



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique.

Université de Larbi Tebessi-Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des sciences de la Nature et de la Vie.

Département de : **Biologie Appliquée.**  
Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques.

Option : Biochimie appliquée

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER**

**Thème :**

# Nouvelles thérapies dans le traitement du cancer de la prostate

**Présenté par :** BEKKAI Yacine, LAIFAOUI Samir et MAHIDDINE Tawfik .

**Devant le jury composé de :**

|                     |                               |   |
|---------------------|-------------------------------|---|
| <b>Promoteur</b>    | <b>Mr. MECHAI Abdelbasset</b> | <b>Pr. Univ. Larbi Tebessi (Tébessa)</b>    |
| <b>Président</b>    | <b>Mme. FERHI Selma</b>       | <b>M.C.A. Univ. Larbi Tebessi (Tébessa)</b> |
| <b>Examinatrice</b> | <b>Mme. TOUMI Nassima</b>     | <b>M.C.A. Univ. Larbi Tebessi (Tébessa)</b> |

Date de soutenance : 12 Juin 2022

Année universitaire 2021/2022

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à l'âme de mon oncle Hadj Abdel Hafidh, qui m'a toujours soutenu et me soutient encore dans ma vie, ainsi qu'à l'âme de mon père qui souhaitait que je réussisse mes études et je ne l'ai pas déçu*

*A ma mère et ma famille, à ma femme qui m'a soutenu jusqu'au dernier moment, à mes fils Noor et Noah qui illuminent ma vie, et à mes collègues Tawfiq et Samir qui ont été le soutien qui m'a aidé dans mes études*

*Aux travailleurs de la Caisse de sécurité sociale, en particulier l'administration qui m'a aidé et facilité mes études malgré l'intensité du travail, et à mes collègues du Centre de paiement Boukhadra, et à notre vertueux professeur Abdel Basset Mechai*

*À tous les amis que j'ai connus à l'université, je suis honoré de votre connaissance ; nous avons passé des bons moments*

*Et je conclus avec quelqu'un qui est dans mon coeur et j'espère qu'il a aimé ce travail, et je lui dis que tu es dans la mémoire.*

**BEKKAI YACINE**

## DÉDICACE

### JE DÉDIE CE TRAVAIL

À qui le Seigneur Tout-Puissant a placé le Paradis sous ses pieds et l'a vénéré dans son cher livre... (Ma Mère Bien-Aimée).

Au meilleur exemple du chef de famille, qui n'a jamais hésité à me fournir un chemin de bonté et de bonheur...(Mon père distingué).

À qui je compte dans tous les petits et grands... (Mon épouse respectée).

A ceux qui sont la raison de mon bonheur, mes chers enfants... (Khair Al-Din, Al-Eid, Kawthar, Hamza).

A mes frères, oncles, et toute la famille Laifaoui... (Khalil, Farouk, Jamal...).

A mes amis et connaissances que j'aime et respecte... (Farhat Shams El-Din, Mahiddine Tawfik, Bakai Yassin)

À mes professeurs du Collège des sciences naturelles et de la vie, en particulier la majeure en biochimie, et je voudrais mentionner le distingué professeur encadré....(Machai Abdel Basset)

Je vous dédie mes recherches liées au traitement du cancer de la prostate

LAIFAOU SAMIR

# **DÉDICACE**

Je dédie ce travail

À mon père et ma mère de me les encourager depuis ma naissance et non seulement lors de la réalisation de ce travail.

À ma femme Dr SADDAR Linda et Ma future fille Baraa

À mes frères Abdelghani , Eloualid, Abdeldjalil et ma sœur Meriem

À mes nièces Yahia et Ishak et leurs mère Nour

À mes binômes et frères Yacine et Samir pour les agréables moments passés durant la réalisation de ce travail

À mon ami et frère ABIDATE Abdeladhim et à toutes mes collègues de l'EPSP Cheria et surtout groupe n°02 de centre 03

À mon cher monsieur **Pr MECHAI ABDELBASSET**

**Sir Mechai I just wanna tell you that words can't describe your value to me, you we're father , Brother and freind. Sir you can't even imagine how much I respect and love you.**

À toute la promo de Biochimie Appliquée

*Tawfik Mahiddine*

## *Remerciements*

NOUS REMERCIONS DIEU TOUT-PUISSANT DE NOUS AVOIR DONNE LA SANTE ET LA VOLONTE DE COMMENCER ET DE COMPLETER CE MESSAGE.

TOUT D'ABORD, CE TRAVAIL N'AURAIT PAS ÉTÉ TRÈS RICHE ET N'AURAIT PAS PORTÉ SES FRUITS SANS L'AIDE ET LA SUPERVISION DE NOTRE SUPERVISEUR, LE RESPECTÉ PROFESSEUR PR MECHAI ABDELBASSET, QUE NOUS REMERCIONS POUR LA PATIENCE DONT IL NOUS A FAIT PREUVE.

SES PRÉCIEUX CONSEILS ET SES COMMENTAIRES CONSTRUCTIFS ONT FONCTIONNÉ AMÉLIORER SIGNIFICATIVEMENT LA QUALITÉ DE NOTRE TRAVAIL ET DE NOTRE THÈSE.

NOUS EXPRIMONS ÉGALEMENT NOS REMERCIEMENTS AU JURY REPRÉSENTÉ PAR SON PRÉSIDENT ET SES MEMBRES, ET NOUS SOMMES HONORÉS DE LEUR APPROBATION POUR EXAMINER CE TRAVAIL.

NOUS ADRESSONS ÉGALEMENT NOS SINCÈRES REMERCIEMENTS À TOUTES LES PERSONNES QUI NOUS ONT AIDÉS ET SOUTENUS DE PRÈS OU DE LOIN.

## *Résumé*

Le cancer de la prostate reste toujours au 1<sup>er</sup> rang des cancers masculins, avant les cancers du poumon et du côlon-rectum. On estime qu'environ un homme sur sept recevra dans sa vie le diagnostic d'un cancer de la prostate.

Le cancer de la prostate pose un véritable problème de santé publique car l'étiologie et l'évolution de la maladie sont encore mal comprises. Ce cancer est la deuxième cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon. Son dépistage pourrait bénéficier de l'apport de nouveaux outils, notamment moléculaire. Son étiologie reste largement méconnue. Cependant, la participation de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux est fortement suspectée.

Les principales modalités de prise en charge des cancers de la prostate sont la chirurgie, la radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie), la surveillance active (qui permet de différer la mise en route d'un traitement) et l'hormonothérapie. Plus rarement, la chimiothérapie peut également être utilisée.

Aujourd'hui, de nouveaux traitements systémiques apportent des solutions se voulant moins agressives que la chimiothérapie. Il s'agit de l'hormonothérapie, de l'immunothérapie ou encore des thérapies ciblées. Dans le cadre du cancer de la prostate notamment, l'hormonothérapie est le traitement de référence et arrive bien avant l'utilisation de la chimiothérapie en cas de maladie localement avancée ou métastatique.

## *Abstract*

Prostate cancer continues to rank first among male cancers, ahead of lung and rectum cancers. It is estimated that about one in seven men will be diagnosed with prostate cancer in their lifetime. Prostate cancer is a real public health problem because the etiology and the course of the disease are still poorly understood. This cancer is the second leading cause of death in humans after lung cancer. Its detection could benefit from new tools, especially molecular ones. Its etiology remains largely unknown. However, the involvement of genetic, hormonal and environmental factors is strongly suspected.

The main management modalities of prostate cancer are surgery, radiation therapy (external radiation and brachytherapy), active surveillance (which allows to delay the start of a treatment) and hormone therapy. More rarely, chemotherapy can also be used.

Today, new systemic treatments provide solutions that are less aggressive than chemotherapy. These are hormone therapy, immunotherapy or targeted therapies. In the case of prostate cancer in particular, hormone therapy is the reference treatment and arrives well before the use of chemotherapy in case of locally advanced or metastatic disease.

## ملخص

لا يزال سرطان البروستاتا هو السرطان الرئيسي لدى الرجال، قبل سرطان الرئة وسرطان القولون والمستقيم. تشير التقديرات إلى أن واحدًا من كل سبعة رجال سيتم تشخيصه بسرطان البروستاتا في حياتهم.

يشكل سرطان البروستاتا مشكلة صحية عامة حقيقية لأن مسببات المرض وتطوره لا تزال غير مفهومة بشكل جيد. هذا السرطان هو ثاني سبب رئيسي للوفاة عند الرجال بعد سرطان الرئة. يمكن أن يستفيد اكتشافه من مساهمة الأدوات الجديدة، خاصة الأدوات الجزيئية. أسبابه لا تزال غير معروفة إلى حد كبير. ومع ذلك، هناك اشتباه شديد في تدخل العوامل الوراثية والهرمونية والبيئية.

طرق العلاج الرئيسية لسرطان البروستاتا هي الجراحة والعلاج الإشعاعي (العلاج الإشعاعي الخارجي والمعالجة الكثبية) والمراقبة النشطة (التي تجعل من الممكن تأجيل بدء العلاج) والعلاج الهرموني. في حالات نادرة، يمكن أيضًا استخدام العلاج الكيميائي.

اليوم، توفر العلاجات النظامية الجديدة حلولًا أقل عدوانية من العلاج الكيميائي. هذه هي العلاج الهرموني أو العلاج المناعي أو حتى العلاجات المستهدفة. في سياق سرطان البروستاتا على وجه الخصوص، فإن العلاج الهرموني هو العلاج المرجعي ويصل قبل استخدام العلاج الكيميائي في حالة المرض المتقدم محليًا أو المنتقل.



## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1. Représentation schématique de l'appareil génital masculin.....                                       | 3  |
| Figure 2. zones de la prostate.....  | 3  |
| Figure 3. l'épithélium glandulaire prostatique.....  | 4  |
| Figure 4 : différentes sources d'androgènes activant AR dans la prostate. ....                                 | 8  |
| Figure 5. Signalisation de RA par la voie génomique. ....  | 11 |
| Figure 6. différentes voies de signalisation de RA par la voie non génomique. ....                             | 12 |
| Figure 7. Crosstalk entre la signalisation Wnt et le récepteur d'Androgènes. ....                              | 13 |
| Figure 8. Cinq voies possibles expliquant l'évolution vers un état androgène-indépendant.....                  | 15 |
| Figure.9 Représentation schématique de la biopsie écho-guidée. ....  | 22 |
| Figure 10. Schéma représentant les différentes étapes permettant l'analyse de l'ARNm du gène <i>PCA3</i> ..... | 23 |
| Figure 11. Rôle pathogène du gène de fusion <i>TMPRSS-2-ERG</i> . ....   | 25 |
| Figure 12. Schéma des différents grades du score de Gleason sur une coupe de tissu prostatique. ....           | 27 |
| Figure 13. Grains de source radioactive. ....  | 31 |
| Figure 14. Schéma du mécanisme d'action du PROSTVAC® [90]. ....  | 38 |
| Figure15. Régulation du lymphocyte-T par le CD28 et le CTLA-4. ....  | 40 |
| Figure 16. Schéma de l'interaction entre le récepteur PD-1 (situé sur le lymphocyte T) et son ligand. ....     | 41 |
| Figure 17. Schéma du mécanisme d'action de l'ipilimumab. ....  | 42 |
| Figure 18. Schéma du mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PDL-1. ....                                       | 43 |

## Liste des Tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau I: Représentation de la proportion du cancer de la prostate .....  | 20 |
| Tableau 2: Référentiel des études cliniques évaluant le test diagnostic PCA3. ....                               | 24 |
| Tableau 3: tableau récapitulatif de la classification TNM issu de la septième édition<br>de l'UICC de 2009. .... | 28 |

## **Table des abréviations :**

ACTH : hormone adrénocorticotrope

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMICO : Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARA : Androgen receptor-associated protein 70

ARN : Acide Ribonucléique

Bax : Bcl-2-associated X protein

Bcl-2 : B-cell Lymphoma-2

Bcl-Xl : B-cell lymphoma-extra large

CaP : Cancer de La Prostate

CD : Cluster de Différenciation

CPA: Cellules Présentatrices D'antigène

C-Src : Proto-oncogene tyrosine-protein kinase

CRPC : Cancer de la prostate résistant à la castration

CRF : Corticotropin-Releasing Factor).

CTLA: Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein

DD3: Differential Display Code3

DHT: Dihydro Testostérone

DHEA: Déhydroépiandrostérone

DVL : Dishevelled

EMBP: Estramustine Binding protein

ERG: ETS-related Gene

ETS : E26 Transformation-Specific

FISH: Hybridation par Fluorescence In Situ

FSH: Hormone Folliculo Stimulante

GM-CSF: Growth Molecular- Cloning Stimulated Factor

GnRH: Gonadotrophine Releasing Hormon

GSK3: glycogen synthase kinase 3

GTA: general transcription apparatus  
HAS: Haute Autorité de Santé  
HBP: L'Hypertrophie Benigne de la Prostate  
HDAC1: Histone Deacetylase 1  
HSP: Heat Shock Proteins  
ICAM: Intracellular Adhesion Molecule  
INSP: Institut National Du Sante Publique  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
ISUP: International Society of Uro-Pathology  
LEF: Lymphocyte Enhancer Factor  
LFA3: Lymphocyte Function-Associated Antigen  
LH: Luteinizing Hormon  
LHRH : Luteinizing Hormon Releasing Hormon  
LRP : LDL-Related Protein  
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase  
McI-1 : Myeloid cell leukemia  
M: Métastases A Distance  
N: Ganglions Régionaux  
NASBA: Nucleic Acid Sequence Based Amplification.  
NSE: Neuron-Specific Enolase  
PAP : Phosphatase Antigène Prostatique  
PD-1 : Programmed Death -1  
PDL-1 : Programmed Death Ligand -1  
PCA: Prostrate Cancer Antigen  
PKA : Protéine Kinase A  
PKC : Protéine Kinase C  
PSA : Antigène spécifique de la Prostate  
PSMA: Prostrate Specific Membrane Antigen  
RH: Releasing Hormon  
RTK: Recepteur Proteine Kinase  
RT-PCR: Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction  
SHGB: Steroid Hormon Binding Globulin  
SRC: Steroïd Receptor Coactivator  
T : Tumeur Primitive

TAC : Transit Amplifying Cells

TCF : T Cell Factor

TMA : Transcription-Mediated Amplification

TMPRSS2: Trans-Membranaire Sérine Protéase 2

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNM: Tumor Nodes Metastasis

TR: toucher rectal

TRICOM : TRIad of COstimulatory Molécules

UICC: International Union Against Cancer

$\beta$ cat :  $\beta$ -caténine cytoplasmique

cAMP : Cyclic Adenosine Monophosphate

mCRPC : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique

## Table des matières

|   | page |
|---|------|
| Dédicaces   | i    |
| Remerciements   | v    |
| Résumé  | vii  |
| Abstract  | ix   |
| ملخص  | x    |
| Liste des tableaux  | xi   |
| Liste des figures   | xii  |
| Liste des abréviations  | xv   |
| Table des matières  | xvii |
| Introduction  | 01   |
| <b>Chapitre 01 : Glande de prostate et CaP</b>                                |      |
| 1. Glande de prostate   | 03   |
| 1.1 Définition  | 03   |
| 1.2. Anatomie de la prostate  | 03   |
| 1.3. Histologie de la prostate  | 04   |
| 1.3.1. Épithélium Prostatique (Le Tissu Glandulaire)                          | 05   |
| 1.3.2. Stroma prostatique (le tissu non glandulaire)                          | 05   |
| 2. cancer de la prostate  | 06   |
| 2.1. Définition et symptômes  | 06   |
| 2.2. Contrôle de l'homéostasie de la prostate                                 | 07   |
| 2.2.1. Les androgènes testiculaires   | 08   |
| 2.2.2. Les androgènes surrénaliens  | 09   |
| 2.3. Effets directs des androgènes sur les cellules épithéliales prostatiques | 09   |
| 2.4. signalisation des androgènes et leurs récepteurs                         | 10   |
| 2.5. Evolution du cancer de la prostate                                       | 13   |
| 2.6. Cancérogénèse prostatique et apoptose                                    | 15   |
| 3. Epidémiologie du cancer de la prostate                                     | 16   |
| 3.1. Epidémiologie  | 16   |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3.2. Variations géographiques et ethniques des CaP</b> | <b>17</b> |
| <b>3.3. Variations des CaP en fonction de l'âge</b>       | <b>17</b> |
| <b>3.4. Variation selon les facteurs génétiques</b>       | <b>18</b> |

## **Chapitre 02 : Dépistage et diagnostic des CaP**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Toucher rectal</b>                               | <b>19</b> |
| <b>2. L'Antigène Prostatique Spécifique ou PSA</b>     | <b>19</b> |
| <b>2.1. Ratio PSA libre / PSA totale</b>               | <b>20</b> |
| <b>2.2. Vitesse du PSA/ temps de doublement du PSA</b> | <b>20</b> |
| <b>3. Biopsie prostatique écho guidée</b>              | <b>21</b> |
| <b>4. Marqueur PCA3</b>                                | <b>22</b> |
| <b>5. Marqueur TMPRSS-2-ERG</b>                        | <b>24</b> |
| <b>6. Classification de CPa</b>                        | <b>25</b> |
| <b>6.1. Score de Gleason</b>                           | <b>26</b> |
| <b>6.2. Classification TNM</b>                         | <b>27</b> |
| <b>6.3. Classification d'AMICO</b>                     | <b>28</b> |
| <b>7. Facteurs pronostiques</b>                        | <b>29</b> |

## **Chapitre 03 : Traitement des CaP**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Prostatectomie totale</b>                                  | <b>30</b> |
| <b>2. Radiothérapie</b>  | <b>30</b> |
| <b>3. Curiethérapie</b>  | <b>31</b> |
| <b>4. Thérapie hormonale</b>                                     | <b>31</b> |
| <b>4.1. Traitement du cancer de la prostate non métastatique</b> | <b>32</b> |
| <b>4.1.1. Agoniste de la LH-RH</b>                               | <b>32</b> |
| <b>4.1.2. Antagoniste de la LH-RH</b>                            | <b>32</b> |
| <b>4.1.3. Anti-androgènes</b>                                    | <b>33</b> |
| <b>4.1.3.1. Anti-androgènes non stéroïdiens</b>                  | <b>33</b> |
| <b>4.1.3.2. Anti androgènes stéroïdiens</b>                      | <b>34</b> |
| <b>4.1.4. Oestrogènes</b>  | <b>34</b> |
| <b>5. Immunothérapies</b>  | <b>35</b> |
| <b>5.1. Introduction</b>   | <b>35</b> |
| <b>5.2. Les vaccins thérapeutiques</b>                           | <b>35</b> |
| <b>5.2.1. Sipuleucel-T</b>                                       | <b>36</b> |
| <b>5.2.2. Prostavac-VF® : un vaccin viral ciblant le PSA</b>     | <b>37</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5.2.3. PROSTVAC en combinaison avec les thérapies standards</b>                                | <b>38</b> |
| <b>5.3. Anti CTLA-4 et anti PDL1 : immunothérapie ciblant l'activation de lymphocytes-T</b>       | <b>40</b> |
| <b>5.3.1. Mécanismes d'activation des lymphocytes T dans la réponse immunitaire humorale</b>      | <b>40</b> |
| <b>5.3.2. Ipilimumab : un inhibiteur de CTLA-4</b>  | <b>41</b> |
| <b>5.3.2.1. Essais cliniques</b>  | <b>42</b> |
| <b>5.3.3. Anticorps monoclonaux anti PD-L1 et anti PD-1, une nouvelle approche thérapeutique?</b> | <b>43</b> |
| <b>Conclusion</b>   | <b>44</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>  | <b>45</b> |



