

Année : 2021

Thèse N° : 464

MUTATION BRCA2 ET CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE RESISTANT A LA CASTRATION CHALLENGE THERAPEUTIQUE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: 24 / 12 / 2021

PAR :

Madame : Sofia EL OMRI

Née le 21 Mai 1995 à Rabat

De l'École Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : CPRCm, Mécanismes de résistance à la castration, Mutations BRCA2, Thérapies ciblées, inhibiteurs de PARP

Membres du Jury :

Pr. Yassine Nouini

Professeur en urologie et chef de service
d'Urologie au CHU Ibn Sina à Rabat.

Pr. Ahmed Ameer

Professeur en Urologie et chef de pôle
d'Urologie à l'hôpital militaire à Rabat

Pr. Mohammed Alami

Professeur en Urologie et chef de service
d'Urologie à l'hôpital militaire à Rabat.

Pr. Yassir Sbitti

Professeur en Oncologie à l'hôpital militaire à Rabat.

Pr. Hachem El Sayegh

Professeur en urologie à au CHU Ibn Sina à Rabat

Pr. Oukabli Mohammed

Professeur en anatomie pathologie et chef de service
d'Anatomie pathologique à l'hôpital militaire à Rabat.

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَى
عَالِمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ
الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique**

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

FMPR

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la**

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- **Dir. du Centre**

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de**

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BENRAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies

Enseignant militaire

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
du CHIS
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*
MohammedV

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
razi Salé
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Enseignant militaire

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur**

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-**

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Abulcassis

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Zaid

Pr. EL KHADER Khalid

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Métaboliques

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pr. BENABDELJLIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOACHANE Thami

Pr. BEZZA Ahmed*

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane*

Pr. CHAT Latifa

Pr. EL HIJRI Ahmed

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pr. EL MADHI Tarik

Directeur Hôp. Des Enfants Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed

Enseignant militaire

Neurologie **Doyen de la FMP**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie-**Directeur Hôp. Cheikh**

Urologie

Endocrinologie et Maladies

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said
International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Périphérique **V-D chargé Affaires Académiques et Estudiantines**
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
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. BOULAADAS Malik
Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Enseignant militaire

Pédiatrie **-Directeur Hôp. Univ.**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire et

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire

Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies

Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie

Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
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
Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Al Ayachi Salé
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
disponibilité
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Directeur Hôpital Ibn Sina Marrakech
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq

Enseignant militaire

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et

Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp.**

Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (**mise en**

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie

Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI 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. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Enseignant militaire

Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Hôp.des Spécialités
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Périphérique
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 Lamy
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 *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*

Enseignant militaire

Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur**

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI 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 Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation Pr.
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. IRAQI Hind
métaboliques
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
Doyen à la Pharmacie
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*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *
Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Enseignant militaire

Endocrinologie et maladies

Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-**

Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-

Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV

Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
publique et Hyg.

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation Pr. EL
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et

O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
publique et Hyg.

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé

Enseignant militaire

Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae
Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Maxillo-faciale

Enseignant militaire

Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

**2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie
Chimique	
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé
de la Recherche et de la Coopération	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

**Mise à jour le 09/04/2021 KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines FM**

Enseignant militaire

À

FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

A SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat- Major Général des Forces
Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

À
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE



À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Belkhir ELFAROUK

Inspecteur Général des FAR

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohamed ABBAR

Professeur d'Urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération





À

A Monsieur le Médecin Général de Brigade

El Mehdi ZBIR

Professeur de Cardiologie

Médecin-Chef de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed EL BAAJ

Professeur de Médecine Interne

Médecin-Chef de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect,

Et notre profonde considération





À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelatif BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect,

Et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel

Karim FILALI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'ERSSM

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération





REMERCIEMENTS





A notre maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Yassine Nouini

Professeur en urologie et chef de service d'urologie au CHU Ibn Sina à Rabat.

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.
Votre compétence et vos connaissances ont toujours suscité grande estime.
Veuillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements et de notre profond respect.*

A notre cher maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed Ameer,

Professeur en urologie et chef de pôle d'urologie à l'hôpital militaire à Rabat

*J'ai eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter pleinement de vos
connaissances et votre enseignement de qualité ainsi que de votre sagesse.
Merci pour vos précieux conseils, pour votre soutien indéfectible et pour vos efforts
inlassables.
Je vous prie, cher maître, d'agréer l'expression de ma profonde gratitude et ma haute
considération.
Veuillez accepter cher maître, mes sincères remerciements.*





A notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur Mohammed Alami

*Professeur en urologie et chef de service d'urologie à l'hôpital militaire à
Rabat.*

C'est un immense plaisir de voir siéger parmi le jury de notre thèse un prestigieux professeur dont le savoir, la compétence et la sagesse m'ont toujours impressionné au cours de mon passage dans votre service.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur Hachem El Sayegh,

Professeur en urologie à au CHU Ibn Sina à Rabat

C'est un grand honneur que vous m'avez accordé en acceptant de juger notre travail. Je profite de cette occasion pour vous remercier pour votre gentillesse et votre enseignement de qualité.

Veillez me permettre de vous exprimer, cher maître, ma profonde gratitude.





A notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur Yassir Sbitti,

Professeur en oncologie à l'hôpital militaire à Rabat.

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

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires. Nous vous prions de croire en l'expression de notre grande reconnaissance et profonde estime.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur Ouqabli Mohammed,

Professeur en anatomie pathologie et chef de service d'anatomie pathologique à l'hôpital militaire à Rabat.

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Que ce travail soit pour nous une occasion pour vous exprimer notre gratitude et notre admiration.

Je vous prie, cher maître, d'accepter l'expression de ma reconnaissance et hautes considérations.



*Liste des
Abréviations*



LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN	Acide désoxyribose
ADP	adénosine diphosphate
ADT	Androgen Deprivation therapy
ARN	Acide ribonucléique
ATM	ataxia telangiectasia mutated gene
AUA	American Urological Association
BARD1	BRCA1 associated RING Domain 1
BCL-2	B-cell lymphoma 2
BRCA	BReast Cancer gene
BRIP	BRCA Interacting Protein
CAP	cancer de la prostate
CDK	Cyclin Dependent Kinase
CHEK	Checkpoint Kinase
CPRCM	Cancer de prostate métastatique résistant à la castration
CSS	Cancer-specific Survival
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
CYP17	Cytochrome p450 17a1
DBD	DNA binding domain
DHEA	Déhydroépiandrostérone

DHT	dihydrotestostérone
HRD	Homologous recombination deficiency
EAU	Europeen association of urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal growth factor
EP	Embolie pulmonaire
FANCL	Fanconi anemia, complementation group L
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
GTP	Guanosine Triphosphate
HMG	Hépatomégalie
HMSH	human Mut-S-Homologon
HPMS1	human postmeiotic segregation1
HRR	Homologous recombination related
ISUP	International society of urological pathology
LAL	Leucémie aigue lymphoblastique
LH-RH	Luteinizing hormone releasing hormone
LMC	Leucémie myéloide chronique
MATE-1, MATE-K	Multidrug And Toxin Extrusion
NAD+	nicotinamide adenine dinucleotide

NHEJ	nonhomologous end joining
NLS	Nuclear localization sequence
OMI	œdème des membres inférieurs
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PARP	poly (ADP-ribose) polymérase
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression Free Survival
PSA	Prostate Specific Antigen
PSMA	Prostate specific membrane antigen
PPP2R2A	Protein Phosphatase 2 Regulatory subunit B alpha
RA	Récepteur aux androgènes
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa b ligand
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
SHBG	Sex hormone binding globulin
SSB	single-strand binding
VUS	Variant of unknown significance



*La liste des
Illustrations*



Liste des figures

Figure 1 : Une coupe sagittale du périnée et du bassin	5
Figure 2 : Configuration externe de la prostate	6
Figure 3 : Configuration externe de la prostate	7
Figure 4 : Les zones anatomiques de la prostate selon MC NEAL	9
Figure 5 : Rapports extrinsèques de la glande prostatique	10
Figure 6 : Coupe Frontale de la glande prostatique.....	11
Figure 7 : Coupe horizontale de la glande prostatique	12
Figure 8 : Vue latérale d'une prostate en coupe sagittale paramédiane gauche	14
Figure 9 : Vue antérieure d'une glande prostatique en coupe frontale	14
Figure 10 : Epithélium glandulaire de la glande prostatique.....	16
Figure 11 : Axe de contrôle de la sécrétion testiculaire de la testostérone.....	18
Figure 12 : Aromatisation de la testostérone en estradiol	19
Figure 13 : Structure moléculaire du gène codant pour la protéine du RA (Koochekpour, 2010).....	20
Figure 14 : Nouveaux cas de cancer recensés dans le monde en 2018	22
Figure 15 : Incidence du cancer de la prostate dans le monde (Globocan 2018).....	23
Figure 16 : Incidence des cancers de l'homme au Maroc (Globocan 2018).....	24
Figure 17 : Technique de réalisation de la biopsie prostatique	32
Figure 18 : IRM prostatique en séquence t2 mettant en évidence une tumeur prostatique classée t3a en coupe axiale.....	34
Figure 19 : scintigraphie osseuse d'un patient atteint d'un ADK de prostate montrant une hyperfixation solitaire de l3 (signe de mickey mouse)	35
Figure 20 : TEP-choline en vue frontale, a: présence de deux ADP hypermétaboliques; b: AP iliaque interne droite et distale; c: ADP droite para-rectale	36
Figure 21 : Approche thérapeutique actuelle et leurs associations.....	44
Figure 22 : Etapes du cycle cellulaire.....	45
Figure 23 : Rôle des CDK dans la régulation du cycle cellulaire.....	49
Figure 24 : Etapes de la carcinogenèse.....	51
Figure 25 : Etapes de la prolifération cellulaire	54
Figure 26 : Etapes de l'intégration virale.....	57
Figure 27 : Théorie adaptative et clonale d'évolution vers l'hormonorésistance ⁵³	62
Figure 28 : Schéma des mécanismes de résistance à l'apoptose induite par le blocage androgénique..	65
Figure 29 : Résumé des mécanismes moléculaires d'évolution vers l'hormonorésistance	66
Figure 30 : Localisation des gènes BRCA1 et BRCA2.....	68
Figure 31 : Ensemble des domaines du gène BRCA273.....	69
Figure 32 : Rôles du gène BRCA2 dans la stabilité du génome BRCA2 fonctionne dans le maintien de la stabilité du génome.....	74
Figure 33 : Rôle de BRCA2 pendant la réparation des DSB, la réparation des ICL et la stabilisation des fourches de réplication bloquées.....	75
Figure 34 : survie spécifique (%) en fonction du statut mutationnel de BRCA2 :.....	78
Figure 35 : Survie Globale chez les patients atteints de cancers de la prostate (non porteurs et porteurs de mutations BRCA1/2).....	80

Figure 36 : Diagramme illustrant l'évolution du CSS (cause-specific survival) du cancer de la prostate chez les non porteurs et les porteurs de mutations BRCA1/2 (J Clin Oncol 31:1748-1757. © 2013 by American Society of Clinical Oncolog)	81
Figure 37 : diagrammes illustrant l'importance relative de chaque facteur de pronostic (hazard ratio [HR])	82
Figure 38 : estimations de la survie de 21 porteurs de la mutation BRCA2	83
Figure 39 : Chronologie d'approbation des nouvelles thérapies.....	86
Figure 40 : Fonctionnement du Sipuleucel-T	92
Figure 41 : Léthalité synthétique.....	94
Figure 42 : Étude TOPARP-A : descriptif des altérations génomiques dans les voies de réparation de l'ADN.....	97
Figure 43 : Etude de phase II TOPARP-A évaluant l'Olaparib dans le traitement du CPRCm (Mateo J et al., NEJM 2015;373:1697-708).....	98
Figure 44 : Profil de l'étude TOPARP-B150.....	99
Figure 45 : Réponse Globale Combinée des participants à l'essai TOPARP-B150	100
Figure 46 : Résultats de l'étude PROfound selon le critère principal c'est à dire la survie sans progression radiologique (SSPr) (ESMO 2019 – D'après Hussain M et al., abstr. LBA12_PR, actualisé).....	102
Figure 47 : Résultats de l'étude PROfound selon le taux de réponse objective (ESMO 2019 – D'après Hussain M et al., abstr. LBA12_PR, actualisé).....	103
Figure 48 : Résultats de l'étude PROfound selon l'anomalie génétique (ESMO 2019 – D'après Hussain M et al., abstr. LBA12_PR, actualisé).....	103
Figure 49 : Matériels et méthodes de l'étude TRITON2	105
Figure 50 : Réponse chez les patients avec CPRCm et altérations des gènes de réparation de l'ADN (étude GALAHAD).....	107

Liste des tableaux

Tableau 1 : Incidence du cancer de la prostate dans les pays de l'Afrique du Nord (Etude Globoca 2018).....	24
Tableau 2 : Les groupes pronostiques selon la classification ISUP 2016	37
Tableau 3 : Classification d'Amico	39
Tableau 4 : Le tableau ci-dessous présente les différentes possibilités de traitement en fonction de l'étendue de la tumeur :	43
Tableau 5 : Les différents complexes cycline/CDK chez l'homme (Brenner et al., 2014).....	48
Tableau 6 : Classification des variants de séquences génomiques	72
Tableau 7 : la fréquence des mutations BRCA2 chez les patients atteints de cancer de la prostate (Saudi Med J 2020; Vol. 41 (1): 9-17 doi: 10.15537/smj.2020.1.24759)	77
Tableau 8 : Résultats de l'étude islandaise de Tryggvadottir et al.....	78
Tableau 9 : Résultats de l'étude anglaise de Castro et al (Castro and al, JCO, 2013 mai; 31(14) : 1748-1757).....	79
Tableau 10 : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la PARP actuels (Adashek, J. J., Jain, R. K., & Zhang, J. (2019).	95
Tableau 11 : Résultats de l'essai clinique phase II TOPARP-A.....	98



Sommaire



Introduction	1
Généralités	4
A. Anatomie de la prostate	5
I. Anatomie descriptive	6
1. Configuration Externe	6
2. Configuration Interne	8
II. Anatomie Zonale	8
III. Rapports	9
a. Rapports extrinsèques	9
1.1. Les rapports intrinsèques	10
IV. Vascularisation, Innervation et Drainage lymphatique	13
1. Vascularisation artérielle	13
2. Vascularisation veineuse	13
3. Drainage lymphatique	13
4. Innervation	13
B. Histologie de la prostate.....	15
C. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	17
1. Fonctions de la glande prostatique	17
2. Physiologie moléculaire de la glande prostatique	17
a. Androgènes	17
b. Estrogènes.....	19
3. Les récepteurs aux androgènes :.....	19
4. Homéostasie prostatique.....	20
D. Cancer de la prostate	21
I. Epidémiologie	21
1. Incidence	21
a. A l'échelle mondiale	21
b. Au Maroc	23
2. Mortalité.....	25
3. Facteurs de risque.....	26
a. L'âge	26
b. Facteurs familiaux et hérédité ²⁹	26
c. Origine ethnique et géographique	27
d. Facteurs hormonaux et facteurs de croissance	27
e. Facteurs environnementaux.....	28
3.1.1. Aliments à risque	28
3.1.2. Aliments protecteurs.....	28
II. Diagnostic précoce du cancer de la prostate	29
III. Diagnostic du cancer de la prostate	29
1. Etude Clinique.....	29
a. Circonstances de découverte	29
1.1. Examen clinique.....	30
2. Etude Paraclinique.....	30

a. -Biologie= Marqueurs prostatiques	30
2.1. Histologie= Biopsie prostatique	32
2.2. Imagerie :	33
i. Echographie :	33
ii. Bilan d'extension :	33
3. Classification	37
a. Score de Gleason ⁴⁰ :	37
3.1. Classification TNM	37
i. Clinique ⁴⁰ :	37
3.1.1. Pathologique ⁴⁰ :	39
3.2. Score d'AMICO	39
IV. Histoire naturelle du cancer de la prostate et modalités d'extension.....	40
V. Traitement du cancer de la prostate	42
1. Le choix du traitement.....	42
2. Les traitements en fonction de l'étendue de la tumeur 68	42
E. Oncogénèse.....	45
I. Rappel sur le cycle cellulaire.....	45
1. Etapes du cycle cellulaire ¹³²	45
2. Régulation du cycle cellulaire	46
II. Principes de l'oncogénèse	49
1. Etapes de l'oncogénèse	50
a. Initiation.....	50
b. Promotion	50
c. Progression	50
2. Facteurs cancérogènes.....	52
3. Bases moléculaires de la carcinogénèse :	54
a. Les gènes impliqués	54
i. Les proto-oncogènes et les oncogènes :	54
ii. Les gènes suppresseurs de tumeurs.....	55
iii. Les gènes régulateurs de l'apoptose.....	56
iv. Les gènes de la stabilité de l'ADN.....	56
3.1. Mécanismes aboutissant à l'altération de ces gènes.....	57
i. Les oncogènes :	57
ii. Gènes suppresseurs de tumeurs.....	58
3.2. Autres mécanismes	59
Biologie et mécanismes de l'hormonorésistance	60
I. Définition clinique.....	61
II. Définition biologique	61
III. Ce que l'hormono-résistance n'est pas	62
I. Mécanismes cellulaires	62
II. Mécanismes moléculaires	63
1. Mécanismes moléculaires impliquant l'activation du RA	63
2. Mécanismes moléculaires court-circuitant la voie du RA	64

Mutation du gène BRCA2 dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.....	67
I. Historique	68
II. Structure	68
III. Fonction	69
IV. Variations de séquence des gènes BRCA2	71
1. Les mutations délétères	71
2. Les variants de significations incertaines	71
3. Les polymorphismes.....	71
4. Classification des variants de séquence en oncogénétique	71
V. Prévalence	72
Traitements du cancer de prostate métastatique résistant à la castration chez les patients ayant une mutation BRCA2.....	85
I. Hormonothérapie de deuxième génération	87
1. Acétate d'Abiratéron.....	87
2. Enzalutamide	88
II. Chimiothérapies	89
1. Chimiothérapies à base de taxanes	89
a. Docétaxel	89
1.1. Cabazitaxel :.....	89
2. Chimiothérapies à base de platine	90
III. Immunothérapie	91
1. Vaccins anticancéreux : Sipuleucel-T	91
2. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	93
I. L'Olaparib.....	96
II. Rucaparib.....	104
III. Niraparib	107
IV. Talazoparib.....	108
V. Comparaison entre les inhibiteurs de la PARP	109
CONCLUSION.....	110
Résumés.....	112
BIBLIOGRAPHIE	116



Introduction



Le cancer de la prostate est une tumeur maligne caractérisée par une croissance incontrôlée des cellules de la glande prostatique.

C'est un véritable enjeu de la santé publique à l'échelle planétaire, le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme, il représente la 5ème cause de mortalité dans le monde¹. Chaque année, 543.000 nouveaux cas sont diagnostiqués à travers le monde selon l'Institut National Français du cancer¹. Cette incidence est en nette augmentation en raison de l'extension du dépistage précoce par le toucher rectal d'une part et le dosage de l'antigène prostatique spécifique d'une autre part².

L'épidémiologie du cancer de la prostate constitue un modèle d'intrication de plusieurs facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux. Plusieurs facteurs géographiques, ethniques, génétiques et alimentaires ont été identifiés comme facteurs favorisant la carcinogenèse de la prostate, sans oublier l'âge qui représente le principal facteur de risque. Il n'existe tout de même pas de facteur environnemental favorisant le caP clairement identifié pour permettre la prévention de sa survenue.

Le cancer de la prostate est un adénocarcinome prenant naissance au niveau des acini qui débute dans la partie périphérique de la glande prostatique. Ses traitements systémiques (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblées) qui complètent ou substituent la prise en charge chirurgicale sont délivrés sur la base d'un ensemble de données (âge, état général, degré d'évolution du cancer...) et en concertation avec le malade.

De nos jours, la prise en charge du cancer de la prostate a été révolutionnée par la mise en route de nouvelles molécules anti-tumorales ainsi que par les études de détermination génétique du cancer de la prostate.

Actuellement, les techniques de biologie moléculaire sont de plus en plus répandues et de nombreuses études démarrées ont permis une meilleure compréhension de l'oncogenèse de la glande prostatique en identifiant des gènes dont les plus importants sont les gènes BRCA.

Le gène BRCA a été le sujet d'actualité, plusieurs recherches se sont intéressées à son étude dans le but d'élucider son rôle dans l'oncogenèse du cancer de la prostate. Toutefois, au Maroc la contribution des altérations des gènes BRCA2 chez les sujets porteurs de cancer de la prostate est inexplorée et peu d'études ont été rapportées dans ce sens.

Méthodes de recherche

L'étude de la littérature qui concerne les mutations BRCA2 et le cancer de la prostate a été effectuée par l'interrogation de la base de données PubMed, Medline, Clinical Key et Google Scholar.

On a retrouvé 38000 articles dont 160 ont été utilisés. Un nombre de modificateurs ont été appliqués aux requêtes : articles de type « review » ou « systematic review ».

La recherche a été réalisée par association des mots clés suivants :

- Cancer de prostate métastatique
- Mécanismes de résistances à la castration
- Cancer de prostate résistant à la castration
- Oncogenèse
- Gène BRCA2
- Mutation des gènes BRCA2
- Inhibiteurs de PARP

Généralités



A. Anatomie de la prostate

La prostate est une glande exocrine faisant partie de l'appareil reproducteur et urinaire de l'homme. Située sur le trajet et la convergence des voies spermatiques, entourant la portion initiale de l'urètre en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne³.

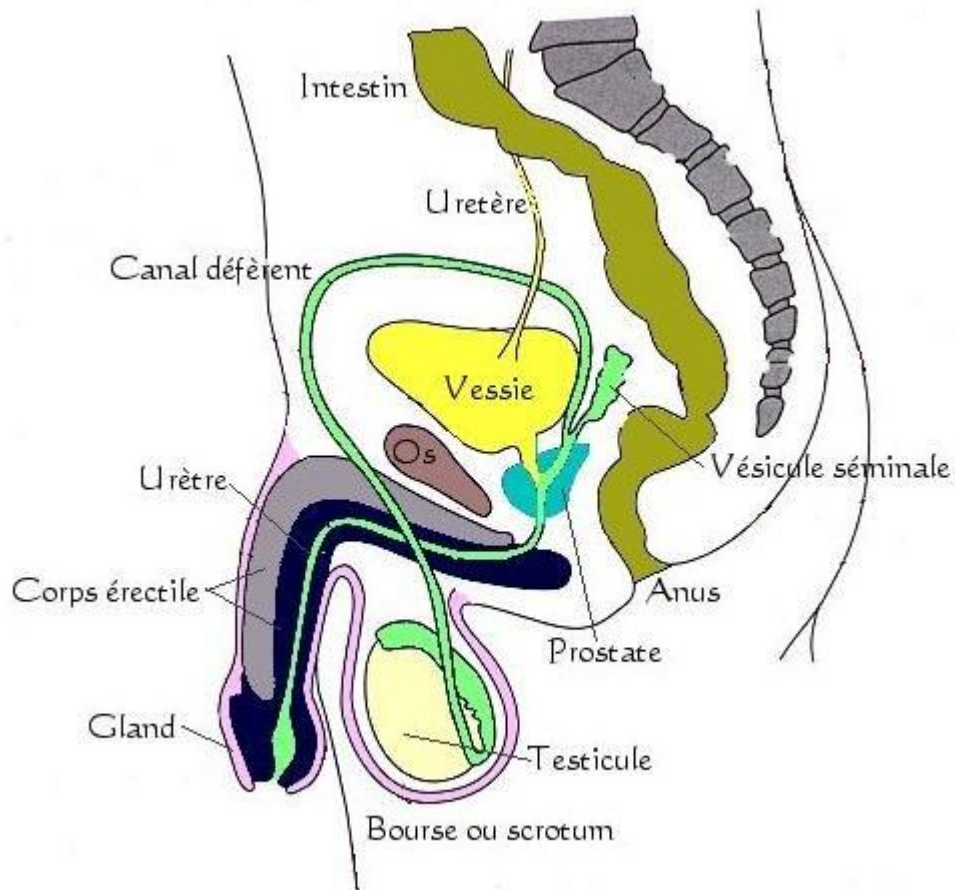


Figure 1 : Une coupe sagittale du périnée et du bassin

(https://www.researchgate.net/figure/Anatomie-de-la-region-pelvienne-chez-lhomme_fig1_265561469)

Elle joue un rôle important dans la miction, la fertilité ainsi que l'éjaculation d'où l'intérêt porté à son étude.

I. Anatomie descriptive

La prostate possède une origine embryologique complexe. Elle se développe, entre la 11^{ème} et la 16^{ème} semaine, à partir d'excroissances pleines de l'épithélium urétral aboutissant ainsi à un système canaliculaire complexe qui rencontre les cellules mésenchymateuses formant cinq groupes (antérieur, postérieur, médian, latéraux droit et gauche) qui sont séparés au début et qui vont fusionner par la suite⁴.

1. Configuration Externe

La prostate est une masse glandulaire et musculaire de consistance assez ferme et de couleur grise blanchâtre. Elle a la forme d'une châtaigne ayant un cône aplati d'avant en arrière, une base supérieure et un sommet inférieur. Chez le jeune homme, elle a la taille d'une noix mesurant 3cm de haut, 4cm de large et 2cm de profondeur. Son poids varie de 20 à 25 grammes⁵. Elle augmente progressivement de taille à partir de la fin de la quarantaine ou le début de la cinquantaine⁴.

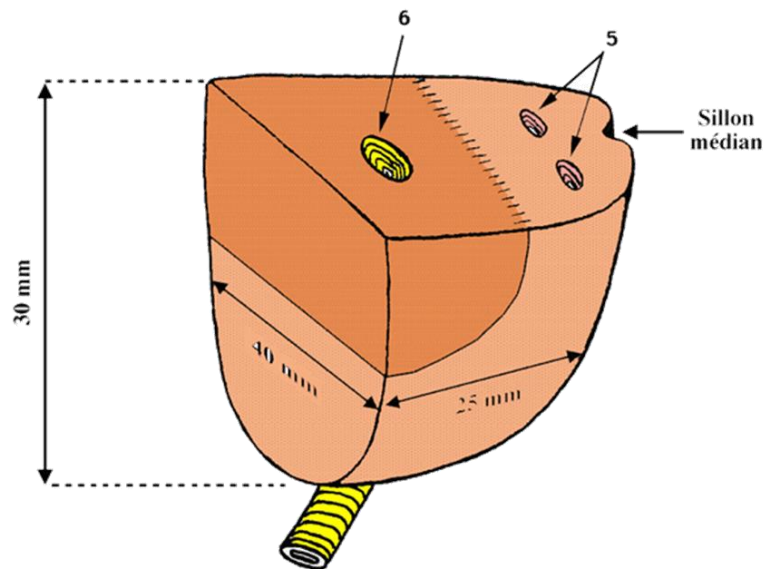


Figure 2 : Configuration externe de la prostate

(<http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGH/Prostate.htm>)

Elle est située à la base de la vessie, traversée par la portion initiale de l'urètre et par les voies spermatiques qui s'y terminent pour former le carrefour uro-génital⁶.

On lui décrit :

- Une face antérieure : verticale
- Une face postérieure : oblique, divisée en 2 lobes par un sillon médian émoussé (qui est normalement palpable au toucher rectal, se trouve effacé en cas d'HBP)
- 2 faces latérales : convexes
- Une base : divisée en 2 versants, antérieur uréthro-vésical et postérieur génital
- Un sommet (ou bec prostatique) : duquel émerge l'urètre

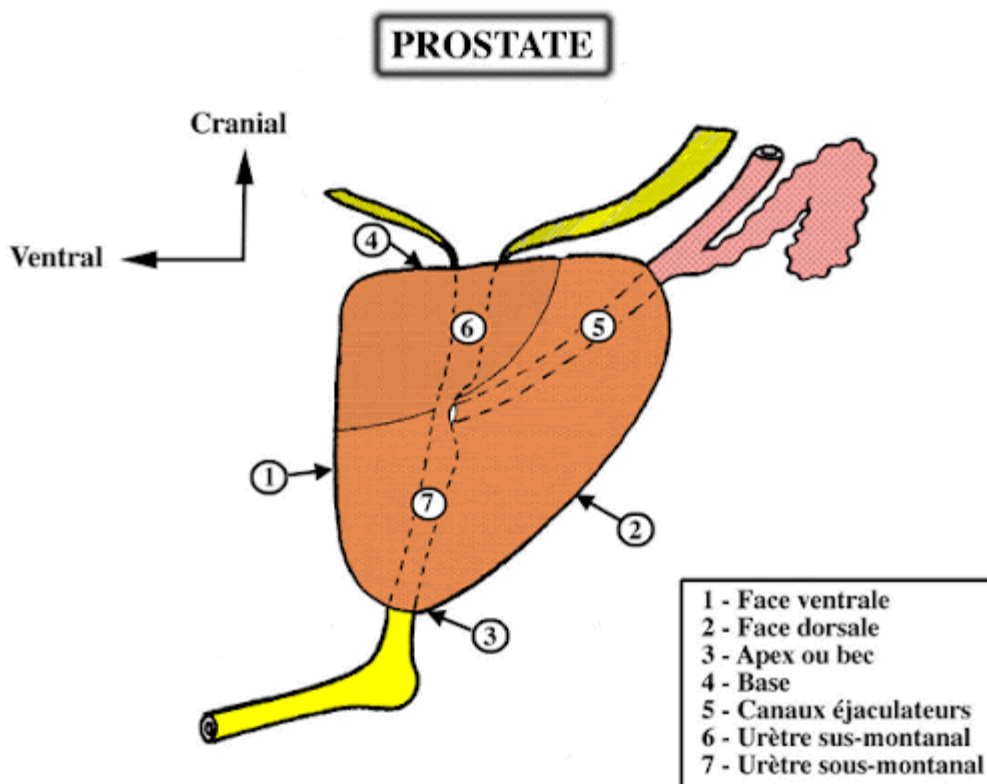


Figure 3 : Configuration externe de la prostate

<http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGH/Prostate.htm>

2. Configuration Interne

L'urètre et les voies spermatiques traversent la prostate permettant de distinguer :

- En avant de l'urètre, une prostate ventrale encore appelée isthme
- Entre l'urètre et au-dessus des conduits éjaculateurs, une prostate crâniale
- Entre de l'urètre et au-dessous des canaux éjaculateurs, une prostate caudale

La prostate crâniale paraît stimulée par les œstrogènes, la portion caudale par les androgènes. L'adénome prostatique se développe au dépens de la prostate crâniale. Le cancer de la prostate se développe à partir de la portion caudale.

II. Anatomie Zonale

La prostate possède une anatomie interne dite zonale très complexe.

A partir de 1912, Lowsley a décrit au niveau de la prostate fœtale cinq lobes : antérieur, postérieur, médian et 2 latéraux.⁷

Actuellement, la description admise est celle de Mc Neal aussi bien morphologique qu'histologique permettant de distinguer trois zones⁸ :

- ✓ Une zone centrale formant la base de la glande et entourant les canaux éjaculateurs. Elle constitue 25% du poids de la glande prostatique. Elle est à l'origine de 10% des cancers prostatiques⁹.
- ✓ Une zone périphérique qui représente 70% de la glande, entourant la majeure partie de la zone centrale et partiellement la partie distale de l'urètre prostatique, constituée d'éléments glandulaires. C'est le siège de 70% des cancers.
- ✓ Une zone de transition constituant une petite zone glandulaire (environ 5% du tissu prostatique restant) qui se situe autour de l'urètre au-dessus du veru montanum. Elle représente le site exclusif de l'hyperplasie prostatique¹⁰. Cette zone est séparée des zones centrales et périphériques par une barrière fibreuse qui représente un « plan de clivage » anatomique permettant l'énucléation chirurgicale de l'HBP et constituant un repère pour la résection endoscopique.
- ✓ Une zone antérieure : désignée comme le stroma fibromusculaire recouvrant la partie antérolatérale de la prostate.

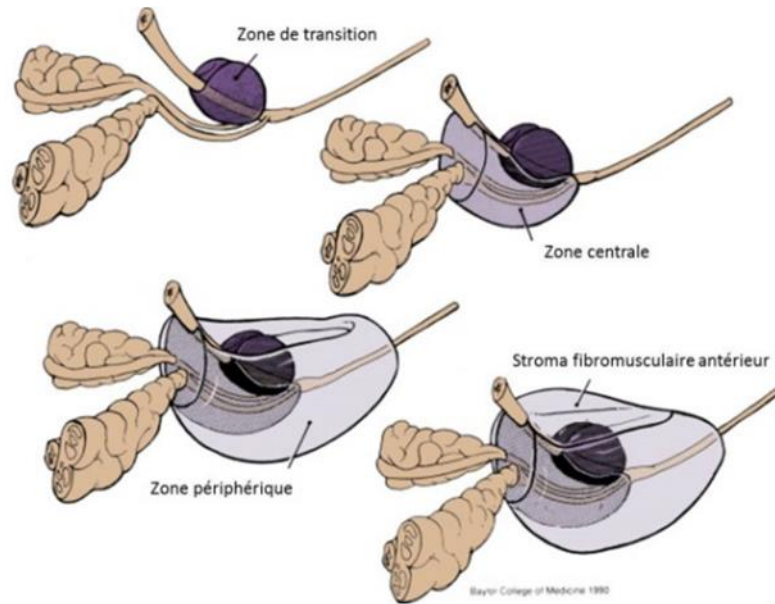


Figure 4 : Les zones anatomiques de la prostate selon MC NEAL

(J. E. McNeal. The zonal anatomy of the prostate. Prostate, vol. 2, no. 1, pages 35–49,1981)

III. Rapports

a. Rapports extrinsèques

La prostate est un organe sous péritonéal qui se situe au niveau de la partie antérieure du pelvis en rapport avec :

- Face antérieure répond à l'espace rétro-pubien, par l'intermédiaire du fascia prostatique antérieur, contenant le plexus de Santorini

- Face postérieure répond au rectum pelvien par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvilliers

- Faces latérales répondent aux pédicules vasculo-nerveux génito-vésicaux, à l'aponévrose pelvienne et aux muscles releveurs de l'anus

- Base : répond au col de la vessie en avant et aux vésicules séminales en arrière

- Sommet : Entouré par le sphincter strié ; répond en avant à la symphyse pubienne, à l'urètre membraneux et au corps spongieux et en arrière au rectum.

