tumeurs résistantes à la castration, montrant que le récepteur des androgènes (RA) reste une cible clé dans cette situation. Les HT de nouvelle génération ont entraîné une modification importante des pratiques en montrant un bénéfice significatif en survie globale, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie avec habituellement une bonne tolérance clinique et biologique.

Dans tous les cas ,le maintien de la suppression androgénique est nécessaire .

Acétate d'abiratéron (AA)

L'AA agit comme un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant le CYP17 de façon irréversible. Dans les cancers de prostate résistants à la castration métastatique (CPRCm), l'acétate d'abiratéron (1 000 mg/ jour PO) combinée à la prednisone (10 mg/jour) est devenu un traitement standard à la suite des résultats de l'étude COU-AA-301 montrant après docétaxel un bénéfice d'environ 4 mois de la SG. (HR = 0,65 (0,54-0,77), $p < 0,0001$) [207].

Il a montré également un avantage en SG en pré-docétaxel dans l'étude COU-AA-302 [208]. Le traitement par AA double la survie sans progression radiologique évaluée par revue indépendante (16,5 mois avec AA vs 8,3 mois dans le bras contrôle, HR = 0,53, IC 95 % : 0,45-0,62, $p < 0,001$). Il améliore le contrôle des douleurs, de la qualité de vie et retarde l'utilisation d'une chimiothérapie.

Les effets secondaires principaux sont sur le plan clinique une hypertension artérielle (HTA) et la survenue d'œdème des membres inférieurs (OMI). Sur le plan biologique, la survenue d'une cytolyse et d'une hypokaliémie. La prescription d'une corticothérapie peut être émaillée de complications spécifiques.

Enzalutamide

L'enzalutamide est le premier agent d'une nouvelle classe d'inhibiteurs du RA de mécanisme d'action original, enregistré dans le CPRCm. Une fois fixé au RA, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN. Il diminue également le recrutement des coactivateurs de la transcription. Son affinité pour le RA est supérieure aux anti-androgènes de première génération. Il n'a pas d'effet agoniste sur le RA. Dans l'étude de phase III AFFIRM [209], l'enzalutamide en postdocétaxel prolonge de façon significative la survie médiane de 4,8 mois : 13,6 mois (IC 95 % : 11,3-15,8 mois) pour le bras placebo *vs* 18,4 mois (IC 95 % : 17,3, *Not yet reached* [NYR]), (HR = 0,631, IC 95 % : 0,529 - 0,752, $p < 0,0001$).

Dans l'étude PREVAIL [210], en pré-docétaxel, il réduit le risque de décès de 29 % (HR = 0,706, IC 95 % : 0,60-0,84, $p < 0,0001$) et prolonge significativement la survie sans progression radiologique (HR = 0,186, IC 95 % : 0,15-0,23, $p < 0,0001$). À 12 mois, elle est de 65 % dans le groupe enzalutamide *vs* 14 % dans le bras placebo. Le bénéfice est retrouvé dans tous les sous-groupes analysés. L'enzalutamide retarde la mise en route d'une chimiothérapie avec une médiane de temps de 17 mois (HR = 0,35, IC 95 % : 0,30 - 0,40, $p < 0,0001$). Il améliore le contrôle des douleurs, et la qualité de vie.

Les effets secondaires courants sont l'asthénie et les risques de convulsion (0,6 %).

HT en cours d'évaluation

D'autres inhibiteurs du RA sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études de phase III dans les CPRC non métastatiques (M0) comme l'ARN 509 (étude SPARTAN), l'ODM-201 (étude ARAMIS) à côté de l'enzalutamide (étude PROSPER).

Bilan à réaliser avant prescription d'une nouvelle HT

Le bilan biologique doit comprendre un dosage du PSA, de la testostéronémie, une numération-formule sanguine (NFS), un contrôle de la fonction rénale (créatinine, FDG), un ionogramme sanguin, un bilan hépatique avec un dosage des phosphatases alcalines, des lactates hydrogenases (LDH) et de l'albuminémie.

Chimiothérapie et thérapies ciblées dans le Cancer de prostate hormono-naïfs

Le cancer de la prostate métastatique est une maladie très hétérogène pour laquelle plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés ; dans les essais cliniques, ce sont le nombre et la localisation des métastases osseuses et la présence de métastases viscérales qui sont le plus souvent utilisés pour stratifier les patients [211]. Trois études ont été récemment publiées, qui ont analysé l'association d'une HT à une chimiothérapie par docétaxel en première ligne du traitement du CaP. Ces trois essais avaient le même objectif primaire : la SG. Le GETUG 15, premier de ces essais, est négatif sur une population exclusivement composée de patients M1 [212], mais les deux autres essais randomisés ont rapporté un résultat positif [211-213]. La méta-analyse de ces trois essais est positive, permettant de conclure au bénéfice d'une association d'une HT au docétaxel en première ligne du CaP métastatique [214].

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

Définition de la maladie extensive				
	Traitemen T	N	Définition	Survie globale : faible masse tumorale vs forte masse tumorale
SWOG : S8494 [215]	Leuprolid e ± flutamide	603	Crâne, côtes, os long, tissus mous sauf ganglions	39 vs 26 mois
SWOG : S8894 [216]	Orchidectomie ± flutamide	138 7	Squelette appendiculaire ou métastase viscérale	51 vs 27 mois
SWOG [193]	Castration intermittente vs continue	304 0	Côtes, os long ou viscères	Castration continue (PSA < 4 à 6 mois) 6,9 vs 4,4 ans
Définition de la maladie extensive				
MD Anderson [217]	Castration ± Kétoconazole ± chemothérapie	306	> 3 méta os ou méta viscérale	7,8 vs 3,7 ans
Résultats des trois essais randomisés évaluant la chimiothérapie associée à la suppression androgénique dans les cancers de prostate métastatiques hormono-naïfs.				
Essai	GETUG 15 [212]	CHAARTED [211]	STAMPEDE [213]	
Stade	M+: 100 % (71 % de M+ d'emblée)	M+: 100 % (72,8 % de M+ d'emblée)	M+ : 61 % (59 % de M+ d'emblée) N+ M0 : 15 % N0 M0 : 24 %	
Objectif primaire	Survie globale	Survie globale	Survie globale	
Hormonothé rapie + docétaxel vs Hormonothé rapie seule HR (IC95 %)	0,9 (0,7-1,2) P = 0,4	0,6 (0,47- 0,8) p < 0,001	0,76 (0,63-0,91) p = 0,003 pour M+ seuls : 0,73 (0,59-0,89) p = 0,002	

L'hormono-chimiothérapie de première ligne pour le traitement des CaP métastatiques hormono- et chimio-naïfs est le traitement standard en cas de cancers d'emblée métastatiques chez les patients dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel. Le choix d'une hormono-chimiothérapie de première ligne, discuté de façon collégiale en RCP, doit résulter d'une décision partagée avec le patient et de l'évaluation de la balance risque/bénéfice (niveau 1, grade A).

Indications de la chimiothérapie : CPRCm

La chimiothérapie a une place reconnue dans les CPRCm, la mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés. Le docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/ jour de prednisone représente le traitement standard des CPRCm. Il entraîne une amélioration de la survie [218]. La combinaison du docétaxel avec le phosphate d'estramustine n'améliore pas la survie et entraîne plus de complications thromboemboliques.

