

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022 TOU3 2132

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie LABORDE

LES INHIBITEURS DES PARPS ET CANCER DE LA PROSTATE

12 décembre 2022

Directeur de thèse : Professeur Etienne CHATELUT

JURY

Président : Professeur CHATELUT Etienne
1er assesseur : Docteur PUISSET Florent
2ème assesseur : Madame AL MOHAMMED Emmanuelle

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Etienne Chatelut,

Professeur des Universités

Pharmacien chef du Laboratoire de Biologie Médicale Oncologique de l'Oncopole, Toulouse

Je vous remercie très sincèrement pour tout l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse en tant que directeur de thèse, pour votre travail d'une efficacité remarquable et d'une grande rigueur, pour votre disponibilité ainsi que pour votre professionnalisme. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et ma gratitude.

Monsieur le Docteur Florent Puisset,

Maîtres de Conférences des Universités

Pharmacien à l'Institut Universitaire du Cancer Oncopole, Toulouse

Je vous remercie chaleureusement pour l'intérêt que vous avez manifesté vis-à-vis de ce travail et pour la disponibilité dont vous avez fait part pour siéger au sein de ce jury.

Madame Emmanuelle Al Mohammed,

Chef de projet essais cliniques au laboratoire pharmaceutique Janssen, Paris

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de te joindre à ce jury avec un grand enthousiasme dès le premier jour où je t'ai parlé de ma thèse. Je te suis très reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris, avec beaucoup de pragmatisme et de rigueur depuis mon premier jour, il y a maintenant trois ans. C'est un grand plaisir de travailler avec toi au quotidien.

A ma famille,

A mon papa, merci pour ton soutien indéfectible depuis toutes ces années et encore aujourd'hui pour cette thèse. Je te dois beaucoup, sans toi je n'en serais probablement pas là aujourd'hui. Je t'en serais éternellement reconnaissante.

A ma sœur, à tous nos petits et grands moments partagés ensemble remplis de rires et de joie. Merci pour ton soutien et tes précieux conseils dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci d'être à mes côtés depuis ces 25 dernières années.

A ma mamie, la plus merveilleuse et aimante des femmes que je connaisse. Merci pour tout l'amour et la tendresse que tu me donnes.

A mon tonton, pour ta légèreté et ces moments de partage.

A mon papi, pour ta joie de vivre qui me manque. Je suis sûre que tu aurais été fier de ta petite-fille pharmacienne.

A mes amis, ma deuxième famille,

A Marie et Salomé, mes deux plus belles rencontres au cours de ces 6 années d'étude. Merci d'être là au quotidien dans les bons et les mauvais moments. A nos périples à l'autre bout du monde, à nos soirées et à nos frasques qui je l'espère ne cesseront jamais. Ne changez rien.

A Paul, depuis notre rencontre au Vietnam il y a quatre ans, merci d'être aujourd'hui la quatrième fille de la bande.

A tous mes ami(e)s pharmaciens de la promo Pharmacdo, merci d'avoir embelli toutes ces années qui n'ont pas toujours été faciles et pour toutes ces soirées qui resteront mémorables. *Eva*, merci pour tous nos moments passés dans le 82. *Clémentine*, ta *fast-life* me manque. *Marine et Anna*, à notre cinquième année passée ensemble. *Youssef*, merci pour tes conseils et ta force tranquille.

A mes ami(e)s de la PACES, *Pierre Carter, Fanny, Sarah*. Bien que ayons pris des chemins différents, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté.

A mes ami(e)s de longues dates, *Camille*, à notre belle amitié qui dure depuis toutes ces années et que la distance n'a fait que renforcer. A tous ces moments partagés ensemble, dont les plus simples sont souvent les meilleurs. A notre marque commune qui nous ressemble. *Mario et Lucas*, à nos vacances tous les 3 et à ces longues discussions sur la vie. Merci d'apporter votre touche de folie. Vous êtes comme des frères. *Elodie*, merci pour ton sens de l'amitié, ta positivité et tout le soutien que tu m'apportes depuis le premier jour où l'on s'est rencontré. *Alyson, Astrid, Camille, Lisa, Lucie, Marie, Sélina*, à notre groupe unique en son genre, merci d'être à mes côtés depuis le lycée. A tous nos moments partagés ensemble, et les futurs à venir. *Alyson*, merci pour ton brin de folie et ta générosité.

A tous mes copains du squat, pour votre folie et toutes ces soirées plus funs les unes que les autres.

A Marine et Romain, pour toute la gentillesse que vous portez à mon égard.

A mes copines parisiennes, *Bianca*, merci pour ton soutien infailible et tout l'amour que tu me portes. *Danaé*, merci pour ta douceur, ta bienveillance et ton lâcher prise. *Mathilde*, merci pour ta générosité et ta sagesse.

A mes collègues,

Aurélie, Babette, Benjamin, Céline, Emmanuelle, Julie, Lorraine, Marlène, Marie, Séverine, Sophie, et à mes managers, *Jutta, Estelle et Anne*, merci pour votre professionnalisme et bienveillance qui m'a permis de me sentir « comme à la maison » depuis trois ans. C'est un réel plaisir de travailler avec vous.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	16
1 LE CANCER DE LA PROSTATE	17
1.1 Anatomie et physiologie	17
1.1.1 Description et situation	17
1.1.2 Structure	18
1.1.3 Fonction.....	19
1.2 Physiopathologie du cancer de la prostate	20
1.2.1 Définition du cancer.....	20
1.2.2 Hormono-dépendance aux androgènes	20
1.2.2.1 Rôle.....	21
1.2.2.2 Régulation.....	21
1.2.2.3 Mécanisme d'action.....	22
1.2.3 Caractéristiques anatomo-pathologiques	23
1.3 Épidémiologie, facteurs de risque et dépistage	24
1.3.1 Epidémiologie	24
1.3.2 Facteurs de risque.....	25
1.3.3 Dépistage.....	25
1.3.3.1 Recommandations françaises.....	25
1.3.3.2 Dépistage individuel - Détection précoce	26
1.3.3.2.1 Le toucher rectal	27
1.3.3.2.2 Le PSA.....	27
1.4 Diagnostic du cancer de la prostate	27
1.4.1 Démarche diagnostique.....	27
1.4.1.1 L'interrogatoire	27
1.4.1.2 Le toucher rectal	28
1.4.1.3 Le dosage du PSA sérique total	28
1.4.1.4 La biopsie prostatique	28
1.4.1.5 Schéma décisionnel récapitulatif	29
1.4.2 Le bilan d'extension.....	30
1.4.2.1 Les examens d'imagerie conventionnelle.....	30
1.4.2.1.1 L'imagerie par résonance magnétique.....	30
1.4.2.1.2 La scintigraphie osseuse	30
1.4.2.1.3 Le scanner thoraco-abdomino-pelvien ou tomographie par émission de positons	30
1.4.2.2 Imagerie de nouvelle génération : tomographie par émissions de positons	31

1.4.3	Stades des cancers de la prostate	31
1.4.3.1	La classification TNM	31
1.4.3.2	Stade du cancer	32
1.5	Pronostic et évolution	33
1.5.1	Pronostic des formes localisées.....	33
1.5.1.1	La classification de D'Amico	33
1.5.1.2	Le score CAPRA.....	33
1.5.2	Évolution vers des formes avancées et métastatiques	34
1.6	Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate.....	35
1.6.1	Abstention surveillance ou watchful waiting.....	35
1.6.2	Surveillance active	35
1.6.3	Prostatectomie totale	35
1.6.4	Radiothérapie	36
1.6.4.1	La curiethérapie	36
1.6.4.2	La radiothérapie externe	36
1.6.5	Suppression androgénique	37
1.6.5.1	Orchidectomie et pulpectomie	37
1.6.5.2	Les agonistes LH-RH.....	37
1.6.5.3	Les antagonistes LH-RH.....	38
1.6.5.4	L'acétate d'abiratérone	38
1.6.5.5	Les anti-androgènes	39
1.6.5.5.1	Les anti-androgènes de première génération	39
1.6.5.5.2	Les anti-androgènes de nouvelle génération	40
1.6.6	Chimiothérapie	40
1.6.7	Les traitements ciblant les métastases osseuses.....	41
1.6.7.1	Les biphosphonates	41
1.6.7.2	Anticorps anti-RANKL.....	41
1.6.7.3	Le chlorure de radium ²²³	41
1.6.8	Immunothérapie : Sipuleucel-T	42
1.6.9	Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷ Lutétium-PSMA-617	42
2	LES INHIBITEURS DES POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASES..	43
2.1	Les altérations et mécanismes de réparation de l'ADN.....	43
2.1.1	Rappels sur l'ADN.....	43
2.1.1.1	Définition	43
2.1.1.2	Synthèse	44
2.1.1.3	Le cycle cellulaire	44
2.1.2	Les altérations de l'ADN	44

2.1.2.1	Les causes	44
2.1.2.2	Les différents types de lésions	45
2.1.2.2.1	Les modifications de bases	45
2.1.2.2.2	Les cassures simple et double brin	45
2.1.2.2.3	Les liaisons intra et inter-brins	45
2.1.3	Les mécanismes de réparation de l'ADN	45
2.1.3.1	Les mécanismes de réparation simple brin	46
2.1.3.1.1	Réparation par excision de base	46
2.1.3.1.2	Réparation par excision de nucléotides	47
2.1.3.1.3	Réparation des mésappariements.....	47
2.1.3.2	Les mécanismes de réparation double brin.....	48
2.1.3.2.1	Recombinaison homologue	48
2.1.3.2.2	Recombinaison par jonction d'extrémités non homologues.....	49
2.2	Les poly(ADP-ribose) polymérase	50
2.2.1	Définition	50
2.2.2	Structure	50
2.2.3	Mécanisme d'action	51
2.3	Les inhibiteurs des PARPs	53
2.3.1	Mécanisme d'action et développement.....	53
2.3.1.1	Létalité synthétique	53
2.3.1.2	Phénotype <i>BRCAness</i>	55
2.3.2	Intérêt thérapeutique dans le cancer de la prostate	55
2.3.3	Les inhibiteurs des PARPs enregistrés	57
2.3.3.1	Olaparib.....	57
2.3.3.1.1	Son développement.....	57
2.3.3.1.2	Indications et schémas d'administration.....	59
2.3.3.1.3	Etudes en cours (en novembre 2022)	59
2.3.3.2	Rucaparib	60
2.3.3.2.1	Son développement.....	60
2.3.3.2.2	Indications et schémas d'administration.....	61
2.3.3.2.3	Etudes en cours (en novembre 2022)	61
2.3.3.3	Niraparib	61
2.3.3.3.1	Son développement.....	61
2.3.3.3.2	Indications et schémas d'administration.....	62
2.3.3.3.3	Etudes en cours (en novembre 2022)	62
2.3.3.4	Talazoparib	63
2.3.3.4.1	Son développement.....	63
2.3.3.4.2	Indications et schémas d'administration.....	64

2.3.3.4.3	Etude en cours (en novembre 2022)	64
3	BILAN ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	65
3.1	Les limites des inhibiteurs des PARPs	65
3.1.1	Mécanismes de résistance	65
3.1.2	Comparaison des PARPi	65
3.1.3	Altérations géniques	66
3.2	Stratégies thérapeutiques	67
3.2.1	Association avec d'autres thérapies dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	67
3.2.1.1	Association avec les hormonothérapies de nouvelle génération	67
3.2.1.1.1	Rationnel	67
3.2.1.1.2	Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)	67
3.2.1.2	Association avec l'immunothérapie	71
3.2.1.2.1	Rationnel	71
3.2.1.2.2	Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)	71
3.2.1.3	Association avec la chimiothérapie	73
3.2.1.3.1	Rationnel	73
3.2.1.3.2	Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)	73
3.2.1.4	Les autres associations	73
3.2.1.4.1	Association avec les inhibiteurs ATR	73
3.2.1.4.2	Association avec les thérapies anti-VEGF	74
3.2.1.4.3	Association avec les produits radiopharmaceutiques	75
3.2.2	Apport potentiel des PARPi dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible	76
3.2.2.1	Rationnel	76
3.2.2.2	Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)	76
3.2.3	Inhibiteurs des PARPs en développement	77
3.2.3.1	Veliparib	77
3.2.3.2	Pamiparib	78
3.2.4	Tests et consultation génétiques	78
3.2.4.1	Tests génétiques	78
3.2.4.2	Consultation d'oncogénétique	78
	CONCLUSION	80
	BIBLIOGRAPHIE	82

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : L'appareil génital masculin et organes génitaux internes

Figure 2 : Représentation de l'anatomie interne prostatique

Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal

Figure 4 : Schéma de la stéroïdogénèse

Figure 5 : Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes

Figure 6 : Dessin des grades de Gleason

Figure 7 : Algorithme de stratégie de détection précoce du cancer de la prostate

Figure 8 : Structure et représentation de l'ADN

Figure 9 : Les quatre phases du cycle cellulaire et la phase G0

Figure 10 : Réponse cellulaire aux dommages de l'ADN

Figure 11 : Schéma de la voie de réparation par excision de bases (BER)

Figure 12 : Schéma de la réparation par recombinaison homologue

Figure 13 : Schéma de la réparation par recombinaison non-homologue (NHEJ)

Figure 14 : Structure moléculaire de la poly(ADP-ribose) polymérase

Figure 15 : Schéma général de la PARylation

Figure 16 : Principe de la létalité synthétique dans une cellule tumorale

Figure 17 : Activité antitumorale des inhibiteurs des PARPs selon la létalité synthétique

Figure 18 : Déficience de *BRCA1/2* et inhibition des PARPs selon la létalité synthétique

Figure 19 : Schéma de l'étude PROfound

Figure 20 : Schéma de l'étude PROpel

Figure 21 : Schéma de l'étude MAGNITUDE

Figure 22 : Schéma de la partie 2 de l'étude TALAPRO-2

Figure 23 : Mécanisme de résistance au système immunitaire par les cellules tumorales par l'expression de PD-L1

Figure 24 : Schéma de l'étude COMRADE

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Groupes pronostics de la classification ISUP 2016

Tableau 2 : Classification de D'Amico

Tableau 3 : Évaluation du risque de récurrence de cancer de la prostate par le score CAPRA

Tableau 4 : Récapitulatif des dommages de l'ADN et des mécanismes de réparation correspondants

Tableau 5 : Fréquences des mutations germinales et somatiques dans les gènes de réparation de l'ADN et résultats d'essais cliniques dans le cancer de la prostate

Tableau 6 : Taux de réponse objective (en haut) et taux de réponse au PSA (en bas) chez les patients traités par rucaparib

ABREVIATIONS

AAP : Acétate d'abiratéronne et prednisone
ACTH : Adenocorticotropin-Hormone
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFU : Association Française d'Urologie
Alt-EJ : Alternative End Joining
AMM : Autorisation de mise sur le marché
APE : AP endonucléase
ARH : ADP-ribose hydrolase
ART : ADP-ribosyl transférase
ASMR : Amélioration du service médical rendu
ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated
ATR : Ataxia Telangiectasia and Rad-3 related
BER : Base Excision Repair
BRCA : Breast Cancer protein
BRCT : Breast cancer susceptibility protein BRCA1, C-Terminal
CAPRA : Cancer of the Prostate Risk Assessment
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CPRCm : Cancer prostate métastatique résistant à la castration
CPSC(m) : Cancer prostate (métastatique) sensible à la castration
CRH : Corticotropin-Releasing Hormone
DHT : Dihydrotestostérone
DHEA : Déhydroépiandrostérone
EMA : European Medicines Agency
ESMO : European Society for Medical Oncology
FDA : Food and Drug Administration
FSH : Follicule Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone
HAS : Haute Autorité de Santé
HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate
HNG : Hormonothérapie de nouvelle génération
HR : Homologous Recombination
HRR : Homologous Recombination Repair
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ISUP : International Society of Urological Pathology

LH : Luteinizing Hormone
LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
MMEJ : Microhomology-Mediated End Joining
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NER : Nucleotide Excision Repair
NGS : Next-Generation Sequencing
NHEJ : Non-Homologous End-Joining
NLS : Nuclear Localization Signal
ORR : Objective response rate
OS : Overall Survival
PAP : Phosphatases acides prostatiques
PARG : Poly(ADP-ribose) glycohydrolase
PARP(s) : Poly(ADP-ribose) polymérase(s)
PARPi : Inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérase
PNK : Polynucléotide kinase
PSA : Antigène prostatique spécifique
PSMA : Antigène membranaire prostatique spécifique
RA : Récepteur aux androgènes
RANK(L) : Receptor Activator of NF- κ B (Ligand)
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
rPFS : radiological Progression-Free Survival
ROS : Reactive Oxygene Species
SA : Surveillance active
SAd : Suppression androgénique
SHBG : Sex Hormone Binding Globuline
SMR : Service médical rendu
TEP : Tomographie par émission de positons
TNF : Tumor Necrosis Factor
VEGF(R) : Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)

DEFINITIONS

Durée de la réponse objective : temps écoulé entre une réponse (complète ou partielle) jusqu'à la progression de la maladie ou le décès.

Réponse complète : rémission complète, disparition de tous les signes cliniques de la maladie (imagerie et/ou analyses biologiques).

Réponse partielle : réduction d'au moins 30 % de l'ensemble des manifestations tumorales mesurables.

Survie globale [*overall survival* (OS)] : temps écoulé entre l'inclusion et le décès, toutes causes confondues.

Survie sans-progression radiologique [*radiological progression-free survival* (rPFS)] : temps écoulé entre l'inclusion et la progression radiologique de la maladie (dans les tissus mous selon RECIST ou dans les os selon les critères PCWG3) ou le décès.

Taux de réponse composite : réponse résultant de la combinaison de plusieurs critères (tendance à augmenter les résultats statistiques).

Taux de réponse objective [*objective response rate* (ORR)] : proportion de patients présentant une réduction objective de la tumeur, voir une réponse partielle ou complète au traitement défini selon RECIST.

Taux de réponse au PSA : proportion de patients présentant une diminution du PSA $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale.

Taux standardisé sur l'âge : mesure du taux qu'aurait une population si elle présentait une structure standard en fonction de l'âge. La standardisation est nécessaire lorsque l'on compare plusieurs populations qui diffèrent par leur âge, car ce dernier a un impact sur les indicateurs d'incidence et de mortalité. La population de référence fréquemment utilisée est la population mondiale. Les taux calculés sont alors standardisés au niveau mondial. Il est normalement exprimé sous forme d'un nombre de cas pour 100 000 personnes.

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est un des cancers les plus fréquents dans le monde. En France, il se situe au premier rang des cancers chez l'homme et représente la troisième cause de décès par tumeurs solides.

La prise en charge médicale du cancer de la prostate présente plusieurs stratégies thérapeutiques selon le degré d'avancement de la maladie, dont les hormonothérapies de nouvelle génération et la chimiothérapie à base de taxanes. Bien que d'évolution lente, certains patients finissent par ne plus répondre à ces traitements et progressent inévitablement vers une forme létale, le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm). A ce stade de la maladie, les options thérapeutiques sont limitées.

Dans les formes avancées du cancer de la prostate, les mutations des gènes impliqués dans les voies de réparation de l'ADN sont fréquentes et participent au développement tumoral.

Les poly(ADP-ribose) polymérase (PARPs) sont des protéines qui détectent les lésions de l'ADN et participent aux mécanismes de réparation. Elles préservent ainsi l'intégrité du génome.

Les recherches dans le domaine de la génétique ont permis la découverte d'une action combinée entre les mutations des gènes de réparation de l'ADN et l'inhibition de ces protéines PARPs, selon le concept de la létalité synthétique. Cette découverte a contribué au développement d'une nouvelle thérapie ciblée, les inhibiteurs des poly(ADP-ribose) polymérase (PARPi).

1 LE CANCER DE LA PROSTATE

1.1 Anatomie et physiologie

1.1.1 Description et situation

La prostate est une glande exocrine de l'appareil urogénital masculin. À l'âge adulte, elle pèse entre 15 et 20 grammes et mesure en moyenne 30 mm de haut, 40 mm de large et 20 mm d'épaisseur à sa base. De forme conique à base supérieure et apex inférieur, elle se situe dans l'espace sous péritonéal et est entourée par la symphyse pubienne en avant, le col vésical en haut, le rectum en arrière, et le plancher pelvien en bas. Sa consistance est souple et régulière.

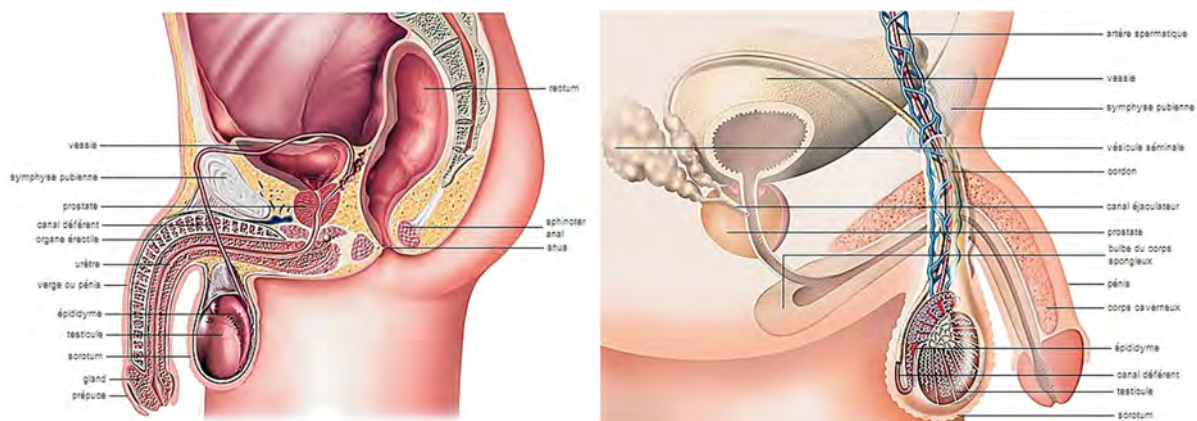


Figure 1 : L'appareil génital masculin et organes génitaux internes (d'après Larousse)

Au carrefour entre les voies génitales et urinaires, sont retrouvés à proximité de la prostate (1) :

Les **vésicules séminales**, au nombre de deux, ces glandes annexes sont situées en arrière de la prostate. Elles fabriquent et stockent le plasma séminal, constituant du sperme avec les sécrétions prostatiques et les spermatozoïdes.

Les **canaux déférents** qui naissent de la queue de l'épididyme au niveau des testicules et s'abouchent dans les vésicules séminales. Ils permettent le transport des spermatozoïdes depuis les testicules où ils sont produits, jusqu'aux vésicules séminales.

Les **canaux éjaculateurs**, formés par l'union des vésicules séminales et des canaux déférents. Ils s'abouchent dans l'urètre prostatique pour véhiculer le sperme au moment de l'éjaculation.

L'**urètre**, canal permettant l'évacuation des urines depuis la vessie et le transport du sperme vers le milieu extérieur. L'urètre est constitué d'une partie initiale traversant la prostate, appelée urètre prostatique et d'une seconde partie à l'extérieur. Sa partie initiale est divisée par une angulation antérieure de 145 degrés en deux segments proximal et distal. Au sommet de l'angle sur la paroi postérieure se trouve une protubérance appelée colliculus séminal (ou *veru montanum*) qui comprend en son centre une petite dépression appelée utricule prostatique. C'est à ce niveau que l'urètre reçoit les canaux éjaculateurs. L'urètre prostatique est fermé à son extrémité proximale par un sphincter lisse qui par contraction (involontaire) empêche l'éjaculation rétrograde (reflux du sperme dans la vessie) et à son extrémité distale par un sphincter strié (sous le contrôle de la volonté) permettant d'assurer la continence urinaire.

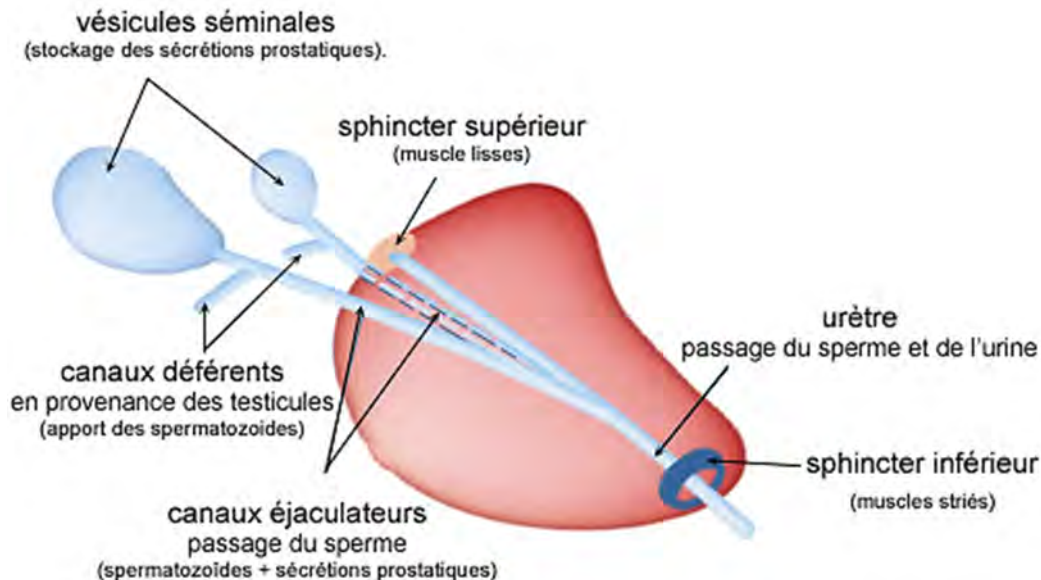


Figure 2 : Représentation de l'anatomie interne prostatique (2)

1.1.2 Structure

La prostate est une glande bilobée constituée de tissu glandulaire (75 %) et musculaire lisse (25 %), et est entourée d'une capsule fibreuse appelée capsule prostatique. Elle est répartie en quatre zones. Cette anatomie zonale définit selon McNeal et *al.* est la représentation de référence délimitant différentes zones à l'origine de pathologie spécifique (3).

Une **zone de transition** : de forme bilobée entourant l'urètre prostatique proximal, elle représente 5 % du tissu glandulaire. Les canaux des glandes s'abouchent dans la partie terminale de l'urètre prostatique proximal, en amont de l'angle urétral.

Une **zone centrale** : de forme conique, elle recouvre la partie postérieure de la zone de transition et entoure les canaux éjaculateurs. Elle constitue 25 % du tissu glandulaire prostatique, dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal, à proximité du *veru montanum* de part et d'autre des orifices des canaux éjaculateurs. Elle est le site principal de développement des hypertrophies bénignes de la prostate (HBP), également appelées adénomes prostatiques.

Une **zone périphérique** : elle entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle représente 70 % du tissu glandulaire. Les canaux des glandes s'abouchent également à proximité du *veru montanum*. Elle est le siège à l'origine des cancers de la prostate.

Un **stroma fibromusculaire antérieur** : situé en avant de l'urètre prostatique, cette zone se développe du col vésical jusqu'au sphincter strié. Elle est constituée de fibres musculaires lisses et striées, sans élément glandulaire. Les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent dans cette zone (3).

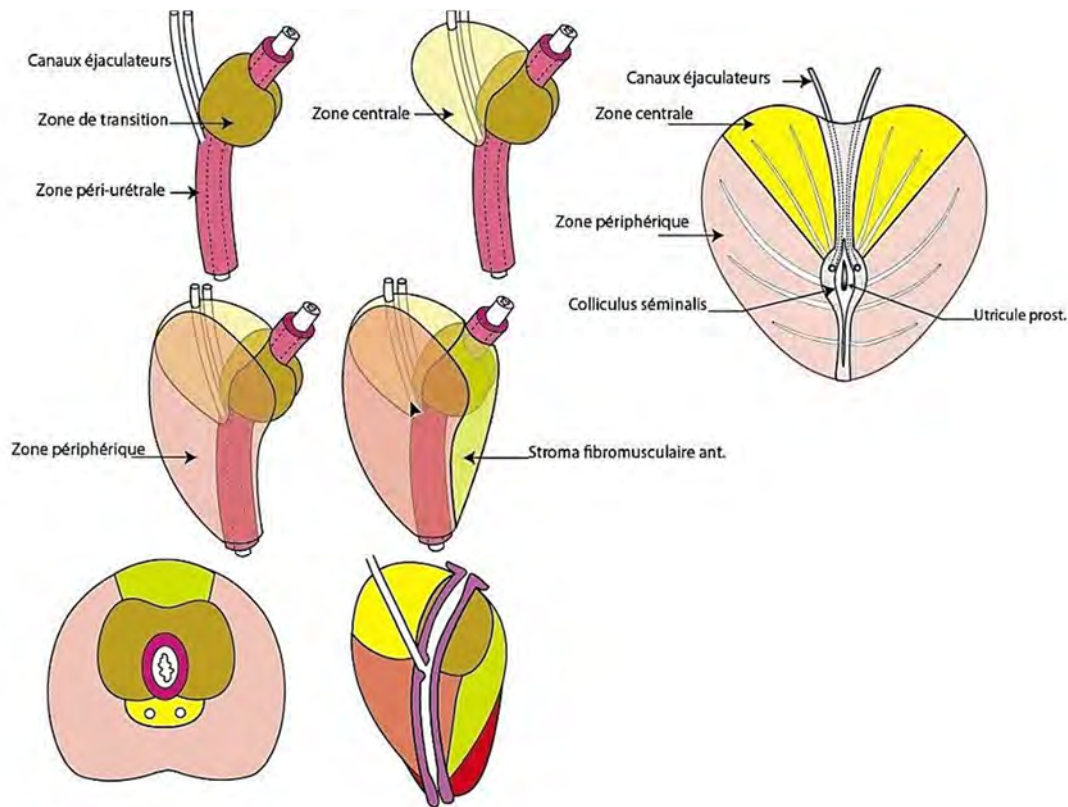


Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal (4)

Plus simplement, la prostate peut être divisée en deux zones : une zone interne comprenant la zone de transition, et une zone externe associant la zone centrale et la zone périphérique.