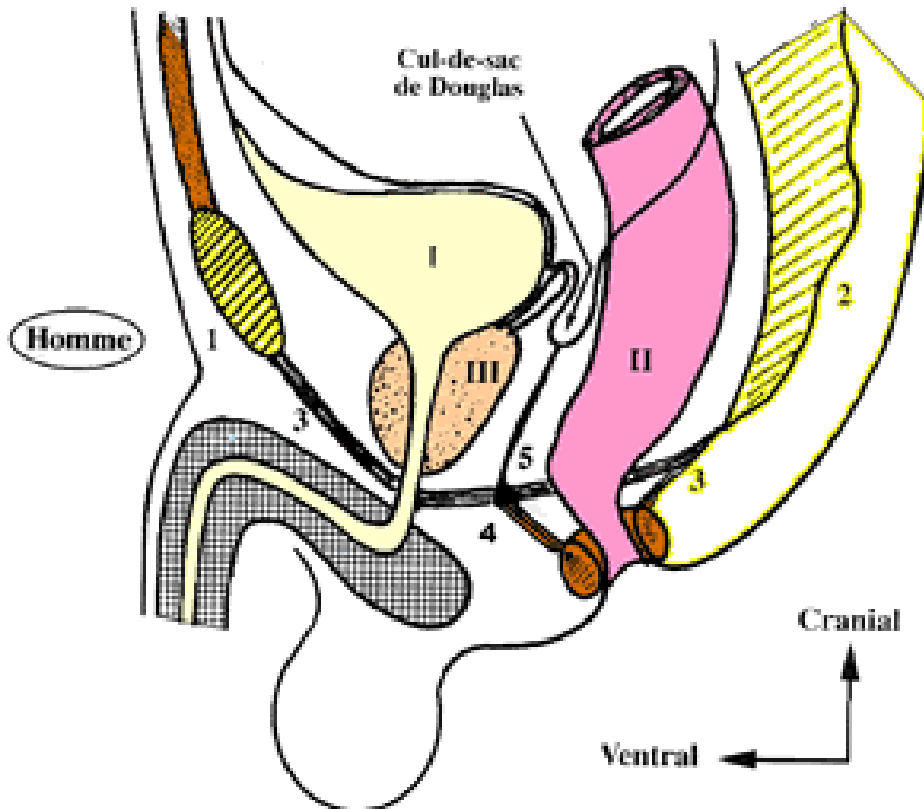


Figure 5 : Rapports extrinsèques de la glande prostatique

(<http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGH/Prostate.htm>)

b. Les rapports intrinsèques

✓ Dans la prostate :

L'urètre prostatique fait suite au col vésical et traverse la prostate de la base au sommet verticalement sous forme de fente concave en arrière, mesurant 25 à 30 mm de longueur et 12 à 15 mm de calibre.

A l'union du 1/3 supérieur et 2/3 inférieur, l'urètre présente une dilatation appelé sinus prostatique.

A sa partie moyenne, il présente une saillie dorsale, le veru montanum au centre duquel s'ouvre l'utricule prostatique qui est borgne, avec de chaque côté, les orifices des canaux éjaculateurs qui traversent obliquement la prostate

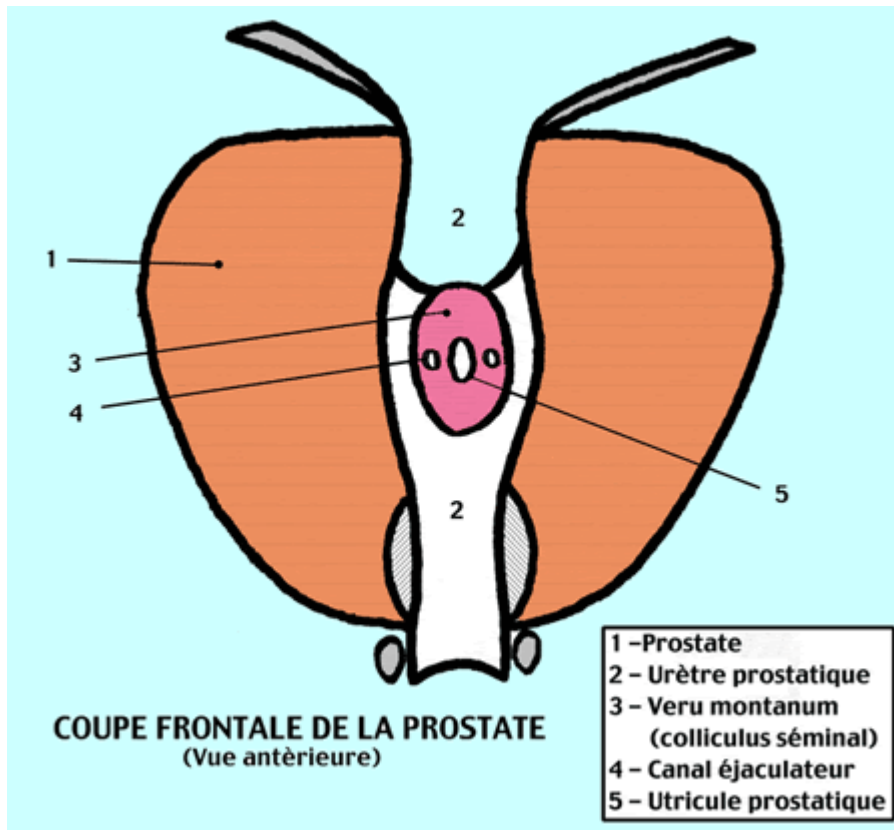


Figure 6 : Coupe Frontale de la glande prostatique

✓ Autour de la prostate :

La prostate est en rapport avec le sphincter strié de l'urètre ne constituant un anneau qu'autour du sommet de la prostate et l'urètre membraneux. Ce sphincter est fait de fibres musculaires striées, volontaires, permettant la continence urinaire

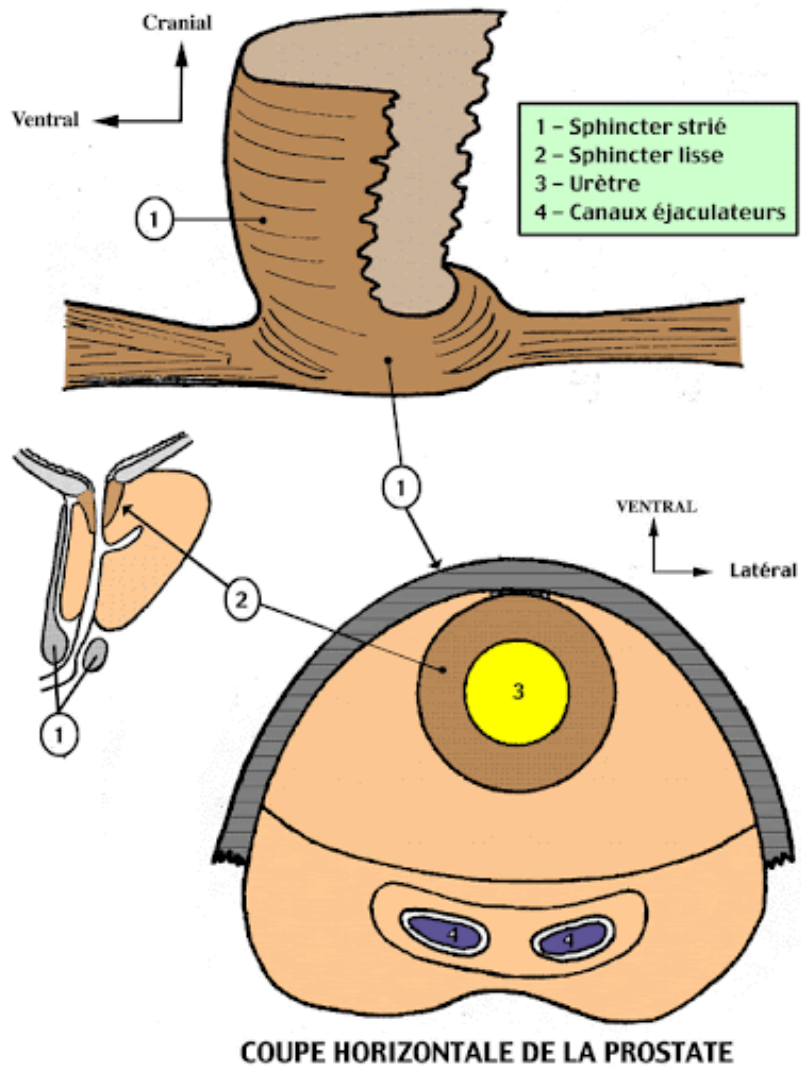


Figure 7 : Coupe horizontale de la glande prostatique
 (<http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGH/Prostate.htm>)

IV. Vascularisation, Innervation et Drainage lymphatique

1. Vascularisation artérielle

Vue la relation anatomique étroite avec la vessie, la prostate partage une partie de l'approvisionnement en sang assurée essentiellement par l'artère vésicale inférieure qui est une branche prostatique de l'artère vésico prostatique.

Cette vascularisation est également assurée par quelques rameaux de l'artère rectale moyenne

2. Vascularisation veineuse

Les veines autour de la prostate se jettent dans le plexus veineux de Santorini et le plexus séminal, le sang de ces 2 plexus se drainent vers la veine iliaque interne par l'intermédiaire des veines vésicales.

3. Drainage lymphatique

La prostate se draine vers les ganglions lymphatiques iliaques internes et les ganglions lymphatiques sacrés

4. Innervation

La prostate est innervée par les fibres autonomes du plexus hypogastrique inférieur, qui reçoit des entrées sympathiques du nerf hypogastrique, des entrées parasympathiques du nerf pelvien et des entrées sensorielles de la prostate par les plexus hypogastrique et pelvien¹¹.

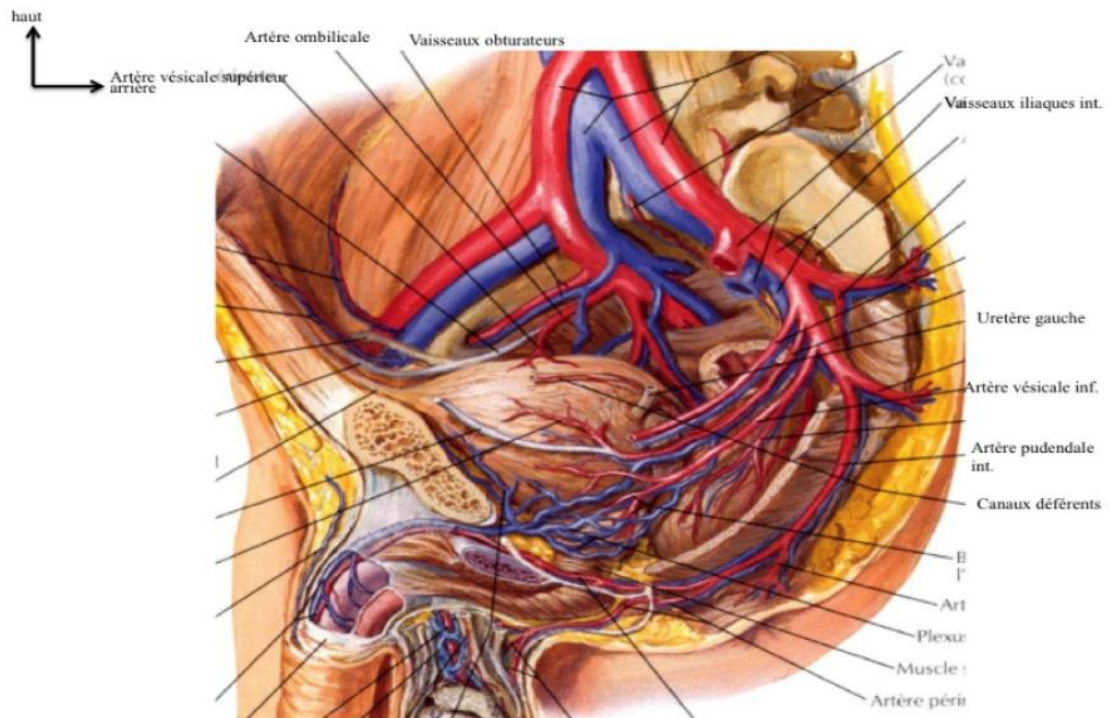


Figure 8 : Vue latérale d'une prostate en coupe sagittale paramédiane gauche

(F .H.NETTER, Atlas d'anatomie humaine, 3ème édition, Masson 2004)

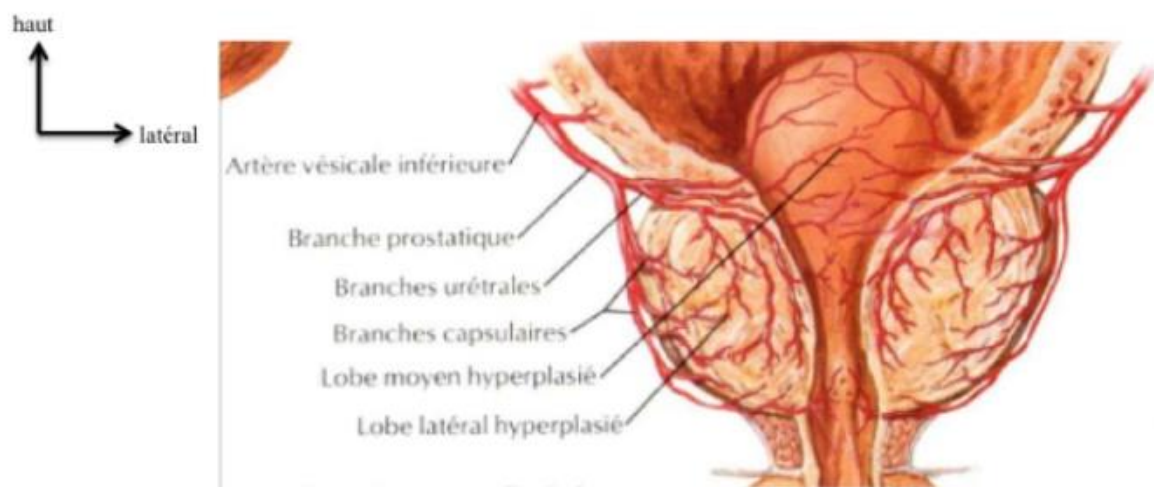


Figure 9 : Vue antérieure d'une glande prostatique en coupe frontale

(F .H.NETTER, Atlas d'anatomie humaine, 3ème édition, Masson 2004)

B. Histologie de la prostate

Sur le plan histologique, la prostate est une glande musculo glandulaire constituée d'une cinquantaine d'unités sécrétrices tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs¹².

L'épithélium glandulaire de la prostate est composé d'acini et de canaux tapissés de trois types de cellules : lumineuses, basales et neuroendocrines¹³.

✓ Les acini ont un aspect ondulé à papillaire dans la plupart des cas. Cette configuration papillaire est nettement plus prononcée dans la zone centrale.

✓ Les cellules lumineuses sont cylindriques, avec un cytoplasme éosinophile pâle et des noyaux ronds près de la base de la cellule. Ces cellules sécrètent une variété de produits déversés dans la lumière, qui contribuent à la formation du liquide séminal. Ces produits comprennent l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et d'autres enzymes hydrolytiques.

✓ Les cellules basales sont adjacentes à la membrane basale et ont des noyaux ovoïdes et un cytoplasme peu visible. Le nombre de cellules basales peut être variable d'une glande à l'autre dans la même prostate.

✓ Les cellules neuroendocrines constituent de rares cellules intraépithéliales responsables de la régulation de la croissance, la différenciation et l'activité excrétoire de la prostate^{14,15}

✓ Par ailleurs, les cellules basales sont sensibles au marqueur nucléaire P63 alors que les cellules lumineuses ne peuvent être étudiées que par l'immunohistochimie du PSA¹⁶.

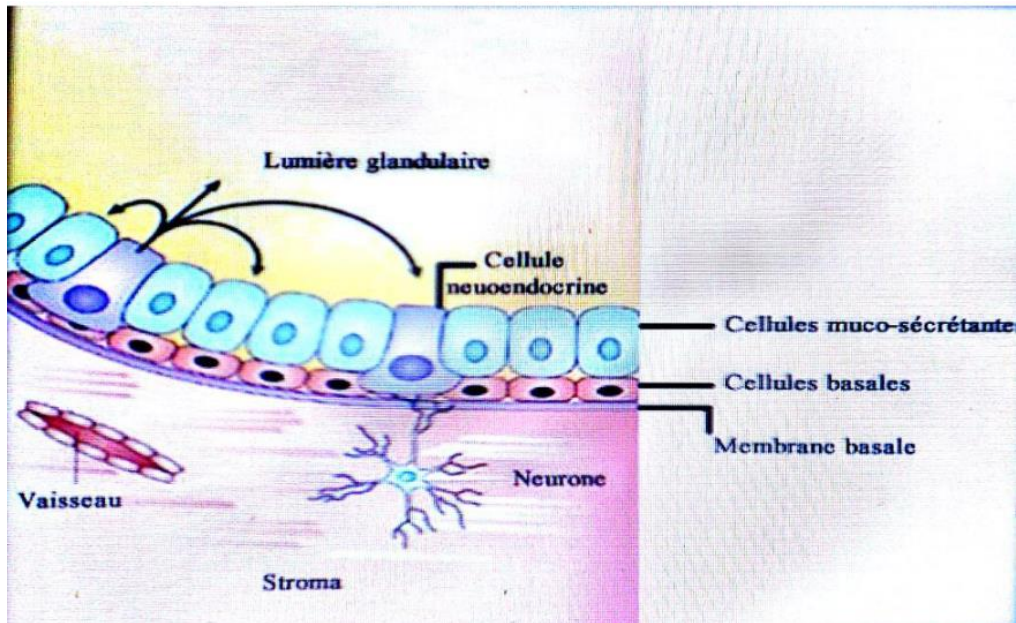


Figure 10 : Epithélium glandulaire de la glande prostatique

(Emmanuel banayan. (2010). Apport de l'IRM prostatique multiparamétrique avec antenne de surface dans le bilan pré-biologique du cancer de la prostate. Thèse de doctorat. Université Paris Descartes ; 117)

Le stroma conjonctif est caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif.

Les cellules glandulaires sont munies de récepteurs aux androgènes et donc considérées hormono-dépendantes¹⁷. Constituant ainsi le siège de la majorité des cancers prostatiques.

C. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1. Fonctions de la glande prostatique

La prostate est une glande exocrine qui fait partie de l'appareil génital de l'homme (Testicule, épидидyme, canal déférent, vésicule séminale, urètre, verge).

Elle est responsable de la sécrétion d'un liquide laiteux comportant du citrate (nutriments), des enzymes (phosphatases acides, fibrinolyse), de l'albumine, des micro-protéines (PSA) de l'acide citrique. Ce liquide représente 30% du volume de l'éjaculat. Il joue un rôle important dans la liquéfaction du sperme grâce à son action protéolytique, ce rôle s'exprime également au niveau de la glaire cervicale en facilitant la pénétration de spermatozoïdes¹⁸.

A côté de son rôle excrétoire, la prostate joue un rôle dans la miction par synergie vésico-sphinctérienne¹²⁹.

2. Physiologie moléculaire de la glande prostatique

La croissance de la prostate dépend de la testostérone plasmatique, transformée en DHT par la 5 α -réductase au sein de la prostate. Cette forme est 2 fois plus active que la testostérone.

Ces 2 formes ainsi que les estrogènes sont responsables de multiples effets métaboliques intra prostatiques, y compris la croissance et la différenciation cellulaire et d'autres rôles fonctionnels.

a. Androgènes

L'hypophyse sécrète le LH sous l'effet du luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) libérée par l'hypothalamus, ce qui stimule la production de testostérone au niveau testiculaire. Cette production LH-dépendante est principalement due aux cellules de Leydig, qui libèrent les androgènes produits dans la circulation par la veine spermatique¹³⁰.

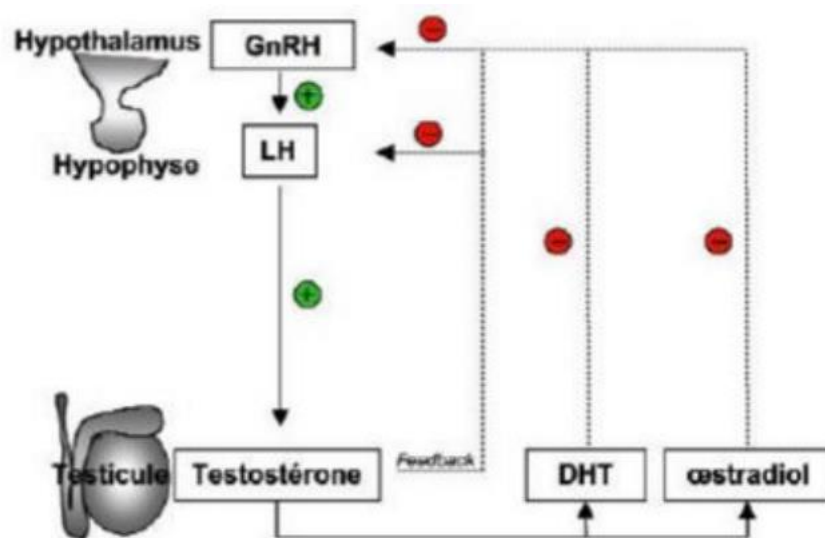


Figure 11 : Axe de contrôle de la sécrétion testiculaire de la testostérone

(Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme l'homme adulte. Prog Urol. 2004;14(5):639–60.)

De plus, il existe une production testiculaire relativement plus faible d'androstènedione, dihydroépiandrostérone (DHEA) et DHT. Uniquement 2% de la testostérone ainsi produite est libre dans le plasma, le reste est lié à l'albumine, la sex-hormone binding protein et la corticosteroid binding protein.

Seule la forme circulante peut diffuser dans la prostate pour être transformée en DHT ; elle peut également être captée par le foie pour être dégradée en 17-cétostéroïdes.

Les androgènes sont également sécrétés par les surrénales (androstènedione, DHEA) avec un effet moins important sur la prostate (le blocage de cette sécrétion est à la base du blocage androgénique complet)¹³⁰.

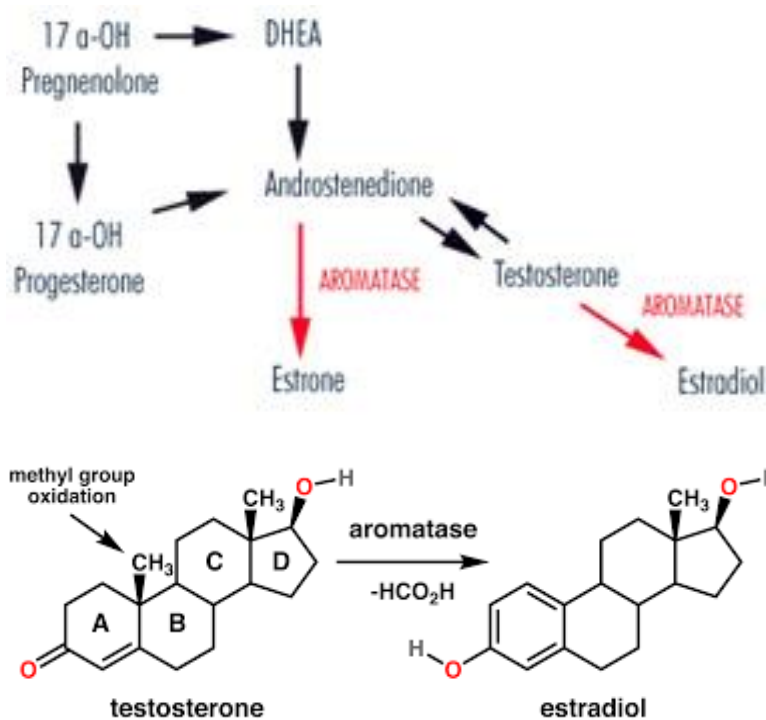


Figure 12 : Aromatisation de la testostérone en estradiol

(Auvray P, Bichat F & Genne P (2000) Evaluation préclinique de l'activité antitumorale des inhibiteurs de l'aromatase. Bulletin du cancer, 87(12), 7-22.)

Les androgènes peuvent être transformés en estrogènes par aromatisation périphérique secondaire en estrone. Contrairement aux estrogènes qui ne peuvent pas être transformés en testostérone.

b. Estrogènes

Chez l'homme, l'aromatisation en est la source principale tandis que 10 à 20% uniquement provient de la production testiculaire.

3. Les récepteurs aux androgènes :

Le récepteur aux androgènes (RA) est une protéine faisant partie de la famille des récepteurs nucléaires¹⁹ comprenant les récepteurs des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes, des stéroïdes, des hormones thyroïdiennes, vitamine D.

Ce récepteur est codé par un gène, composé de 6 exons localisé au niveau du chromosome X²⁰, contenant l'information finale qui sera transcrite en ARNm puis en acides aminés²¹.

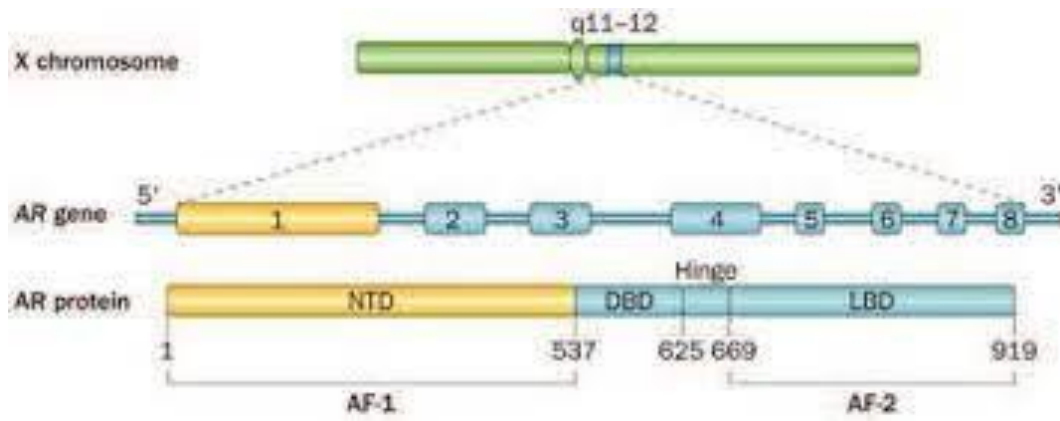


Figure 13 : Structure moléculaire du gène codant pour la protéine du RA (Koochekpour, 2010).

4. Homéostasie prostatique

Différents mécanismes sont responsables de la régulation de la cellule prostatique²² :

- ✓ Mode endocrine : par des facteurs endocrines sécrétés par les surrénales, l'hypophyse et des testicules. Ces facteurs sont représentés principalement par la testostérone, la prolactine, l'insuline et les hormones gonadotrophines.
- ✓ Mode neuroendocrine : via des signaux neuroendocrines qui résultent d'une stimulation neuronale notamment la sérotonine, l'acétylcholine et la noradrénaline.
- ✓ Facteurs paracrines : il s'agit de facteurs de croissance qui stimulent ou inhibent la croissance des cellules prostatiques voisines sur une courte distance (FGF, EGF, IGF, TGF alpha et béta...)
- ✓ Facteurs autocrines : représentés par des facteurs de croissance libérés par cellule et agissant sur la même cellule.
- ✓ Facteurs intracrines : des facteurs sécrétés par une cellule ayant une action intracellulaire
- ✓ Communication intercellulaire : ensemble d'interactions entre les cellules épithéliales et les cellules stromales.
- ✓ Interactions entre épithélium et membrane basale.

D. Cancer de la prostate

I. Epidémiologie

Durant les dernières années, le cancer de prostate constitue un enjeu de la santé publique, d'où l'intérêt de l'étude de ses paramètres épidémiologiques.

Le cancer de la prostate semble toucher différemment les populations du monde entier, avec des taux d'incidence et de mortalité très variables.

1. Incidence

a. A l'échelle mondiale

Les taux d'incidence du cancer de la prostate ajustés selon l'âge varient considérablement dans le monde^{23,24}.

Les taux chez les Afro-Américains sont les plus élevés au monde (185,4 pour 100 000 personnes-années), suivis des Caucasiens-Américains (107,8 pour 100 000 personnes-années).

Les taux dans les Caraïbes et au Brésil (92-96 pour 100 000 personnes-années), où l'on trouve de grandes populations d'origine africaine, sont comparables à ceux des Américains de race blanche.

En revanche, en Amérique centrale et dans d'autres régions d'Amérique du Sud, les taux sont beaucoup plus faibles (28-42 pour 100 000 personnes-années).

En Europe, les taux sont variés (15-100 pour 100 000 personnes-années) ; ils sont les plus élevés en Europe occidentale, en particulier en Autriche, et les plus bas en Europe orientale (15-36 pour 100 000 personnes-années).

Bien que les taux au Canada, en Océanie (y compris l'Australie et la Nouvelle-Zélande), en Europe occidentale et en Scandinavie (50-103 pour 100 000 personnes-années) soient généralement inférieurs aux taux rapportés aux États-Unis, ils sont 2 à 3 fois plus élevés que ceux rapportés en Europe orientale.

L'Asie, le continent où l'incidence du cancer de la prostate est la plus faible, présente également des variations considérables dans l'incidence déclarée, les pays plus occidentalisés comme le Japon, Israël et les Philippines (22-47 pour 100 000 personnes-années) affichant des taux nettement plus élevés que la Thaïlande, l'Inde, le Pakistan et Shanghai, en Chine (3-7 pour 100 000 personnes-années).

Les données sur l'incidence du cancer de la prostate en Afrique sont rares, avec seulement 4 registres de 1994 inclus dans le rapport 2003 du CIRC, qui ont montré des taux d'incidence allant de 5 à 37 pour 100 000 personnes-années ²⁴.

Une partie de la différence dans les incidences mondiales est liée à l'étendue du dépistage du cancer de la prostate, en particulier l'utilisation moins fréquente du test de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans les pays en développement.

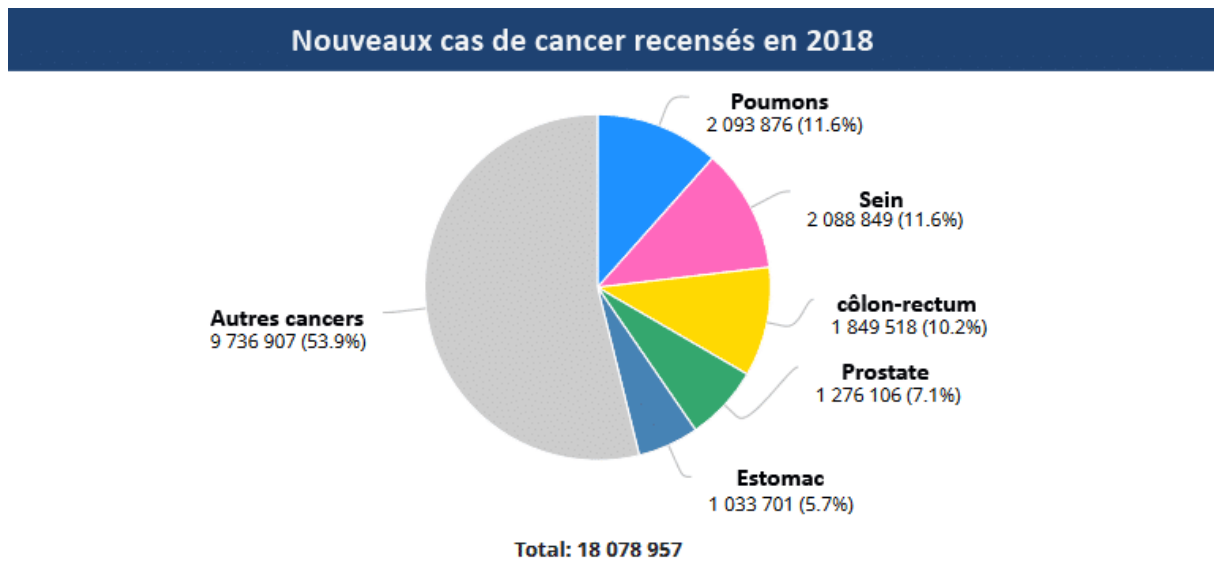


Figure 14 : Nouveaux cas de cancer recensés dans le monde en 2018

(<https://opportunités-technos.com/chiffres-cancer-france-et-monde/>)

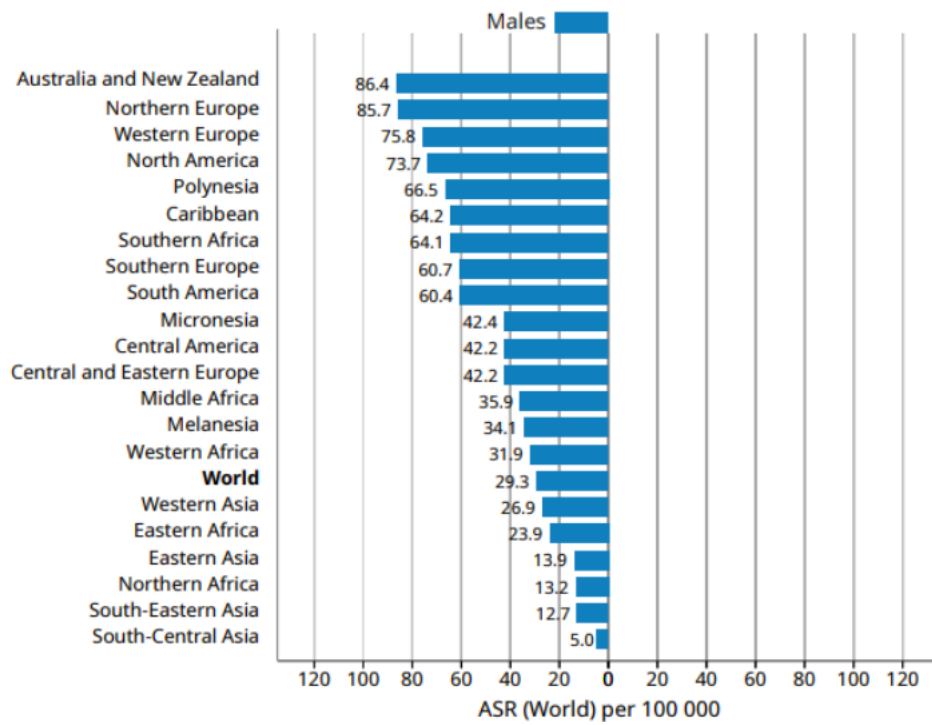


Figure 15 : Incidence du cancer de la prostate dans le monde (Globocan 2018)

b. Au Maroc

Le cancer de la prostate constitue le 2^{ème} cancer le plus répandu au Maroc (16% de tout cancer confondu chez l’homme) faisant passer le taux de 18,8/100,000 personnes par an en 2012 à 22,7/100,000 personnes par an en 2018 (fig.16).

