

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحوث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## L'évaluation de la réponse thérapeutique des métastases osseuses du cancer de la prostate

**Présenté par :**

ZENASNI Zineb F.Z  
ZORKANI Iman

*Soutenu le 12/10/2021*

**Le Jury:**

**Président:**

Dr SAIDI Alaeddine

Maître-Assistant en Oncologie Médicale.  
Université De Tlemcen

**Membres :**

Dr LOUZIM Habiba

Maître-Assistante en Chimie Thérapeutique.  
Université de Tlemcen

Dr YUCEF Amina

Maître-Assistante en Pharmacologie Médicale.  
Université De Tlemcen

**Encadrante:**

Dr SEDJELMACI Sara

Maître-Assistante en Oncologie Médicale.  
Université de Tlemcen

**Année universitaire: 2020 - 2021**

# Remerciements

En terminant notre mémoire de fin d'étude, il nous est agréable d'adresser nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin à élaborer cet ouvrage;

Nous remercions en premier Dieu, qui nous a donné la foi, le savoir et la patience pour accomplir nos études.

Nous remercions en particulier nos chers parents, toujours présents pour nous soutenir et nous encourager.

Nous tenons aussi à remercier notre encadrante: Dr S. SEDJELMACI Maître-Assistante en Oncologie Médicale et le chef du service Pr S. GHOMARI ainsi que l'ensemble du personnel médical et paramédical du service d'Oncologie Médicale ainsi que tous les professeurs qui nous ont enseigné tout au long du cursus.

A la fin, nous tenons à remercier nos collègues d'étude particulièrement notre promotion 2015-2021.

# شكر وتقدير

الحمد لله المستحق للحمد والتناء المتفضل على عباده بمجزيل المواهب والوعاء  
المبتدئ بالتعم قبل استحقاقها من خيرات الأرض وبركات السماء..  
اللهم صلّ وسلّم على سيدنا محمد في الأولين وصلّ على سيدنا محمد في  
الآخرين وصلّ على سيدنا محمد في الملائكة الأعلّى إلى يوم الدين..  
اللهم تقبل منا عملنا هذا إنك أنت السميع العليم وتجاوز عنا ما كان فيه  
من خطأ أو سهو أو تقصير أو نسيان..

وبعد،

إليكما والديّ الكريمين، أبي الموقر، أمي الحبيبة.. رزقكما الله الحسنى والزيارة  
ورزقني بركما..

إلى إخوتي الأكارم يا محمد الأمين، ياسين وإلياس..

إلى أختي الغالية فاطمة الزهراء..

إلى كلّ أفراد عائلة زرقاني وعائلة حوالف.. أنتم السند..

إلى رفيقات دربي، جزيلة، لينا، وزينب..

إلى كلّ من علمني حرفاً.. إلى كلّ من أزع عني غيمة جهل مرت بها

وأبدلها ربح علم طيبة.. إليكم مشانخي وأساتذتي ودكاترتي..

إلى كلّ من أحسن القول بكلمة طيبة..

إليكم كلّكم .. بكم أنا ما أنا عليه اليوم.. بكم رسمت ملامح وعيي.. إليكم

أهدي عملي هذا.. شكراً من القلب.. أنتم الفخر..

والحمد لله ربّ العالمين

ليمان ز

# Table des matières

## INTRODUCTION

### CHAPITRE-I : L'OS

<b>1. Structure de l'os</b>	4
A. Les différents types de tissu osseux	4
a. L'os cortical (compact)	4
b. L'os trabéculaire (spongieux)	4
B. Les cellules présentes dans le tissu osseux	5
a. La lignée ostéoclastique	5
b. La lignée ostéoblastique	6
C. La matrice extracellulaire	8
a. La phase organique (ostéoïde)	8
b. La phase minérale	8
c. La formation de la MEC	9
<b>2. Remodelage osseux</b>	10
A. Les phases du remodelage	10
B. Régulation du remodelage osseux	11
a. Facteurs systémiques	11
1. Les hormones sexuelles = Les œstrogènes	11
2. Les hormones régulant le calcium	12
b. Facteurs locaux	13
1. Facteurs de croissance	13
2. Cytokines	14
<b>3. L'hématopoïèse</b>	14
<b>4. Les pathologies de l'os (l'ostéoporose)</b>	14
A. Définition	14
B. Diagnostic	15
C. Traitement	16
a. Traitement non pharmacologique = mesures générales de prévention	16
b. Traitements médicamenteux	16