Avant de proposer une chimiothérapie dans un CPRCm, il est actuellement recommandé de disposer d'au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure.

Le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement chez les patients asymptomatiques.

Un schéma hebdomadaire peut être envisagé chez des patients incapables de recevoir un schéma optimal du fait de leur âge avancé, de leur état général ou de pathologies associées. Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés, présentant des comorbidités.

Chez les patients asymptomatiques, le début du traitement doit être discuté individuellement.

Le cabazitaxel représente le traitement standard de chimiothérapie de deuxième ligne. Il a montré *vs* la mitoxantrone une amélioration de la SG dans l'étude de phase III TROPIC [219].

Les protocoles de référence de chimiothérapie font appel :

- en première ligne au docétaxel à la dose de 70 mg/m² tous les 21 jours,
- en deuxième ligne au cabazitaxel à la dose de 25 mg/m² tous les 21 jours.

Dans les deux études de phase III FIRSTANA [22] et PROSELICA ,le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m² a montré des résultats comparables en termes de SG avec une meilleure tolérance. Ces données permettent en fonction du rapport bénéfice/risque d'adapter la dose à utiliser en fonction du patient, de son âge, des comorbidités potentielles.

Chez les patients CPRCm, des anomalies génomiques de réparation de l'ADN (mutation BRCA2, ATM...) sont retrouvées dans 25 % des cas. Ces anomalies sont accessibles à un traitement ciblé par inhibiteurs de poly-ADP-riboses polymérases (PARP) (Olaparib) .

Recommandations de la chimiothérapie dans le CPRCm	NP	Grade
La prise en charge du patient doit s'inscrire dans une approche multidisciplinaire.	3	A
Chez les patients non métastatiques, la chimiothérapie n'est pas indiquée en dehors d'un essai thérapeutique.	3	B
Chez les patients candidats à une chimiothérapie, le docétaxel à la dose de 75 mg/m² tous les 21 jours a montré un bénéfice significatif en survie globale.	1a	A
Le docétaxel améliore la qualité de vie et le contrôle des douleurs chez les patients avec métastases osseuses symptomatiques.	1a	A
Chez les patients en progression après docétaxel, le cabazitaxel à la dose de 25 mg/m² tous les 21 jours est le standard de chimiothérapie de deuxième ligne.	1a	A
Le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m² tous les 21 jours est une option.	1a	B

Résultats des traitements du CPRCm

	Abi prédocé. COU-AA302	Enza. prédocé. PREVAIL	Docétax el TAX 327	Cabazit axel TROPIC	Abira postdocé. COUAA- 301	Enza. postdocé. AFFIR M
Caractéristiques de la population						
Suivi (mois)	49,2	31	20,8	12,8	20,2	14,4
Douleur	32 %	33,7 %	45 %	46 %	44 %	28,3 %
PS > 1	0	0	13 %	7 %	10 %	8,8 %
PSA médian (ng/mL)	42	54,1	114	143,9	128,8	107,7
Méta. extraos	49 % Tissus mous, gçons	74,3 % Tissus mous, gçons M+ visc (11,2 %)	22 % M+ visc	25 % M+ visc	56 % Gçons, M+ visc (31,7 %)	55,8 % Gçons
Résultats						
Survie globale (contrôle)	34,7 mois (30,3 mois)	35,3 mois (31,3 mois)	18,9 mois (17,4 mois)	15,1 mois (12,7 mois)	15,8 mois (11,2 mois)	18,4 mois (13,6 mois)
Douleur				Idem bras comparateur		
Qualité de vie						

Médicaments ciblant l'os

Bisphosphonates

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique et ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. La tolérance est habituellement bonne, en dehors du risque d'ostéonécrose de la mâchoire qui est rare (favorisée par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition). La prévention repose sur un bilan et une prise en charge dentaire préalable (Recommandation de grade A).

L'acide zolédronique (injection IV lente toutes les 3 à 4 semaines) a démontré son efficacité dans le CPRCm. Il existe une toxicité rénale liée au terrain (diabète), à la déshydratation, à la durée de perfusion. La dose doit être adaptée à l'âge et à la clairance de la créatinine (à surveiller).

Anticorps anti-Receptor Activator of

Nuclear factor-KB Ligand (RANKL)

Le denosumab (anticorps anti-RANKL) a montré une efficacité supérieure au zolédronate en termes de prévention des événements osseux dans les CPRCm [223]. Il est injecté par voie sous-cutanée et n'a pas de toxicité rénale. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est comparable à celui de l'acide zolédronique. Il peut entraîner une hypocalcémie, qui nécessite une surveillance ostéocalcique.

Le denosumab et l'acide zolédronique nécessitent un bilan dentaire initial (risque d'ostéonécrose de la mandibule). Ce risque est d'environ 1 % pour des traitements de 2 ans (durée recommandée), le risque augmente à plus de 4 % pour 40 mois dans l'étude de prévention des métastases osseuses.

Le chlorure de radium-223

Le chlorure de radium-223 ($^{223}\text{RaCl}$ ou Alpharadin®) est un élément très proche du calcium qui se fixe préférentiellement dans l'os. Il s'agit d'un

émetteur alpha avec une demi-vie de 11,4 jours. Les particules alpha ont un transfert linéique d'énergie élevé et vont induire des lésions importantes au niveau de l'ADN tumoral. Par contre, elles ont un parcours très court dans la matière (50 μ m) ; leur toxicité médullaire est donc très faible. Une étude randomisée réalisée dans les CPRC (Alsympca) a comparé le $^{223}\text{RaCl}$ contre les meilleurs soins de support : un bénéfice en SG a été observé (médianes de survie : 14 vs 11,2 mois) [24,26]. Les effets secondaires sont très limités (parfois des diarrhées), en particulier hématologiques (thrombopénie : 4 %).

Si le produit devient disponible en France, il pourra être proposé dans le CPRCm avant ou après le docétaxel.

Immunothérapie

Vaccination (sipuleucel T)

Le sipuleucel-T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononuclées périphériques, activées *in vitro* par une protéine de fusion (PA2024). Les patients ont trois prélèvements de cellules sanguines circulantes (semaines 0, 2 et 4), qui permettent de récupérer les cellules immunitaires, en particulier les cellules présentatrices de l'antigène (APC). Ces cellules sont cultivées *in vitro* et activées par la protéine PA2024 (antigène issu de la phosphatase acide prostatique), puis réinjectées 3 jours après le dernier prélèvement. Dans une étude randomisée contre placebo ayant inclus 512 patients présentant un CPRCm, il a permis une augmentation significative de la durée de survie (de 4,1 mois), chez des malades pré-traités ou non par chimiothérapie [227]. Il s'agissait majoritairement de patients avec un score de Gleason < 7 et une maladie osseuse prédominante, donc des formes plutôt de bon pronostic. Ce traitement n'est pour l'instant pas disponible en Europe.

Anticorps anti-CTLA4

L'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) a été évalué dans une étude de phase III chez 799 patients présentant un CPRCm, après une irradiation osseuse de 8 Gy visant à stimuler la réaction immunitaire [228]. On note une amélioration non significative de la SG. Une analyse *a posteriori* montre un bénéfice chez les patients ayant des facteurs de bon pronostic, mais ceci demande à être confirmé dans une nouvelle étude.

