

Un espoir pour les cancers non-métastatiques de la prostate résistants à la castration

Paris, le 29 mai 2019 • **Trois essais récents montrent le bénéfice d'une approche thérapeutique associant une hormonothérapie de première génération et des anti-androgènes dans le traitement du cancer non-métastatique résistant à la castration.**

Le point avec le Pr François Kleinclauss, responsable du centre du cancer de la prostate au CHU de Besançon et membre du conseil scientifique de l'AFU.

Les cancers de la prostate sont sous la dépendance de la testostérone fabriquée dans les testicules. La majorité de ces tumeurs sont diagnostiquées à un stade où l'ablation ou la destruction de la glande suffisent à guérir la maladie ou contenir son extension. Mais pour certains cancers découverts plus tardivement, seuls les traitements systémiques pourront contrer l'évolution de la maladie. Le traitement de référence est la **castration chimique par analogues ou antagonistes de la LH-RH**, qui bloque directement au niveau cérébral la commande responsable de la sécrétion d'androgènes par les testicules (80 % des malades présentant un cancer disséminé répondent au traitement hormonal).

Avec le temps, ce cancer peut devenir résistant au traitement : il reprend son évolution malgré la castration. Parmi ces cancers hormonaux devenus réfractaires à l'hormonothérapie, certains ne présentent étonnamment pas de métastases. **La résistance au traitement ne se manifeste, dans un premier temps, que par des modifications de marqueurs biologiques tandis que l'imagerie (scintigraphie, scanner, IRM) ne révèle pas de progression de la maladie.** La vitesse de progression du PSA est en revanche corrélée au risque de développer des métastases.

Des essais prometteurs

Trois essais récents, PROPER, SPARTAN et ARAMIS¹, ont montré **la capacité d'une association de traitements couplant une hormonothérapie de première génération et un inhibiteur des récepteurs aux androgènes², à retarder la survenue de métastase.** Ces trois essais de phase III, qui regroupent chacun quelque 1500 patients, ont permis de constater un doublement de la période sans métastase décelable (40 mois versus 18 mois).

Autre enseignement : ces trois molécules offrent un bon profil de tolérance (seulement 8 à 9 % d'arrêts de traitements au cours de ces études). Les principaux effets secondaires notés sont des rashes et des épisodes de fatigue. Le mécanisme d'action de ces trois molécules est similaire : elles **se fixent sur les récepteurs aux androgènes et bloquent leur fonctionnement.** L'enzalutamide (PROSPER) et l'apalutamide (SPARTAN) ont d'ores et déjà leur AMM dans cette indication et attendent leur remboursement. Pour le darolutamide (ARAMIS), le processus est un peu moins avancé. Cette molécule semble néanmoins très intéressante, d'abord parce qu'elle a une très grande affinité avec les récepteurs aux androgènes et ensuite parce qu'elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, contrairement à l'enzalutamide et l'apalutamide, ce qui évite certaines complications neurologiques des traitements (en particulier un risque de convulsions).

¹ <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/cp-asco-gu-etude-aramis-15-02-2019.pdf>

² Enzalutamide dans l'essai PROSPER, apalutamide dans SPARTAN et darolutamide dans ARAMIS

L'AFU a intégré en fin d'année dans ses recommandations, l'utilisation de ces molécules (enzalutamide et apalutamide) dans cette indication.

Vers une détection plus précoce des métastases

Ces cancers sont dits « cancers non-métastatiques résistants à la castration » parce que pendant une certaine période, seule l'augmentation du PSA et le rythme de cette augmentation signalent une aggravation de la maladie. À l'imagerie, le cancer semble quiescent. De nouvelles méthodes d'investigation pourraient, dans un proche avenir, permettre de détecter de façon plus précoce la reprise du cancer et l'apparition de métastases. **Le PET Scan à la choline et au PSMA** est un scanner (tomographie par émission de positons) couplé à un traceur faiblement radioactif. On injecte avant l'examen un marqueur (PSMA) couplé à un nucléotide radioactif (18 Fluoro-choline) qui va se fixer sur les cellules cancéreuses. Les tissus ainsi ciblés vont émettre de manière temporaire un rayonnement capté par l'appareil d'imagerie. Cette technique permet de visualiser des métastases invisibles à l'imagerie.

Zoom sur les JOUM

Les Journées d'Onco-Urologie Médicale (JOUM) se sont déroulées au Palais des Papes d'Avignon les 24 et 25 mai derniers. Organisées sous l'égide de l'Association Française d'Urologie (AFU), ces journées ont notamment fait le point sur les immunothérapies en urologie, les nouvelles associations dans le traitement de la prostate, l'apport de la théranostique et l'accès aux molécules innovantes.

À propos de l'AFU



L'Association Française d'Urologie est une société savante représentant plus de 90 % des urologues exerçant en France (soit 1 133 médecins). Médecin et chirurgien, l'urologue prend en charge l'ensemble des pathologies touchant l'appareil urinaire de la femme et de l'homme (cancérologie, incontinence urinaire, troubles mictionnels, calculs urinaires, insuffisance rénale et greffe), ainsi que celles touchant l'appareil génital de l'homme. L'AFU est un acteur de la recherche et de l'évaluation en urologie. Elle diffuse les bonnes pratiques aux urologues afin d'apporter les meilleurs soins aux patients, notamment via son site internet urofrance.org et un site dédié aux patients urologie-sante.fr.