1.1.3 Fonction

La prostate joue un rôle majeur dans la production du liquide séminal, composant du sperme. Le sperme est constitué de spermatozoïdes produits par les testicules et du liquide séminal produit par les vésicules séminales (plasma séminal) et la prostate.

Les sécrétions des vésicules séminales représentent 75 % du volume du liquide séminal. Elles sont riches en fructose et sécrétions alcalines, et contiennent de la phosphorylcholine et de l'acide ascorbique.

Les sécrétions prostatiques représentent 20 à 25 % du volume du liquide séminal. Elles sont constituées de protéines telles que l'antigène prostatique spécifique ou PSA (*Prostate Specific Antigen*), la phosphatase acide prostatique, la spermine et l'albumine ; et d'autres composants (zinc, acide citrique, cholestérol, phospholipides et protéases (fibrinolysine, fibrinogénase)).

Du fait de son pH légèrement alcalin (7 – 8), le liquide séminal crée un milieu favorable à la survie et la mobilité des spermatozoïdes dans l'environnement vaginal, normalement acide (5).

La prostate participe également à l'éjaculation par la contraction de ses fibres musculaires lisses. Elle permet l'obturation de l'urètre évitant ainsi l'éjaculation rétrograde.

Elle n'a pas de fonction propre dans la miction mais du fait de sa position anatomique, peut gêner la miction lors d'une augmentation de volume (6).

1.2 Physiopathologie du cancer de la prostate

1.2.1 Définition du cancer

Le cancer désigne un grand groupe de maladies pouvant toucher toutes les parties de l'organisme. On parle aussi de tumeur maligne ou de néoplasme. Il résulte de la transformation de cellules qui échappent aux mécanismes régulant l'homéostasie tissulaire (prolifération, survie et différenciation cellulaire). Ces cellules deviennent anormales, prolifèrent de façon excessive et acquièrent la capacité d'envahir les tissus avoisinants (envahissement locorégional) et à distance (métastases). Le développement du cancer se déroule généralement sur plusieurs dizaines d'années mais son évolution reste variable selon le type de cancer (en fonction de l'organe touché, du type histologique et des caractéristiques phénotypiques de la tumeur) : celle-ci peut être agressive ou indolente (7).

La forme la plus fréquente du cancer de la prostate est l'adénocarcinome (95 %). Il se développe au niveau des cellules épithéliales de la glande prostatique, principalement dans la zone périphérique. Il est le plus souvent d'évolution lente. La tumeur d'abord limitée à la prostate peut s'étendre localement à travers la capsule prostatique vers les vésicules séminales et le trigone vésical ; et à distance, principalement aux os et ganglions lymphatiques situés à proximité de la prostate.

1.2.2 Hormono-dépendance aux androgènes

Le cancer de la prostate est un cancer dit hormono-sensible, c'est-à-dire que son développement est sous la dépendance des androgènes.

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes issues d'un précurseur commun, le cholestérol. Les androgènes circulants dans l'organisme sont la testostérone, la dihydrotestostérone (DHT), l'androstènedione et la déhydroépiandrostérone (DHEA). Elles sont produites en majorité par les gonades (testicules chez l'homme, ovaires chez la femme) et en plus faible quantité par les surrénales, plus précisément au niveau de la zone réticulée des corticosurrénales.

L'androgène principal chez l'homme est la testostérone. Une fois produite par les testicules, une partie de la testostérone sera convertie dans la prostate grâce à la 5-alpha réductase en DHT, métabolite plus puissant.

L'androstènedione et la DHEA sont des pro-hormones avec une faible activité androgénique. Elles seront converties en testostérone, androgène fort pour exprimer les effets androgéniques. Cette conversion est ubiquitaire et peut avoir lieu dans les corticosurrénales, les gonades et les tissus périphériques (prostate, peau, foie et tissu adipeux) (8).

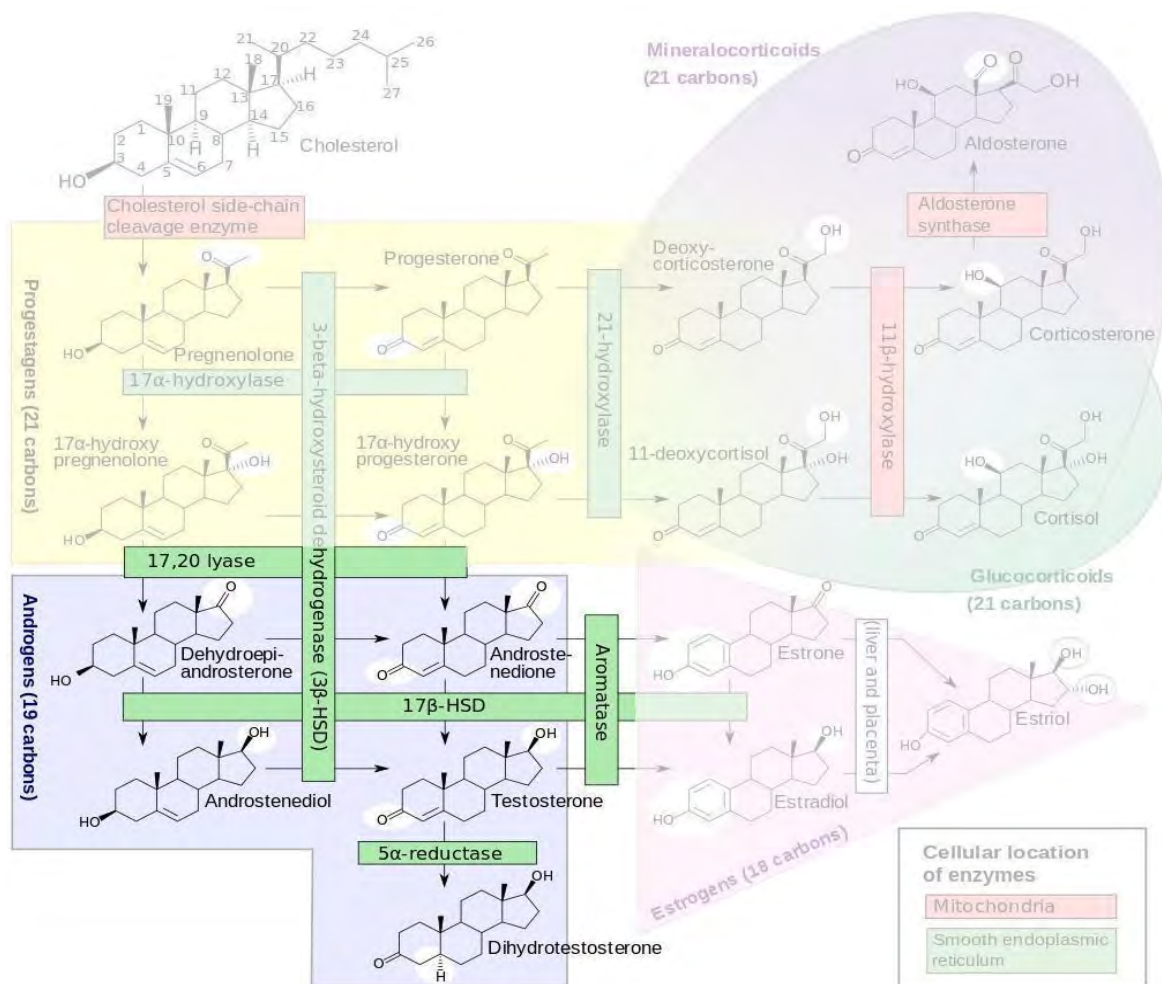


Figure 4 : Schéma de la stéroïdogénèse, issu du collège national de pharmacologie médicale (9)

1.2.2.1 Rôle

Chez l'homme, les androgènes jouent un rôle essentiel dans la différenciation et la maturation des organes génitaux et des glandes accessoires de l'appareil reproducteur masculin, telle que la prostate.

A la puberté, elles stimulent le développement des caractères sexuels secondaires (pilosité, mue de la voix) et de la fonction reproductrice par la production des spermatozoïdes. Elles sont responsables du maintien du phénotype masculin à l'âge adulte (8). De plus, elles ont une action sur le métabolisme des protéines, des acides gras et des glucides. Elles contribuent au développement de la masse musculaire, à la répartition de la masse osseuse et grasse et influencent la sensibilité au glucose. Elles exercent également une influence dans les fonctions cognitives et le comportement (10).

1.2.2.2 Régulation

La sécrétion des androgènes gonadiques est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète de façon pulsatile une neurohormone, la LH-RH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*) appelée également gonadolibérine ou GnRH

(*Gonadotropin-Releasing Hormone*) qui va stimuler au niveau de l'antéhypophyse la libération à son tour des gonadotrophines LH (*Luteinizing Hormone*) et FSH (*Follicle Stimulating Hormone*). Toutes deux agissent au niveau des testicules :

- la LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig ;
- la FSH agit sur les cellules de Sertoli qui joue un rôle dans la spermatogénèse.

Il existe un rétrocontrôle négatif de la testostérone sur la sécrétion hypophysaire de LH et FSH (8).

Concernant les androgènes surrénaliens, leur sécrétion est également dépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion de CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*) par l'hypothalamus va stimuler la sécrétion d'ACTH (*Adenocorticotropin-Hormone*) par l'hypophyse. L'ACTH stimule à son tour la sécrétion de DHEA et d'androstènedione, qui seront convertis en testostérone au niveau de la prostate et des tissus périphériques (11). Les androgènes surrénaliens ne participent pas au rétrocontrôle hypophysaire.

La testostérone produite est ensuite libérée dans le sang sous deux formes : une forme liée à l'albumine et à la SHBG (*Sex Hormone Binding Globuline*), deux protéines produites par le foie ; et une forme non liée, appelée testostérone libre. La testostérone biodisponible est la somme de la testostérone libre et de la testostérone liée à l'albumine.

1.2.2.3 Mécanisme d'action

Les androgènes exercent leur action par l'intermédiaire du récepteur aux androgènes (RA) situé dans les tissus androgéno-dépendants. Le RA est un facteur de transcription localisé sous forme inactive dans le cytoplasme de la cellule (8). Il sera activé par la fixation des androgènes (testostérone ou DHT) permettant sa dimérisation puis sa translocation dans le noyau pour se fixer à l'ADN et induire la transcription des gènes cibles (12).

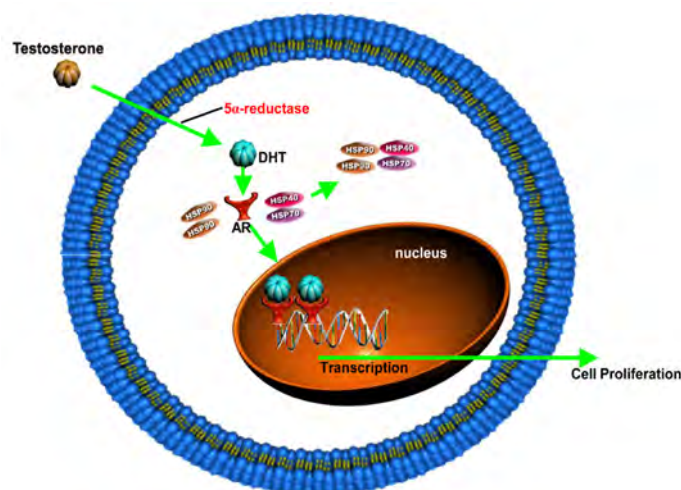


Figure 5 : Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes (12)

Dans les cellules normales, les androgènes agissent comme agents de différenciation et participent au développement et au maintien du phénotype masculin. Dans les cellules tumorales en revanche, la transcription des gènes cibles induit une résistance à l'apoptose permettant ainsi la survie et la prolifération tumorale (13).

1.2.3 Caractéristiques anatomo-pathologiques

En cas d'adénocarcinome prostatique, les foyers cellulaires tumoraux ne sont pas uniformes et peuvent avoir une architecture différente.

Le **score histopronostique de Gleason** a été décrit par Donald Gleason en 1966 pour caractériser le degré de différenciation de la tumeur, reflétant son degré d'agressivité. Il définit le cancer au niveau architectural en se fondant sur trois règles (14) :

1. Il peut exister plusieurs populations tumorales au sein de la prostate ;
2. Ces populations tumorales peuvent être de grade différent ;
3. Plus l'architecture de la glande est détruite, plus le pronostic est mauvais.

Pour évaluer ce score histopronostique, 5 grades histologiques ont été définis selon les caractéristiques architecturales de la tumeur après étude au microscope des tissus issus des biopsies prostatiques ou d'une prostatectomie. Plus le grade est faible (grade 1 ou 2), plus les cellules cancéreuses sont d'apparence normale et ne se distinguent que par des modifications cellulaires. À l'inverse, plus le grade est élevé (grade 4 ou 5), plus les cellules semblent irrégulières ou anormales et les glandes sont détruites. Le grade 3 représente une condition intermédiaire où apparaît des petites glandes jointives. Plus le grade est élevé et plus le degré d'agressivité est important (15).

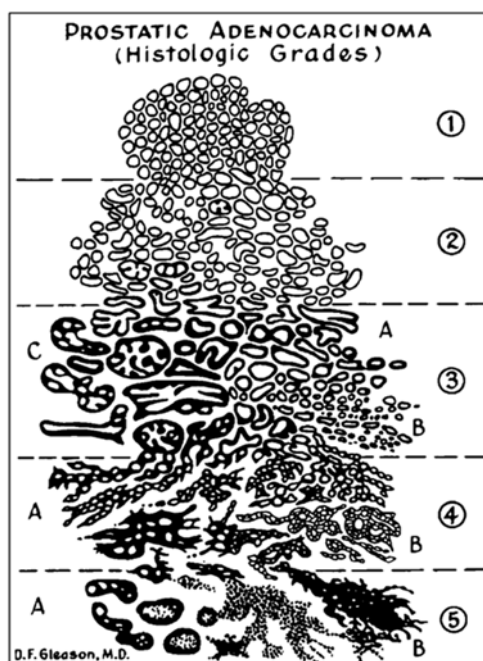


Figure 6 : Dessin des grades de Gleason, issu de Modern Pathology 2004 (16)

Selon le mode de recueil du tissu tumoral, le score est obtenu :

- sur les biopsies tumorales, par la somme du grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif (car la biopsie ne reflète qu'une partie de la prostate)
- sur la pièce de prostatectomie, par la somme des deux grades les plus représentés, le premier étant le grade majoritaire (7).

Si un seul grade est représenté, alors le grade est doublé. Le score de Gleason peut ainsi aller de 2 (1+1) à 10 (5+5).

En 2005, cette classification a été revue lors des conférences de consensus de l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP). Il est ainsi recommandé de ne plus utiliser le score 2 (1+1) car non défini comme un cancer ; et d'éviter l'utilisation des scores 3 et 4 qui limitent la corrélation entre histologie et pronostic.

Le score de Gleason est donc constitué de trois grades (de 3 à 5) et permet de classer les tumeurs selon leur agressivité (17):

- Score de Gleason 6 (3-3) : tumeurs bien différenciées et peu agressives, d'excellent pronostic ;
- Score de Gleason 7 (3-4 ou 4-3) : tumeurs moyennement différenciées. Les tumeurs de score 4-3 étant plus agressives que 3-4 ;
- Score de Gleason 8-9-10 : tumeurs très indifférenciées et agressives, de très mauvais pronostic.

Cependant, cette classification présente plusieurs défauts : les cancers diagnostiqués avec un score de 6 sont des cancers très bien différenciés. Ce score se situant dans la médiane de l'échelle de Gleason, il est difficile pour les patients de comprendre qu'ils ont un cancer indolent. Également, le score de Gleason *stricto sensu* ne fait pas de différence entre un grade 7 (3 majoritaires) et 7 (4 majoritaires) (17).

En 2016, une nouvelle classification en 5 groupes proposée par l'ISUP est entrée en application au niveau international. Elle sépare les scores 7 en deux groupes de pronostic différent et distingue les scores 8, des scores 9-10.

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

Tableau 1 : Groupes pronostics de la classification ISUP 2016 (17)

Le score de Gleason est le facteur histopronostique du cancer de la prostate, sa valeur est essentielle pour la prise en charge thérapeutique.

1.3 Épidémiologie, facteurs de risque et dépistage

1.3.1 Epidémiologie

Dans le monde, le cancer de la prostate est en 2^{ème} position des tumeurs solides les plus représentées. En 2020, on estime plus de 1 414 000 nouveaux cas avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge de 31 cas pour 100 000 personnes. Le taux d'incidence standardisé est le plus élevé en Europe du Nord (83) et le plus faible en Asie centrale et du sud (6,3). Le nombre de décès est estimé à 375 000 avec un taux de mortalité standardisé de 7,7 pour 100 000 ; le plus élevé est au Caraïbes (28) et le plus faible en Asie centrale et du sud (3,1) (18).

En France, il se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme devant le cancer du poumon et du côlon-rectum. Le cancer de la prostate représente 25 % des cancers masculins. En 2015, on estimait à 50 400 le nombre de nouveaux cas avec un âge médian au diagnostic de 68 ans.

Très rare avant 50 ans, son incidence augmente rapidement avec l'âge, pour atteindre un maximum chez les hommes âgés de 70 et 74 ans (19).

En revanche, le cancer de la prostate est la 3^{ième} cause de décès par tumeurs solides chez l'homme. En 2018, on estimait à 8 100 le nombre de décès avec un âge médian de 83 ans. Peu de décès sont observés chez les hommes de moins de 60 ans mais le taux de mortalité croît rapidement par la suite pour atteindre un maximum chez les plus de 90 ans. La mortalité diminue de manière continue depuis 1990, diminution attribuée pour une grande part à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et le dépistage (20).

1.3.2 Facteurs de risque

L'étiologie du cancer de la prostate reste encore méconnue mais des facteurs de risque individuels ont été identifiés.

L'âge : le cancer de la prostate est fréquent chez les hommes âgés, son incidence augmente avec l'âge à partir de 50 ans. Très peu de cancers sont diagnostiqués avant cet âge (sauf si présence de facteurs de risque supplémentaires).

L'origine ethnique : le risque est augmenté chez les hommes d'origine africaine comparé aux hommes caucasiens ou asiatiques. La population antillaise, ayant pour la majorité des origines ethniques africaines est une des populations les plus à risque au monde. Ce facteur est cependant difficile à extraire des conditions socio-économiques et environnementales (6).

Les antécédents familiaux : le risque augmente lorsqu'il existe des cas dans les membres de la famille chez les apparentés du premier degré (risque multiplié par 2-3) ou second degré (21).

L'hérédité : Les gènes de prédisposition les plus couramment impliqués sont *HOXB13*, les gènes de réparation de l'ADN (*BRCA1/2*, *ATM*, *CHK2*, *PALB2*) et les gènes de réparation des mésappariements (*MLH1*, *MSH2/6*, *PMS2*). La mutation constitutionnelle de *BRCA2* est une des mutations les plus notables augmentant jusqu'à 8,6 fois le risque chez les hommes de plus de 65 ans (22).

Les facteurs alimentaires : l'obésité induit des dérégulations métaboliques (métabolisme de l'insuline, signalisation des cytokines pro-inflammatoires, stress oxydatif à l'origine de dommages dans l'ADN) qui est associé à un risque accru de développer une maladie agressive, d'échec thérapeutique et de mortalité spécifique au cancer de la prostate (22).

Les facteurs environnementaux : le tabac et certains perturbateurs endocriniens tels que les pesticides (chlordécone) favorisent la tumorigénèse des cellules.

1.3.3 Dépistage

Le dépistage organisé consiste à rechercher la maladie de façon systématique dans une population asymptomatique. Son évaluation se base sur l'analyse de l'état de santé de cette population avec pour objectif la réduction de la mortalité et le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie (17). Le dépistage du cancer de la prostate repose sur le toucher rectal et le dosage du PSA sérique total.

1.3.3.1 Recommandations françaises

La Haute Autorité de Santé (HAS) a confirmé la non-recommandation du dépistage systématique du cancer de la prostate en population générale et dans les populations à haut risque sur plusieurs éléments (6) :

- Le toucher rectal est un test de dépistage de performance médiocre :
 - l'efficacité de sa réalisation varie selon l'expérience du praticien ;
 - l'intégralité de la prostate ne peut être palpée laissant des zones inaccessibles sujettes au développement des tumeurs ;
 - il détecte uniquement les cancers de taille importante (possible envahissement extraprostatique) ;
 - la probabilité que le toucher rectal soit anormal chez un homme atteint d'un cancer de la prostate est faible (sensibilité entre 33 % et 58 %) ;
 - un toucher rectal normal n'élimine pas un cancer.
- Le dosage du PSA sérique total présente des limites :
 - sa valeur seuil normale dépend de la méthode de dosage utilisée qui diffère selon les laboratoires et peut conduire à des erreurs d'interprétation médicale ;
 - le taux de PSA sérique total n'est pas spécifique du cancer de la prostate car son taux varie dans d'autres circonstances (augmenté avec l'âge, les pathologies prostatiques, l'exercice physique, des examens invasifs (biopsie, échographie endorectale), ou diminué lors de la prise d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase pour le traitement des troubles mictionnels liés à l'HBP) ;
 - son usage génère des biopsies prostatiques inutiles dans le but de confirmer le diagnostic mais 45 % à 70 % des biopsies faites après un PSA élevé (4 à 10 ng/ml) sont négatives ;
 - le test peut détecter des cancers indolents ou considérés cliniquement non significatifs pour lesquels aucun traitement ne serait mis en œuvre.
- Il présente un risque de surdiagnostic et surtraitement des cancers asymptomatiques et/ou diagnostiqués à un stade précoce ayant un risque évolutif faible ;
- L'analyse des essais internationaux de dépistage (essais *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO) et *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERPC)) en 2010 n'a apporté aucun élément scientifique nouveau sur le bénéfice de cet examen ;
- Pour les hommes asymptomatiques à haut risque, le cancer de la prostate n'évolue pas différemment de ceux à risque normal.

Il en est de même pour les agences et des institutions de santé étrangères qui ne recommandent pas le dépistage organisé. En revanche, un dépistage individuel doit être réalisé.

1.3.3.2 Dépistage individuel - Détection précoce

La détection ou diagnostic précoce du cancer de la prostate consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique considéré individuellement. Son évaluation se base sur la pratique médicale et les objectifs de santé propres à chaque patient, issue d'un colloque entre le médecin et le patient.

La détection précoce sera proposée aux hommes avec une espérance de vie supérieure à 10 ans, en tenant compte de l'âge chronologique, de l'état fonctionnel et des comorbidités. Elle s'adresse donc à des hommes âgés de 50 ans en l'absence de facteurs de risque ; 40-45 ans en cas d'antécédents familiaux ou d'origine ethnique africaine ou afro-caribéenne (17). Une

détection plus précoce peut être discutée, 10 ans avant le cas le plus jeune diagnostiqué dans la famille. Elle nécessite au préalable d'informer les patients de manière transparente sur les bénéfices et les risques potentiellement néfastes de la démarche. Elle repose sur le toucher rectal associé au dosage du PSA sérique total avec une fréquence de détection tous les 2 à 4 ans, à adapter au profil de risque du patient. La démarche doit être interrompue lorsque la survie du patient sera estimée inférieure à 10 ans, généralement au-delà de 70 ans (23).

1.3.3.2.1 Le toucher rectal

Le toucher rectal est un examen indolore qui consiste à palper la prostate avec le doigt à travers la paroi du rectum. Il a pour but de détecter une augmentation de volume de la glande, un éventuel durcissement ou la présence d'irrégularités à sa surface. Le toucher rectal ne peut révéler que des tumeurs palpables (24).

1.3.3.2.2 Le PSA

Le PSA est une glycoprotéine de bas poids moléculaire produite par les cellules prostatiques. Il a pour rôle de fluidifier le sperme et favoriser la mobilité des spermatozoïdes. Le PSA est caractéristique de l'épithélium prostatique (spécificité de 90 %), et non du cancer de la prostate uniquement (25). Sa production est liée au poids et à l'activité prostatique. C'est donc un marqueur des pathologies touchant la prostate telles que les prostatites, les HBP et le cancer.

Une partie du PSA est libérée dans la circulation sanguine à une concentration très faible de l'ordre du ng/ml. Le PSA sérique total est la somme de deux formes : une forme liée ou complexée, et une forme libre non liée aux protéines (30 % du PSA total). Sa concentration augmente progressivement avec l'âge : < 2,5 ng/ml avant 50 ans, < 3,5 ng/ml entre 50 et 60 ans, < 4,5 ng/ml entre 60 et 70 ans et < 6,5 ng/ml entre 70 et 80 ans. Le taux considéré comme normal est généralement inférieur à 4 ng/ml (25). Sa valeur est également augmentée dans certaines pathologies (cancer de la prostate, HBP, infection urinaire, prostatite aiguë, rétention aiguë d'urine), lors d'activités physiques et examens. Le prélèvement du PSA sérique est réalisé sur une prise de sang et son dosage peut se faire par plusieurs méthodes (radio-immunologie, chimioluminescence, immuno-enzymologie, immuno-enzymofluorescence) (6).

1.4 Diagnostic du cancer de la prostate

La démarche diagnostique repose sur un interrogatoire, un examen clinique par toucher rectal puis un dosage du PSA sérique total. Le diagnostic sera confirmé par la réalisation d'une biopsie prostatique.

1.4.1 Démarche diagnostique

1.4.1.1 L'interrogatoire

Un cancer de la prostate peut être suspecté en présence des signes cliniques suivants (6):

- Signes fonctionnels urinaires : de type irritatifs (pollakiurie diurne ou nocturne, impériosité) ou obstructifs (dysurie, vidange incomplète, rétention chronique ou aiguë d'urines) ;
- Signes fonctionnels génitaux : éjaculation douloureuse, difficulté d'érection, hémospémie ;
- Douleurs osseuses, au niveau des vertèbres lombaires, des hanches ou du dos ;
- Perte de poids ;
- Asthénie inexpliquée.

Un diagnostic différentiel doit être effectué devant l'apparition des signes cliniques urinaires et génitaux suspectant d'autres pathologies urinaires (HBP, prostatite, infection urinaire), une pathologie neurologique (accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, tumeur du système nerveux central, maladie de Parkinson), un cancer de la vessie, une sténose de l'urètre, la prise d'un traitement diurétique. Les douleurs osseuses devront faire rechercher un tassement vertébral, une hernie discale ou tout autre cancer induisant des métastases osseuses.

Le cancer de la prostate est le plus souvent asymptomatique, les symptômes apparaissent lorsque le cancer est à un stade évolué.

1.4.1.2 Le toucher rectal

Le toucher rectal a pour objectif de rechercher une augmentation de volume de la prostate, d'apprécier sa consistance et d'évaluer le tonus du sphincter anal. Il sera réalisé préalablement au dosage du PSA sérique total (17). Dans le cas d'un cancer de la prostate, la glande sera de forme irrégulière et de consistance ferme ou dure. Il peut concerner la glande en entier ou une partie (nodule). Dans les formes extraprostatiques, une lésion de la paroi rectale peut apparaître.

1.4.1.3 Le dosage du PSA sérique total

Bien que le dosage du PSA sérique total ne soit pas spécifique du cancer de la prostate, il est utilisé pour préciser les indications de biopsie prostatique. Une valeur seuil > 4 ng/ml est généralement considérée comme anormale bien que cette dernière doive être interprétée en considérant d'autres facteurs (âge, contexte clinique (présence de pathologies, examens ou actes invasifs récents), taille de la prostate et technique de dosage utilisée) (25).

1.4.1.4 La biopsie prostatique

La biopsie prostatique est un examen invasif dont le but est la confirmation diagnostic de cancer de la prostate. Elle sera indiquée chez les hommes symptomatiques si :

- le toucher rectal est anormal, quel que soit la valeur du PSA sérique total (normale ou > 4 ng/ml) ;
- le toucher rectal est normal et la valeur du PSA sérique total est > 4 ng/ml et augmente régulièrement au cours de contrôles successifs (6).

La réalisation des biopsies nécessite au préalable d'informer le patient sur l'objectif, les modalités de réalisation et les complications éventuelles de cet acte. Un interrogatoire ciblé visera à éliminer les facteurs de risque de complications infectieuses, hémorragiques et allergiques (17).

Selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) (26), la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) prostatique est conseillée en cas de forte suspicion de cancer, en amont des premières biopsies diagnostiques. Elle permet la réalisation de biopsies dites « ciblées » sur les zones de la tumeur et d'augmenter l'identification des cancers significatifs.

La prise d'une antibioprofylaxie par fluoroquinolones par voie orale est recommandée 1 à 2 heures avant la biopsie. L'examen est réalisé sous anesthésie locale ou générale guidé par une sonde échographie transrectale ou par voie transpérinéale en cas d'impossibilité d'accès au canal anal (27). Le schéma standard préconise douze prélèvements (6 pour chaque lobe) réalisés aux niveaux médiolobaire et latéral (à la base, au milieu et à l'apex) (17). Les complications pouvant survenir post-biopsie sont (% fréquence) une hémospemie (37 %), une majoration des symptômes du bas appareil urinaire (25 %), une hématurie (23 %), une infection urinaire (5 %), des rectorragies (3 %), des infections fébriles (3 %), une épидidymite (0,7 %), une rétention aiguë d'urine (0,2 %) (17). L'analyse anatomopathologique des tissus biopsiés précisera le nombre et le siège des biopsies positives, le type et le grade histologique (selon le score de Gleason) et la présence éventuelle d'une infiltration péri-nerveuse, d'une extension extra-capsulaire ou d'une invasion vasculaire.