Tableau 1 : Incidence du cancer de la prostate dans les pays de l'Afrique du Nord (Etude Globoca 2018)

Pays du nord d'Afrique	L'incidence du cancer de prostate 2018	Taux standardisé à l'âge par 100,000 personnes par an
Maroc	3990	22,7
Algérie	2578	13.0
Tunisie	819	12.0
Libye	317	15,6
Égypte	3109	9.5

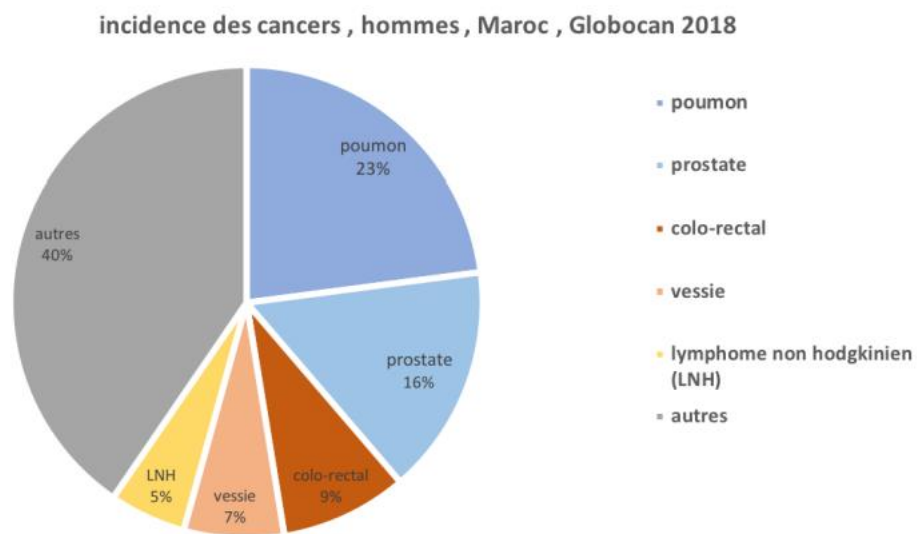


Figure 16 : Incidence des cancers de l'homme au Maroc (Globocan 2018)

2. Mortalité

Le cancer de la prostate représente la 5^{ème} cause de mortalité dans le monde²⁵. En 2018, ce cancer a été responsable de 358,989 décès qui équivalent 3,8% de la totalité des décès par cancers durant cette année.

Dans l'ensemble, le profil de la mortalité dans le monde reflète celui de l'incidence, bien que les taux de mortalité varient moins d'un pays à l'autre.

Néanmoins, les taux de mortalité sont toujours plus élevés dans les pays occidentaux que dans les pays asiatiques à faible risque²⁶. L'excès de risque prononcé de cancer de la prostate dans les pays occidentaux suggère que les facteurs associés à l'occidentalisation, tels que l'alimentation et l'obésité, peuvent être associés positivement à l'étiologie du cancer de la prostate. En outre, l'impact disproportionné du cancer de la prostate sur les hommes afro-américains et caribéens suggère que les facteurs associés à l'ascendance africaine peuvent également jouer un rôle dans l'étiologie du cancer de la prostate. Bien que l'on ne sache pas si les facteurs de risque expliquant les tendances observées sont environnementaux, liés au mode de vie ou génétiques, il est probable qu'une interaction complexe de ces facteurs soit associée au développement du cancer de la prostate.

Au Maroc, le cancer de prostate prend la 4^{ème} place en matière de mortalité ayant été responsable de 1861 décès en 2018 c'est-à-dire 5,6% de tout décès confondus par cancer²⁷. Ce taux de mortalité élevé revient à l'absence de vulgarisation du dépistage par dosage du PSA et par toucher rectal expliquant le diagnostic tardif du cancer de prostate qui se fait en général à un stade tardif²⁸.

3. Facteurs de risque

Actuellement, les facteurs de risque du cancer de la prostate reconnus sont : l'ethnie, l'âge avancé et les antécédents familiaux. Il existe d'autres facteurs qui ont prouvé leur association positive au risque du cancer de la prostate²⁹.

a. L'âge

L'âge représente le facteur de risque le plus important, ainsi le cancer de la prostate est le plus souvent découvert après 65 ans³⁰. Son incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge.

b. Facteurs familiaux et hérédité²⁹

Il a été constaté qu'il existe de nombreux cas d'agrégation familiale du cancer de la prostate, chose qui a motivé les chercheurs à explorer la part des facteurs génétiques dans la survenue de ces tumeurs. Ces études ont conclu que le cancer de la prostate peut survenir sous trois formes :

- Une forme sporadique : non héréditaire, qui constitue la forme la plus répandue
- Une forme familiale : s'il existe au moins deux cas de cancer de la prostate dans la famille c'est-à-dire chez les apparentés du 1^{er} degré (frère, père) ou du second degré (oncle, grand père).
- Une forme héréditaire : définit par la présence d'au moins trois cas de cancer de la prostate chez les apparentés de premier ou deuxième degré diagnostiqués avant 55 ans.

Actuellement, plusieurs études sont en cours de recherche pour identifier des mutations génétiques qui favorise la survenue de ce cancer.

c. Origine ethnique et géographique

D'après de nombreuses études, le nombre de cas de cancer de la prostate est nettement plus important dans les pays de l'Amérique du nord et ceux de l'Europe du Nord. Tandis que son incidence est beaucoup moins faible dans les pays de l'Asie du Sud-Est.

Par ailleurs, le risque de développer un cancer de prostate chez les hommes d'origine afro-antillaise est accru¹³¹.

d. Facteurs hormonaux et facteurs de croissance

Les androgènes jouent un rôle clé dans le développement et l'entretien de la prostate ; cependant, le rôle précurseur des androgènes dans l'étiologie du cancer de la prostate n'est pas clair.

Le cancer de la prostate est notablement absent chez les hommes castrés, et des études de laboratoire montrent que l'administration de la testostérone induit le cancer de la prostate chez les rats et que les androgènes favorisent la prolifération cellulaire et inhibent la mort des cellules prostatiques^{31,32}. Néanmoins, les données épidémiologiques soutenant le rôle des androgènes ne sont pas concluantes^{33,34}. À ce jour, plus de 17 études prospectives ont examiné le rôle des androgènes circulants, et une seule a observé un risque significativement plus élevé de cancer de la prostate chez les hommes ayant des taux sériques de testostérone plus élevés³⁵.

La vitamine D, une autre hormone stéroïde, est obtenue principalement par synthèse dermique en réponse à l'exposition au soleil, possède des effets antiprolifératifs, pro-différenciatifs et pro-apoptotiques puissants sur les cellules cancéreuses de la prostate. En outre, la vitamine D inhibe la croissance des tumeurs de la prostate in vivo. En général, les données de laboratoire sont cohérentes et soutiennent l'hypothèse que la vitamine D peut protéger contre le cancer de la prostate. Cependant, les résultats des études épidémiologiques portant sur les taux sériques de vitamine D sont contradictoires³⁶. Les raisons de ces résultats contradictoires ne sont pas claires.

En plus des hormones stéroïdiennes, les facteurs de croissance de type insuline (IGF) ont été impliqués dans le cancer de la prostate. L'IGF-I et l'IGF-II sont des polypeptides qui fonctionnent à la fois comme des facteurs de croissance tissulaire et des hormones endocrines ayant des effets mitogènes et anti-apoptotiques sur les cellules épithéliales de la prostate.

e. Facteurs environnementaux

i. Aliments à risque

Selon l'étude de cohorte de Giovannucci et al³⁷, l'alimentation riche en graisses semble augmenter le risque de survenue du cancer de la prostate essentiellement via les acides gras polyinsaturés (acide linoléique).

La viande rouge a été également incriminée particulièrement celle cuite à haute température.

ii. Aliments protecteurs

Il a été constaté que la consommation de certains aliments est corrélée à une diminution du risque de cancer de la prostate, ces aliments semblent constituer ainsi des facteurs protecteurs de survenue de cette tumeur.

-Polyphénols du thé vert : grâce aux polyphénols, le thé vert exerce un effet anti-oxydant. Ces éléments possèdent une double action antiproliférative, d'une part inhibition de l'ornithine décarboxylase qui est une enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate, et d'autre part une action pro-apoptotique

-Lycopène : carotène présent dans les tomates, se trouvant en forte quantité dans le tissu prostatique. Il est caractérisé par un pouvoir antioxydant très important, qui semble freiner la prolifération des cellules prostatiques selon le rapport World Cancer Research Fund (WCRF) en 2007³⁸.

-Sélénium : Il a été observé que la mortalité est moindre dans les pays à sol riche en sélénium. C'est un macroélément d'origine minérale qui semble posséder un rôle protecteur à condition que son apport ne dépasse pas 200mg/j³⁹.

-Vitamine E : La vitamine E, ou alpha tocophérol, possède un effet antioxydant, elle est capable d'éliminer les radicaux libres et prévient ainsi l'oxydation des graisses polyinsaturées. Cet effet protecteur cesse à partir d'une valeur seuil qui est 400UI/j³⁹.

II. Diagnostic précoce du cancer de la prostate

↻ *Il existe trois types de dépistage* : un dépistage de masse adressé à la population générale, un dépistage ciblé visant une population cible basé sur son exposition à des facteurs de risque reconnus et un dépistage individuel visant à dépister une maladie à un stade pré clinique

Seul le dépistage individuel est actuellement recommandé selon les recommandations de l'association française d'urologie (2018-2020)⁴⁰

↻ *Comment se fait le dépistage ?*

Le dépistage se fait par : soit par un toucher rectal ou par un dosage du PSA. Selon les recommandations de l'association Française d'urologie, un dépistage annuel doit être réalisé pour les hommes dont l'âge varie entre 50 et 75 ayant une espérance de vie > 10 ans, ou à partir de l'âge de 45 ans chez les personnes à risque (notamment les personnes avec antécédent familial).

III. Diagnostic du cancer de la prostate

1. Etude Clinique

a. Circonstances de découverte

- Découverte fortuite ou lors d'un dépistage :
 - Anomalies du toucher rectale systématique
 - Dosage du PSA élevé
 - Anomalies biologiques : VS élevée, Hypercalcémie
 - Découverte histologique (RTUP, Adénomectomie)
- Signes cliniques révélateurs :
 - Troubles urinaires : troubles mictionnels (à type de pollakiurie, impériosité mictionnelle, anurie, hématurie, rétention aiguë d'urine), hémospemie, insuffisance rénale (conséquence d'une obstruction urétrale bilatérale)
 - Signes d'extension locorégionale : lombalgies, douleur pelvienne-périnéale ou osseuse, OMI, Phlébite avec risque d'EP, ADP inguinales...
 - Signes généraux : AEG, anémie...

- Métastases à distance.

b. Examen clinique

- *Interrogatoire* : âge, facteurs de risque, ATCD familiaux et personnels

- *Examen physique* :

-Toucher rectal :

- ✓ Nodule ou lobe induré, irrégulier, pierreux et indolore

- ✓ Envahissement des vésicules séminales

- ✓ Infiltration périnéale

- ✓ Normal, il n'élimine pas le diagnostic

-Examen général : Gros rein, Globe vésical, HMG, œdème des membres inférieurs, examen des aires ganglionnaires...

2. Etude Paraclinique

a. -Biologie= Marqueurs prostatiques

- **Dosage du PSA sérique :**

Le diagnostic du cancer de la prostate occasionne le plus souvent une élévation du PSA ayant été réalisé devant des troubles mictionnels ou dans le cadre d'un dépistage.

Le PSA est très spécifique du tissu prostatique et non du cancer de prostate, vu qu'il peut être élevé dans plusieurs situations notamment la prostatite aigüe ou chronique, l'hypertrophie bénigne de la prostate, les infections urinaires ainsi que lors de toute manipulations de la glande.

Il possède une demi vie de 2 à 3 jours, sa valeur augmente avec l'âge :

- ✓ 40-49 ans : 0,0-2,5 ng/ml ;
- ✓ 50-59 ans : 0,0-3,5 ng/ml ;
- ✓ 60-69 ans : 0,0-4,5 ng/ml ;
- ✓ 70-79 ans : 0,0-6,5 ng/ml.

Il possède une sensibilité qui varie de 43 à 80%, une spécificité de 60 à 90%, une valeur prédictive négative de 80 à 95% et une valeur prédictive positive de 60 à 90%.⁴²

- **Autres formes de PSA :**

-Densité du PSA : définie par le rapport du taux de PSA total par le volume de prostate déterminé par l'échographie transrectale (TRUS).

Une valeur supérieure à 0,15ng/ml est en faveur d'un risque accru de cancer de la prostate⁴³

-La cinétique du PSA : l'analyse de la cinétique du PSA peut être faite par la vélocité du PSA total lorsque l'évolution est linéaire et par le temps de dédoublement du PSA lorsque l'évolution est exponentielle.

Plus le PSADT est court, plus la maladie est considérée comme agressive avec un risque de progression⁴⁴.

- **Rapport PSA libre/ PSA total**

Le PSA est présent dans le sang sous 2 formes : une forme libre et une forme liée ou conjuguée (liée aux protéines alpha 1 antichromotrypsine et alpha 2 macroglobulines).

La mesure de ce rapport permet d'augmenter la spécificité du diagnostic du cancer de la prostate chez les patients ayant un PSA entre 4 ng / ml et 10 ng / ml avec un toucher rectal normal.

Un rapport est supérieur à 20% est en faveur d'une hyperplasie de la prostate, tandis qu'un rapport inférieur à 10% est en faveur d'un cancer de prostate ou prostatite⁴⁴.

- **Autres marqueurs prostatiques :**

-PCA3 / TMPRSS2-ERG : gène non codant exprimé uniquement par le cancer de la prostate. Son ARNm est dosé dans les urines

-ProPSA / Phi PSA

c. Histologie= Biopsie prostatique

Les biopsies prostatiques permettent le diagnostic de certitude du cancer de la prostate. Elles sont réalisées par voie endorectale sous contrôle échographique après une bonne préparation par lavement⁴¹ et une antibioprophylaxie préalable à base de fluoroquinolones systémiques recommandées en une prise unique par voie orale une ou deux heures avant l'acte⁴¹.

Ses complications sont relativement rares, dont les plus graves sont de type infectieux : bactériémie avec ou sans septicémie accompagnée d'un risque de choc septique en l'absence d'une antibiothérapie précoce.

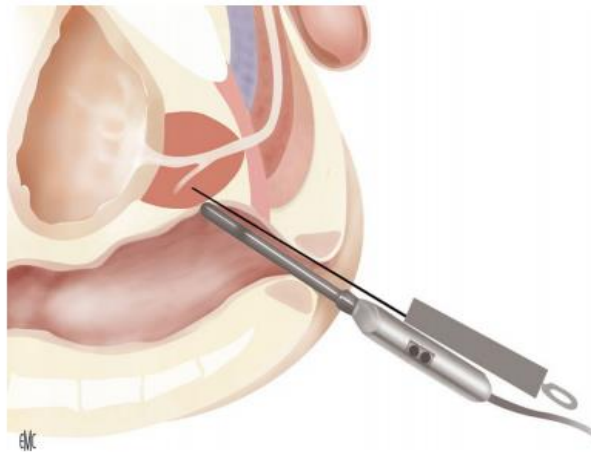


Figure 17 : Technique de réalisation de la biopsie prostatique

(B. Djavan. Biopsie prostatique : techniques et indications. EMC - Techniques chirurgicales - Urologie 2010 : 1–16 [Article 41-265])

d. Imagerie :

i. Echographie :

- **Echographie sous pubienne :**

Réalisée à vessie pleine, elle permet de visualiser la prostate (apprécier son volume, sa structure ainsi que le résidu post mictionnel) mais aussi la vessie et les voies excrétrices supérieures.

C'est un moyen d'imagerie anodin, facilement disponible et à coût bas, elle nécessite le plus souvent d'être complétée par une échographie endorectale.

- **Echographie endorectale :**

Elle constitue le moyen de référence pour réaliser une biopsie de prostate. Mais seule, elle manque de spécificité et de sensibilité pour la détection du cancer de prostate.

ii. Bilan d'extension :

- **IRM pelvienne :**

Son principal rôle est de déterminer le siège et l'étendue du cancer (extension à la capsule, aux vésicules séminales ainsi que l'atteinte ganglionnaire).

L'atteinte capsulaire se manifeste par : l'asymétrie des pédicules vasculaires et nerveux latéraux, l'oblitération de l'angle prostatorectal et l'irrégularité de la capsule en regard de la tumeur. Tandis que l'extension aux vésicules séminales est détectée par une diminution de l'hypersignal en T2.

Cet examen possède une spécificité de 85% et une sensibilité de 90%⁴⁵.

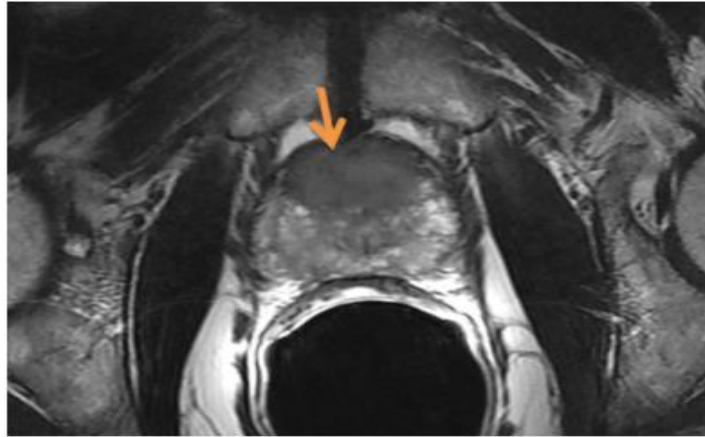


Figure 18 : IRM prostatique en séquence t2 mettant en évidence une tumeur prostatique classée t3a en coupe axiale

- **IRM corps entier :**

Cet examen permet une évaluation globale des chaînes ganglionnaires et du squelette. Il possède des performances supérieures à celles de la scintigraphie osseuse en matière de détection de métastases osseuses, et identiques au scanner pour la recherche d'adénopathies⁴⁵.

L'IRM corps entier constitue une alternative pour l'association scintigraphie scanner dans la recherche de métastases osseuses en raison de sa performance, la non nécessité d'un produit de contraste. Il permet également d'évaluer la réponse de la tumeur au traitement.

- **TDM TAP :**

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandé lorsque la tumeur est à haut risque, un score de Gleason élevé, un PSA supérieur à 20ng/ml ou une tumeur stade T3 ou T4.

Il permet de détecter les adénopathies rétro péritonéales et pelviennes ainsi que d'autres pathologies tumorales.

- **Scintigraphie osseuse :**

Constitue l'examen de référence pour le diagnostic de métastases osseuses qui apparaissent sous forme de foyers d'hyperfixation⁴⁶.

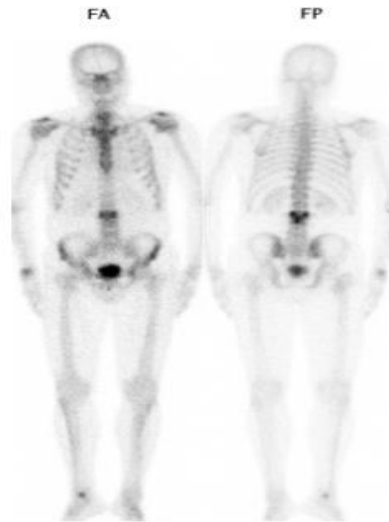


Figure 19 : scintigraphie osseuse d'un patient atteint d'un ADK de prostate montrant une hyperfixation solitaire de L3 (signe de mickey mouse)

- **TEP Scan (tomographie par émission de positrons) :**

-La TEP scan au 18F-Choline ou au 11C-Choline est un examen d'imagerie non invasif permettant l'analyse de l'activité métabolique des organes qui ont capté la choline. La choline possède une affinité particulière pour les cellules prostatiques vu qu'elle est impliquée dans la synthèse des membranes cellulaires.

Cet examen permet de détecter des zones atteintes que les autres examens ne repèrent pas, il est plus sensible que l'IRM et les scanners et plus spécifique que la scintigraphie en matière de détection des ganglions dont le diamètre est inférieur à 10mm⁴⁷.

-La TEP scan au PSMA-Ga68 (prostate spécifique Membrane Antigène marquée au gallium 68). Les cellules cancéreuses de la prostate expriment le PSMA, cette technique permet alors de les détecter⁴⁸. Elle constitue une technique plus spécifique et plus sensible par rapport à la TDM et à la scintigraphie osseuse⁴⁸.

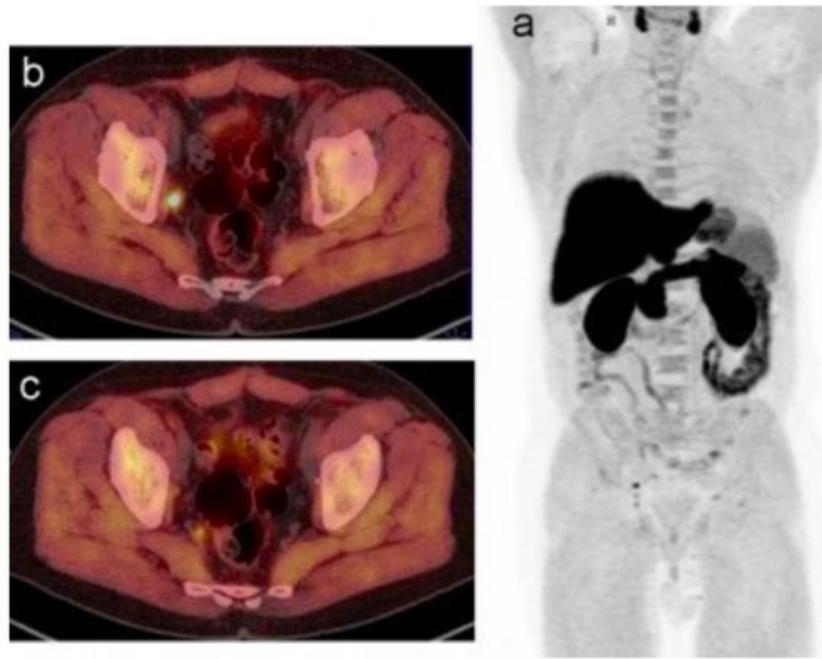


Figure 20 : TEP-choline en vue frontale, a: présence de deux ADP hypermétaboliques; b: AP iliaque interne droite et distale; c: ADP droite para-rectale

3. Classification

a. Score de Gleason⁴⁰ :

Le score de Gleason est un système de grading permettant l'évaluer l'agressivité et l'évolutivité du cancer de la prostate, et permet également de déterminer le traitement indépendamment du stade. Il constitue un facteur pronostique très important et comporte cinq grades architecturaux déterminés en additionnant le grade des deux contingents tumoraux prédominants et les plus agressifs.

Plus le score de Gleason est élevé plus le cancer est agressif.

Ce score établi par Gleason en 1966 (quantifié de 6 à 10), a été revu en 2016 au cours des conférences de consensus de l'ISUP et une nouvelle classification a été proposée :

Tableau 2 : Les groupes pronostiques selon la classification ISUP 2016

Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6 (3+3)	Bon pronostic
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)	Pronostic moyen
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)	Pronostic moyen
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4+4, 3+5 ou 5+3)	Mauvais pronostic
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10	Très mauvais pronostic

e. Classification TNM

i. Clinique⁴⁰ :

T : Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie :
 - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu prélevé 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 68

- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA

- T2 : Tumeur limitée à la prostate :

- T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins.
- T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 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'anus ou la paroi pelvienne)

N : Ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués

- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

- N1 : atteinte ganglionnaire régionale

- N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)

M : Métastases à distance

- MX : métastases à distance non évaluées

- M0 : absence de métastase à distance

- M1 : métastases à distance

- M1a : atteinte des ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

iii. Pathologique⁴⁰ :

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.
- pT2 : tumeur limitée à la prostate, quelle que soit sa localisation.
- pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate :
 - pT3a : extension extra prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatérale.
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

R : Reliquat tumoral postopératoire ou marges d'exérèse chirurgicales :

- Rx : marges d'exérèse non évaluées
- R0 : marges d'exérèse négatives
- R1 : atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue)
- R2 : atteinte macroscopique des marges d'exérèse.

f. Score d'AMICO

Le score d'AMICO permet la classification des tumeurs prostatiques en fonction de leur potentielle agressivité au moment du diagnostic

Tableau 3 : Classification d'Amico

	PSA sérique	Score de Gleason	Clinique
Faible risque (et...et)	≤ 10 ng/mL.	≤ 6	T1c ou T2a
Risque intermédiaire (ou...ou)	$10 < \text{PSA} \leq 20$ ng/mL	7	T2b
Risque élevé (ou...ou)	> 20 ng/mL	> 7 (8, 9 ou 10)	T2c

IV. Histoire naturelle du cancer de la prostate et modalités d'extension

L'adénocarcinome représente la grande majorité des cancers prostatiques, d'origine et de différenciation épithéliale.

Les cellules cancéreuses continuent leur prolifération anormale et finissent par envahir les structures adjacentes et éventuellement migrer en dehors de la prostate via la circulation veineuse ou lymphatique responsable de métastases.

Ces métastases ou tumeurs secondaires gardent les mêmes caractéristiques des cellules prostatiques, et se développent principalement au niveau des ganglions lymphatiques et des os.

Le développement de ces cancers se déroulent en trois étapes :

- **Stade de cancer latent ou occulte :**

Première phase d'évolution du cancer de la prostate où il n'est pas décelé cliniquement par le toucher rectal ni par l'imagerie et n'entraînant pas d'augmentation significative du taux de PSA.

De plus, le cancer est microscopique à ce stade d'où son échappement à tout moyen morphologique ou biologique actuels de dépistage.

Cependant, ce cancer peut être découvert fortuitement lors d'une résection d'une partie du tissu prostatique à l'occasion d'une hypertrophie bénigne de la prostate⁴⁹.

- **Stade de cancer localisé :**

Deuxième phase d'évolution qui se caractérise par un cancer limité à la prostate sans extension au-delà de la capsule prostatique, et pouvant être détecté à un stade précoce par le biais d'une biopsie prostatique réalisée devant une induration nodulaire retrouvée par toucher rectal ou devant un taux de PSA élevé.

Le cancer à ce stade peut être guéri définitivement par un traitement radical.

- **Stade de cancer localement avancé et métastatique :**

↗ *Cancer de prostate localement avancé* : à ce stade, le diagnostic est évoqué devant des symptômes urinaires associés à une augmentation importante du taux du PSA, et confirmé par des biopsies prostatiques. La tumeur d'étend au-delà de la capsule prostatique sans atteinte ganglionnaire ni métastatique.

↗ *Cancer de prostate métastatique* :

Le cancer de la prostate est lymphophile, ceci se reflète par la fréquence des métastases ganglionnaires. Ces métastases touchent les ganglions lymphatiques du petit bassin (iliaque et obturateur) puis ceux autour de la veine cave et l'aorte.

Les métastases osseuses représentent 90% des métastases à distance⁵⁰, elles sont responsables de la morbi-mortalité élevée de ce cancer et se manifestent par un ensemble de signes notamment l'hypercalcémie, les douleurs osseuses, les fractures pathologiques, les compressions médullaires et plus rarement une anémie. Elles atteignent de manière sélective le squelette axial tels que la colonne vertébrale, les côtes et le bassin.

D'autres localisations sont possibles : foie, poumons, glandes surrénales et plus rarement le cerveau.

V. Traitement du cancer de la prostate

La prise en charge du cancer de la prostate est principalement basée sur la chirurgie, la radiothérapie (curiethérapie et radiothérapie externe), l'hormonothérapie et la surveillance active. Parfois on a recours à la chimiothérapie ainsi que d'autres techniques qui sont en cours d'évaluation (cryothérapie, traitement par ultrasons). Ces traitements sont soit utilisés seuls soit associés les uns aux autres.⁶⁵

1. Le choix du traitement

Le choix du traitement adéquat est le fruit d'une analyse faisant intervenir plusieurs spécialistes (chirurgien urologue, oncologue médical et radiothérapeute...) en s'appuyant sur un faisceau d'éléments⁶⁶ :

- Caractéristiques de la tumeur : localisation de la tumeur, type histologique, le degré d'extension (stade) et d'agressivité (grade)
- Caractéristiques du patient : âge, antécédents médicaux et chirurgicaux ainsi que l'état de santé global.

Ce choix prend également en considération l'avis du patient concerné qui sera informé des caractéristiques de sa maladie, des traitements proposés ainsi que des bénéfices attendus et des effets secondaires possibles, tout ça lors d'une consultation dite consultation d'annonce.⁶⁷

2. Les traitements en fonction de l'étendue de la tumeur⁶⁸

L'étendue du cancer est évaluée en fonction de la taille de la tumeur, de la présence ou non d'atteinte ganglionnaire et de la présence ou non de métastases.

Ces critères permettent de distinguer trois stades différents : localisé, localement avancé et métastatique (voir chapitre d'histoire naturelle du cancer de la prostate).

Les cancers de la prostate localisés sont également classés en trois catégories en fonction du risque de récurrence (faible risque, risque intermédiaire et haut risque) qui est évalué par : le taux de PSA, la taille de la tumeur et le score de Gleason.

Tableau 4 : Le tableau ci-dessous présente les différentes possibilités de traitement en fonction de l'étendue de la tumeur :

Etendue de la tumeur	Possibilités thérapeutiques
Cancer de la prostate localisés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A faible risque : Leurs traitements relèvent de la surveillance active ou la prostatectomie radicale ou la radiothérapie externe ou la curiethérapie ayant tous les mêmes résultats carcinologiques à long terme. Cependant la cryothérapie et les ultrasons focalisés de haute intensité sont toujours en cours d'évaluation. ▪ A risque intermédiaire : A ce stade, le choix est à faire entre ces traitements de référence : la prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie ; Ou radiothérapie externe +/- curiethérapie ▪ A haut risque : Ce groupe de cancers est hétérogène, le choix de traitement est donc basé sur le nombre de facteurs de mauvais pronostic à type de PSA>20ng/ml ou un stade clinique T3-T4. Le traitement de référence est la radiothérapie externe associée à l'hormonothérapie. Le traitement chirurgical peut être proposé dans le cadre d'un traitement multimodal chez les patients ayant un bilan d'extension négatif
Cancer de la prostate localement avancé	Le traitement de référence associe la radiothérapie externe et l'hormonothérapie

E. Oncogenèse

Malgré l'anarchie qui caractérise le développement d'une tumeur, il existe des principes qui régulent l'oncogenèse et sa progression, valables pour l'ensemble des cancers.

La compréhension de cette oncogenèse nécessite l'étude d'abord du fonctionnement normal d'une cellule puis l'ensemble des mécanismes moléculaires et cellulaires de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.

I. Rappel sur le cycle cellulaire

La division cellulaire constitue le principal processus du développement embryonnaire mais aussi un processus vital pendant toute la vie de l'organisme humain. Elle représente le processus par lequel une cellule mère donne 2 cellules filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent¹³³.

1. Etapes du cycle cellulaire¹³²

Essentiellement constitué de deux grands temps : l'interphase et la mitose

L'interphase : représente la période entre la fin d'une division et de début de la suivante. Sa durée est variée en fonction de la nature et des conditions physiologiques de la cellule.

Les cellules sont dites en quiescence ou en phase G0 lorsqu'elles ne se divisent pas. Sous l'effet de signaux mitogènes, ces dernières débutent un cycle cellulaire divisé en 4 phases (G1, S, G2, M).