### CHAPITRE-II : LES MÉTASTASES OSSEUSES

<b>1. Définition</b>	19
<b>2. Physiopathologie</b>	19
A. Colonisation de la moelle osseuse par les métastases osseuses	19
B. Niche pré-métastatique	19
C. Recrutement des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse	19

D.	Invasion et survie des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse	20
a.	Protéines de la MEC	20
b.	Les enzymes de la MEC	20
c.	Les protéases	21
<b>3.</b>	<b>Les types des métastases osseuses</b>	21
A.	Les métastases ostéolytiques	21
B.	Les métastases ostéocondensantes	22
C.	Les métastases mixtes	22
<b>4.</b>	<b>Les manifestations cliniques</b>	22
A.	Douleurs	23
	* Evaluation de la douleur	23
B.	Compression neurologique	24
C.	Les fractures pathologiques	25
D.	Hypercalcémie	25
E.	L'anémie	26
F.	Thrombopénie	26
<b>5.</b>	<b>Diagnostic</b>	26
A.	Bilan clinique	26
B.	Imagerie	26
a.	La scintigraphie osseuse	27
b.	Radiographie	28
c.	La tomodensitométrie	29
d.	Imagerie par résonance magnétique	30
e.	Tomographie par émission de positons	31
f.	La mesure de densité minérale osseuse (DMO)	31
C.	Diagnostic biologique	32
a.	Taux du PSA	32
b.	Phosphatase Alcaline osseuse	32
c.	Calcémie	32
d.	Molécule de pontage du collagène de type I	32

## **CHAPITRE-III : CANCER DE LA PROSTATE**

<b>1.</b>	<b>Anatomie de la prostate</b>	34
<b>2.</b>	<b>Physiologie</b>	35
A.	Description de la fonction prostatique	35
B.	Modifications anatomiques de la prostate avec l'âge	36
<b>3.</b>	<b>Histologie</b>	36
<b>4.</b>	<b>Cancérogenèse</b>	37
A.	Physiopathologie	37
a.	Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate	37
b.	Les différentes formes de cancer de la prostate	39
B.	Facteurs de risques	39

<b>5. Diagnostic</b>	40
A. Clinique	40
a. Circonstances de découverte	40
b. Le toucher rectal	40
B. Biologie (PSA)	41
* Le PSA	41
* La vitesse et temps de doublement du PSA	41
* Rapport PSA libre/total	41
C. Histologie	42
a. Biopsie de la prostate	42
b. Score de Gleason	43
c. La classification ISUP	44
D. Radiologie	44
a. Echographie Prostatique	44
b. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	44
c. Tomodensitométrie (TDM)	45
* <b>Bilan d'extension</b>	45
A. La scintigraphie osseuse	45
B. TDM Abdomino-pelvienne (TAP)	46
C. PET-Scan à la choline	46
<b>6. Classification TNM – 2017</b>	46
* Classification clinique	46
* Classification anatomopathologique (pTNM)	48
<b>7. Traitement</b>	48
A. Traitements différés : surveillance active et abstention thérapeutique	48
a. Abstention surveillance clinique (watchful waiting)	48
b. La surveillance active	49
B. Traitements locaux	50
a. La chirurgie (prostatectomie totale)	50
b. La radiothérapie externe	51
c. La curiethérapie	52
d. Castration chirurgicale	53

## **CHAPITRE-IV : CANCER DE LA PROSTATE AVEC MÉTASTASES OSSEUSES**

<b>1. Le tropisme osseux des cellules cancéreuses prostatiques</b>	55
<b>2. Prise en charge thérapeutique</b>	56
A. Bilan pré thérapeutique	56
B. Moyens thérapeutiques	57
<b>I- Traitement médicamenteux</b>	57
a. L'hormonothérapie	57