1.4.1.5 Schéma décisionnel récapitulatif

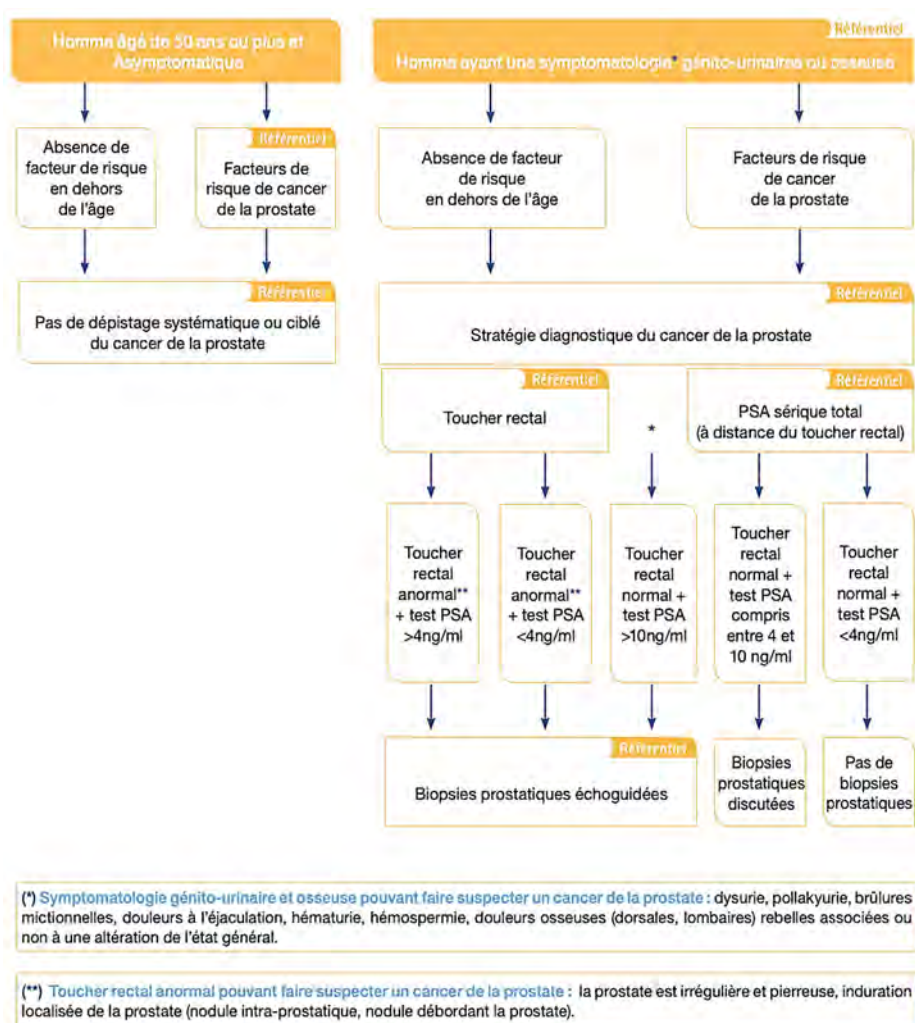


Figure 7 : Algorithme de stratégie de détection précoce du cancer de la prostate (28)

Dans les cas de biopsies négatives, le diagnostic de cancer de la prostate n'est pas exclu. La cinétique d'évolution du PSA sera surveillée et une seconde série de biopsies pourra être discutée.

1.4.2 Le bilan d'extension

Le bilan d'extension a pour objectif de préciser le degré d'avancement du cancer lorsque celui-ci est diagnostiqué par l'utilisation d'examen d'imagerie.

1.4.2.1 Les examens d'imagerie conventionnelle

1.4.2.1.1 L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique est l'examen de référence pour les formes localisées du cancer de la prostate. Elle doit être réalisée à distance des biopsies car les hématomes intra-prostatiques induits gênent l'interprétation.

L'IRM permet de mesurer le volume prostatique, identifier les zones suspectes, définir les « cibles » tumorales et visualiser l'extension locorégionale de la tumeur (atteinte extracapsulaire, atteinte des vésicules séminales ou présence d'adénopathies pelviennes) (17).

1.4.2.1.2 La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses. Pour réaliser cet examen, un produit radiopharmaceutique ou radiotracer, le plus souvent le technétium^{99m} (Tc-99m) est injecté dans la circulation sanguine.

Ce produit faiblement radioactif va se fixer sur le squelette avec une affinité plus marquée pour les cellules qui jouent un rôle dans la formation osseuse, en particulier les cellules constituant les métastases osseuses. L'appareil de scintigraphie va ensuite capter les rayonnements émis par le radiotracer. L'acquisition des images sur l'ordinateur permettra de visualiser l'activité des cellules osseuses sous la forme de points scintillants.

Une scintigraphie normale affichera une répartition homogène des points sur l'ensemble du squelette, en revanche, une scintigraphie anormale montrera des zones d'hyperfixations où le radiotracer s'est accumulé (29).

1.4.2.1.3 Le scanner thoraco-abdomino-pelvien ou tomодensitométrie

Le scanner sera utilisé pour détecter une maladie localement avancée, des métastases ganglionnaires ou osseuses et dans certains cas, des métastases viscérales.

Cette technique d'imagerie permet de visualiser les structures de l'organisme (os, graisse, muscles, eau, air, vaisseaux) par l'injection d'un produit de contraste iodé dans la circulation sanguine. Le produit opacifie les vaisseaux sanguins et imprègne les tissus afin de visualiser les lésions cancéreuses sur les images. L'appareil de scanner ressemble à un anneau dans lequel tourne un émetteur-récepteur de rayons X ionisants qui permet d'obtenir des images « en coupes » du corps humain. L'image obtenue résulte du passage des rayons X à travers le

corps, rayons plus ou moins atténués selon la densité et l'épaisseur des structures de l'organisme (les os apparaissent en blanc, les tissus mous en gris et l'air dans les poumons en noir). Les coupes sont assemblées sur ordinateur pour reconstituer des images en deux ou trois dimensions (30).

1.4.2.2 Imagerie de nouvelle génération : tomographie par émissions de positons

Dans les cas où l'imagerie conventionnelle est suspecte ou ambiguë, les imageries de nouvelles générations peuvent être proposées selon le stade d'avancement de la maladie, pour clarifier les résultats équivoques ou détecter d'autres sites de la maladie afin de guider ou modifier les décisions du traitement clinique (31).

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle quantitative et dynamique. Elle utilise des molécules radiomarquées (radiotracer) par un isotope émetteur de positons (rayonnement β^+) et une caméra TEP pour capter les rayonnements émis par le radiotracer. En pratique clinique, le ^{18}F Fluoro-déoxy-D-glucose (^{18}F FDG) est le plus souvent utilisé. Cet analogue du glucose, une fois administré dans l'organisme sera métabolisé et s'accumulera dans les cellules consommatrices de glucose. Sachant que les cellules cancéreuses présentent un métabolisme exacerbé du glucose, les foyers tumoraux seront plus facilement visibles sur les images obtenues en trois dimensions (32). D'autres traceurs radioactifs peuvent être utilisés, en particulier la choline couplée au fluor (^{18}F -choline) ou le PSMA couplé au gallium (^{68}Ga -PSMA). Le point limitant de cette technique est l'absence d'informations anatomiques sur la localisation précise des tumeurs. Ainsi, les caméras TEP sont généralement couplées au scanner (TEP-scanner) qui améliore les propriétés quantitatives du signal TEP et apporte des informations anatomiques (obtention d'images « en coupes » et en trois dimensions). L'imagerie TEP peut être également couplée à l'IRM (TEP – IRM) afin de compléter l'imagerie par une autre modalité d'imagerie fonctionnelle.

1.4.3 Stades des cancers de la prostate

Le stade décrit l'étendue de la progression du cancer dans l'organisme en fonction de sa situation anatomique, sa taille et l'avancée de sa propagation. Le stade du cancer détermine sa gravité, prévoit l'évolution de la maladie et permet de mettre en place une prise en charge thérapeutique la plus adaptée (33).

1.4.3.1 La classification TNM

La classification TNM a été conçue par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) pour évaluer le stade clinique des cancers solides en fonction de trois paramètres (34) :

- La localisation de la tumeur primaire (T)
- L'extension régionale de la tumeur, avec l'atteinte ganglionnaire (N)
- L'extension à distance de la tumeur, avec la présence de métastases (M)

Le stade clinique est établi avant tout traitement et se base sur les résultats de l'ensemble des tests diagnostiques (toucher rectal, examens de laboratoires, biopsies et examens d'imagerie). Pour le cancer de la prostate, la classification TNM de 2016 est la suivante (17) :

T Tumeur primitive	Tx	Tumeur non évaluée
	T0	Tumeur primitive non retrouvée
	T1	Tumeur ni palpable au toucher rectal, ni visible en imagerie <ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur occupant < 5 % du tissu réséqué (avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5) • T1b : tumeur occupant > 5 % du tissu réséqué (avec un score ISUP ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5) • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
	T2	Tumeur limitée à la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans attendre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3	Extension au-delà de la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4	Extension à d'autres structures (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	Nx	Ganglions régionaux non évalués
	N0	Absence de métastases ganglionnaires régionales
	N1	Atteinte ganglionnaire régionale
M Métastases à distance	Mx	Métastases à distance non évaluées
	M0	Absence de métastases à distance
	M1	Métastases à distance <ul style="list-style-type: none"> • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse • M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

1.4.3.2 Stade du cancer

Le cancer de la prostate est classé en 4 stades en combinant les résultats de la classification clinique TNM, du score de Gleason et du taux de PSA sérique total (34).

- **Stade I** : Stade précoce du cancer d'évolution généralement lente. La tumeur est non palpable et concerne la moitié de la prostate au maximum. Le taux de PSA est faible et les cellules cancéreuses s'apparentent à des cellules saines.
- **Stade II** : Tumeur limitée à la prostate mais présente un risque de propagation. Le taux de PSA est moyen, voir faible.
 - **Stade IIA** : tumeur non palpable et concerne un seul lobe, voire moins. Les cellules cancéreuses sont bien différenciées. Ce stade inclut les tumeurs plus importantes tant qu'elles sont limitées à la prostate avec des cellules cancéreuses bien différenciées.
 - **Stade IIB** : tumeur bien que limitée à la prostate est palpable. Les cellules sont modérément différenciées.

- **Stade IIC** : tumeur bien que limitée à la prostate est palpable. Les cellules cancéreuses sont peu différenciées.
 - **Stade III** : Envahissement local de la tumeur, susceptible de se développer. Le taux de PSA est élevé.
 - **Stade IIIA** : propagation extra-capsulaire, possible atteinte des vésicules séminales.
 - **Stade IIIB** : développement à l'extérieur de la prostate avec envahissement des structures voisines (vessie ou rectum).
 - **Stade IIIC** : les cellules cancéreuses sont très peu différenciées.
 - **Stade IV** : Envahissement des tissus avoisinants.
 - **Stade IVA** : propagation aux ganglions lymphatiques régionaux.
 - **Stade IVB** : propagation aux ganglions lymphatiques distants, os ou autres organes.
- Les stades I et II correspondent à des cancers de formes localisées, le stade III un cancer localement avancé et le stade IV a un cancer métastatique.

1.5 Pronostic et évolution

1.5.1 Pronostic des formes localisées

1.5.1.1 La classification de D'Amico

Le pronostic des formes localisées est évalué par la classification internationale de D'Amico avant l'initiation d'un traitement afin de définir la stratégie thérapeutique. Elle distingue trois groupes en fonction du risque de rechute en se basant sur trois éléments (17) :

- L'extension tumorale, correspondant au T de la classification TNM
- Le score histopronostique de Gleason
- Le taux de PSA sérique

Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Tumeur T1c ou T2a	Tumeur T2b	Tumeur T2c
<u>et</u>	<u>et/ou</u>	<u>et/ou</u>
Gleason ≤ 6 ou ISUP 1	Gleason 7 ou ISUP 2 ou 3	Gleason > 7 ou ISUP > 3
<u>et</u>	<u>et/ou</u>	<u>et/ou</u>
PSA ≤ 10 ng/ml	PSA entre 10 et 20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml

Tableau 2 : Classification de D'Amico, issue des Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU (17)

1.5.1.2 Le score CAPRA

Le score *Cancer of the Prostate Risk Assessment* (CAPRA) prédit le risque de récurrence après traitement, de développement de métastases et de mortalité spécifique. Ce score allant de 0 à 10 est calculé à l'aide de points attribués à 5 paramètres : l'âge au diagnostic, la valeur du PSA au diagnostic, le score de Gleason, le stade clinique de la tumeur au toucher rectal et le pourcentage de biopsies positives (17).

<i>Paramètres</i>	<i>Niveau du paramètre</i>	<i>Nombre de point</i>
Age au diagnostic	< 50 ans	0
	≥ 50 ans	1
Taux de PSA (ng/ml)	≤ 6	0
	6,1 - 10	1
	10,1 - 20	2
	20,1 - 30	3
	> 30	4
Score de Gleason	Grade (1-3)+(1-3)	0
	Grade (1-3)+(4-5)	1
	Grade (4-5)+(1-5)	3
Stade clinique de la tumeur	T1 ou T2	0
	T3a	1
Pourcentage de biopsies positives	< 34 %	0
	> 34 %	1

Tableau 3 : Évaluation du risque de récurrence de cancer de la prostate par le score CAPRA (35)

Un score de CAPRA compris (35) :

- entre 0 et 2 correspond à un risque faible de récurrence
- entre 3 et 5 correspond à un risque intermédiaire de récurrence
- supérieur ou égal à 6 correspond à un risque élevé de récurrence.

1.5.2 Évolution vers des formes avancées et métastatiques

Bien que le cancer de la prostate soit d'évolution lente, une récurrence apparaît le plus souvent après le traitement initial.

L'élévation du taux de PSA sérique est habituellement le premier signe de rechute, sans signes cliniques ou radiologiques. On parle alors de récurrence biochimique, définit selon le traitement initialement reçu. Si traitement par la radiothérapie, on parle de rechute si le PSA augmente de plus de 2 ng/ml au-dessus de la valeur la plus basse observée au cours de la surveillance ; en cas de prostatectomie, on parle de rechute lorsque le PSA sérique est > 0,2 ng/ml (17).

Selon le risque de rechute, le cancer dit « localisé » dans le tissu prostatique peut évoluer et se propager dans l'organisme. Dans les formes localement avancées, le cancer s'est propagé en dehors de la prostate mais pas aux ganglions lymphatiques ou autres parties du corps. Quant aux formes métastatiques, le cancer a envahi les tissus voisins tel que les ganglions lymphatiques ou d'autres parties du corps (les os, les poumons ou le foie). Les facteurs pronostiques des formes métastatiques sont le site des métastases, le nombre de métastases osseuses et un taux de phosphatases alcalines augmenté (25).

Un cancer sera « hormono-sensible » s'il n'a pas encore été traité ou reste sensible à une thérapie par suppression androgénique. En revanche, il sera « hormono-résistant » ou « résistant à la castration » lorsqu'une progression de la maladie survient malgré un traitement par suppression androgénique et un taux de testostérone < 50 ng/dl, seuil où la castration est considérée efficace (36).

1.6 Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate

Plusieurs thérapies sont approuvées en France pour traiter le cancer de la prostate. La prise en charge thérapeutique dépendra du stade de la maladie et des facteurs de risque de rechute.

1.6.1 Abstention surveillance ou watchful waiting

Cette méthode consiste à surveiller le cancer et à ne proposer aux patients la prise d'un traitement à visée palliative qu'à partir du moment où il devient symptomatique ou métastatique. Elle s'adresse aux patients atteints d'un cancer initialement localisé avec une espérance de vie limitée due à la présence de comorbidités. Dans les cas de polyopathologies quel que soit le grade de la tumeur localisée, le risque de décès d'une autre cause est bien supérieur à celui du cancer de la prostate (17).

1.6.2 Surveillance active

La surveillance active (SA) est une option thérapeutique curative qui déplace la réalisation d'un traitement au « meilleur moment », tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. Cette prise en charge repose sur la notion que le risque de progression du cancer est suffisamment faible pour ne pas justifier d'exposer les patients à un surtraitement qui pourraient engendrer des effets indésirables.

Elle sera proposée aux patients avec une forme localisée, à faible risque de progression et avec une espérance de vie supérieure à 10 ans. Les patients seront considérés éligibles sur les critères suivants : cancer de la prostate clinique T1–T2, PSA total < 10 ng/ml, score ISUP 1 (Gleason 6 soit 3+3), 1 à 2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des tissus (37). La stratégie de surveillance inclut systématiquement un dosage du PSA tous les 3 à 6 mois avec un calcul du temps de doublement du PSA ; un toucher rectal tous les 6 à 12 mois ; la réalisation répétée d'une IRM et de biopsies ciblées avant l'inclusion afin de mieux sélectionner les patients à faible risque sans restreindre la population éligible (38), puis tous les 12 mois après initiation de la SA. L'aggravation de l'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif mais n'est pas synonyme d'arrêt de la surveillance. Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason soit un passage à un score ISUP ≥ 2 .

1.6.3 Prostatectomie totale

Cette opération chirurgicale consiste à l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales. La prostatectomie totale est le traitement de référence des patients présentant un cancer localisé de risque faible ou intermédiaire (T1c–T2b, score de Gleason 6–7 et PSA ≤ 20), avec une espérance de vie supérieure à 10 ans et après évaluation globale des comorbidités (37). Elle peut également être proposée aux patients atteints d'un cancer localisé à haut risque ou localement avancé, en association avec un curage ganglionnaire et la non-préservation des bandelettes vasculo-nerveuses, structures responsables de la fonction érectile. Elle peut être réalisée par une ouverture rétropubienne ou une laparoscopie. Les complications post-opératoires les plus fréquentes sont l'impuissance (quasi systématique dans les cas de non-conservation des bandelettes), l'incontinence à long terme et l'anéjaculation (17).

1.6.4 Radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement utilisant les rayonnements ionisants (rayons X ou photons) qui, lors de l'interaction avec la matière vivante, produisent des réactions physico-chimiques qui détruisent les cellules cancéreuses en fragmentant leur ADN (39). Il existe deux méthodes selon la localisation de la source d'irradiation : la curiethérapie (radiothérapie interne) et la radiothérapie externe.

1.6.4.1 La curiethérapie

Elle consiste à implanter des sources radioactives à l'intérieur de la prostate. Il existe deux techniques de curiethérapie : à bas débit de dose avec une implantation permanente de grains d'iode¹²⁵ et à haut débit de dose avec une implantation temporaire d'iridium¹⁹². Elle est proposée aux patients atteints de tumeurs localisées à faible risque de D'Amico (40). Elle est cependant contre-indiquée si le volume prostatique est supérieur à 50–60 ml ; s'il existe un lobe médian (apparition d'un troisième lobe à proximité de la vessie entre les deux lobes latéraux) ; un antécédent de résection de la prostate et des troubles mictionnels préexistants. Les effets indésirables sont essentiellement urinaires (pollakiurie, dysurie et rétention aiguë d'urine (rare)). Les effets tardifs peuvent être la persistance d'une dysurie, une rectite radique (< 5 %), des troubles de l'érection (moins fréquents qu'après chirurgie ou radiothérapie externe) (25).

1.6.4.2 La radiothérapie externe

La technique la plus utilisée est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Elle permet de concentrer les rayonnements ionisants sur le volume tumoral en utilisant des images en trois dimensions de la tumeur et des tissus avoisinants. Elle permet d'adapter la dose distribuée et limite l'exposition des tissus sains (41). Il existe également la radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie, qui est une technique de haute précision guidée par l'image. Elle utilise des microfaisceaux qui convergent au centre de la lésion afin de délivrer une forte dose sur de très petits volumes (41).

Dans le cadre d'une irradiation exclusive, la dose conventionnelle est de 65 à 70 Gy (40) délivrée selon un fractionnement de 1,8 à 2 Gy/séance à raison de 5 séances par semaine, sur une période de 7 à 8 semaines (25). La prostate, les vésicules séminales, et au cas par cas, les aires ganglionnaires pelviennes sont irradiées. Les toxicités peuvent être précoces (asthénie modérée, dysurie, pollakiurie et accélération du transit en cours d'irradiation) et régressent dans les trois semaines suivant la fin du traitement. Des symptômes plus tardifs peuvent apparaître plusieurs mois voire années après le traitement et sont définitifs : symptômes urinaires (dysurie chronique, cystite hémorragique), rectite et troubles de l'érection (25).

La radiothérapie externe est indiquée (42) :

- seule ou associée à une hormonothérapie (agoniste ou antagoniste LH-RH) d'une durée de 6 à 36 mois en fonction du risque de rechute ;
- à la suite d'une prostatectomie totale soit comme traitement adjuvant en prévention d'une rechute, soit comme traitement de rattrapage d'une récurrence biochimique ;
- comme irradiation palliative en présence de métastases osseuses symptomatiques.

La curiethérapie peut être associée à la radiothérapie externe en un complément de dose (« boost ») chez les patients à risque intermédiaire défavorable et à haut risque (40).

1.6.5 Suppression androgénique

La suppression androgénique (SAd), aussi appelée castration ou privation androgénique a pour objectif de diminuer les effets des androgènes par trois mécanismes :

- La suppression de leur sécrétion
- La suppression de leur synthèse
- L'inhibition du récepteur des androgènes.

Le développement de la prostate étant dépendant des androgènes, la suppression androgénique induit l'involution de la glande et une inhibition de l'action stimulante des androgènes (principalement la testostérone) sur les cellules cancéreuses. Elle peut donc être utilisée à tous les stades de progression du cancer (43). Elle est principalement indiquée en association avec la radiothérapie pour les cancers localement avancés et localisés à haut risque et en traitement chronique/de longue durée dans les cancers métastatiques ou avec extension ganglionnaire.

Quelle que soit la thérapie employée (chirurgicale ou médicamenteuse), il apparaît des effets indésirables communs, de survenue précoce (dans les 3 à 6 mois) lié à la suppression des androgènes : bouffées de chaleur, troubles de la libido et de l'érection, résistance à l'insuline (avec risque de diabète non-insulino dépendant), altération du profil lipidique, prise de poids, risque cardiovasculaire, sarcopénie, ostéoporose et risque de chute, fatigue (physique et psychique), syndromes anxieux et dépressif et altération cognitive (40).

1.6.5.1 Orchidectomie et pulpectomie

L'orchidectomie et la pulpectomie sont des méthodes de castration chirurgicale correspondant à l'ablation des testicules, le plus souvent bilatérale.

L'orchidectomie retire le testicule en entier, alors que la pulpectomie conserve la paroi externe des testicules. L'ablation entraîne une réduction de 90 à 95 % de la quantité de testostérone. Cette privation soudaine entraîne une diminution rapide de la tumeur ; la castration irréversible est effective dans les 12 heures. Les complications spécifiques à l'intervention (par ordre de fréquence) sont des ecchymoses, des douleurs, des hématomes et une infection locale. La castration chirurgicale est rarement pratiquée dans la prise en charge du cancer (40).

1.6.5.2 Les agonistes LH-RH

Les agonistes ou analogues LH-RH (ou GnRH) inhibent la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, la LH et FSH.

La sécrétion pulsatile de la LH-RH par les neurones hypothalamiques joue un rôle primordial dans le contrôle de l'activité de l'axe hypothalamo-gonadique. La prise continue de ces analogues va inhiber la sécrétion hypophysaire de LH et FSH par absence des pulsations physiologiques. Il en découle une perte de réponse aux niveaux gonadiques et un blocage de la production de testostérone testiculaire, cela après une phase initiale de stimulation. En effet, leur administration induit une hyperactivation des récepteurs de la GnRH localisés sur les cellules hypophysaires et donc, une élévation des gonadotrophines hypophysaires et de la

testostérone à l'origine de l'effet *flare-up*. Dans un second temps apparaît le phénomène de *down-régulation* des récepteurs, induisant l'inhibition de sécrétion de LH, FSH et testostérone. Il en résulte une atrophie de la prostate et des vésicules séminales (44). La castration est effective entre 2 et 4 semaines.

L'effet indésirable majeur, en plus des bouffées de chaleur et de la diminution de la libido est l'effet *flare-up*. Le pic temporaire de testostérone pendant les 2-3 premières semaines de traitement peut aggraver les lésions tumorales, accentuer les symptômes urinaires ou les douleurs osseuses en cas de métastases osseuses. Pour lutter contre cet effet, la prise concomitante d'un inhibiteur du récepteur des androgènes est systématique quelques jours avant puis pendant les premières semaines de traitement.

Le point limitant des agonistes LH-RH est qu'ils n'agissent pas sur la production des androgènes surrénaliens jouant aussi un rôle dans le développement du cancer de la prostate. Afin de réaliser un blocage androgénique complet, un anti-androgène est administré en complément (44). Cette prise combinée doit être instaurée avant toute castration chirurgicale ou administration d'agonistes seuls.

Les molécules sur le marché sont des peptides de synthèse analogues de la GnRH naturelle : Goséreline (ZOLADEX®), Leuproréline (LEPTOPROL, ENANTONE LP, ELIGARD®) et Triptoréline (DECAPEPTYL, GONAPEPTYL®).

1.6.5.3 Les antagonistes LH-RH

Les antagonistes LH-RH (ou GnRH) se lient aux récepteurs de la GnRH présents sur les cellules hypophysaires et bloquent l'activation de la cascade de transduction du signal. Ils inhibent ainsi la production de LH et FSH et par conséquent, celles des stéroïdes sexuels par les gonades (45). L'effet est d'emblée inhibiteur et apparaît en quelques heures ; la castration est atteinte entre 48 et 72 heures. Ils n'induisent pas de pic initial de testostérone et donc pas d'effet *flare-up*. La co-prescription d'un anti-androgène n'est donc pas nécessaire.

La molécule sur le marché est le Dégarélix (FIRMAGON®), administré par injection sous cutanée. Les événements indésirables les plus fréquemment observés (> 1/10) sont les réactions au site d'injection et les conséquences des effets physiologiques de la suppression androgénique (46).

Tout comme les agonistes LH-RH, les antagonistes sont des alternatives pharmacologiques à la castration chirurgicale mais ces derniers n'inhibent pas la production extra-testiculaire d'androgènes. De ce fait, d'autres thérapies sont développées pour abaisser au maximum le taux d'androgènes sériques.

1.6.5.4 L'acétate d'abiratérone

L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA®) est un inhibiteur sélectif du cytochrome CYP17 (17 α -hydroxylase/17,20-lyase), enzyme clé de la biosynthèse des androgènes actifs (12).

Les effets indésirables observés (\geq 1/10) sont un hyper-minéralo-corticisme (hypertension artérielle, hypokaliémie, œdèmes des membres inférieurs), un risque de cytolyse hépatique et des affections cardiaques. Le ZYTIGA® (comprimés 250 mg ou 500 mg) est prescrit à la dose de 1000 mg par jour, en 1 seule prise à distance du repas. Il est indiqué en association avec la

prednisone ou prednisolone faiblement dosée (5 à 10 mg) dans le traitement du cancer de la prostate métastatique :

- hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec un traitement par suppression androgénique ;
- résistant à la castration chez les hommes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
- résistant à la castration chez les hommes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel (47).

1.6.5.5 Les anti-androgènes

Les anti-androgènes sont des inhibiteurs du récepteur aux androgènes (RA). En se liant directement au récepteur, ils empêchent la translocation dans le noyau, bloquent la signalisation dirigée par ce dernier et inhibent ainsi l'effet des androgènes testiculaires et surrénaliens (et pas uniquement leur production) sur les organes cibles, dont la prostate. En outre, ils inhibent la stimulation androgénique entraînant la régression des tumeurs prostatiques.

Les anti-androgènes de 1^{ière} génération bloquent directement le RA et inhibent sa translocation dans le noyau, alors que les anti-androgènes de nouvelle génération peuvent présenter un mécanisme d'action différent ou additionnel. Ces derniers ont montré un bénéfice significatif sur la survie globale, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie, avec une bonne tolérance clinique et biologique (40). Ils sont administrés par voie orale (comprimés ou capsules).

1.6.5.5.1 Les anti-androgènes de première génération

1.6.5.5.1.1 Acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) est un dérivé de synthèse de la progestérone. En complément de l'inhibition de l'action des androgènes sur les tissus cibles, il exerce un effet inhibiteur central (effet anti-gonadotrope) entraînant une réduction de la testostéronémie. Il a une indication restreinte en tant que traitement palliatif du cancer de la prostate pour la gestion des bouffées de chaleur invalidantes liées au traitement hormonal (48).

1.6.5.5.1.2 Les anti-androgènes non stéroïdiens

Il existe trois molécules sur le marché : le bicalutamide (CASODEX®), le nilutamide (ANANDRON®) et le flutamide (FLUTAMIDE®). Ces agents sont spécifiques du RA et sont donc dépourvus de toute autre activité endocrinienne.

Ils sont indiqués dans la prise en charge du cancer de la prostate au stade métastatique, en association à une castration médicale ou chirurgicale. Les effets indésirables les plus fréquents sont des bouffées de chaleur, une gynécomastie et sensibilité mammaire, une baisse de la libido, une impuissance, des troubles digestifs (diarrhée, nausées et vomissements, constipation). Le bicalutamide peut causer des anémies, sensations vertigineuses, éruption cutanée, hématurie et asthénie (49). On note des troubles visuels et hépatiques pour le nilutamide (50).

1.6.5.5.2 Les anti-androgènes de nouvelle génération

L'enzalutamide (XTANDI®), l'apalutamide (ERLEADA®) et le darolutamide (NUBEQA®) sont des inhibiteurs puissants de la voie de signalisation du RA, avec une affinité pour le récepteur supérieure à celle des anti-androgènes de 1^{ère} génération. Ils inhibent de façon compétitive la liaison des androgènes au récepteur, leur translocation dans le noyau, et de plus, leur interaction avec l'ADN (40).

L'enzalutamide est indiqué dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) chez les hommes (51) :

- asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
- dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

Les effets indésirables notables sont une asthénie, un risque de crise convulsive et de troubles cognitifs dû au passage de la barrière hémato-encéphalique. Il est prescrit à la dose de 160 mg une fois/jour.

L'apalutamide est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate (52) :

- non métastatique résistant à la castration avec un risque élevé de développer une maladie métastatique ;
- métastatique hormono-sensible en association avec un traitement par suppression androgénique.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une asthénie, une éruption cutanée, une hypertension, des bouffées de chaleur et un risque de crise convulsive. Il est prescrit à la dose de 240 mg une fois/jour.