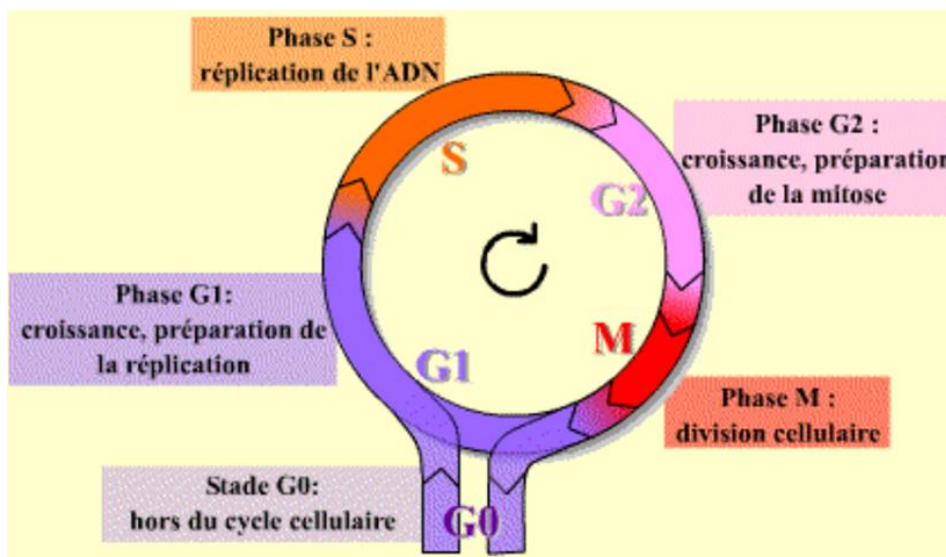


Figure 22 : Etapes du cycle cellulaire

✓ Phase G1 : au cours de cette phase les cellules passent par un point dit de restriction R qui constitue une sorte de point de non-retour à partir duquel la division cellulaire est irréversiblement entamée indépendamment de tous facteurs mitogènes. Elle représente une phase préparatrice à la phase S

✓ Phase S : où l'ADN est répliqué.

✓ Phase G2 : constitue une phase de préparation à la mitose.

✓ Phase M ou Mitose : au cours de cette phase, les chromosomes sont dédoublés et répartis dans les deux cellules filles. Cette phase est divisée en cinq période : prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase¹³³.

✓ La division cellulaire est achevée par la cytokinèse.

A l'arrêt de la prolifération, sous l'effet de signaux anti mitogènes ou disparition des signaux mitogènes, les cellules quittent le cycle cellulaire et retournent en phase de quiescence.

Ces quatre phases s'enchaînent de manière coordonnée contrôlées par des points de contrôle dits « check-points » qui peuvent arrêter le déroulement du cycle si une anomalie a été détectée¹³² :

► *Le point de restriction R* (point de départ) est situé à **la fin de la phase G1**, son franchissement donne le signal de la réplication de l'ADN. A partir de ce point de contrôle, la **progression** des cellules en phase G1 est **indépendante** des facteurs de croissance.

► *Le deuxième point* de contrôle est situé à **la fin de la phase G2**, son passage permet le déclenchement de la mitose.

► Enfin *le troisième point* se situe au niveau de la **transition** métaphase-anaphase et permet la division cellulaire.

2. Régulation du cycle cellulaire

Les phases du cycle cellulaire se déroulent dans un ordre constant et c'est pour assurer le maintien de cet ordre qu'interviennent les Cyclin dependent kinase (CDK) régulant ainsi ce cycle.

Il existe plusieurs kinases qui interviennent tout au long du cycle dans un ordre immuable :

✓ En phase G1 et pour la transition G1-S : pour le déclenchement de la réplication de l'ADN

✓ En phase S : pour la poursuite de la réplication

✓ En phase G2 et transition G2-M : déclenchement de la mitose et son exécution

Ces kinases peuvent agir sur les protéines permettant la réalisation des différents événements ou sur la protéine pRb.

En plus de leurs rôles de régulation, les CDK assurent des mécanismes de surveillance des aspects fondamentaux notamment :

- ✓ DDCP=DNA Damage Check point : état des molécules d'ADN avant, pendant et après la réplication
- ✓ RCP= Replication Check Point : l'accomplissement de la réplication avant la mitose
- ✓ MCP= Mitotic check point : le positionnement des chromosomes sur la plaque métaphasique avant le clivage des chromatides sœurs

Les CDKs sont actives sous forme d'un complexe réalisé entre une sous unité catalytique (CDK) et une sous unité régulatrice (cycline). Ces cyclines sont des protéines qui se forment et se dégradent au cours du cycle cellulaire avec des concentrations variantes en fonction des phases du cycle.

Ce sont des sérine-thréonine kinases dont l'activité consiste à transférer le groupement γ -phosphate de l'ATP sur une sérine ou une thréonine, présentes dans les protéines cibles, ce qui en résulte un changement de conformation de ces protéines à l'origine de nouvelles propriétés.

Chez l'homme, il existe 13 CDKs et 25 cyclines :

Tableau 5 : Les différents complexes cycline/CDK chez l'homme (Brenner et al., 2014)

Moment du cycle	Complexe Cycline / CDK	Effets du complexe
G1	Cycline D/CDK4 et Cycline D / CDK 6	Phosphorylent et inactivent la protéine Rb , ce qui a pour effet de libérer les facteurs de transcription E2F qui contrôlent l'expression de gènes nécessaires pour la transition G1/S et pour la progression de S (synthèse des cyclines E et A , entre autres).
G1/S	Cycline E / CDK 2	Responsable de la transition G1/S. Phosphoryle la protéine Rb . Induit la duplication du centrosome dans certains cas .
S	Cycline A / CDK 2	Phosphoryle des substrats qui déclenchent et entretiennent la réplication de l'ADN et l'inactivation de facteurs de transcription de la phase G1. Induit la duplication du centrosome chez les mammifères.
G2/M	Cycline B / CDK 1	Dirige la transition G2/M par phosphorylation de nombreux substrats et conduit la progression de la mitose.

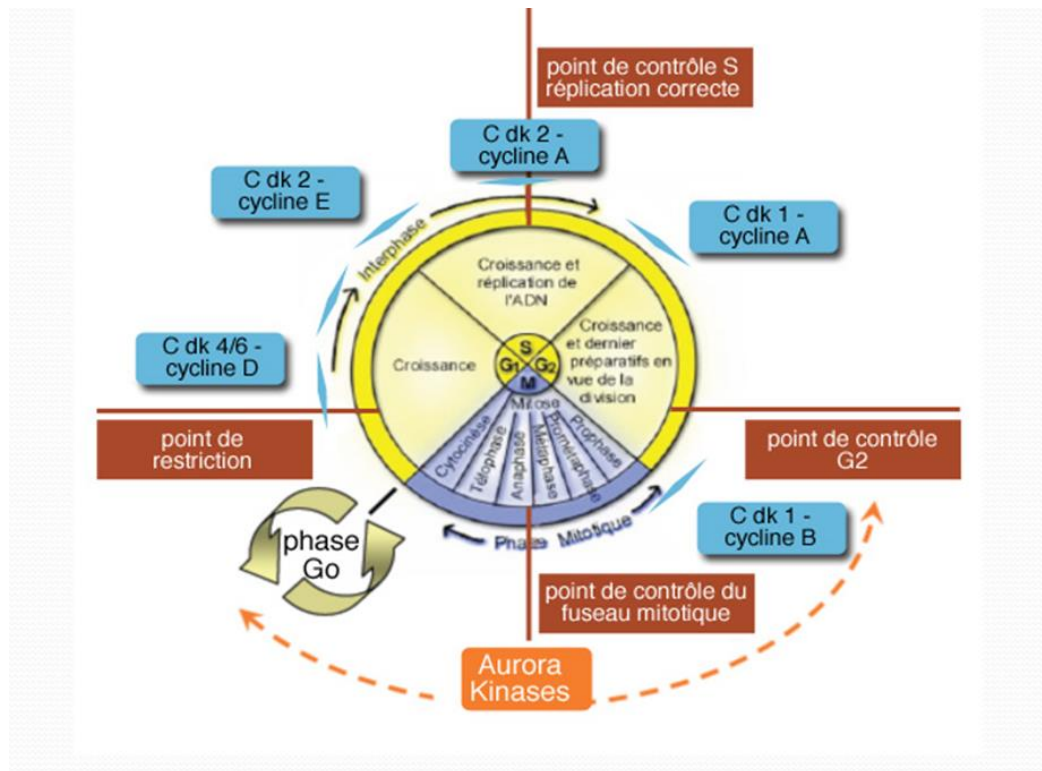


Figure 23 : Rôle des CDK dans la régulation du cycle cellulaire

II. Principes de l'oncogène

La cellule humaine est caractérisée par ses capacités de division et de spécialisation inscrite sur le génome de chacune des cellules. Elle reçoit de nombreux signaux qu'elle analyse pour déclencher de nombreux processus notamment la prolifération cellulaire, la différenciation ou l'apoptose.

L'équilibre entre ces processus au sein des tissus est régi par un ensemble de voies complexes de régulations. Toutefois, sous l'effet d'un ensemble de facteurs, la cellule peut échapper à tout processus de régulation et de réparation conduisant à l'engagement de cette cellule dans un processus anarchique à l'origine du développement de la cellule cancéreuse.

L'oncogène étudie l'ensemble des mécanismes et facteurs qui conduisent à la transformation d'une cellule saine à une cellule cancéreuse.

1. Etapes de l'oncogenèse

L'oncogenèse n'est pas un phénomène univoque, son déroulement se passe comme une succession d'étapes :

a. Initiation

Première étape qui survient après exposition à l'agent cancérigène. Elle représente une étape irréversible et rapide au cours de laquelle survient une lésion définitive du matériel génétique (ADN) □ mutation.

Les cellules initiées ne sont pas considérées comme cellules tumorales, elles ne sont pas distinguées morphologiquement des autres cellules et n'ont toujours pas acquis une autonomie de croissance.

b. Promotion

Représente le stade de prolifération des cellules initiées.

Les promoteurs tumoraux ne sont pas des agents carcinogènes par eux -mêmes, ils exercent leur pouvoir promoteur sans métabolisation. Entre autres, les hormones de l'inflammation chronique et les facteurs de croissance.

Ce stade définit les états dits pré néoplasiques ou formes in situ.

c. Progression

C'est le stade de transformation d'une cellule initiée en cellule cancéreuse ayant acquis des anomalies génétiques supplémentaires lui donnant un potentiel de malignité plus important :

Potentiel invasif, capacité de croissance autonome et pouvoir métastatique.

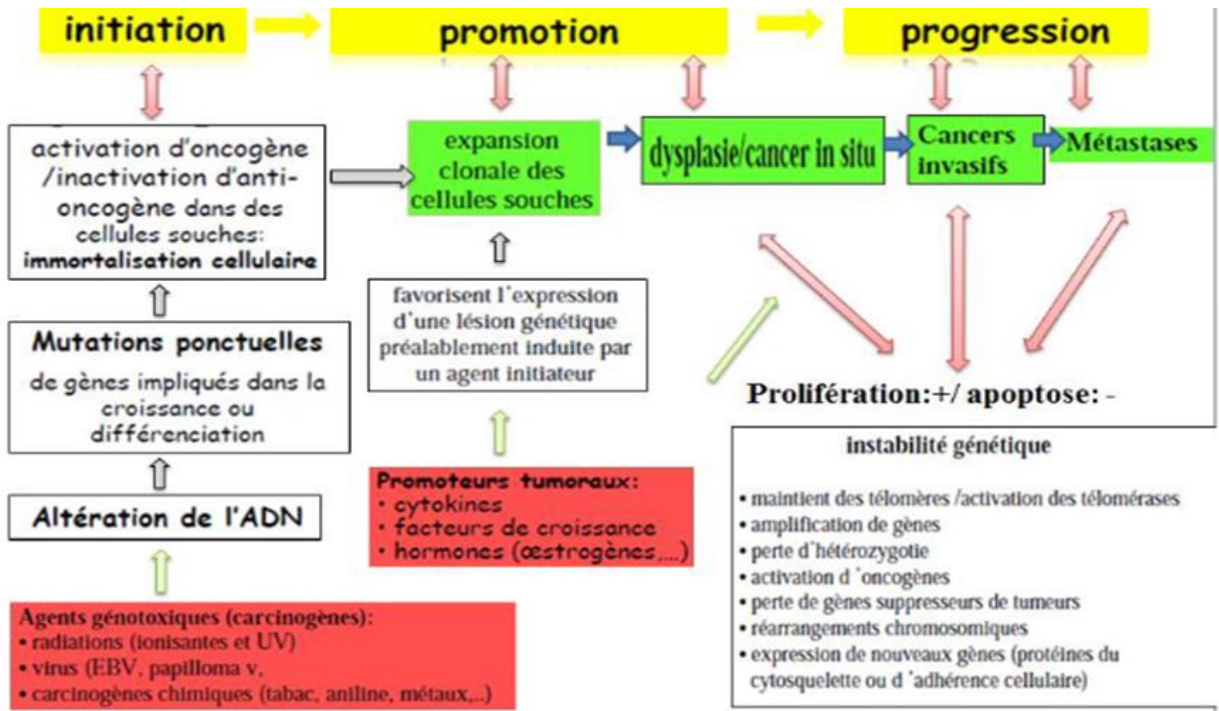


Figure 24 : Etapes de la carcinogénèse

2. Facteurs cancérigènes

Facteurs Exogènes	Chimique	<p>Il s'agit d'agents électrophiles pouvant attaquer des structures riches en électrons de la cellule cible, l'ADN reste la principale cible.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Agents alkylants : cyclophosphamide ✓ Hydrocarbures polycycliques aromatiques par combustion du tabac ✓ Amines aromatiques et colorants azoïque ✓ Cancérogène naturels : produit par les plantes et les micro-organismes ✓ Nitrosamines et amides
	Biologique	<p>-Les Virus : considérés actuellement comme oncogènes, dont la liste est longue dont le papilloma virus, virus de l'hépatite B et C, herpès virus, HTLV-I...</p> <p>Ces virus peuvent être à ADN ou à ARN. Les virus à ADN contiennent des gènes dont le produit est directement oncogène.</p> <p>-Les Bactéries dont le plus important reste 'Helicobacter Pylori</p>
	Physique	<p>Mécanisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rupture simple brin ou double brin • Pontage intra brin, inter-brin et ADN-protéine • Interactions avec le cytosquelette • Destruction du désoxyribose • Altération de bases • Genèse des radicaux libres responsable de lésions directes ou indirectes <p>Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiations ionisantes • Radiations ultraviolettes

Facteurs Endogènes	Génétique	<p>Certaines lésions non malignes héréditaires possèdent une évolution cancéreuse autosomique récessif ou dominante</p> <p>L'existence de cas familiaux de certains types de cancers témoigne de l'existence d'une prédisposition génétique à certains cancers</p>
	Immunitaire	<p>La place de l'immunité est expliquée d'une part par le rôle important qu'elle joue dans le contrôle du développement des tumeurs, d'autre part par l'incidence accrue des cancers chez les immunodéprimés et aux âges extrêmes de la vie, ainsi que par les résultats satisfaisants de l'utilisation des immunothérapies</p>
	Endocrinien	<p>Les facteurs endocriniens peuvent être à l'origine du développement de tumeurs malignes par stimulation de la prolifération cellulaire au niveau d'un tissu cible de l'hormone correspondante.</p>

⇒ Caractères généraux des carcinogènes :

-Délai d'action : variabilité du délai entre l'exposition à un facteur et l'apparition de la tumeur est variable

-Durée d'exposition : qui est nécessaire à la carcinogénèse qui est également variable

-Cocarcinogénèse : le cancer résulte de l'action intriquée de plusieurs facteurs

3. Bases moléculaires de la carcinogénèse :

La compréhension des bases moléculaires de la carcinogénèse repose sur l'étude des gènes impliqués qui sont de deux grands types : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

La carcinogénèse résulte de lésions génétiques non létales, ces lésions ou mutations sont généralement le résultat des facteurs cancérigènes sus cités. Il peut s'agir de mutations germinales héréditaire (au niveau du matériel génétique des cellules germinales) ou de mutations somatiques non héréditaires (au niveau du matériel génétique des cellules non germinales)

a. Les gènes impliqués

i. Les proto-oncogènes et les oncogènes :

Tout gène cellulaire, nommé proto-oncogène, peut devenir oncogène par 2 mécanismes : transduction transvirale pour les maladies viro-induite ou par des lésions altérant leurs comportements in situ. Les oncogènes codent pour des protéines appelées oncoprotéines.

A l'état physiologique, on peut schématiser la prolifération cellulaire en différentes étapes :

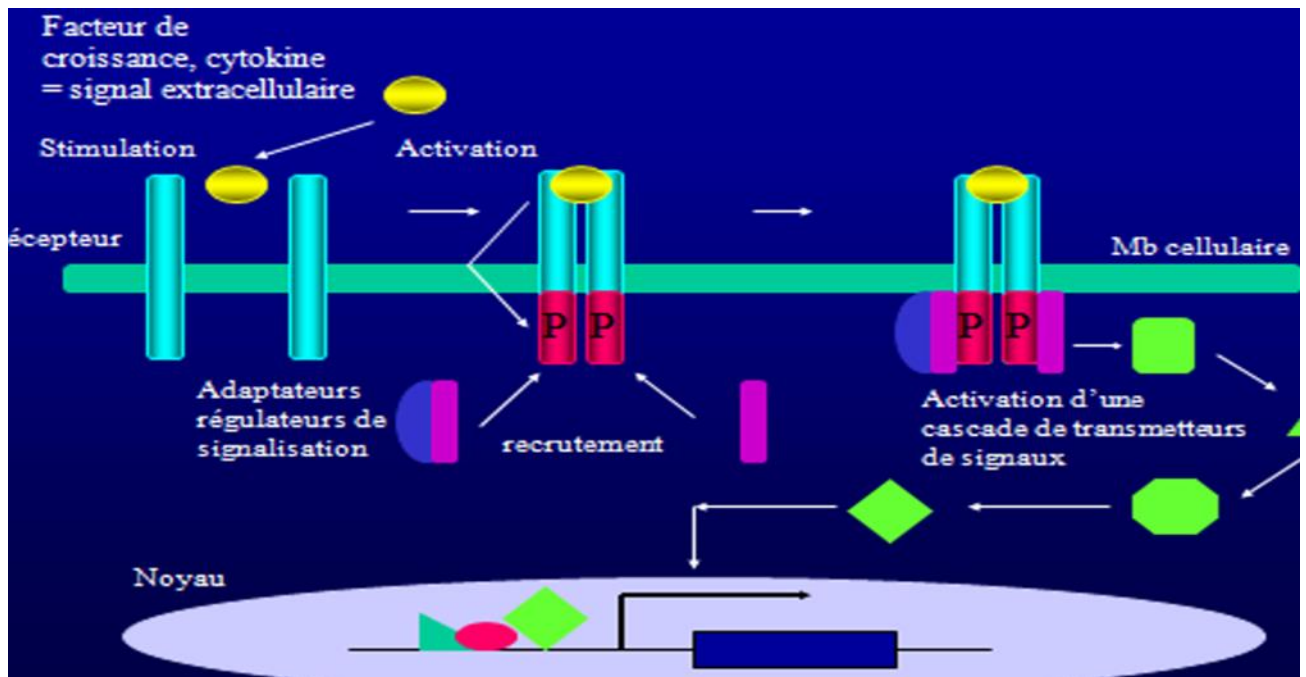


Figure 25 : Etapes de la prolifération cellulaire

L'altération peut toucher :

- ▶ Les facteurs de croissance *Exemple* : proto-oncogènes codant pour les protéines de la famille FGF (fibroblast growth factor) KC estomac, sein...
- ▶ Les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance *Exemple* : le proto-oncogène erb B code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor) Carcinome épidermoïde poumon, cancer du sein...
- ▶ Les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP *Exemple* : proto-oncogènes de la famille *ras* Kc poumon, colon, pancréas.
- ▶ Les tyrosines protéine-kinases membranaires
- ▶ Les protéine-kinases cytosoliques LMC, LAL
- ▶ Les protéines à activité nucléaire : contrôlent la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN.
Exemple : proto oncogène myc L Burkitt, N et L-myc CPC

Ces oncogènes ont un caractère dominant c'est-à-dire une mutation sur un seul allèle est suffisante pour l'activer.

ii. Les gènes suppresseurs de tumeurs

Ces gènes agissent comme un frein à la prolifération. Une fois inactivées, le développement des tumeurs est favorisé. Ils sont appelés gardiens de génome.

La perte des effets fonctionnels de ces gènes nécessite inactivation des 2 allèles : généralement un allèle subit une délétion et l'autre subit une inactivation par mutation.

Les gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être classés en 2 familles :

- Les gènes responsables le contrôle de la prolifération et la survie cellulaire : Ces gènes protègent la cellule contre la transformation cellulaire et ce en régulant le cycle cellulaire et l'apoptose. Les principaux gènes suppresseurs de tumeurs de cette catégorie sont les gènes p53 et pRb (protéine du rétinoblastome).
- Les gènes responsables du maintien de l'intégrité du génome : ils contrôlent l'intégrité et la stabilité du génome cellulaire. Leur altération augmente le risque de cancers par instabilité génétique. Ils en existent plusieurs dont les gènes BRCA1, 2, ATM...

iii. Les gènes régulateurs de l'apoptose

L'apoptose est une mort cellulaire programmée qui aboutit à une destruction cellulaire organisée et indépendante de tout processus inflammatoire. Il s'agit d'un processus physiologique lent régulé par une vaste famille de gènes dont le premier à être identifié est le bcl-2 qui contrôle l'activation des enzymes protéolytiques dites caspases responsables de la mort cellulaire.

iv. Les gènes de la stabilité de l'ADN

Catégorie de gènes permettant le maintien de la stabilité du génome et empêchent l'oncogénèse.

Les cassures simples brins sont réparés grâce à 2 processus de comprenant en 2 catégories en fonction de l'origine de la mutation :

- **Système de réparation des mésappariements (mismatch repair) :** Comprend les gènes Hmsh2, Hmlh1, hPMS1, Hpms2, hMSH6. Il intervient lorsque les mutations résultent d'erreurs de la réplication.
- **Système de réparation NER (Réparation par excision de nucléotides) et BER (réparation par excision de bases) :** Il intervient dans la réparation des mutations induites par des agents carcinogènes environnementaux. Ils sont activés par divers facteurs de régulation tels que la poly ADP-ribose polymérase (PARP), une ADP-ribosyl transférase, qui contribue à recruter les protéines BER ou NER sur la rupture du brin d'ADN en fonction de la complexité de la mutation ponctuelle.

PARP est une famille de 17 protéines distinctes, dont PARP 1 et 2 qui sont impliquées dans la réparation de l'ADN. Elles se lient aux lacunes de l'ADN endommagé et change de conformation catalysant ainsi la polymérisation des unités ADP-ribose à partir des molécules NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide) et recrute les protéines du système de réparation (BER ou NER). Une fois le complexe de réparation est recruté, la PARP est libéré de l'ADN.

Lorsque les PARP sont déficientes, la SSB ne peut être réparée et se transforme en cassure double brin au cours de la réplication.

Les cassures doubles brins sont réparées grâce à 3 processus de réparation : la jonction des extrémités non-homologues (**NHEJ**), jonction des extrémités médiée par la microhomologie (**MMEJ**) et la réparation par recombinaison homologue (**HRR**)

La HRR est la plus conservatrice, conduisant à une réparation à haute-fidélité en évitant la perte d'information avec l'utilisation du l'utilisation du second chromosome comme modèle.

Après un DSB, ATM, une sérine/thréonine kinase, est recrutée et activée sur le site. ATM active, via CHK2, une cascade de phosphorylation de plusieurs cibles, dont BRCA1. BRCA1 recrute PALB2 qui attire BRCA2 et RAD51. Le complexe Tis induit le transfert de la séquence rompue vers la séquence non endommagée respective du second chromosome, permettant la restauration de l'ADN par une cascade complexe de nombreuses interactions protéiques. Le processus central de Tis est appelé appariement homologue par invasion de brin.

g. Mécanismes aboutissant à l'altération de ces gènes

i. Les oncogènes :

3 mécanismes peuvent être responsable de la conversion des proto-oncogène en oncogène :

- *Survenue d'une mutation ponctuelle* : survenant au niveau d'une séquence codante pour un proto-oncogène aboutissant à une modification fonctionnelle de l'oncoprotéine. Exemple : : mutation faux-sens et activation de la famille ras aboutissant à un blocage en conformation active, liée au GTP.
- *Intégration virale* : prenant l'exemple de l'HBV : Insertion de l'ADN viral au niveau d'un gène régulateur aboutissant à un gène chimère à l'origine de la synthèse d'une protéine hybride

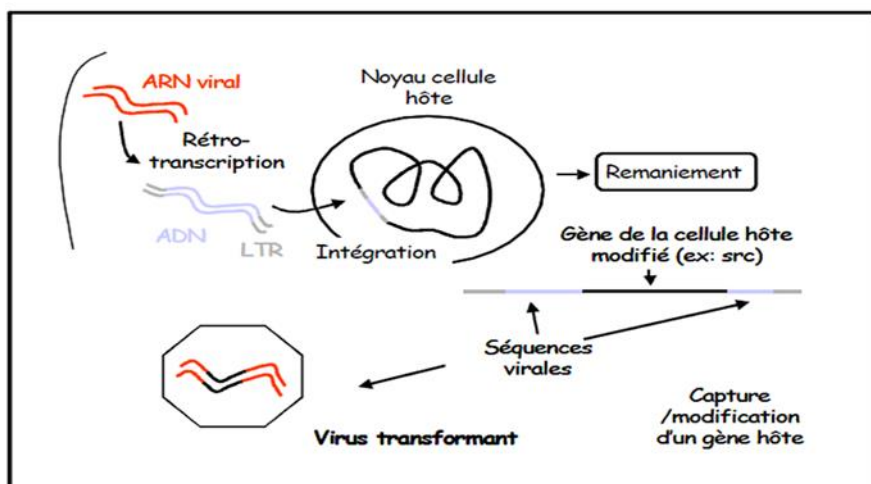


Figure 26 : Etapes de l'intégration virale

- *Délétion* : aboutissant le plus souvent à une perte de fonction pouvant être responsable d'une activation anormale si elles touchent une région régulatrice
- *Amplification* : pouvant aller jusqu'à une centaine de copies du proto-oncogène aboutissant à la formation d'une région agrandie du chromosome ou de multiples petits chromosomes.

○ *Remaniement chromosomique soit par une translocation soit par une inversion* : par Surexpression du proto-oncogène ou par création d'une protéine de fusion qui stimule la croissance cellulaire.

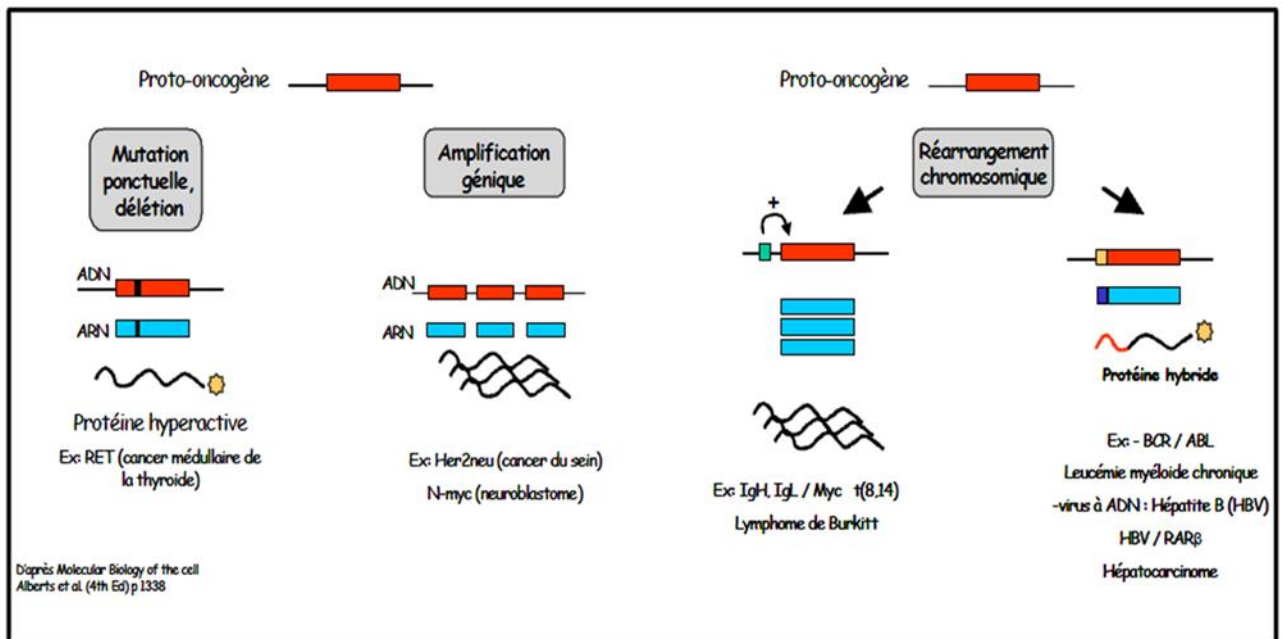


Figure 26 : Mécanismes de conversion des proto-oncogènes en oncogènes

○ Dérégulation de l'expression, stabilisation d'un m RNA codant pour une oncoprotéine

ii. Gènes suppresseurs de tumeurs

Impliqués dans la carcinogénèse par le biais de leur inactivation. Les mécanismes aboutissant à cette inactivation sont :

- Délétions
- Conversion génique
- Mutations inactivatrices
- Anomalies survenant au cours de la mitose : non disjonction des chromosomes avec perte d'un des chromosomes

h. Autres mécanismes

Bien que le cancer soit une maladie génétique, il n'est toujours lié à une modification de l'ADN.

De nombreuses études actuelles démontre que les mécanismes épigénétiques interviennent à un stade plus précoce de l'évolution tumorale aboutissant soit à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs soit à l'activation de proto-oncogènes. Par ailleurs, des modifications de méthylation de l'ADN au niveau de certaines régions promotrices de gènes clés peuvent être impliqués.

Deux principaux mécanismes épigénétiques interviennent dans l'oncogenèse :

- Méthylation des gènes impliqués dans la carcinogenèse : son rôle dans la carcinogénèse est encore mal connu,
- L'acétylation des histones

*Biologie et mécanismes
de
l'hormonorésistance*



La prolifération, la différenciation et la survie des cellules prostatiques sont dépendantes des androgènes. Ces derniers agissent sur les cellules de la prostate par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique nommé récepteur aux androgènes (RA).

Ce récepteur est une molécule intra-cytosolique qui possède une action génotropique (celle d'un facteur de transcription) mais aussi un effet non génotropique par l'intermédiaire de cascades de phosphorylations intra-cytosoliques.

A. Mécanisme génotropique de la stimulation androgénique

La testostérone pénètre dans la cellule prostatique, après d'être détachée de sa protéine plasmatique porteuse (SHBG), où elle est transformée en dihydrotestostérone (DHT) par la 5 α -réductase. La DHT se fixe ensuite au RA dans le cytosol, cette fixation libère la HSP qui permet la dimérisation et la phosphorylation du RA. Une fois dimérisée et phosphorylé, le complexe RA+DHT pénètre dans le noyau cellulaire et se fixe à l'ADN. A ce moment, il déclenche la transcription qui aboutit à l'expression des gènes qui vont induire les mécanismes de prolifération et de différenciation ainsi que la sécrétion du PSA par les cellules prostatiques⁵¹.

B. Définition de l'hormonorésistance

I. Définition clinique

Echec d'un traitement qui associe le blocage de la sécrétion des androgènes (par les analogues de la LH-RH) à l'interférence avec le signal androgénique (par les anti-androgènes). Ceci aboutit à l'apoptose de 80 à 85% des cellules androgéno-dépendantes.

II. Définition biologique

Modification de la physiologie du tissu prostatique lui permettant d'acquérir des capacités de survie et de prolifération en absence d'androgènes. Et ceci suite à une hormonothérapie.

III. Ce que l'hormono-résistance n'est pas

Contrairement aux cancers du sein hormono-résistants où les récepteurs des œstrogènes n'est pas exprimé, l'hormono-résistance du cancer de la prostate n'est pas due à la perte des RA⁵² mais plutôt à leur surexpression dans les cellules des cancers prostatiques par rapport aux cellules normales ou celles des cancers hormono-sensibles^{53,54}.

Cette surexpression entraîne une réactivation du processus d'expression génique dépendant du RA qui a été inactivé par l'hormonothérapie.

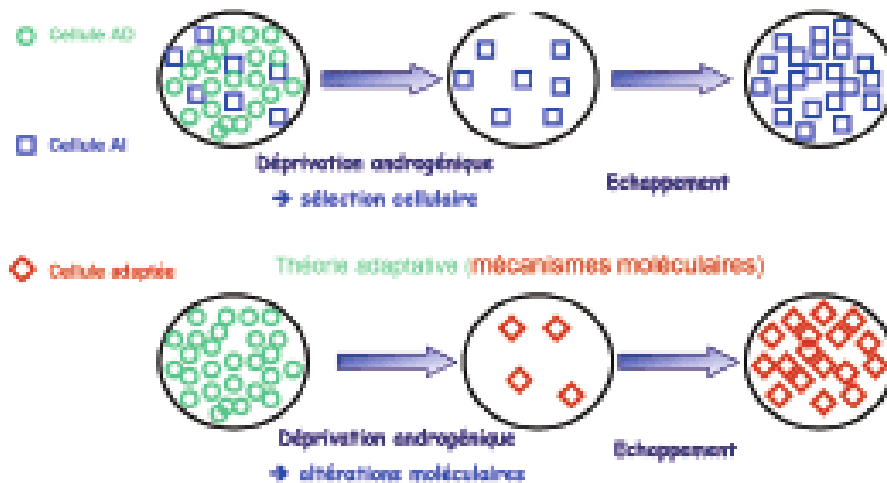


Figure 27 : Théorie adaptative et clonale d'évolution vers l'hormonorésistance⁵³

C. Mécanisme de l'hormono-résistance

I. Mécanismes cellulaires

L'hormonothérapie n'exerce son action que sur les cellules androgéno-dépendantes. Les cellules souches, neuroendocrines ainsi que les clones cellulaires hormono-résistants ne sont pas touchés⁵⁵.