## Introduction

Les tumeurs qui se développent dans les organes tels que le sein, la prostate, la glande surrénale et les testicules sont souvent des cancers dits hormono-dépendants dont la progression dépend initialement des hormones stéroïdiennes [1]. Après le cancer du poumon, le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez les hommes, avec près d'un million de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde entier [2]. Le CaP est une maladie maligne commune et la deuxième cause de décès lié au cancer chez les hommes dans les sociétés occidentales. C'est un cancer très fréquent qui présente un taux de mortalité important et varié considérablement de plus de 25 fois dans le monde entier. En 2016, 180 890 nouveaux cas de CaP et 26 120 décès dus à la maladie ont fait de CaP le cancer non cutané le plus souvent diagnostiqué parmi les hommes aux États-Unis. [3]

Ainsi, de nombreuses études sur la migration ont démontré que les immigrants asiatiques dans les pays occidentaux avaient une incidence plus élevée de CaP par rapport à leurs homologues autochtones. [4]

Selon la base de données GLOBOCAN 2012, le CaP en Algérie était le quatrième cancer le plus fréquent chez les hommes avec 8,8 cas par 100 000 et la sixième cause de décès avec 4,9 décès par 100 000. L'incidence de CaP en Algérie est considérée comme faible par rapport à certains pays occidentaux tels que la Norvège et la Suède (129,7 et 119,0 cas diagnostiqués et environ 18 décès pour 100 000), mais il est encore élevé par rapport à de nombreux pays asiatiques en particulier la Chine, La Corée et le Bhoutan (5,3, 3,2 et 1,2 cas diagnostiqués et 2,5, 1,3 et 0,7 décès pour 100 000, respectivement). [3]

Il a été considéré que la variation de l'incidence mondiale du CaP est en partie due aux différences substantielles dans le monde entier dans l'application du dépistage latent du CaP par un antigène prostatique spécifique (PSA) [4]

Le nombre de cas diagnostiqués a augmenté considérablement depuis le développement du test sanguin de la PSA. Cependant, les mécanismes d'évolution du CaP restent inconnus et font de cette maladie un problème de santé publique à haut impact socio-économique. [5]

Le récepteur de l'hormone stéroïde androgène (RA) est la principale cible thérapeutique dans le CaP agressif. En réponse à des ligands tels que la DHT, le RA dirige la transcription des gènes. Les thérapeutiques contre le CaP en phase tardive ciblent l'activité du RA en bloquant leur synthèse ou leur liaison [6].

Les mécanismes responsables de l'initiation et de la progression du CaP sont connus partiellement. Son incidence est fortement liée avec l'âge, le vieillissement cellulaire et les

facteurs environnementaux dont le style de vie et l'alimentation riche en graisses animales, puisqu'ils sont corrélés avec une augmentation du stress. Le diagnostic de première intention devant une prostate augmentée de volume au toucher rectal (TR) en association avec le dosage du PSA total. Un TR suspect est une indication de biopsie prostatique. [7]

La chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ainsi que le blocage androgénique combiné sont les traitements les plus communément utilisés pour traiter les patients souffrants du CaP. Cependant, ces traitements sont à l'origine de plusieurs effets secondaires. De plus, le CaP est souvent diagnostiqué chez les hommes de plus de 50 ans, avec une population qui vieillit de plus en plus, leur nombre est en hausse [5]. Il devient donc nécessaire de développer des moyens préventifs contre cette maladie. De ce qui a été avancé il apparaît que le cancer de prostate affecte et prend encore la vie des milliers des patients, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, mais elle reste incapable de trouver un traitement vraiment curatif pour faire face contre ce cancer.

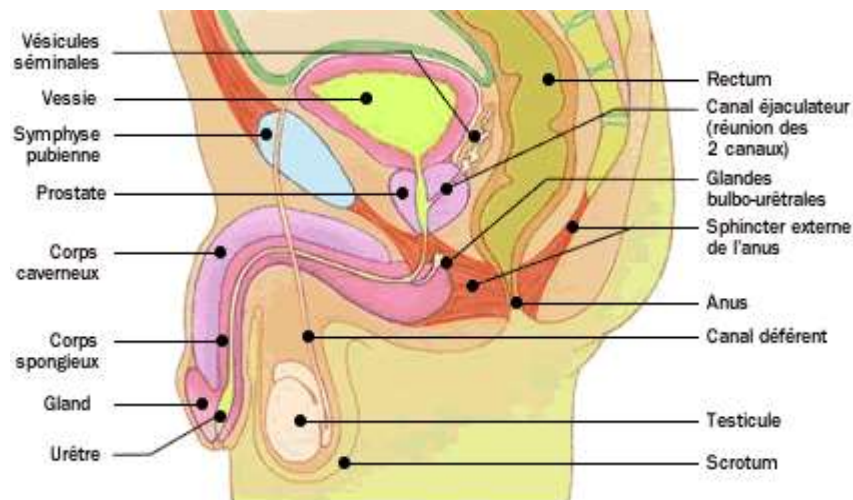
L'objectif de cette étude est de donner une aperçue sur les nouvelles techniques les plus communément utilisés pour traiter les patients souffrants du CaP

**CHAPITRE 01**  
**GLANDE DE PROSTATE**  
**ET CAP**

## 1. Glande de prostate:

### 1.1. Définition :

La prostate est une glande qui fait partie des appareils reproducteur et urinaire de l'homme située sous la vessie entre la symphyse pubienne et le rectum, elle a une forme ovale avec un bout arrondi (Fig. 1). Elle est formée de 2 lobes qui entourent la partie supérieure de l'urètre sur 3 à 4cm, lequel transporte l'urine de la vessie au pénis en passant par la prostate [9].

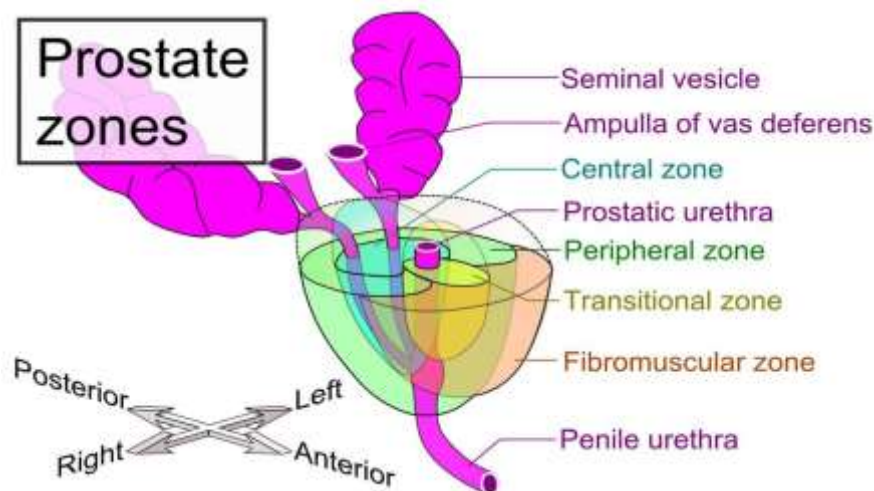


**Figure 1.** Représentation schématique de l'appareil génital masculin

La prostate saine a la forme d'une châtaigne (3cm de haut, 2.5cm de profondeur, 4cm de largeur chez un adulte jeune). C'est au niveau de la prostate que se rejoignent l'urètre, le canal déférent et les vésicules séminales [10].

### 1.2. Anatomie de la prostate :

Selon le modèle anatomique proposé par Mac Neal en 1988, la prostate est composée de trois zones différentes (Fig.2) [11] :



**Figure 2.** les zones de la prostate

✓ **Une zone transitionnelle**

Qui donne naissance à 25 % des adénocarcinomes, cette zone située dans le milieu de la prostate, entre la zone périphérique et la zone centrale.

✓ **Une zone périphérique**

La région la plus proche du rectum. Le siège de prédilection de l'adénocarcinome parce que la majorité des tumeurs de la prostate (environ 75%) surviennent dans la zone périphérique. C'est pourquoi les tumeurs de la prostate situées dans cette zone peuvent être palpées lors d'un toucher rectal [9, 10].

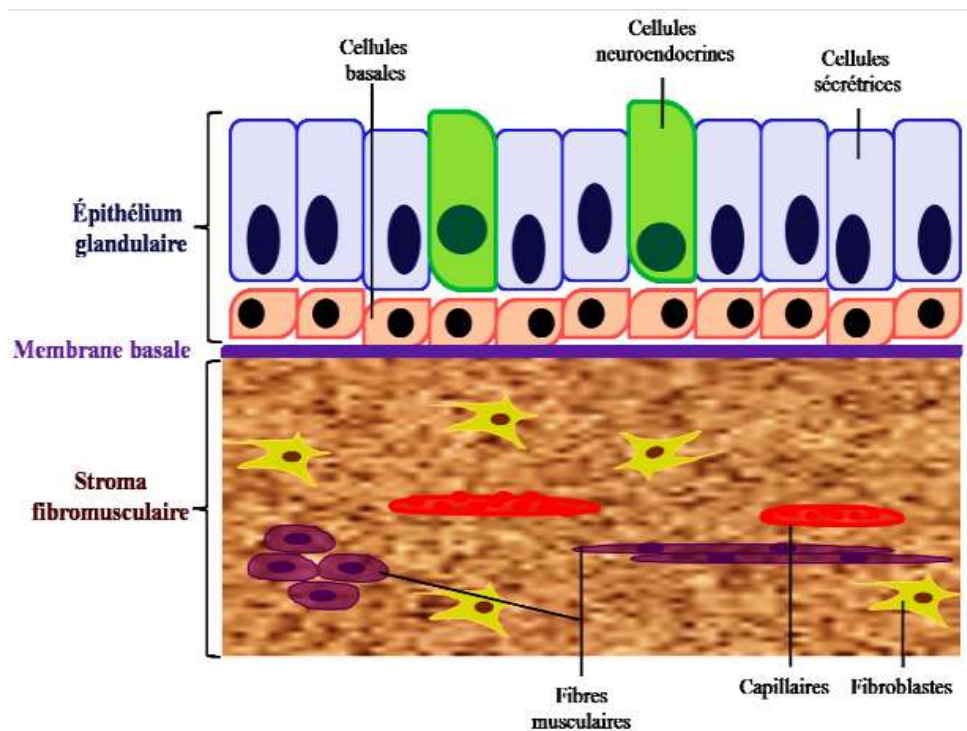
✓ **Une zone centrale**

Siège de 8 % des cancers prostatiques, cette zone située devant la zone transitionnelle et constitue la partie de la prostate qui est la plus éloignée du rectum. C'est pourquoi les tumeurs de la prostate situées dans cette zone ne peuvent être palpées lors d'un toucher rectal.

Ces zones différentes ne sont pas des compartiments clos. Les variations histologiques subtiles (aussi bien dans l'architecture glandulaire que dans le tissu conjonctif) expliquent que le cancer puisse se retrouver, à des fréquences différentes, dans les divers lobes [9, 11].

### 1.3. Histologie de la prostate :

La prostate est composée d'un épithélium glandulaire et d'un stromafibro-musculaire. C'est à partir de l'épithélium que se développe le carcinome prostatique. (Fig.3).



**Figure 3.** L'épithélium glandulaire prostatique

### 1.3.1. Épithélium prostatique (le tissu glandulaire)

L'épithélium prostatique comprend plusieurs types cellulaires :

- ✓ **Cellules épithéliales** : (bordent la lumière des canaux de la glande prostatique), ces cellules ont un index de prolifération faible et une différenciation élevée. A l'examen histologique ces cellules sont riches en PSA, en PAP (phosphatase acide prostatique), en kératine et expriment le RA (Récepteur Androgène) [12].
- ✓ **Cellules neuroendocrines** : Sont intra glandulaires, font partie de l'épithélium sécrétoire [10]. Ces cellules sont bien différenciées n'expriment pas le PSA sauf cas exceptionnel. Elles sont caractérisées par l'expression de la chromogranine-A, la Neuron-Specific Enolase (NSE), la sérotonine et la synaptophysine. Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium, via un contrôle autocrine et paracrine [10].
- ✓ **Cellules intermédiaires (Transit Amplifying Cells (TAC))** : leur phénotype est pro prolifératif et leur croissance est indirectement dépendante des androgènes.
- ✓ **Cellules basales** : ces cellules n'expriment pas ou peu le RA mais sont sensibles à l'action des estrogènes [10].

### 1.3.2. Stroma prostatique (le tissu non glandulaire) :

Le stroma est la matrice extracellulaire et aussi produit de nombreux facteurs de croissance. Certains sont impliqués dans la différenciation prostatique, d'autres dans la prolifération ou dans l'inhibition de croissance cellulaire [13,14].

Le stroma est constitué :

- de fibroblastes,
- de cellules musculaires lisses,
- de cellules endothéliales,
- de cellules dendritiques,
- de cellules nerveuses
- de quelques cellules infiltrées de type lymphocytaire.
- Des cellules neuroendocrines et des axones.

## **2. cancer de la prostate :**

### **2.1. Définition et symptômes :**

Le mot cancer désigne l'ensemble des tumeurs malignes. Une tumeur est une excroissance pathologique due à une prolifération de cellules. On distingue les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes [15].

Les premières se développent sur place, en générale la nomenclature des cancers bénigne utilise le suffixe (ome) ajouté au nom de tissu d'où la tumeur prend son origine ; donc la tumeur bénigne de la glande (adeno en grec) prendra le nom de adénome.

Alors que les secondes envahissent les tissus voisins, elles peuvent aussi se disséminer à distance par le biais de la circulation lymphatique ou sanguine et former des foyers cancéreux secondaires dans d'autres organes : les métastases.

Le cancer de la prostate est le plus souvent un adénocarcinome, développé aux dépens de l'épithélium prostatique, envahissant d'abord la prostate puis la capsule prostatique avant de disséminer par voie lymphatique et hématogène. La physiopathologie initiale du développement carcinologique est largement admise : les cellules tumorales naissent au niveau de l'épithélium, dans les couches basales, et perdent leur équilibre prolifération/quiescence à la faveur de l'accumulation d'anomalies génétiques (mutations somatiques tumorales). Puis cette prolifération épithéliale augmente, avec une réaction stromale, puis les cellules tumorales envahissent le stroma. [16]

Le cancer de la prostate est 80% hormono-dépendant (hormono-sensible) c'est-à-dire nécessite des hormones ou bien des androgènes telles que la testostérone pour sa croissance.

Mais tôt ou tard, ce cancer va passer à l'hormono-indépendance (l'hormono-résistance), durant sa progression verse cette étape, quatre paramètres entrent en jeu :

- ✓ l'altération du fonctionnement normal de l'axe androgénique par la dérégulation de l'AR via des anomalies de transduction du signal (par exemple les interleukines, les radicaux libres).
- ✓ la modification des activateurs, Co-activateurs et régulateurs de l'AR.
- ✓ les mutations (par traitement utilisés dans l'hormonothérapie) de l'AR qui augmentent sa capacité et le rendre sensible à d'autres ligands (en plus de la testostérone et la dihydrotestostérone), menant ainsi à l'androgéno-indépendance.
- ✓ une modification du gène de l'AR (amplifications, hyper méthylations) [17, 18].

### **Les Symptômes sont:**

Ces symptômes sont non spécifiques et similaires à d'autres conditions bénignes telles qu'une infection ou l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Il est possible que le cancer de la

prostate ne cause aucun signe ni symptôme aux tous premiers stades, car, il se développe lentement.

Le cancer de la prostate peut provoquer les signes et les symptômes suivants :

- \* Un besoin fréquent d'uriner, en particulier la nuit, avec ou sans fuites d'urine.
- \* Difficulté à commencer ou à cesser d'uriner.
- \* Un jet d'urine faible ou réduit ou qui s'interrompt.
- \* Sensation de ne pas avoir complètement vidé sa vessie.
- \* Brûlure ou douleur lors de la miction.
- \* Présence de sang dans l'urine ou le sperme.
- \* Ejaculation douloureuse.
- \* Traces de sang dans l'urine.

Des maux de dos peuvent parfois être le premier signe d'un cancer de la prostate. Ils sont liés à la présence de métastases dans la colonne vertébrale. A ce stade, il s'agit malheureusement déjà d'un cancer avancé dont la guérison n'est plus possible. [19, 20]

Les signes et les symptômes tardifs du cancer de la prostate :

- \* Amaigrissement.
- \* Asthénie (fatigue).
- \* Rétention aigue d'urine.
- \* Impuissance sexuelle.
- \* Hématurie.

Des douleurs et/ou dysfonctionnement ou la défaillance d'autres organes liés à la présence de métastases [20].