Le darolutamide est uniquement indiqué dans le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. L'effet indésirable le plus fréquemment observé est une asthénie (15,8 %), en revanche, il n'y a pas de risque de crise convulsive. La dose recommandée est de 600 mg deux fois/jour (53).

1.6.6 Chimiothérapie

Deux molécules de la famille des taxanes sont utilisées : le docétaxel (TAXOTERE®) et le cabazitaxel (JEVTANA®). Elles agissent sur le fuseau mitotique par inhibition de la dépolymérisation des microtubules en tubuline conduisant à leur stabilisation. Cela inhibe le phénomène de la mitose et provoque l'apoptose des cellules.

Le docétaxel est prescrit en perfusion de 75 mg/m² tous les 21 jours, pendant 6 cycles dans le traitement du cancer de la prostate métastatique (54) :

- hormono-sensible en association à un traitement anti-androgénique
- hormono-résistant en association à la prednisone/prednisolone.

Les effets indésirables principaux sont la survenue de neutropénie (risque de neutropénie fébrile), alopecie, neuropathie périphérique, diarrhée, nausées et toxicité unguéale.

Le cabazitaxel est lui administré en perfusion de 20–25 mg/m² tous les 21 jours, et est indiqué uniquement chez les patients prétraités par le docétaxel, en association à la prednisone/prednisolone dans le traitement du CPRCm. Les effets indésirables les plus fréquents sont une anémie, des leucopénies, neutropénies (risque de neutropénie fébrile), thrombopénies, diarrhées, nausées et une asthénie (55).

1.6.7 Les traitements ciblant les métastases osseuses

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes et de survenue rapide après le diagnostic d'un cancer de la prostate métastatique (1 patient sur 2 présente des métastases osseuses dans les 24 mois post-diagnostic (40)) à l'origine de douleurs osseuses et de risque de fracture. La présence des cellules tumorales au sein de la moelle osseuse entraîne des remaniements de la résorption osseuse (par les ostéoclastes) et de la formation osseuse (par les ostéoblastes). Les lésions osseuses sont le plus souvent condensantes, c'est-à-dire en faveur d'une surproduction de l'os (56).

1.6.7.1 Les biphosphonates

Ce sont des inhibiteurs de la résorption osseuse : ils inhibent l'activité de l'enzyme clé Osteoclast farnesyl pyrophosphate synthase de la voie du mévalonate, entraînant une inactivation des ostéoclastes.

L'acide zolédronique ou zolédronate (ZOMETA®) a montré son efficacité dans la prévention des complications métastatiques osseuses dans le CPRCm. La tolérance est habituellement bonne hormis un risque d'ostéonécrose de la mâchoire (complication grave mais rare), d'une toxicité rénale (nécrose tubulaire aiguë) et d'une hypocalcémie. Il est prescrit à la dose de 4 mg en injection intraveineuse lente toutes les 4 semaines, associée à une supplémentation orale vitamino-calcique (57).

1.6.7.2 Anticorps anti-RANKL

Le dénosumab (XGEVA®) est un anticorps anti-RANKL (*Receptor Activator of NF- κ B Ligand*).

RANKL est une protéine transmembranaire ou soluble de la superfamille du TNF (*Tumor Necrosis Factor*) essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Elle se fixe sur le récepteur membranaire RANK exprimé par les ostéoclastes, et active ainsi la résorption osseuse. La voie de signalisation utilisant RANK/RANKL est un médiateur majeur de la destruction osseuse dans les atteintes osseuses métastatiques (56).

Le dénosumab est indiqué en prévention des événements osseux uniquement chez les patients atteints d'un CPRCm osseux (58). Ce traitement a montré sa supériorité par rapport à l'acide zolédronique en termes de retard de l'apparition du premier événement osseux et des suivants. Il existe un risque d'ostéonécrose de la mâchoire (comparable à celui de l'acide zolédronique) et d'hypocalcémie. En revanche, il ne présente pas de toxicité rénale. La posologie recommandée est de 120 mg, administrée une fois toutes les 4 semaines par injection sous-cutanée. Une supplémentation quotidienne orale vitamino-calcique est requise (59).

1.6.7.3 Le chlorure de radium²²³

Le chlorure de radium²²³ (XOFIGO®) est un analogue du calcium et possède donc un tropisme pour le tissu osseux. C'est un médicament radiopharmaceutique émetteur alpha, induisant des liaisons importantes et ciblées sur l'ADN des cellules métastatiques osseuses du

fait de son énergie élevée et son parcours très court dans la matière. Cette action explique sa bonne tolérance avec un faible impact sur les cellules hématopoïétiques environnantes (60). Il est indiqué en monothérapie ou en association avec un analogue LH-RH dans le traitement du CPRCm, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique (autres que les analogues LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques disponibles. Il est injecté par voie intraveineuse lente toutes les 4 semaines jusqu'à un maximum de 6 injections. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements), une thrombopénie et des fractures osseuses (61).

1.6.8 Immunothérapie : Sipuleucel-T

Le Sipuleucel-T (PROVENGE®) est le premier vaccin à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cancer de la prostate par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis. Cette thérapie cellulaire autologue consiste à la perfusion de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) activées *in vitro* par une protéine de fusion PA2024, qui vont stimuler les lymphocytes T pour les diriger contre les cellules tumorales. Le principe repose sur 3 étapes (62) :

1. Les CPA du patient sont prélevées par leucaphérèse, technique permettant l'extraction de globules blancs spécifiques dans un prélèvement sanguin.
2. Ces cellules sont ensuite activées par la protéine PA2024, protéine résultant de la fusion des phosphatases acides prostatiques (PAP) et d'un facteur de croissance de la lignée granulocytaire et monocyttaire (GM-CSF).
3. Les CPA actives présentant à leurs surfaces les PAP-GM-CSF sont réinjectées au patient. Elles stimuleront les lymphocytes T qui vont attaquer les cellules tumorales exprimant pour 95 % d'entre elles les phosphatases acides prostatiques.

L'ensemble d'un cycle dure 3 à 4 jours. Les complications les plus fréquentes (> 15 %), tous grades confondus par ordre décroissant sont des frissons, fatigue, lombalgies, hyperthermie, nausées, arthralgies, vomissements et céphalées.

Il est indiqué dans le traitement du CPRCm (non viscéral) asymptomatique, pour lequel la chimiothérapie n'est pas encore indiquée. Il est administré par perfusion intraveineuse selon trois cycles espacés de 15 jours. Le point négatif est le coût total de la thérapie s'élevant à 70 000 euros. Malgré une amélioration du gain de survie dans les essais randomisés, ce traitement n'est pas autorisé en Europe (40).

1.6.9 Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lutétium-PSMA-617

L'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA) est surexprimé sur les cellules prostatiques à un stade avancé.

Pour cette technique, une imagerie TEP est utilisée au préalable avec un ligand du PSMA marqué au ⁶⁸Gallium pour identifier et quantifier l'expression du PSMA à la surface des cellules cancéreuses (usage diagnostique). Ensuite, la radiothérapie interne vectorisée utilise un ligand au PSMA membranaire (PSMA-618) marqué par un isotope radioactif, le ¹⁷⁷Lutétium qui délivre de haute dose de radiation (usage thérapeutique). Cette utilisation combinée de deux ligands au PSMA constitue une approche théranostique (63).

Ce produit radiopharmaceutique présente une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte depuis juin 2021 en France, en 3^{ème} ligne en tant qu'alternative thérapeutique dans le traitement des atteints d'un CPRCm progressif, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie de seconde génération (64).

2 LES INHIBITEURS DES POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASES

2.1 Les altérations et mécanismes de réparation de l'ADN

2.1.1 Rappels sur l'ADN

2.1.1.1 Définition

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est une macromolécule présente dans le noyau de toutes les cellules de l'organisme. L'ADN est le support de l'information génétique permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants.

L'ADN est constitué de deux brins complémentaires et antiparallèles enroulés en double hélice. Chaque brin correspond à l'enchaînement d'une unité de base appelée nucléotide. Un nucléotide est constitué d'une base azotée [bases puriques : adénine (A), guanine (G) ; bases pyrimidiques : cytosine (C), thymine (T)] ; d'un sucre (désoxyribose) ; et d'un groupement phosphate. La succession de séquences nucléotidiques forme les gènes et code pour la synthèse des acides aminés qui constituent les protéines.

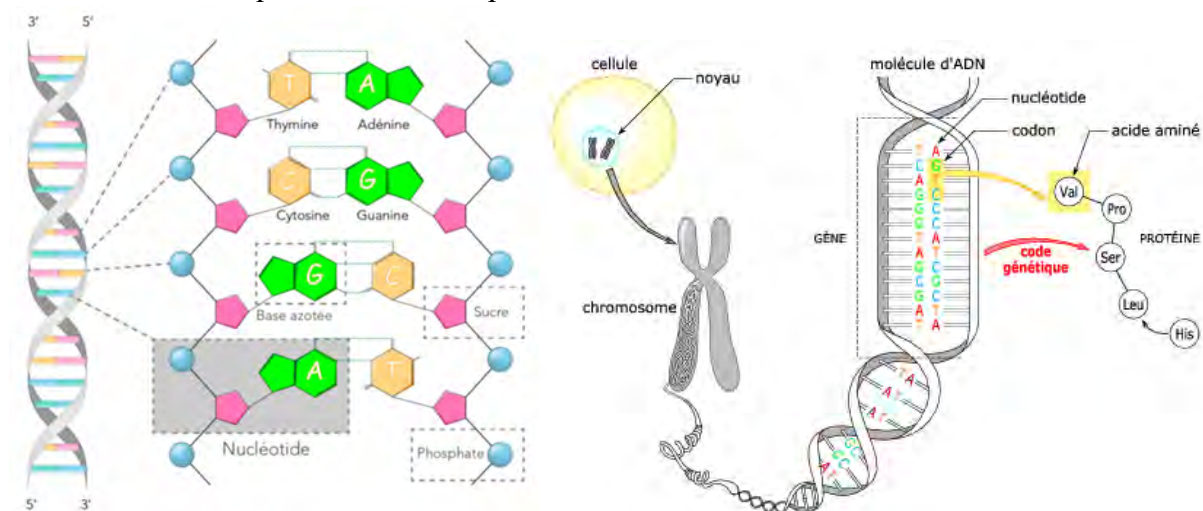


Figure 8 : Structure et représentation de l'ADN (65) (66)

Un gène est un segment d'ADN spécifique localisé sur un chromosome et correspond à une information génétique particulière. Une cellule contient 23 paires de chromosomes (soit 46 chromosomes). Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un d'origine maternelle. Un même gène sera donc présent en deux copies différentes que l'on appelle allèle (67).

2.1.1.2 Synthèse

L'ADN est synthétisé pendant la réplication, processus au cours duquel la molécule d'ADN double brin est copiée en deux molécules d'ADN identiques. Elle fait intervenir plusieurs enzymes dont les ADN polymérases qui synthétisent l'ADN dans le sens 5' vers 3'.

On distingue l'ADN polymérase δ qui ajoute au brin en cours de synthèse les nucléotides complémentaires au brin matrice. L'ADN polymérase ϵ intervient dans la réplication de l'ADN au niveau des télomères qui ne peuvent être synthétisés par l'ADN polymérase δ . Ces deux polymérases possèdent une activité exonucléasique 3' vers 5' intervenant dans la correction des erreurs et les processus de réparation (68). L'ADN ligase synthétise la liaison covalente (liaison phosphodiester) qui unit deux nucléotides consécutifs d'un brin d'ADN (entre le désoxyribose d'un nucléotide et le groupe phosphate d'un autre). Les bases azotées complémentaires (adénine-thymine (A-T) et guanine-cytosine (G-C)) sont reliées entre elles par des liaisons hydrogène.

2.1.1.3 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire chez les cellules eucaryotes se compose de quatre phases : G1, S, G2 et M. La phase G1 correspond à la croissance de la cellule et la préparation de la réplication ; la phase S est la synthèse de l'ADN (réplication) ; en phase G2, la cellule continue de croître et produire des protéines ; la phase M (mitose) correspond à la division de la cellule mère en deux cellules filles génétiquement identiques (69).

A chaque phase du cycle cellulaire, des points de contrôle (*checkpoints*) permettent de détecter les éventuels dommages de l'ADN. Après la mitose, les cellules filles peuvent soit entrer en phase G1 pour effectuer un nouveau cycle de division, soit en G0, phase de quiescence.

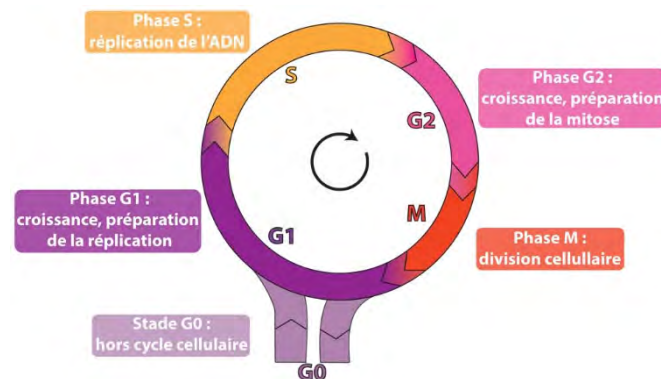


Figure 9 : Les quatre phases du cycle cellulaire et la phase G0 (69)

2.1.2 Les altérations de l'ADN

2.1.2.1 Les causes

Le génome d'une cellule est soumis à des stress d'origine endogène ou exogène pouvant induire jusqu'à 100 000 lésions par jour (70).

L'ADN peut être endommagé par le métabolisme cellulaire normal produisant des espèces réactives de l'oxygène ou ROS (*Reactive Oxygene Species*) qui oxydent les bases et induisent des cassures, et également par les erreurs commises par les polymérases au cours de la réplication. Des facteurs liés à l'environnement altèrent l'ADN comme les rayons ultraviolets (UV), les radiations ionisantes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les agents alkylants et les agents antitumoraux (71). Les lésions générées sont de natures très diverses.

2.1.2.2 Les différents types de lésions

2.1.2.2.1 Les modifications de bases

Plusieurs types de lésions peuvent survenir sur les bases azotées de l'ADN comme une (72) :

- substitution : une base d'un type remplace une base d'un autre type (un A est remplacé par un G)
- insertion : ajout d'une (ou plusieurs) base(s) à la séquence initiale
- délétion : suppression d'une (ou plusieurs) base(s), créant un site dit abasique
- modification chimique : oxydation, méthylation, hydroxylation, désamination
- mésappariement (*mismatch*) : erreur non corrigée par l'ADN polymérase lors de la réplication induisant des paires de bases non complémentaires.
- adduits chimiques : fixation d'une molécule (hydrocarbures aromatiques polycycliques, agents anticancéreux alkylants et dérivés du platines) à un site de l'ADN par liaison covalente.

2.1.2.2.2 Les cassures simple et double brin

Ce sont des ruptures du squelette sucre-phosphate se produisant soit sur un brin de l'ADN (cassure simple brin), soit sur les deux (cassure double brin). Les cassures double brin sont les plus préjudiciables car elles menacent la stabilité génomique en interrompant la continuité physique des chromosomes (73).

2.1.2.2.3 Les liaisons intra et inter-brins

Ces lésions forment une liaison covalente entre deux bases nucléotidiques présentes sur le même brin d'ADN (liaison intra-brin) ou sur les brins opposés (liaison inter-brin). Les dimères de pyrimidine sont des lésions intra-brins provoquées par les rayons UV entre les bases thymine et cytosine.

2.1.3 Les mécanismes de réparation de l'ADN

Les systèmes de réparation de l'ADN sont complexes, multiples et spécifiques au type de lésion.

Dans les cellules en division, l'activation des *checkpoints* du cycle cellulaire stoppent la cellule en prolifération pour permettre la réparation des lésions. Si les dommages sont trop importants ou ne peuvent être réparés, le cycle cellulaire est bloqué de façon permanente, entraînant un état de sénescence ou l'induction de l'apoptose.

Dans les cellules au repos ou différenciées, la réparation des dommages de l'ADN est initiée. Si les dommages ne sont pas corrigés, ils peuvent entraîner des mutations et une instabilité génomique conduisant à l'oncogénèse (74).

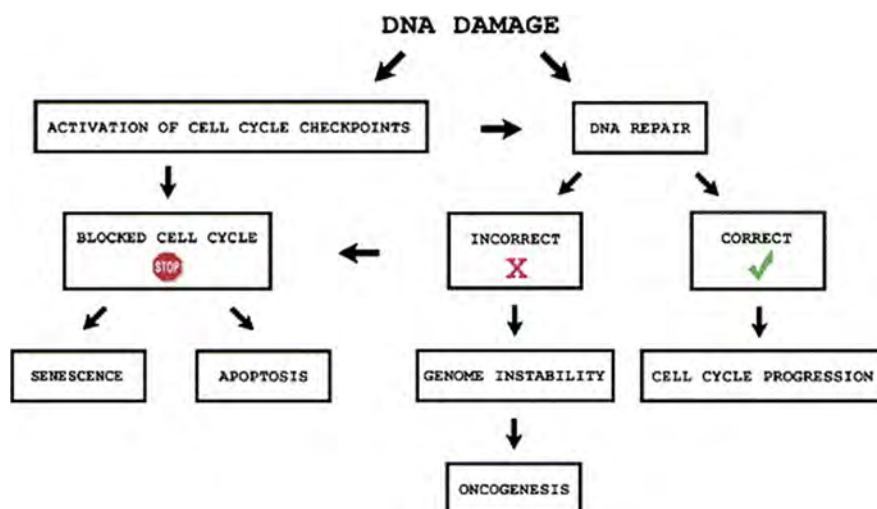


Figure 10 : Réponse cellulaire aux dommages de l'ADN (74)

2.1.3.1 Les mécanismes de réparation simple brin

2.1.3.1.1 Réparation par excision de base

Les dommages au niveau d'une base et les cassures simple brin sont induits par les ROS, les radiations ionisantes, les rayons UV (par la génération indirecte de ROS) ou les agents anticancéreux.

La voie de réparation par excision de base ou *Base Excision Repair* (BER) consiste en l'élimination de la base endommagée par l'ADN glycosylase, produisant un site abasique. Le brin est ensuite clivé par l'AP endonucléase (APE) et forme une cassure simple brin. Les deux extrémités sont reconnues et rognées par la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) et la polynucléotide kinase (PNK). Selon la longueur du fragment à réparer, les nucléotides manquants seront synthétisés soit par la voie *short-patch*, qui fait intervenir l'ADN polymérase- β puis le complexe ADN ligase III/XRCC1 (*x-ray cross complementing protein 1*) pour restaurer la continuité de l'ADN ; soit la voie *long-patch* qui utilise d'autres facteurs de réparation de l'ADN (73).

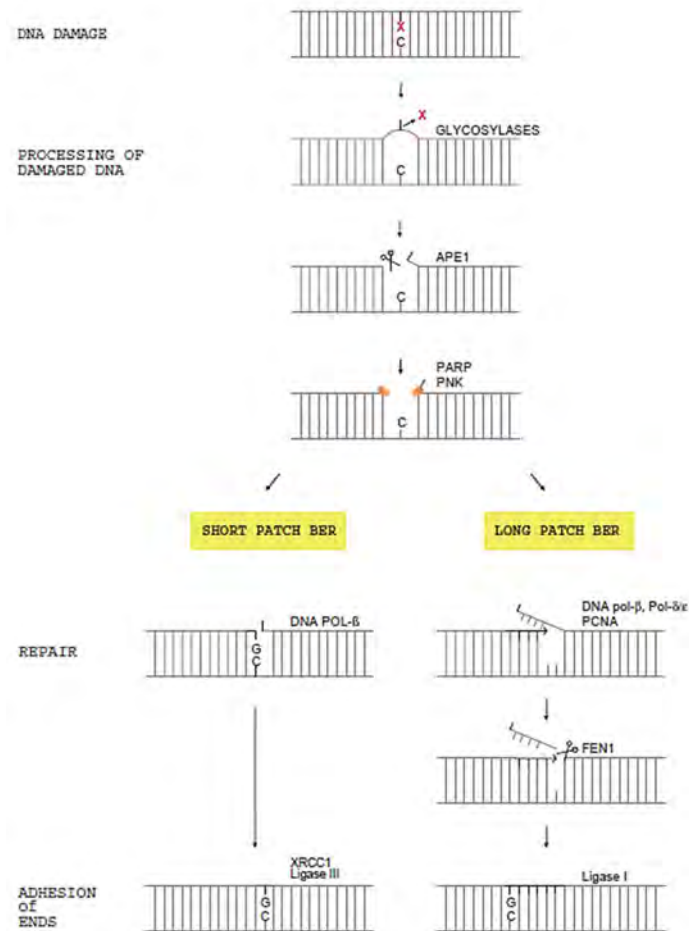


Figure 11 : Schéma de la voie de réparation par excision de bases (BER) (74)

2.1.3.1.2 Réparation par excision de nucléotides

La voie de réparation par excision de nucléotides ou *Nucleotide Excision Repair* (NER) est le système de réparation le plus important pour éliminer les adduits et lésions inter- et intra brins causés par les ROS, les rayons UV ou les agents anticancéreux.

Le mécanisme NER est activé par la reconnaissance de la lésion par la protéine XPC lors du scan régulier du génome ou par l'ARN polymérase lors de la transcription. Le fragment nucléotidique endommagé est éliminé par la protéine XPF-ERCC1 et le brin synthétisé par les polymérases et les facteurs de réplication associés (74).

2.1.3.1.3 Réparation des mésappariements

Ce mécanisme de réparation des mésappariements de bases ou *mismatch repair* corrige les erreurs commises lors de la réplication par les polymérases δ et ϵ , erreurs non corrigées par leur activité exonucléase. La lésion est reconnue par les protéines MSH2/MSH6 qui recrutent MLH1 et PMS2 pour former un complexe tétramérique. Le segment endommagé est clivé par l'exonucléase EXO1 et le brin est synthétisé par l'ADN polymérase α (74).

2.1.3.2 Les mécanismes de réparation double brin

Les cassures double brin de l'ADN sont des dommages très génotoxiques qui peuvent induire la survenue rapide de fragmentations chromosomiques, translocations et délétions. Elles sont causées par les rayons ionisants, les ROS, les agents anticancéreux et par des erreurs commises ou cassures simple brin non réparées lors la réplication.

Pour faire face à ces lésions, il existe deux voies de réparation distinctes :

- la recombinaison homologue (*Homologous Recombination, HR*)
- la recombinaison par jonction d'extrémités non homologues (*Non-Homologous End-Joining, NHEJ*) ou recombinaison non-homologue.

Le choix de ces voies dépend de l'état des brins d'ADN et de la phase du cycle au cours de laquelle apparaît la cassure.

2.1.3.2.1 Recombinaison homologue

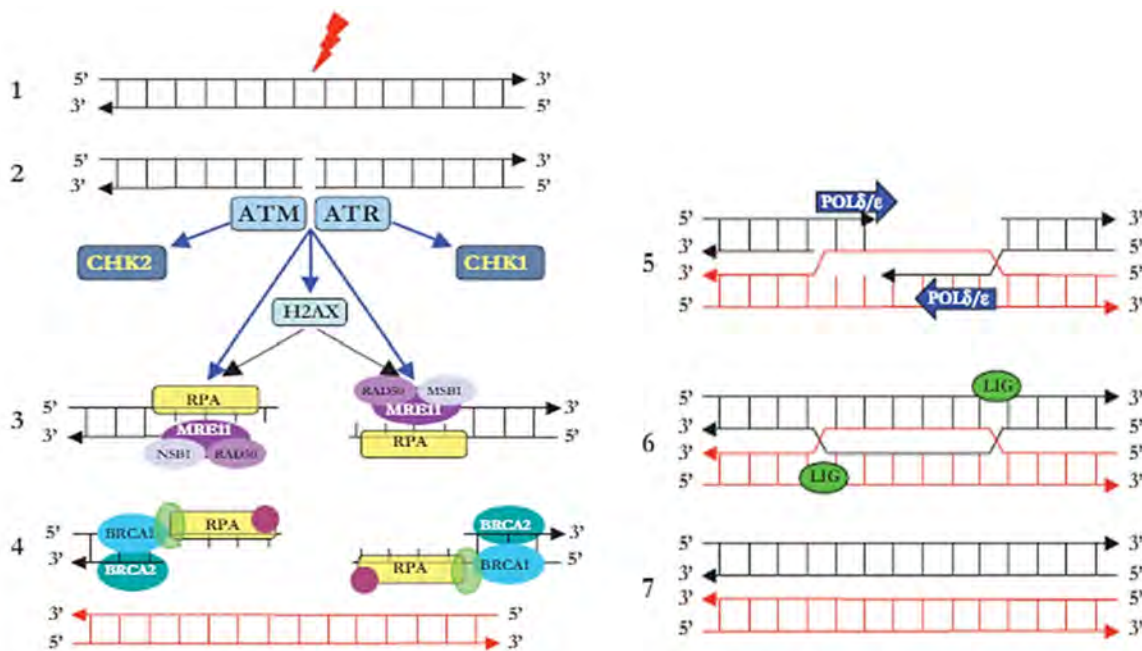


Figure 12 : Schéma de la réparation par recombinaison homologue (75)

Ce mécanisme est initié par la reconnaissance des lésions par les kinases ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) et ATR (*ataxia telangiectasia and Rad-3 related*). Ces molécules vont ensuite activer de nombreuses protéines effectrices (76) :

- le complexe protéique MRN [MRE11, RAD50 et NBS1] qui reconnaît les cassures double brin et coupe les extrémités 3' de l'ADN par son activité 3' exonucléasique ;
- les *checkpoints* 1 et 2 (CHK1 et CHK2) et le facteur de transcription p53 qui contrôlent la progression dans le cycle cellulaire ;
- l'histone H2AX impliquée dans le remodelage de la chromatine après endommagement de l'ADN ;
- les protéines PALB2 (*Partner and localizer of BRCA2*), BRCA1 et 2 (*Breast cancer protein 1 et 2*) et RAD51. BRCA1 recrute PALB2 sur l'ADN lésé, lequel recrute à son

tour BRCA2 et RAD51. Ce complexe multiprotéique stabilise la fourche de réplication et permet l'initiation de la synthèse d'ADN (77).

Cette voie, bien que complexe, minimise le nombre d'erreurs et assure une réparation fidèle de l'ADN. Elle nécessite comme modèle de réplication la chromatide sœur et ne peut donc qu'avoir lieu dans les cellules en division (phase S ou G2). Les cellules en phase G0 et G1 devront compter sur la recombinaison non-homologue (74).

2.1.3.2.2 Recombinaison par jonction d'extrémités non homologues

Dans cette seconde voie de réparation, l'homologie du brin complémentaire n'est pas requise, il y a une simple réassociation des extrémités séparées par la cassure. Il existe une variante de jonction des extrémités par micro-homologie appelée *Alternative End Joining* (Alt-EJ) ou *Microhomology-Médiated End Joining* (MMEJ).

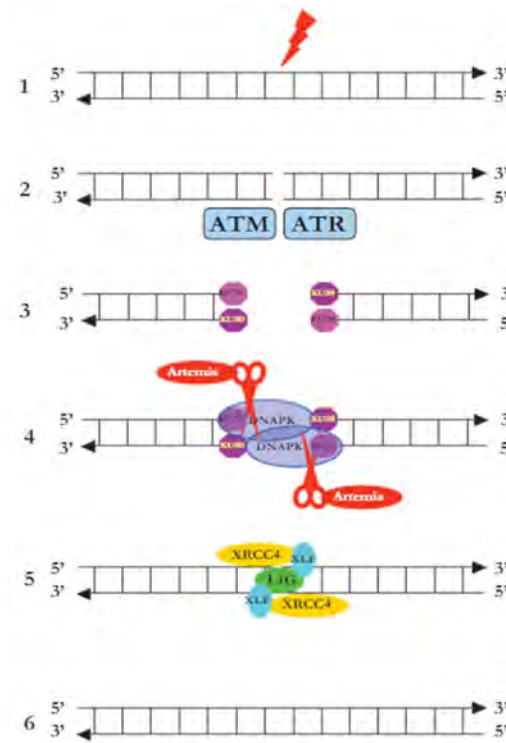


Figure 13 : Schéma de la réparation par recombinaison non-homologue (NHEJ) (75)

La lésion double brin fait d'abord intervenir les kinases ATM et ATR puis, les extrémités lésées sont reconnues par le complexe biprotéique KU70/KU80 (ou XRCC6/5), lequel est stabilisé par la PARP1 (76). Il s'en suit le recrutement de la kinase DNA-PKcs (*catalytic subunit of DNA-dependant protein kinase*) qui active la 3' exonucléase Artemis. Cette dernière prépare les extrémités coupées à la ligation avant que le complexe ADN ligase/XRCC4/XLF (*XRCC4-like factor*) raccorde les deux extrémités séparées (75).

Ce processus est moins fidèle que la HR car il introduit des erreurs lors de la réparation mais c'est le seul mécanisme de réparation des cassures double brin actif tout au long du cycle cellulaire et privilégié en phase G1 (74).





Domage de l'ADN	ROS Radiations ionisantes Agents alkylants	Rayons ultraviolets Hydrocarbures aromatiques polycycliques Cisplatine ROS	Erreur de réplication	Radiations ionisantes Agents alkylants ROS Cisplatine
Types de lésions	Base altérée Site abasique Cassure simple brin	Lésions intra-brins Adduits de l'ADN	Mésappariements de bases Insertions/Délétions	Lésions inter-brins Cassure double brins
				
Mécanisme de réparation	Réparation par excision de base (BER)	Réparation par excision de nucléotides (NER)	Réparation des mésappariements (Mismatch repair)	Recombinaison homologue (HR) Recombinaison par jonction d'extrémités non homologues (NHEJ)
Conséquences en absence de réparation	Mutations ponctuelles	Mutations ponctuelles	Mutations ponctuelles, Insertions/Délétions	Aneuploïdie Instabilité du génome

Tableau 4 : Récapitulatif des dommages de l'ADN et des mécanismes de réparation correspondants (74)

2.2 Les poly(ADP-ribose) polymérases

2.2.1 Définition

Les poly(ADP-ribose) polymérases (PARPs) sont une superfamille de protéines nucléaires qui jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du génome par la réparation de l'ADN. Elles sont activées lors de l'apparition de cassures simple et double brin dans l'ADN et leur abondance est liée à l'état prolifératif de la cellule (71).