De plus, l'action de l'hormonothérapie ne touche pas le microenvironnement tumoral (matrice extracellulaire et os)⁵⁵

→ L'hormonothérapie est donc responsable de l'accroissement de l'apport paracrine en facteurs de croissance par augmentation du rapport cellules stromales/ cellules épithéliales⁵⁵.

II. Mécanismes moléculaires

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

Deux théories peuvent expliquer l'acquisition de ces adaptations⁵⁶ (fig.29):

- *Théorie adaptative* : suggère qu'avant toute hormonothérapie, les cellules sont toutes androgéno-dépendantes mais confrontées à la déprivation androgénique. Une partie de ces cellules acquièrent des modifications génomiques les rendant capables de faire face à la carence androgénique. Leur prolifération est responsable de l'échappement à la castration.

- *Théorie clonale* : avant toute hormonothérapie, il existe un ensemble de cellules androgéno-indépendantes sélectionnées par déprivation androgénique. La prolifération de ces cellules est responsable de l'échappement au traitement hormonal.

1. Mécanismes moléculaires impliquant l'activation du RA

- **Maintien des concentrations intra-cellulaires efficaces de DHT**

Sous l'effet de la castration chimique ou chirurgicale, la testostérone sérique baisse de 95% tandis que les taux de DHT intra-cellulaire ne diminuent que de 60%. Les taux de DHT intra-cellulaire dans les tumeurs hormono-résistantes castrées équivalent ceux retrouvés dans les cellules de l'hypertrophie bénigne de la prostate non traitée. Ces taux sont suffisants pour activer le RA⁵⁷.

Le maintien des concentrations intra-cellulaires efficaces du DHT est due à la persistance de la sécrétion corticosurrénalienne⁵⁸.

Par ailleurs, des expériences d'étude du profil de transcription des tumeurs hormono-résistantes sont mis en évidence une surexpression de la 5 α -réductase ainsi que d'autres enzymes impliquées dans la conversion des androgènes surrénaliens en testostérone et dans la synthèse du cholestérol⁵⁸.

- **Augmentation de la sensibilité des RA aux androgènes résiduels :**

La croissance des tumeurs hormono-résistants nécessitent 80% d'androgènes en moins que celles hormono-dépendantes. Cette augmentation de la sensibilité du RA aux androgènes résiduels peut être expliquée par :

- Augmentation qualitative de l'action du RA par modification de l'expression des co-activateurs⁵⁹

- Surexpression quantitative du RA par amplification du gène responsable. Cette amplification n'est pas observée dans les tumeurs primitives⁵⁴. La surexpression du RA peut également être le résultat d'une régulation transcriptionnelle, stabilisation de la protéine ou majoration de la translocation nucléaire.

- **Elargissement du panel des ligands agonistes du RA :**

Le RA peut être activé par différents ligands de la testostérone, de la DHT voire les autres stéroïdes (DHEA, androstenediol, œstradiol, cortisol, progestérone)⁶⁰.

Tous les anti-androgènes peuvent jouer le rôle d'agoniste paradoxal. Ceci constitue la base moléculaire du "withdrawal syndrom"⁶¹

L'élargissement du panel des ligands agonistes du RA est lié à :

- Surexpression des co-activateurs
- Mutations de RA : plus fréquemment retrouvé dans les tumeurs métastatiques dont la plus étudiée est Thr877Ala⁶²

- **Activation du RA ligand-dépendante :**

La réalité clinique de ce mécanisme n'est pas démontrée. Il passe par une phosphorylation du RA dont les 1ers messagers peuvent être des facteurs de croissance, des cytokines ou des effecteurs des kinases intra-cellulaires. Ces messagers agissent par eux-mêmes et/ou en synergie avec les androgènes résiduels ou même paradoxalement avec les anti-androgènes⁶³.

2. Mécanismes moléculaires court-circuitant la voie du RA

- **Activation des voies apoptotiques :**

Lorsque les cellules prostatiques normales ou les cellules d'une tumeur hormono-dépendantes sont soumises à un sevrage androgénique, elles cessent de se diviser et des mécanismes apoptotiques sont déclenchés¹³⁴.

Cependant, lorsque les cellules prostatiques hormono-résistantes sont soumises au même sevrage, l'apoptose n'est pas déclenchée et les cellules survivent¹³⁵.

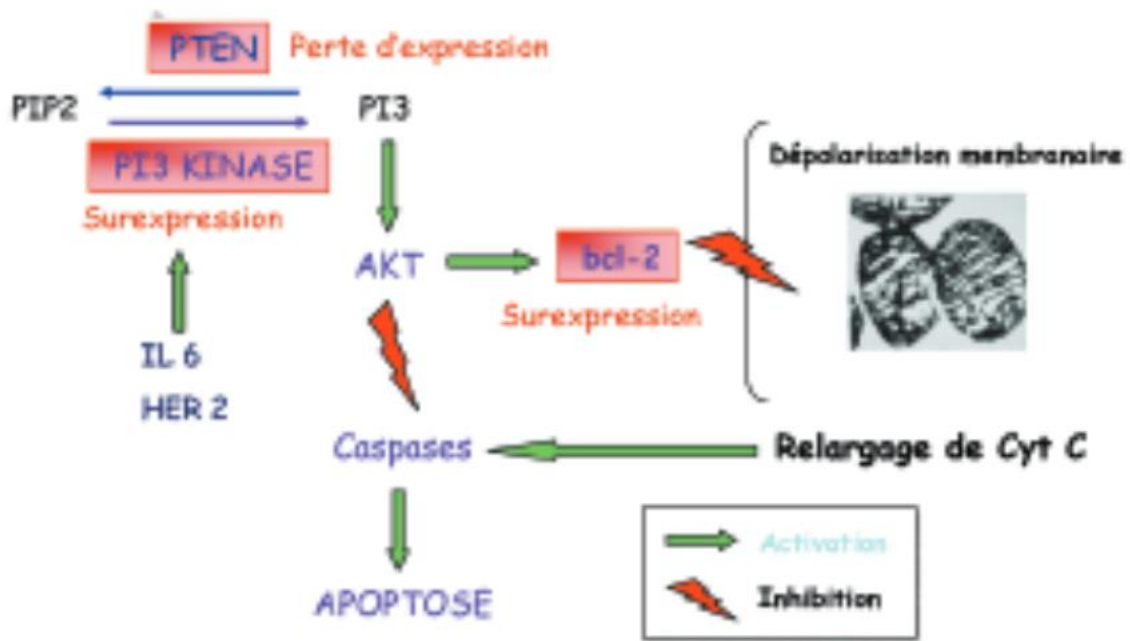


Figure 28 : Schéma des mécanismes de résistance à l'apoptose induite par le blocage androgénique

(CHI KN. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. World J Urol 2005;23:33-7)

- **Différenciation neuroendocrine**

Les cellules neuroendocrines sont minoritaires dans le tissu prostatique normal⁶⁴. Leur nombre augmente dans les prostates tumorales. Ces cellules ne sont pas sensibles à la radiothérapie ni aux traitements systémiques.

Cette différenciation neuroendocrine des cellules constitue un facteur de mauvais pronostic et elle est mise en évidence par l'augmentation de la NSE et la chromogranine A sérique⁶⁴.

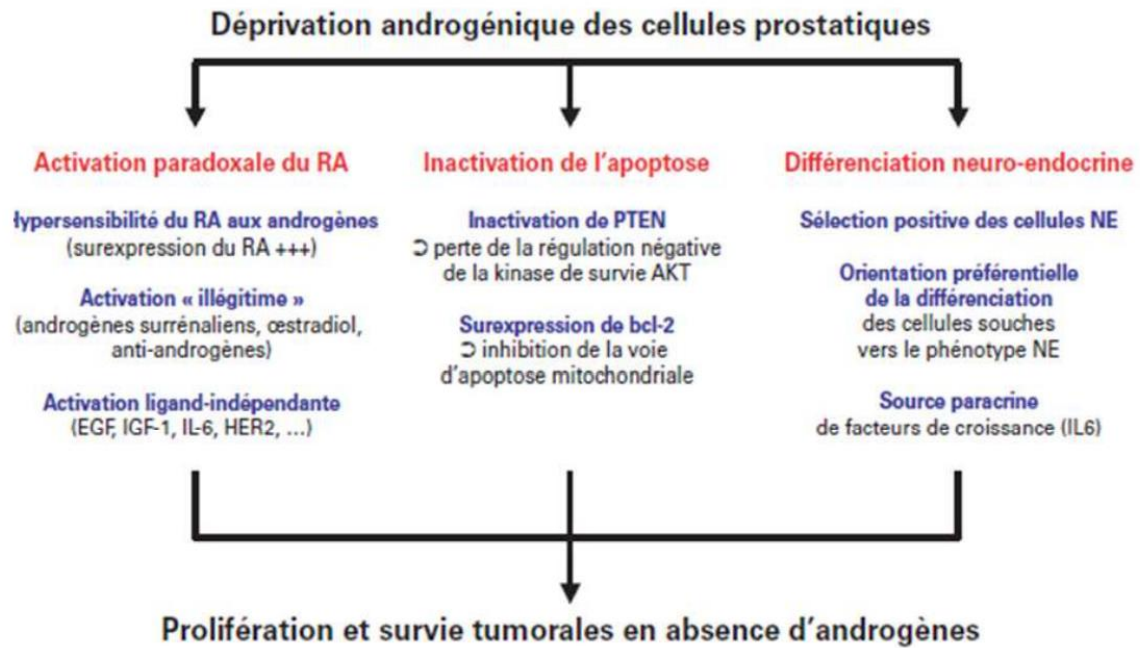


Figure 29 : Résumé des mécanismes moléculaires d'évolution vers l'hormonorésistance

(<https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.468.5680&rep=rep1&type=pdf>)

*Mutation du gène BRCA2 dans le
cancer de la prostate métastatique
résistant à la castration*



A. Gène BRCA2

I. Historique

De l'année 1974 à 1990, une équipe de généticiens dont Mary-Claire King a réalisé plusieurs études après avoir suspecté une origine génétique de certains cancers. Ces études ont permis l'identification du gène BRCA1 (BRCA pour BREast Cancer) comme étant responsable des formes familiales du cancer du sein. Quatre ans plus tard, en 1994, le gène BRCA2 a été isolé et son implication dans le développement du cancer du sein fut identifiée.^{68,69,70}

II. Structure

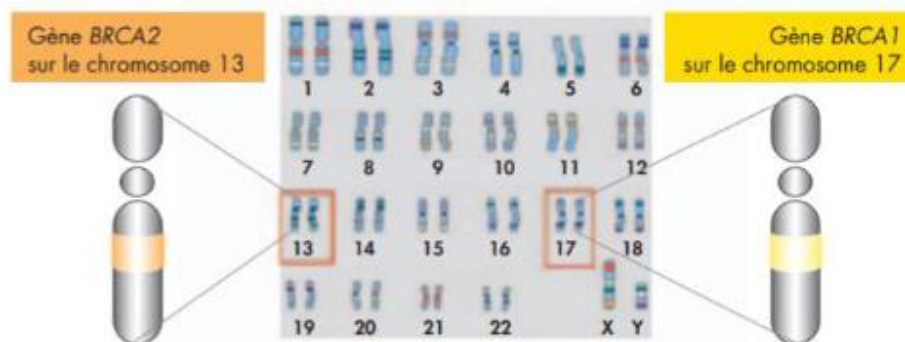


Figure 30 : Localisation des gènes BRCA1 et BRCA2

(Groupe génétique et cancer ; La ligue contre le cancer, 2012)

Le gène BRCA2 est localisé sur le chromosome 13 en 13q12-13, il comporte 27 exons et s'étend sur environ 84,2 kb d'ADN génomique. Il code pour une protéine nucléaire constituée de 3418 acides aminés (384 kDa)⁷⁰. Cette protéine codée présente plusieurs domaines :

- ✓ La partie N-terminale de la protéine BRCA2 contient un domaine d'activation transcriptionnelle (aa 18-105). Cette partie permet l'interaction avec PALB2 (partner and localizer of BRCA2) et EMSY⁷⁵.
- ✓ Une partie centrale, codée par l'exon 11, comportant huit motifs conservés appelés répétitions BRC. Chacune de ces répétitions est composée d'environ 30 résidus⁷¹, qui interagissent avec 6 à 8 molécules RAD5⁷². Cette partie comporte également un domaine DBD (DNA Binding domain) constitué de 5 domaines : un domaine HD (Helicoidal domain), un domaine T (Tower) et 3 domaines permettant la liaison aux nucléotides OB1 OB2 et OB3 ((oligonucleotides binding fold)⁷⁴

✓ La partie C-terminale présente un domaine de liaison à l'ADN (aa 2478-3185). Ce domaine est composé d'un domaine hélicoïdal conservé et de trois plis OB. Par ailleurs, deux signaux de localisation nucléaire (NLS) ont été identifiés dans cette partie C-terminale, nécessaires à sa localisation nucléaire, ainsi qu'un site de phosphorylation permettant la protection de l'ADN nouvellement formé de la dégradation en se liant à la RAD51⁷³.

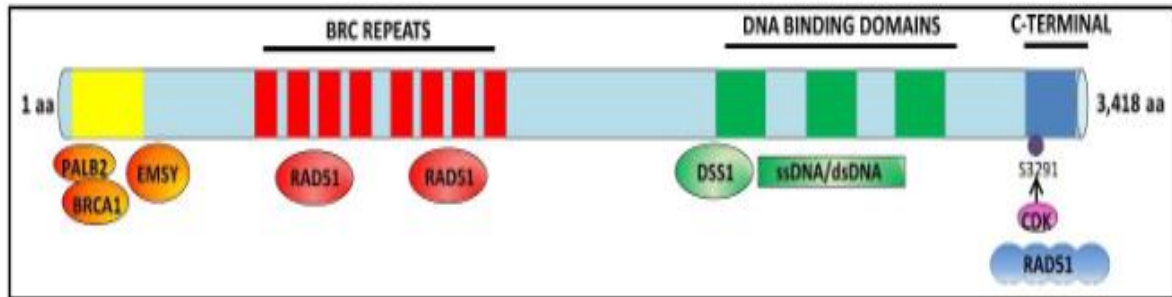


Figure 31 : Ensemble des domaines du gène BRCA273

III. Fonction

L'ADN humain est soumis de façon continue à des stress oxydatifs, à la fois endogènes et exogènes, pouvant l'endommager. Plusieurs mécanismes sont mis en œuvre pour permettre la réparation de ces lésions tels que la recombinaison homologe (RH) et la réparation par jonction d'extrémités non homologues (NHEJ)⁷⁶.

Il a été démontré que le gène BRCA2, considérés comme gène suppresseurs de tumeurs, joue un rôle dans la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN et dans le maintien de l'intégrité génomique.

La protéine BRCA2 est indispensable au fonctionnement de la recombinaison homologue⁷⁷, elle agit comme un médiateur pour la formation des filaments de RAD51 : BRCA2 interagit avec RAD51 par l'intermédiaire d'un groupe de huit motifs conservés, les répétitions BRC, et d'un domaine d'interaction RAD51 C-terminal supplémentaire non apparenté⁷⁸.

BRCA2 est également impliqué dans les points de contrôle du cycle cellulaire⁷⁹. Après une exposition aux rayons X ou aux UV, les cellules exprimant une protéine BRCA2 tronquée présentent un arrêt dans les phases G1 et G2/M. La protéine BRCA2 joue un rôle dans les points de contrôle de l'assemblage du fuseau mitotique par la modulation du niveau des protéines de contrôle de l'assemblage du fuseau, notamment Aurora A et Aurora B.

Un rôle dans la régulation de la transcription a été attribué à BRCA2. La liaison de BRCA2 à la protéine DSS1 semble être requise pour l'achèvement correct de la division cellulaire chez la levure.

La protéine BRCA2 a démontré sa capacité à stimuler la transcription. Par exemple, l'expression exogène de BRCA2 peut stimuler la transcription de gènes régulés par le récepteur d'androgène. Cette fonction de BRCA2 est régulée par la liaison de la protéine EMSY à la région de BRCA2 responsable de l'activation transcriptionnelle. Un excès d'EMSY entraîne la suppression de l'activation transcriptionnelle induite par BRCA2⁸⁰.

BRCA2 se localise aux chromosomes méiotiques au début de la prophase I méiotique, lorsque les chromosomes homologues subissent la synapse. De plus, BRCA2 interagit avec la recombinaise DMC1 spécifique à la méiose, ce qui implique BRCA2 dans la recombinaison méiotique.

IV. Variations de séquence des gènes BRCA2

Plusieurs milliers de variants de séquence du gène BRCA2 ont été identifiés, ces variants peuvent être classés en 3 groupes : les mutations délétères, les polymorphismes et les variants de signification incertaines.

1. Les mutations délétères

Source de prédisposition à la pathologie tumorale⁸¹. Ces mutations peuvent être :

- ✓ Mutations non-sens : entraînant l'introduction précoce d'un codon de terminaison
- ✓ Délétions ou insertion de nucléotides : décalant le cadre de lecture ou survenant au niveau d'un site d'épissage ou entraînant de larges réarrangements de l'ADN

2. Les variants de significations incertaines

Dis VUS (*variant of unknown significance*) dont le lien de causalité avec la pathologie n'a pas été clairement établi. Il peut s'agir de petites délétions ou variants faux-sens n'entraînant pas le déplacement du cadre de lecture mais également des variants qui touchent une zone régulatrice ou variants exoniques ou introniques.

3. Les polymorphismes

Il s'agit de variations de séquences d'ADN fréquentes dans la population et n'affectent pas la fonction de la protéine BRCA2.

4. Classification des variants de séquence en oncogénétique

En 2008 « The Working Group on Unclassified Genetic Variants of International Agency for Research on Cancer » a proposé une classification des variants de séquences génomiques permettant de tenir compte du risque de prédisposition aux cancers. Cette classification comporte 5 classes⁸² :

Tableau 6 : Classification des variants de séquences génomiques

Classe	Description	Probabilité de pathogénicité
5	Mutation délétère	> 0.99
4	Variant probablement délétère	0.95-0.99
3	Variant de signification incertaine	0.05-0.949
2	Probablement un polymorphisme	0.001-0.049
1	Polymorphisme	< 0.001

Cette classification a été modifiée en 2015 par l'ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics), l'AMP (The Association for Molecular Pathology) et l'HGVS (Human Genome Variation Society) en remplaçant cette terminologie par⁸³ :

- ✓ Mutation délétère Variants de séquence pathogène
- ✓ Variant probablement délétère variants de séquence probablement pathogène
- ✓ Variant de signification incertaine Variant de signification incertaine
- ✓ Probablement un polymorphisme Variant probablement bénin
- ✓ Polymorphisme Variant de séquence bénin

V. Prévalence

La prévalence de survenue des mutations dans les gènes BRCA2 est estimée à 0.25%. Elle varie en fonction de la population étudiée, elle peut être encore plus élevée dans certaines populations. Ceci est due à la présence de mutations fondatrices c'est-à-dire des mutations apparues dans une population humaine définie. Ainsi la population islandaise et juive ashkénaze présentent le taux de mutation des gènes BRCA2 le plus élevé, estimée respectivement à 0,6% et 0,25%.^{84,85,86}

B. Rôle du gène BRCA2 dans la régulation et la réparation cellulaire

Notre génome est continuellement exposé à des agents endommageant qui peuvent générer des lésions cytotoxiques de l'ADN. Ces lésions interfèrent avec les processus cellulaires de base et peuvent entraîner des erreurs de réplication de l'ADN ou le blocage des complexes de transcription¹⁴⁵. En résumé, le potentiel mutagène des lésions de l'ADN peut conduire à des réarrangements génomiques, caractéristique des cellules cancéreuses.

Pour contourner la menace que représentent les agents endommageant l'ADN, les cellules ont développé des réponses très complexes et spécifiques qui détectent, signalent et finalement réparent ces lésions tout au long du cycle cellulaire. Bien que chaque type de lésion de l'ADN active une voie différente, il existe un certain degré de chevauchement pour maximiser l'intégrité du génome. À cet effet, BRCA2 joue un rôle essentiel dans plusieurs voies de réparation de l'ADN¹⁴⁶(Fig.34).

BRCA2 est un gène de stabilité du génome qui joue un rôle essentiel dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (HR), à la fois en réponse aux cassures double brin (DSB) et aux liaisons transversales entre brins (ICL) de l'ADN^{136,137}. Dans le cadre de son rôle dans la médiation de la HR (recombinaison homologue) et le maintien de la stabilité du génome, la protéine BRCA2 régule l'assemblage de la recombinase RAD51 en un filament nucléoprotéique avec de l'ADN simple brin (ADNs) après la résection des DSBs (cassures doubles brins)¹³⁶. De cette manière, BRCA2 favorise l'invasion du brin et la recherche d'ADN homologue.

BRCA2 est recruté dans les foyers nucléaires et est nécessaire pour l'assemblage des foyers RAD51^{138,139}. Un autre rôle de BRCA2 dans les réponses aux dommages de l'ADN est la médiation de la résistance cellulaire à une variété d'agents endommageant l'ADN. Ceux-ci comprennent les radiations ionisantes (IR), qui induit des DSB, la mitomycine C (MMC) et le cisplatine qui induisent des ICL, les inhibiteurs de la topoisomérase I tels que la camptothécine, et les inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP)^{139,140}.

De plus, BRCA2 régule l'arrêt du point de contrôle des dommages à l'ADN en G2 en réponse à l'IR (radiations ionisantes)^{141,142}.

Outre les rôles de BRCA2 liés à la réparation de l'ADN dans le maintien de la stabilité du génome, BRCA2 a également des fonctions liées à la réplication de l'ADN, y compris la stabilisation des fourches de réplication bloquées et leur protection contre la dégradation de l'ADN naissant^{143,144}(Fig.35).

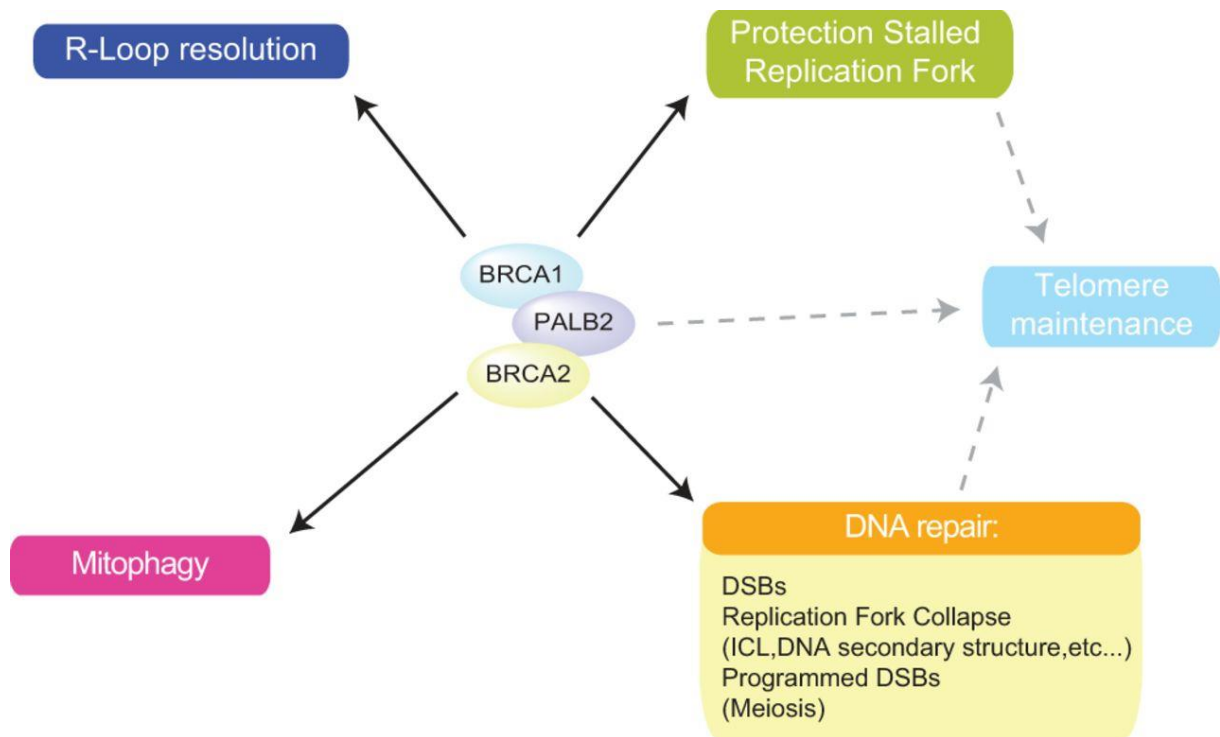


Figure 32 : Rôles du gène BRCA2 dans la stabilité du génome BRCA2 fonctionne dans le maintien de la stabilité du génome.

Lié à BRCA1 et PALB2, BRCA2 participe à de multiples processus biologiques qui sont essentiels au maintien de la stabilité du génome. Tout d'abord, BRCA2 est un acteur clé dans la réparation des lésions de l'ADN, y compris les cassures double brin (CDB) et les liaisons transversales intrastrand (ICL). De plus, BRCA2 a une fonction indépendante de la réparation de l'ADN : il empêche la dégradation nucléolytique au niveau des fourches de réplication bloquées. Ces deux fonctions sont directement ou indirectement impliquées dans le maintien des télomères. BRCA2 est nécessaire pour le traitement des boucles R en collaboration avec le complexe TREX-2. Plus récemment, BRCA2 a été impliqué dans la mitophagie et la clairance des mitochondries endommagées, préservant ainsi indirectement la stabilité du génome. (<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/23/10/T1.xml>)

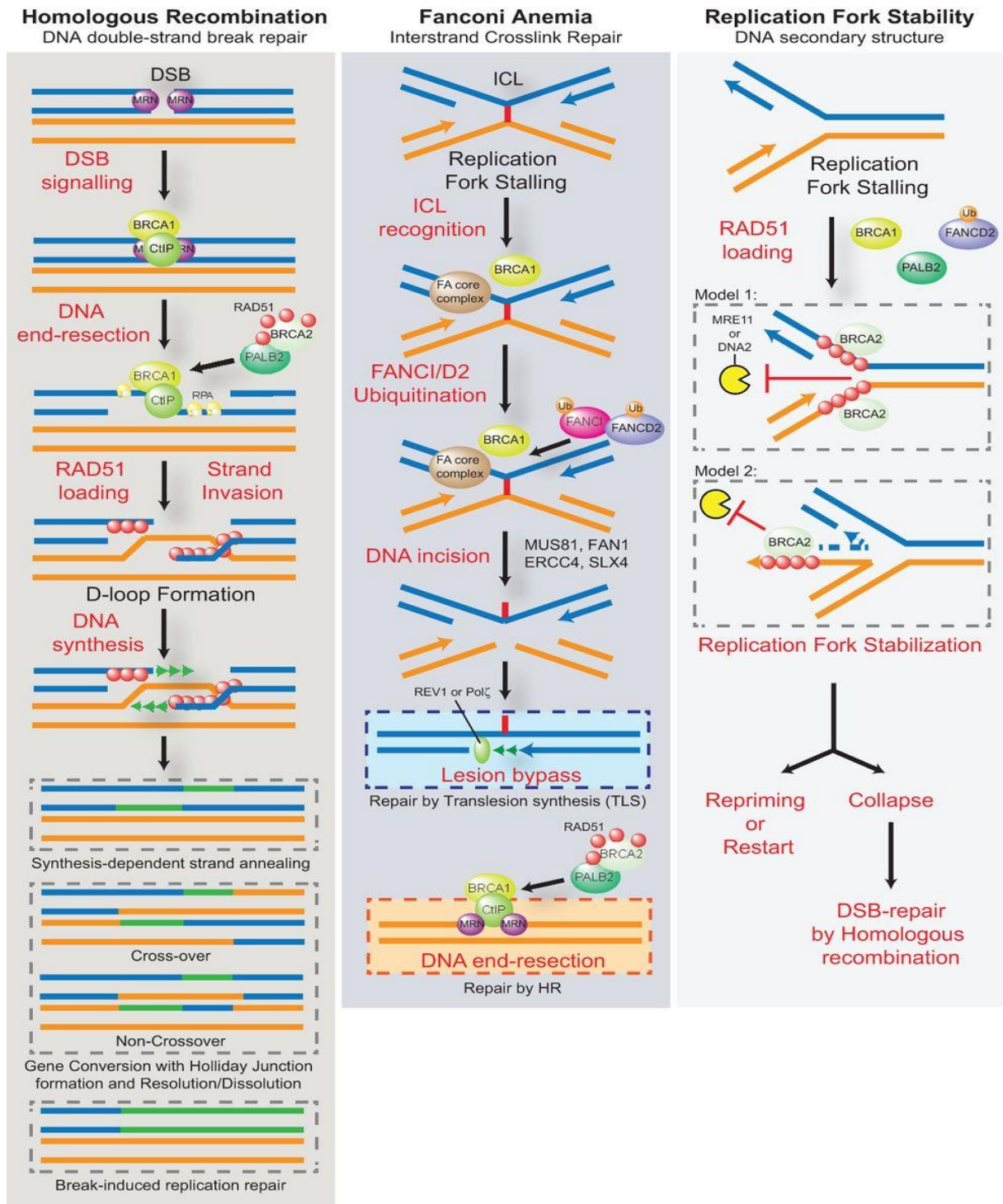


Figure 33 : Rôle de BRCA2 pendant la réparation des DSB, la réparation des ICL et la stabilisation des fourches de réplication bloquées

(<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/23/10/T1.xml>)

C. BRCA2 et le cancer de la prostate

L'une des avancées majeures de la recherche sur le cancer était la découverte des gènes de susceptibilité au cancer du sein 2 (BRCA2)⁸⁷. Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des voies importantes de contrôle des dommages de l'ADN essentielles pour l'éviction de la survenue des mutations. Ces gènes sont exprimés dans toutes les cellules des tissus du corps. Ils ont de multiples domaines fonctionnels et interagissent avec de nombreuses protéines impliquées dans de plusieurs processus biologiques. Ainsi, comme les protéines BRCA fonctionnent sur différents sites, des défauts de l'ADN peuvent se produire dans ces différents sites, ce qui entraîne le développement de cellules cancéreuses dans des tissus autres que ceux du sein et de l'ovaire.⁸⁸

A partir de ces connaissances, des recherches considérables ont été menées dans le but de démontrer l'impact des mutations des gènes BRCA2 dans la survenue du cancer de la prostate.

**Tableau 7 : la fréquence des mutations BRCA2 chez les patients atteints de cancer de la prostate
(Saudi Med J 2020; Vol. 41 (1): 9-17 doi: 10.15537/smj.2020.1.24759)**

Pays	Référence	Nombre total des patients	Mutations BRCA2 (%)
Royaume uni/Etats unis	Pritchard et al	692	37 (5.3)
Etats unis (AJ)	Gallagher et al	832	20 (2.4)
Royaume uni	Castro et al	2019	61 (3.0)
CANADA	Akbari et al	1904	26 (1.4)
Royaume Uni	Edwards et al	263	6 (2.3)
Etats unis (AJ)	Kirchhoff et al	251	8 (3.2)
Etats Unis	Sinclair et al	43	3 (7.0)
Allemagne	Maier et al	474	5 (1.1)
Multinational	Na et al	799	15 (1.9)
Finlande	Ikonen et al	548	7 (1.3)
Turquie	Mnguglu et al	50	1 (2.0)
Royaume Uni	Kote-Jaria et al	1832	19 (1.0)
Islande	Tryggvadottir et al	527	30 (5.7)
Etats Unis (AJ)	Agalliu et al	979	18 (1.8)

AJ=Juif Ashkénaze

Le tableau ci-dessus montre quelques études qui ont pu démontrer le rôle important des mutations des gènes BRCA2 dans la survenue du cancer de la prostate. On va détailler certaines études ci-dessous :

- Une étude islandaise menée par Tryggvadottir et al⁸⁹ qui a analysé la prévalence de la mutation BRCA2 chez 527 patients, souffrant d'un cancer de la prostate et ayant des apparentées atteintes d'un cancer du sein, ayant retrouvé 30 mutations (5,7%) avec les caractéristiques suivantes :

Tableau 8 : Résultats de l'étude islandaise de Tryggvadottir et al
(Tryggvadóttir and al, J Natl Cancer Inst 2007;99: 929 – 35)

	BRCA2 + (n=30)	BRCA2 -
Âge	69	74
T3/4	79,3%	38,6%
G3/4	84%	52,7%
Survie médiane	2,1 ans	12,4 ans

La mutation était portée par 30 patients (5,7 %). Par rapport aux non porteurs, les porteurs de la mutation BRCA2 avaient un âge moyen plus bas au moment du diagnostic (69,0 ans contre 74,0 ans), un stade tumoral plus avancé (stades 3 ou 4, 79,3 % contre 38,6 %), un grade tumoral plus élevé (grades G3-4, 84,0 % contre 52,7 %) et une durée de survie médiane plus courte (2,1 ans contre 12,4 ans).