- Types d'hormonothérapie	58
1- Agonistes LH-RH	58
2- Antagoniste LH-RH Dégarélix (firmagon®)	59
3- Les anti androgènes	60
1) Les anti-androgènes (AA) de première génération	60
i) les anti-androgènes non stéroïdiens	60
ii) Les anti-androgènes stéroïdiens: Acétate de cyprotérone (ANDROCURE®)	61
2) Les nouveaux anti-androgènes	62
i) L'Enzalutamide	62
ii) L'acétate d'abiratérone	62
4- Les œstrogènes	64
Estramustine	64
Diéthylstilbestrol	64
b. La chimiothérapie	65
Le docétaxel	65
Le cabazitaxel	65
La mitoxantrone	65
c. Immunothérapie	66
d. Radiothérapie métabolique	67
e. Les agents ciblant l'os	67
Les bisphosphonates	68
Le Denosumab (Xgeva®)	69
<b>II- Traitement non médicamenteux</b>	70
A. La chirurgie orthopédique	70
B. La radiothérapie	71
C. La radiologie interventionnelle (RI)	72
a. La vertébroplastie	72
b. La cimentoplastie	73
c. Alcoolisation	73
d. La radiofréquence	73
e. La cryoablation	73
f. Ultrasons focalisés	74
g. Embolisation endovasculaire	74
D. Indications thérapeutiques du CPRC métastatique	74
a. Définition du CPRC métastatique	74
b. Choix décisionnel thérapeutique chez les patients avec CPRC métastatique	74
En première ligne : chimio naïfs	74
En deuxième ligne	75
E. Recommandations thérapeutiques en cas de métastase osseuse	75
F. Suivi thérapeutique	75
a. L'évaluation de la réponse au traitement dans le CPRCm	75
b. Suivi des patients	76

c. Recommandations d'arrêt ou de changement du traitement	76
---	----

## CHAPITRE-V : MATERIELS ET METHODES

<b>1. Problématique</b>	78
<b>2. Objectifs</b>	78
<b>3. Le PSA nadir</b>	78
<b>4. Cadre de l'étude</b>	78
<b>5. Matériels et période d'étude</b>	78
A. Type et période d'étude	78
B. Population étudiée	78
C. Critères d'inclusion et d'exclusion	79
D. Sources de données	79
E. Analyse des données	79

## CHAPITRE-VI : RÉSULTATS

<b>1. Données épidémiologie</b>	81
A. L'âge	81
B. Répartition selon les antécédents	81
C. Les antécédents néoplasiques	82
<b>2. Tumeur primitive</b>	82
A. La biopsie	82
a. Le type histologique	82
b. Score de Gleason	82
B. Le taux du PSA initial	83
C. Stade de la tumeur au moment de l'étude	83
D. Résultats des bilans d'extension	84
a. La scintigraphie osseuse	84
b. La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne	84
E. Les douleurs osseuses	85
<b>3. Traitement</b>	85
A. L'hormonothérapie au stade d'hormonosensibilité	85
B. Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration	86
a. Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne	86
I- Zytiga	86
■ Avant traitement	86
a – Les métastases osseuses	86
b – Le taux de PSA	87
■ Résultats du traitement	88
a – Les métastases osseuses	88
b – Evolution du taux de PSA	89
II- Taxotère	90

■ Avant traitement	90
a – Les métastases osseuses	90
b – Les douleurs osseuses	91
c – Les métastases viscérales	91
d- Le taux de PSA	92
■ Résultats du traitement	92
a– Les métastases osseuses	92
b – Les douleurs osseuses	92
c – Les métastases viscérales	92
d – Evolution du taux de PSA	92
b. Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	94
■ Résultats du traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	94
I– Zytiga	94
a – Les métastases osseuses	94
b – Les douleurs osseuses	95
c – Les métastases viscérales	96
d – Evolution du taux de PSA	96
II- Taxotère	96
a – Les métastases osseuses	96
b- Les douleurs osseuses	97
c – Evaluation du taux de PSA	98