Cette famille compte 17 membres caractérisés par une homologie de séquence dans leur domaine catalytique, classés selon la structure ou l'activité de ce domaine. Chez l'Homme, les principales enzymes sont les PARPs 1-5b : PARP1, PARP2, PARP3, PARP4 (vPARP), tankyrase1 (TNK1 ou PARP5a) et tankyrase2 (TNK2 ou PARP5b). La PARP1 représente plus de 90 % de l'activité cellulaire de cette famille (78).

2.2.2 Structure

Les PARPs sont des protéines basiques de 113 kDa très conservées au cours de l'évolution. Leur structure comporte quatre domaines avec chacun une fonction propre :

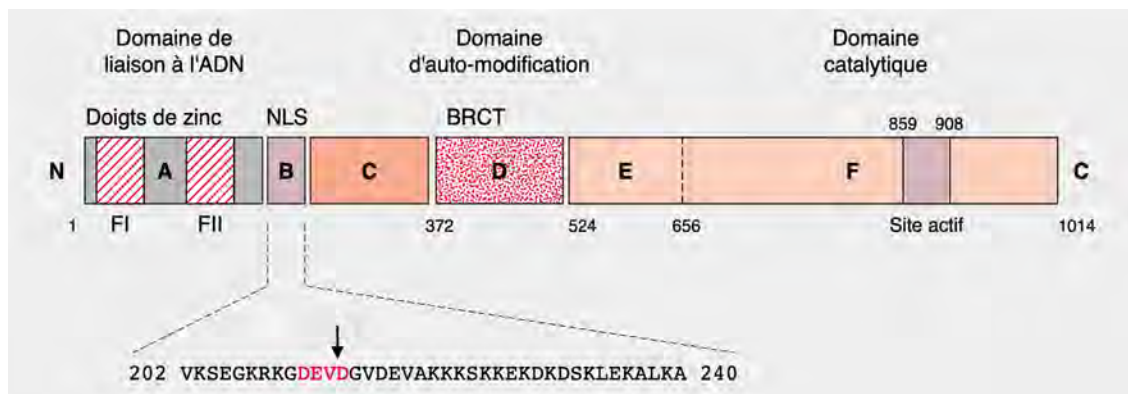


Figure 14 : Structure moléculaire de la poly(ADP-ribose) polymérase (71)

1. le domaine amino-terminal de **liaison à l'ADN** (domaine A), comprenant deux motifs en doigts de zinc (FI, FII) qui détecte les interruptions simple brin de l'ADN.
2. le domaine de **signal de localisation nucléaire** (*Nuclear Localization Signal*, NLS) (domaine B) qui permet l'adressage des protéines nucléaires (initialement synthétisées dans le cytoplasme) dans le noyau (79). Le NLS est constitué d'une courte séquence d'acides aminés (202-240) et contient une séquence consensus DXXD correspondant au site de clivage de la PARP par la caspase-3.
3. le domaine **d'auto-modification** (domaine D) contient les sites d'autopoly(ADP-ribosylation) permettant une régulation négative de l'activité de la PARP par auto-modification. Ce domaine contient également un motif BRCT (*Breast cancer susceptibility protein BRCA1, C-Terminal*), motif de signalisation retrouvé dans plusieurs enzymes et facteurs impliqués dans la réparation des dommages de l'ADN. Il joue ici un rôle dans la régulation des interactions entre la PARP et ses partenaires.
4. le domaine carboxy-terminal (domaine F) qui renferme le **domaine catalytique ADP-ribosyl transférase** (ART) hautement conservé. Il permet la synthèse de polymères d'ADP-ribose, activité stimulée après la fixation de la PARP sur une cassure simple brin dans l'ADN (71).

2.2.3 Mécanisme d'action

Les PARPs préservent l'intégrité génomique grâce au mécanisme de la poly(ADP-ribosylation) ou PARylation qui est une modification post-traductionnelle des protéines nucléaires activée immédiatement en réponse à la survenue de lésions dans l'ADN (71). Elle consiste en l'ajout de résidus ADP-ribose sur une protéine acceptatrice ou des résidus amino-acides.

Pour fonctionner, les PARPs ont besoin d'un cofacteur, le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺). Il se fixe dans le domaine catalytique ART et sera clivé en nicotinamide et ADP-ribose. Les résidus ADP-ribose ainsi formés s'additionnent pour créer un polymère d'ADP-ribose (80). La PARylation est essentiellement réalisée par les PARPs 1, 2 et 3, dont PARP1 est le membre fondateur de la famille (73).

La réaction inverse est catalysée par la poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) avec son activité endo- et exo-glycosidase et l'ADP-ribose hydrolase (ARH) responsables de la libération des fragments d'ADP-ribose, poly(ADP-ribose) et du recyclage du NAD⁺ dans la cellule.

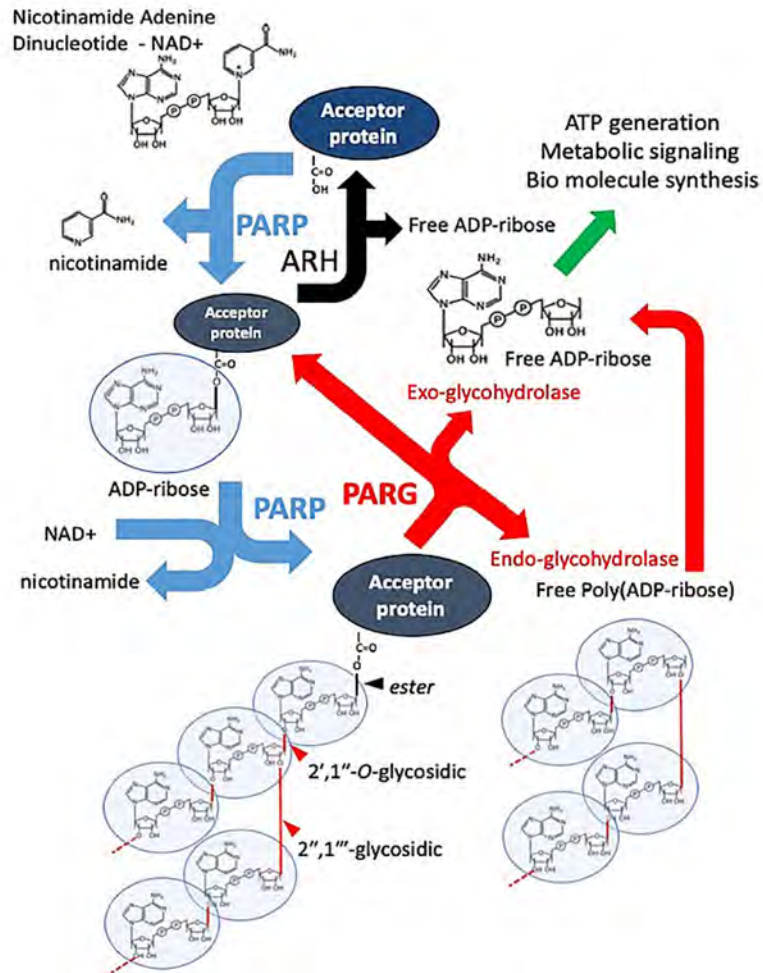


Figure 15 : Schéma général de la PARylation (80)

Les PARPs jouent le rôle de détecteur des dommages (via le motif doigt de zinc) et de recruteur des partenaires intervenant dans la réparation de l'ADN (via le motif BRCT).

Elles interviennent essentiellement dans la voie BER mais n'ont pas d'effet dans la voie NER qui, par ailleurs, ne les active pas (71).

La PARylation est également impliquée dans la recombinaison non homologue où PARP1 stabilise le complexe KU70/KU80 et stimule l'activité de la DNA-PKcs.

Dans la recombinaison homologue, les PARPs ne sont pas indispensables pour son bon fonctionnement mais elles facilitent le recrutement des protéines MRE11 et RAD51 et la réactivation des fourches de réplication bloquées pour faciliter la réparation.

Hormis la réponse aux dommages de l'ADN, la PARylation régule d'autres processus biologiques, notamment la transcription, la réorganisation de la chromatine, l'apoptose et la mitose (73).

Les PARPs représentent un facteur clé dans la médiation de la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN et sont impliquées dans la formation de tumeurs malignes présentant un dysfonctionnement des voies de réparation de l'ADN. L'inhibition de ces enzymes a donc suscité un intérêt thérapeutique dans le traitement des cancers.

2.3 Les inhibiteurs des PARPs

2.3.1 Mécanisme d'action et développement

En se basant sur le mécanisme d'action des PARPs qui utilisent le NAD⁺ cellulaire, des analogues structuraux avec un noyau nicotinamide ont été développés. Le Nicotinamide est le premier inhibiteur identifié en 1971. Le développement de molécules de structure similaire a été réalisé par la suite (78).

Les inhibiteurs des PARPs (PARPi) sont donc des inhibiteurs compétitifs du substrat NAD⁺ qui se fixent à sa place dans le domaine catalytique et empêche la PARP de réparer l'ADN par le mécanisme de la PARylation. Ils inhibent également la capacité de la PARP à se dissocier de l'ADN. La PARP est alors piégée et bloque les fourches de réplication et l'accès aux enzymes intervenant dans la réparation. Ce phénomène est le *PARP trapping* (76).

Le développement des PARPi a tout d'abord été envisagé comme agents chimio/radio-sensibilisateurs pour potentialiser l'action cytotoxique des anticancéreux provoquant des dommages de l'ADN (agents alkylants, inhibiteurs des topoisomérases) et de la radiothérapie (78). Le potentiel thérapeutique de ces molécules a suscité de nombreuses recherches scientifiques, notamment lors de la présence de mutations des gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN selon la létalité synthétique.

2.3.1.1 Létalité synthétique

Ce concept a été introduit il y a plus de 100 ans par le généticien Calvin Bridges par ses travaux sur la mouche drosophile (*Drosophila melanogaster*) et le terme proposé par Théodore Dobzhansky en 1946 (81).

La létalité synthétique est un concept génétique dans lequel l'inactivation d'un seul gène est compatible avec la viabilité cellulaire, mais la perte fonctionnelle des deux gènes est létale pour la cellule. Ce modèle sous-entend qu'une anomalie présente dans un seul gène induit que le second devient essentiel à la survie, son inhibition pharmacologique entraînerait alors la mort des cellules déficientes mais épargnerait celles non mutées (82).

Ce phénomène a été exploité pour traiter le cancer de manière sélective en identifiant les gènes inactifs des cellules cancéreuses et cibler leurs gènes partenaires.

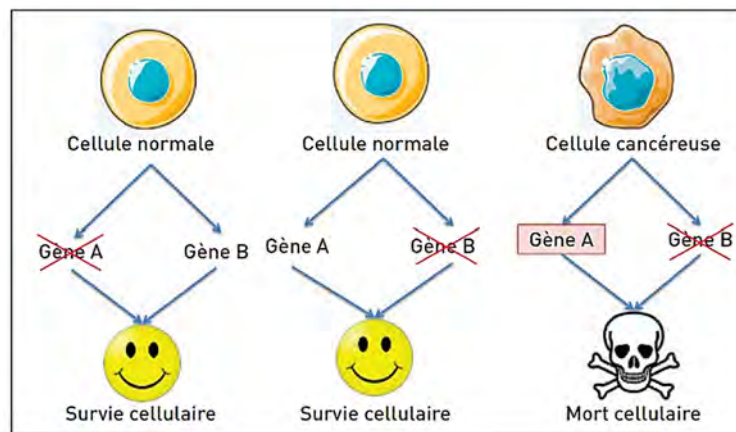


Figure 16 : Principe de la létalité synthétique dans une cellule tumorale (83)

En 2005, Bryant *et al.* et Farmer *et al.* (78) découvrent l'existence d'une interaction entre l'inhibition des PARPs et la mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* selon ce concept.

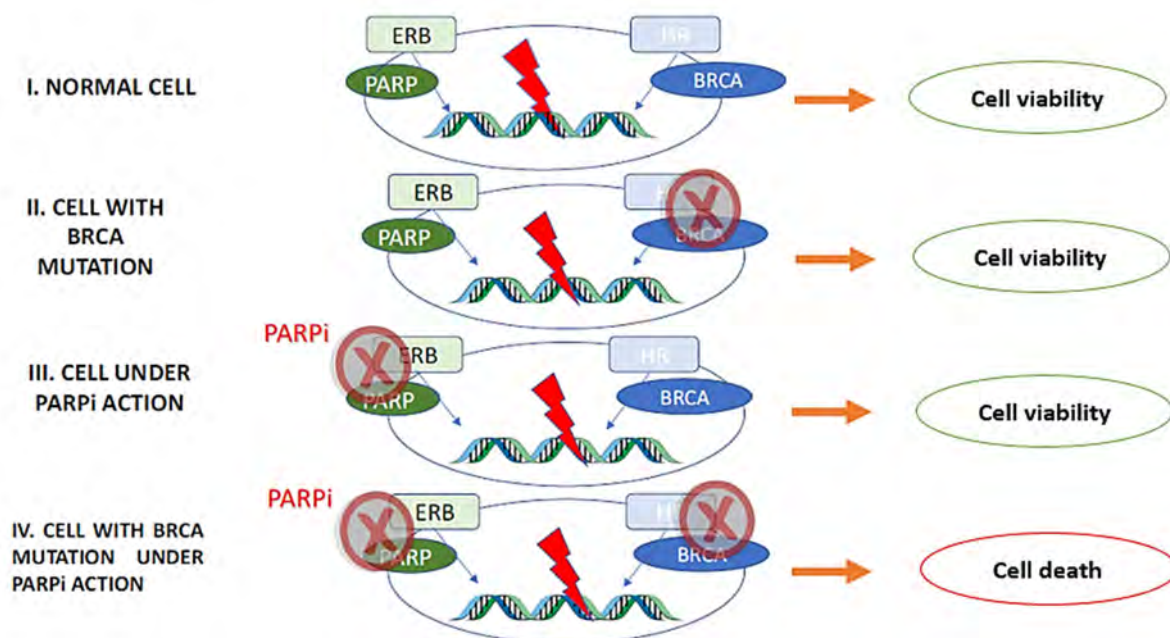
BRCA1 et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeur. Ils contribuent à la protection contre le cancer en ralentissant la croissance et la division cellulaire, en réparant les erreurs dans l'ADN et en initiant le processus de l'apoptose. Lorsque ces gènes sont mutés, ils incitent les cellules se multiplier de façon anarchique, ce qui peut engendrer un cancer (84).

Les protéines codées par ces gènes, *BRCA1* et 2, sont impliquées dans la réparation des cassures double brin par la recombinaison homologue.

Dans une cellule cancéreuse porteuse d'une mutation *BRCA*, la recombinaison homologue est déficiente mais la cellule peut survivre.

Dans une cellule normale non mutée *BRCA*, l'inhibition des PARPs induit la non-réparation des cassures simple brin par le mécanisme BER mais la cellule survit également.

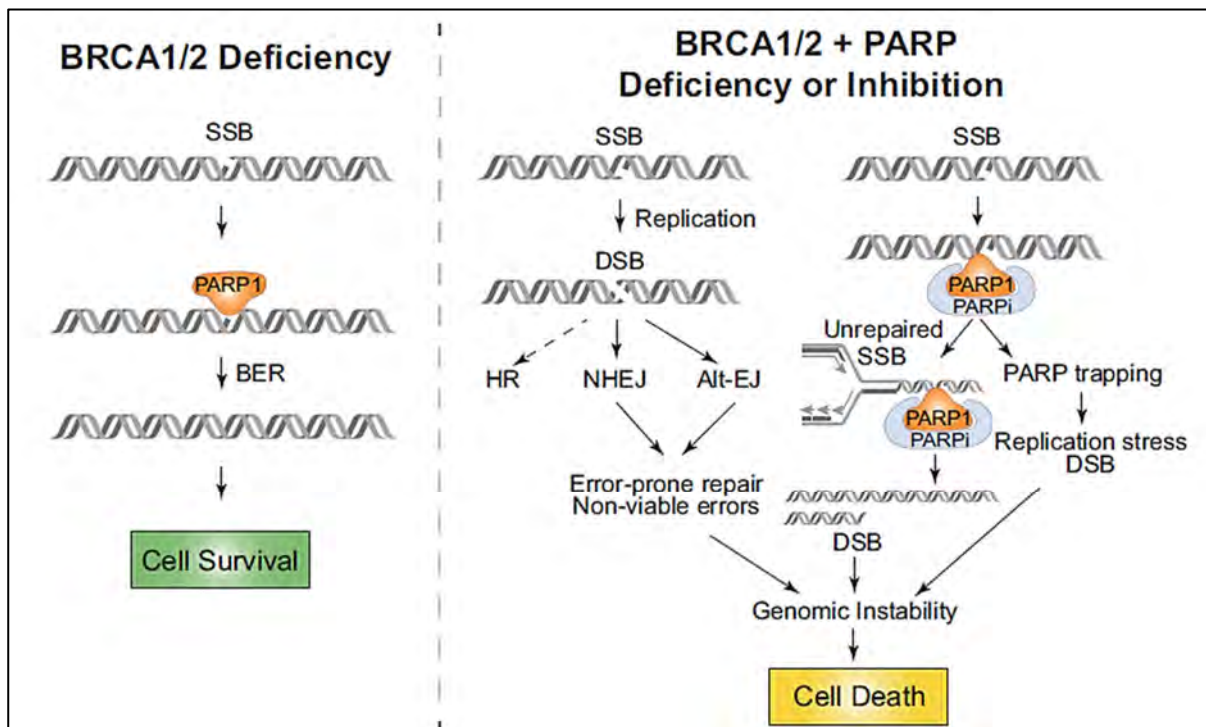
En revanche, dans une cellule cancéreuse mutée *BRCA* avec une inhibition des PARPs, les cassures simple brin se transformeront en cassures double brin, qui ne pourront plus être réparées par la recombinaison homologue déficiente, ce qui entraîne la mort cellulaire.



ERB : Excision Repair Base, *HR* : Homologous Recombination

Figure 17 : Activité antitumorale des inhibiteurs des PARPs selon la létalité synthétique (85)

Les voies alternatives de la recombinaison non-homologue (NHEJ et Alt-EJ) prennent le relais mais ces voies sujettes aux erreurs entraînent un degré élevé d'instabilité génomique conduisant à la mort cellulaire.



Alt-EJ : Alternative End Joining, *BER* : Base Excision Repair, *DSB* : Double Strand Break, *HR* : Homologous Recombination, *NHEJ* : Non-Homologous End-Joining, *SSB* : Single Strand Break.

Figure 18 : Déficience de *BRCA1/2* et inhibition des PARPs selon la létalité synthétique (86)

Cette approche combinée qui introduit des erreurs de réparation et tire profit du dysfonctionnement de la recombinaison homologue dans le microenvironnement tumoral aboutit à la mort ciblée des cellules tumorales (81).

2.3.1.2 Phénotype *BRCAness*

Le terme *BRCAness* définit les tumeurs dépourvues de mutation *BRCA* mais qui présentent une recombinaison homologue défectueuse. Ces tumeurs ont donc un phénotype similaire aux tumeurs mutées *BRCA*. Ce déficit fonctionnel peut être provoqué par une inactivation des gènes impliqués dans la recombinaison homologue (*ATM*, *ATR*, *PALB2*, *CDK12*, *RAD51B/C*,...) (81), une méthylation du promoteur de *BRCA1/2* ou une faible expression du gène *BRCA1* (87). Les tumeurs dites *BRCAness* sont donc susceptibles de répondre au phénomène de la létalité synthétique des inhibiteurs des PARPs.

2.3.2 Intérêt thérapeutique dans le cancer de la prostate

Les inhibiteurs des PARPs sont déjà utilisés dans le traitement des cancers de l'ovaire, du sein et du pancréas porteurs de mutations génétiques.

Une mutation génétique est germinale lorsqu'elle est présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme (dont les cellules sexuelles) et est donc transmissible à la descendance. Une mutation est somatique lorsqu'elle est acquise au cours de la vie et n'est présente qu'au niveau des cellules qui ont mutées. Elle sera donc retrouvée dans les cellules tumorales dans le cas d'un cancer (88).

Les mutations des gènes des voies réparation de l'ADN sont fréquentes dans le cancer de la prostate. Environ 8 à 10 % des tumeurs primitives et 20 à 25 % des tumeurs métastatiques de la prostate présentent ces altérations (89), dont la majorité concernent les gènes avec un rôle direct ou indirect dans la recombinaison homologue (22). Le séquençage à grande échelle montre également que les tumeurs à un stade avancé et résistant à la castration présentent des mutations susceptibles d'induire un phénotype *BRCAness* (81).

Parmi les patients avec un cancer de la prostate à un stade avancé, 27 % présentent des mutations germinales ou somatiques des gènes *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM* ou *CHK2* (90). En 2015, l'étude de Robinson *et al.* sur 150 patients atteints d'un cancer métastatique résistant à la castration montre que 90 % étaient porteurs d'altérations germinales ou somatiques des gènes de réparation de l'ADN. Pour 22,7 % de ces tumeurs, les mutations (germinales ou somatiques) les plus communes sont retrouvées dans les gènes *BRCA2* (12-18 %), *ATM* (3-6 %), *CHK2* (2-5 %) et *BRCA1* (<2 %). Des mutations sont également présentes pour *CDK12*, *FANCA*, *RAD51B* et *RAB51C* (91). De plus, l'étude multicentrique de Pritchard *et al.* (2016) concernant 652 patients atteints d'un CPRCm évalue que 11.8 % d'entre eux présentent au moins une mutation germinale dans les gènes de réparation de l'ADN. L'altération la plus fréquente est retrouvée dans *BRCA2* (5,3 %), suivi de *CHK2* (1,9 %), *ATM* (1,6 %), *BRCA1* (0,9 %), *RAD51D* (0,4 %) et *PALB2* (0,4 %) (92).

Les gènes *BRCA1/2* et autres gènes codant pour des acteurs de la recombinaison homologue se comportent comme des gènes suppresseurs de tumeurs (93). Les individus porteurs d'une mutation germinale de ces gènes, principalement *BRCA1/2*, ont un risque élevé de développer un cancer de la prostate (81). Le concept de létalité synthétique semble efficace lors d'une déficience complète de la recombinaison homologue, c'est-à-dire en présence d'une mutation bi-allélique de *BRCA2*. En revanche, une inactivation incomplète de la recombinaison homologue (par une mutation mono-allélique de *BRCA* ou une altération dans les autres gènes de la réparation) peut ne pas entraîner de réponse selon le concept de la létalité synthétique (94).

Les résultats de l'essai PROfound (*cf. partie 2.3.3.1.1*), plus grande étude réalisée à ce jour (4 426 patients CPRCm évalués) (94), confirmés par ceux de plusieurs autres études ont permis d'identifier ces gènes et de quantifier la fréquence de leur mutation.

Gène	% de mutation somatique	% de mutation germinale	Preuves fondées sur des essais cliniques
BRCA2	6 - 7	5,4	Bénéfice des PARPi (PROfound, TRITON-2, TOPARP-B, TALAPRO-1, GALAHAD)
BRCA1	1	0,9	Bénéfice des PARPi (PROfound, TRITON-2, TOPARP-B, TALAPRO-1, GALAHAD)
ATM	3,7 - 5	1,6	Activité modeste des PARPi en monothérapie (TRITON-2, TOPARP-B, TALAPRO-1). A considérer l'association PARPi + inhibiteur ATR
CDK12	2,8 - 10		Activité modeste des PARPi en monothérapie (TRITON-2). A considérer l'association PARPi + inhibiteur PD-1/PD-L1

CHK2	1 - 2	1,9	Données limitées d'une potentielle activité (TRITON-2, TOPARP-B). D'autres études sont recommandées incluant l'association PARPi + inhibiteur ATR
PALB2	0,5 - 2	0,4	Bénéfice potentiel des PARPi (PROfound, TRITON-2, TOPARP-B, TALAPRO-1). D'autres études sont recommandées.
FANCA	0,1 - 3	0,1	Données limitées d'une potentielle activité (TRITON-2). D'autres études sont recommandées.
RAD51B	3		Données limitées (TRITON-2). D'autres études sont recommandées.
RAD51D	2,7	0,4	Données limitées. D'autres études sont recommandées.
NBN	0,5 - 1	0,3	Activité modeste dans des données limitées. D'autres études sont recommandées.
BRIP1	0,5	0,2	Données limitées d'une potentielle activité (TRITON-2). D'autres études sont recommandées.

Tableau 5 : Fréquences des mutations germinales et somatiques dans les gènes de réparation de l'ADN et résultats d'essais cliniques dans le cancer de la prostate (76)

Les inhibiteurs des PARPs, par leur double mécanisme d'action associant le *PARP trapping* et la persistance des cassures simple brin non réparées, tirent profit de la déficience de la voie de la recombinaison homologue dans les cellules tumorales pour introduire une nouvelle approche dans le traitement du cancer de la prostate.

2.3.3 Les inhibiteurs des PARPs enregistrés

2.3.3.1 Olaparib

2.3.3.1.1 Son développement

La première étude clinique ayant démontré la faisabilité de l'inhibition des PARPs comme thérapie anticancéreuse dans le cancer de la prostate est l'étude **TOPARP-A**. Débuté en 2014, cet essai de phase II a évalué la prise d'olaparib par voie orale (400 mg deux fois/jour) chez 50 patients atteints d'un CPRCm, indépendamment du statut mutationnel et ayant progressé après une ou deux lignes de chimiothérapie.

Le critère principal était le taux de réponse composite défini par le taux de réponse objective (*Objective Response Rate*, ORR) ou une réduction du PSA $\geq 50\%$ ou une réduction du nombre de cellules tumorales circulantes par rapport à la valeur initiale (95). Dans cette population, 16 patients étaient porteurs d'une mutation des gènes de la réparation de l'ADN. Parmi eux, 88 % ont obtenu une réponse composite (dont 7 *BRCA2* et 4 *ATM* mutés) (77).

L'évaluation des effets du PARPi a été poursuivie dans l'étude de phase II **TOPARP-B** (NCT01682772) chez les hommes CPRCm mutés *BRCA1/2*, *ATM*, *CDK12* et *PALB2*. Quatre-vingt-douze patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir 300 mg ou 400 mg

d'olaparib, deux fois/jour. Le critère principal était identique à l'étude TOPARP-A. Dans le bras à 400 mg, le taux de réponse composite observé était de 54,3 % (25/46 patients) comparé à 39,1 % (18/46) dans le bras à 300 mg. En contrepartie, une toxicité plus importante était notable dans le bras 400 mg (diminution ou interruption du traitement pour 30 % des patients) (95). Le sous-groupe muté *BRCA1/2* avait présenté le meilleur bénéfice avec un taux de réponse composite de 83,3 %, suivi de *PALB2* (57,1 %), *ATM* (36,8 %) et *CDK12* (25 %) (77). En revanche, le taux de réponse s'était basé sur la diminution du nombre de cellules tumorales circulantes plutôt que sur le taux de réponse objective ou la réduction du taux de PSA (76).

Les études TOPARP ont confirmé l'effet antitumoral de l'olaparib chez les patients CPRCm mutés dans les gènes de réparation de l'ADN, principalement *BRCA1/2*. Elles ont également mis en évidence un potentiel bénéfice pour la population mutée *non-BRCA*. A noter les limites de l'étude TOPARP-B, puisque seuls 92 patients (sur 711 initialement testés) ont été inclus et la randomisation n'a pas été stratifiée sur le type de mutation (76).

Le rôle des défauts des gènes de réparation de l'ADN dans la réponse prédictive aux PARPi a été validé par l'étude de phase III **PROfound** (NCT02987543). Elle a comparé l'efficacité de l'olaparib à l'hormonothérapie chez des patients CPRCm mutés dans un des 15 gènes intervenant dans la recombinaison homologue : *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* et *RAD54L* (96).

Trois-cent-quatre-vingt-sept patients ont été répartis en plusieurs cohortes en fonction des mutations : les patients *BRCA1/2* ou *ATM* mutés dans la cohorte A (245 patients), les patients mutés dans l'un des 12 autres gènes dans la cohorte B (142 patients). Dans chaque cohorte, les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir l'olaparib (300 mg deux fois/jour) ou le traitement standard (enzalutamide ou abiratéron). Le critère principal était la survie sans-progression radiologique (rPFS) dans la cohorte A. Les critères secondaires principaux étaient la rPFS dans les cohortes A et B ; le taux de réponse objective (ORR) dans la cohorte A, la survie globale (OS) dans la cohorte A.