Cette étude a également démontré que la présence de ces mutations est associée à un phénotype moins différencié, à une atteinte ganglionnaire et une faible survie.

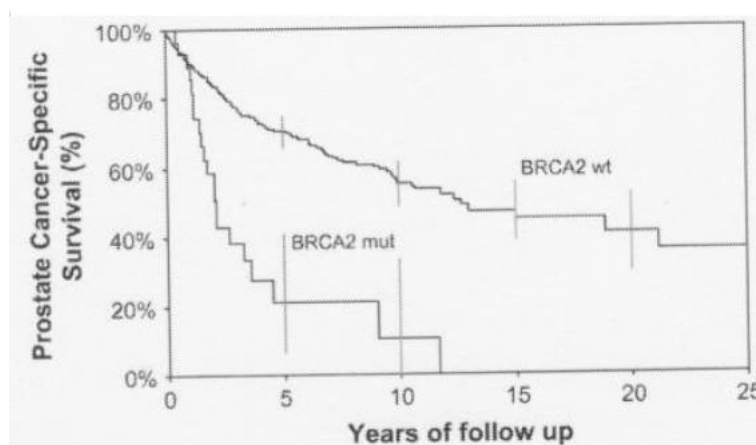


Figure 34 : survie spécifique (%) en fonction du statut mutationnel de BRCA2 :

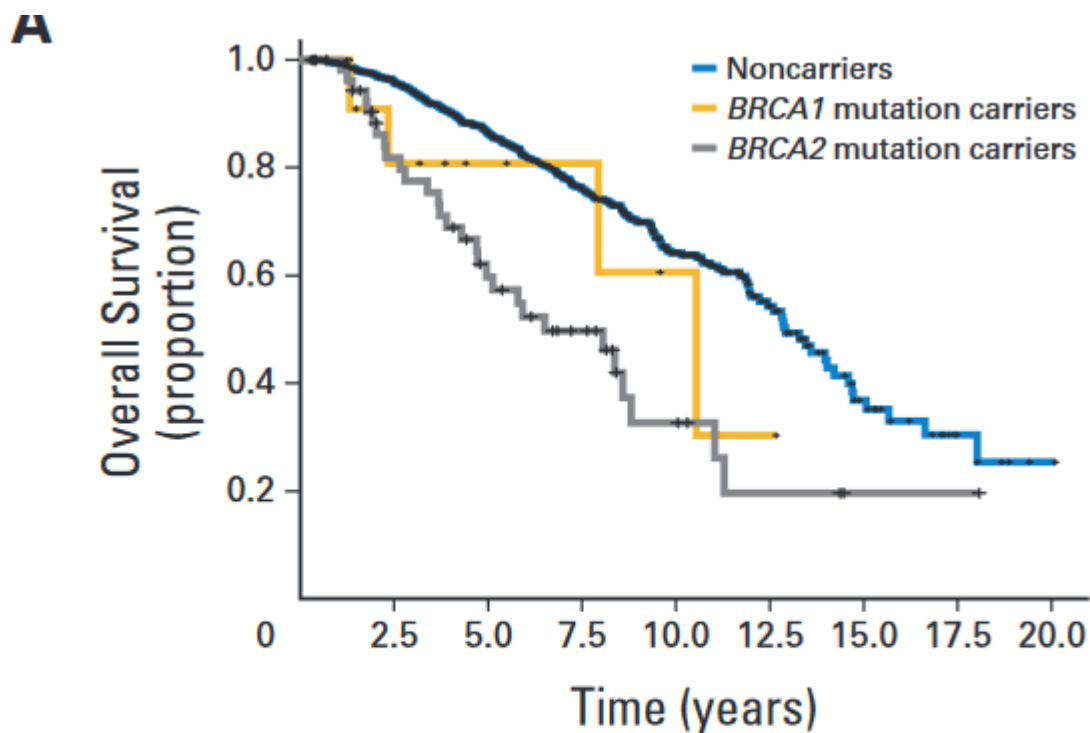
La proportion de survivants était de 21 %, 10 % et 0 % à 5, 10 et 15 ans, respectivement, parmi les porteurs de mutations (BRCA2 mut) et 71 %, 55 %, 47 % et 41 % à 5, 10, 15 et 20 ans, respectivement, chez les non porteurs (BRCA2 wt). (Tryggvadóttir and al, J Natl Cancer Inst 2007;99: 929 – 35)

○ Etude anglaise de Castro et al⁹⁰ qui a analysé la valeur pronostique du statut BRCA 1/2 dans une grande série de patients atteints de cancer de la prostate (sur 2019 patients : 19 porteurs de mutations du gène BRCA1, 61 porteurs de mutations BRCA2 et 1940 non porteurs de mutations)¹⁴⁷ confirmant que la présence de cette mutation prédispose à un type de cancer plus agressif avec une probabilité plus élevée d'atteinte ganglionnaire et de métastases à distance. En outre, les patients porteurs de mutations BRCA avaient de mauvais résultats en termes de survie¹⁴⁷.

Tableau 9 : Résultats de l'étude anglaise de Castro et al (Castro and al, JCO, 2013 mai; 31(14) : 1748-1757)

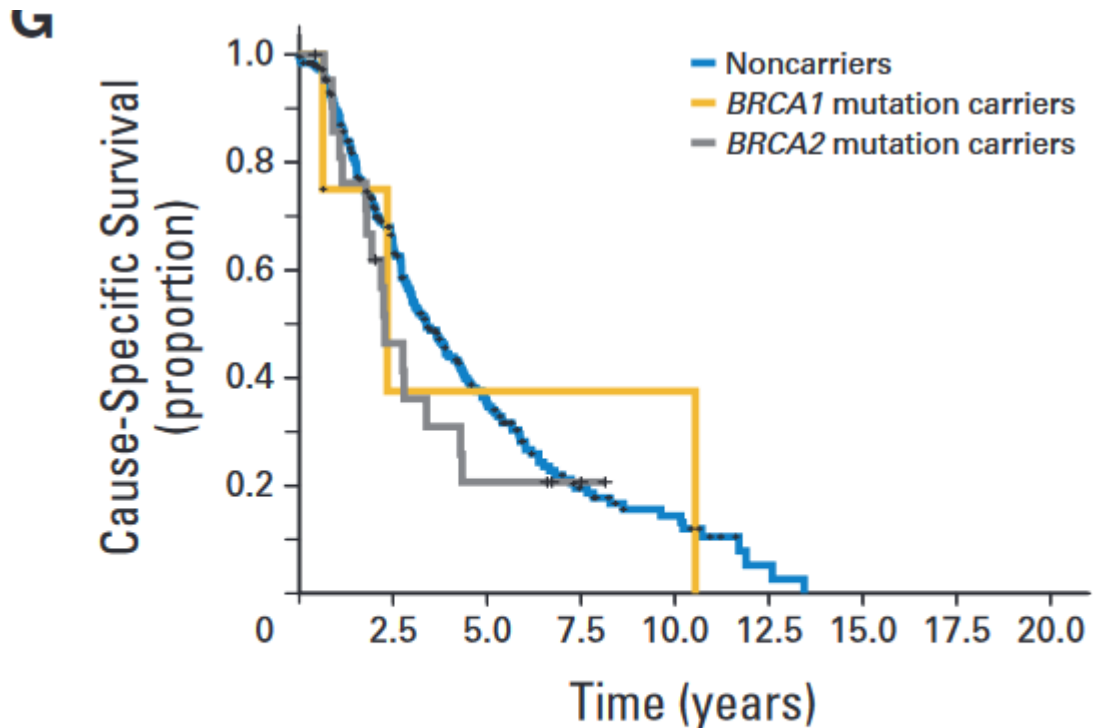
	BRCA1/2 + (n=79)	WT
gleason \geq 8	35%	15%
T3/4	37%	28%
N1	15%	5%
OS	8,1 ans	12,9 ans
CSS métastatique	2,3 ans	3,4 ans (NS)

- Le PCa faiblement différencié (score de Gleason 8) était deux fois plus fréquent chez les porteurs de BRCA1/2 que chez les non porteurs (35 % contre 15 %)¹⁴⁷
- Le stade avancé (T3-T4) était plus fréquent chez les porteurs de BRCA1/2 que chez les non porteurs (37 % contre 28 %)¹⁴⁷.
- L'atteinte ganglionnaire était plus fréquente chez les porteurs de mutations BRCA1/2 que chez les non porteurs (N1 : 15 % contre 5 %) et la propagation métastatique (M1 : 18% contre 9%)¹⁴⁷.
- Après 9 553 années-personnes de suivi pour l'ensemble de la cohorte, 358 décès sont survenus (quatre chez les porteurs de BRCA1, 29 chez les porteurs de BRCA2 et 325 chez les non porteurs). La SG (survie globale) médiane chez les non porteurs était supérieure à celle des porteurs (12,9 contre 8,5 ans). On a également observé une tendance non significative à l'amélioration de la SG chez les porteuses de BRCA1 par rapport aux porteuses de BRCA2 (10,5 contre 6,1 ans) (Fig.37)¹⁴⁷.
- La durée médiane de la CSS (Cause Specific Survival) était plus longue chez les non porteurs que chez les porteurs (3,4 ans contre 2,3 ans), mais la différence n'était pas significative (Fig.38). De plus, les patients qui présentaient des métastases au moment du diagnostic étaient susceptibles d'avoir une survie plus longue que ceux qui développaient des métastases après un traitement radical. Un score de Gleason > 8 était également un prédicteur indépendant de mauvais résultats (Fig.39)¹⁴⁷.



No. at risk	0	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0	17.5	20.0
Noncarriers	1,940	1,394	896	467	186	68	22	6	1
<i>BRCA1</i> mutation carriers	18	12	5	4	2	1	0	0	0
<i>BRCA2</i> mutation carriers	61	40	28	16	6	3	1	1	0

Figure 35 : Survie Globale chez les patients atteints de cancers de la prostate (non porteurs et porteurs de mutations *BRCA1/2*)



No. at risk	0	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0	17.5	20.0
Noncarriers	298	141	60	22	12	2	0	0	0
<i>BRCA1</i> mutation carriers	4	1	1	1	1	0	0	0	0
<i>BRCA2</i> mutation carriers	28	12	4	2	0	0	0	0	0

Figure 36 : Diagramme illustrant l'évolution du CSS (cause-specific survival) du cancer de la prostate chez les non porteurs et les porteurs de mutations *BRCA1/2* (J Clin Oncol 31:1748-1757. © 2013 by American Society of Clinical Oncolog)

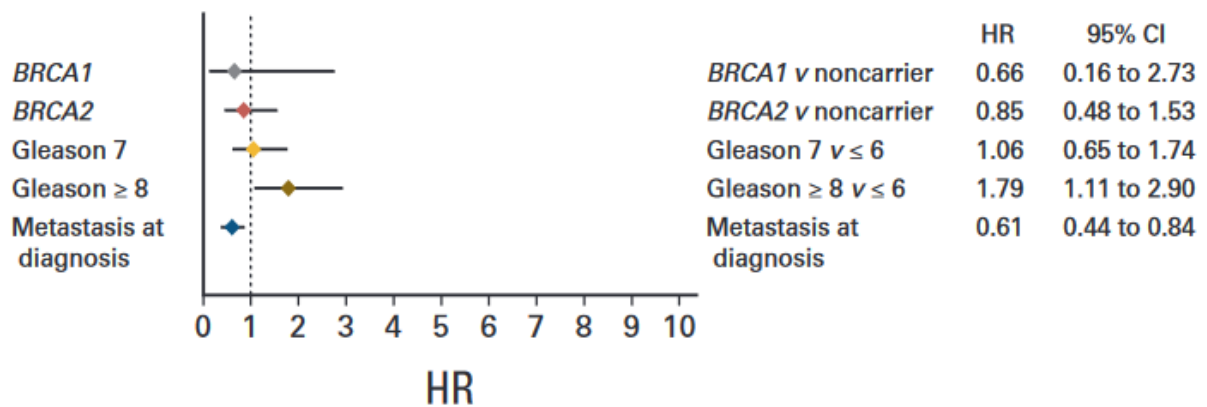


Figure 37 : diagrammes illustrant l'importance relative de chaque facteur de pronostic (hazard ratio [HR])

(J Clin Oncol 31:1748-1757. © 2013 by American Society of Clinical Oncolog)

○ Etude anglaise d'Edward et al⁹¹ ayant effectué une analyse sur 21 porteurs de la mutation BRCA2 et sur des témoins appariés non sélectionnés pour leurs antécédents familiaux. Ils ont constaté que la durée médiane de survie de tous les cas de cancer de la prostate présentant une mutation germinale était significativement plus courte que celle des témoins (4,8 ans contre 8,5 ans, respectivement)¹⁴⁸ (Fig.40). L'analyse multivariée a confirmé que le plus mauvais résultat était lié à la mutation germinale de BRCA2 en soi, établissant celle-ci comme un facteur pronostique négatif indépendant pour la survie à tous les stades du cancer de la prostate, y compris la maladie localisée¹⁴⁸.

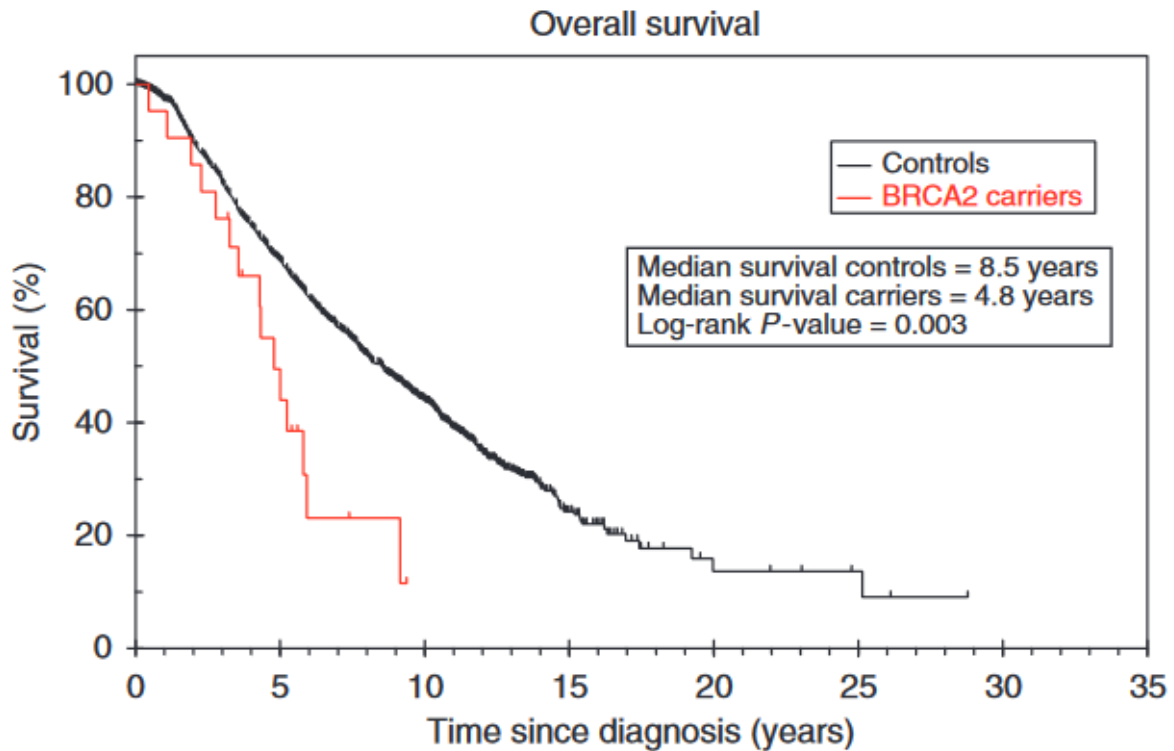


Figure 38 : estimations de la survie de 21 porteurs de la mutation BRCA2

(British Journal of Cancer (2010) 103(6), 918 – 924)

En outre, Thorne et al⁹² ont évalué l'impact des mutations BRCA2 chez des hommes issus de familles à haut risque de cancer du sein ou de l'ovaire. En comparant les porteurs et les non porteurs, le statut de la mutation BRCA2 s'est avéré être un facteur prédictif significatif de la survie globale et de la survie spécifique au cancer de la prostate.

Bien que les mutations des gènes BRCA2 ne soient présentes que dans 1 à 2% des cas de cancers de la prostate sporadique, il a été décrit qu'environ 15% des cas de CPRCm sont porteurs de mutations somatiques ponctuelles ou de perte bi-alléliques de BRCA2. Plus récemment, en 2016 lors d'un congrès sur les cancers génito-urinaires, Myers et al ont rapporté l'incidence des mutations somatiques de BRCA dans une population de 85 patients atteints de cancer avancé de la prostate (les mutations BRCA2 étaient plus fréquentes (12 % ; 10/85) que celles de BRCA1 (2 % ; 2/85) et les mutations simultanées dans BRCA1 et BRCA2 ont été trouvées dans 17 % (2/12) des patients). Cela suggère que dans les cas des avancées, les aberrations génétiques semblent se produire à une fréquence sensiblement plus élevée que dans les tumeurs prostatiques primaires.

L'ensemble des études ont déduit que les cancers de la prostate survenant dans le cadre d'une mutation BRCA2 présentent certaines caractéristiques :

- ✓ Les cancers survenant suite à une mutation surviennent de façon précoce⁹³ et représentent 1 à 2% des cancers diagnostiqués avant 55 ans
- ✓ Sur le plan histologique, ces cancers sont beaucoup plus agressifs avec un stade et grade tumoral élevé et un score de Gleason souvent supérieurs ou égal à 7⁹⁴.
- ✓ Sur le plan pronostique, ces cancers se caractérisent par un envahissement métastatique plus rapide et une survie plus courte d'où l'intérêt du dosage de la PSA chez les porteurs d'une mutation BRCA2⁹⁵
- ✓ Le traitement doit être adapté aux sujets porteurs d'une mutation BRCA2 vu que le traitement conventionnel semble moins efficace⁹⁶.

*Traitements du cancer de prostate
métastatique résistant à la
castration chez les patients ayant
une mutation BRCA2*



Il est désormais connu que, dans le cas du cancer de la prostate, les différentes réponses des patients aux traitements est en partie due à la grande hétérogénéité biologique et moléculaire de la maladie.

Au cours des dernières années, le séquençage de nouvelle génération a permis de réaliser des progrès significatifs dans la compréhension du paysage génomique de cette tumeur ayant un rôle critique dans le développement de nouvelles thérapies. Dans ce sens, une variété d'aberrations génomiques a été évaluées dont les plus importantes sont les mutations survenant dans les gènes BRCA2⁹⁷.

La thérapie de privation d'androgènes (ADT), par castration médicale ou chirurgicale, représente le traitement de référence pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate relativement avancé ou métastatique⁹⁷. Cependant, la maladie est généralement contrôlée de façon temporaire et, malgré une réponse précoce à l'ADT dépassant les 80-90%, une progression se produit généralement dans les 12-24 mois, ce qui constitue une menace pour la santé publique. On parle alors de cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)⁹⁸.

Jusqu'à 2010, le Docétaxel était le seul agent à avoir démontré un bénéfice en termes de survie en cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm).

Depuis, l'arsenal thérapeutique du CRPCm a rapidement changé et plusieurs médicaments ont été approuvés après avoir démontré une amélioration de la survie globale (OS) et de la qualité de vie des patients notamment le sipuleucel-T, l'Abiratérone, le Cabazitaxel et l'Enzalutamide. D'autre part, l'identification des mutations des gènes BRCA2 a révolutionné le traitement des cancers de la prostate par la découverte de certains médicaments anti cancéreux (thérapies ciblées), bien que la pertinence thérapeutique des résultats demeure incertaine.

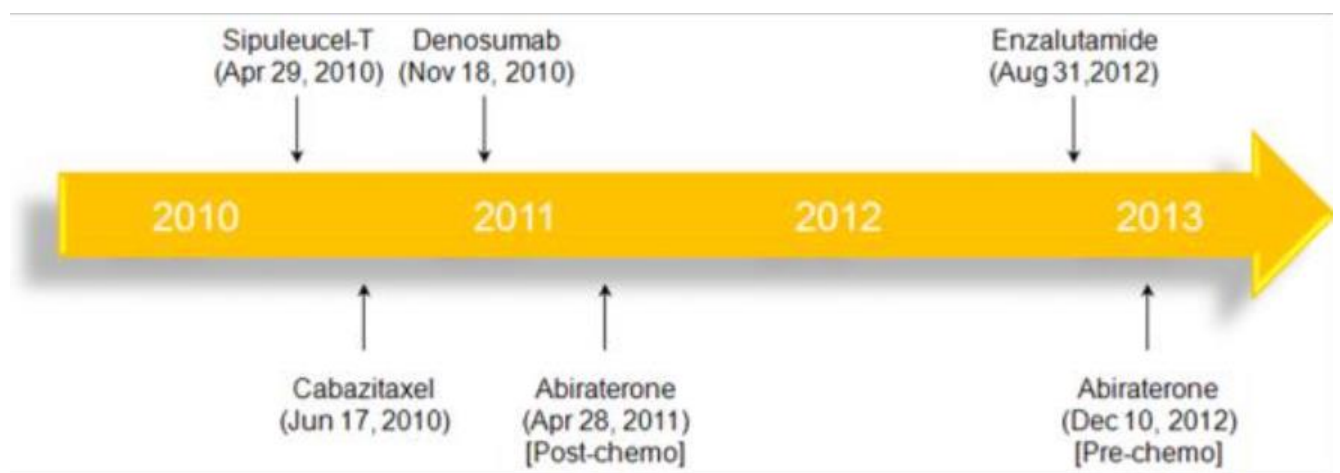


Figure 39 : Chronologie d'approbation des nouvelles thérapies

A. Rappel

I. Hormonothérapie de deuxième génération

1. Acétate d'Abiratéronne

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la production des androgènes par blocage irréversible du CYP17 (isoforme 17 du cytochrome P450).

L'acétate d'Abiratéronne à une dose de 1000mg par jour par voie orale associé à 10mg/mg de prédnisone constitue actuellement le traitement standard suite aux résultats de l'étude COU-AA-301 qui a démontré après le docétaxel une survie globale de 4 mois mais également un bénéfice en survie globale en pré-docétaxel.

Les effets secondaires liés au traitement par l'Abiratéronne sont principalement liés à l'excès de corticoïdes (hypertension, hypokaliémie, rétention hydrique) et, dans une moindre mesure, à des altérations des transaminases ou à des effets cardiovasculaires.

2. Enzalutamide

L'Enzalutamide est un nouvel anti-androgène qui se lie directement au récepteur des androgènes et agit en inhibant la liaison des androgènes et donc la translocation nucléaire du récepteur des androgènes (AR). Il possède une affinité plus élevée pour le AR que les anti-androgènes de première génération. ¹²²

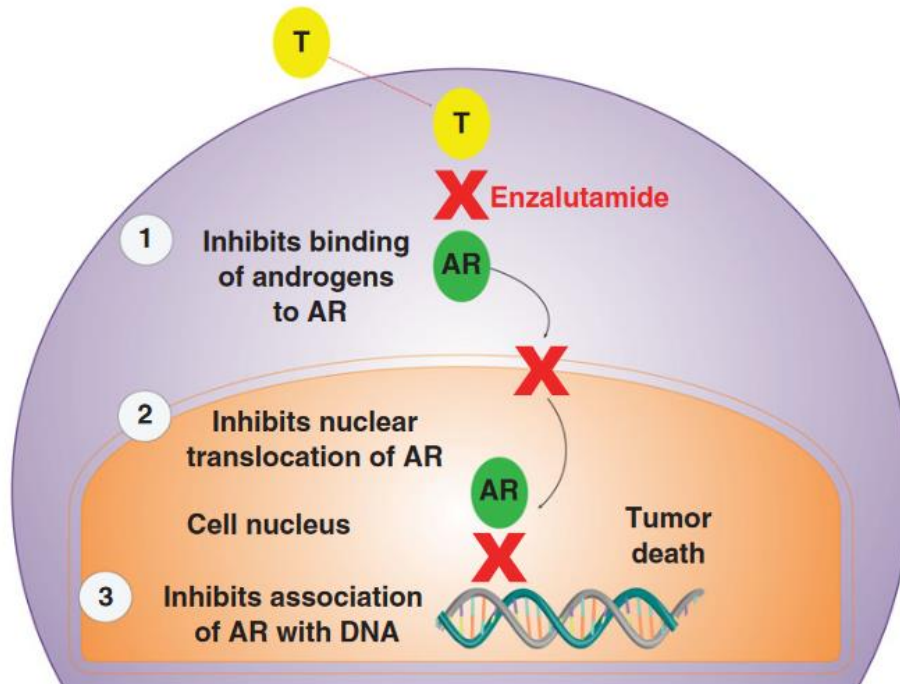


Figure 40 :Mécanisme d'action de l'Enzalutamide

Il s'agit d'un inhibiteur de l'AR approuvé pour le traitement du CPRCm en post et pré-chimiothérapie sur la base des résultats de deux essais de phase III randomisés et contrôlés par placebo, AFFIRM et PREVAIL. Il a significativement prolongé la survie globale et la progression radiographique et a amélioré de manière significative la qualité de vie. Il possède un profil de sécurité acceptable avec moins d'effets indésirables

II. Chimiothérapies

1. Chimiothérapies à base de taxanes

La chimiothérapie à base de taxanes possède une place reconnue dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en particulier le docétaxel et la mitoxantrone ayant démontré une certaine efficacité dans certains essais contrôlés.

a. Docétaxel

Le docétaxel, un taxane semi-synthétique, qui possède un double mécanisme d'activité antinéoplasique : l'inhibition de la dépolymérisation microtubulaire, et l'atténuation des effets de l'expression des gènes bcl-2 et bcl-xL. La stabilisation des microtubules induite par les taxanes arrête les cellules dans la phase G2M du cycle cellulaire et induit la phosphorylation de bcl-2, favorisant ainsi une cascade d'événements qui conduit finalement à la mort cellulaire apoptotique.^{123,124}

Actuellement, selon les directives de l'EAU et de l'American Urological Association (AUA), le traitement par docétaxel est indiqué en première intention chez les patients atteints de CPRCm, qu'ils soient asymptomatiques/légèrement symptomatiques ou symptomatiques, en particulier mais pas nécessairement en présence de métastases viscérales. Il a été le premier agent chimio thérapeutique qui a permis d'améliorer la survie globale des patients atteints de cancer de la prostate métastatique. Deux études confirment ce bénéfice : TAX 327 et SWOG 9916.

Le docétaxel est administré à une dose de 75 mg/m² tous les 21 jours en association avec 10mg/j de prednisone.

i. Cabazitaxel :

Il s'agit d'un agent de 2^{ème} génération de taxanes. Jusqu'à récemment, il n'existait pas de traitement standard après l'échec du traitement par docétaxel. En juin 2010, le Cabazitaxel a été approuvé comme traitement de seconde ligne après de la chimiothérapie de première lignée. Il a été également démontré que le Cabazitaxel améliore la survie globale dans ce contexte. Par conséquent, le paradigme du traitement du CPRCm évolue rapidement.

L'amélioration de la survie démontrée avec le Cabazitaxel offre une nouvelle opportunité importante de traiter les hommes atteints de CPRCm après un traitement au docétaxel.

Le Cabazitaxel est administré par injection intraveineuse. Les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique par voie intraveineuse (5 mg dexchlorphéniramine, 25 mg de diphenhydramine ou équivalent), un corticoïde par voie intraveineuse (8 mg de dexaméthasone ou équivalent), et un antagoniste H2 (50 mg de ranitidine ou équivalent) 30 min avant l'administration du Cabazitaxel pour éviter une réaction d'hypersensibilité, qui est l'effet indésirable le plus fréquent. La dose administrée doit être de 25 mg/m², administré en perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines, associée à 10 mg de prednisone orale par jour¹²⁵.

2. Chimiothérapies à base de platine

Des études ont démontré que la mutation BRCA2 sont associées à une bonne réponse à la chimiothérapie à base de platine dans certains types de cancers notamment le cancer du sein et de l'ovaire, ce qui suggère une sensibilité élevée de ces tumeurs aux agents à base de platine. À ce jour, la chimiothérapie à base de platine n'est utilisée que pour le cancer de la prostate à différenciation neuroendocrine⁹⁹. Néanmoins, des essais de phase II ont montré que l'utilisation d'une chimiothérapie à base de platine dans le cadre d'un traitement post-Cétaxel du CPRCm peut fournir des taux de réponse objective biochimique ou radiologique encourageants (45-60 %) et une survie médiane sans progression (SSP) de 4 à 9,5 mois^{100,101}. De même, dans une étude de phase III, Sternberg et al ont évalué l'efficacité de Satraplatine, un analogue administré par voie orale, chez des patients atteints de CPRCm précédemment traités par chimiothérapie (l'essai SPARC), montrant une réduction statistiquement significative du risque de progression par rapport au placebo bien qu'un avantage significatif en termes de survie n'ait pas été démontré¹⁰².

Il est intéressant de noter que Cheng et ses collègues ont récemment rapporté trois cas de CPRCm avec une réponse exceptionnelle à la chimiothérapie au platine¹⁰³. Ils ont évalué 14 patients atteints de CPRCm traités par docétaxel et Carboplatine, dont la plupart présentaient des caractéristiques agressives telles qu'une atteinte viscérale, mais aucun ne présentait de signes de différenciation neuroendocrine, et ont identifié trois patients présentant une réponse complète ou partielle au traitement.

En utilisant le séquençage de nouvelle génération rétrospectivement ciblé sur l'ADN tumoral, ils ont découvert que les trois patients présentaient une inactivation bi-allélique de BRCA2. Notamment, deux patients étaient porteurs de mutation germinale (dont un seul avait des antécédents familiaux de cancer dans la famille) et le troisième patient présentait une perte de copie homozygote somatique de BRCA, tous les trois présentaient une perte de fonction somatique dans le second allèle dans leurs métastases. En dépit de la petite taille et de la nature rétrospective de ce rapport, il est le premier à fournir des

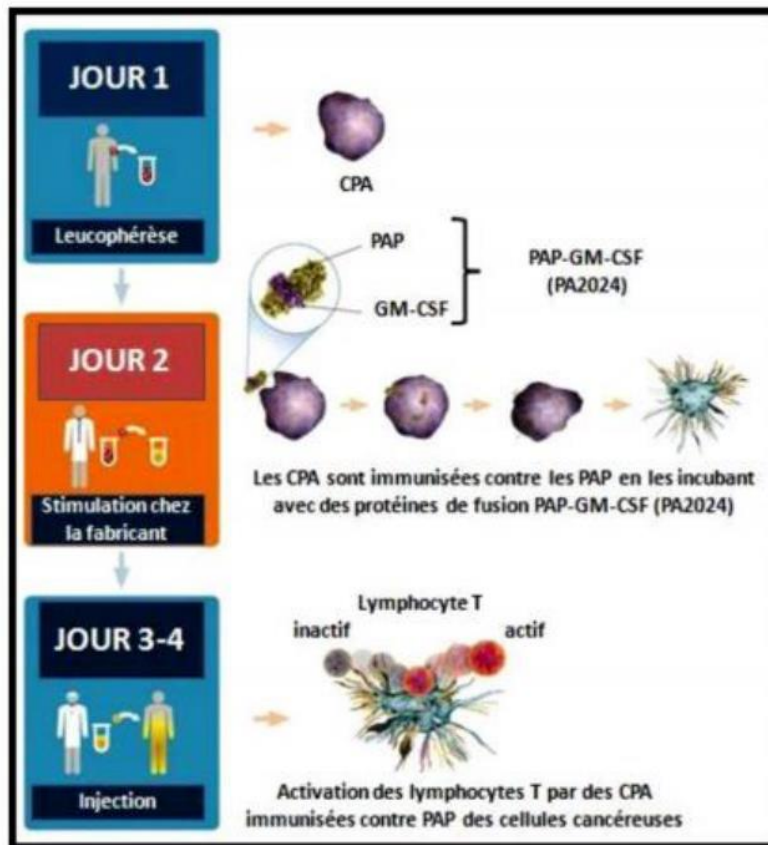
preuves que l'inactivation de BRCA2 peut conférer une sensibilité aux agents de platine chez les patients atteints de CPRCm qui n'ont pas été sélectionnés pour une mutation a priori, et pourrait être cliniquement utile en tant que biomarqueur prédictif de la réponse au platine, ce qui plaide en faveur des tests génétiques réalisés pour cette pathologie.

III. Immunothérapie

L'immunothérapie a fait l'objet d'une attention considérable et a nettement amélioré les résultats des patients atteints de tumeurs malignes. Ces immunothérapies peuvent être regroupées en trois catégories : les vaccins anticancéreux, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, et composants de cellules immunitaires vivantes modifiées. Les vaccins anticancéreux utilisent des protéines spécifiques de la tumeur pour générer une réponse immunitaire ciblée ou marquer les tumeurs avec une protéine létale et ciblée.