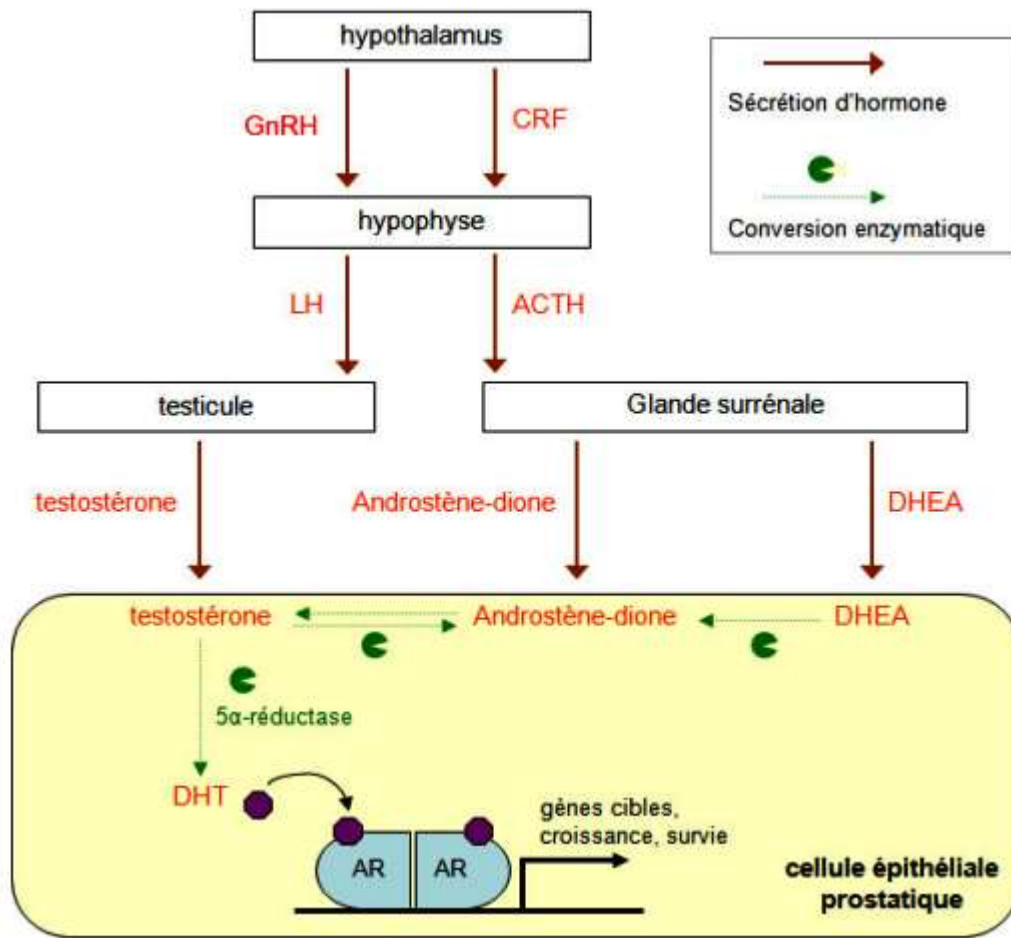
## **2.2. Contrôle de l'homéostasie de la prostate**

L'équilibre entre prolifération et apoptose est essentiel au maintien de l'homéostasie de la glande prostatique. Les androgènes, via leur liaison à AR, jouent un rôle majeur, bien que non exclusif, dans ce mécanisme. Sous l'action des androgènes, la prostate croît rapidement lors la puberté, puis maintient un développement très lent jusqu'à l'andropause [18].

### **a. Les androgènes**

Les androgènes proviennent de deux origines différentes : les testicules et les glandes surrénales (figure 4).





**Figure 4.** les différentes sources d'androgènes activant AR dans la prostate.

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone. CRF : Corticotropin-Releasing Hormone. LH : Luteinizing Hormone. ACTH : Adrenocorticotropin Hormone. DHT : dihydrotestostérone. AR : récepteur des androgènes.

### 2.2.1. Les androgènes testiculaires

Chez l'homme adulte, les cellules de Leydig des testicules produisent 95% de la testostérone circulante. Les testicules produisent aussi de petites quantités de dihydrotestostérone (DHT), d'androstènedione ou 4-dione, d'œstradiol et de progestagènes. Seul 2% de la testostérone circulante est sous forme libre et capable de pénétrer dans les cellules. Le reste circule sous forme liée à l'albumine (40%) ou à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). Dans les cellules prostatiques, 90% de la testostérone est rapidement convertie en DHT par la 5α-réductase. La testostérone et la DHT se lient toutes deux au récepteur des androgènes ; cependant l'affinité de la DHT est cinq fois supérieure à celle de la testostérone [17, 19].

### **2.2.2. Les androgènes surrénaliens**

La glande surrénale sécrète des précurseurs inactifs de la DHT : la DHEA, qui est un précurseur des œstrogènes et de la testostérone, une forme sulfatée de la DHEA (la DHEAS) et l'androstènedione ou 4-dione. Ces précurseurs sont produits en grande quantité. La DHEAS est très abondante dans la prostate. Les complexes enzymatiques responsables de la transformation de ces précurseurs en DHT sont aussi exprimés dans la prostate, en particulier dans le compartiment stromal [10].

### **2.3. Effets directs des androgènes sur les cellules épithéliales prostatiques**

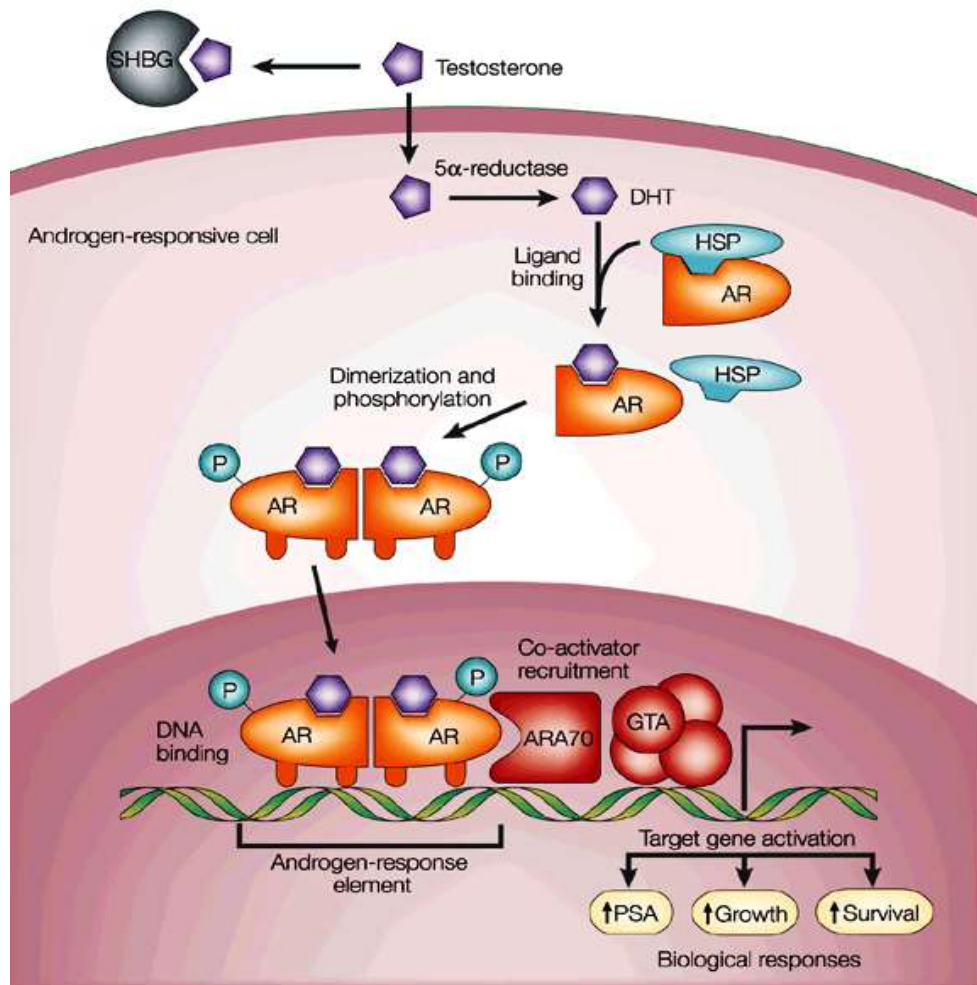
Le rôle majeur des androgènes dans la prostate a pu être démontré par des expériences de castration chez le rat. L'inhibition de la production d'androgènes testiculaires, par castration chirurgicale ou chimique, réduit considérablement le niveau d'androgènes circulant dans l'organisme, y compris dans la prostate [9 ; 14]. Elle induit chez le rat une involution rapide de la prostate avec un déroulement chronologique extrêmement reproductible. Le niveau de DHT dans la prostate diminue de 35% six heures après la castration et de 95% après sept jours. Durant les deux premiers jours, le nombre de cellules prostatiques reste constant, alors que la réduction du taux de DHT intra-prostatique est déjà maximale. Durant les huit jours suivants, une très forte réduction du nombre de cellules dans la prostate est observée. Dix jours après la castration, 80% des cellules prostatiques sont mortes par apoptose. L'un des événements initiateurs de cette induction de l'apoptose dans la prostate ventrale semble être un changement de la localisation d'AR. En effet, trois heures seulement après la castration, le niveau d'AR nucléaire diminue de 50%, pour atteindre un niveau indétectable après 12h. L'apoptose des cellules prostatiques se poursuit pendant les 2 semaines suivant la castration, alors qu'AR a depuis longtemps disparu du noyau. De nombreux facteurs sont impliqués dans cette induction de l'apoptose. Les androgènes n'ont pas seulement un effet négatif sur l'apoptose des cellules épithéliales prostatiques, mais ont également un effet positif sur leur prolifération et sur la réplication de l'ADN. L'absence d'androgènes a donc un double effet : inhibition de la prolifération et induction de l'apoptose [13].

## 2.4. Signalisation des androgènes et leurs récepteurs

Les androgènes sont une famille des stéroïdes synthétisée à partir du cholestérol, de l'acétyl-CoA. Ils ont un rôle dans le développement et l'homéostasie de la prostate adulte et dans la croissance des tumeurs prostatiques humaines. Cette dernière a été soulignée pour la première fois en 1941 par Charles Huggins [16] qui a montré que l'orchectomie bilatérale ou l'administration d'oestrogènes était un traitement efficace pour les patients souffrant de CaP métastatique. Différents polymorphismes du RA ou de gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes ont été associés au risque de survenue du CaP bien que des résultats contradictoires aient été obtenus selon les études. Le gène du RA est localisé sur la zone péri-centromérique du bras long du chromosome X au locus Xq11-12 et recouvre de 75 à 90 kb d'ADN génomique et les récepteurs qui composent cette famille ont une structure moléculaire similaire comprenant quatre domaines majeurs [21].

Bien que la testostérone soit l'androgène majeur sécrété à partir des testicules, la DHT est le principal androgène de signalisation par les RA, responsable de la croissance et la survie des cellules cancéreuses de la prostate. Outre la voie génomique la plus connue, les RA interagissent avec différentes voies de signalisation intracellulaires complexes et interconnectées. Il existe deux types de signalisation : la voie classique, dite génomique ; le RA non actif est situé dans le cytoplasme des cellules, maintenu par les protéines de choc thermique (Hsp) dans une conformation propice à l'interaction avec le ligand. [22] La testostérone peut se lier au RA mais dans la cellule épithéliale prostatique elle est transformée par le 5  $\alpha$ -réductase de type 2 en métabolite plus actif, la DHT. Schématiquement, l'interaction de la DHT avec le RA induit un changement conformationnel du RA, la dissociation des protéines Hsp, la dimérisation des RA et leur transport dans le noyau (Fig. 5).

Les dimères se fixent sur l'ADN et induisent le recrutement de co-activateurs, de facteurs de transcription et de l'ARN polymérase II. Ce complexe protéique active la transcription de gènes spécifiques androgéno-régulés.



**Figure 5.** Signalisation de RA par la voie génomique.

La deuxième voie c'est la voie non génomique (Fig. 6) initiée au niveau des domaines membranaires particuliers appelés raft qui ont pour rôles de favoriser les interactions entre molécules et donc les signaux de transductions intracellulaires [23], elle se différencie de la voie génomique par deux caractéristiques, sa rapidité d'action et l'absence d'interaction RA-ADN. Il a été montré que le RA interagit directement avec une protéine membranaire, la caveoline-1, c'est un composant majeur des domaines raft organisés en cavéoles (invagination de la membrane plasmique) qui module le niveau d'activation du RA [24].

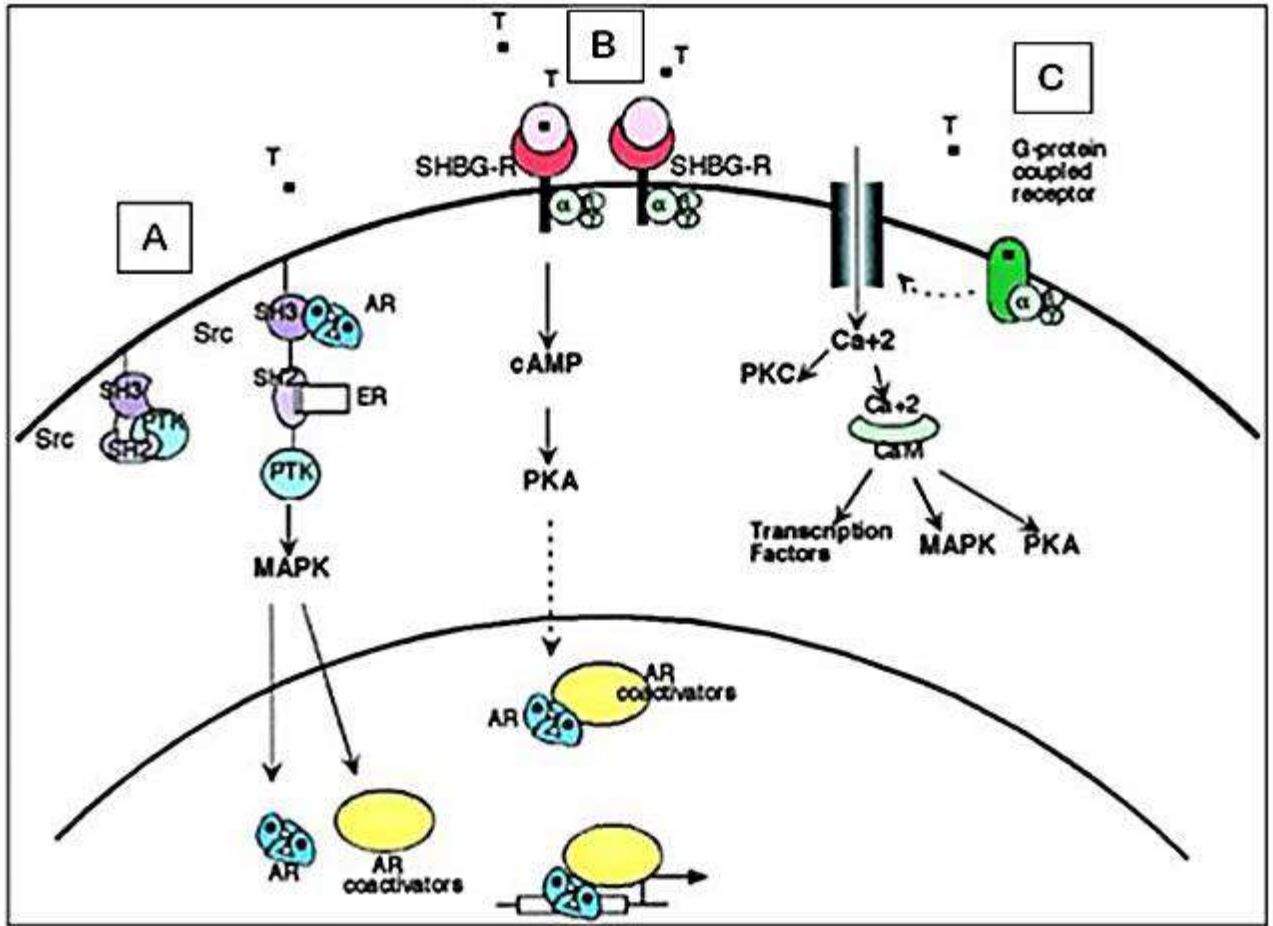
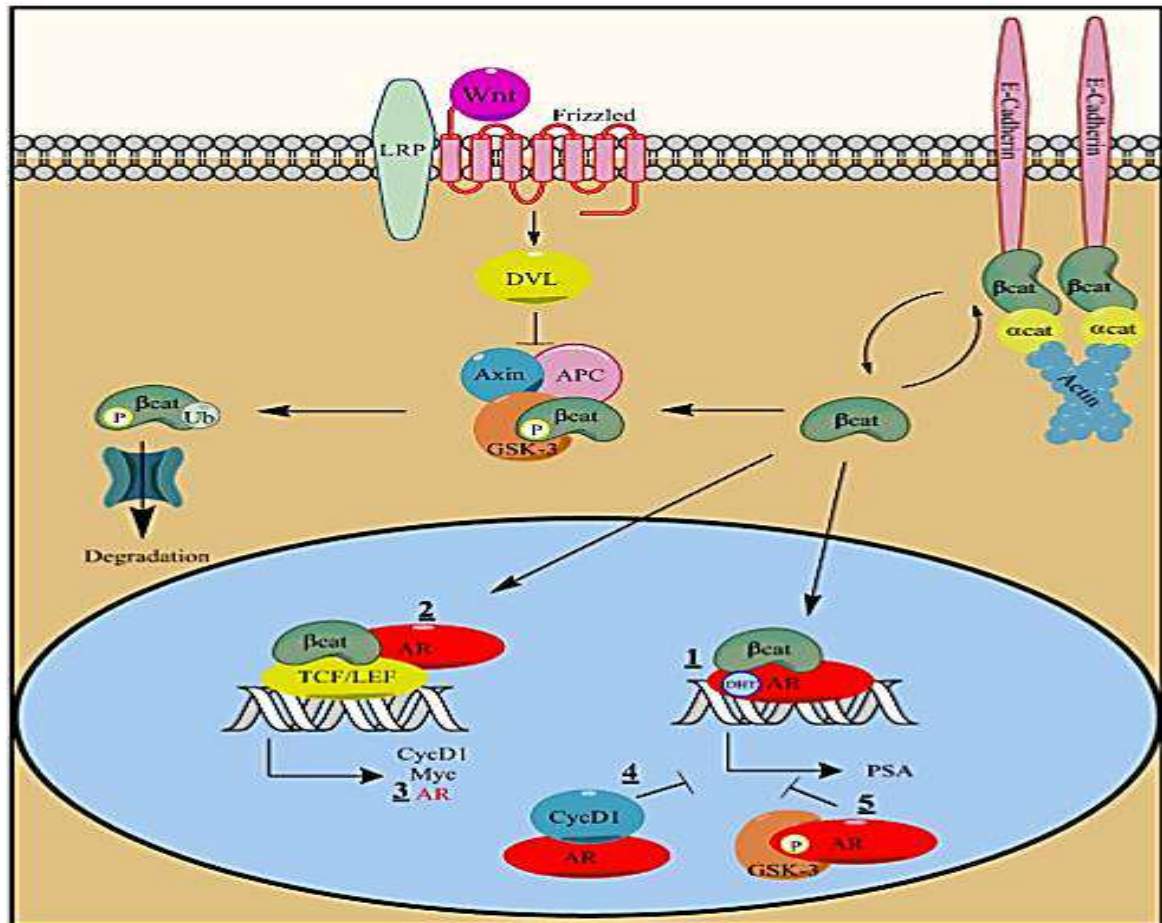


Figure 6. Les différentes voies de signalisation de RA par la voie non génomique. Les androgènes (T) peuvent stimuler des seconds messagers intracellulaires de la voie non génomique de différentes façons par différents récepteurs ; A : les androgènes peuvent stimuler la voie des MAPK par la stimulation des récepteurs c-Src ; B : les androgènes peuvent se lier à un récepteur SHBG couplés à une protéine G qui stimule l'AMPc et la protéine kinase A (PKA) ; C : l'hypothétique récepteur aux androgènes membranaires couplés à une protéine G. Un des effets médiés par ce récepteur serait une augmentation des ions calcium intracellulaires qui activeraient la transduction du signal par des cascades impliquant la PKA, la PKC, et les MAPK.