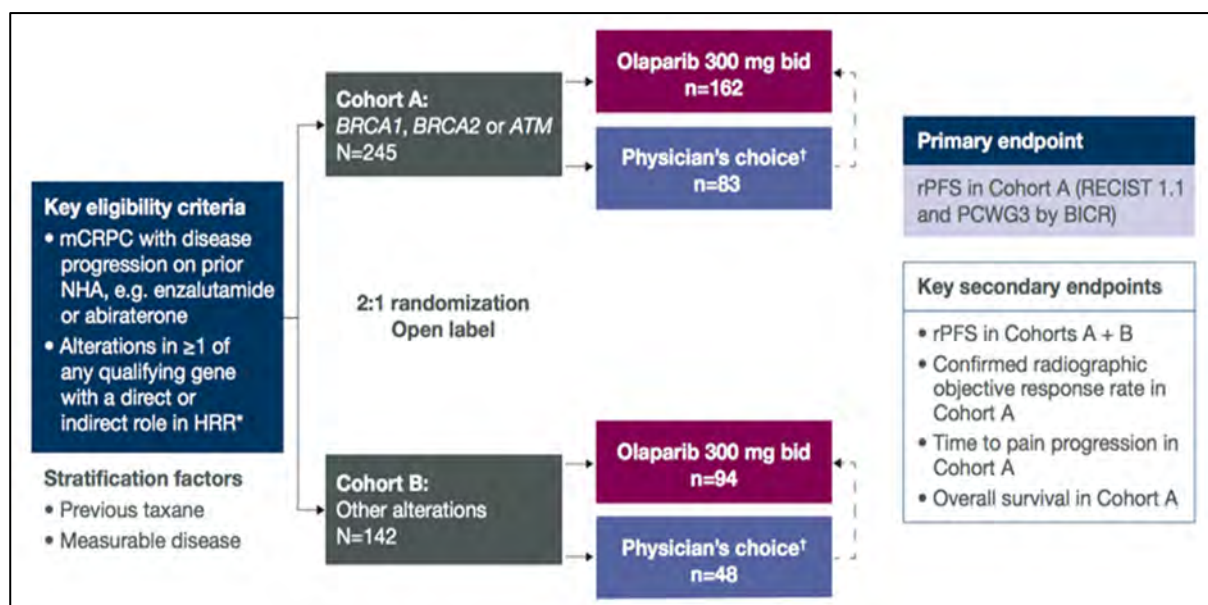


Figure 19 : Schéma de l'étude PROfound (97)

Dans la cohorte A, la rPFS était significativement plus longue chez les patients traités par olaparib (7,4 mois) par rapport au traitement standard (3,6 mois). Il en est de même pour l'ensemble de la population (cohorte A et B) avec une rPFS de 5,8 mois *versus* 3,5 mois. Également dans la cohorte A, le taux de réponse objective était supérieur dans le groupe olaparib (33,3 %) comparé au groupe contrôle (2,3 %) (76). La survie globale était également en faveur de l'olaparib bien que plus de 80 % des patients des groupes contrôles aient reçu l'olaparib dès la progression de la maladie. La prise de l'olaparib a apporté un bénéfice clinique pour l'ensemble des patients CPRCm mutés par rapport au traitement par enzalutamide/abiratérone, bénéfice plus important dans le groupe muté *BRCA1/2* (95).

Concernant les effets indésirables, leur fréquence de survenue était supérieure dans le groupe olaparib comparé aux traitements standards avec une anémie (46,1 % *versus* 15,0 %), des nausées (41,6 % *versus* 19,2 %), une diminution de l'appétit (30,1 % *versus* 17,7 %) et une fatigue (26,2 % *versus* 20,8 %). Le traitement a été arrêté du fait de la survenue d'effets indésirables pour 16,4 % des patients ayant reçu l'olaparib contre 8,5 % dans le groupe contrôle (98).

À la suite des résultats de l'étude PROfound, la FDA a autorisé en mai 2020 l'utilisation de l'olaparib à la dose de 300 mg deux fois/jour, chez les patients CPRCm avec des mutations germinales (*BRCA1/2*) ou somatiques (*BRCA1/2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP*, *CDK12*, *CHK1/2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B/C/D/54L*) des gènes de la voie de réparation de la recombinaison homologue et ayant progressé sous enzalutamide et/ou abiratérone (76).

2.3.3.1.2 Indications et schémas d'administration

L'olaparib (LYNPARZA®) a initialement une indication dans le cancer de l'ovaire, du sein et du pancréas. Il obtient l'avis favorable de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et une extension d'indication en septembre 2020 en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un CPRCm, avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération (enzalutamide ou acétate d'abiratérone) (99). Avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure (IV) (par rapport à une hormonothérapie par acétate d'abiratérone ou enzalutamide), la HAS rend un avis favorable le 5 mai 2021 sur l'extension d'indication du LYNPARZA® en tant que traitement de 3^{ème} ligne dans l'indication précédemment citée. Faute de donnée disponible, sa place vis-à-vis du docétaxel ou cabazitaxel n'est pas encore connue (100).

Le LYNPARZA® se présente sous la forme de comprimé à 100 mg et 150 mg. La dose recommandée est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) deux fois/jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose.

2.3.3.1.3 Etudes en cours (en novembre 2022)

L'étude **PROfound** (NCT02987543) est toujours en cours.

L'étude **PROpel** (NCT03732820) est la première étude de phase III à évaluer l'association d'olaparib et d'acétate d'abiratérone (*cf. partie 3.2.1.1.2.1.1*).

2.3.3.2 Rucaparib

2.3.3.2.1 Son développement

En 2017, l'étude de phase II **TRITON-2** (NCT02952534) a évalué l'efficacité du rucaparib à la dose de 600 mg deux fois/jour par voie orale chez des patients atteints d'un CPRCm avec des mutations germinales ou somatiques de *BRCA1/2*, *ATM*, *CDK12* et d'autres gènes de la réparation de l'ADN (*BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* et *RAD54L*). Les patients ayant progressé après un traitement par un anti-androgène et une ligne de chimiothérapie à base de taxane étaient éligibles. Le critère principal est le taux de réponse objective (pour les patients avec une maladie mesurable) ou une diminution du PSA $\geq 50\%$ (sans maladie mesurable) (101).

En février 2019, une première analyse a été effectuée à partir des données de 190 patients (ayant reçu le traitement et suivi sur une moyenne de 13,1 mois) avec des mutations *BRCA1/2* (n=98), *ATM* (n=57), *CDK12* (n=14), *CHEK2* (n=7) et autres mutations confondues (n=14). Pour les patients mutés *BRCA1/2* avec une maladie mesurable (n=57), 43,9 % ont présenté une réponse objective. Ces résultats étaient similaires que les mutations soient germinales (ORR=38,1 %) ou somatiques (ORR=48,6 %) (102). Pour les patients mutés *BRCA1/2* sans maladie mesurable (n=41), 41,5 % ont présenté une diminution du PSA $\geq 50\%$. Bien que minoritaire, une réponse radiologique ou biochimique a été observée chez des patients non mutés *BRCA* (*PALB2*, *FANCA*, *BRIP1* et *RAD51B*). Cependant, aucune réponse dans les groupes *ATM*, *CDK12* et *CHEK2* (102).

	DDR gene				
	<i>BRCA1/2</i> (n=57)	<i>ATM</i> (n=21)	<i>CDK12</i> (n=9)	<i>CHEK2</i> (n=5)	Other (n=13)
ORR, n (%) [95% CI] ^a	25 (43.9) [30.7–57.6]	2 (9.5) [1.2–30.4]	0 [0.0–33.6]	0 [0.0–52.2]	5 (38.5) [13.9–68.4]
Complete response, n (%)	3 (5.3)	0	0	0	1 (7.7) ^b
Partial response, n (%)	22 (38.6)	2 (9.5)	0	0	4 (30.8) ^c
Stable disease, n (%)	26 (45.6)	10 (47.6)	5 (55.6)	3 (60.0)	6 (46.2)
Progressive disease, n (%)	5 (8.8)	8 (38.1)	3 (33.3)	2 (40.0)	1 (7.7)
Not evaluable, n (%)	1 (1.8)	1 (4.8)	1 (11.1)	0	1 (7.7)

Visit cutoff: 02 Jul 2019. Includes patients who had measurable disease at baseline per the investigator.
^aPer modified RECIST/PCWG3 criteria. ^bOne patient had a *FANCA* alteration. ^cTwo patients had a *PALB2* alteration; 1 patient each had a *BRIP1* or *RAD51B* alteration.
 CI, confidence interval; DDR, DNA damage repair; ORR, objective response rate; PCWG3, Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1.

	DDR gene				
	<i>BRCA1/2</i>	<i>ATM</i>	<i>CDK12</i>	<i>CHEK2</i>	Other
PSA response rate, n/N (%) [95% CI]					
All evaluable patients	51/98 (52.0) [41.7–62.2]	2/57 (3.5) [0.4–12.1]	1/14 (7.1) [0.2–33.9]	1/7 (14.3) [0.4–57.9]	5/14 (35.7) [12.8–64.9] ^a
With measurable disease	34/57 (59.6) [45.8–72.4]	2/21 (9.5) [1.2–30.4]	1/9 (11.1) [0.3–48.2]	1/5 (20.0) [0.5–71.6]	5/13 (38.5) [13.9–68.4]
With no measurable disease	17/41 (41.5) [26.3–57.9]	0/36 (0) [0.0–9.7]	0/5 (0) [0.0–52.2]	0/2 (0) [0.0–84.2]	0/1 (0) [0–97.5]
Median time to PSA progression, mo [95% CI]	6.5 [5.7–7.5]	3.1 [2.8–3.7]	3.5 [2.8–4.6]	5.6 [2.8–NR]	5.8 [2.8–NR]

Visit cutoff: 02 Jul 2019.
^aTwo patients had a *PALB2* alteration, 1 patient each had a *BRIP1*, *FANCA*, or *RAD51B* alteration.
 CI, confidence interval; DDR, DNA damage repair; NR, not reached; PSA, prostate-specific antigen.

Tableau 6 : Taux de réponse objective (en haut) et taux de réponse au PSA (en bas) chez les patients traités par rucaparib (102)

Concernant le profil de sécurité, l'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus couramment observé était une anémie (17,9 %). Tous grades confondus, il a été observé une fatigue (55,3 %), des nausées (49,5 %), une anémie (37,9 %) et une perte d'appétit (27,9 %) (102).

Sur la base de ces résultats préliminaires de l'étude TRITON-2, le rucaparib a reçu une autorisation de mise sur le marché accélérée le 15 mai 2020 par la FDA dans le traitement des patients CPRCm présentant des mutations germinales et/ou somatiques des gènes *BRCA1/2* et précédemment traités par un anti-androgène et une chimiothérapie à base de taxane (103).

2.3.3.2.2 Indications et schémas d'administration

Le rucaparib (RUBRACA®) possède l'AMM dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal. A l'heure actuelle, le rucaparib a uniquement obtenu l'approbation accélérée de la FDA dans l'indication du cancer de la prostate (104). Il est disponible sous forme de comprimé à trois dosages (200, 250 et 300 mg). La dose recommandée est 600 mg (deux comprimés de 300 mg) deux fois/jour, soit une dose totale journalière de 1 200 mg.

2.3.3.2.3 Etudes en cours (en novembre 2022)

Pour donner suite à TRITON-2, l'étude randomisée de phase III **TRITON-3** (NCT02975934) compare l'efficacité et la tolérance du rucaparib par rapport aux thérapies standards choisies par le médecin (deuxième ligne de traitement par un anti-androgène ou docétaxel pour les patients naïfs de chimiothérapie) chez les patients CPRCm, ayant progressé après une ligne de traitement par un anti-androgène et présentant uniquement des mutations *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*. Le critère principal est l'évaluation de la survie sans-progression radiologique (77). Aucune donnée préliminaire n'est actuellement disponible.

L'étude **CASPAR** (NCT04455750) de phase III évalue l'association du rucaparib avec l'enzalutamide (*cf. partie 3.2.1.1.2.2.1*).

2.3.3.3 Niraparib

2.3.3.3.1 Son développement

L'étude de phase II **GALAHAD** (NCT02854436) a évalué le niraparib à 300 mg une fois/jour chez des patients CPRCm avec des mutations bi-alléliques des gènes de réparation de l'ADN (*BRCA1/2*, *ATM*, *FANCA*, *PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1* ou *HDAC2*) et ayant progressé après un traitement par un anti-androgène et une chimiothérapie à base de taxane.

Le critère principal est le taux de réponse objective (ORR), sans progression osseuse chez les patients mutés *BRCA*. Les objectifs secondaires sont l'ORR chez les patients mutés *non-BRCA*, la diminution du PSA ≥ 50 %, la survie globale (OS), la rPFS, la durée moyenne de la réponse et l'évaluation des effets indésirables (105).

Une analyse intermédiaire a été réalisée en mai 2019 à partir des données de 165 patients suivis sur 16 semaines. Quarante-vingt-un patients présentaient des mutations bi-alléliques (46

BRCA et 35 *non-BRCA*) et parmi eux, 51 patients avaient une maladie mesurable (29 *BRCA* et 22 *non-BRCA*) (105).

Le taux de réponse objective obtenu a été supérieur dans le groupe muté *BRCA* (41 % soit 12/29 patients) par rapport au groupe muté *non-BRCA* (9 % soit deux patients avec une mutation *FANCA*). Dans le groupe *BRCA*, la durée médiane de la réponse objective était de 5,5 mois (3,5 – 9,2 mois). Les résultats obtenus pour l'ensemble de la population mutée sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	<i>Patients avec mutation bi-allélique (n=81)</i>	
	<i>BRCA (n=46)</i>	<i>non-BRCA (n=35)</i>
Taux de réponse au PSA	50 % (23/46)	3 % (1/35)
Durée médiane de la survie sans-progression radiologique (rPFS)	8,2 mois (5,2 – 11,1)	5,3 mois (1,9 – 5,7)
Durée médiane de la survie globale (OS)	12,6 mois (9,2 – 15,7)	14 mois (5,3 – 20,1)

Le niraparib a présenté une activité clinique chez les patients CPRCm, en particulier chez les porteurs de mutations bi-alléliques *BRCA1/2* (106). La majorité des effets indésirables (grade 3-4) étaient hématologiques avec une anémie (29 %), une thrombocytopénie (15 %) et une neutropénie (7 %).

Sur la base des résultats de l'étude GALAHAD, le niraparib a reçu la désignation de thérapie innovante par la FDA le 4 octobre 2019 dans le traitement des patients CPRCm présentant des mutations des gènes *BRCA1/2* et précédemment traités par un anti-androgène et une chimiothérapie à base de taxane (107).

2.3.3.3.2 Indications et schémas d'administration

Le niraparib (ZEJULA®) possède une AMM dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer épithélial avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Le ZEJULA® n'a pas encore d'indication dans le traitement du cancer de la prostate (108).

Il est disponible sous forme de gélule à 100 mg. Dans les études cliniques suivantes, le niraparib est administré à la dose de 200 mg (deux gélules de 100 mg) une fois/jour.

2.3.3.3.3 Etudes en cours (en novembre 2022)

Pour l'analyse finale de l'étude **GALAHAD**, 289 patients ont été inclus (entre septembre 2016 et juin 2020).

L'analyse d'efficacité a été effectuée à partir des données de 223 patients avec 142 mutés *BRCA* et 81 mutés *non-BRCA*. Dans la cohorte mutée *BRCA* avec une maladie mesurable (soit 76/142 patients), le taux de réponse objective a atteint 34,2 % sur une durée moyenne de suivi de 10 mois. Concernant l'analyse de sécurité (sur les 289 patients), les effets indésirables (tous grades

confondus) retrouvés étaient des nausées (58 %), une anémie (54 %) et des vomissements (38 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 étaient une thrombocytopénie (6 %) et une anémie (4 %) (109).

L'évaluation du niraparib s'est poursuivie dans l'essai de phase III **MAGNITUDE** (NCT03748641) en association avec l'acétate d'abiratéronne (*cf. partie 3.2.1.1.2.1.2*).

2.3.3.4 Talazoparib

2.3.3.4.1 Son développement

TALAPRO-1 (NCT03148795), première étude de phase II à évaluer le talazoparib en monothérapie à la dose de 1 mg une fois/jour (ou 0,75 mg si insuffisance rénale modérée) chez des patients CPRCm avec des altérations dans 11 gènes de la recombinaison homologue (*ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 et RAD51C*), précédemment traités par une ou deux lignes de chimiothérapies (dont au moins une chimiothérapie à base de taxane) et de plus, ayant progressé sous enzalutamide et/ou abiratéronne.

Le critère principal était le taux de réponse objective ; les critères secondaires étaient multiples. Dans cet essai, les réponses dans les différents sous-groupes définies par les propriétés de l'altération (germinale ou somatique ; homo- ou hétérozygote) ont été évaluées (110). Entre octobre 2017 et mars 2020, 127 patients ont reçu au moins une prise de talazoparib. Parmi eux, 104 avaient une altération des gènes et une maladie mesurable. La moitié de cette population présentait des mutations *BRCA2*, l'autre moitié était répartie entre les mutations *ATM* (14 %), *PALB2* (4 %), *BRCA1* (4 %), autres altérations confondues [*CHK2, MLH, ...*] (21 %) et 7 % présentaient des altérations concomitantes.

Sur une période de suivi de 16,4 mois, le taux de réponse objective obtenu était de 29,8 % (31/104 patients). Dans les sous-populations, ce taux de réponse a atteint 46 % pour la mutation *BRCA2* (26/57), 50 % pour *BRCA1* (2/4), 25 % pour *PALB2* (1/4) et 12 % pour *ATM* (2/17).

Concernant les analyses exploratoires sur l'origine des altérations, parmi les 50 patients évaluables (28 avec une altération d'origine germinale, 18 d'origine somatique, 4 d'origine inconnue), les mutations les plus communes étaient *BRCA2* (14 germinales, 8 somatiques) et *ATM* (4 germinales, 5 somatiques). Le taux de réponse objective obtenu était supérieur dans la population mutée d'origine germinale. Cependant, l'origine de l'altération n'était pas associée à la réponse antitumorale du talazoparib (110).

Concernant les analyses sur la propriété allélique des altérations, les données recueillies chez 92 patients ont montré un pourcentage identique de patient homozygote et hétérozygote (33 %) ; le reste était non évaluable. Le taux de réponse objective obtenu était supérieur pour la population mutée homozygote par rapport à celle hétérozygote (40 % *versus* 13 %). Ce taux était également supérieur dans la population homozygote mutée *BRCA2* par rapport à hétérozygote (taux non évaluable pour les sous-groupes mutés *PALB2* et *ATM*). La présence d'une altération homozygote des gènes semble augmenter la réponse antitumorale du talazoparib comparé à une altération hétérozygote (110).

La survenue d'événements indésirables a été reportée chez 34 % des patients (sur 127 patients) avec comme effets indésirables (grade 3-4) une anémie (31 %), une thrombocytopénie

(9 %) et une neutropénie (8 %). Tous grades confondus, une anémie, des nausées, une diminution de l'appétit et une asthénie ont été reportés.

L'étude TALAPRO-1 présente cependant plusieurs limites : l'absence d'un groupe contrôle pour évaluer les différences entre les sous-populations mutées ; l'échantillon de petite taille ; l'hétérogénéité de la population (sur le nombre et les traitements antérieurs reçus) ; l'impossibilité d'identifier toutes les altérations géniques et la réalisation des analyses exploratoires uniquement sur les variants nucléotidiques courts qui devront être confirmées par des études plus robustes.

TALAPRO-1 a mis en évidence l'activité antitumorale du talazoparib avec un profil bénéfico-risque favorable pour les patients CPRCm avec des altérations homozygotes des gènes de la HR et lourdement prétraités. La population mutée *BRCA2* est le meilleur candidat indépendamment du statut mutationnel somatique ou germlinal. Ces résultats sont similaires aux précédents essais cliniques sur les autres PARPi (PROfound pour olaparib, TRITON-2 pour rucaparib et GALAHAD pour niraparib) (110).

2.3.3.4.2 Indications et schémas d'administration

Le talazoparib (TALZENNA®) a reçu l'autorisation de la FDA et l'EMA en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique *HER2* négatif et avec des mutations germinales *BRCA1/2*. Il n'a pas encore d'indication dans le traitement du cancer de la prostate (111).

Il est disponible sous forme de gélule de 0,25 et 1 mg. La dose recommandée est de 1 mg une fois/jour. La dose est diminuée dans les études cliniques suivantes et lors d'adaptation posologique en cas de toxicités.

2.3.3.4.3 Etude en cours (en novembre 2022)

L'évaluation du talazoparib s'est poursuivie dans l'étude de phase III **TALAPRO-2** (NCT03395197), en association avec l'enzalutamide chez les patients CPRCm avec ou sans altérations des gènes de réparation de l'ADN (*cf. partie 3.2.1.1.2.2.2*).

3 BILAN ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Bien que les résultats des essais cliniques évaluant l'efficacité des PARPi en monothérapie se soient révélés concluants, des mécanismes de résistances apparaissent. Pour potentialiser leur action, l'association à d'autres thérapies est en cours d'évaluation. Ces associations pourraient apporter un bénéfice pour les patients non mutés *BRCA*. Également, l'efficacité des PARPi à un stade plus précoce dans la prise en charge médicale, notamment dans le cancer de la prostate hormono-sensible ou localisé, reste à explorer (77).

3.1 Les limites des inhibiteurs des PARPs

3.1.1 Mécanismes de résistance

Plusieurs phénomènes de résistance peuvent survenir et entraîner une résistance aux inhibiteurs des PARPs :

- La restauration de la recombinaison homologue par la survenue de mutations réverses ou mutations secondaires qui rend les protéines *BRCA1/2* de nouveau fonctionnelles (77).
- La perte de l'expression de *TP53* qui code la protéine *TP53BP1* (*Tumor Protein P53-binding protein 1*). Cette protéine intervient dans le choix de la voie de réparation des cassures double brin de l'ADN ; elle favorise la voie de réparation par jonction d'extrémités non homologues (NHEJ) et défavorise la recombinaison homologue en empêchant l'action de *BRCA1*. Sa perte entraîne le maintien de la HR dans les cellules mutées (112).
- La surexpression du gène *ABCB1* codant pour la glycoprotéine-P, transporteur transmembranaire qui favorise l'efflux des PARPi en dehors de la cellule.
- La survenue de mutations dans le domaine de liaison à l'ADN des PARPs empêche le phénomène de *PARP trapping* (94).
- La perte des *PARG* provoque l'accumulation de chaînes de poly(ADP-ribose) non dégradées et maintient l'activité de PARylation des enzymes PARPs.
- Dans les cellules *BRCA1/2* déficientes, l'action cytotoxique du *PARP trapping* des inhibiteurs est renforcée par l'action de nucléases qui dégradent l'ADN nouvellement synthétisé au niveau des fourches de réplication. La perte des protéines impliquées directement ou indirectement dans le recrutement des nucléases diminue l'action des PARPi.
- La surexpression des gènes impliqués dans la stabilisation des fourches de réplication, majoritairement ceux de la voie ATR-CHK1, favorise la réparation et le développement tumoral (76).

3.1.2 Comparaison des PARPi

L'efficacité des PARPi évaluée en monothérapie est la plus importante dans la population mutée *BRCA2* comparé aux autres mutations.

La tolérance est équivalente entre les quatre molécules. Les effets indésirables les plus courants sont la survenue d'une fatigue, de troubles gastro-intestinaux et d'une myélosuppression. Parmi les symptômes gastro-intestinaux, les plus reportés sont des nausées, suivis des vomissements,

diarrhées, constipation, douleurs abdominales (85). Concernant la toxicité hématologique, elle est plus fréquente dans les premiers mois de traitement et s'atténue avec le temps, nécessitant parfois des interruptions ou des réductions de dose (113). L'anémie est l'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus retrouvé.

En revanche, la capacité de *PARP trapping* est différente selon les inhibiteurs des PARPs. *In vitro*, le talazoparib est plus puissant que le niraparib, suivi par l'olaparib et le rucaparib (85) (114).

Concernant les interactions médicamenteuses, l'olaparib et le rucaparib sont métabolisés par les cytochromes P450 (3A4/5 et 2D6 respectivement) (113), la prise concomitante avec des traitements inducteurs/inhibiteurs de ces cytochromes doit être considérée, notamment pour les patients polymédicamentés. Le talazoparib et le niraparib présentent moins d'interactions médicamenteuses lié au fait qu'ils ne sont pas métabolisés par ces enzymes (108) (111).

Également, la formulation (comprimé et gélule), la dose et la posologie ne sont pas identiques et peuvent s'accompagner d'une mauvaise observance thérapeutique par les patients. La prise journalière varie entre la prise d'1 gélule pour le talazoparib, 3 comprimés pour le niraparib et 4 comprimés (2 comprimés deux fois/jour) pour l'olaparib et le rucaparib. La comparaison de ces inhibiteurs pourrait faire l'objet de futurs essais cliniques (77).

3.1.3 Altérations géniques

Toutes les mutations des gènes de la recombinaison homologue n'ont pas le même impact sur l'efficacité des inhibiteurs des PARPs.

Pour l'olaparib, l'étude TOPARP-B montre un bon taux de réponse composite pour les patients mutés *BRCA1/2* (83,3 %) et *PALB2* (57,1 %) comparé aux populations mutées *ATM* et *CDK12* (36,8 % et 25,0 % respectivement) (77). Dans l'essai PROfound, un allongement de la survie sans-progression radiologique et de la survie globale est observé dans la population mutée *BRCA/ATM*, bénéfique plus important pour les patients mutés *BRCA1/2* que *ATM* (96).

Concernant le rucaparib, les patients mutés *BRCA1/2* inclus dans l'essai TRITON-2 ont présenté une réponse (radiologique ou biologique) satisfaisante ; le taux de réponse objective était identique quel que soit l'origine de la mutation (germinale/somatique). Bien qu'en nombre faible, des patients mutés *non-BRCA* ont obtenu une réponse. En revanche, aucune réponse n'a été observée dans les populations mutées *ATM*, *CHEK2* et *CDK12* (101).

L'étude GALAHAD évaluant le niraparib montre un taux de réponse objective bien supérieur pour les patients avec des mutations bi-alléliques *BRCA1/2* (41 %) comparé aux patients mutés *non-BRCA* (9 %) (105).

L'évaluation du talazoparib dans l'essai TALAPRO-1 indique une meilleure réponse objective dans le groupe muté *BRCA2* comparé aux autres mutations évaluées. Cette réponse est plus importante lorsque l'altération des gènes est homozygote.

Une récente étude rétrospective a comparé l'effet des inhibiteurs des PARPs au sein du groupe muté *BRCA*. De meilleurs résultats sont retrouvés chez les patients CPRCm mutés *BRCA2* par rapport à *BRCA1*, sans différence sur l'origine des altérations (germinale/somatique). L'efficacité plus faible des patients mutés *BRCA1* pourrait être liée à la présence d'un plus grand nombre de mutations mono-alléliques et/ou d'altérations concomitantes du gène suppresseur de tumeur *TP53*. A noter cependant, un nombre dix fois plus important de patients mutés *BRCA2* que *BRCA1* (115).

3.2 Stratégies thérapeutiques

3.2.1 Association avec d'autres thérapies dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

3.2.1.1 Association avec les hormonothérapies de nouvelle génération

3.2.1.1.1 Rationnel

Il a été démontré que la signalisation induite par le récepteur aux androgènes (RA) régule la transcription de gènes impliqués dans les processus de réparation de l'ADN. L'action des anti-androgènes entraîne donc une régulation négative de ces gènes (116), comprenant ceux participant à la recombinaison homologue. Il est donc possible que l'acétate d'abiratéron et les hormonothérapies de nouvelle génération (HNG) puissent induire un phénotype *BRCAness*, rendant les cellules tumorales sensibles à l'inhibition des PARPs. L'action des PARPi potentialiserait ainsi l'effet des hormonothérapies et permettrait aux patients sans mutation des gènes de la recombinaison homologue de bénéficier de cette thérapie (77).

3.2.1.1.2 Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)

3.2.1.1.2.1 *Association avec l'acétate d'abiratéron*

3.2.1.1.2.1.1 *Olaparib*

L'étude **PROpel** (NCT03732820) initiée en octobre 2018, est la première étude de phase III à évaluer l'efficacité de l'olaparib associé à l'acétate d'abiratéron par rapport au placebo, en première ligne des CPRCm (pas de traitement antérieur par chimiothérapie ou HNG), indépendamment du statut mutationnel. Cet essai découle des résultats encourageants d'une étude de phase II (NCT01972217) au schéma similaire (patients CPRCm post-docétaxel naïfs d'HNT, non sélectionnés sur leur statut mutationnel) pour lequel un allongement de la rPFS a été obtenu avec l'association olaparib/abiratéron par rapport au placebo (117).

L'étude a randomisé 796 patients (1:1) soit dans le bras olaparib à 300 mg deux fois/jour (399 patients), soit dans le bras placebo (397 patients). Le critère principal est la rPFS, le critère secondaire principal est la survie globale.

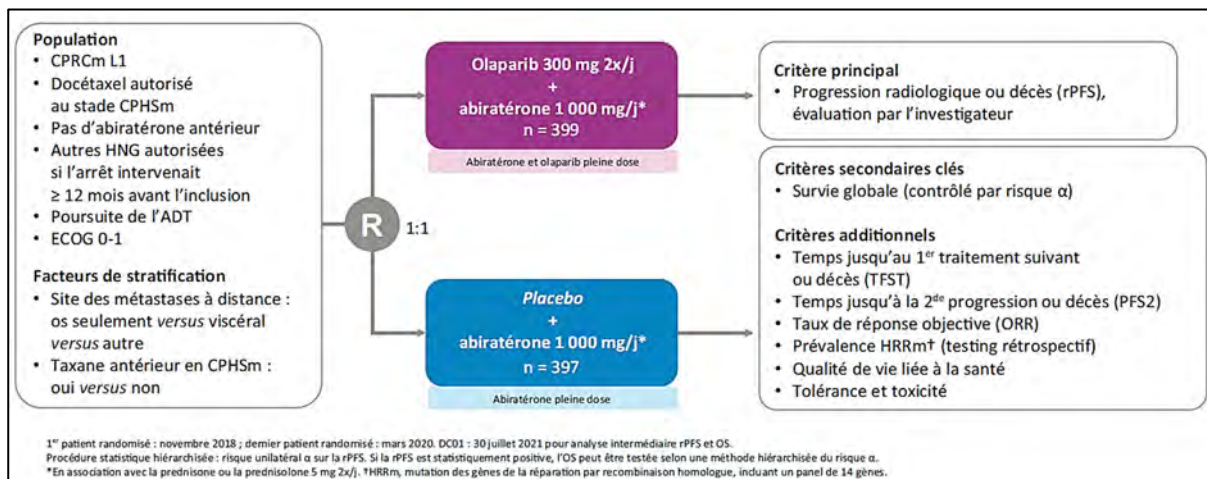


Figure 20 : Schéma de l'étude PROpel (117)

L'analyse intermédiaire de juillet 2021 a montré (118) :

- un allongement significatif de la rPFS avec l'olaparib par rapport au placebo (24,8 mois *versus* 16,6 mois) ;
- une tendance à l'augmentation de la survie globale dans le groupe olaparib (à confirmer lors des prochaines analyses) ;
- un pourcentage similaire de patient présentant des effets indésirables tous grades confondus dans les deux bras. La survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 était légèrement supérieure dans le groupe olaparib (47,2 %) par rapport au groupe placebo (38,4 %), dont le plus fréquent était une anémie (15,1 % *versus* 3,3 % respectivement). L'arrêt du traitement a été plus important pour les patients du groupe olaparib comparé à ceux du groupe placebo (13,8 % *versus* 7,8 %).