Anticorps anti-PD1

Les essais sont en cours. Aucune donnée n'est actuellement publiée.

*Le Snario clinique et options
de prise en charge des patients
atteints de cprc[eau2017]*

Scénarios cliniques et options de prise en charge des patients atteints de CPRC

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) peut prendre une grande variété de formes : des cas sans métastase ni symptôme avec hausse du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) malgré un traitement anti-androgénique à des cas avec métastases et une incapacité considérable attribuable aux symptômes du cancer. **Le groupe d'experts recommande la poursuite du traitement antiandrogénique en présence de CPRC.**

1.CPRC non métastatique avec hausse des taux d'APS

Il n'existe aucune norme de soins ni aucun schéma thérapeutique approuvé pour le traitement du CPRC M0. Le traitement antiandrogénique doit être interrompu si les patients reçoivent ces agents. Des traitements antihormonaux secondaires peuvent être envisagés (*sauf l'abiratérone ou l'enzalutamide*) (niveau 3, grade C).

•Dépistage des métastases et épreuves d'imagerie

On suggère de procéder au dépistage de métastases osseuses par scintigraphie osseuse et de surveiller l'apparition de métastases ganglionnaires et viscérales et l'évolution du cancer par des épreuves d'imagerie périodiques de l'abdomen, du pelvis et du thorax. Les patients présentant un temps de doublement rapide de l'APS (TDAPS) (< 8 mois) courent le risque de présenter plus rapidement des métastases. Dans ces cas, il faut procéder à des épreuves d'imagerie tous les 3 à 6 mois. Lorsque le TDAPS est plus lent (> 12 mois), les épreuves d'imagerie devraient avoir lieu à des intervalles de 6 à 12 mois (grade C).

2. CPRC métastatique (CPRCm) sans symptôme ou avec symptômes légers (définis comme des douleurs soulagées par acétaminophène ou antiinflammatoire non stéroïdien)

- Le traitement antiandrogénique doit être interrompu afin de vérifier la survenue d'une réaction de sevrage aux antiandrogènes.

- On peut envisager l'instauration d'un traitement par antiandrogène de première génération ou la modification d'un tel traitement, ou l'emploi de corticostéroïdes avec ou sans kétoconazole (niveau 3, grade C).

- On recommande l'acétate d'abiratéron à 1000 mg/jour avec prednisone à 5 mg 2 f.p.j. comme traitement de première intention (niveau 1, grade A)

- L'acétate d'abiratéron a amélioré de façon significative la survie globale, la survie sans progression mesurée par radiographie, le délai avant la progression de la douleur et le délai avant l'instauration d'une chimiothérapie. Il a également retardé la détérioration de l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). L'étude n'a pas inclus de patients présentant des métastases viscérales.

- On recommande l'enzalutamide à 160 mg/jour comme traitement de première intention (niveau 1, grade A).

L'enzalutamide a amélioré de façon significative la survie globale, la survie sans progression, le délai avant la progression des douleurs et le délai avant l'instauration d'une chimiothérapie, et a retardé la détérioration de l'indice fonctionnel ECOG. L'étude incluait des patients présentant des métastases viscérales.

- Le traitement par docetaxel à 75 mg/m² toutes les trois semaines plus prednisone à 5 mg 2 f.p.j. par voie orale peut être offert (niveau 1, grade A).

- Il a été montré que le docetaxel améliorait la survie globale, la maîtrise de la maladie, le soulagement des symptômes et la qualité de vie.

- Il faut discuter avec le patient du moment idéal pour amorcer le traitement par docetaxel lorsqu'il y a signe de métastase mais en l'absence de symptôme; le traitement doit être adapté en fonction du tableau clinique et des préférences du patient.

3. CPRC métastatique avec symptômes

- On recommande le traitement par docetaxel à 75 mg/m² toutes les 3 semaines plus prednisone à 5 mg 2 f.p.j. par voie orale (niveau 1, grade A). Il

- a été montré que le docetaxel améliorait la survie globale, la maîtrise de la maladie, le soulagement des symptômes et la qualité de vie.

- On recommande le radium 223 toutes les 4 semaines sur 6 cycles chez les patients présentant des douleurs liées à des métastases osseuses et qui n'ont aucune métastase viscérale (niveau 1, grade A). Le radium 223 a amélioré de manière significative la survie globale et a réduit le taux de complications squelettiques symptomatiques chez les patients atteints de CPRCm symptomatique qui avaient auparavant reçu une chimiothérapie avec docetaxel ou à qui le docetaxel ne convenait pas.

- On peut envisager de prescrire de l'acétate d'abiratéron à 1000 mg/jour plus prednisone à 5 mg 2 f.p.j. ou de l'enzalutamide à 160 mg/jour comme traitement de première intention chez les patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas recevoir du docetaxel (opinion d'experts). Les

- études menées chez les patients jamais traités par chimiothérapie n'incluaient pas de patients présentant des douleurs modérées ou graves. Par conséquent, l'efficacité n'est pas bien documentée chez les patients présentant des symptômes importants.

4. CPRC métastatique évoluant après une chimiothérapie à base de docetaxel

- Options avec un avantage quant à la survie
- Cabazitaxel (25 mg/m²) plus prednisone (5 mg/jour) (niveau 1, grade A)
- Acétate d'abiratérone (1000 mg/jour) plus prednisone (5 mg 2 f.p.j.) (niveau 1, grade A)
- Enzalutamide (160 mg/jour) (niveau 1, grade A)
- Radium 223 toutes les 4 semaines pendant 6 cycles (niveau 1, grade A)
- Options dont l'avantage quant à la survie n'est pas clair
- Il peut être raisonnable de prescrire un deuxième traitement par docetaxel plus prednisone chez les patients ayant bien répondu au docetaxel (opinion d'experts). On peut prescrire le schéma mitoxantrone plus prednisone pour le soulagement de la douleur (grade C).

5. CPRC avec métastases osseuses (avant ou après chimiothérapie)

- En cas de CPCR avec métastases osseuses, on recommande le dénosumab (120 mg par voie sous-cutanée) ou l'acide zolédronique (4 mg par voie intraveineuse) toutes les 4 semaines, avec un supplément de calcium et de vitamine D, afin de prévenir les complications squelettiques liées à la maladie (niveau 1, grade A).

- En attente de l'approbation par Santé Canada dans le traitement de patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. CPCR : cancer de la prostate résistant à la castration; CPCRm : CPCR métastatique;

- APS : antigène prostatique spécifique; TDAPS : temps de doublement de l'APS; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.

- Patients traités par docetaxel

- L'acétate d'abiratéron (1000 mg/jour) plus prednisone (5 mg 2 f.p.j.) est le schéma recommandé chez les patients dont la maladie progresse pendant ou après un traitement à base de docetaxel (niveau 1, grade A).