Autre signalisation, c'est la signalisation canonique Wnt : la  $\beta$ -caténine cytoplasmique ( $\beta$ cat), lorsqu'elle n'est pas liée à l'E-cadhérine de la membrane cellulaire, est phosphorylée par GSK-3 dans un complexe avec les protéines polyose coli adénomateuse et l'axine (Fig. 7).

La  $\beta$ -caténine phosphorylée est ensuite localisée et dégradée par le protéasome. En présence d'un signal extracellulaire Wnt, à travers les récepteurs Frizzled en complexe avec LRP, décollé (DVL) inhibe le complexe de phosphorylation de la  $\beta$ -caténine. Ceci stabilise la  $\beta$ -caténine qui se transforme en facteurs de transcription activant le noyau de la famille TCF/LEF. Des intersections multiples de la voie Wnt ont été montrées dans les CaP : 1-  $\beta$ -caténine lie

directement le RA et peut améliorer son activité transcriptionnelle ; 2- le RA peut être recrutée par le promoteur des gènes cibles TCF/LEF comme CycD1 et Myc ; 3-  $\beta$ -caténine/TCF se lie au promoteur de l'AR lui-même, activant la transcription de l'ARNm AR ; 4- le gène cible de  $\beta$ -caténine/TCF, CycD1 peut inhiber la transcription médiée par RA; 5-GSK-3 peut phosphoryler AR conduisant à une diminution de la transcription médiée par AR [25].



**Figure 7.** Crosstalk entre la signalisation Wnt et le récepteur d'Androgènes.

## 2.5. Evolution du cancer de la prostate

La mortalité causée par le CaP s'explique par son évolution d'un état androgène-dépendant (hormono-sensible) à un état androgène-indépendant (l'hormono-résistance) difficile à traiter et fait intervenir essentiellement le RA [26] et que la surexpression au niveau protéique du RA permet aux cellules cancéreuses de survivre et de proliférer même avec un taux très faible d'androgènes, ceci explique l'évolution du cancer sous castration androgénique [27]. Pour cette raison, il est important d'identifier des voies des RA indépendantes afin de comprendre cette évolution (Fig. 8).

La voie A, se caractérise par une surexpression du RA qui permet aux cellules cancéreuses de survivre et de proliférer même avec un taux très faible d'androgènes, ceci explique l'évolution du cancer sous castration androgénique [27]; une stabilité accrue du RA et une translocation vers le noyau plus efficace. Cela apparaît dans plusieurs cellules tumorales qui deviennent plus sensibles aux effets prolifératifs de la DHT.

La voie B, se manifeste par une activation non spécifique de le RA soit par création de mutations au niveau du gène codant pour le RA qui sont fréquentes lorsque le cancer est à un état avancé ou récidive [28], soit par changements de l'expression des co-régulateurs peuvent activer ou inhiber le RA et bloquer la transcription de certains gènes cibles, un déséquilibre entre ses co-régulateurs peut donner l'avantage aux cellules cancéreuses et favoriser leur prolifération.

La voie C, une activation du RA par les RTKs, par AKT ou par les MAPK. La voie D, fait intervenir des molécules de survies cellulaires comme Bcl-2 qui permet de déjouer la mort cellulaire programmée causée par l'absence d'androgènes. C'est une protéine qui n'est pas exprimée dans les cellules normales, mais elle est surexprimée dans 30-60 % des CaP pendant le diagnostic et dans 100 % des cancers hormono-indépendants [29]. Le gène Bcl-2 joue un rôle important dans le mécanisme de survie des cellules cancéreuses prostatiques [30]. L'activation des mécanismes de survie est une étape nécessaire pour qu'il y ait formation de métastases osseuses, elle induit une résistance aux traitements [31]. Enfin, la voie E fait intervenir des cellules souches épithéliales selon une hypothèse proposée par John Isaacs (1999) [30]. L'échec thérapeutique est causé par une sous-population de cellules tumorales androgènes indépendantes présentes dans la prostate avant même le début de la thérapie. Ces cellules souches épithéliales présumées sont androgène-indépendantes et leur ratio prolifération/mort cellulaire n'est pas affecté par la privation en androgènes.

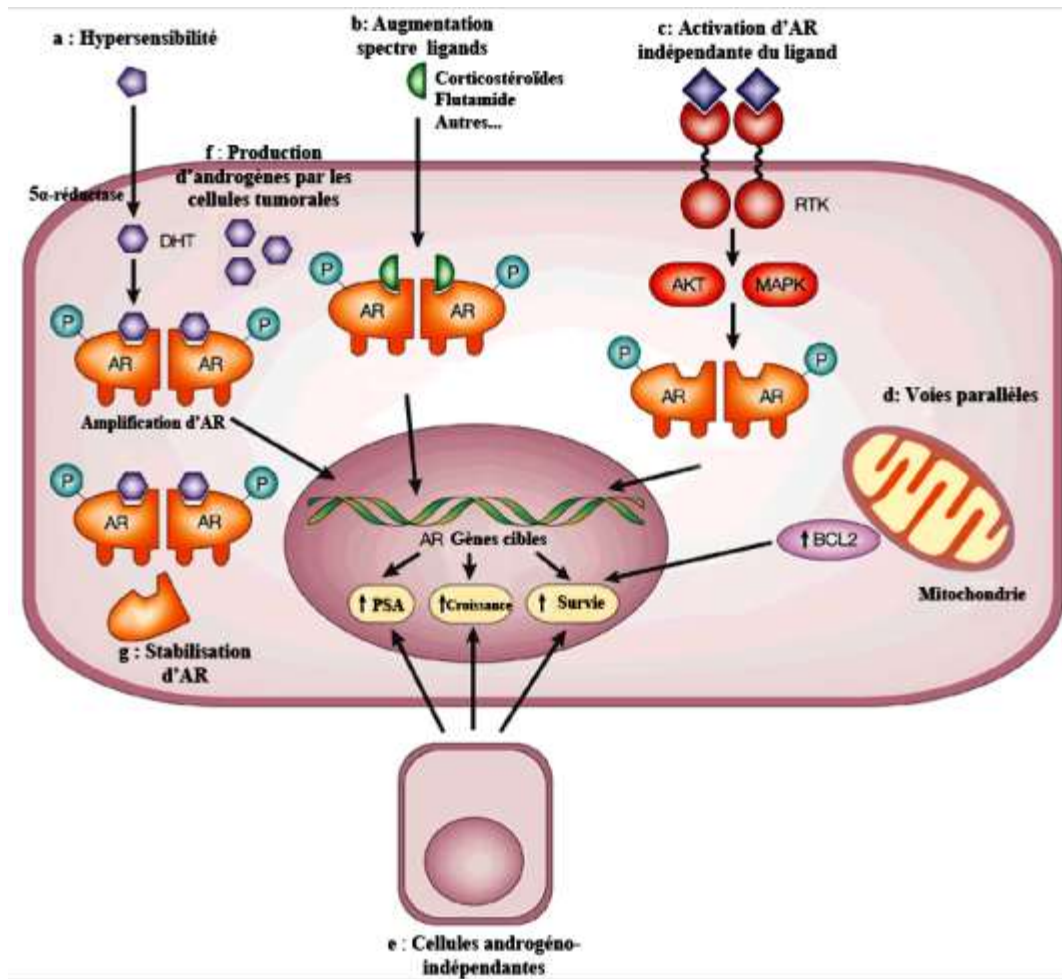


Figure 8. Cinq voies possibles expliquant l'évolution vers un état androgène-indépendant [22]

## 2.6. Cancérogénèse prostatique et apoptose

L'apoptose ou la mort programmée des cellules est un mécanisme important pour le développement cellulaire normal, le système de défense cellulaire et la suppression de l'oncogénèse [32]. En effet, la résistance des cellules hormono-indépendantes du CaP a été associée à la résistance à l'apoptose qui fait intervenir différents facteurs [33]. La Bcl-2 est la première protéine identifiée, codée par un oncogène et surexprimée dans 30-60 % CaP lors du diagnostic et dans 100 % des cancers hormono-indépendants [34]. Sa surexpression est à l'origine d'une diminution de la réponse pro-apoptotique qui devrait survenir à la suite d'irradiations, d'une chimiothérapie ou encore d'une castration androgénique. De ce fait, elle induit une résistance aux traitements, l'expression des protéines anti-apoptotique comme Bcl-2, Bcl-xL et de McI-1(myeloid cell leukemia) augmentent pendant la progression du CaP dont la transcription est régulée par F-kb. Le ligand cytotoxique TRAIL induit l'apoptose dans



différentes cellules cancéreuses par liaison avec son récepteur exprimé à la surface cellulaire. L'expression des caspase-1 et 3 est plus faible dans les cellules cancéreuses prostatiques que dans les cellules normales, un des rôles des androgènes est d'exercer une protection des cellules contre l'apoptose par l'inhibition de l'activation des caspases, l'expression de Bax et le clivage de Bid. Un déséquilibre entre les facteurs de croissance et les facteurs de l'apoptose induisent la tumérogenèse. Il est donc intéressant de développer des traitements permettant de favoriser l'apoptose des cellules cancéreuses.

### **3 Epidémiologie du cancer de la prostate :**

#### **3.1. Epidémiologie :**

Ce cancer est aujourd'hui un problème de santé publique majeur : il s'agit du deuxième cancer masculin le plus fréquent après le cancer du poumon dans le monde avec plus de 670000 nouveaux cas recensés en 2002 et 1.5 millions en 2007 [35].

Le cancer prostatique représente la seconde cause de mortalité chez l'homme de plus de 50 ans aux États-Unis où 70 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans par 100000 habitants, il est en passe de devenir la première cause de décès par cancer, avec une augmentation de 80% dans les dernières années [36]. On détecte 10000 nouveaux cas par année en France, en 2011 le nombre est estimé à 71 000.

Le cancer de la prostate est rare avant 40 ans et l'incidence de mortalité augmente d'une manière logarithmique avec l'âge, le risque pour un homme de développer un cancer de la prostate avant 75 ans augmente avec la cohorte de naissance [16].

Le cancer de la prostate est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et du côlon. Chez l'homme, c'est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer, il y a de grandes différences dans l'incidence d'un pays à l'autre [11].

Le taux mondial de mortalité en 2007 par le cancer de la prostate est de 8.1 pour 100.000 (soit un peu moins de 500.000 décès chaque année). L'augmentation de ce taux au fil du temps et les différences pays étant nettement plus faible que pour l'incidence [37].

L'incidence mondiale du cancer de la prostate a augmenté au cours des deux dernières décennies, fortement dans les pays industrialisés, c'est le cancer dont l'incidence a le plus augmenté [11]. En Algérie, le cancer de la prostate est de plus en plus fréquent. En 2009 dans notre pays le registre des cancers place le cancer de prostate au 4<sup>ème</sup> rang, C'est le premier cancer urologique et pratiquement le 1<sup>er</sup> cancer chez le sujet après l'âge de 50 ans. Selon les chiffres de l'INSP, 300 nouveaux cas déclarés sont annuellement enregistrés. Le cancer de la prostate est la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon [20].

Le problème qui se pose en Algérie est le fait que 80% des cas enregistrés sont à un stade avancé de la maladie [36].

### **3.2. Variations géographiques et ethniques des CaP**

Les données issues des différents registres disponibles montrent qu'il existe une variation des taux de prévalence et d'incidence du CaP selon les pays et l'origine ethnique. Au niveau mondial, le CaP est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes avec 903000 nouveaux cas en 2008 [38], 1 100 000 nouveaux cas et 307500 décès en 2012 [39]. En 2016, environ 181000 nouveaux cas et 26100 décès aux États-Unis ont été rapportés [40]. Les taux de mortalité sont en général plus élevés dans les populations noires, intermédiaires chez les caucasiens et faibles dans les populations asiatiques.

### **3.3. Variations des CaP en fonction de l'âge**

Le risque de développer un CaP augmente avec l'âge. En effet, l'estimation du nombre de nouveaux cas des CaP selon l'âge indique une survenue tardive de ce cancer. L'incidence est très faible avant 50 ans, puis augmente progressivement avec l'âge. Ainsi, près de 69 % des CaP surviennent après 65 ans et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 71 ans. Par ailleurs, il existe une augmentation importante du risque d'avoir un cancer diagnostiqué au cours de la vie chez les cohortes de naissances les plus jeunes. En effet, le risque pour un homme d'être atteint de ce cancer avant 75 ans augmente considérablement avec la cohorte de naissance. [41]

### 3.4. Variation selon les facteurs génétiques

Le risque de développer un CaP agressif, voir mortel, est influencé par des facteurs génétiques, peuvent être classés en deux catégories. Des formes familiales et héréditaires liées à des mutations rares de CaP (Au moins 2 cas chez des apparentés de 1<sup>er</sup> degré) sont retrouvées dans environ 20% des cas. Les formes héréditaires ne sont retrouvées que chez 5% des patients. La transmission héréditaire peut se faire sur un mode autosomique dominant mais aussi sur un mode lié au sexe (lié à l’X) [22]. La deuxième classe est la forme sporadique liée à une hérédité «multifactorielle» où sont impliqués les polymorphismes génétiques. Ces formes «multifactorielles» correspondent à la majorité des CaP [37], où les facteurs génétiques dits à risque sont une combinaison défavorable issue du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère. Cette combinaison de facteurs génétiques interfère avec des facteurs de l’environnement (pollution, alimentation, mode de vie, perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A...) qu’ils soient aggravants ou protecteurs [31]. Certains facteurs endogènes et les polymorphismes génétiques ont été associés à un risque individuel ou familial accru de CaP. Ils pourraient expliquer les importantes variations d’incidence observées entre populations, ainsi que certaines agrégations [42]. Ces polymorphismes impliquent essentiellement des gènes intervenant dans la régulation hormonale (stéroïdes) et le développement de la prostate, mais aussi dans le métabolisme des carcinogènes.

**CHAPITRE 02 :**  
**DEPISTAGE ET**  
**DIAGNOSTIC DES CAP**

## 1. Toucher rectal

Le toucher rectal est un examen indolore et cliniquement simple [43]. Il donne des informations significatives dans l'évaluation du diagnostic. Le patient doit être positionné en décubitus dorsal les jambes fléchies ou bien en position genupectorale. Le médecin muni d'un gant lubrifié introduit son index au niveau du rectum du patient afin d'évaluer la taille et l'aspect de la prostate [28].

Il est indiqué dans plusieurs situations :

- ✓ en cas de troubles mictionnels en relation avec une hypertrophie bénigne de la prostate;
- ✓ en cas de recherche d'un cancer de la prostate ;
- ✓ en cas d'une éventuelle lésion du rectum.

Le toucher rectal permet de fournir de nombreuses informations :

- ✓ Une prostate normale possède deux lobes réguliers de consistance souple.
- ✓ En cas d'hyperplasie, la prostate est gonflée mais conserve son aspect régulier.
- ✓ En cas de cancer, la prostate possède des lésions dures, irrégulières, de consistances pierreuses, et non douloureuses.

Le toucher rectal recherchera alors un nodule intra capsulaire ou un nodule débordant de la prostate. Le médecin doit aussi noter la présence de lésions de la paroi rectale, l'état des selles et le tonus musculaire anal.

Un toucher rectal normal n'exclut pas un cancer de la prostate de petite taille [39].

## 2. L'Antigène Prostatique Spécifique ou PSA

Le PSA (ou antigène spécifique de la prostate) est une glycoprotéine exclusivement sécrétée par le tissu prostatique [44]. Son rôle est de liquéfier et de fluidifier le sperme. Dans le sang, il est sécrété par les cellules épithéliales prostatiques saines ou cancéreuses. On le retrouve dans le sérum en petite quantité (de l'ordre du ng/ml). Grâce à sa spécificité et son augmentation importante dans le cancer de la prostate, le dosage du PSA est un véritable marqueur tumoral.

Les principales indications au dosage du PSA sont [45]:

- le diagnostic des patients symptomatiques afin d'évaluer l'intérêt d'une biopsie ;
- la surveillance, suite à un diagnostic positif ;
- le diagnostic de récurrence afin de discuter un traitement de seconde ligne ;
- l'évaluation d'une récurrence locale ou avancée avec présence de métastases (si PSA > 20ng/mL).

Le dosage du PSA s'effectue grâce à une prise de sang. La valeur normale est inférieure à 4 ng/mL mais doit être corrélée avec l'âge du patient. Le Tableau I:montre la proportion du cancer de la prostate lors d'une étude de prévention Américaine réalisée sur 2950 patients en fonction de la concentration sérique du PSA (un dosage de l'antigène PSA compris entre 3,1 et 4 ng/mL est retrouvé chez 26,9 % des patients atteints de cancer de la prostate et chez 6,7 des patients avec un score de Gleason supérieur à 7) [46].

Tableau I: Représentation de la proportion du cancer de la prostate

| PSA sérique (ng /mL) | Proportion de cancer de la prostate | Proportion de cancer avec un score de Gleason $\geq 7$ |
|----------------------|-------------------------------------|--|
| 0-0,5                | 6,6 %                               | 0,8%   |
| 0,6-1                | 10,1%                               | 1,0%   |
| 1,1-2                | 17,0%                               | 2,0%   |
| 2,1-3                | 23,9%                               | 4,6%   |
| 3,1-4                | 26,9%                               | 6,7%   |

### 2.1. Ratio PSA libre / PSA totale

Le calcul de ce ratio permet en clinique de distinguer une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) d'un cancer de la prostate [46]. Il est utilisé pour déterminer le risque de développer un cancer chez des patients ayant une valeur du PSA sérique entre 4 et 10 ng/ml associée à un toucher rectal non significatif. Dans l'étude clinique de J.Catalona et al (2005) [35], un cancer de la prostate a été révélé par des biopsies chez 56 % des patients avec un rapport PSA libre/ totale  $< 0,10$ , alors que ce pourcentage chutait à 8% lors d'un rapport  $> 0,25$ .

### 2.2. Vitesse du PSA/ temps de doublement du PSA

La vitesse du PSA est définie par l'augmentation du PSA sérique sur une année. Le temps de doublement du PSA mesure plutôt une augmentation exponentielle du PSA sérique sur une durée précise. Ces deux dosages ont une valeur pronostique chez les patients traités mais ne sont pas utilisés pour le diagnostic.

La biopsie prostatique écho-guidée est un examen invasif réalisé à travers la paroi rectale. Cette technique permet de récupérer des échantillons de tissu prostatique afin d'établir une classification [47].

### 3. Biopsie prostatique écho guidée

La biopsie prostatique écho-guidée est un examen invasif réalisé à travers la paroi rectale. Cette technique permet de récupérer des échantillons de tissu prostatique afin d'établir une classification [47].

#### a) Indication

La biopsie prostatique écho-guidée est indiquée chez tous patients dont la suspicion de cancer de la prostate aura été évoquée notamment par :

- un toucher rectal anormal et une valeur du PSA sérique supérieure à 4 ng/mL ;
- un toucher rectal normal associé à une valeur du PSA sérique supérieure à 4 ng/mL et une cinétique du PSA évoluant après plusieurs contrôles successifs.

La biopsie prostatique écho-guidée est le seul examen d'imagerie nécessaire au diagnostic du cancer de la prostate.