1. Vaccins anticancéreux : Sipuleucel-T

Le sipuleucel-T (Provenge®) est une immunothérapie cellulaire autologue composée de cellules mononucléaires du sang périphérique enrichies en fraction de cellules dendritiques, qui sont activées ex vivo avec du PA2024 (protéine de fusion de la phosphatase acide prostatique et du facteur de stimulation des granulocytes), puis réinjectées au patient pour stimuler les cellules T spécifiques de l'antigène.¹²⁶



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

Figure 40 : Fonctionnement du Sipuleucel-T

Il a été le premier vaccin thérapeutique à être approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration sur la base de l'essai pivot de phase III IMPACT. C'est une étude randomisée en double aveugle contre un placebo qui inclut des patients ayant un CPRCm peu symptomatique ou asymptomatique ayant un score ECOG inférieur ou égal à 1. Cette étude a constaté que le risque de décès diminue de 22% dans le groupe sous sipuleucel-T par rapport au placebo. Ceci correspond à une survie globale de 4,1 mois.

À l'heure actuelle, le sipuleucel-T n'est recommandé que pour les patients atteints de CPRCm asymptomatique ou peu symptomatique, sans métastase hépatique, avec un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0-1 et une espérance de vie de plus de 6 mois.

2. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Les IPC sont des anticorps immunomodulateurs qui visent à renforcer la réponse immunitaire au cancer.

Le blocage de ces points de contrôle a permis d'améliorer les réponses et de modifier le paradigme du traitement de tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), tandis que son efficacité dans le cancer de la prostate reste modeste.¹²⁸

Les plus connus sont :

- **Ipilimumab** : C'est un anticorps monoclonal entièrement humain de type immunoglobuline G1 (IgG) entièrement humain qui inhibe CTLA-4.

Les essais cliniques ont établi l'Ipilimumab comme traitement sûr et tolérable dans le contexte du CPRCm.

- **Pembrolizumab** : Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1, ce qui permet de contrer l'évasion immunitaire des cellules cancéreuses.

B. Inhibiteurs de la PARP

Les inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARPi) sont une classe de médicaments anticancéreux qui utilisent le mécanisme de "létalité synthétique" pour induire la mort cellulaire^{104,105}.

La létalité synthétique fait référence au concept selon lequel la mort cellulaire survient lorsqu'une caractéristique sous-jacente du cancer est exploitée et devient toxique lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec un autre agent ou une lésion génétique¹⁰⁶. Les deux enzymes PARP prédominantes (PARP1 et PARP2) font partie intégrante du mécanisme de réponse aux lésions de l'ADN, qui est essentiel pour maintenir l'intégrité de l'ADN¹⁰⁶.

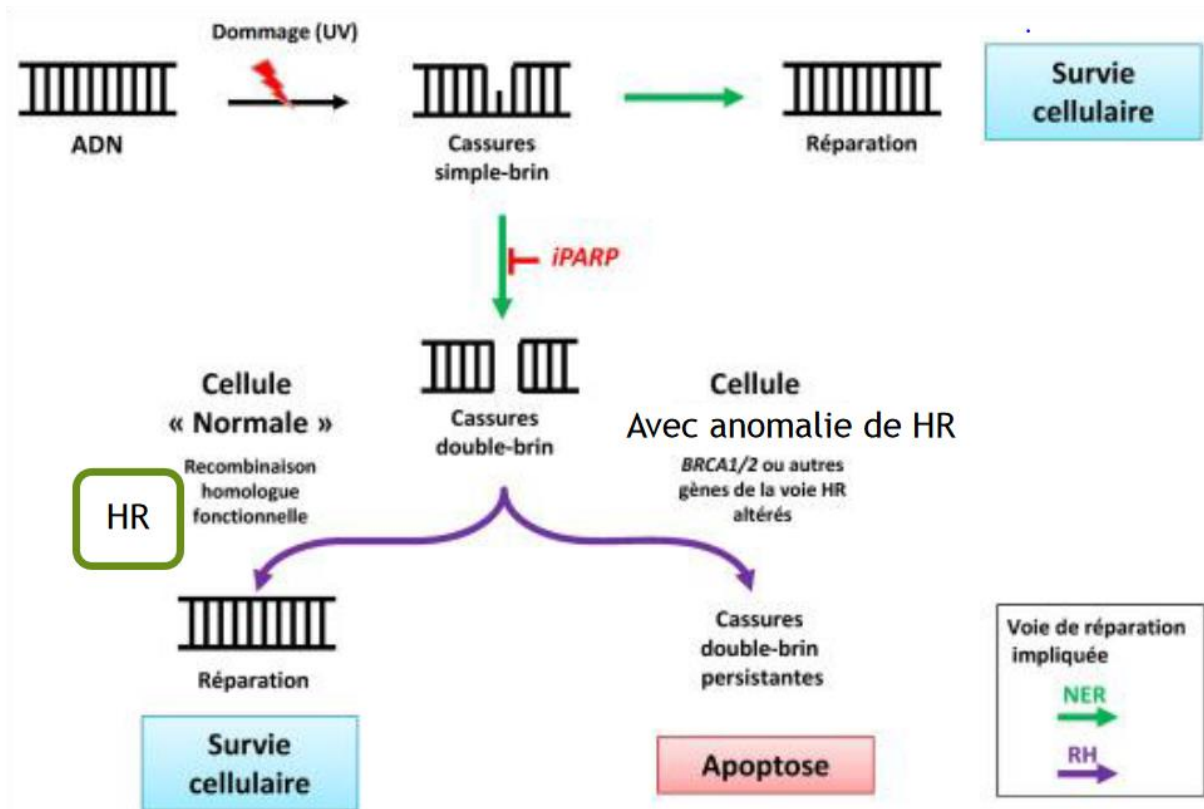


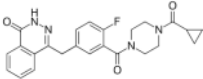
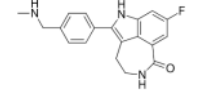
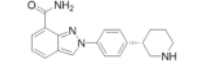
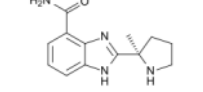
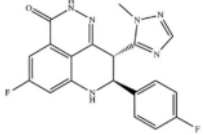
Figure 41 : Létalité synthétique

Les PARPi se sont révélés prometteurs en tant que thérapie anticancéreuse chez les patients présentant des mutations BRCA2 et font désormais partie du traitement standard du cancer du sein et de l'ovaire. Dans le cancer de la prostate, deux PARPi, le rucaparib et l'olaparib, ont été approuvés par la FDA pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Les PARPi diffèrent par leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamique, et des études supplémentaires sont menées avec le Niraparib, le veliparib et le Talazoparib dans le cancer de la prostate¹⁰⁷.

Tableau 10 : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la PARP actuels (Adashek, J. J., Jain, R. K., & Zhang, J. (2019).

Clinical Development of PARP Inhibitors in Treating Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cells*, 8(8), 860. doi:10.3390/cells8080860)

Drug (Manufacturer)	Structure	Oral Dosage	Half-Life	Metabolism	PARP Trapping Potency (1-5; 1 = Most Potent)
Olaparib (AstraZeneca)		300 mg; twice a day	11.9 h	Hepatic CYP3A4	4
Rucaparib (Clovis Oncology)		600 mg; twice a day	18 h	Hepatic CYP2D6	3
Niraparib (Tesaro)		300 mg; daily	36 h	Carboxylesterases	2
Veliparib (AbbVie)		300 mg; twice daily	6.1 h	Hepatic CYP2D6	5
Talazoparib (Pfizer)		1 mg; daily	90 h	Hepatic mono-oxidation, dehydrogenation, cysteine conjugation of a mono-desfluoro metabolite, and glucuronide conjugation	1

I. L'Olaparib

L'Olaparib a été le premier PARPi à être étudié en 2009 dans un essai clinique de phase I enrichie pour les patients atteints de tumeurs solides avec mutation des gènes BRCA1/2 (dont 5% avec CPRC) 63 % d'entre eux présentaient un bénéfice clinique à l'Olaparib, défini comme une réponse radiographique ou de marqueurs tumoraux ou une stabilisation de la maladie¹⁵². Un seul patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration a été noté comme ayant une réponse significative avec une baisse du PSA et une amélioration des métastases osseuses.¹⁵¹

Après cette étude, de multiples études ont été menées pour démontrer le bénéfice du traitement par l'Olaparib dans le CPRCm.

Etude Phase II TOPARP-A

En 2015, l'Olaparib a été étudié dans un essai clinique de phase II (TOPARP-A) chez 49 patients ayant un CPRCm enrichis en mutations germinales et somatiques du gène HRD¹⁰⁸. Les patients ont reçu 400mg ×2/j. Dans cette étude, le critère d'évaluation principal était le taux de réponse RECIST en présence de lésions évaluables, taux de réponse biochimique (diminution de 50% du PSA) ou la baisse des CTC (Circulating Tumor cells : cellules tumorales circulantes).

Un taux de réponse composite (mesure basée sur des données multiples : critères d'évaluation sus cités) de 33% a été observé, avec une durée médiane de réponse de 40 semaines. Un tiers des patients analysés présentaient des défauts bi-alléliques germinaux ou somatiques dans les gènes HRD. BRCA2 était le gène le plus fréquemment muté : 16 anomalies dont 8 BRCA2 et 5 ATM.

Il est important de noter que les patients présentant altérations du DRH présentaient un taux de réponse de 88 % à l'Olaparib, alors que les patients sans altération de la DRH un taux de réponse de 6%¹⁴⁹.

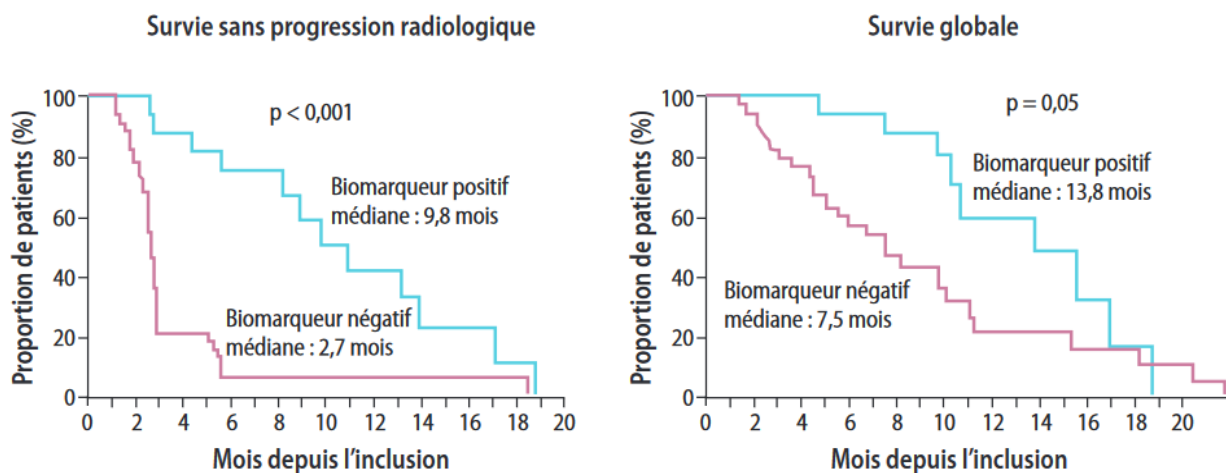


Figure 43 : Etude de phase II TOPARP-A évaluant l'Olaparib dans le traitement du CPRCm (Mateo J et al., NEJM 2015;373:1697-708)

Tableau 11 : Résultats de l'essai clinique phase II TOPARP-A

	Répondeurs	Non répondeurs	OS	PFS
HR efficiente	2/33	31/33	7,5 mois	2,7 mois
Anomalies HR	14/16	2/16	13,8 mois	9,8 mois

Etude Phase II TOPARP-B:

TOPARP-B était un essai ouvert de phase II dont les participants, recrutés dans 17 hôpitaux britanniques, étaient des hommes âgés de 18 ans atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en progression, ayant déjà reçu un ou deux protocoles de chimiothérapie à base de taxanes et dont le statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group était inférieur ou égal à 2.

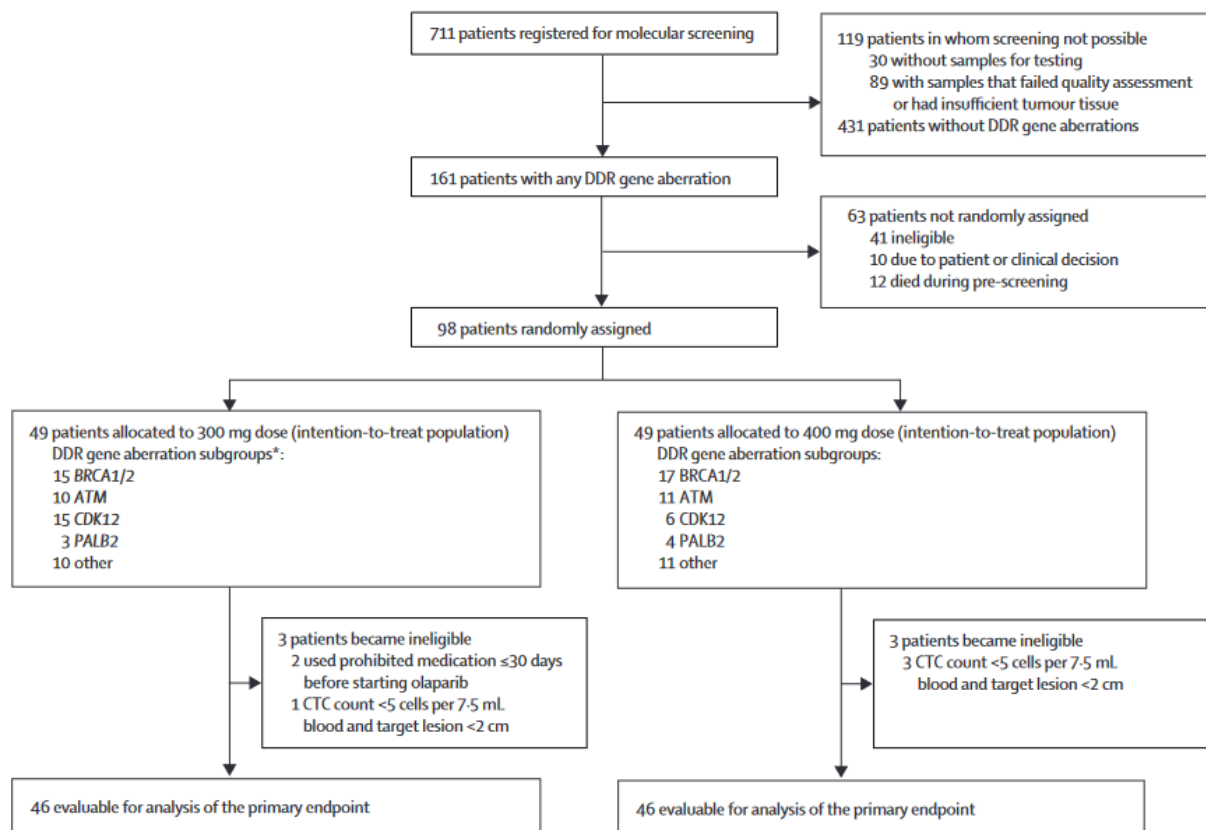


Figure 44 : Profil de l'étude TOPARP-B150

Entre le 1er avril 2015 et le 30 août 2018, 711 patients ont participé à la présélection par NGS (figure 1A). Pour 30 (4 %) patients, aucun échantillon n'a été mis à disposition pour les tests. Parmi les 681 patients pour lesquels au moins un échantillon disponible, 779 échantillons de tumeur ont été analysés (637 [82%] échantillons de tumeur primaire et 142 biopsies métastatiques de résistance biopsies métastatiques de résistance)¹⁵⁰. Pour 89 (13%) patients, la détection de biomarqueurs n'a pas été possible car l'échantillon ou les données de séquençage ne répondaient pas aux paramètres de contrôle de qualité¹⁵⁰.

Sur les 592 patients dont les échantillons de tissus étaient évaluables, 161 (27%) présentaient des aberrations génétiques DDR sur la base du NGS. Les aberrations génétiques DDR les plus fréquemment détectées étaient mutations ou des délétions homozygotes dans BRCA2 (44 [7 %] 592 patients), ATM (40 [7 %]) et CDK12 (33 [6 %])¹⁵⁰.

98 patients présentant des aberrations génétiques DDR ont été répartis au hasard et randomisés et en deux cohortes (49 patients dans chaque cohorte). Les deux cohortes ont reçu l'Olaparib par voie orale :

une cohorte a reçu 400mg 2 fois par jour et une cohorte a été mise sous 300mg 2 fois par jour, par cycles de 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.¹⁵⁰

Les critères de réponse ont été : réponse radiologique objective, une diminution de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de 50 % ou plus, ou réduction du nombre de cellules tumorales circulantes (de ≥ 5 cellules par 7-5 ml de sang à la valeur initiale)¹⁵⁰.

Une réponse composée confirmée a été obtenue chez 25 sur 46 patients évaluable dans la cohorte 400 mg, et 18 sur 46 patients évaluable dans la cohorte 300 mg (43 patients sur 98 au total)¹⁵⁰ (Fig.48).

	Composite overall response
Total	43/92 (46.7%; 36.3-57.4)
By dose cohort	
300 mg	18/46 (39.1%; 25.1-54.6)
400 mg	25/46 (54.3%; 39.0-69.1)
By gene subgroup*	
BRCA1/2	25/30 (83.3%; 65.3-94.4)
ATM	7/19 (36.8%; 16.3-61.6)
CDK12	5/20 (25.0%; 8.7-49.1)
PALB2	4/7 (57.1%; 18.4-90.1)
Other	4/20 (20.0%; 5.7-43.7)

Figure 45 : Réponse Globale Combinée des participants à l'essai TOPARP-B150

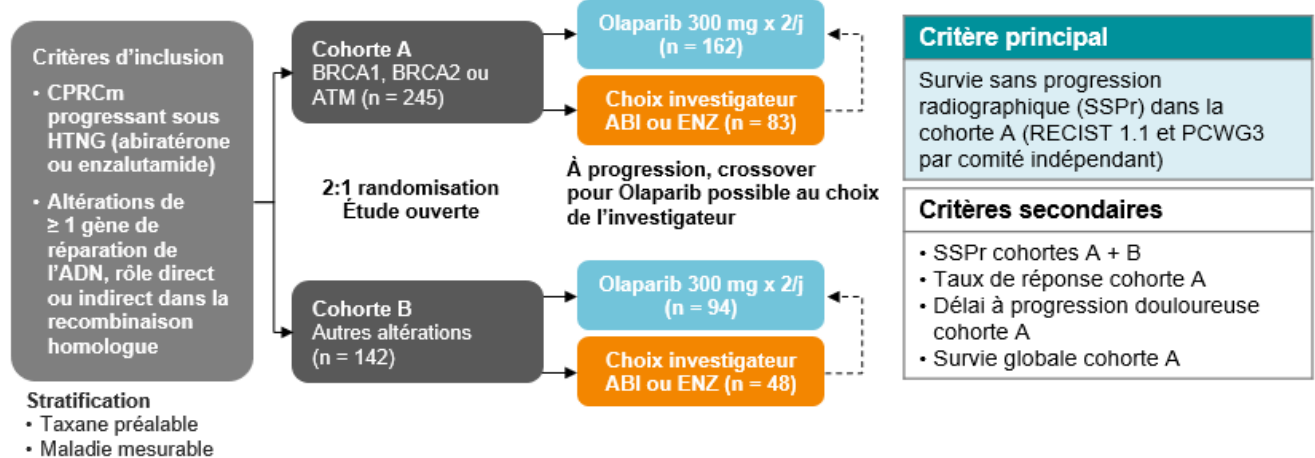
L'événement indésirable de grade 3-4 le plus fréquent dans les deux cohortes était l'anémie (15 [31 %] des 49 patients de la cohorte 300 mg et 18 [37 %] des 49 patients de la cohorte 400 mg).

19 effets indésirables graves ont été signalés chez 13 patients¹⁵⁰. Un décès possiblement lié au traitement (infarctus du myocarde) est survenu après 11 jours de traitement dans la cohorte 300 mg.

Les patients porteurs de la mutation BRCA2 ont présenté la meilleure réponse globale par rapport aux patients présentant les 16 autres mutations génétiques¹⁰⁹.

Etude PROfound phase III :

Il s'agit d'une étude randomisée de phase III dont le but est de comparer l'Olaparib à une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) : Abiratérone ou Enzalutamide¹¹⁰.



Cette étude a évalué l'efficacité de 300mg d'Olaparib deux fois par jour par rapport à 160 mg d'Enzalutamide par jour ou 1000 mg d'Abiratérone par jour chez 387 patients avec un CPRCm et 15 altérations génétiques HRR (BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D ou RAD54L)¹¹⁰. Ces patients ont été tous traités précédemment avec de l'Enzalutamide ou de l'Abiratérone, et certains patients avaient également été traités précédemment avec une chimiothérapie à base de taxane.

Résultats selon le critère principal (SSPr) ¹⁵²:

SSPr= survie sans progression radiologique

**SSPr patients de la cohorte A (altérations BRCA1, BRCA2, ATM),
revue centralisée comité indépendant**

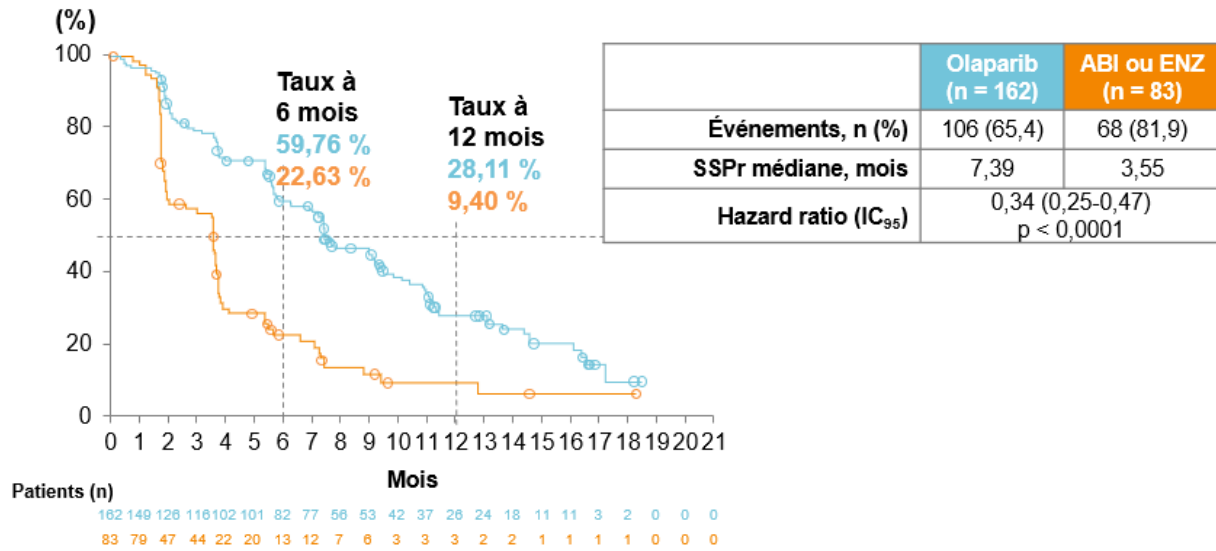


Figure 46 : Résultats de l'étude PROfound selon le critère principal c'est à dire la survie sans progression radiologique (SSPr) (ESMO 2019 – D'après Hussain M et al., abstr. LBA12_PR, actualisé)

Résultats selon d'autres critères :

- Augmentation significative du taux de survie dans la cohorte A :

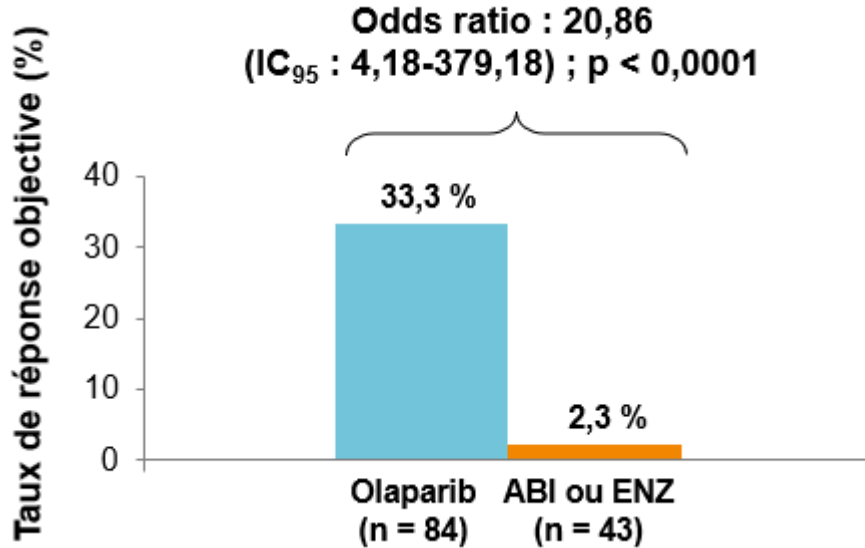


Figure 47 : Résultats de l'étude PROfound selon le taux de réponse objective (ESMO 2019 – D'après Hussain M et al., abstr. LBA12_PR, actualisé)

- Résultats selon l'anomalie génétique¹⁵² :

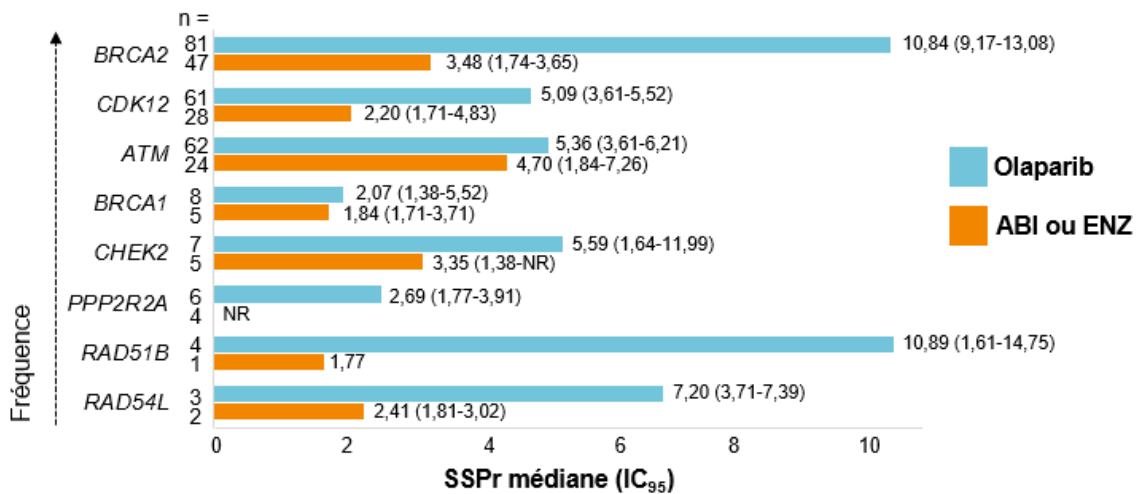


Figure 48 : Résultats de l'étude PROfound selon l'anomalie génétique (ESMO 2019 – D'après Hussain M et al., abstr. LBA12_PR, actualisé)

- Résultats selon la tolérance au traitement¹⁵² :

Arrêt du traitement pour toxicité : 16,4% pour l'Olaparib contre 8,5% pour HTNG

Effet indésirable de grade >3 : 50,8% pour l'Olaparib contre 3,7% pour HTNG

Réduction de dose pour toxicité : 22,3% pour l'Olaparib contre 3,8% pour HTNG

Les résultats de l'étude PROfound ont conduit à l'approbation par la FDA (mai 2020) de l'Olaparib pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et porteurs d'une mutation génétique germinale ou somatique plus précisément BRCA2, qui ont déjà reçu un traitement hormonal de deuxième génération.¹¹⁰

II. Rucaparib

Le Rucaparib est un médicament pharmaceutique de première classe qui cible l'enzyme de réparation de l'ADN, la poly-ADP ribose polymérase-1.

Les résultats de l'étude de phase II TRITON2 ont conduit à l'approbation accélérée par la FDA (le 15 mai 2020) du rucaparib pour les hommes atteints de CPRCm porteurs d'une mutation germinale ou somatique BRCA 2, qui ont déjà reçu un agent hormonal de deuxième génération et une chimiothérapie à base de taxane¹¹¹.

Étude TRITON 2 :

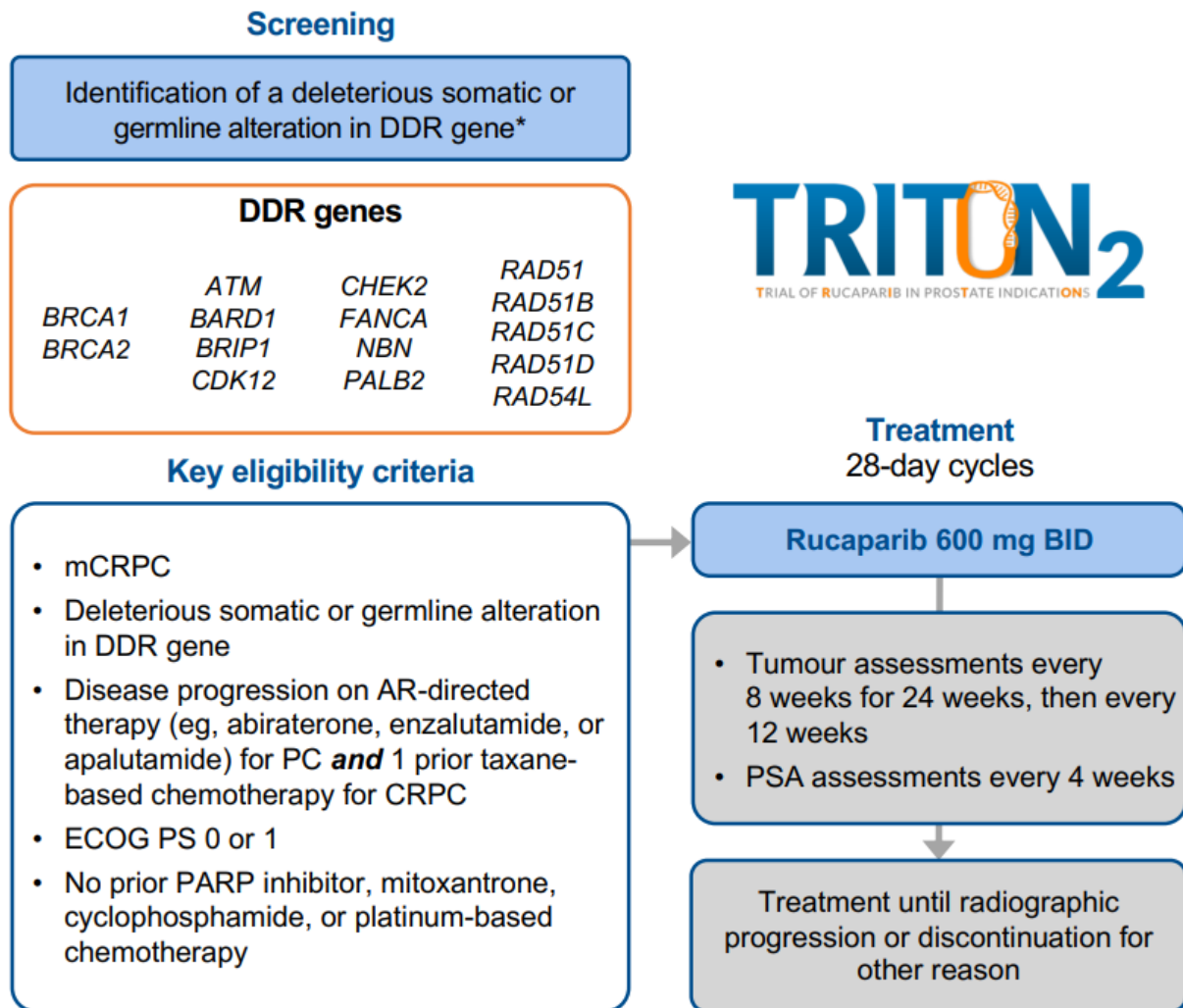


Figure 49 : Matériels et méthodes de l'étude TRITON2

(ESMO Congress | 27 September–1 October 2019 | Barcelona, Spain)

L'étude TRITON2 est une étude de phase II dont le but est d'évaluer l'efficacité du Rucaparib chez les patients atteints de CPRCm et présentant une mutation délétère germinale ou somatique des gènes de réparation de l'ADN (DRR) : (BRCA2, BRCA1, CDK12, CHEK2, FANCA, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L)¹⁵³.

Les autres critères clés d'inclusion dans l'étude sont : la progression de la maladie après hormonothérapie de nouvelle génération et au moins une ligne chimiothérapie à base de taxane au stade de CPRC non métastatique, l'absence de traitement antérieur par platine ou par inhibiteur de PARP ainsi qu'un état général conservé (ECOG PS à 0 ou 1). Ils ont été traités par rucaparib 600 mg deux fois par jour¹⁵³.

Résultats¹⁵³ :

- Chez les patients ayant une mutation BRCA1/2 :11/25 (44 %) ont eu une réponse objective confirmée.
- Chez les patients avec altération d'ATM ou de CDK12 aucune réponse n'a été observée.
- Pour les autres gènes DRR, 2 réponses ont été observées.
- Une réponse PSA a été rapportée chez : 51,1 % des patients ayant une altération BRCA1/2, aucun patient avec altération ATM, 7,7 % avec altération CDK12 et 22,2 % pour les autres gènes DRR.
- Les effets indésirables liés au traitement ont été observés chez Quarante-cinq patients (53 %) dont les plus fréquents étaient l'anémie (15,3 %), l'élévation des enzymes hépatiques (4,7 %) et l'asthénie (4,7 %)

Les résultats de l'étude ont conduit à l'approbation par la FDA pour le rucaparib. L'efficacité du rucaparib est actuellement évaluée dans l'essai de **phase III TRITON 3** (NCT02975934).