- Chez les patients déjà traités par docetaxel, le schéma abiratéron + prednisone a significativement prolongé la survie globale (SG) médiane de 4,6 mois en comparaison avec le schéma placebo + prednisone (15,8 vs 11,2 mois; rapport des risques instantanés (RRI) de 0,74; $p = 0,0001$) chez les patients atteints de CPCRm dont la maladie a progressé après le traitement par docetaxel. De plus, les résultats liés à tous les critères d'évaluation secondaires appuyaient la supériorité de l'abiratéron par rapport au placebo, soit le délai médian avant l'élévation du taux d'APS (8,5 vs 6,6 mois; RRI : 0,63; $p < 0,0001$), la survie sans progression (SSP) mesurée par radiographie (5,6 vs 3,6 mois; RRI : 0,66; $p < 0,0001$), le taux confirmé de réponse de l'APS, définie comme une baisse d'au moins 50 % du taux d'APS par rapport au taux observé avant le traitement (29 %

vs 5,5 %; $p < 0,0001$) et la réponse objective mesurée en fonction des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (14,8 % vs 3,3 %; $p < 0,0001$)⁶.

Enzalutamide

L'enzalutamide est un puissant inhibiteur de multiples voies de signalisation des androgènes.

Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie

L'enzalutamide (160 mg/jour) est recommandé comme traitement de première intention du CPRC métastatique asymptomatique ou légèrement symptomatique (niveau 1, grade A).

- Chez les patients ne présentant aucun symptôme ou présentant des symptômes légers (définis comme des douleurs soulagées par la prise d'acétaminophène ou d'un antiinflammatoire non stéroïdien), l'enzalutamide a réduit le risque de progression mesurable à la radiographie ou de décès de 81 % (rapport des risques instantanés [RRI], 0,19; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,15 à 0,23; $p < 0,001$) et le risque de décès de 29 % (RRI, 0,71; IC à 95 %, 0,60 à 0,84; $p < 0,001$) en comparaison avec le placebo. Le bienfait de l'enzalutamide a été démontré pour tous les critères d'évaluation secondaires, incluant le délai avant l'instauration de la chimiothérapie cytotoxique, le délai avant l'apparition de la première complication squelettique, la meilleure réponse globale des tissus mous (59 % vs 5 %; $p < 0,001$), le délai avant la hausse des taux d'antigène prostatique spécifique (ASP) (RRI de 0,17; $p < 0,001$), et le délai avant une réduction de l'APS > 50 % (78 % vs 4 %; $p < 0,001$). L'enzalutamide a également réduit le délai avant l'aggravation des douleurs, le délai avant l'instauration du traitement par opioïdes et la détérioration de l'indice fonctionnel ECOG⁷.

Après un traitement par docetaxel

- L'enzalutamide (160 mg/jour) est recommandé chez les patients dont la maladie progresse pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel (niveau 1, grade A).

- L'essai AFFIRM a comparé l'enzalutamide à un placebo chez des patients déjà traités par docetaxel^{8,9}. L'étude a montré une prolongation significative de la SG de 4,8 mois (18,4 vs 13,6 mois; RRI de 0,62; $p < 0,0001$) et des bienfaits liés à tous les critères d'évaluation secondaires, y compris le taux confirmé de réponse de l'APS (54 % vs 2 %, $p < 0,001$), le taux de réponse des tissus mous (29 % vs 4 %, $p < 0,001$), le délai avant l'augmentation du taux d'APS (8,3 vs 3,0 mois; RRI de 0,25; $p < 0,001$), la SSP mesurée par radiographie (8,3 vs 2,9 mois;

- RRI de 0,40; $p < 0,001$), et le délai avant la première complication squelettique (16,7 vs 13,3 mois; RRI de 0,69; $p < 0,001$).

- Les études chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie n'incluaient pas de patients ayant des symptômes modérés ou graves; cela dit, l'abiratérone et l'enzalutamide peuvent être des options thérapeutiques chez les patients à qui on juge que la chimiothérapie ne convient pas (opinion d'experts).

II Chimiothérapie

Chimiothérapie par voie générale de première intention

Le schéma docetaxel à 75 mg/m² i.v. toutes les 3 semaines et 5 mg de prednisone 2 f.p.j. par voie orale est recommandé chez les patients atteints de CPRC métastatique (niveau 1, grade A).

Dans l'étude TAX-327, 1006 patients ont été randomisés pour recevoir l'un de trois traitements : (1) docetaxel (75 mg/m² par voie intraveineuse [i.v.], toutes les 3 semaines); (2) docetaxel (30 mg/m², 5 fois par semaine pendant 5 semaines sur 6), ou (3) un traitement témoin par mitoxantrone^{10,11}. L'étude a rapporté une meilleure survie avec le docetaxel (toutes les 3 semaines) comparativement à l'association mitoxantrone + prednisone (survie médiane : 18,9 vs 16,5 mois; RRI de 0,76 [intervalle de confiance (IC) à 95 %, 0,62 à 0,94]), valeur *p* bilatérale = 0,009). Aucun avantage lié à la survie globale n'a été observé avec le docetaxel administré chaque semaine (RRI de 0,91 ; [IC à 95 %, 0,75 à 1,11], valeur *p* bilatérale = 0,36). Significativement plus de patients traités par le docetaxel (toutes les

3 semaines) ont obtenu une réponse liée à la douleur comparativement aux patients traités par mitoxantrone (35 % vs 22 %, *p* = 0,01).

- La réponse liée à la qualité de vie, définie comme une amélioration soutenue d'au moins 16 points par rapport au départ lors de deux mesures consécutives, était plus élevée avec le docetaxel administré toutes les 3 semaines (22 % vs 13 %, *p* = 0,009) ou chaque semaine (23 % vs 13 %, *p* = 0,005) comparativement au mitoxantrone.

- Les taux de réponse liée à l'APS étaient également significativement plus élevés avec le docetaxel en comparaison avec la mitoxantrone. Dans les deux

essais, 27 % (n = 412) et 29 % (n = 196) des patients présentaient une tumeur mesurable.

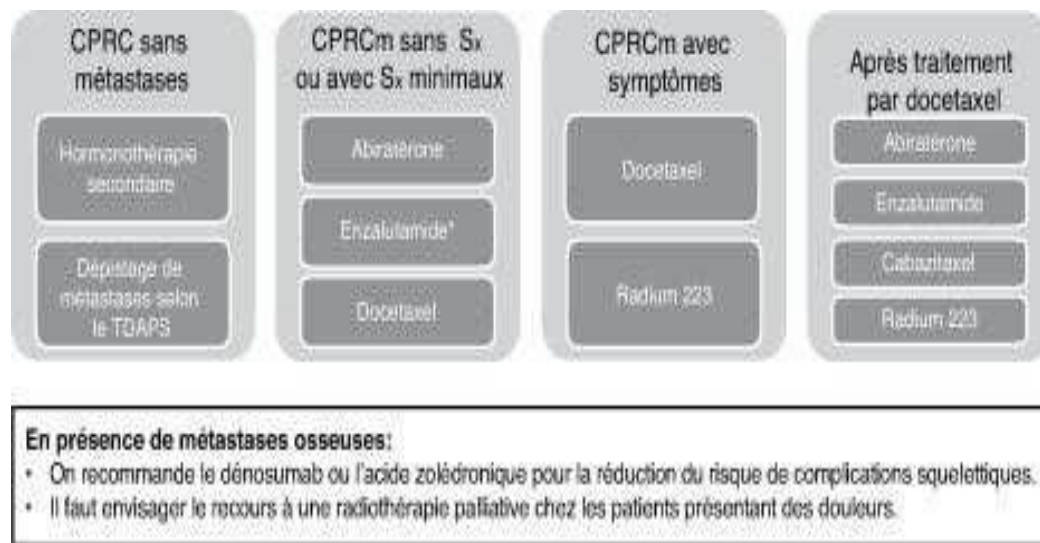


Figure 1. Prise en charge du cancer de la prostate résistance à la castration (CPRC). TDAPS : temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique. CRPCm : CPRC métastatique.