## CHAPITRE-VII : DISCUSSION

<b>1. Population d'étude</b>	100
<b>2. Répartition selon l'âge</b>	100
<b>3. Traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration</b>	100
A. Les agents ciblant l'os	100
a. L'acide zolédronique	100
b. Dénosumab	101
<b>4. Efficacité du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne</b>	101
A. L'Acétate d'abiratéronne	101
a. Les métastases osseuses	102
b. L'évolution du taux de PSA	102
B. Docétaxel	102
a. Les métastases osseuses	102
b. Les douleurs osseuses	102
c. Les métastases viscérales	103
d. L'évolution du taux de PSA	103
<b>5. Efficacité du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne</b>	103
A. L'Acétate d'abiratéronne	103
a. Les métastases osseuses	103
b. Les douleurs osseuses	104

c. Les métastases viscérales	104
d. Le taux de PSA	104
B. Docétaxel	104
a. Les métastases osseuses	104
b. Les douleurs osseuses	105
c. Evaluation du taux de PSA	105
<b>6. Evaluation des agents ciblant l'os</b>	<b>105</b>
A. L'Acide zolédronique et son effet sur les événements liés au squelette	105
B. Dénosumab versus Acide zolédronique	106
C. Evaluation des effets secondaires principalement l'hypocalcémie et l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM)	106

## **CHAPITRE VIII – CONCLUSION**

### **ANNEXES**

### **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

### **RÉSUMÉ**

# Liste des figures

**Figure 1:** os compact, os spongieux, ostéon.

**Figure 2:** la différenciation ostéoclastique.

**Figure 3:** la différenciation des ostéoblastes.

**Figure 4:** les cellules du tissu osseux.

**Figure 5:** le processus de remodelage osseux.

**Figure 6:** la relation entre la ménopause et la perte osseuse.

**Figure 7:** régulation de l'homéostasie du calcium par la calcitonine.

**Figure 8:** structure d'os, normale et avec l'ostéoporose.

**Figure 9:** Scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP montrant des lésions avec accumulation dans les côtes gauches.

**Figure 10:** Radiographie d'une lésion lytique dans le fémur proximal.

**Figure 11:** Image TDM du fémur droit proximal présentant une lésion lytique.

**Figure 12:** (A) IRM coronale pondérée en T1. Lésion du fémur droit avec une intensité de signal faible reflétant le remplacement de la moelle osseuse normale par la tumeur. (B) Image coronale pondérée en T2 dont l'intensité de signal élevée montrant une forte teneur eau.

**Figure 13:** Image axiale d'un TEP chez une patiente atteinte de cancer du sein, foyer d'activité accrue dans le fémur droit.

**Figure 14:** Anatomie des organes génitaux masculins[Coupe sagittale de profil]

**Figure 15:** Coupe anatomique de la prostate.

**Figure 16:** Histologie normale de prostate : glandes avec 2 couches de cellules (cellules luminales et basales) entourées par des cellules musculaires lisses.

**Figure 17:** Histologie normale de prostate : cellules basales bien visibles après immunomarquage p63.

**Figure 18:** Histoire naturelle schématique du cancer de la prostate.

**Figure 19:** Biopsies écho-guidées par voie transrectale.

**Figure 20:** Intervention par chirurgie robot-assistée.

**Figure 21:** La curiethérapie prostatique.

**Figure 22:** Invasion métastatique du tissu osseux.

**Figure 23:** Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes et régulation de la synthèse de la testostérone.

**Figure 24:** Schéma fonctionnel du contrôle du fonctionnement du testicule.

**Figure 25:** Voies de synthèse et d'inhibition des androgènes utilisées dans le cancer de la prostate.

**Figure 26:** Résumé des mécanismes d'action des immunothérapies dans le cancer de la prostate.

**Figure 27:** Représentation du pyrophosphate et d'un Bisphosphonate.

**Figure 28:** Vertébroplastie.

**Figure 29:** Répartition des patients selon l'âge.

**Figure 30:** Répartition des patients selon les antécédents.

**Figure 31:** Répartition des patients selon le score de Gleason.

**Figure 32:** Répartition des patients en fonction du taux de PSA initial.

**Figure 33:** Représentation graphique selon le type de lésions osseuses.

**Figure 34:** Représentation graphique des métastases viscérales.

**Figure 35:** Répartition des patients selon les douleurs osseuses.

**Figure 36:** Répartition de la population selon le type d'hormonothérapie du cancer de la prostate au stade d'hormonosensibilité.