L'approbation complète par la FDA de ce PARPi dépendra des résultats positifs de l'étude de phase III randomisée en cours¹⁵⁴.

III. Niraparib

Le Niraparib est un autre inhibiteur de PARP1/2 dont la puissance de piégeage et la cytotoxicité sont supérieures à celles de l'Olaparib.

L'étude GALAHAD est une étude de phase II ouverte en cours, qui évalue le niraparib (300 mg par jour) chez des patients atteints de CPRCm présentant une altération bi-allélique et qui ont progressé sous un agent hormonal de seconde génération et d'une chimiothérapie à base de taxane. Le panel de gènes inclus dans cette étude comprend BRCA1/2, ATM, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1 et HDAC2¹¹², ces gènes ont été évalué par un test plasmatique ou tissulaire.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est l'ORR, et un critère d'évaluation secondaire comprend conversion des cellules tumorales circulantes ou une diminution du PSA de 50 % ou plus. Une analyse intermédiaire rapportée en septembre 2019 a montré un ORR de 41% pour les 29 patients inscrits présentant des mutations BRCA1/2 bi-alléliques, et un ORR de 9 % pour 22 patients présentant d'autres mutations bi-alléliques. La survie radiographique sans progression (rPFS) de ces patients était de 8,2 mois et la survie globale (OS) de 12,6 mois.

Une baisse du taux d'APS de plus de 50 % a été observée chez 50 % des patients présentant des altérations BRCA et chez 3 % des patients présentant une altération bi-allélique non-BRCA. Le critère secondaire de conversion des cellules tumorales circulantes après 8 semaines de traitement a été observé chez 44% et 54% des patients BRCA et non-BRCA respectivement.(Fig.53)

Response, n (%) [95% CI]	All biallelic DRD (n=81)	
	BRCA (n=46)	Non-BRCA ^a (n=35)
Objective response rate	12/29 (41%) [23.5, 61.1]	2/22 (9%) [1.1, 29.2]
PSA ₅₀	23/46 (50%) [34.9, 65.1]	1/35 (3%) [0.1, 14.9]
CTC Conversion ^b	18/38 (47%) [31.0, 64.2]	5/24 (21%) [7.1, 42.2]
Composite response rate	29/46 (63%) [47.6, 76.8]	6/35 (17%) [6.6, 33.7]
Median duration of objective response, (range), mo	5.6 (3.5, 9.2)	3.8, 6.5 ^c -
Median rPFS, (95% CI), mo	8.2 (5.2, 11.1)	5.3 (1.9, 5.7)
Median OS, (95% CI), mo	12.6 (9.2, 15.7)	14.0 (5.3, 20.1)

Figure 50 : Réponse chez les patients avec CPRCm et altérations des gènes de réparation de l'ADN (étude GALAHAD)

Cela a conduit la FDA à accorder au Niraparib, en octobre 2019, une désignation en tant que thérapie pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation BRCA2. Cependant, son efficacité et sa sécurité chez les patients atteints de mCPRC et de d'altérations des gènes de réparation de l'ADN continueront à être évaluées dans les essais en cours, notamment GALAHAD (NCT02854436), MAGNITUDE (NCT03748641) et QUEST (NCT03431350).

Les effets secondaires les plus significatifs rapportés sont hématologiques (anémie de grade 3/4 25 % et thrombocytopénie 15 %), ainsi que des effets non hématologiques, dont l'asthénie et l'hypertension.

IV. Talazoparib

Le Talazoparib est un inhibiteur de l'enzyme nucléaire poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), biodisponible par voie orale et doté d'une activité antinéoplasique potentielle.

Le Talazoparib a été approuvé par la FDA pour une utilisation dans le cancer du sein BRCA, HER2 localement avancé ou métastatique avec mutation BRCA2 le 16 octobre 2018, puis d'autres analyses ont démarré pour étudier son intérêt en cas de CPRCm.

La première analyse intermédiaire de l'étude de phase II TALAPRO-1 de l'inhibiteur PARP Talazoparib a démontré une activité antitumorale chez les patients traités par Docetaxel atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, en particulier ceux présentant une mutation BRCA 2. L'étude, présentée au congrès 2020 sur les cancers génito-urinaires (GU) à San Francisco et mené par Institut de recherche sur le cancer de Londres¹¹³, a inclus 81 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et présentant des mutations de réparation des dommages de l'ADN. Ces patients ont reçu du Talazoparib par voie orale à raison de 1 mg/jour. Ils ont été évalués jusqu'à la progression radiographique de la maladie, une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement. Il y avait 43 patients évaluable ; parmi eux, 20 présentaient une mutation BRCA1/2 et 14 une mutation ATM.

Le taux de réponse objective global était de 25,6 %. Pour les patients porteurs de mutations BRCA1/2, le taux de réponse objective était de 50 %, contre 7 % pour les patients porteurs de mutations ATM. La survie médiane sans progression était de 5,6 mois dans l'ensemble. Pour les patients présentant des mutations BRCA1/2, la survie sans progression était de 8,2 mois, contre 3,5 mois pour les patients présentant des mutations ATM.

Les investigateurs ont indiqué que le Talazoparib en monothérapie "était généralement bien toléré". Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement étaient l'anémie, les nausées, l'asthénie, la diminution de l'appétit, la constipation et la diminution du nombre de plaquettes.

V. Comparaison entre les inhibiteurs de la PARP

Comme vu précédemment, quatre PARPi sont en développement pour le CPRCm : Olaparib, Niraparib, Rucaparib et Talazoparib.

Le Talazoparib a l'efficacité de piégeage la plus forte et son efficacité cytotoxique est 20 à 200 fois supérieure à celle des autres^{114,115}. Cependant, l'Olaparib est moins sélectif pour PARP-1 que le rucaparib ou le Niraparib¹¹⁶. En ce qui concerne l'efficacité en tant que monothérapie, l'ORR des quatre PARPi est à peu près similaire, entre 40 et 50 % pour les patients porteurs de BRCA dans les quatre études de phase II publiées à ce jour^{117,118,111,119}. La toxicité est également équivalente entre les quatre molécules, principalement la cytopénie, les nausées et la fatigue.

Il convient de noter que des augmentations de la créatinine sanguine de tous grades ont été observées chez 10 à 15 % des patients traités par l'Olaparib, le rucaparib et le Niraparib mais pas avec le Talazoparib. Ceci est dû à l'inhibition des transporteurs rénaux (MATE-1 et MATE2-K), qui sont impliqués dans la sécrétion active de la créatinine pour l'Olaparib et le rucaparib, et probablement à une altération hémodynamique pour le Niraparib^{120,121}.

Concernant les interactions médicamenteuses, l'Olaparib et le Rucaparib sont métabolisés par le CYP450 et les inducteurs ou inhibiteurs de ces enzymes doivent être évités, tandis que le Talazoparib et le Niraparib ne présentent pas d'interactions médicamenteuses majeures. Ce dernier point est particulièrement pertinent dans une population souvent âgée et une polypharmacie importante, est connu pour être le point faible de certains NHT. Le nombre de comprimés pris quotidiennement peut également être important, en raison de problèmes d'observance, et il va d'un comprimé pour le Talazoparib à 3 comprimés une fois par jour pour le Niraparib, ou 2 comprimés deux fois par jour pour le Rucaparib et l'Olaparib.

Les preuves discutées ci-dessus doivent être prises en considération avec précaution, car aucune comparaison directe entre les différents PARPi n'a été effectuée dans le cadre d'un seul essai clinique.



CONCLUSION

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration constitue une entité complexe par son hétérogénéité et son pronostic relativement défavorable.

Ce pronostic médiocre a motivé les chercheurs à démarrer des études de séquençage génétiques pour une meilleure compréhension du paysage génomique du cancer de la prostate. D'où la découverte de la mutation BRCA2 qui a montré son impact, à travers plusieurs études, sur la survenue du cancer de la prostate de façon précoce et avec un profil agressif.

La compréhension génomique de cette tumeur a permis de développer de nombreuses thérapies qui visent à optimiser la prise en charge du cancer de la prostate particulièrement métastatique résistant à la castration.

A travers notre revue de littérature, nous avons étalé l'ensemble des molécules actuellement disponibles ou en cours d'étude et leurs avantages sur la survie des patients.



Résumés



RESUME

Titre : Mutation BRCA2 et cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : Challenge thérapeutique

Auteur : Sofia El Omri

Directeur de thèse : Pr. AMEUR Ahmed

Mots Clés : CPRCm, Mécanismes de résistance à la castration, Mutations BRCA2, Thérapies ciblées, inhibiteurs de PARP

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration constitue actuellement un problème de santé publique caractérisé par son hétérogénéité et la complexité de sa prise en charge.

Dans notre revue, on a examiné la littérature en texte intégral librement accessible portant sur l'impact des mutations BRCA2 sur le CPRCm. Cette analyse suggère que cette mutation possède une grande influence sur la survenue du cancer de la prostate, sur sa survie, l'âge de son apparition ainsi que son degré d'agressivité.

Prenant en considération le caractère relativement agressif de ces tumeurs, plusieurs études ont tenté de développer de nouvelles thérapies dans le but d'améliorer le pronostic, dont les inhibiteurs de la PARP qui ont démontré un bénéfice remarquable.

ABSTRACT

Title: BRCA2 mutation and metastatic castration-resistant prostate cancer: a therapeutic challenge

Author: Sofia El Omri

Supervisor: Pr. AMEUR Ahmed

Keywords: CRPCm, Mechanisms of resistance to castration, BRCA2 mutations, Targeted therapies, PARP inhibitors

Metastatic castration-resistant prostate cancer is currently a public health problem characterized by its heterogeneity and complexity of management.

In our review, freely available full-text literature on the impact of BRCA2 mutations on mCRPC was examined. This analysis suggests that this mutation has a major influence on the occurrence of prostate cancer, its survival, the age of onset and its degree of aggressiveness.

Taking into consideration the relatively aggressive nature of these tumors, several studies have attempted to develop new therapies to improve prognosis, including PARP inhibitors and platinum-based chemotherapies that have shown remarkable benefit.

ملخص

عنوان سرطان البروستاتا النقيلي المقاوم للإخصاء وطفرة جين سرطان الثدي ٢: تحدي علاجي

مؤلف: صوفيا العمري

الأستاذ المشرف: عامر أحمد

الكلمات الرئيسية: سرطان البروستاتا النقيلي المقاوم للإخصاء، آليات مقاومة الإخصاء، العلاجات المستهدفة

إن سرطان البروستاتا النقيلي المقاوم للإخصاء يشكل حاليا مشكلة صحية عامة تتسم بعدم التجانس وتعقيد الرعاية وقد نظرت مجلتنا في الأدب الكامل والذي يتناول تأثير طفرات جين سرطان الثدي ٢ على سرطان البروستاتا النقيلي المقاومة للإخصاء ويشير هذا التحليل إلى أن هذا التحول يؤثر تأثيرا كبيرا على الإصابات بسرطان البروستاتا وعلى بقائه وعلى عمر ظهوره وحالته العدوانية ونظرا لما تتسم به هذه الأورام من طابع عدواني نسبيا فقد سعت عدة دراسات إلى تطوير علاجات جديدة تهدف إلى تحسين التنبؤ بما في ذلك كإبحاث بروتين بوليميراز ثنائي الفوسفات والعلاجات الكيميائية البلاتينية التي أظهرت فائدة ملحوظة



BIBLIOGRAPHIE



- [1]. Mucci LA, Wilson KM, Giovannucci EL. Epidemiology of prostate cancer. *Pathol Epidemiol Cancer*. 2016;10(2):107-125. doi:10.1007/978-3-319-35153-7_9
- [2]. Boccon-Gibod L. Cancer de la prostate : stratégies diagnostique et thérapeutique. EMC - Trait médecine AKOS. 2006;1(1):1-7. doi:10.1016/s1634-6939(06)75444-8
- [3]. Gary D S, Charles B B in C. *Traité de médecine interne*. (Première édition français).
- [4]. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol* 1972;107:1008-16
- [5]. <https://www.hifu-prostate.fr/la-prostate/>
- [6]. Netter F.H, M.D. *Atlas d'Anatomie Humaine*. Masson, édition 2004
- [7]. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat* 1912;13:299-346
- [8]. : McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res*. 1984 ; 145 :27-53
- [9]. C R, B S. *Imagerie de La Prostate : Indications , Applications et Perspectives* . Elsevier 2.; 2005.
- [10]. L L, A V, D M, P P. Echographie et biopsies de la prostate . *J Radiologie* 2006 ; 87 :201-9. In: Editions F. ; 2006:201-209
- [11]. White CW, Xie JH, Ventura S. Age-related changes in the innervation of the prostate gland: implications for prostate cancer initiation and progression. *Organogenesis*. 2013 Jul-Sep;9(3):206-15
- [12]. McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res* 1984;145:27- 53.
- [13]. Cold Spring Harb Perspect Meddoi: 10.1101/cshperspect.a030346
- [14]. Di Sant'Agnesse PA. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology*. 1998;51(5A Suppl):121-124
- [15]. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate*. 1999;39(2):135-148
- [16]. Cnci O. Item 156 : Tumeurs de la prostate. 2002;307:1-8.
- [17]. FOURNIER G., VALLERI A., CUSSENOT O. Cancer de la prostate. *Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie* 2004.

- [18]. FOURNIER G., VALLERI A., CUSSENOT O. Cancer de la prostate. Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie 2004
- [19]. Miyamoto H, Messing EM, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: Current status and future prospects. *Prostate*. 2004;61(4):332-353. doi:10.1002/pros.20115
- [20]. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1989;44(2):264-269
- [21]. Dohle GR, Smit M, Weber RFA. Androgens and male fertility. *World J Urol*. 2003;21(5):341-345. doi:10.1007/s00345-003-0365-9
- [22]. Cornu, J.-N, & Cussenot, O. (2011). Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC- Urologie*, 4(2), 1-10 doi : 10.1016/s1762-0953(11)46413-x
- [23]. Hsing, A. W. & S. S. Devesa: Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev* 23,3-13 (2001)
- [24]. Parkin, D. M., S. J. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo & D. B. Thomas, Eds: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII*. IARC Sci. Publ. 155. Lyon, IARC Press (2003)
- [25]. Mucci LA, Wilson KM, Giovannucci EL. Epidemiology of prostate cancer. *Pathol Epidemiol Cancer*. 2016;10(2):107-125. doi:10.1007/978-3-319-35153-7_9
- [26]. Jemal, A., T. Murray, E. Ward, A. Samuels, R. C. Tiwari, A. Ghafoor, E. J. Feuer & M. J. Thun: *Cancer statistics, 2005*. *CA Cancer J Clin* 55, 10-30 (2005)
- [27]. Registry RC. 36 910 558. 2020;747:19-20
- [28]. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health*. 2018;12(6):1807-1823. doi:10.1177/1557988318798279
- [29]. Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al. Exposition au chlrodécone et risque de survenue du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2016;20:Abstract 98
- [30]. Parkin, D. M., P. Pisani & J. Ferlay: *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin* 49, 33-64 (1999)
- [31]. Huggins, C. & C. V. Hodges: Studies on prostatic cancer: Effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1, 293-297 (1941)

- [32]. Noble, R. L.: The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 37, 1929-1933 (1977)
- [33]. Eaton, N. E., G. K. Reeves, P. N. Appleby & T. J. Key: Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 80, 930-934 (1999)
- [34]. Chen, C., N. S. Weiss, F. Z. Stanczyk, S. K. Lewis, D. DiTommaso, R. Etzioni, M. J. Barnett & G. E. Goodman: Endogenous sex hormones and prostate cancer risk: a case-control study nested within the Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12, 1410-1416 (2003)
- [35]. Gann, P. H., C. H. Hennekens, J. Ma, C. Longcope & M. J. Stampfer: Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 88, 1118-1126 (1996)
- [36]. Zhao, X. Y. & D. Feldman: The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 66, 293-300 (2001)
- [37]. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, Stampfer M, Trichopoulos D, Adami HO. Insulin like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Cancer*. 1997;76(9):1115-1118. doi:10.1038/bjc.1997.52
- [38]. . Latest research on tomatoes, lycopene & prostate cancer | World Cancer Research Fund International. Accessed January 14, 2021. <https://www.wcrf.org/int/blog/articles/2014/12/latest-research-tomatoeslycopene-prostate-cancer>
- [39]. : van den Brandt PA, van't Veer P, Alexandra Goldbohm R, et al. A Prospective Cohort Study on Dietary Fat and the Risk of Postmenopausal Breast Cancer. *Cancer Res*. 1993; 53(1):75-82.
- [40]. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Prostate cancer. *Prog en Urol*. 2018;28(12): S79- S130. doi:10.1016/j.purol.2018.08.011
- [41]. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol* 1989; 142:71—4 [discussion 74—5].
- [42]. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/ total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 1999;54:517-22.
- [43]. Depistage du cancer de la prostate | Urofrance. Accessed January 19, 2021. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/depistage-du-cancer-de-la-prostate>
- [44]. pneumologie S De. Diagnostic et bilan d ' extension. Published online 2007 :11-13.

- [45]. L .Lemaitre, A. Delebarre, A. Villers, P. Puech. Échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. Radiodiagnostic – Urologie Gynécologie 34-420-A-10 2007
- [46]. KUSS R. Traitement du cancer de la prostate. Presse Med. 1951 ; 59(27) :545.
- [47]. Bilan d’extension du cancer de la prostate -Intérêt du PET SCAN choline. Accessed January 24, 2021. <https://urologie-davody.fr/cancerde-la-prostate/diagnostic/interet-du-pet-scan-choline/>.
- [48]. Benefits of PSMA-PET scans for prostate cancer diagnosis | PCFA. Accessed January 24, 2021. <https://www.prostate.org.au/newsmedia/news/benefits-of-psma-pet-scans-for-prostate-cancer-diagnosis/>
- [49]. P.-M. Martin, X. Muracciole, C. Berenguer, F. Boudouresque , L’H.Ouafik. Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante–hormono indépendante Médecine Nu
- [50]. England TN. Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. Medicine (Baltimore). 2000;343(2):78-85
- [51]. FELDMAN BJ, FELDMAN D. The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer. 2001 ;1:34-45
- [52]. TAPLIN ME, BUBLEY GJ, SHUSTER TD, FRANTZ ME, SPOONER AE, OGATA GK, KEER HN, BALK SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. N Engl J Med 1995;332:1393-1398
- [53]. LINJA MJ, SAVINAINEN KJ, SARAMAKI OR, TAMMELA TL, VESSELLA RL, VISAKORPI T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res. 2001 ;61:3550-5
- [54]. CHEN CD, WELSBIE DS, TRAN C, BAEK SH, CHEN R, VESSELLA R, ROSENFELD MG, SAWYERS CL. Molecular determinants of resistance to androgen therapy. Nat Med 2004 ; 10 : 33-39
- [55]. Moyer VA. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012;157:120-34
- [56]. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol. 2017; 52:29-37.

- [57]. Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol*. 2003; 43:333-6.
- [58]. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylon EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997;49:71–8.
- [59]. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30 1995.
- [60]. 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.
- [61]. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):365-380. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02.
- [62]. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte | Urofrance. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-desandrogenes-chez-lhomme-adulte>
- [63]. So AI, Hurtado-Coll A, Gleave ME. Androgens and prostate cancer. *World J Urol*. 2003;21(5):325-337. doi:10.1007/s00345-003-0373-9.
- [64]. Griffin E, Mcphaul J, Wilson D, Medicine I. Resistance *. 2015;(November):1474-1478.
- [65]. Reyes D.K., Pienta K.J. The biology and treatment of oligometastatic cancer *Oncotarget* 2015; 6 (11) : 8491-8524
- [66]. Ploussard G., Almeras C., Briganti A., Giannarini G., Hennequin C., Ost P., et al. Management of node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature *J Urol* 2015 ; 194 (4) : 983-988
- [67]. guide médecin aLD n°30. tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, cancer de la prostate. HAS-INCa, septembre 2008
- [68]. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990;250(4988):1684.
- [69]. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S, Seal S, Wooster R, Friedman LS, et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nature genetics*. 1994;7(1):103-7.

- [70]. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-92.
- [71]. Williams RS, Green R, Glover JN. Crystal structure of the BRCT repeat region from the breast cancer-associated protein BRCA1. *Nat Struct Biol*. 2001;8(10):838-42.
- [72]. Liu J, Doty T, Gibson B, Heyer W-D. Human BRCA2 protein promotes RAD51 filament formation on RPA-covered ssDNA. *Nat Struct Mol Biol*. 2010;17(10):1260-2.
- [73]. Esashi F, Christ N, Gannon J, Liu Y, Hunt T, Jasin M, et al. CDK-dependent phosphorylation of BRCA2 as a regulatory mechanism for recombinational repair. *Nature*. 2005;434(7033):598-604.
- [74]. Yang H, Jeffrey PD, Miller J, Kinnucan E, Sun Y, Thomä NH, et al. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. *Science*. 2002;297(5588):1837-48.
- [75]. Orr KS, Savage KI. The BRCA1 and BRCA2 Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Genes — Implications for DNA Damage Response, DNA Repair and Cancer Therapy. Dans: Chen CC, rédacteur. *Advances in DNA Repair*. Rijeka: InTech; 2015. p. Ch. 0
- [76]. Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular cell*. 2010;40(2):179-204.
- [77]. Jensen RB, Carreira A, Kowalczykowski SC. Purified human BRCA2 stimulates RAD51-mediated recombination. *Nature*. 2010;467(7316):678-83.
- [78]. Buisson R, Masson JY. [Functions of PALB2 and BRCA2 tumor suppressors in DNA double-strand break repair]. *Med Sci (Paris)*. 2013;29(3):301-7. Epub 2013/04/03. Fonction des suppresseurs de tumeur PALB2 et BRCA2 dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN
- [79]. Menzel T, Nahse-Kumpf V, Kousholt AN, Klein DK, Lund-Andersen C, Lees M, et al. A genetic screen identifies BRCA2 and PALB2 as key regulators of G2 checkpoint maintenance. *EMBO Rep*. 2011;12(7):705-12. Epub 2011/06/04.
- [80]. Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M, Fuks F, Bye J, Chin S-F, et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell*. 2003;115(5):523-35.

- [81]. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Human mutation*. 2005;25(5):415-22.
- [82]. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Human Mutation*. 2008;29(11):1282-9
- [83]. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. Epub 2015/03/0
- [84]. Ghadirian P, Robidoux A, Zhang P, Royer R, Akbari M, Zhang S, et al. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Clinical genetics*. 2009;76(5):421-6.
- [85]. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G, et al. High Prevalence of the 999del5 Mutation in Icelandic Breast and Ovarian Cancer Patients. *Cancer Research*. 1996;56(16):3663-5
- [86]. Group ABCS. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *British journal of cancer*. 2000;83(10):13
- [87]. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2115-2121
- [88]. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al; UKGPCS Collaborators. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105:1230-1234.
- [89]. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(12):929-935.
- [90]. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-1757.
- [91]. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72(1):1-12.

- [92]. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res.* 2011;4(7):1002-1010
- [93]. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline BRCA Mutations Denote a Clinicopathologic Subset of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research.* 2010;16(7):2115-21
- [94]. Edwards SM, Evans DG, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *British journal of cancer.* 2010;103(6):918-24. Epub 2010/08/26.
- [95]. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *European urology.* 2014;66(3):489-99.
- [96]. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *European urology.* 2015;68(2):186-93.
- [97]. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002; 168(1): 9–12.
- [98]. Coutinho I, Day TK, Tilley WD, et al.: Androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer: a lesson in persistence. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23(12): T179–T197.
- [99]. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, Arora V, Rickman D, Ayala G, et al. Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):2846–50. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3309.
- [100]. Sella A, Yarom N, Zisman A, Kovel S. Paclitaxel, estramustine and carboplatin combination chemotherapy after initial docetaxel-based chemotherapy in castration-resistant prostate cancer. *Oncology.* 2009;76(6):442–6. doi:10.1159/000217264.
- [101]. Birtle AJ, Newby JC, Harland SJ. Epirubicin carboplatin and 5- fluorouracil (ECarboF) chemotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer.* 2004;91(8):1472–6. doi:10.1038 /sj.bjc.6602177
- [102]. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-

refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5431–8. doi:10.1200/JCO.2008.20.1228

[103]. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015. doi:10.1016/j.eururo.2015.11.022.

[104]. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152–1158. doi:10.1126/science.aam7344

[105]. Tangutoori S, Baldwin P, Sridhar S. PARP inhibitors: a new era of targeted therapy. *Maturitas*. 2015;81:5–9. doi:10.1016/j.maturitas.2015.01.015

[106]. O’Neil NJ, Bailey ML, Hieter P. Synthetic lethality and cancer. *Nat Rev Genet*. 2017;18:613–623. doi:10.1038/nrg.2017.47

[107]. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol*. 2019;20:e15–e28. doi:10.1016/S1470-2045(18)30786-1

[108]. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1697–1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859

[109]. . Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, Phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:162–174. doi:10.1016/S1470-2045(19)30684-9

[110]. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382 (22):2091–2102. doi:10.1056/NEJMoa1911440

[111]. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: analysis from the phase 2 TRITON2 study. *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2487–2496. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0394

[112]. Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, et al. LBA50 - Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol*. 2019;30:v884–v885. doi:10.1093/annonc/mdz394.043

- [113]. Johann S, De Bono NM, Celestia S, et al. TALAPRO-1: a phase II study of talazoparib (TALA) in men with DNA damage repair mutations (DDRmut) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)—First interim analysis (IA). *J Clin Oncol.* 2020;38:119. doi:10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.119
- [114]. Murai J, Huang SN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res.* 2012;72:5588–99
- [115]. Murai J, Huang S-YN, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther.* 2014;13:433–43.
- [116]. Thorsell A-G, Ekblad T, Karlberg T, Löw M, Pinto AF, Trésaugues L, et al. Structural basis for potency and promiscuity in poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) and Tankyrase inhibitors. *J Med Chem.* 2017;60:1262–71.
- [117]. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:162–74
- [118]. Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, Scher HI, Efstathiou E, Lara PN, et al. Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol.* 2019;30:v884–5.
- [119]. De Bono JS, Mehra N, Higano CS, Saad F, Buttigliero C, van Oort IM, et al. TALAPRO-1: phase II study of talazoparib (TALA) in patients (pts) with DNA damage repair alterations (DDRm) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)—updated interim analysis (IA). *J Clin Oncol.* 2020;38:5566–5566.
- [120]. Liao M, Jaw-Tsai S, Beltman J, Simmons AD, Harding TC, Xiao JJ. Evaluation of in vitro absorption, distribution, metabolism, and excretion and assessment of drug–drug interaction of rucaparib, an orally potent poly(ADPribose) polymerase inhibitor. *Xenobiotica.* 2020;50:1032–42
- [121]. Lazareth H, Delanoy N, Cohen R, Boissier E, Ayari H, Combe P, et al. Nephrotoxicity associated with Niraparib. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:898–900
- [122]. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, et al: Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer, *Cancer Res* 71:6019– 6029, 2011.

- [123]. Puente J, Grande E, Medina A, Maroto P, Lainez N, Arranz JA. Docetaxel in prostate cancer: a familiar face as the new standard in a hormone-sensitive setting. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(5):307-318. doi:10.1177/1758834017692779.
- [124]. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III trial - FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3189-3197. doi:10.1200/JCO.2016.
- [125]. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *n engl j med*. 2010;363(5):411- 433. doi:10.1056/NEJMoa1001294.
- [126]. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate - 19/12/20 French ccAFU guidelines – update 2020–2022: prostate cancer Doi : 10.1016/S1166- 7087(20)30752-1 F. Rozet a, b, * , P. Mongiat-Artus .
- [127]. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al, for the IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.
- [128]. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1099–105.
- [129]. <http://www.prostaphane.fr/la-prostate/le-role-de-la-prostate.html>
- [130]. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol*. 2004;14(5):639–60.
- [131]. Wu I MCD in prostate cancer in AA men: what primary care physicians can do. *CCJM* 2012 M-20. doi: 10.3949/ccjm.79a.11001. P 22550073. No Title.
- [132]. Viallard J.F., Lacombe F., Belloc F., Pellegrin J.L., Reiffers J., Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie, *Cancer/Radiother* ; (2001) 5 : 109-29
- [133]. Robert J., Signalisation cellulaire et cancer, Collection oncologie pratique, Springer-Verlag France Paris, (2010) p : 199-300
- [134]. CHI KN. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005;23:33-7

- [135]. MURILLO H, HUANG H, SCHMIDT LJ, SMITH DI, TINDALL DJ. Role of PI3K signaling in survival and progression of LNCaP prostate cancer cells to the androgen refractory state. *Endocrinology* 2001;142:4795-805
- [136]. Jensen, R.B.; Carreira, A.; Kowalczykowski, S.C. Purified human BRCA2 stimulates RAD51-mediated recombination. *Nature* 2010, 467, 678–683.
- [137]. Moynahan, M.E.; Jasin, M. Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010, 11, 196–207.
- [138]. Godthelp, B.C.; Wiegant, W.W.; Waisfisz, Q.; Medhurst, A.L.; Arwert, F.; Joenje, H.; Zdzienicka, M.Z. Inducibility of nuclear Rad51 foci after DNA damage distinguishes all Fanconi anemia complementation groups from D1/BRCA2. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* 2006, 594, 39–48.
- [139]. Yuan, S.S.; Lee, S.Y.; Chen, G.; Song, M.; Tomlinson, G.E.; Lee, E.Y. BRCA2 is required for ionizing radiation-induced assembly of Rad51 complex in vivo. *Cancer Res.* 1999, 59, 3547–3551.
- [140]. Howlett, N.G.; Taniguchi, T.; Olson, S.; Cox, B.; Waisfisz, Q.; de Die Smulders, C.; Persky, N.; Grompe, M.; Joenje, H.; Pals, G.; et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 2002, 297, 606–609.
- [141]. Simhadri, S.; Vincelli, G.; Huo, Y.; Misenko, S.; Foo, T.K.; Ahlskog, J.; Sørensen, C.S.; Oakley, G.G.; Ganesan, S.; Bunting, S.F.; et al. PALB2 connects BRCA1 and BRCA2 in the G2/M checkpoint response. *Oncogene* 2019, 38, 1585–1596.
- [142]. Menzel, T.; Nähse-Kumpf, V.; Kousholt, A.N.; Klein, D.K.; Lund-Andersen, C.; Lees, M.; Johansen, J.V.; Syljuåsen, R.G.; Sørensen, C.S. A genetic screen identifies BRCA2 and PALB2 as key regulators of G2 checkpoint maintenance. *EMBO Rep.* 2011, 12, 705–712.
- [143]. Schlacher, K.; Christ, N.; Siaud, N.; Egashira, A.; Wu, H.; Jasin, M. Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell* 2011, 145, 529–542.
- [144]. Lomonosov, M.; Anand, S.; Sangrithi, M.; Davies, R.; Venkitaraman, A.R. Stabilization of stalled DNA replication forks by the BRCA2 breast cancer susceptibility protein. *Genes Dev.* 2003, 17, 3017–3022.
- [145]. Goldstein M & Kastan MB 2015 The DNA damage response: implications for tumor responses 767 to radiation and chemotherapy. *Annu Rev Med* 66 129-143.

- [146]. Helleday T, Eshtad S & Nik-Zainal S 2014 Mechanisms underlying mutational signatures in 798 human cancers. *Nat Rev Genet* 15 585-598.
- [147]. *J Clin Oncol* 31:1748-1757. © 2013 by American Society of Clinical Oncology
- [148]. Edwards, S. M., Evans, D. G. R., Hope, Q., Norman, A. R., Barbachano, Y., ... Eeles, R. A. (2010). *Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. British Journal of Cancer, 103(6), 918–924.* doi:10.1038/sj.bjc.6605822
- [149]. Mateo J et al., *NEJM* 2015 ;373 :1697-708
- [150]. Mateo, J., Porta, N., Bianchini, D., McGovern, U., Elliott, T., Jones, R., ... de Bono, J. S. (2019). *Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet Oncology.* doi:10.1016/s1470-2045(19)30684
- [151]. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361:123–34
- [152]. *ESMO 2019 – D’après Hussain M et al., abstr. LBA12_PR, actualisé*
- [153]. Abida W et al., abstr. 793PD, actualisé, et d’après Chowdhury S et al., abstr. 795PD, actualisé
- [154]. Sigorski, D., Izycka-Świeszewska, E., & Bodnar, L. (2020). *Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Prostate Cancer: Molecular Mechanisms, and Preclinical and Clinical Data. Targeted Oncology.* doi:10.1007/s11523-020-00756-4

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 الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:
◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.

◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.

◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعل صحة مريضى هدفى
الأول.

◀ وألا أفشى 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.

◀ وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من
تهديد.

◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



رقم الأطروحة: 464

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021

سرطان البروستاتا النقيلي المقاوم للإخصاء وطفرة جين سرطان الثدي 2:

تعدي علاجي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2021/ 12 / 24

من طرف:

السيدة صوفيا العمري

المزداة في : 21 ماي 1995

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان البروستاتا النقيلي المقاوم للإخصاء، آليات مقاومة الإخصاء، العلاجات المستهدفة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسين نوني
مشرف	أستاذ في أمراض وجراحة الكلي والمسالك البولية السيد أحمد عامر
عضو	أستاذ في أمراض وجراحة الكلي والمسالك البولية السيد محمد العلمي
عضو	أستاذ في أمراض وجراحة الكلي والمسالك البولية السيد هاشم الصايغ
عضو	أستاذ في أمراض وجراحة الكلي والمسالك البولية السيد ياسر السبيطي
عضو	أستاذ في علم الأورام السيد محمد أوقبلي
	أستاذ في علم التشريح الدقيق