1. La séquence optimale des divers agents reste à élucider.
2. Il faut envisager rapidement de recourir à des options chimiothérapeutiques chez les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu aux agents hormonaux OU dont la maladie évolue sans qu'il y ait beaucoup de variation dans les taux d'APS OU qui présentent des métastases viscérales importantes.
3. Le radium 223 n'est pas approuvé chez les patients atteints de métastases viscérales.
4. Dans la mesure du possible, la participation des patients atteints de CPRC à des essais cliniques demeure l'option de choix.

Dans les deux essais, 27 % (n = 412) et 29 % (n = 196) des patients présentaient une tumeur mesurable.

Même si les patients ont reçu jusqu'à 10 cycles de traitement en l'absence de progression et de toxicité prohibitive, la durée du traitement doit être fondée sur l'évaluation des bienfaits et des signes de toxicité. Un taux croissant d'APS

ne doit *pas* à lui seul être le critère de détermination de la progression; l'évaluation de la réponse doit inclure des critères cliniques et radiographiques.

Les autres traitements qui n'ont montré aucune amélioration de la survie globale mais peuvent amener une maîtrise de la maladie, servir de soins palliatifs et améliorer la qualité de vie incluent l'administration hebdomadaire de docetaxel en association avec de la prednisone, et l'association mitoxantrone + prednisone (niveau 2, grade B)¹². Le choix du moment pour entreprendre le traitement par docetaxel chez les hommes ayant des signes de maladie métastatique mais aucun symptôme devrait être discuté avec les patients, et le traitement doit être personnalisé en fonction du tableau clinique et des préférences du patient (niveau 3, grade C).

- L'emploi de l'estramustine en association avec d'autres agents cytotoxiques n'est *pas* recommandé en raison du risque accru d'effets toxiques d'importance clinique. Aucune donnée n'appuie l'usage de cette association pour améliorer la survie ou apporter des bienfaits palliatifs (niveau 2, grade C).

- Une différenciation neuroendocrine peut expliquer les cas d'absence de réponse à un traitement antiandrogénique ou de maladie progressant sur les plans clinique ou radiologique sans hausse significative de l'APS. Il faut envisager de procéder à une biopsie des lésions accessibles afin de repérer ces patients; ceux-ci devraient ensuite être traités par chimiothérapie d'association, telle que cisplatine + étoposide ou carboplatine + étoposide (niveau 3, grade C).

Chimiothérapie par voie orale de seconde intention

- **Le cabazitaxel est recommandé chez les patients atteints de CPRC métastatique dont la maladie progresse pendant ou après un traitement par docetaxel (niveau 1, grade A).**

- Une étude de phase 3 comparant le cabazitaxel à la mitoxantrone chez des patients traités antérieurement par le docetaxel a montré un avantage statistiquement significatif sur le plan de la survie¹³. Cet essai randomisé et contrôlé par placebo a recruté 755 patients atteints de CPRC ayant déjà été traités par docetaxel. La survie globale était le principal critère d'évaluation de l'étude. Les patients ont été randomisés pour recevoir de la prednisone à 10 mg/jour et de la mitoxantrone à 12 mg/m² ou du cabazitaxel à 25 mg/m² aux 3 semaines. Un avantage lié à la survie est ressorti en faveur du groupe sous cabazitaxel, avec une survie médiane de 15,1 mois contre 12,7 mois dans le groupe sous mitoxantrone (RRI de 0,70; IC à 95 % : 0,59 à 0,83; $p < 0,0001$).

- *Autres options*
- Chez les patients qui présentent une réponse positive à un traitement de première intention par le docetaxel, un second traitement par cet agent peut être envisagé (opinion d'experts)¹⁴⁻¹⁶.
- La mitoxantrone peut être considérée comme une option thérapeutique chez les patients atteints de CPRCm symptomatique en première ou en deuxième intention. La mitoxantrone n'a pas montré de bienfait sur le plan de la survie mais peut procurer un soulagement des symptômes. À noter qu'il a une activité limitée et une toxicité accrue lorsqu'il est utilisé en deuxième intention (grade C).

III. Traitement ciblant les os

Traitement prolongé

- **Radium 223** : Le radium 223 toutes les 4 semaines pendant 6 cycles est recommandé chez les patients présentant des douleurs liées à des métastases osseuses et qui ne présentent pas de métastases viscérales (niveau 1, grade A).

- Le radium 223 (anciennement appelé alfaradin) est un agent émetteur de particules alpha administré par voie intraveineuse doté de propriétés calcimimétiques qui cible surtout les métastases osseuses. Dans une étude de phase III randomisée, le radium 223 a été administré toutes les 4 semaines pendant 6 cycles comparativement au placebo¹⁷. Le radium 223 a démontré une amélioration significative de la survie globale et une atténuation significative des complications squelettiques symptomatiques. La survie globale a été prolongée de 3,6 mois (RRI de 0,7; $p < 0,0001$) et les complications squelettiques ont été retardées de 5,8 mois ($p < 0,0001$). L'étude incluait des patients ayant des métastases osseuses symptomatiques qui avaient déjà pris du docetaxel ou à qui le docetaxel ne convenait pas. Les patients atteints de métastases viscérales étaient exclus de l'étude. Le taux d'APS ne permet pas de distinguer les patients qui bénéficient du traitement, mais étant donné le mode d'action de l'agent, la phosphatase alcaline semble être un meilleur marqueur de son activité.

Agents de soutien

Dénosumab et acide zolédronique

Chez les hommes atteints de CPRC et de métastases osseuses, le dénosumab (120 mg par voie sous-cutanée [s.c.]) ou l'acide zolédronique (4 mg par voie i.v.) toutes les 4 semaines sont recommandés pour la prévention des complications squelettiques, y compris les fractures pathologiques, la compression de la moelle épinière, une intervention chirurgicale ou la radiothérapie ciblant les os (niveau 1, grade A).

Il a été montré que la perte osseuse associée au traitement antiandrogénique augmentait le risque de fractures¹⁸⁻²². De plus, environ 90 % des patients atteints de CPRC métastatique présenteront des métastases osseuses s'accompagnant d'une perte d'intégrité osseuse. Les patients courent un risque significatif de complications squelettiques, notamment des fractures pathologiques, une douleur osseuse incapacitante nécessitant une radiothérapie palliative et une compression de la moelle épinière, complications qui réduisent la qualité de vie.

L'acide zolédronique est un bisphosphonate de troisième génération contenant de l'azote. Les bisphosphonates autres que l'acide zolédronique ne sont pas considérés comme étant efficaces dans la prévention des complications squelettiques liées au cancer. Dans l'étude contrôlée par placebo portant sur l'acide zolédronique, les hommes recevant de l'acide zolédronique ont présenté moins de complications squelettiques (38 % contre 49 % $p = 0,02$).²³ L'acide zolédronique a également prolongé le délai médian avant la première complication squelettique (488 contre 321 jours, $p = 0,01$). On a noté une réduction globale de 36 % dans le taux de complications squelettiques chez les patients traités.