#### b) Préparation du patient

Dans un premier temps, le clinicien devra s'assurer de l'interruption des traitements antiagrégants plaquettaire et anticoagulants du patient, du fait du geste invasif de cet examen et donc du risque hémorragique.

Compte tenu du risque infectieux important, une antibioprofylaxie est nécessaire [36]. Elle a pour but d'éviter les infections nosocomiales. La biopsie de la prostate est un geste « propre contaminé » car il s'agit d'une intervention sur les voies urinaires avec rupture d'asepsie via la flore fécale.

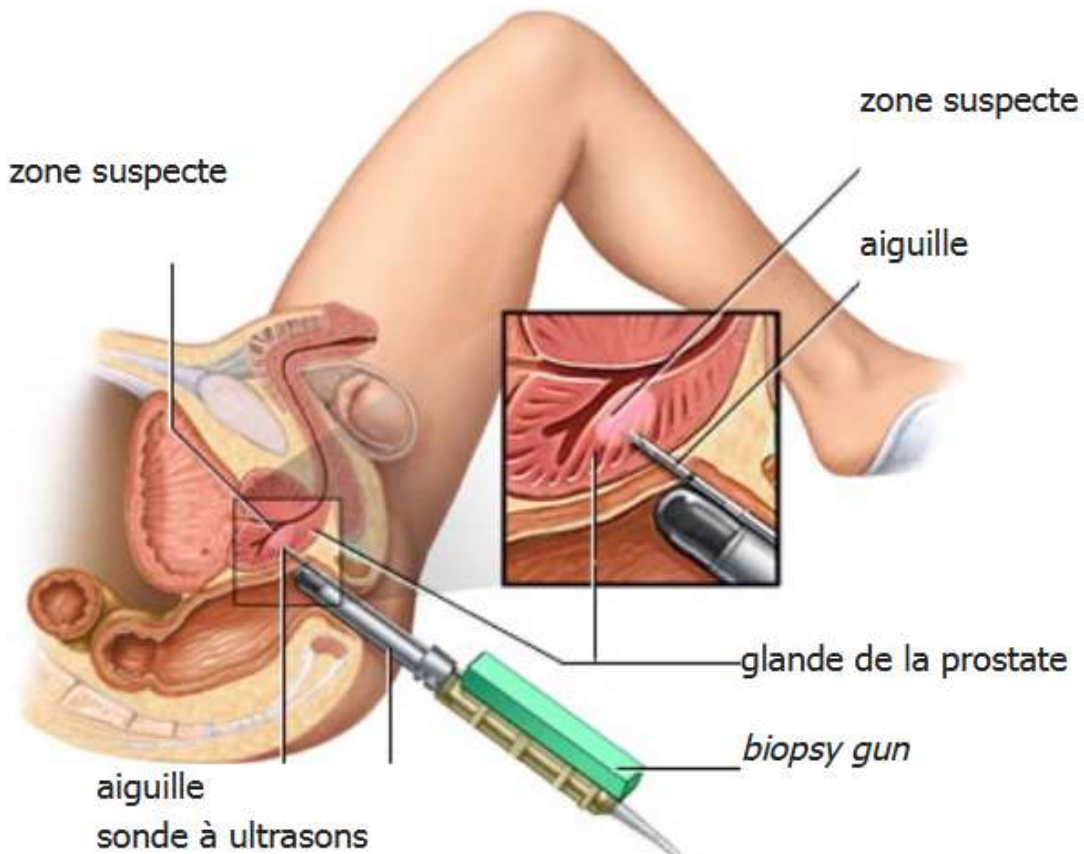
Du fait de leurs pharmacocinétiques (absorption forte et élimination rapide) et de leurs fortes diffusions dans le parenchyme prostatique, les fluoroquinolones sont des molécules de choix pour l'antibioprofylaxie de la biopsie prostatique. Elles possèdent un large spectre d'action et sont active sur les germes majoritairement retrouvés en post biopsie. Selon les consensus, la prise d'une fluoroquinolone se fera soit en prise unique une heure avant la biopsie, soit un traitement de 72 heures, débuté une heure avant l'examen [30].

#### c) Examen

La biopsie est réalisée en ambulatoire avec une anesthésie locale [48]. Le clinicien après avoir introduit la sonde d'échographie (Fig. 9) au niveau du rectum, prélèvera un nombre variable de fragments tissulaires (entre 6 et 15). Chacun des lobes de la prostate devra subir au moins un prélèvement au niveau de la partie moyenne ou de l'apex. Les fragments de prostate prélevés sont

envoyés au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse. Les résultats des biopsies vont permettre une classification anatomo-pathologique des lésions.

Les principales complications sont d'ordre infectieux et une rétention urinaire peut aussi apparaître à la suite de l'examen. Ces complications sont rares mais souvent dangereuses pour le patient.



**Figure 9.** Représentation schématique de la biopsie écho-guidée. Les biopsies ; 12 prélèvements en moyenne) sont réalisées à l'aide d'une sonde munie d'une aiguille. Les fragments sont ensuite envoyés au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse [48].

#### 4. Marqueur PCA3

En 1999, des chercheurs ont identifié un gène nommé *DD3* (*Differential Display Code3*), surexprimé 66 à 140 fois plus dans les tissus prostatiques cancéreux par rapport aux tissus sains [49]. Renommé ensuite *Prostate Cancer Antigène 3* (*PCA3*), ce gène produit un ARNm qui est surexprimé dans le tissu prostatique cancéreux, l'éjaculat et les urines.



La mise au point d'un test urinaire permettant la détection et la quantification de cet ARNm a été développée [43].

- ✓ Avant cet examen, un toucher rectal comprenant trois massages successifs par lobes est
- ✓ réalisé. Les premières urines du patient sont ensuite recueillies, puis centrifugées et l'ARNm est amplifié afin d'améliorer la sensibilité.

Trois méthodes sont commercialisées afin de permettre cette amplification (Fig. 10):

- ❖ une technique basée sur la RT-PCR ;
- ❖ une technique basée sur la NASBA (*Nucleic acid sequence based amplification*) utilisant une transcriptase inverse puis une ARN polymérase pour l'amplification. Ce test est commercialisé sous le nom de DiagnoCure®;
- ❖ une technique basée sur la TMA (*Transcription-mediated Amplification*) commercialisée sous le nom de Progenza® ou Aptima PCA3 Assay®.



**Figure 10. Schéma représentant les différentes étapes permettant l'analyse de l'ARNm du gène PCA3 [49].**

La détection de l'ARNm permet le calcul d'un score PCA3. Il est calculé de la manière suivante :

$$\text{Score PCA3} = \frac{\text{Quantité d'ARNm PCA3} \times 100}{\text{Quantité d'ARNm PSA}}$$

Si ce score est supérieur à 35%, une biopsie est fortement recommandée.

Cinq études (Hessels et al [50], Tinzl et al [51], Fradet et al [52], van Gils et al [53], Deras et al [54]) (Tableau 2) ont testé l'utilisation du score PCA3 chez des patients subissant des biopsies prostatiques. Elles ont montré l'apport de ce test par rapport au PSA, celui-ci possédant de meilleures valeurs prédictives et une meilleure spécificité.

Tableau 2: Référentiel des études cliniques évaluant le test diagnostic PCA3 [55].

| Étude clinique | Nombre de patients | Cancers détectés(%) | Sensibilité (%) | Spécificité (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|----------------|--------------------|---------------------|-----------------|-----------------|---------|---------|
| Hessels et al  | 108                | 22                  | 67              | 83              | 53      | 90      |
| Tinzl et al    | 201                | 39                  | 82              | 76              | 69      | 87      |
| Fradet et al   | 517                | 34                  | 66              | 89              | 75      | 83      |
| Van Gils et al | 583                | 33                  | 65              | 66              | 48      | 80      |
| Deras et al    | 570                | 36                  | 54              | 74              | 54      | 74      |

De plus, une étude européenne [55] a montré une corrélation entre les valeurs élevées du score PCA3 et des biopsies positives chez des patients ayant une valeur du PSA comprise entre 3 et 10 ng/mL.

Le score PCA3 permet une bonne évaluation du pronostic tumoral : l'étude de van Gils et al réalisée en 2008 [56] a mis en évidence une médiane du score PCA3 beaucoup plus élevée chez des patients ayant un cancer de la prostate significatif (score de Gleason supérieur ou égal à 6 et volume tumoral important).

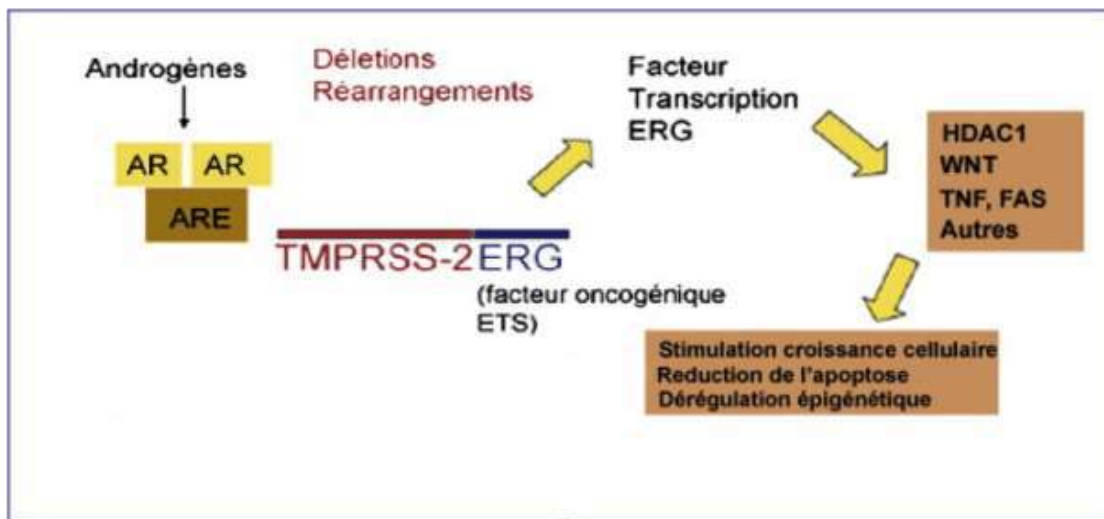
## 5. Marqueur *TMPRSS-2-ERG*

Les récents progrès dans le domaine de la génétique ont révélé la présence d'un gène de fusion entre *TMPRSS2* (Trans-Membranaire Sérine Protéase 2) et *ETS* (*E26 Transformation-Specific*) dans plus de 50 % des cancers de la prostate [57]. Le gène *TMPRSS2* code une sérine protéase dont la particularité est d'être fortement exprimée dans les cellules prostatiques (saines et cancéreuses) ainsi que dans le foie. Son expression est régulée par les androgènes. Le gène *ETS* code des facteurs de croissance, de différenciation et de cancérisation cellulaire (notamment *ERG*) [44].

La fusion de ces deux gènes est détectée par Hybridation par Fluorescence In Situ (FISH). Cette fusion est mise en évidence chez environ la moitié des patients présentant un cancer de la prostate. Par rapport au dosage du PSA [21], ce gène de fusion possède un intérêt diagnostique, en effet cette fusion n'a été isolée que chez des patients ayant un adénome prostatique. Cette méthode est donc beaucoup plus spécifique que le dosage du PSA [39].

L'étude de Barry Delongchamps et al publiée en 2013 [58] a évalué la méthode de détection du gène *TMPRSS-2-ERG* dans les urines et les produits de rinçage du pistolet à biopsie prostatique des patients. Sur un total de 72 patients atteints du cancer de la prostate, le transcrit (*TMPRSS-2-ERG*) a été révélé chez 50 patients (soit environ 70% des patients). Chez les 64 patients dont la biopsie prostatique était normale, le transcrit a été mis en évidence chez seulement 7 patients (soit 11%) [41].

Pour conclure, le gène de fusion *TMPRSS2-ERG* apparaît comme un marqueur prometteur car il possède une forte spécificité et son expression est corrélée à celle des androgènes. (Fig. 11)  
La combinaison de ce marqueur et du score PCA3 apparaît clairement comme une solution d'amélioration du diagnostic [28].



**Figure 11.** Rôle pathogène du gène de fusion *TMPRSS2-ERG*. Lors de la stimulation par les androgènes, le gène de fusion *TMPRSS2-ERG* code la surexpression de HDAC1, WNT, TNF et FAS qui vont stimuler la croissance cellulaire et le phénomène de cancérisation [59].

## 6. Classification du cancer

La classification de CPa est une étape primordiale dans la prise en charge car c'est grâce à celle-ci qu'une décision thérapeutique pourra ou non être décidée. Pour cela, le praticien possède plusieurs outils qui sont le score de Gleason, la classification TNM et la classification D'AMICO [51].

## 6.1.Score de Gleason

Le score de Gleason est un score histo-pronostic basé sur l'analyse des tissus obtenus lors de la biopsie [60]. Ce score créé par Donald Gleason en 1966 puis redéfini par L'International Society of Uro-Pathology (ISUP) en 2005 est fondé sur l'existence de plusieurs grades tumoraux au niveau des différents tissus prostatiques (tissu glandulaire, tissu musculaire et tissus stromale) [56].

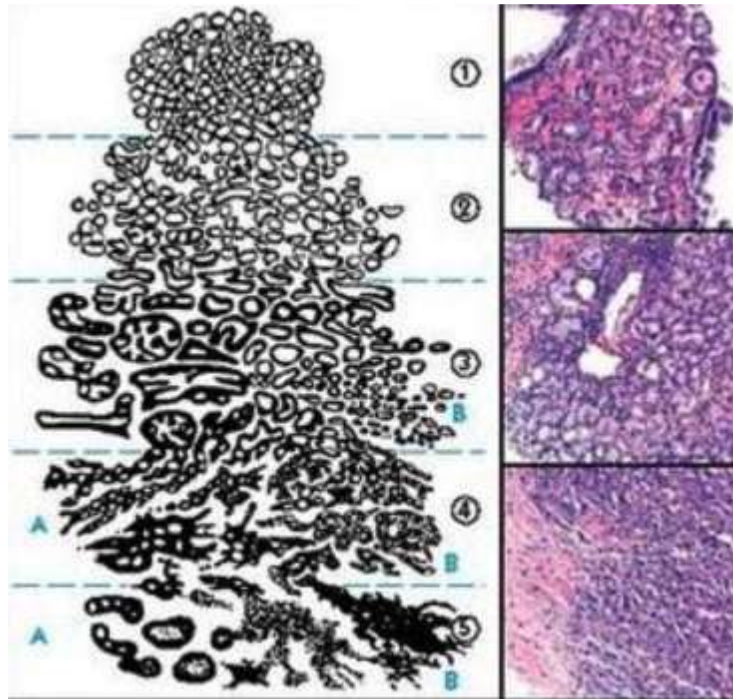
La classification est basée sur un grade noté de 1 à 5 (Fig. 12) : le grade 1 est quasiment identique à la prostate saine et le grade 5 témoigne une destruction complète de la glande.

Ce score peut s'appliquer sur des biopsies prostatiques, sur la pièce de prostatectomie totale, et sur les copeaux de résection prostatique. Il ne peut être calculé après un traitement par radiothérapie, chimiothérapie ou hormonothérapie (car ces traitements faussent l'analyse de l'anatomopathologiste) [44].

Lorsque plusieurs grades tumoraux sont retrouvés au sein de la glande, le score est calculé en réalisant la somme des deux scores les plus fréquents [44].

En 2005 ce score a été redéfini par L'ISUP (International Society of Uro-Pathology) et les stades 1 et 2 ont été supprimés.

Un score de Gleason de 6 témoigne d'une tumeur peu différenciée et peu agressive. Les tumeurs ayant un score de 7 sont moyennement différenciées, et les tumeurs ayant un score de 8, 9 ou 10 sont classées dans les tumeurs agressives [45].



**Figure12.** Schéma des différents grades du score de Gleason sur une coupe de tissu prostatique. Le grade 1 correspond à une architecture proche des cellules saines. Plus l'architecture de la glande est détruite et désorganisée, plus le pronostic est mauvais. Le grade 5 montre un tissu glandulaire totalement détruit [45].

## 6.2. Classification TNM

La classification TNM est une classification internationale permettant l'évaluation du stade tumoral. Elle comprend trois critères qui sont la taille de la tumeur (T pour Tumor), la présence ou non de cellules cancéreuses ganglionnaires (N pour Nodes) et la présence ou non de métastases (M pour Metastasis) [61].

Les cancers de la prostate sont classés en 4 stades en fonction de cette classification (Tableau 3)

- ✓ cancer localisé : stade T1 /T2 ;
- ✓ cancer localement avancé : stade T3 /T4 N0, M0 ;
- ✓ cancer avec atteinte ganglionnaire pelvienne : stade N1, M0 ;
- ✓ cancer métastatique : stade M1.

Tableau 3: tableau récapitulatif de la classification TNM issu de la septième édition de l'UICC de 2009 [62].

| <b>Tumor</b>               |  |   |   |   |
|----------------------------|--|---|---|---|
| To : absence de tumeur     | T1 : tumeur non palpable et non visible à l'imagerie             | T2 : tumeur limitée à la prostate                       | T3 : Extension extra capsulaire                             | T4 : Extension à d'autres organes adjacents |
|                            | T1a : Tumeur occupant moins de 5% des tissus prélevés            | T2a : Tumeur de taille inférieure à la moitié d'un lobe | T3a : Extension tumorale extra capsulaire                   |   |
|                            | T1b : Tumeur occupant plus de 5 % du tissu prélevé               | T2b : Tumeur occupant plus de la moitié d'un lobe       | T3b : extension tumorale au niveau des vésicules séminales. |   |
|                            | T1c : Tumeur découverte en raison d'une élévation du taux de PSA | T2c : Tumeur atteignant les deux lobes                  |   |   |
| <b>Nodes</b>               |  |   |   |   |
| N0 : Absence de ganglions  |  | N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)             |   |   |
| <b>Metastasis</b>          |  |   |   |   |
| M0 : absence de métastases | M1 : métastases à distance                                       |   |   |   |
|                            | M1a : ganglions non régionaux                                    |   |   |   |
|                            | M1b : ganglions osseux   |   |   |   |
|                            | M1c : autres sites   |   |   |   |

### 6.3. Classification d'AMICO

Cette classification permet d'évaluer le risque évolutif des formes localisées. Elle permet de classer le risque de rechute en 3 grades différents [42] :

- ✓ un risque faible défini par un score TNM inférieur ou égal à T2a, un score de Gleason inférieur ou égal à 6 et une valeur du PSA inférieure ou égal à 10 ng/ml ;
- ✓ un risque intermédiaire défini par un score TNM égal à T2b, un score de Gleason de 7 ou une valeur du PSA comprise entre 10 et 20 ng/ml ;
- ✓ un risque élevé défini par un score TNM supérieur à T2c, un score de Gleason supérieur ou égal à 8 et une valeur du PSA supérieure à 20 ng/ml.