L'évaluation rétrospective (sur tissu ou sang) de la prévalence des mutations de 14 gènes de la recombinaison homologue a montré un pourcentage similaire de mutation dans les deux bras (28 % olaparib, 29 % placebo). Le statut mutationnel était inconnu pour 2,3 % des patients dans chaque bras (118).

Cette étude prometteuse montre l'efficacité de l'olaparib pour l'ensemble des patients indépendamment du statut mutationnel, et non uniquement chez les patients mutés *BRCA1/2*. Les futures analyses en sous-groupes permettront de statuer sur le profil de patient qui bénéficie le plus de l'utilisation de cette association (117).

3.2.1.1.2.1.2 Niraparib

MAGNITUDE (NCT03748641), essai de phase III, randomisé (1:1) en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance du niraparib à la dose de 200 mg une fois/jour, associé à l'acétate d'abiratéronne et prednisone (AAP) *versus* AAP seuls chez des patients CPRCm avec ou sans altérations géniques.

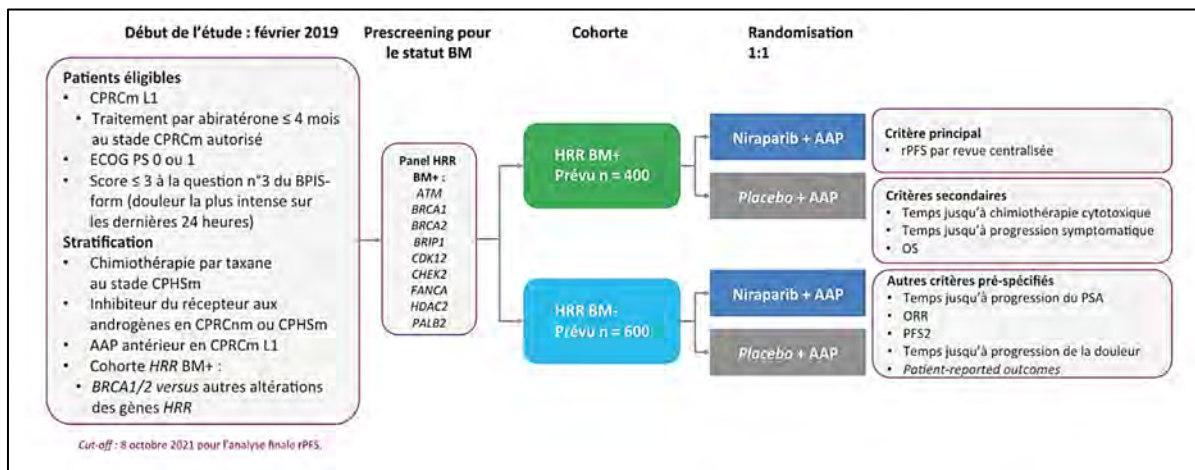


Figure 21 : Schéma de l'étude MAGNITUDE (117)

Deux cohortes ont été formées selon la présence d'altérations des gènes de la recombinaison homologue (*HRR Biomarker BM+*) comprenant *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2* et *PALB2*, ou l'absence (*HRR Biomarker BM-*). Le critère principal était la rPFS ; les critères secondaires comportaient le délai jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique, le délai jusqu'à progression symptomatique et la survie globale (119).

L'analyse précoce du groupe HRR BM- a montré l'absence de bénéfice de l'association. En revanche, les résultats dans le groupe HRR BM+ ont montré (120) :

- une amélioration significative de la rPFS pour l'ensemble de la population mutée avec une diminution du risque de progression ou de décès de 27 % par rapport au groupe contrôle (16,5 versus 13,7 mois). Cette diminution du risque atteint 47 % dans le sous-groupe *BRCA1/2* par rapport au groupe contrôle (16,6 versus 10,9 mois).
- une amélioration des critères secondaires (41 % d'amélioration du temps jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique et 31 % d'amélioration du temps jusqu'à progression symptomatique) et de la progression du PSA (43 % d'amélioration).

Concernant la tolérance, la survenue d'effets indésirables de grade 3-4 était supérieure dans le groupe niraparib par rapport au groupe contrôle (67 % versus 46,4 %), effets majoritairement hématologiques (anémie, thrombopénie). Neuf pour cent des patients ont arrêté le traitement dans le bras niraparib contre 3,8 % dans le groupe placebo. Les résultats sur la survie globale sont encore immatures (120).

En parallèle, une étude a évalué chez des patients HRR BM+ la biodisponibilité et la bioéquivalence d'une formulation comprimé associant le niraparib et l'acétate d'abiratéronne par rapport à la prise individuelle des deux traitements (121).

En mai 2022, une demande d'AMM a été soumise auprès de l'EMA, sollicitant l'approbation du comprimé de l'association fixe niraparib et l'acétate d'abiratéronne, plus prednisolone, pour le traitement des patients CPRCm avec des mutations des gènes de la recombinaison homologue (121). L'étude continue d'évaluer les critères, notamment la survie globale. L'association des deux thérapies au mode d'action différents semble un traitement prometteur pour les patients à un stade avancé de la maladie. Ajouté à cela, le bénéfice du comprimé de l'association fixe pour faciliter la prise médicamenteuse et améliorer l'observance des patients.

3.2.1.1.2.2 Association avec l'enzalutamide

3.2.1.1.2.2.1 Rucaparib

L'étude de phase III **CASPAR** (NCT04455750) évalue l'association du rucaparib avec l'enzalutamide *versus* l'HNG seule, en première ligne du CPRCm et indépendamment du statut mutationnel. Les critères principaux sont la rPFS et la survie globale. Débutée en juillet 2021, aucune donnée n'est disponible à ce jour (122).

3.2.1.1.2.2.2 Talazoparib

TALAPRO-2 (NCT03395197), étude de phase III en deux parties, évalue l'efficacité du talazoparib en association avec l'enzalutamide en première ligne de traitement chez les patients CPRCm (pas d'initiation de traitement par HNG ou chimiothérapie), avec ou sans altérations des gènes de réparation de l'ADN. La partie 1 de l'étude a évalué la dose de talazoparib à utiliser en association. La partie 2, randomisée en double aveugle, compare la prise de talazoparib à 0,5 mg/jour associée à l'enzalutamide *versus* placebo et enzalutamide (123).

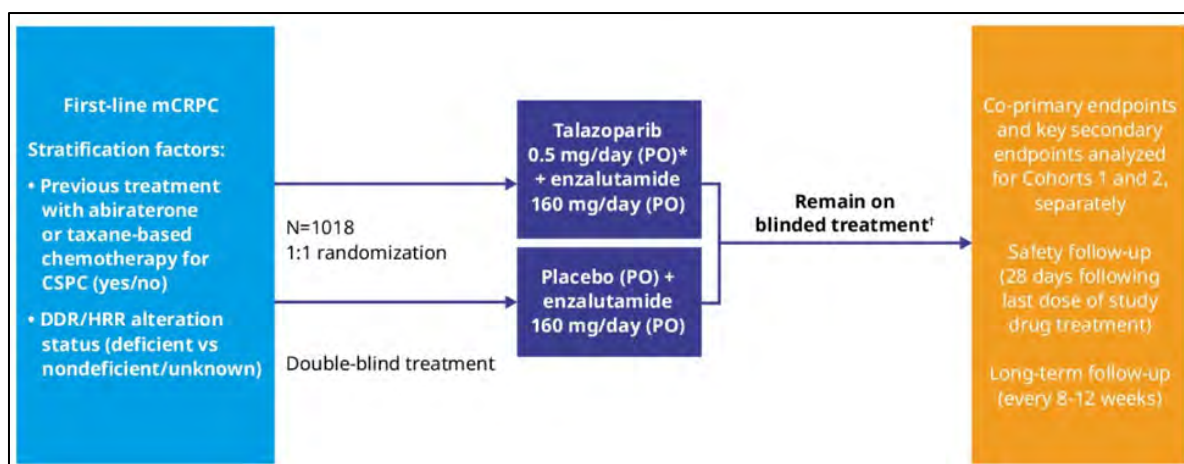


Figure 22 : Schéma de la partie 2 de l'étude TALAPRO-2 (124)

Mille-dix-huit patients ont été randomisés (1:1). Cette seconde partie est stratifiée sur la prise antérieure d'une HNG ou d'une chimiothérapie à base de taxane au stade CPSC (oui/non) et sur le statut d'altération des gènes (muté ou non-muté/inconnu). Dans chaque bras, deux cohortes : une cohorte 1 avec les participants non-mutés et une cohorte 2 avec les participants mutés (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *ATR*, *CHEK2*, *FANCA*, *RAD51C*, *NBN*, *MLH1*, *MRE11A* et *CDK12*) (123). Le critère principal est la rPFS. Les critères secondaires sont multiples (survie globale, taux et durée de la réponse objective, taux de réponse au PSA, temps jusqu'à la progression du PSA, temps jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie, pharmacocinétique des traitements et incidence des effets indésirables). Ces critères sont analysés séparément pour chaque cohorte (123).

Les résultats de la partie 2 de l'étude sont à ce jour encore immatures.

3.2.1.2 Association avec l'immunothérapie

3.2.1.2.1 Rationnel

Une étude récente a montré le potentiel des inhibiteurs des PARPs à stimuler l'immunité antitumorale dans les cellules cancéreuses présentant des déficiences dans la réparation de l'ADN (125).

Les dommages cellulaires provoqués par l'action des PARPi entraîne l'accumulation anormale d'ADN dans le cytoplasme reconnu par la voie de signalisation cGAS-STING (*cyclic GMP-AMP synthase-Stimulator of interferon genes*) (83). Cette voie stimule la réponse immunitaire innée par la production d'interférons, cytokines régulant le recrutement et l'activation des cellules immunitaires en réponse à la présence d'un agent pathogène. La libération d'interféron favorise l'expression de PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) à la surface des cellules tumorales, et induit le recrutement des lymphocytes T activés exprimant le récepteur PD-1 (*programmed cell death protein 1*) au site tumoral. Ce récepteur PD-1 fait partie des points de contrôle du système immunitaire (*checkpoints*). Il existe à la surface d'une même cellule des récepteurs co-activateurs et co-inhibiteurs qui modulent l'activité des cellules immunitaires. L'équilibre entre les signaux activateurs/inhibiteurs détermine si une cellule peut s'activer et permet de prévenir une réaction auto-immune excessive. PD-1 est un récepteur inhibiteur, la liaison du ligand PD-L1 module négativement l'activation du lymphocyte T et bloque la réponse immune cytotoxique (126). Il existe également le récepteur inhibiteur CTLA4 (*Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4*) sur le lymphocyte T.

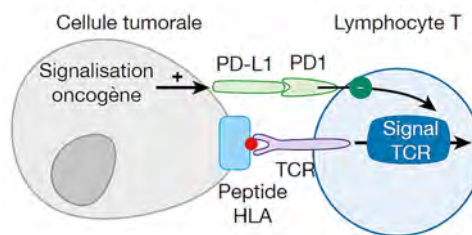


Figure 23 : Mécanisme de résistance au système immunitaire par les cellules tumorales par l'expression de PD-L1 (126)

Les inhibiteurs de *checkpoints* permettent de renverser l'immunosuppression induite par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire. Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs inhibiteurs présents à la surface des lymphocytes T (CTLA4, PD1) ou leurs ligands (PD-L1). Parmi eux, les anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) et anti-PD-L1 (durvalumab) sont utilisés en cancérologie (126).

3.2.1.2.2 Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)

3.2.1.2.2.1 *Association avec le pembrolizumab*

La cohorte A de l'étude de phase Ib/II **KEYNOTE-365** (NCT02861573) a évalué l'association du pembrolizumab à l'olaparib chez des patients CPRCm non sélectionnés sur le

statut mutationnel et précédemment traités par docétaxel et moins de deux HNG. Les critères principaux évalués sont le taux de réponse au PSA, l'ORR et la tolérance.

Parmi les 84 patients traités, 42 sont sortis de l'étude du fait d'une progression tumorale. Les résultats préliminaires ont montré un taux de réponse au PSA de 9 % (7/82 patients) ; un taux de réponse objective de 8 % (2/24 patients avec maladie mesurable) et la survenue d'effets indésirables pour 83 % des patients (70/84) dont les plus fréquents (> 30 %) étaient des nausées et une anémie. Ces résultats peu concluants nécessitent un suivi à long terme pour évaluer l'efficacité de l'association (127).

KEYLINK-010 (NCT03834519) est une étude de phase III chez les patients CPRCm prétraités par une HNG et docétaxel, non sélectionnés sur leur statut mutationnel. Elle compare l'association du pembrolizumab avec l'olaparib *versus* une HNG (abiratérone ou enzalutamide) selon la randomisation (2:1) sur 780 patients attendus. Les critères principaux comportent l'évaluation de la rPFS et la survie globale. Les critères secondaires sont le taux de réponse objective et sa durée, le temps jusqu'à progression du PSA, le temps jusqu'à l'apparition de symptômes osseux (douleurs, fractures), le temps jusqu'à progression de la douleur et la tolérance. Aucune donnée préliminaire n'est à ce jour disponible (128).

Le bénéfice de l'association d'un anti-PD1 avec l'olaparib reste pour l'instant incertain aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance. Un suivi à long terme et sur une plus grande population est nécessaire, ainsi qu'une analyse exploratoire des facteurs prédictifs de la réponse (77).

3.2.1.2.2.2 Association avec le nivolumab

CheckMate 9KD (NCT03338790), étude de phase II avec plusieurs bras, a évalué le nivolumab en association avec d'autres thérapies : le rucaparib (bras A), le docétaxel (bras B) ou l'enzalutamide (bras C) chez les CPRCm naïfs de chimiothérapie.

Seule l'association du nivolumab au docétaxel (bras B) a obtenu des résultats très encourageants avec un taux de réponse objective de 40 % (1 réponse complète et 17 réponses partielles chez 45 patients avec maladie mesurable), un taux de réponse au PSA de 46,9 % (81 patients avec PSA évaluable), une rPFS de 9 mois et une survie globale de 18,2 mois (chez 84 patients traités). Ces résultats étaient supérieurs dans la sous-population n'ayant pas reçu de traitement antérieur par une HNG. Concernant les effets indésirables, les plus fréquents étaient la survenue d'une fatigue (39,3 %) et d'une neutropénie de grade 3-4 (16,7 %) (129).

L'association du nivolumab au docétaxel *versus* docétaxel seul est en cours d'évaluation dans l'étude de phase III **CheckMate 7DX** (NCT04100018).

3.2.1.2.2.3 Association avec le durvalumab

L'étude de phase I/II **NCT02484404** a évalué l'association du durvalumab avec l'olaparib dans plusieurs tumeurs solides à un stade avancé dont le CPRCm.

Neuf patients sur 17 (53 %) ayant reçu l'association ont présenté une diminution du PSA ≥ 50 % dont 6 patients présentaient une altération bi-allélique *BRCA2*. Parmi ces 9 patients, 4 ont obtenu une réponse radiographique. La survie sans progression (PFS) à 12 mois pour tous les patients était de 51,5 % (130). Elle était cependant supérieure chez les patients mutés (83,3

% *versus* 36,4 %), suggérant que la déficience de la voie de réparation de l'ADN est un facteur prédictif de réponse (131). La survenue d'effets indésirables chez l'ensemble des patients est comparable aux autres études évaluant les PARPi (anémie 24 %, nausée 12 %, lymphopénie 12 %). L'association présente une toxicité acceptable et montre une efficacité, majoritairement chez les patients mutés *BRCA2*. De plus amples recherches sont nécessaires pour démontrer si cette efficacité est le résultat de l'association ou de l'olaparib seul (77).

3.2.1.3 Association avec la chimiothérapie

3.2.1.3.1 Rationnel

Des études récentes dans le cancer de l'ovaire ont montré que l'ajout des inhibiteurs des PARPs pendant la chimiothérapie ne présente que peu de différence en termes de survie sans progression et une augmentation des effets indésirables graves. En revanche, un traitement d'entretien par un PARPi post-chimiothérapie serait susceptible de maintenir une réponse au traitement, tout en limitant la toxicité (132). Le bénéfice clinique d'association des inhibiteurs des PARPs en traitement de maintenance à la chimiothérapie est en cours d'évaluation dans le cancer de la prostate.

3.2.1.3.2 Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)

L'étude de phase II **IMANOL** (NCT03434158) évalue l'olaparib après une réponse partielle ou complète post-docétaxel chez les patients CPRCm mutés dans les gènes de réparation de l'ADN. La rPFS est le critère principal (133).

L'étude de phase II **PLATI-PARP** (NCT03442556) évalue le rucaparib en maintenance après l'association docétaxel – carboplatine chez les CPRCm mutés dans *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*. La rPFS est le critère principal (134).

3.2.1.4 Les autres associations

3.2.1.4.1 Association avec les inhibiteurs ATR

3.2.1.4.1.1 *Rationnel*

Les voies de signalisation d'ATM et ATR interviennent dans la réparation des lésions double brin de l'ADN. ATR est une cible intéressante car les cellules tumorales dépendent de cette protéine pour leur survie en raison de leur charge élevée en stress réplcatif (135). En effet, lorsqu'une fourche de réplcation est bloquée, ATR est activée. Si la réparation est incorrecte, une cassure double brin survient et peut être réparée par ATM. Dans les cancers mutés *ATM*, la réparation de l'ADN ne peut avoir lieu et conduit à la mort cellulaire (83).

Les résultats des études cliniques évaluant les PARPi en monothérapie montrent peu d'efficacité chez les patients mutés *ATM*. L'association à un inhibiteur ATR serait bénéfique pour induire la mort cellulaire (136). De plus, les résultats d'études dans des modèles cellulaires de cancer ovarien mutés *BRCA* suggèrent que l'effet des PARPi dans ces cellules déficientes

est potentialisé par les inhibiteurs ATR. L'association des inhibiteurs ATR et PARP pourrait être bénéfique dans d'autres cancers présentant un défaut des gènes des voies de réparation de l'ADN (136). De plus, la résistance induite par la surexpression des gènes de la voie ATR-CHK1 qui stabilise les fourches de réplication pourrait être surmontée avec les inhibiteurs ATR. L'association des deux thérapies resensibiliserait les cellules devenues résistantes aux PARPi (137).

3.2.1.4.1.2 Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)

L'étude de phase II **TRAP** (NCT03787680) a comparé l'association de l'olaparib à l'inhibiteur ATR, le ceralasertib (AZD6738), chez les patients CPRCm mutés (*BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*) versus des patients non mutés dans l'un de ces 3 gènes. Quarante-sept patients ont été inclus dont 12 étaient mutés (5 *BRCA2*, 7 *ATM*) et 35 non mutés. Le critère principal était la diminution du PSA ≥ 50 % ou le taux de réponse objective (partielle ou complète). Dans la population mutée, 4/12 patients ont présenté une réponse (3 *BRCA2* et 1 *ATM*). Dans la population non mutée, seulement 11 % des patients (4/35) ont présenté une réponse, mais plusieurs d'entre eux ont eu un contrôle prolongé de la tumeur. De plus, 37 % des patients non mutés ont présenté une rPFS supérieure à 7 mois (138). L'association PARP/ATR inhibiteur est peut-être efficace chez les patients mutés principalement *BRCA2*, mais également non mutés.

3.2.1.4.2 Association avec les thérapies anti-VEGF

L'étude de phase II **NCT02893917** a évalué l'association de l'olaparib au cediranib versus l'olaparib seul chez des patients CPRCm indépendamment du statut mutationnel. Le cediranib est un inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase pour le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR). La voie de signalisation VEGF/VEGFR joue un rôle majeur dans l'angiogenèse qui participe au développement et à la progression tumorale (139). *In vitro*, le cediranib supprime l'expression des protéines *BRCA1/2* et *RAD51* de la recombinaison homologue et augmente ainsi la sensibilité des cellules tumorales aux PARPi (140).

Quatre-vingt-dix patients ont été randomisés (1:1) dans le bras A (cediranib + olaparib 200 mg, 2 fois/jour) ou le bras B (olaparib 300 mg, 2 fois/jour). Les résultats observés sont indiqués dans le tableau :

Critères	Bras A (n=45)	Bras B (n=45)
médiane de survie sans-progression radiologique (mois)	11,1	4,0
taux de réponse objective (%)	19	12
taux de contrôle de la maladie (% patients dont la maladie diminue ou reste stable sur une certaine période)	77	64
taux de réponse au PSA (%)	29	17
taux d'évènements indésirables grade 3-4 (%) Les plus fréquents : hypertension, fatigue, diarrhée (Bras A) et anémie, lymphopénie (Bras B)	77	58

Une amélioration significative de la rPFS a été observée dans le bras recevant l'association. Des biopsies tumorales (avant et pendant le traitement) ont été effectuées pour évaluer le statut mutationnel des gènes de la recombinaison homologue. Les analyses sont en cours (141).

3.2.1.4.3 Association avec les produits radiopharmaceutiques

3.2.1.4.3.1 Rationnel

Le potentiel radio-sensibilisateur des inhibiteurs des PARPs a été observé dans des modèles précliniques et cliniques, améliorant l'efficacité des agents radioactifs responsables des cassures double brin de l'ADN et entraînant la mort cellulaire (142).

3.2.1.4.3.2 Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)

3.2.1.4.3.2.1 Association avec le radium²²³

L'étude de phase I/II **COMRADE** (NCT03317392) a évalué l'association de l'olaparib au radium²²³ chez des patients CPRCm avec des métastases osseuses.

La phase I correspondait à l'escalade de dose et avait pour but de déterminer la dose recommandée d'olaparib en association pour la phase II. Les critères secondaires étaient la rPFS, le taux de réponse au PSA, le taux de réponse des phosphatases alcalines (diminution de 30 % par rapport à la valeur initiale) et le statut mutationnel des gènes de la recombinaison homologue.

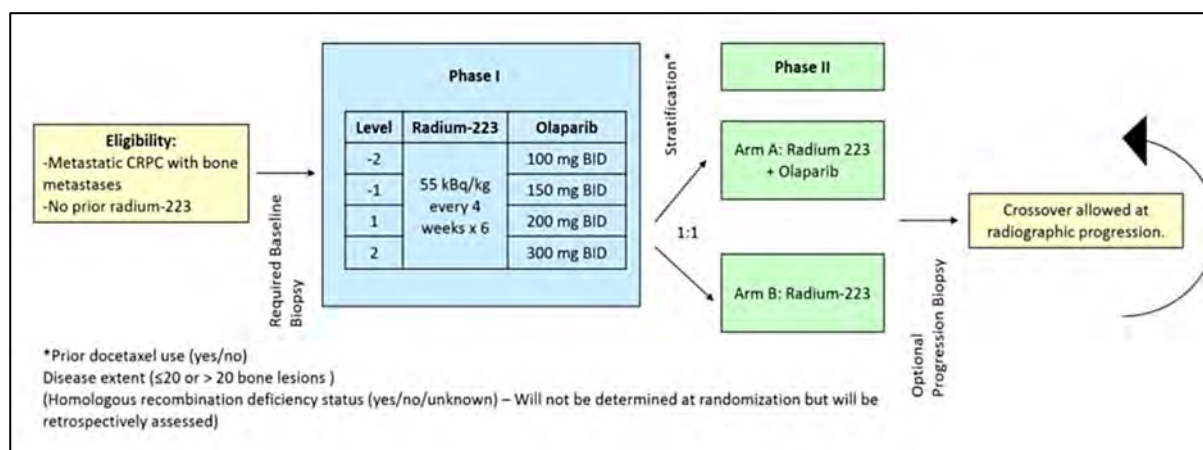


Figure 24 : Schéma de l'étude COMRADE (143)

Les résultats de la phase I ont recommandé l'utilisation d'une dose d'olaparib à 200 mg deux fois/jour. Sur les 12 patients inclus, le taux de réponse au PSA a atteint 16,7 % (n=2) ; le taux de réponse des phosphatases alcalines 67 % (n=8). Cinquante-sept pour cent des patients ont obtenu une rPFS à 6 mois ; 56 % une survie globale à 12 mois. Concernant les altérations géniques, seul deux patients présentaient une mutation (*BRCA2* et *CDK12*). La rPFS du patient muté *BRCA2* était de 11,63 mois (143).

La phase II est en cours pour évaluer l'efficacité de l'association.

3.2.1.4.3.2.2 Association avec le ¹⁷⁷Lutétium-PSMA-617

L'étude de phase I **LuPARP** (NCT03874884) évalue l'association de l'olaparib au radioligand ¹⁷⁷Lutétium-PSMA-617. L'étude est en cours pour déterminer la dose recommandée d'olaparib en association pour la phase II (144).

3.2.2 Apport potentiel des PARPi dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

3.2.2.1 Rationnel

La suppression androgénique (SAd) est le traitement de base du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm). Son association à l'acétate d'abiratéron ou le docétaxel est également un standard thérapeutique qui améliore la survie globale. Les données récentes amènent à recommander une HNG (apalutamide ou enzalutamide) en association à la SAd chez ces patients métastatiques, quel que soit le volume tumoral (17). L'efficacité clinique des inhibiteurs des PARPs chez les patients métastatiques résistants à la castration avec des mutations des gènes de réparation de l'ADN est aujourd'hui établie. Il est supposé que l'usage des PARPi à un stade plus précoce de la maladie pourrait induire une efficacité clinique indépendamment du statut hormonal (sensible/résistant) et offrirait une alternative à la suppression androgénique.

3.2.2.2 Etudes cliniques en cours (en novembre 2022)

Le tableau ci-dessous récapitule les études évaluant différents inhibiteurs des PARPs chez les patients à un stade plus précoce du cancer de la prostate :

Essai clinique	PARPi	Statut de la maladie et mutationnel pour l'inclusion	Critère primaire	Critères secondaires
<p>TRIUMPH (145) (NCT03413995)</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Phase II ❖ Début étude: septembre 2018 ❖ Nombre de participants attendus : 30 	<p><u>Rucaparib</u> monothérapie (600 mg deux fois/jour)</p>	<p>CPSCm Naïf de SAd</p> <p>Mutation germinale des gènes de la recombinaison homologue (<i>BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, NBN, RAD50/51C/D, PALB2, MRE11, FANCA, FANCB/C/D2/E/F/G/I/L/M</i>)</p>	<p>Taux de réponse au PSA ≥ 50 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> • rPFS • taux de réponse objective • tolérance • analyse des mutations somatiques

<p>AMPLITUDE (146) (NCT04497844)</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Phase III ❖ Début étude: septembre 2020 ❖ Nombre de participants attendus : 788 	<p><u>Niraparib</u> (200 mg une fois/jour) + abiratérone</p> <p><i>versus</i> placebo + abiratérone</p>	<p>CPSCm SAd antérieure autorisée</p> <p>Mutation germinale ou somatique des gènes de la recombinaison homologue</p>	<p>rPFS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale • survie sans progression symptomatique • temps jusqu'à l'initiation d'une autre thérapie • tolérance
<p>ZZ-First (147) (NCT04332744)</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Phase II ❖ Début étude: septembre 2020 ❖ Nombre de participants attendus : 54 	<p><u>Talazoparib</u> (0.5 mg une fois/jour) + enzalutamide</p> <p><i>versus</i> enzalutamide seul</p>	<p>CPSCm de haut grade naïf SAd</p> <p>Non mais randomisation stratifiée selon les mutations des gènes de la recombinaison homologue</p>	<p>Taux de réponse complète au PSA (< 0,2 ng/ml à 12 mois de traitement)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • taux de réponse au PSA • temps jusqu'à progression CPRCm • survie globale • tolérance
<p>TALAPRO-3 (148) (NCT04821622)</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Phase III ❖ Début étude: mai 2021 ❖ Nombre de participants attendus : 550 	<p><u>Talazoparib</u> (0.5 mg une fois/jour) + enzalutamide</p> <p><i>versus</i> placebo + enzalutamide</p>	<p>CPSCm</p> <p>Mutations des gènes de la recombinaison homologue (<i>ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C</i>)</p>	<p>rPFS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale • taux de réponse objective • durée de la réponse • taux de réponse au PSA • tolérance

3.2.3 Inhibiteurs des PARPs en développement

3.2.3.1 Veliparib

Le veliparib (ABT-888) est un inhibiteur des PARPs en cours d'étude dans le traitement du cancer du sein muté *BRCA* et du cancer des ovaires. Il présente la plus faible activité de *PARP trapping* (77).

Une étude de phase II **NCI9012** (NCT01576172) a évalué l'association du veliparib à l'acétate d'abiratérone par rapport à l'abiratérone seule chez des patients CPRCm indépendamment du statut mutationnel. Aucun bénéfice clinique de l'association sur la réponse au PSA ou la survie sans progression n'a été observé (149). Ces résultats peuvent être dus à la capacité de *PARP trapping* plus faible et/ou un mécanisme d'action différent des autres PARPi (94). A ce jour, aucun autre essai clinique du veliparib n'est en cours dans le cancer de la prostate.

3.2.3.2 Pamiparib

Le pamiparib (BGB-290) est en cours de développement pour le traitement de divers cancers. Sur la base des résultats de l'essai de phase I/II [NCT03333915](#), le pamiparib a récemment été approuvé (PARTRUVIX®) en Chine pour le traitement du cancer avancé récurrent de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primaire associé à une mutation germinale du gène *BRCA* et précédemment traité par deux ou plusieurs lignes de chimiothérapie (150). A ce jour, aucun essai clinique n'est en cours dans le cancer de la prostate.