•Il ne faut pas prescrire un traitement par acide zolédronique aux hommes dont la clairance de la créatinine au départ est inférieure à 30 mL/min.

•Le dénosumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé ciblant le ligand RANK. Il s'est révélé efficace dans la prévention de la perte osseuse et de nouvelles fractures vertébrales liées à la thérapie antiandrogénique²². Dans le contexte du CPRC métastatique, le dénosumab (120 mg s.c. toutes les 4 semaines) a entraîné un allongement significatif du délai avant la première complication squelettique comparativement à l'acide zolédronique (20,7 contre 17,1 mois; $p < 0,001$ pour la non-infériorité; $p = 0,008$ pour la supériorité); il n'y avait pas de différence entre les deux agents quant à la SG et la SSP²⁴.

- Aucun ajustement posologique n'est requis selon la fonction rénale dans le cas du dénosumab. Par contre, on note une hausse du risque d'hypocalcémie et on recommande la surveillance des taux de calcium et l'usage d'un supplément calcique (contenant de la vitamine D) avec le dénosumab et l'acide zolédronique. Le dénosumab n'a toutefois pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFG < 30 mL/min).
- Il est recommandé de maintenir une bonne hygiène orale, de procéder à une évaluation dentaire au départ chez les patients à risque élevé et d'éviter toute intervention chirurgicale dentaire invasive pendant le traitement

- afin de réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients recevant un traitement ciblant les os (niveau 3, grade C)²⁵⁻²⁷. L'acide zolédronique et le dénosumab ont été utilisés en association avec tous les agents actuellement utilisés dans le traitement du CPRCm. Jusqu'à présent, aucun autre problème d'innocuité préoccupant n'a été signalé^{23,24}.
- La durée optimale du traitement par l'acide zolédronique et le dénosumab chez les hommes atteints de CPRC avec métastases osseuses reste à établir. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire semble lié à la durée du traitement ciblant les os; par conséquent, il faut faire preuve de prudence dans l'emploi de ces agents sur une période dépassant 2 ans²⁸.
- Le dénosumab et l'acide zolédronique ne sont pas approuvés ni indiqués pour la prévention des métastases osseuses au Canada.

IV. Autres traitements de soins palliatifs

- Corticothérapie par voie générale

•La corticothérapie par prednisone ou dexaméthasone à faibles doses peut également apporter des améliorations dans les taux d'APS et/ou les résultats des soins palliatifs chez jusqu'à 30 % des patients présentant ou non des symptômes. Les stéroïdes peuvent aussi produire un effet anticancéreux chez les patients atteints de cancer de la prostate (niveau 3, grade C)

Radiothérapie palliative

Les métastases osseuses qui accompagnent un cancer de la prostate sont souvent radiosensibles, et la plupart des hommes connaîtront un soulagement partiel ou complet de la douleur avec une radiothérapie externe dirigée vers une lésion précise. Des études ont montré qu'une fraction unique de radiothérapie palliative standard est aussi efficace que 5 fractions ou plus en tant que soins palliatifs. Cela dit, la majorité des patients auront besoin d'un nouveau traitement pour les douleurs récidivantes avec une radiothérapie à fraction unique (niveau 2, grade B). La radiothérapie stéréotaxique du corps entier est une forme plus précise et peut-être plus efficace de soins palliatifs administrée en 5 séances ou moins et peut également être envisagée (niveau 3, grade C).

•Le traitement par radionucléides, sous forme de traitement par voie générale par strontium 89, peut être utile pour le soulagement des symptômes du CPRC chez des patients soigneusement choisis en présence de nombreux sièges de lésions squelettiques. Les risques associés incluent une myélosuppression grave de longue durée et une dépendance aux transfusions. Le strontium 89 peut être associé à une survie globale réduite en comparaison avec la radiothérapie externe^{31,32}.

•La compression maligne de la moelle épinière est une urgence oncologique qui nécessite un diagnostic immédiat par IRM dès qu'on en soupçonne la présence. Les options de traitement sont une intervention chirurgicale de réduction tumorale avec radiothérapie, une vertébroectomie avec stabilisation et radiothérapie, ou une radiothérapie associée à la prise de stéroïdes (niveau 1, grade A)³³.

Bref•BDes percées dans le traitement du CPRC ont amélioré la survie et la qualité de vie, mais la majorité des patients, sinon tous les patients, finissent par décéder des suites de la maladie, et de meilleurs traitements sont donc nécessaires. Plusieurs nouveaux agents font l'objet d'études à tous les stades de CPRC, et on devrait assister à l'arrivée de nouvelles options dans un avenir rapproché^{9,25-27,34-36}. Comme le CPRC demeure une maladie incurable et mortelle au final, il demeure essentiel d'inscrire les patients à des essais cliniques.

*Partie Viii :
Conclusion*

A travers notre revue et analyse de la littérature , nous avons constaté qu' au cours du 3^{eme} millinaire . L' Avènement d' une hormonothérapie de 2^{eme} ligne . La maitrise de chimiothérapie ont augmenté , la médiane de survie des maladies hormono-réfractaire de 16 mois à 38 mois . La gestion(prévention et traitement) des événements osseuses et leur prise en charge par des thérapies ciblés a amélioré la qualité de vie . De nouvelles molécules sont en cours d'essais pour optimiser d'avantage la survie de ce genre de maladie arrivée à cette etape qui était au é^{eme} millinaire une sorte d'impasse thérapeutique.



RESUME

Titre : Les nouveautés thérapeutique du cancer de la prostate hormono-réfractaire: état de l'art

Auteur : ATTABI SOUKAINA

Mots clés : Cancer de prostate_ nouveautés thérapeutique – hormono-réfractaire.

Objectif : élucider les nouveautés de l'arsenal thérapeutique du cancer de la prostate hormono-réfractaire.

Matériel et méthodes : Nous nous sommes inspirés pour établir le travail d'une étude bibliographique sur les sites suivantes (uro-France _ pub Med et science directe).

Nous avons utilisé tous les mots clés de l'intitulé de la thèse ainsi que les guideline (AFU-EAU -NCCN).

Nous avons recueillir plus de 1000 articles

Résultats : Nous avons éliminé les papiers ou il ya un billet méthodologiques.

Nous avons retenu les articles pertinents qui font le socle des articles des sociétés savantes uro-oncologique pour établir la liste de nos références.

Conclusion : A travers notre revue et analyse de la littérature, nous avons constaté qu'au cours du 3^{ème} millénaire. L'Avènement d'une hormonothérapie de 2^{ème} ligne. La maîtrise de chimiothérapie ont augmenté, la médiane de survie des maladies hormono-réfractaire de 16 mois à 38 mois. La gestion (prévention et traitement) des événements osseuses et leur prise en charge par des thérapies ciblés a amélioré la qualité de vie . De nouvelles molécules sont en cours d'essais pour optimiser d'avantage la survie de ce genre de maladie arrivée à cette étape qui était au 2^{ème} millénaire une sorte d'impasse thérapeutique.