## 7. Facteurs pronostiques

Ces facteurs reposent sur une évaluation clinique, biologique, anatomopathologique et d'imagerie afin d'évaluer le risque évolutif de la tumeur [63].

- ❖ Clinique : le toucher rectal permet de déterminer pour les tumeurs avancées, le risque évolutif.
- ❖ Biologique : la valeur du PSA, et surtout son temps de doublement, permettent d'évaluer le risque évolutif de la pathologie. Le dosage de la testostérone sérique et les marqueurs urinaires tel que le *PCA3* et le gène de fusion de *TMPRSS-2* sont discutés pour définir le risque évolutif [62].
- ❖ Anatomopathologique : le score de Gleason permet une évaluation optimale du risque évolutif car l'analyse des pièces de prostatectomie fournit des informations évidentes sur le caractère agressif de la tumeur.
- ❖ Imagerie : L'IRM prostatique permet d'orienter les zones de prélèvements au niveau des zones suspectes lors de biopsie. La cartographie obtenue révélera les zones à traiter lors de traitement par chirurgie, radiothérapie ou même en cas de surveillance active.

## **CHAPITRE 03**

# **TRAITEMENT DE CAP**



## **1. Prostatectomie totale**

La prostatectomie totale fait partie des traitements de référence dans le cancer de la prostate localisé chez des patients dont l'espérance de vie est supérieure ou égale à 10 ans et dont l'âge ne dépasse pas 70 ans [64]. Elle consiste en l'ablation de la glande et des vésicules séminales. Cette technique s'applique majoritairement aux tumeurs intra capsulaire, mais elle peut aussi s'envisager pour des tumeurs extra capsulaires limitées. Cette intervention peut être réalisée par voie ouverte, par la paroscopie trans-péritonéale ou par coelioscopie [56].

Les principales complications sont l'incontinence urinaire (fréquente durant les premières semaines de cicatrisation, mais dans 5 % des cas peut subsister 1 an et donc nécessiter un sondage urinaire), des dysfonctions érectiles, une anéjaculation et une sténose vésico-urétrale [60, 63].

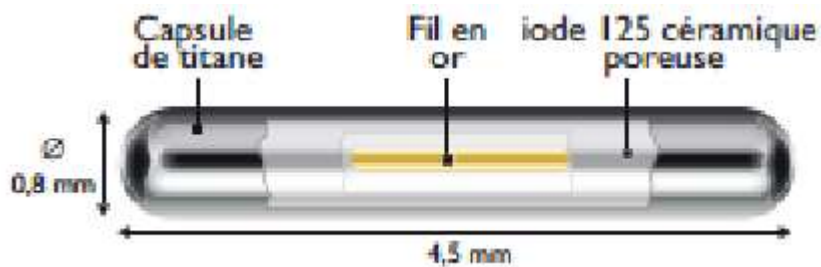
## **2. Radiothérapie**

La radiothérapie consiste à diriger des rayons provenant d'une source externe sur le tissu prostatique afin d'inhiber le développement des cellules cancéreuses [65]. La prise en charge est pluridisciplinaire et fait intervenir oncologue, radiothérapeute, chirurgien et radiologue. Le principe repose sur la prescription d'une dose calculée par rapport au volume prostatique à traiter. Cette dose comporte un nombre de fractions précises dans le temps. Au départ, une dose biologique efficace est calculée et va dépendre de la dose totale et du nombre de séance à réaliser. La radiothérapie distribue la dose, et la forme de cette dose, sur des volumes précis afin de cibler au mieux les tissus cancéreux et d'éviter une irradiation des structures anatomiques saines [41, 57].

Les appareils utilisés en radiothérapie sont des accélérateurs linéaires de particules composés d'un canon à électron et d'un électro aimant permettant d'accélérer les électrons à travers un tuyau dans lequel règne un vide. Ces électrons sont ensuite mis en contact avec une plaque de tungstène pour fournir des rayons X. Ce faisceau est ensuite modelé afin d'obtenir la forme et la dosimétrie préalablement calculée [57].

### 3. Curiethérapie

La curiethérapie est une intervention sous anesthésie réalisée par un urologue assisté par un oncologue radiothérapeute [66]. Elle consiste en l'implantation permanente de grain de source radioactive au niveau du tissu prostatique. Ces grains sont composés d'une capsule de titane comportant de l'iode 125 radioactif émettant des rayonnements qui vont lyser les cellules cancéreuses. Les grains d'iode 125 émettent sur une distance faible permettant ainsi de cibler les tissus cancéreux et d'éviter la destruction des tissus sains (Fig. 13). Les indications de la curiethérapie sont limitées aux groupes à faibles risques dans la classification d'AMICO [61]. Les contre-indications à cette technique sont liées à un volume prostatique élevé (supérieur à 50 ml), l'existence d'un lobe médian, des troubles mictionnels préexistants et un antécédent de résection endoscopique de la prostate [64].



**Figure 13.** Grains grain de source radioactive. Les grains d'iode 125 sont déposés par le clinicien à l'aide d'une grille de repérage au niveau du tissu prostatique cancéreux [66].

### 4. Thérapie hormonale

Certains cancers, notamment celui du sein et de la prostate, sont sensibles aux hormones sexuelles : celles-ci stimulent la croissance des cellules cancéreuses. En allant « bloquer » le récepteur hormonal sur ces cellules cancéreuses, on les empêche de proliférer. La première étude démontrant la relation entre les hormones et certains types de cancers (prostate et sein) a été menée en 1941 par Dr Charles Huggins (Huggins and Hodges, 1972) [60]. Il paraît donc nécessaire d'avoir recours à des molécules permettant de supprimer la stimulation androgénique. Différentes molécules sont ainsi utilisées en fonction du stade tumoral. [67]

## **4.1. Traitement du cancer de la prostate non métastatique**

### **4.1.1. Agoniste de la LH-RH**

La GnRH ou LH-RH est une hormone sécrétée par l'hypothalamus qui régule les concentrations de LH et FSH [68]. Sa sécrétion est freinée par la testostérone, l'oestradiol et la progestérone. Elle possède deux effets physiologiques opposés en fonction de la quantité produite. Lorsqu'elle est sécrétée de façon pulsée, elle permet la libération de la LH et de la FSH en stimulant l'hypophyse. Lors d'une administration continue, ses concentrations élevées vont entraîner une désensibilisation des récepteurs à la LH et FSH et donc une absence de production de ces hormones. La chute de LH et de FSH va entraîner une chute du taux d'oestradiol et de testostérone [68].

Les effets physiologiques des analogues de la LH-RH reposent sur l'arrêt du phénomène pulsatile de la sécrétion de LH-RH entraînant un arrêt de la synthèse de testostérone [48].

Plusieurs agonistes de la GnRH possèdent une indication dans le cancer de la prostate. Ces analogues possèdent tous une durée d'action longue pour obtenir l'effet physiologique voulu.

En France, cinq molécules possèdent l'AMM dans le traitement du cancer de la prostate : la triptoréline (DECAPEPTYL®), la leuproréline (ENANTONE®), la busérelina (SUPREFACT®), la nafaréline (SYNAREL® utilisée en solution nasale), et la gosérelina (ZOLADEX®, utilisé sous formes d'implants) [42].

Toutes ces molécules (excepté la nafaréline) sont administrées par voie intra musculaire ou sous cutanée provoquant ainsi une libération prolongée dans l'organisme. Les fréquences d'injections se font soit mensuelles, trimestrielle ou semestrielle selon les spécialités.

Lors de l'initiation du traitement, l'arrêt du phénomène de la synthèse pulsatile de LH-RH provoque une sécrétion intense et soutenue de FSH et LH et donc un pic de testostérone (effet flare up). Ce pic est suivi d'un effondrement des sécrétions gonadotrophiques hypophysaires.

Pour annihiler cet effet flare up, un anti-androgène peut être administré sur une période courte à l'initiation d'un traitement par analogue de la LH-RH [61].

### **4.1.2. Antagoniste de la LH-RH**

Le seul antagoniste de la LH-RH commercialisé en France est le degarelix sous le nom de FIRMAGON® [69]. Cette molécule agit en se fixant de façon réversible et compétitive aux récepteurs de la GnRH hypophysaire entraînant une réduction immédiate de LH et de FSH et

donc de la synthèse de testostérone. Contrairement aux agonistes de la LH-RH, il n'y a pas d'effet *flare up* en début de traitement.

La posologie comprend une dose d'initiation de 240 mg administrée en deux injections sous cutanées (obligatoirement) de 120 mg chacune, puis une injection mensuelle de 80 mg toujours en sous cutanée.

Les effets indésirables sont communs aux analogues de la LH-RH. Des érythèmes et des douleurs au point d'injection peuvent aussi être rapportés [55, 61].

### **4.1.3. Anti-androgènes**

Il existe deux types d'anti-androgènes : les anti-androgènes non stéroïdiens et les antiandrogènes stéroïdiens [70].

#### **4.1.3.1. Anti-androgènes non stéroïdiens**

Le mode d'action des anti-androgènes non stéroïdiens est périphérique : ils agissent au niveau des récepteurs aux androgènes (AR) intra-cytoplasmiques en entrant en compétition avec la dihydrotestostérone (DHT). Ils inhibent alors la translocation de ce récepteur vers le noyau et inhibe donc son activité biologique.

Trois anti-androgènes sont commercialisés en France : il s'agit du nilutamide (ANANDRON®), du bicalutamide (CASODEX®) et du flutamide (EULEXINE®).

La posologie recommandée est différente pour ces trois molécules :

- Flutamide : trois comprimés de 250 mg par jour.
- Nilutamide : une dose de charge de 300 mg en une prise (soit deux comprimés), puis une posologie d'entretien de 150 mg.
- Bicalutamide : un comprimé de 50 mg par jour.

Les effets indésirables communs à ces trois molécules sont une baisse de la libido avec dyserection (dans plus de 50% des cas), ainsi que des bouffées de chaleur et surtout une gynécomastie (entre 30 à 70% des cas selon la molécule). Le nilutamide peut entraîner des troubles de la vision avec une intolérance à la lumière et une dyschromatopsie. Le flutamide est responsable d'une photosensibilisation et d'une méthémoglobinémie [70].

#### **4.1.3.2. Anti androgènes stéroïdiens**

Une seule molécule est commercialisée en France, il s'agit de l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) [70]. Son mécanisme d'action diffère de celui des anti-androgènes non stéroïdiens.

Cette molécule est un progestatif de synthèse possédant à la fois une action antigonadotrope centrale (en diminuant la synthèse de testostérone via un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse) et une action périphérique (en antagonisant la DHT au niveau des récepteurs cytoplasmiques)

L'acétate de cyprotérone comme les anti-androgènes non stéroïdiens peut générer une diminution de la libido avec dysérection et une gynécomastie. Cette molécule peut aussi entraîner des anomalies lipidiques et glycémiques, cardiovasculaires et veineuses (de nombreux cas de complication thrombo-embolique ont été rapportés).

La posologie est de 200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés de 100 mg par jour sans interruption [70].

#### **4.1.4. Oestrogènes**

Les oestrogènes possèdent un intérêt dans le cancer de la prostate en vue de leurs mécanismes d'actions [71] :

- ils régulent négativement la synthèse de LH-RH (feed back négatif) ;
- ils permettent une suppression de l'activité des cellules de Leydig ;
- ils entraînent une toxicité directe sur l'épithélium prostatique.

Deux molécules sont commercialisées en France il s'agit du diéthylstilbestrol et de l'estramustine.

Le diéthylstilbestrol (DISTILBENE®) [72] fait partie de la classe des cytostatiques hormonaux. Cette molécule est un oestrogène de synthèse ayant une équivalence oestrogénique trois fois supérieure à celle du benzoate d'oestradiol. On estime que 0,3 mg per os de diéthylstilbestrol correspond au même effet que 1 mg d'oestrone. Dans le cancer de la prostate celui-ci est utilisé à une posologie de 3 mg par jour (cette posologie peut être diminuée à 1 mg par jour en fonction des effets indésirables). Les effets indésirables sont d'ordre métabolique avec des troubles du métabolisme lipidique et surtout une hypercoagulabilité par altération des facteurs de coagulation.

L'estramustine (ESTRACYT®) [73] possède une action double. Elle se comporte comme un poison du fuseau en empêchant la formation de microtubules au niveau des cellules présentant son récepteur (EMBP). De plus, elle possède une activité anti gonadotrope car sa métabolisation produit de l'oestriol puis de l'oestradiol.

Sa posologie dans les formes hormono-résistantes du cancer de la prostate est de 2 gélules de 140 mg matin et soir en dehors des repas. La posologie maximale est estimée à 15 mg/kg/jour. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles digestifs associant nausées et vomissements ainsi que des troubles thrombo-emboliques [71].

## **5. Immunothérapies**

### **5.1. Introduction**

Au cours de ces dernières années, l'immunothérapie est apparue comme une stratégie intéressante et attractive dans le cancer de la prostate [77].

Ce concept se justifie par l'observation d'une réponse naturelle lymphocytaire T, reconnaissant différents antigènes tumoraux bien caractérisés sur le plan moléculaire. La majorité des stratégies d'immunothérapie cherchent à activer les lymphocytes T anti tumoraux. L'objectif principal étant d'exploiter le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales grâce notamment aux antigènes associés aux tumeurs.

Dans la prise en charge du cancer de la prostate, l'immunothérapie repose essentiellement sur l'approche vaccinale et les traitements immuno-modulateurs.

### **5.2. Les vaccins thérapeutiques**

Les vaccins thérapeutiques représentent une classe intéressante permettant la stimulation du système immunitaire via des antigènes tumoraux [77].

Parmi les antigènes tumoraux plus étudiés certains sont très spécifiques du cancer de la prostate comme les antigènes de différenciation prostatique tel que le PSA (Antigène Prostatique Spécifique), la PAP (Phosphatase Antigène Prostatique) et le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen). Ces antigènes sont fréquemment surexprimés dans les tissus prostatiques sains ou tumoraux et constituent les cibles privilégiées de vaccination.

L'antigène tumoral peut être administré sous différentes formes : protéine, peptidique, acide nucléique ou véhiculé par un vecteur viral. Il va ensuite interagir avec les cellules présentatrices d'antigène (CPA) capables d'activer les lymphocytes T CD4 et CD8.

Pour de nombreuses raisons, les vaccins thérapeutiques ont montré leur efficacité par rapport aux autres thérapies. Les tumeurs prostatiques se développent moins vite que les autres tumeurs, entraînant une évolution clinique beaucoup plus indolente et laissant donc le temps à la génération de réponses immunitaires spécifiques qui mettent souvent quelques mois avant d'être efficace. De plus, les cellules cancéreuses prostatiques expriment de nombreux antigènes spécifiques associées aux tumeurs pouvant servir de cible pour les cellules immunitaires activées.

Ces vaccins sont fréquemment injectés avec des adjuvants favorisant une activation optimale de la réponse immunitaire, notamment le GM-CSF [77]. Le GM-CSF est une cytokine permettant la différenciation et le recrutement des cellules présentatrices d'antigène (CPA) notamment les cellules dendritiques.

### **5.2.1. Sipuleucel-T**

Le sipuleucel-T est le premier vaccin thérapeutique ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis depuis le 29 avril 2010 dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou peu symptomatique [79]. Pour les mêmes indications, il possède une AMM européenne depuis le 06 septembre 2013 [80]. Il est commercialisé par la firme DENDREON sous le nom de PROVENGE®.

Le sipuleucel-T est un vaccin cellulaire réalisé à partir de cellules mononuclées autologues du patient sensibilisées in vitro avec une protéine de fusion associant la PAP couplée au GMCSF [77].

Son principe d'action comporte plusieurs étapes. Dans un premier temps les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) sont prélevées au cours d'une leucapherese.

Ces cellules sont activées ex vivo en présence d'une protéine de recombinante nommée PA2024 (PAP recombinée), puis réinjectées au patient. Elles sont alors capables de stimuler la production de lymphocytes T dirigés contre les cellules tumorales [81].

### 5.2.2. Prostavac-VF® : un vaccin viral ciblant le PSA

Les virus par leurs mécanismes d'actions et leurs structures, ont la capacité de véhiculer des gènes thérapeutiques en libérant ceux-ci dans la cellule qu'ils infectent.

PROSTVAC® est un vaccin thérapeutique viral, vivant et atténué [78]. Il comprend deux vecteurs principaux issus de poxvirus recombinants (un poxvirus est un virus à ADN double brin de grande taille). Ces deux vecteurs principaux sont composés d'un virus de type vaccinia (rV-PSA) (PROSTVAC V) et un virus de type fowlpox (rF-PSA) (PROSTVAC F).

Ces deux vecteurs sont utilisés ensemble dans un schéma de vaccination dit « prime boost » (stratégie de vaccination permettant de présenter un même antigène à l'aide de différents vecteurs).

Les poxvirus recombinants sont développés en insérant à l'intérieur du virus, un plasmide contenant un transgène (gène qui va coder les protéines sélectionnées). Une fois l'infection, le virus va pouvoir transférer le plasmide à l'intérieur de la cellule eucaryote permissive. Voici les nombreux avantages à l'utilisation d'un virus poxviral [78] :

- sûreté : ce virus est utilisé dans la vaccination depuis 50 ans ;
- haut rendement d'infection ;
- présence de protéines virales générant une réponse inflammatoire renforçant la réponse immunitaire ;
- grand génome : permettant l'expression de nombreux transgènes ;
- une répllication cytoplasmique n'entraînant pas de mutation lors de l'incorporation d'ADN humain.

Ce vaccin comprend deux souches de poxvirus différentes exprimant le même plasmide avec quatre mêmes gènes humains modifiés positionnés dans l'ordre suivant :

- une forme modifiée de la séquence du gène PSA ;
- la séquence codante du gène B7 ;
- la séquence codante du gène LFA-3,
- la séquence codante du gène ICAM-1.

Ces trois dernières séquences codent trois molécules appelées TRICOM (TRIad of COstimulatory Molécules). Ce sont des molécules d'adhésion qui vont permettre l'interaction entre les cellules du système immunitaire et les cellules ciblent. Ces trois transgènes agissent en synergie pour booster considérablement la réponse immunitaire et donc améliorer l'effet anti tumoral.