3.2.4 Tests et consultation génétiques

3.2.4.1 Tests génétiques

Dans le but d'identifier les patients susceptibles de répondre aux traitements par inhibiteurs des PARPs, l'analyse des mutations germinales et somatiques des gènes de la recombinaison homologue est réalisée par la méthode du séquençage de nouvelle génération (*Next-Generation Sequencing*, NGS), également appelée séquençage à haut débit (94).

Il est recommandé d'effectuer cette analyse sur un échantillon tissulaire le plus récent grâce à une biopsie fraîche tumorale. Une biopsie archivée peut également être utilisée. Dans les cas où le tissu tumoral n'est pas disponible (quantité et/ou qualité insuffisante, biopsie contre-indiquée), l'ADN tumoral circulant dans le plasma peut être utilisé, bien que cette technique soit moins sensible (94). Les échantillons de sang ou de salive sont uniquement utilisés pour la détection des mutations germinales (les mutations somatiques ne sont présentes qu'un niveau de la tumeur et sont donc indétectables dans un échantillon sanguin ou salivaire) (88).

3.2.4.2 Consultation d'oncogénétique

Les mutations germinales et somatiques sont fréquentes dans le cancer de la prostate au stade localisé et avancé. La détection précoce de ces altérations aiderait à identifier les patients à risque de développer un cancer agressif et permettrait la mise en place d'un traitement individualisé (85). Les recommandations sur la nécessité de réaliser une consultation et/ou des tests génétiques varient selon les consensus internationaux (151).

Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) préconise de réaliser un test des mutations germinales dans le cas d'un cancer de la prostate métastatique, localisé à très haut risque et d'antécédents familiaux. L'analyse des mutations somatiques est recommandée chez les patients atteints d'un cancer métastatique et localisé (85). L'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) recommande une analyse des mutations germinales chez tous les patients atteints d'un cancer métastatique. Un test doit être considéré chez les patients avec un cancer localisé et des antécédents familiaux (95). L'Association Européenne d'Urologie préconise une analyse des mutations germinales pour les hommes atteints d'un cancer métastatique, et ceux présentant un cancer à haut risque avec des cas de cancers diagnostiqués avant l'âge de 60 ans chez un membre de la famille (152). En France, le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie recommande dans un premier temps le repérage des formes suspectes par

l'urologue puis une consultation d'oncogénétique qui pourra donner lieu à la réalisation d'un test génétique. Une consultation doit être proposée aux patients devant (40) :

- une forme héréditaire de cancer de la prostate (cas connus de cancer chez les apparentés dans la famille)
- une forme précoce de cancer de la prostate (avant 50 ans)
- une forme de cancer de la prostate associée aux cancers du sein ou de l'ovaire (syndrome de prédisposition génétique dû aux mutations *BRCA1/2*).

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est un cancer de cause multifactorielle, dont l'âge, les antécédents familiaux et l'hérédité jouent un rôle important. Malgré les progrès dans la prise en charge de la maladie et l'arsenal thérapeutique disponible, il peut évoluer vers des formes graves et résistantes aux traitements.

Le cancer de la prostate est un cancer avec une prédisposition génétique connue, principalement du gène *BRCA2*. De plus, les tumeurs au stade métastatique présentent une fréquence élevée d'altérations germinales et somatiques des gènes de la voie de la recombinaison homologue, majoritairement de *BRCA2*, *ATM*, *CHK2* et *BRCA1*. La découverte des inhibiteurs des PARPs, associée au concept de la létalité synthétique dans les tumeurs prostatiques avec des mutations des gènes de la réparation de l'ADN propose une nouvelle approche de thérapie ciblée.

Les premiers essais cliniques évaluant les PARPi en monothérapie (études TOPARP et PROfound pour l'olaparib, TRITON-2 pour le rucaparib, GALAHAD pour le niraparib et TALAPRO-1 pour le talazoparib) ont montré une efficacité et une tolérance acceptable. Cette efficacité est significative dans la population mutée *BRCA1/2* comparée aux autres mutations. L'origine de l'altération (germinale/somatique) ne semble pas avoir d'impact sur la réponse aux inhibiteurs, en revanche la présence d'une altération homo- ou hétérozygote pourrait influencer la sensibilité des cellules aux inhibiteurs des PARPs. L'impact de ces potentiels facteurs prédictifs de la réponse antitumorale mérite d'être exploré. Concernant le profil de sécurité, l'anémie est l'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus fréquent, suivie d'une thrombocytopénie et neutropénie. Tous grades confondus, la survenue d'une fatigue, de troubles gastro-intestinaux et d'une myélosuppression sont notables.

Comme dans tous cancers, les cellules acquièrent au fil du temps des mécanismes de résistance. L'utilisation des inhibiteurs des PARPs en association avec des thérapies aux mécanismes d'actions différents permettrait de limiter cette résistance et potentialiser leurs effets.

L'association à l'hormonothérapie par acétate d'abiratéronne semble prometteuse. PROpel est la première étude à montrer l'efficacité de l'olaparib en association chez tous les patients indépendamment de leur statut mutationnel, ouvrant la possibilité d'un bénéfice clinique pour une population plus large. Les résultats préliminaires de l'étude MAGNITUDE ont permis le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché du niraparib en association chez les patients avec des mutations des gènes de la réparation de l'ADN. L'association fixe d'acétate d'abiratéronne et de niraparib ajoute une plus-value pour l'observance des patients.

Les études d'association avec les inhibiteurs de *checkpoints* nécessitent à ce jour un suivi à plus long terme afin d'évaluer le potentiel bénéfique de l'association. La prise d'un PARPi en traitement d'entretien à la chimiothérapie semble pertinente pour maintenir la réponse et limiter la toxicité. L'utilisation des inhibiteurs ATR est une nouvelle stratégie thérapeutique présentant un bénéfice pour les patients mutés *ATM*, bien que l'étude TRAP suppose une efficacité chez les patients mutés *BRCA2*, voir même non-mutés. L'association avec le cediranib, inhibiteur du récepteur au VEGF semble prometteuse. Le défaut fonctionnel de la recombinaison homologue induit par l'anti-VEGF pourrait être avantageuse pour les patients

dépourvus de mutation des gènes de cette voie. Le cumul des effets indésirables des associations thérapeutiques reste un point limitant.

Les essais à un stade moins avancé de la maladie sont encore immatures mais pourraient proposer une alternative thérapeutique à la suppression androgénique afin d'allonger la durée avant l'apparition d'une résistance à la castration.

L'olaparib est le premier inhibiteur des PARPs à être indiqué en France en monothérapie pour le traitement du CPRCm avec mutations des gènes *BRCA* et ayant progressé après une hormonothérapie de nouvelle génération. C'est la seule thérapie actuellement disponible en 3^{ème} ligne du traitement du CPRCm. Un test génétique est nécessaire pour identifier la présence de mutations des gènes *BRCA1/2*.

Les défis actuels et pour les années à venir seront d'identifier le profil de patient qui bénéficie le plus de ces traitements à l'aide de la médecine personnalisée, notamment pour les patients non mutés *BRCA*, et de déterminer plus précisément l'étendue du bénéfice clinique des inhibiteurs des PARPs en monothérapie et/ou en association chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé.

Cette thérapie ciblée semble être une avancée prometteuse dans le traitement du cancer de la prostate et ouvre la voie vers la découverte de nouvelles molécules ciblant les gènes de la réparation de l'ADN. La voie de réparation par mésappariements de bases (gènes *MSH2* et *MSH6*) pourrait être exploitée. Également, la nouvelle molécule ODM-208, inhibant l'ensemble de la voie de biosynthèse des stéroïdes est en cours d'évaluation dans l'étude de phase I/II CYPIDES (NCT03436485) et pourrait faire l'objet d'une nouvelle classe thérapeutique à développer dans le futur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. Prog En Urol. juin 2012;22:S2-6.
2. La prostate : Généralités [Internet]. Prostate.
3. Amin M, Khalid A, Tazeen N, Yasoob M. Zonal Anatomy of Prostate. Ann King Edw Med Univ. 2010;16(3):138-138.
4. Yiou PR. Stroma bromusculaire ant. :2.
5. Le liquide séminal | embryology.ch [Internet]. 2022.
6. Détection précoce du cancer de la prostate [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 oct 2022].
7. Cancérologie Medline - Cancer prostate.
8. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. :50.
9. Les anti-androgènes [Internet].
10. Kaufman JM, Vermeulen A. The Decline of Androgen Levels in Elderly Men and Its Clinical and Therapeutic Implications. Endocr Rev. 1 oct 2005;26(6):833-76.
11. Labrie F, Belanger A, Dupont A, Pelletier G, Luuthe V, Simard J, et al. Synthèse périphérique des androgènes chez l'homme. Génétique moléculaire du système et sa prise en compte dans le traitement du cancer de la prostate. médecine/sciences. 1990;6(3):261.
12. Vasaitis TS, Bruno RD, Njar VCO. CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. J Steroid Biochem Mol Biol. mai 2011;125(1-2):23-31.
13. Testostérone et prostate [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 9 nov 2022].
14. Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. Prog En Urol - FMC. mars 2014;24(1):F13-5.
15. Le score de Gleason: C'est quoi exactement ? | PROCURE [Internet]. 2022 [cité 21 août 2022].
16. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate | Modern Pathology [Internet]. [cité 21 août 2022].
17. Urofrance | Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020 - Urofrance [Internet]. [cité 16 oct 2022].
18. Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 1 déc 2021;4(6):877-92.

19. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
20. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 15 août 2021].
21. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. *Med Sci Basel Switz.* 20 juill 2020;8(3).
22. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci.* 4 avr 2021;22(7).
23. Dépistage du cancer de la prostate - Se faire dépister [Internet]. [cité 22 août 2022].
24. Définition toucher rectal [Internet]. [cité 22 janv 2022]
25. Collège National des Enseignants en Cancérologie (CNEC). Livre officiel du collège, édition MED-LINE : Cancérologie. 2017 ÉDITIONS MED-LINE;
26. Rouvière O. IRM multiparamétrique de la prostate : protocole pratique. *J Imag Diagn Interv.* 1 juin 2019;2(3):130-4.
27. La biopsie prostatique [Internet]. Centre Urologie Sud Parisien. [cité 22 janv 2022].
28. Fiche de détection précoce du cancer de la prostate par la Haute Autorité de Santé, mai 2013.
29. Scintigraphie-osseuse-et-cancer.
30. Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) - Examens [Internet]. [cité 23 janv 2022].
31. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 10 juill 2020;38(17):1963-96.
32. Vodovar D, Aboab J, Silva S, Tournier N, pour la Commission de recherche translationnelle de la SRLF. Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) — une modalité d'imagerie pour la réanimation? Oziel J, Charles PE, éditeurs. *Médecine Intensive Réanimation.* juill 2019;28(4):347-52.
33. Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. [cité 23 oct 2022].
34. Prostate Cancer - Stages and Grades [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cité 26 janv 2022].
35. Brajtbord JS, Leapman MS, Cooperberg MR. The CAPRA Score at 10 Years: Contemporary Perspectives and Analysis of Supporting Studies. *Eur Urol.* mai 2017;71(5):705-9.
36. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J Urol.* janv 2021;205(1):14-21.

37. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *Eur Urol.* janv 2014;65(1):124-37.
38. Masson E. Impact of MRI and Targeted Biopsies on Eligibility and Disease Reclassification in MRI-positive Candidates for Active Surveillance on Systematic Biopsies [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 déc 2021].
39. Institut du Radioprotection et de sûreté nucléaire. Les principes de la radiothérapie [Internet]. [cité 1 févr 2022].
40. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. Rozet et al. - 2020 - Recommandations françaises du Comité de cancérologie. *Prog En Urol.* 1 nov 2020;30(12, Supplement):S136-251.
41. Techniques d'imagerie - Institut National du Cancer [Internet]. [cité 1 févr 2022].
42. Indications - Radiothérapie externe [Internet]. [cité 9 nov 2022].
43. Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 1 déc 2017;24(12):T297-310.
44. Labrie F. LHRH et agonistes. *médecine/sciences.* 1985;1(6):300.
45. Chabbert-Buffet N, Bouchard P. Les antagonistes de la GnRH. *Métabolismes Horm Diabètes Nutr.* 2003;(1):5.
46. Fiche info - FIRMAGON 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2022].
47. Hormonothérapie : acétate d'abiratéron | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse [Internet]. [cité 18 févr 2022].
48. ANDROCUR (cyprotérone (acétate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 févr 2022].
49. Résumé des caractéristiques du produit - BICALUTAMIDE ACCORD 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 févr 2022].
50. RCP Nilutamide (ANANDRON) [Internet]. [cité 8 janv 2022].
51. Hormonothérapie : enzalutamide - Ref: PEROSENZALU19 [Internet]. [cité 18 févr 2022].
52. Fiche info - ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2022].
53. Fiche info - NUBEQA 300 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2022].
54. Fiche info - TAXOTERE 160 mg/8 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2022].

55. Fiche info - JEVTANA 60 mg, solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2022].
56. Moriceau G, Fléchon A. Place du dénosumab dans la prise en charge du cancer de la prostate. 2015;(1):6.
57. Beuzeboc P. Acide zolédronique et métastases osseuses du cancer de la prostate. 2015;(1):5.
58. Rebibo JD. Comment je prescris le Denosumab (XGEVA ®). Prog En Urol - FMC. mars 2018;28(1):F16-7.
59. Fiche info - XGEVA 120 mg, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2022].
60. Aupée O, Cuquel AC, Gontier É, Métivier D, Basely M, Héllissey C. Traitement par dichlorure de radium-223 : aspects pratiques. 2015;(1):5.
61. Fiche info - XOFIGO 1100 kBq/mL, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2022].
62. Ouzaid I, Ravery V. Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues. Prog En Urol. oct 2011;21(9):595-8.
63. Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 de l'adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration : à propos d'un cas et revue de la littérature. Médecine Nucl. 1 mai 2019;43(3):298-303.
64. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 - Cancer de la prostate [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 nov 2022].
65. Dommages et réparation à l'ADN [Internet]. Parlons sciences. [cité 20 mars 2022].
66. Police-Scientifique.com. Structure et principe de base de l'ADN [Internet]. Police Scientifique. 2013 [cité 9 nov 2022].
67. Les notions-clés de la génétique médicale [Internet]. Génétique médicale : ADN, hérédité, tests - Agence biomédecine. [cité 9 nov 2022].
68. Les bases de la biologie moléculaire - Réplication de l'ADN et division cellulaire [Internet]. 2022 [cité 15 sept 2022].
69. La régulation du cycle cellulaire : introduction générale | RN' Bio [Internet]. [cité 20 mars 2022].
70. Les dommages à l'ADN et leur réparation [Internet]. Planet-Vie. [cité 2 mars 2022].
71. Pozo F, de la Rubia Sanchez G, Méniessier-de Murcia J, de Murcia G. La poly(ADP-ribose) polymérase : un facteur de survie. médecine/sciences. 1998;14(11):1196.
72. Masson E. Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 sept 2022].

73. Wei H, Yu X. Functions of PARylation in DNA Damage Repair Pathways. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 1 juin 2016;14(3):131-9.
74. Houtgraaf JH, Versmissen J, van der Giessen WJ. A concise review of DNA damage checkpoints and repair in mammalian cells. *Cardiovasc Revasc Med*. 1 juill 2006;7(3):165-72.
75. Pourquier P, Robert J. Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mars 2011;98(3):229-37.
76. Risdon EN, Chau CH, Price DK, Sartor O, Figg WD. PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond BRCA. *The Oncologist*. janv 2021;26(1):e115-29.
77. Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS, et al. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 29 mars 2021;14(1):51.
78. Davar D, Beumer JH, Hamieh L, Tawbi H. Role of PARP Inhibitors in Cancer Biology and Therapy. *Curr Med Chem*. 1 août 2012;19(23):3907-21.
79. Schreiber V, de Murcia G, Ménissier de Murcia J. Le transport des protéines dans le noyau: les signaux de localisation nucléaire et leurs récepteurs. *médecine/sciences*. 1992;8(2):134.
80. Harrision D, Gravells P, Thompson R, Bryant HE. Poly(ADP-Ribose) Glycohydrolase (PARG) vs. Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) - Function in Genome Maintenance and Relevance of Inhibitors for Anti-cancer Therapy. *Front Mol Biosci*. 2020;7:191.
81. Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2018;15(9):564-76.
82. The tumor therapy landscape of synthetic lethality | *Nature Communications* [Internet]. 2022 [cité 6 oct 2022].
83. Postel-Vinay S. Ciblage des défauts de réparation de l'ADN : nouvelles molécules et approches thérapeutiques utilisant la létalité synthétique. :22.
84. Lee S. Changements génétiques et risque de cancer [Internet]. *Société canadienne du cancer*. [cité 12 nov 2022].
85. Congregado B, Rivero I, Osmán I, Sáez C, Medina López R. PARP Inhibitors: A New Horizon for Patients with Prostate Cancer. *Biomedicines*. 15 juin 2022;10(6):1416.
86. Patel PS, Algouneh A, Hakem R. Exploiting synthetic lethality to target BRCA1/2-deficient tumors: where we stand. *Oncogene*. avr 2021;40(17):3001-14.
87. Kosaka Y, Yamamoto Y, Tanino H, Nishimiya H, Yamamoto-Ibusuki M, Hirota Y, et al. BRCAness as an Important Prognostic Marker in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Multicenter Retrospective Study. *Diagnostics*. févr 2020;10(2):119.
88. Duperray É. La recherche des mutations des gènes BRCA1/2 en oncologie: les enjeux de demain. 2020;121.

89. Marshall CH, Antonarakis ES. Therapeutic targeting of the DNA damage response in prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* mai 2020;32(3):216-22.
90. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* 31 mai 2017;1:PO.17.00029.
91. Dan R, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 21 mai 2015;161(5):1215-28.
92. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4 août 2016;375(5):443-53.
93. Rodrigues M, Manié É, Popova T, Stern MH. BRCAness/défauts de la recombinaison homologue dans les cancers : mécanismes, diagnostic et conséquences thérapeutiques. *Mis E Au Point.* 2016;6.
94. Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials. *Eur Urol Oncol.* oct 2020;3(5):594-611.
95. Messina C, Cattrini C, Soldato D, Vallome G, Caffo O, Castro E, et al. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Prognostic and Predictive Implications. *J Oncol.* 2020;2020:4986365.
96. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound study). *N Engl J Med.* 28 mai 2020;382(22):2091-102.
97. ESMO 2019: Central, Prospective Detection of Homologous Recombination Repair Gene Mutations in Tumor Tissue from >4000 Men with mCRPC Screened for the PROfound Study [Internet]. [cité 27 juin 2022].
98. ESMO 2019: PROfound: Phase 3 Study of Olaparib vs. Enzalutamide or Abiraterone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Homologous Recombination Repair Gene Alterations [Internet]. [cité 16 mai 2022].
99. EMA. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) 14-17 September 2020 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 20 nov 2022].
100. LYNPARZA (olaparib) - Prostate [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juin 2022].
101. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Shapiro JD, Sautois B, Vogelzang NJ, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. *Clin Cancer Res.* 1 juin 2020;26(11):2487-96.
102. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Sautois B, Shapiro J, Vogelzang NJ, et al. Preliminary results from the TRITON2 study of rucaparib in patients (pts) with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Updated analyses. *Ann Oncol.* oct 2019;30:v327-8.

103. Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. FDA [Internet]. 6 nov 2021 [cité 29 oct 2022];
104. EMA. Rubraca [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 23 nov 2022].
105. Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, Scher HI, Efstathiou E, Lara PN, et al. Pre-specified interim analysis of GALAHAD: A phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol*. oct 2019;30:v884-5.
106. ESMO 2019: Pre-Specified Interim Analysis of GALAHAD: A Phase 2 Study of Niraparib in Patients with mCRPC and Biallelic DNA-Repair Gene Defects [Internet]. [cité 15 juin 2022].
107. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation to Niraparib for mCRPC [Internet]. Cancer Network. 2022 [cité 18 juin 2022].
108. EMA. Zejula [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 23 nov 2022].
109. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efstathiou E, Lara PN, Yu EY, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 mars 2022;23(3):362-73.
110. Bono JS de, Mehra N, Scagliotti GV, Castro E, Dorff T, Stirling A, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 sept 2021;22(9):1250-64.
111. EMA. Talzenna [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 23 nov 2022].
112. Mirza-Aghazadeh-Attari M, Mohammadzadeh A, Yousefi B, Mihanfar A, Karimian A, Majidinia M. 53BP1: A key player of DNA damage response with critical functions in cancer. *DNA Repair*. 1 janv 2019;73:110-9.
113. Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, Oza AM, Lheureux S. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1 juill 2020 [cité 21 nov 2022];30(7).
114. Murai J, Huang SYN, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, et al. Stereospecific PARP Trapping by BMN 673 and Comparison with Olaparib and Rucaparib. *Mol Cancer Ther*. 9 févr 2014;13(2):433-43.
115. Taza F, Holler AE, Fu W, Wang H, Adra N, Albany C, et al. Differential Activity of PARP Inhibitors in BRCA1- Versus BRCA2-Altered Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 22 juill 2021 [cité 11 nov 2022].
116. Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, Kass EM, Spratt DE, Iaquinata PJ, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov*. nov 2013;3(11):1245-53.
117. Schlürmann DF. L'ASCO GU 2022 : Une année riche en nouveautés et en retrouvailles. 2022;14:11.

118. ASCO GU 2022: PROpel: Phase III Trial of Olaparib and Abiraterone Versus Placebo and Abiraterone as First-Line Therapy for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [Internet]. 2022 [cité 29 juin 2022].
119. ASCO GU 2022: Phase 3 MAGNITUDE Study: First Results of Niraparib With Abiraterone Acetate and Prednisone As First-Line Therapy in Patients With mCRPC With and Without HRR Gene Alterations [Internet]. 2022 [cité 22 juin 2022].
120. Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol*. 20 févr 2022;40(6_suppl):12-12.
121. Janssen soumet une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA [Internet]. 2022 [cité 11 juin 2022].
122. Rao A, Heller G, Ryan CJ, VanderWeele DJ, Lewis LD, Tan A, et al. Alliance A031902 (CASPAR): A randomized, phase (ph) 3 trial of enzalutamide with rucaparib/placebo as novel therapy in first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 20 févr 2022;40(6_suppl):TPS194-TPS194.
123. Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C, et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design. *Future Oncol*. févr 2022;18(4):425-36.
124. ASCO 2021: TALAPRO-2: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide plus Talazoparib Versus Placebo in Patients with New mCRPC [Internet]. [cité 11 nov 2022].
125. Chabanon RM, Muirhead G, Krastev DB, Adam J, Morel D, Garrido M, et al. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *J Clin Invest*. 129(3):1211-28.
126. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT*. 2018;6.
127. Yu EY, Piulats JM, Gravis G, Laguerre B, Arranz Arija JA, Oudard S, et al. KEYNOTE-365 cohort A updated results: Pembrolizumab (pembro) plus olaparib in docetaxel-pretreated patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 20 févr 2020;38(6_suppl):100-100.
128. Yu EY, Park SH, Huang YH, Bennamoun M, Xu L, Kim J, et al. Phase III study of pembrolizumab (pembro) plus olaparib versus enzalutamide (enza) or abiraterone acetate (abi) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who progressed on chemotherapy: KEYLYNK-010. *J Clin Oncol* [Internet]. 19 févr 2020 [cité 17 oct 2022].
129. Fizazi K, González Mella P, Castellano D, Minatta JN, Rezazadeh Kalebasty A, Shaffer D, et al. Nivolumab plus docetaxel in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase II CheckMate 9KD trial. *Eur J Cancer*. janv 2022;160:61-71.

130. Karzai F, VanderWeele D, Madan RA, Owens H, Cordes LM, Hankin A, et al. Activity of durvalumab plus olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer in men with and without DNA damage repair mutations. *J Immunother Cancer*. 4 déc 2018;6(1):141.
131. Peyraud F, Italiano A. Combined PARP Inhibition and Immune Checkpoint Therapy in Solid Tumors. *Cancers*. 9 juin 2020;12(6):1502.
132. Tattersall A, Ryan N, Wiggans AJ, Rogozińska E, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 févr 2022;2:CD007929.
133. Fita MJJ, Lopez LH, Mellado B, Vidal MJM, Anido U, Lorente D, et al. Phase II trial evaluating olaparib maintenance in patients with MCRPC after docetaxel treatment reaching partial or stable response. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29:viii301.
134. PLATI-PARP: A Phase 2 Study of Induction Docetaxel and Carboplatin Followed by Maintenance Rucaparib in Treatment of Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer With Homologous Recombination DNA Repair Deficiency [Internet]. [cité 20 oct 2022].
135. Blackford AN, Jackson SP. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. *Mol Cell*. 15 juin 2017;66(6):801-17.
136. Jette NR, Kumar M, Radhamani S, Arthur G, Goutam S, Yip S, et al. ATM-Deficient Cancers Provide New Opportunities for Precision Oncology. *Cancers*. mars 2020;12(3):687.
137. Yazinski SA, Comaills V, Buisson R, Genois MM, Nguyen HD, Ho CK, et al. ATR inhibition disrupts rewired homologous recombination and fork protection pathways in PARP inhibitor-resistant BRCA-deficient cancer cells. *Genes Dev*. 1 févr 2017;31(3):318-32.
138. ASCO GU 2022: The TRAP Trial: Targeting Resistant Prostate Cancer, with or without DNA Repair Defects, Using the Combination of Ceralasertib and Olaparib [Internet]. [cité 20 oct 2022].
139. Chapter 3 - VEGFR Inhibitors as Sensitizing Agents for Cancer Chemotherapy | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 20 oct 2022].
140. Kaplan AR, Gueble SE, Liu Y, Oeck S, Kim H, Yun Z, et al. Cediranib suppresses homology-directed DNA repair through down-regulation of BRCA1/2 and RAD51. *Sci Transl Med*. 15 mai 2019;11(492):eaav4508.
141. Kim JW, McKay RR, Taplin ME, Davis NB, Monk P, Appleman LJ, et al. Randomized phase II study of olaparib with or without cediranib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 20 févr 2020;38(6_suppl):111-111.
142. Powell C, Mikropoulos C, Kaye SB, Nutting CM, Bhide SA, Newbold K, et al. Pre-clinical and clinical evaluation of PARP inhibitors as tumour-specific radiosensitisers. *Cancer Treat Rev*. 1 nov 2010;36(7):566-75.
143. ASCO GU 2022: Updated Biomarker Results From a Phase 1/2 Study of Olaparib and Radium-223 in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Bone Metastases (COMRADE) [Internet]. [cité 22 oct 2022].

144. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 177Lu-PSMA-617 Therapy and Olaparib in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juin [cité 20 oct 2022]. Report No.: NCT03874884.
145. Markowski MC, Wang H, Sullivan R, Haffner M, De Marzo AM, Lotan TL, et al. Phase II trial of rucaparib (Without ADT) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer harboring germline DNA repair gene mutations (TRIUMPH). *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15_suppl):TPS5095-TPS5095.
146. Rathkopf DE, Chi KN, Olmos D, Cheng HH, Agarwal N, Graff JN, et al. AMPLITUDE: A study of niraparib in combination with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP for the treatment of patients with deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-altered metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). *J Clin Oncol*. 20 févr 2021;39(6_suppl):TPS176-TPS176.
147. ASCO GU 2022: A Randomized Phase 2 Trial To Evaluate the Antitumor Activity of Enzalutamide and Talazoparib for the Treatment of Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer: ZZFIRST [Internet]. [cité 16 oct 2022].
148. ESMO 2021: TALAPRO-3: A Phase 3, Double-blind, Randomized Study of Enzalutamide Plus Talazoparib versus Placebo Plus Enzalutamide in Patients with DDR Gene Mutated Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer [Internet]. 2022 [cité 12 août 2022].
149. Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, Albany C, Stein MN, Kunju LP, et al. Targeting Androgen Receptor and DNA Repair in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From NCI 9012. *J Clin Oncol*. avr 2018;36(10):991-9.
150. Markham A. Pamiparib: First Approval. *Drugs*. juill 2021;81(11):1343-8.
151. Gillessen S, Armstrong A, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2021. *Eur Urol*. 1 juill 2022;82(1):115-41.
152. Russo J, Giri VN. Germline testing and genetic counselling in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2022;19(6):331.

Titre : LES INHIBITEURS DES PARPS ET CANCER DE LA PROSTATE

Résumé :

Les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) présentent pour 20 à 30 % d'entre eux, des mutations des gènes de la réparation de l'ADN, majoritairement de *BRCA1/2*. A ce stade de la maladie, les traitements disponibles sont limités. Les inhibiteurs des poly(ADP-ribose) polymérase (PARPi), nouvelles molécules ciblant les défauts de réparation de l'ADN tumoral, ont suscité un intérêt thérapeutique. En quelques années, le développement de ces inhibiteurs a permis l'enregistrement de l'olaparib en 3^{ième} ligne de traitement du CPRCm. Les essais cliniques en cours de ces molécules en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies sont porteurs d'espoir et marquent une avancée thérapeutique dans le traitement du cancer de la prostate.

Title : PARP INHIBITORS AND PROSTATE CANCER

Abstract :

Mutations in DNA repair genes, mostly in *BRCA1/2* are present in twenty to thirty percent of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). At this stage of the disease, the available treatments are limited. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi), new molecules targeting tumor DNA repair defects, have generated therapeutic interest. In a few years, the development of these inhibitors has allowed the registration of olaparib as a 3rd line in mCPRC treatment. The ongoing clinical trials of these molecules as monotherapy or in combination with other therapies are promising and represent a therapeutic advance in the treatment of prostate cancer.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Cancer prostate - Inhibiteurs des PARPs - Altérations de l'ADN - Mutation BRCA1/2

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UNIVERSITE TOULOUSE III - Paul SABATIER

Faculté des sciences Pharmaceutiques

35, chemin des maraîchers

31062 Toulouse cedex 9

Directeur de thèse : Professeur Etienne CHATELUT