ABSTRACT

Title: The novelties of hormone-refractory prostate cancer: state of the art

Author: Soukaina Attabi

Key words: the therapeutic novelties hormono-refractory prostate cancer

Purpose: to elucidate novelties in the therapeutic arsenal of hormone-refractory prostate cancer.

Material and methods: We were inspired to establish the work of a bibliographic study on the following sites (uro-france _ pub med and direct science).

We use all the keywords of the title of the thesis as well as the guideline (AFU-EAU -NCCN).

We have collected more than 1000 items

Results: We have eliminated papers or there is a methodological ticket.

We have selected the relevant articles that form the basis of the articles of learned uro-oncological societies to establish the list of our references.

Conclusion: Through our review and analysis of the literature, we found that during the 3rd millinaire. The advent of a 2nd line hormone therapy. The mastery of chemotherapy increased the median survival of hormone-refractory disease from 16 months to 38 months. The management (prevention and treatment) of bone events and their management by targeted therapies has improved the quality of life. New molecules are being tested to further optimize the survival of this kind of disease that has reached this stage which was at the 2nd millennium a kind of therapeutic impasse.

ملخص

العنوان : المستجبات العلاجية لسرطان البروستاتا هرمون حراري : حالة من الفن .

الكاتب : سكينه العتابي

الكلمات الرئيسية : المستجبات العلاجية - سرطان البروستات - هرمون حراري.

الهدف : توضيح مستجبات الترسانة العلاجية لسرطان البروستات هرمون حراري.

المواد والأساليب : القيام بعمل دراسة ببيوغرافية على المواقع الرئيسية Uro France – Pub Med Science Direct – مع استخدام جميع الكلمات الرئيسية من عنوان الأطروحة وكذلك Guidelines (Afu- EAU- NCCN)

النتيجة : لقد جمعنا أكثر من ألف مقال وقمنا بإلغاء المقالات ذات التذكرة المنهجية.

لقد اخترنا المواد ذات الصلة التي تشكل أساس لمواد علم أورام المسالك البولية لوضع قائمة لمراجعنا. خلاصة: من خلال الاستعراض والتحليل الأدبي السابقين، وجدنا أنه خلال الألفية الثالثة، ظهر العلاج الهرموني من الجيل الثاني. وأيضا التمكن من العلاج الكيميائي إلى زيادة متوسط البقاء على قيد الحياة بالنسبة لمرضى سرطان البروستات الهرمون الحراري من 16 شهر إلى 38 شهر. إن حسن تدبير مشاكل العظام (بالوقاية والعلاج) والتكفل بها عن طريق العلاجات المستهدفة قد أدى إلى تحسين نوعية الحياة. ويجرى اختبار جزيئات جديدة لزيادة تحسين بقاء هذا النوع من الأمراض التي وصلت إلى هذه المرحلة التي كانت في الألفية الثانية نوع من المأزق العلاجي.



- [1] **Atlas d'anatomie humaine** de Franck Netter (2^{ème} édition)
- [2] **Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Lieber MM, Oesterling JE, Panser L, et al.** Urinary symptom and quality of life questions indicative of obstructive benign prostatic hyperplasia. Results of a pilot study. *Urology* 1991 Suppl;38:20- 6.
- [3] **EMC d'urologie** 2014
- [4] **McNeal JE.** The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *Urol* 1972;107:1008- 16.
- [5] **McNeal JE.** Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619- 33.
- [6] **Lowsley OS.** The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915;62:716- 37.
- [7] **McNeal JE, Bostwick DG.** Anatomy of the prostatic urethra. *JAMA* 1984;251:890- 1
- [8] **Boucher A ; cuilleret J :** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle.Villeurbanne : Simep, 1983.
- [11] **FRANK H. NETTER, M.D :** Pelvis et Périnée .*Atlas d'anatomie humaine, deuxième édition, éditions maloine, novartis, 1997*
- [12] **GIL VERNET S :** innervation de la vessie urinaire et de l'urètre postérieur. *Arch. Anat. Pathol.*, 2004, 12, 119-125.
- [13] **François Richard , Henry Botto .** Cancer de la prostate. *EMC - Urologie* 2013:1-0[Article 18-560-A-10].
- [14] **A nauld villers ,Marian Devonec .** Anatomie de la prostate. *EMC Urologie* 1993:1-0 [Article 18-500-A-10].

- [15] **McNeal JE.** Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res 1984;145:27- 53.
- [16] **16 .McNeal JE.** The anatomic heterogeneity of the prostate. Prog?Clin Biol Res 1980;37:149- 60.
- [17] **Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al.** Avalidated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. J Urol 2011 Mar;165(3):857-63.
- [18] **Alfa M.A ,Janane.A.** Concordance entre le score de Gleason biopsique et le score de Gleason de la pièce de prostatectomie .Année 2014
- [19] **Globocan 2018 .**Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. <http://globocan.iarc.fr/>
- [20] **Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL , Bunker CH , Cheng I , Cooney K , Eeles R , Fernandez P ,Giri VN.** Global patterns of prostate cancer incidence, Aggressiveness, and Mortality in men of African descent. Epub 2017 Feb 13. [21] Evans HS, Moller H. Recent trends in prostate cancer : incidence and mortality in Southeast England. Eur Urol 2013 ; 43 : 337-41
- [22] **Khouaja K, Ben Sorba N, Bouslama A, Youssef A, Taher Mosbah A.** Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans un centre de la Tunisie. Prog Urol 2005 ; 15 : 255-9.

- [23] **A. Ammani, A. Janane, J. Chafiki, J. Sossa, Y. El Harrech, K. Moufid, M. Ghadouane, A. Ameer, M. ABBAR** Service d'Urologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc , J Maroc Urol 2007 ; 5 : 11-14
- [24] **Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.** Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2017;37(suppl8):S4- S66.
- [25] **Quinn M, Babb P.** Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int 2002;90:162-73.
- [26] **Wingo PA, Tong T, Bolden S.** Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1995;45:8-30 1995.
- [27] **Sellami A, Boudawara T, Hsairi M, Jlidi R , Ashour N .** Incidence des cancers dans le gouvernement de Sfax 2000-2017 édition 2017. 145
- [28] **Ibrahim A.S, Mikail N.H , Khaled H, Baraka H , Abdeen M, Bishara A, Abdelwahed S, Abdelateef A.** Cancer profile in Aswan, Egypt, Methodology and Results chart book 2008. Editio2010.
- [29] **Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al.** Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. Prog Urol 2016;20:Abstract 98.
- [30] **Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT.** Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2038-44.
- [31] **Boyle P, Severi G, Giles GG.** The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2013;30:209-17.

- [32] **Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H.** Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 2017;89:1881-6.
- [33] **Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H.** Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 2009;59:2115-20.
- [34] **Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE.** Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2008; 9:5537.
- [35] **Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC.** A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2016;94:391-8.
- [36] **Miller EC, Giovannucci E, Erdman Jr JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK.** Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2012;29:83-93.
- [37] **Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR.** Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002;29:67- 70.
- [38] **Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F.** Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeenyear follow-up of the prospective basel study. *Prostate* 2009;38:189-98.