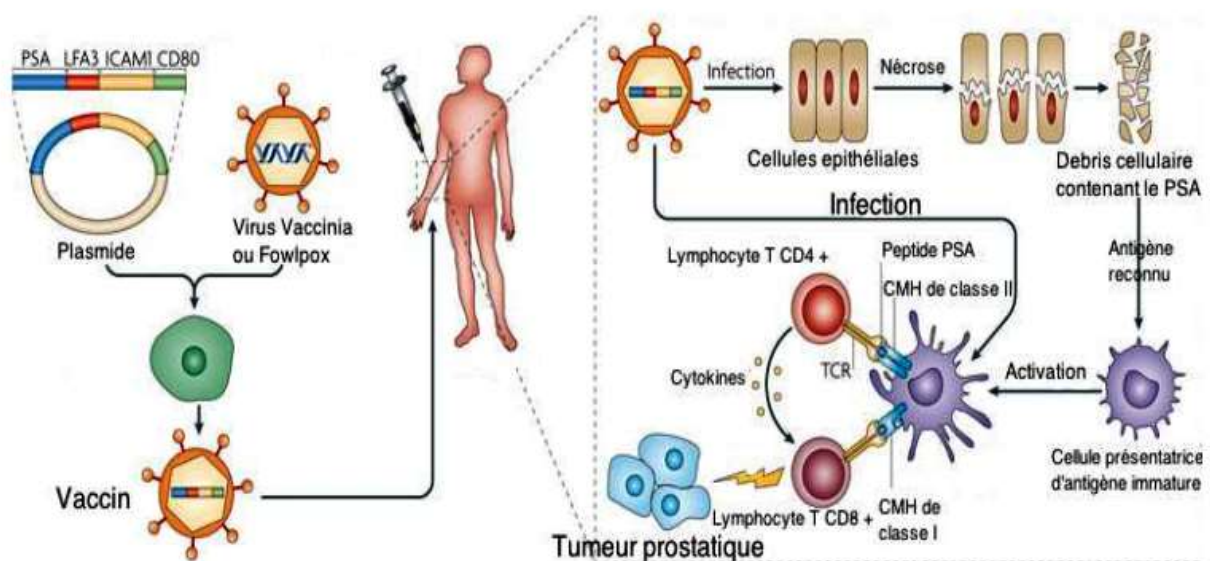


PROSTVAC V ne peut être utilisé qu'une seule fois en raison de la production d'anticorps contre ce virus après la vaccination.

C'est donc pour cela que le schéma de vaccination comporte une première injection comportant le virus de la variole et des rappels comportant le virus fowlpox beaucoup moins immunogène [78].

#### ✓ Mécanisme d'action du vaccin.

Après injection, le vaccin va infecter les cellules présentatrice d'antigènes et générer des protéines qui vont être exprimées à la surface de ces cellules. L'interaction entre ces CPAs activées et les lymphocytes T permet d'initier une réponse immunitaire en ciblant les cellules présentant le peptide PSA entraînant la destruction des cellules tumorales. Le vecteur dérivé de la vaccine (PROSTVAC-V), contient une dose de  $2,0 \cdot 10^8$  PFU (Unité formant plaque). Le vecteur PROSTVAC-F est utilisé à des concentrations plus importantes ( $1,0 \cdot 10^9$  PFU). Ces deux vaccins sont injectés par voie sous cutanée [90].



**Figure 14.** schéma du mécanisme d'action du PROSTVAC® [90]. Le virus infecte en premier les cellules dendritiques immatures qui vont être transportées vers les ganglions lymphatiques. Elles vont présenter le peptide PSA modifié au CMH de types 1 et 2. Ceci va permettre d'activer une prolifération de lymphocytes T spécifiques reconnaissant l'antigène PSA qui va circuler dans les sites tumoraux et entraîner une lyse cellulaire.

#### 5.2.3. PROSTVAC en combinaison avec les thérapies standards

De nombreuses études cliniques étudient l'ajout de PROSTVAC® avec les thérapies utilisées couramment dans le cancer de la prostate [91].

L'étude de Gulley et al [92] réalisée sur trente patients atteints de cancer localisé de la prostate a permis d'étudier l'ajout du PROSTVAC® à une radiothérapie standard. Dans cette étude, 20 patients ont reçu la combinaison PROSTVAC® et radiothérapie et 10 patients n'ont été traités que par radiothérapie. Les résultats ont montré que 17 des 20 patients du groupe radiothérapie et vaccin présentaient une augmentation des lymphocytes T spécifique du PSA après la radiothérapie comparé à aucun patient dans le groupe radiothérapie seule ( $p=0,0005$ ).

Le vaccin poxviral peut aussi être administré en combinaison avec une chimiothérapie. Il a été démontré dans plusieurs études (Abdalla et al 1995 [93], Fisk et al 1998 [94]) que plusieurs molécules de chimiothérapie permettent de sensibiliser davantage la cellule tumorale à une cytolysse en régulant les molécules co-stimulatrices et les antigènes tumoraux à la surface des cellules tumorales. Un essai clinique de phase II [95] a testé la combinaison PROSTVAC® et de docetaxel sur un échantillon de 28 patients et a montré une augmentation des précurseurs de lymphocytes T contre l'antigène PSA 3,33 fois plus importante dans le groupe PROSTVAC® plus docetaxel que dans le groupe vaccin seul ( $p=0,92$ ). De plus, la médiane de progression de la pathologie est plus élevée lors de la combinaison des deux thérapies (6,1 mois) par rapport au docetaxel seul (3,7 mois).

L'hormonothérapie peut aussi avoir un avantage similaire en association avec le vaccin thérapeutique. L'essai clinique de Arlen et al en 2005 [96] comprenant 42 patients atteints de CRPC non métastatique a étudié la vaccination thérapeutique à base de PROSTVAC® contre le nilutamide. Les résultats ont montré une survie améliorée dans le groupe du vaccin (5,1 contre 3,4 années ( $p=0,13$ )).

Enfin, PROSTVAC® peut être aussi combiné à une autre forme d'immunothérapie complémentaire comprenant l'ipilimumab pour générer des effets anti tumoraux synergiques.

Une étude publiée par Mohebtash et al en 2009 [97] a montré une réelle efficacité de l'association avec un taux de survie à 2 ans de 74% de patients et une survie globale de 31,8 mois contre 18,5 mois avec le vaccin seul.

La vaccination thérapeutique apporte donc un réel intérêt dans la prise en charge du cancer de la prostate notamment par son mécanisme d'action intéressant et son faible taux d'effets indésirables. Les données des essais cliniques du sipuleucel-T et du PROSTVAC® témoignent d'une efficacité majeure.

Un autre type d'immunothérapie (indépendant des vaccins thérapeutique) basé sur les mécanismes de l'immunité anti-tumorale montre de bons résultats depuis quelques années. Il s'agit des anti CTLA-4 et des anti PDL-1.

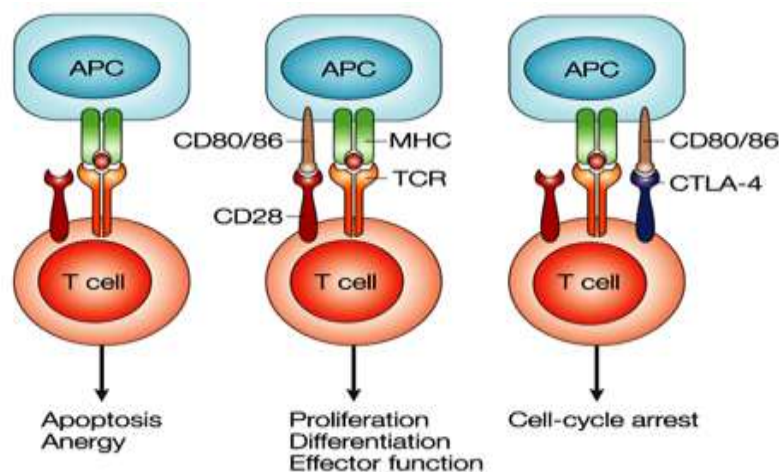
### 5.3. Anti CTLA-4 et anti PDL1 : immunothérapie ciblant l'activation de lymphocytes-T

#### 5.3.1. Mécanismes d'activation des lymphocytes T dans la réponse immunitaire humorale

La génération d'une réponse anti-tumorale nécessite une série d'étapes entraînant la destruction de la cellule cancéreuse [98]. Une des étapes majeure et importante dans cette réponse anti-tumorale comprend la présentation des antigènes aux lymphocytes T et leur activation. Pour se faire, un certains nombres de mécanismes rentrent en jeu.

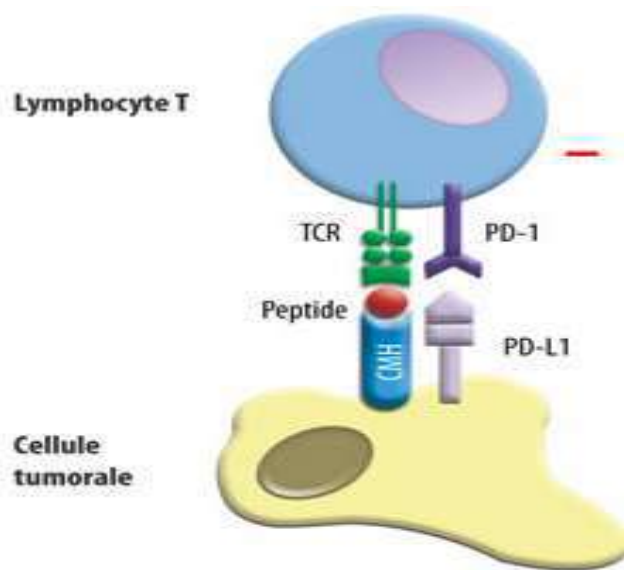
Les lymphocytes T rentrent en contact avec les cellules présentatrices d'antigènes au niveau ganglionnaire. Cette liaison renforcée grâce à des molécules d'adhésion, permet au lymphocyte-T d'analyser le complexe du CMH qui lui est présenté. Pour être activé et déclencher une réponse immunitaire adaptative, conduisant à une expansion clonale, le lymphocyte T est soumis à différents signaux. Un premier signal est émis grâce à l'adhésion du CMH et du lymphocyte indiquant la reconnaissance de l'antigène. L'activation clonale n'est cependant possible qu'en présence d'un second signal entre les molécules CD80 et CD86 (aussi appelé récepteur B7) des cellules présentatrices d'antigène et le CD28 du lymphocyte T (Fig.14). En l'absence de ce signal de co-stimulation, l'expansion clonale est impossible et débouche sur un état d'anergie.

Suite à l'activation, le lymphocyte exprimera la molécule CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyt Associated -4) qui se lie au complexe CD80/CD86 et régule négativement l'activation des lymphocyte-T.



**Figure 15.** Régulation du lymphocyte-T par le CD28 et le CTLA-4 (80). L'interaction entre le lymphocyte-T et les cellules présentatrices d'antigène aboutit à trois situations. Si l'interaction entre le CD28 et le complexe CD80/CD86 n'a pas lieu, cela débouche sur un état d'anergie. Si cette interaction a lieu, le lymphocyte-T rentre alors en phase d'expansion clonale. Si la molécule CTLA-4 se lie au complexe CD80/CD86, il y a inactivation du lymphocyte et arrêt du cycle.

Le récepteur PD-1 (Programmed Death-1) est un autre récepteur présent sur les lymphocytes CD8 activés. Il possède deux ligands nommés PDL-1 et PDL-2 [99]. L'interaction du récepteur PD-1 et ses ligands délivre un signal de survie négatif entraînant la mort du lymphocyte T. Le but de cette interaction est de réguler la réponse immunitaire et permet le maintien d'une tolérance au niveau des tissus périphériques protégeant ainsi d'un risque autoimmun. Dans le cancer de la prostate, l'augmentation de PDL-1 au niveau des cellules cancéreuses prostatiques entraîne une incapacité du système immunitaire à donner une réponse efficace.

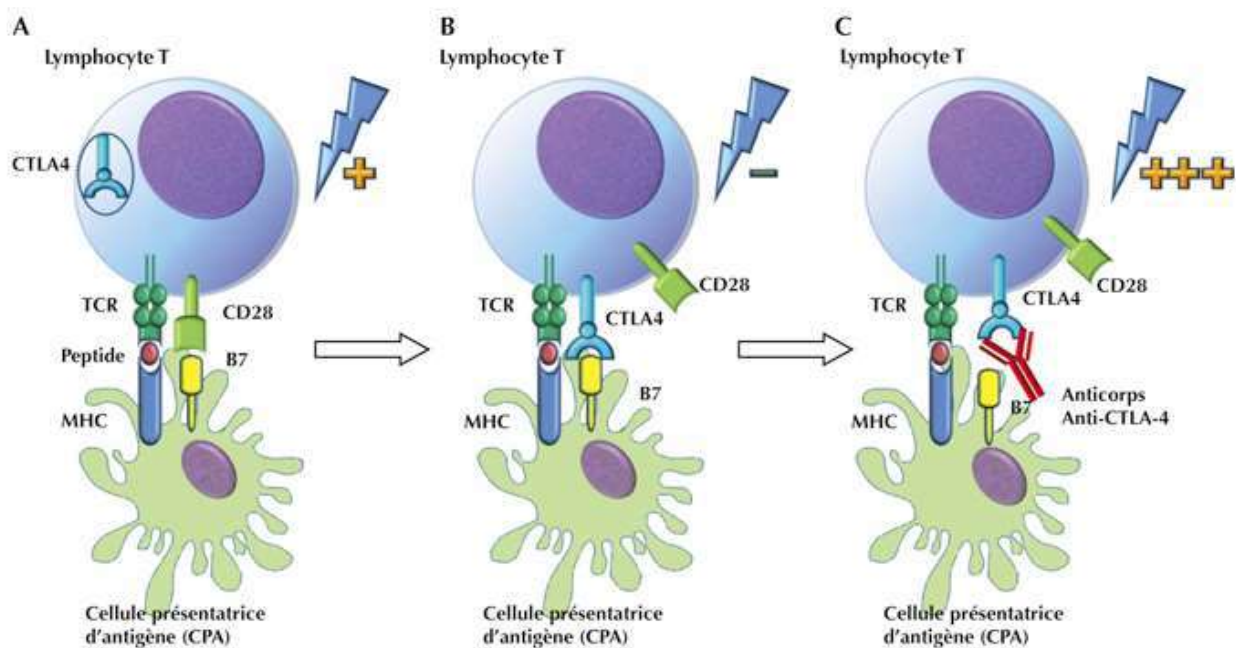


**Figure 16.** Schéma de l'interaction entre le récepteur PD-1 (situé sur le lymphocyte T) et son ligand (situé sur les cellules cancéreuses) (81). Cette interaction entraîne l'inactivation et la destruction des lymphocytes T au niveau du tissu tumoral.

### 5.3.2. Ipilimumab : un inhibiteur de CTLA-4.

L'ipilimumab est une immunoglobuline monoclonale humaine type IgG1, spécifique de la molécule cytotoxique T lymphocyte associated (CTLA-4) [79].

L'ipilimumab potentialise l'activation des lymphocytes T en bloquant spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4, entraînant une activation, une prolifération et l'infiltration tumorale de ces lymphocytes, aboutissant à la lyse de la cellule tumorale. (Fig. 16).



**Figure 17.** Schéma du mécanisme d'action de l'ipilimumab [60]. Le lymphocyte T est activé lors de sa liaison avec les cellules présentatrices d'antigènes (A). Cette activation se fait via la liaison TCR et CMH de type II ainsi que par la liaison de co-récepteur (CD28 et B7). Le CTLA 4 interagit avec le récepteur B7 (B) empêchant ainsi l'activation du lymphocyte T (le récepteur B7 ne pouvant plus se lier au CD28). Sur le schéma C, l'anticorps anti CTLA-4 vient bloquer le récepteur CTLA-4 permettant la liaison des récepteurs CD28 et B7 entraînant l'activation du lymphocyte T.

### 5.3.2.1. Essais cliniques

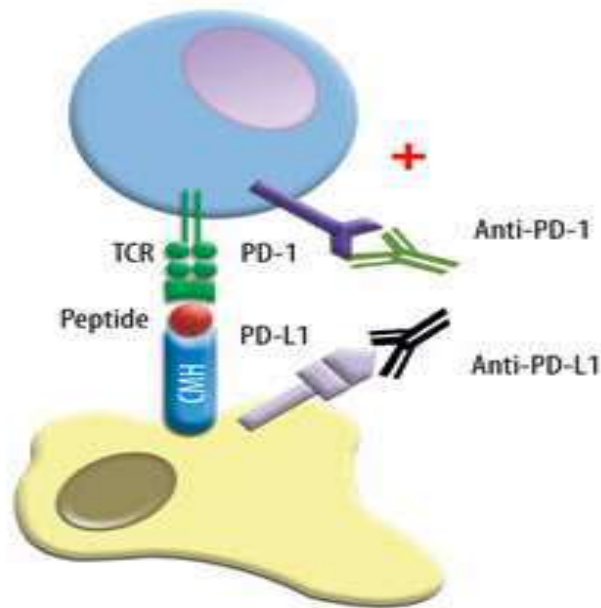
L'ipilimumab possède depuis plusieurs années une indication dans le traitement des formes avancées des mélanomes malin chez l'adulte. Depuis peu, des essais cliniques tentent de montrer son impact sur le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, en monothérapie ou en combinaison.

A ce jour, il existe un grand nombre d'essais cliniques en cours évaluant l'ipilimumab chez les patients atteints de cancer de la prostate et seul quelques-uns ont été publiés.

Un premier essai clinique débuté en mars 2009 ([101]) a déterminé chez 800 patients atteints de cancer de la prostate traités par radiothérapie, la possibilité de l'ipilimumab d'améliorer la survie des patients, en combinaison avec la radiothérapie. Cet essai randomisé compare l'ipilimumab avec un placebo après radiothérapie chez des patients atteints de CRPC. Le premier critère d'évaluation est la survie globale [102].

### 5.3.3. Anticorps monoclonaux anti PD-L1 et anti PD-1, une nouvelle approche thérapeutique ?

La liaison du récepteur PD-1 à son ligand (PD-L1) qui est surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides, conduit à une inhibition des lymphocytes T [103] (Fig.17). Ce mécanisme nommé « résistance d'adaptation » empêche l'activité anti-tumorale des lymphocytes T au niveau du tissu tumoral.



**Figure 18.** Schéma du mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PDL-1. Ces anticorps monoclonaux vont bloquer l'interaction entre le récepteur et son ligand et donc inhiber la destruction des lymphocytes T au niveau tumoral [75].

Le blocage de ce mécanisme par l'utilisation d'anticorps monoclonaux est une nouvelle cible thérapeutique. Le nivolumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur PD-1, est le premier Anti-PD1 développé [103].

Un essai clinique de phase I [104] a testé l'administration de nivolumab, chez des patients atteints de tumeurs solides (mélanome avancé, cancer du poumon, cancer colo-rectal, cancer de la prostate résistant à la castration, et cancer des reins). Un total de 296 patients (dont 17 atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration) ont participé à cet essai clinique. Les résultats montrent qu'environ un quart des patients traités par le nivolumab ont présenté une réponse objective et durable comprenant une réduction des lésions et une stabilisation de la pathologie [105].

## Conclusion

Après le cancer du poumon, le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez les hommes, avec près d'un million de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde entier. Son dépistage pourrait bénéficier de l'apport de nouveaux outils, notamment moléculaire. Son étiologie reste largement méconnue. Cependant, la participation de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux est fortement suspectée.

Le diagnostic de première intention devant une prostate augmentée de volume au toucher rectal (TR) en association avec le dosage du PSA total. Un TR suspect est une indication de biopsie prostatique. La meilleure compréhension des mécanismes pathologiques du cancer de la prostate ainsi qu'une évolution des techniques d'analyse ont permis de mettre en évidence deux nouveaux marqueurs (PCA3 et *TMPRSS-2-ERG*) apportant une plus grande sensibilité et spécificité par rapport au dosage du PSA.

Les progrès en matière de physiologie dans le domaine de l'oncologie permettent de développer des médicaments ciblant un processus pathologique correctement défini.

La chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ainsi que le blocage androgénique combiné sont les traitements les plus communément utilisés pour traiter les patients souffrants du CaP.

Le cancer de la prostate localisé peut être efficacement traité par chirurgie ou par radiothérapie. Pour les cancers les plus avancés, la déprivation androgénique visant à bloquer la signalisation du récepteur des androgènes AR est un traitement initial très efficace.

Des nombreuses autres options thérapeutiques sont maintenant disponibles avant ou après l'utilisation de la chimiothérapie. Tous ces nouveaux traitements sont basés sur une connaissance plus approfondie des mécanismes physiopathologiques et immunologiques du cancer de la prostate.

L'immunothérapie et les vaccins thérapeutiques, basés aussi sur d'énormes progrès en immunologie permettent en minimisant les effets indésirables, d'améliorer le confort de vie du patient.

## Références bibliographiques

- [1] Rundle A, Wang Y, Sadasivan S, Chitale DA, Gupta NS, Tang D et Rybicki BA. Larger men have larger prostates: Detection bias in epidemiologic studies of obesity and prostate cancer risk. *Wiley-The. prostate.Journal.* (2017).9999:1-6.
- [2] Qiang Z, Hongliang F, Bakare Q, Jiaqi W, Songpo Y, Guangdong C, Hui X, Hongbin Q, Liling Z & Mingxia Y. Phytoestrogens and risk of prostate cancer: an updated meta-analysis of epidemiologic studies. *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* (2016). 68: 28-42.
- [3] Somia L, Cláudia M.D, Nuno L, Abderrezak D, Albert A. Rizvanov, PJ. and Djamila Z. Diet, Lifestyles, Family History, and Prostate Cancer Incidence in an East Algerian Patient Group. *BioMed Research International.* (2016). P 9.
- [4]Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O et Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European Urology.* (2012). 61:1079–1092.
- [5] Giuseppe C. Estrogen and prostate cancer: An eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *Journal of Cellular Biochemistry.* (2007). 102: 899-911.
- [6] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM et Ng S. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine.* (2013). 368: 138-148.
- [7] Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Peyromaure M, Ploussard G, Renard-Penna R, Rozet F, Azria D, Coloby P, Molinié V, Ravery V, Rebillard X, Richaud P, Villers A Soulié M et les membres du CCAFU. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progrès en Urology.* (2013). 69–101.
- [8] Albrechi M, Jiang W, Kurni-Diaka J, Lansky EP, Goinrnersall LM, Patel A, Mansel RE, Nceman 1, Geldof AA et Carnpbell MJ. Pomegranate Extracts Potently Suppress Prolifrration, Xenograft Growth, and Invasion of human Prostate Cancer Cels. *Journal of Medicinal Food.* (2004). 7: 274-283.
- [9] Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason M., Matveev V., Mottet N. (2011). Guidelines on prostate cancer -European Association of Urology.



- [10] Emmanuel b. (2010). Apport de l'IRM rostatique multiparamétrique avec antenne de surface dans le bilan pré-biologique du cancer de la prostate. Thèse de doctorat. Université Paris Descartes;117.
- [11] Monge M. (2009). Conséquences fonctionnelles et structurales de l'association de deux mutations du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse biologie. Strasbourg: université Louis Pasteur ;43-62.
- [12] Dallas S.L, Cramer S.D, Chen Z, Peehl D.M., Bonewald LF Preferential production of latent transforming growth factor beta-2 by primary prostatic epithelial cells and its activation by prostate-specific antigen J.Cell Physiol, (2005). 202:361-370
- [13] Jenster G, Vander korput H.A, Van vronhoven C, Vander kwast T.H, Trapman J, Brinkmann A.O. Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation, and subcellular localization. Mol Endocrinol, (1991). 5, 1396-1404
- [14] Jegla M. (2007). Étude de l'impact de mutations du domaine de liaison a l'ADN sur les fonctions du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse biologie. Strasbourg: université Louis Pasteur.
- [15] Gérin M., Band P. (2003). Environnement et santé publique. Fondements et pratiques. Cancer, 669-686.
- [16] Aus G., Hugosson J., Norlén L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with non-curative intent.J.Urol, (1995). 154,460-465.
- [17] Cornu J.N, Cussenot O. Biologie moléculaire la prostate normale et pathologie. Urologie, (2011). 10 : 18-500
- [18] Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep, (1966). 50: 125-128.
- [19] Fournier G. Cancer de la prostate diagnostic et bilan d'extension. Annales d'Urologie, (2004). 38 : 207-224
- [20] Tellouche S. étude de la relation entre le polymorphisme C677T de la methylene-tetrahydrofolatereductase (MTHFR) et le risque du cancer de la prostate, (2011). 144-215.
- [21] Landers JP et Spelsberg TC. Updates and new models for steroid hormone action. Biochemistry and Molecular Biology, (1991). 637: 26-55
- [22] Feldman BJ et Feidman D. The development of androgen-independent prostate cancer. Nature Reviews Cancer. (2001). 1: 34-45.

- [23] Freeman MR, Cinar B et Lu ML. Membrane rafts as potential sites of nongenomic hormonal signaling in prostate cancer. *Trends in Endocrinology Metabolism*. (2005). 16: 273-279.
- [24] Lu ML, Schneider MC, Zheng Y, Zhang X et Richie JP. Caveolin-1 interacts with androgen receptor. A positive modulator of androgen receptor mediated transactivation. *Journal of Biological Chemistry*. (2001). 276: 13442-13451.
- [25] Kypta RM et Waxman J. Wnt/beta-catenin signaling in prostate cancer. *Nature review Urology*. (2012). 9: 418-428
- [26] Yuan X, Li T, Wang H, Zhang T, Barua M, Borgesi RA, Bubley GJ, Lu ML et Balk SP. Androgen receptor remains critical for cell-cycle progression in androgen independent CWR22 prostate cancer cell line. *American Journal of Pathology*. (2006). 169: 682-96.
- [27] Walthering KK, Helenius MA, Sahu B, Manni V, Linja MJ, Ianne OA et Visakorpi T. Increased Expression of Androgen Receptor Sensitizes Prostate Cancer Cells to Low Levels of Androgens. *Cancer Research*. (2009). 69: 8141-8149.
- [28] Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN et Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. (1995). 332: 1393-1398.
- [29] Konopleva M, Zhao S, Iliu W, Jiang S, Snail V, Widener D, Jackson CE, Zhang X, Champlin R, Estey E, Reed JC et Andreeff M. The anti-apoptotic genes Bcl-2 and Bcl-X<sub>L</sub> are overexpressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukemic CD34+ cells. *British Journal of Hematology*. (2002). 118: 521-534.
- [30] Colombel M, Symmans F, Gil S, O'Toole KM, Chopin D, Benson M, Olsson CA, Korsmeyer S et Buttyan R. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate cancers. *American Journal of Pathology*. (1993). 143: 390-400.
- [31] Beale PJ, Rogers P, Boxali F, Sharp SY et Kelland LR. BCL-2 protein expression and platinum drug resistance in ovarian carcinoma. *British Journal of Cancer*. (2000). 82: 436-440.
- [32] Reed JC. Apoptosis-based therapies. *Nature Reviews: Drug Discovery*. (2002). 1:111-121.
- [33] Ujertsen BT, Logothelis CJ et McDonnell TJ. Molecular regulation of cell death and therapeutic strategies for death induction in prostate carcinoma. *Cancer and Metastasis Reviews*. (1998). 17: 345-51

- [34] Konopleva M, Zhao S, Ilu W, Jiang S, Snail V, Widener D, Jackson CE, Zhang X, Champlin R, Estey E, Reed JC et Andreeff M. The anti-apoptotic genes Bcl X (L) and Bcl-2 are overexpressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukemic CD34+ cells. *British Journal of Hematology*. (2002). 118: 521-534.
- [35] Salomon L et al. (2010). Recommandation en onco-urologie du CCAFU.
- [36] Salomon L et al. (2013). Recommandation en onco-urologie du CCAFU : cancer de la prostate.
- [37] Margel D. cancer de la prostate. BMT open France.
- [38] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E et Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*. (2011). 61: 69-90
- [39] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J et Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*. (2015). 65: 87-108.
- [40] Timothy L, Sita, Katarina G, Petras Q, Eileen Wafford, Mark A, Berendsen, Tim J, Kruser. Radiotherapy for cranial and brain metastases from prostate cancer: a systematic review. *Journal of Neuro-Oncology*. (2017). 1-8
- [41] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, Bouvier A-M, Colonna M, Bossard N, Woronoff A-S, Grosclaude P. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire (2016). 274 p.
- [42] Cussenot O, and Cance G. Genetic susceptibility to prostate cancer. *Med Sci*. (2004). 20: 562-568
- [43] Poirier J. L'hypertrophie bénigne de la prostate et son traitement médicamenteux. 2009 [cité 11 juill 2014]. Disponible sur: [http://scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA\\_T\\_2009\\_POIRIER\\_JOSEPHINE.pdf](http://scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2009_POIRIER_JOSEPHINE.pdf)
- [44] Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Prog Urol*. 2011;21(11):798-800.
- [45] Marko P, Schmid D, Koller MT. Antigène spécifique de la prostate (PSA) : dosage en connaissance de cause. *Forum Med Suisse*. 2009;9:28-9.
- [46] Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M. Guidelines on prostate cancer. 2014.

[47] El-Hakim A, Moussa S. CUA guidelines on prostate biopsy methodology. *Can Urol Assoc J.* avr 2010;4(2):89-94.

[48] Association Française d'urologie. Qu'est ce qu'une biopsie échoguidée de la prostate. 2013 [cité 2 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/lurologiegrandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/biopsie-echoguidee-de-laprostate.html>

[49] Ploussard G, de la Taille A. Test urinaire PCA3 en pratique clinique. *Prog Urol.*2009;19(3):86-90.

[50] Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* juill 2003;44(1):8-15; discussion 15-16.

[51] Tinzi M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol.* août 2004;46(2):182-6; discussion 187.

[52] Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology.* Août 2004;64(2):311-5; discussion 315-6.

[53] Van Gils MPMQ, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SLJ, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2007;13(3):939-43.

[54] Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol.* avr 2008;179(4):1587- 92.

[55] Ploussard G, de la Taille A. Test urinaire PCA3 en pratique clinique. *Prog Urol.*2009;19(3):86-90.

[56] Van Gils MPMQ, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CFJ, Mulders PFA, et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate.* 1 août 2008;68(11):1215-22.

[57] Beuzebec P, Soulié M, Richaud P. Gènes de fusion et cancer de la prostate. De la découverte à la valeur pronostique et aux perspectives thérapeutiques. *Prog Urol.*2009;19(11):819-24.

- [58] Barry Delongchamps N, Bories P, Younes P. Détection combinée des gènes de fusion TMPRSS2-ERG dans l'urine et le liquide de rinçage du pistolet à biopsies de la prostate. Prog Urol. 2013;23(13):1041-2.
- [59] Durand X, Xylinas E, Ploussard G, De la Taille A. Biomarqueurs urinaires du cancer de prostate. Prog Urol. 2010;20(13):1184-91.
- [60] Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. Prog Urol. mars 2014;24(1):13-15.
- [61] Institut National du Cancer. La classification des cancers de la prostate. Agence nationale sanitaire.et.scientifique.en.cancérologie.2013[cité19juill2014]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-classificationdescancers-de-la-prostate#damico>
- [62] Bastide C, Beuzeboc P, Ploussard G. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer de la prostate. Progrès en Urologie.2013;23:67-101.
- [63] Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU:Cancer de la prostate. Prog Urol.2013;23:67-101.
- [64] Site de la HAS : Détection précoce du cancer de la prostate : actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201307/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_prostate\\_vfinale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201307/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf)
- [65] Gross E. Radiothérapie conformationnelle du cancer de prostate. Prog Urol. 2011;21(11):801-7.
- [66] Curietherapie de la prostate. [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: <http://urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultatsde-la-recherche/html/curietherapie-de-la-prostate.html?type=123>
- [67] Bastide C, Bruyère F, Karsenty G. Le traitement hormonal du cancer de la prostate. Prog Urol. 2013;23(15):1246-57.
- [68] Pharmacorama - Hormone hypothalamique : gonadoreline. [cité 23 juill 2014]. Disponible sur:[http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones\\_antehypophysaires3.php](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones_antehypophysaires3.php)
- [69] FIRMAGON 80mg poudre pour solution injectable - Monographie spécialité. [cité 22 août2014].Base de données médicamenteuses Thériaque. Disponible sur:<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=25047>

- [70] Pharmacorama - Anti-androgènes. [cité 23 juill 2014].  
Disponible sur:<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Androgenesa3.php>
- [71] Rossi D, Cornu J-N, Roupret M. De l'estrogénothérapie aux agonistes de la LHRH. *Prog Urol.* 2007;17(S2):287-90.
- [72] DISTILBENE 1mg comprimé - Monographie spécialité. [cité 22 août 2014]. Base de données médicamenteuses Thériaque.  
Disponible sur:<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7756>
- [73] Tombal B. Quand est-ce que je propose un blocage androgénique complet? *Prog Urol* 2010;20(1):2-5.
- [74] Prostate cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* avr2000;355(9214):1491-8.
- [75] Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term followup of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer.* 1 août 2009;115(15):3437-45.
- [76] Yin L, Hu Q, Hartmann RW. Recent progress in pharmaceutical therapies for castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):13958-78.
- [77] Madan RA, Bilusic M, Heery C, Schlom J, Gulley JL. Clinical Evaluation of TRICOM Vector Therapeutic Cancer Vaccines. *Semin Oncol.* juin 2012;39(3):296-304.
- [78] Site de la FDA. April 29, 2010 Approval Letter of Provenge. [cité 16 mai 2014].  
Disponible sur:  
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm210215.htm>
- [79] Provenge, Autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T). [cité 16 mai 2014].  
Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002513/WC500151157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002513/WC500151157.pdf)
- [80] Geary SM, Salem AK. Prostate cancer vaccines. *Oncoimmunology.* 1 mai 2013 [cité 24 févr 2014];2(5). Disponible sur:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667918/>
- [81] Kong HY, Byun J. Emerging Roles of Human Prostatic Acid Phosphatase. *Biomol Ther* (Seoul). janv 2013;21(1):10-20.

- [82] Cha E, Fong L. Immunotherapy for prostate cancer: biology and therapeutic approaches. *J Clin Oncol*. 20sept2011;29(27):3677-85.
- [83] Service et laboratoire d'hématologie - Leucaphérèse - CHUV Lausanne, Suisse [cité 16 janv 2015]. Disponible sur: [http://www.hematologie.chuv.ch/hem\\_home/hemprofessionnels/hem-pro-transplantation/hem-lexique/hem-pro-leucapherese.htm](http://www.hematologie.chuv.ch/hem_home/hemprofessionnels/hem-pro-transplantation/hem-lexique/hem-pro-leucapherese.htm)
- [84] Ouzaid I, Ravery V. Sipuleucel-T: un vaccin contre le cancer de la prostate: «mode d'emploi» pour les urologues. *Prog Urol*. 2011;21(9):595-8.
- [85] Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. août 2010;10(8):580-93.
- [86] Dendreon Corporation. Highlights of prescribing-information for provenge. [cité 16 déc 2014]. Disponible sur: <http://www.dendreon.com/prescribing-information.pdf>
- [87] Singh BH, Gulley JL. Immunotherapy and therapeutic vaccines in prostate cancer: an update on current strategies and clinical implications. *Asian J Androl*. 7 janv 2014;
- [88] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(5):411-22.
- [89] Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA. 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*. 1 mars 2010;28(7):1099-105.
- [90] Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, Hodge JW, Gulley JL. Prostavac-VF: a vectorbased vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. Juill 2009;18(7):1001-11.
- [91] Gulley JL, Arlen PM, Bastian A, Morin S, Marte J, Beetham P, et al. Combining a Recombinant Cancer Vaccine with Standard Definitive Radiotherapy in Patients with Localized Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 5janv2005;11(9):3353-62.
- [92] AbdAlla EE, Blair GE, Jones RA, Sue-Ling HM, Johnston D. Mechanism of synergy of levamisole and fluorouracil: induction of human leukocyte antigen class I in a colorectal cancer cell line. *J Natl Cancer Inst* 5 avr 1995;87(7):489-96.
- [93] Fisk B, Ioannides CG. Increased sensitivity of adriamycin-selected tumor lines to CTL-mediated lysis results in enhanced drug sensitivity. *Cancer Res*. 1 nov 1998;58(21):4790-3.

- [94] Arlen PM, Gulley JL, Parker C, Skarupa L, Pazdur M, Panicali D, et al. A randomized phase II study of concurrent docetaxel plus vaccine versus vaccine alone in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 15févr2006;12(4):1260-9.
- [95] Arlen PM, Gulley JL, Todd N, Lieberman R, Steinberg SM, Morin S, et al. Antiandrogen, vaccine and combination therapy in patients with nonmetastatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol.* Août 2005;174(2):539-46.
- [96] Mohebtash M, Madan RA, Rauckhorst M, Arlen PM, Dahut WL, Schlom J, et al. Phase I trial of PSA-TRICOM vaccine and ipilimumab in patients (Pts) with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.*
- [97] Vaubourdolle Michel. *Infectiologie.* WK Pharma. 2007. 1033 p.
- [98] Alegre ML, Fraurwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nature Reviews Immunology.* déc 2001;1(3):220-8.
- [99] Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-Checkpoints : les nouvelles immunothérapies anticancéreuses. *Bulletin du Cancer.* 1 juin 2013;100(6):601-10.
- [100] Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov.[cité 24 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861614>
- [101] Phase 3 Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer ClinicalTrials.gov. [cité 1 févr 2015]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01057810>
- [102] Ascierto PA, Addeo R, Cartenì G, Daniele B, De Laurentis M, Ianniello GP. The role of immunotherapy in solid tumors: report from the Campania Society of Oncology Immunotherapy (SCITO) meeting, Naples 2014. *J Transl Med.* 21 oct 2014;12(1).
- [103] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366 (26):2443-54.
- [104] JM.Brahmer, L.Horn, J.Gandhi, DR.Spigel, SJ Antonia, NA Rivzi, et al. Nivolumab (anit-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced non-small-cell lung cancer : survival and clinical activity by subgroup analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 [cité 17 janv 2015];32(5). Disponible sur:<http://meetinglibrary.asco.org/content/93154>
- [105] Ouzaid I, Ravery V, Pouessel D, Culine S. Nouvelles thérapeutiques dans le cancer de la prostate résistant à la castration : panorama des études pivotales et nouveaux schémas thérapeutiques à venir. *Prog Urol.* janv 2013;23(1):1-7.