- [39] **Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttune JK, Hartman AM, et al.** Prostate cancer and supplementation with alphatocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;90:440-6.
- [40] **Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al.** Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en oncurologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2016;20:S217-51. 147
- [41] Site internet du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>
- [42] **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.
- [43] **Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, Evans CL et al.** A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:695863.
- [44] **Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al.** Proenzyme prostate-specific antigen for prostate cancer detection: a National Cancer Institute early detection research network validation study. *J Urol* 2018;180:539-43.
- [45] **Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al.** Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate-specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2016;188:1726-31.

- [46] **Auprich M, Augustin H, Budaüs L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al.** A comparative performance analysis of total prostate- speciÀ c antigen, percentage free prostate- speciÀ c antigen, prostate- speciÀ c antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the À rst, second and third repeat 148 **prostate biopsy. BJU Int 2016;109:1627-35.**
- [47] **Source : B. Djavan.** *Biopsie prostatique : techniques et indications. EMC - Techniques chirurgicales Urologie 2010 : 1-16 [Article 41-265]*
- [48] **Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD :** Saturation technique does not improve cancer détection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol 2008; 179: 1764-50.
- [50] **Tombal B, De Visccher L, Lorge F :** Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. BJU Int 2009; 84: 1015-20.
- [51] **Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cusserot O;** Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. Encycl méd-chirurgicale . 18-560-A-12 (2004).
- [52] **Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE,Freiha FS, Redwine E.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. NEJM. 2017; 317: 919-16.
- [53] **Younes P, Descazead A.** Apport de l'imagerie avant pendant et après la prostatectomie. Annales d'urologie 2017 ; 41 : 59-63.

- [54] **Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al.** Radiotherapy and short- term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.
- [55] **Haute Autorité de Santé.** Détection précoce du cancer de la prostate. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
- [56] Institut national du cancer. La classification des cancers de la prostate [En ligne] 2010.
- [57] **American Joint** Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2016;525:34.
- [58] **Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.** PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow- up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:12532.
- [59] **Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.** ERSPC Investigators. Prostate- cancer mortality at 11 years followup. *N Engl J Med* 2016;366:981-90.
- [60] **Moyer VA.** Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34
- [61] **Haute Autorité de Santé.** Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque. Questions/Réponses

4avril 2016; Available from www.hassante.fr/portail/jcms/c_1238094/depistage-du-cancer-dela-prostate-pardosage-du-psa-interet-non-demontre-chez-leshommes-presentant-desfacteurs-de-risque

; [www.urofrance.org/À leadadmin/medias/ 150afu/communiqués/2012-03-15 cancer- prostate.pdf](http://www.urofrance.org/À%20leadadmin/medias/150afu/communiqués/2012-03-15%20cancer-prostate.pdf)

- [62] **Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al.** Early détection of prostate cancer : European Urology Association of Urology recommendation. Eur Urol 2016;64:347-54.
- [63] **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate- speciÀ c antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol 2016;27:398-403
- [64] **Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al.** Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG- 7/SFUO- 3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009;373:301-8.
- [65] **Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Actas Urol Esp. 2011; 35:501-14.

- [66] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy.** Eur Urol. 2016; 49:1019-26. [68] **Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC.** Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004; 172:1840-4.
- [69] **Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al.** Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol. 2014; 55:1251-65.
- [70] **Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S.** Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol. 2017; 52:29-37.
- [71] **Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al.** Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology. 2017; 69:147-51.
- [72] **Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.** Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol. 1999 May;17(5):1499-507.
- [73] **Thomson IMJr, Tangen CM, Paradeto J, Lucia MS, Miller G, troyer D et l.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2016 Nov 15;296(19): 2329-35.

- [74] **Jhaveri FM, Klein EA.** How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol.* 2015 Aug;17(3):130-4.
- [75] **Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 296:2329-35.
- [76] **Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al.** European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22 911). *Lancet.* 2015; 366:572-8.
- [77] **Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al.** Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol.* 2018; 27:2924-30.
- [78] **Lattouf JB, Saad F.** Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol.* 2003; 43:333-6.
- [79] **Soulie M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al.** Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Recommandations 2017 en onco-urologie. *Cancer de la prostate. Prog Urol.* 2017; 17:1157-230.

- [80] **Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA.** Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol.* 2017; 51:1175-84.
- [81] **Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R.** Implications of the International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Apr;136(4):426-34.
- [82] **McNeal JE.** Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 2008;49:347- 57.
- [83] **Salomon L, Azria D, Bastide C, et al.** Recommandations en oncurologie 2010 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;4:S217-52.
- [84] **Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR.** Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2013; 169:157-63
- [85] **Bott SR.** Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate cancer prostatic Dis* 204;7:211-6
- [86] **Soulié M, Coloby P, Irani J, Lebreton T, Patard J-J, Pfister C, et al.** [CCAFU Recommendations 2016: Diagnosis, treatment, follow up of urological cancers]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol.* 2013 Nov;23 Suppl 2:S51-54.
- [87] **Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al.** Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 2014;271:368-74

- [88] **Van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, et al.** Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer*. 2016; 116:1281-90.
- [89] **Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, et al.** Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 97:1248-53.
- [91] **Ploussard G, Azancot V, Nicolaiew N, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, Vordos D, et al.** The effect of prostate specific antigen screening during the last decade: development of clinicopathological variables independently of the biopsy core number. *BJU Int*. 2016; 106(9): 1293-1297
- [92] **Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, et al.** The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol*. 2017; 60(2) : 291-303.
- [93] **Ballentine Carter.H** .Management of low (favourable)-risk prostate cancer. *BJU Int* 2017; 108(11): 1684-1695.
- [94] **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al.** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2014; 350:2239-46.
- [95] **Bill -Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al** : Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 364:1708
- [96] **Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al.** Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347:790-796

- [97] **Wong YN ,Mitra N, Hudes G,Localio R , SchwartzJS ,Wan F Montagnet C et al.**Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men.JAMA.2006;296(22):2683-2693.
- [98] **McVey GP, McPhail S, Fowler S, McIntosh G, Gillatt D, Parker CC.** Initial management of low risk localized prostate cancer in the UK: analysis of the British Association of Urological Surgeons Cancer Registry. BJU Int. 2016; 106:1161-4.
- [99] **Barbash GI, Glied SA.** New technology and health care costs - the case of robot-assisted surgery.N Engl J Med. 2016; 363:701-4.
- [100] **Makarov DV, Yu JB, Desai RA, Penson DF, Gross CP.** The association between diffusion of the surgical robot and radical prostatectomy rates. Med Care. 2017; 49:333-9.
- [101] **Fang Sun, MD, PhD, Olu Oyesanmi, MD, MPH,** Joann Fontanarosa, PhD, James Reston. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer . Update of a 2018 Systematic Review Comparative Effectiveness Reviews.
- [102] **Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR.** Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2016; 28:1117-23.
- [103] **Walsh PC.** Whitmore Lecture: radical prostatectomy - where we were and where we are going. Urol Oncol 2016. 2008; 27:246-50.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 58

سنة: 2018

المستجدات العلاجية لسرطان البروستات

خير مستجيب للمرمونات :

مستجدات الميدان

أطروحة:

..... قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيدة : سكيمة العتابي

المزودة في 27 أبريل 1989 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: المستجدات العلاجية - سرطان البروستات - هرمون حراري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في طب المسالك البولية

السيدة: نجاة لمعلمي

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: حسن سفات

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: الطيب كبداني

أستاذ في علم الأورام

أعضاء