**Figure 37:** Répartition de la population selon le traitement de 1ère ligne.

**Figure 38:** Métastases osseuses avant le traitement de 1ère ligne (acétate d'abiratérone +acide zolédronique).

**Figure 39:** Métastases osseuses avant le traitement de 1ère ligne (acétate d'abiratérone +Dénosumab).

**Figure 40:** Evolution des métastases osseuses après traitement de 1ère ligne (Acétate d'abiratérone + Acide zolédronique).

**Figure 41:** Evolution des métastases osseuses après traitement (Acétate d'abiratérone +Dénosumab).

**Figure 42:** Evolution de PSA après traitement de 1ère ligne (Acétate d'abiratérone + Acide zolédronique).

**Figure 43:** Evolution de PSA après traitement de 1ère ligne (Acétate d'abiratérone +Dénosumab).

**Figure 44:** Les métastases osseuses avant le traitement de 1ère ligne (Docétaxel + Acide zolédronique).

**Figure 45:** les métastases osseuses avant le traitement de 1ère ligne (Docétaxel +Dénosumab).

**Figure 46:** Evolution de PSA après traitement de 1ère ligne (Docétaxel + Acide zolédronique).

**Figure 47:** Evolution de PSA après traitement de 1ère ligne (Docétaxel+Dénosumab).

**Figure 48:** Répartition de la population selon le traitement de 2ème ligne.

**Figure 49:** Evolution des métastases osseuses après traitement de 2ème ligne (Acétate d'abiratérone + Acide zolédronique).

**Figure 50:** Evolution des métastases osseuses après traitement de 2ème ligne (Acétate d'abiratérone +Dénosumab).

**Figure 51:** Evolution de PSA après traitement de 2ème ligne (Acétate d'abiratérone + Acide zolédronique).

**Figure 52:** Évolution des métastases osseuses après traitement de 2ème ligne (Docétaxel+ Acide zolédronique).

**Figure 53:** Evolution des douleurs osseuses après traitement de 2ème ligne (Docétaxel + Acide zolédronique).

**Figure 54:** Evolution de PSA après traitement de 2ème ligne (Docétaxel+ Acide zolédronique).

# Liste des tableaux

**Tableau I:** Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose, selon l'OMS.

**Tableau II:** Notes de la Société internationale de pathologie urologique 2014.

**Tableau III:** Classification de D'Amico.

**Tableau IV:** Définitions des critères TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
– la huitième édition ; 2017 -

**Tableau V:** La classification pathologique (pTNM).

**Tableau VI:** Puissance relative de différentes générations de BPs à inhiber la résorption osseuse.

**Tableau VII:** Score de Mirels.

**Tableau VIII:** Techniques de radiologie interventionnelle.

# Liste des abréviations

<b>AA</b>	Anti-Androgènes
<b>AFU</b>	Association Française d'Urologie
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>BAC</b>	Blocage Androgénique Complet
<b>BAS</b>	Blocage Androgénique Simple
<b>BMP</b>	Bone Morphogenetic Protein
<b>BMU</b>	Unité Multicellulaire de base
<b>BSP</b>	Bone Sialoprotein
<b>CaP</b>	Cancer de Prostate
<b>CaPs</b>	Calcium Poly substitués
<b>CPRC</b>	Cancer de la prostate Résistant à la Castration
<b>CT</b>	Computed Tomography (scanner)
<b>DHT</b>	Dihydrotestostérone
<b>DMO</b>	Densité Minérale Osseuse
<b>DMP1</b>	Dentin Matrix Protein 1
<b>DRE</b>	Digital Rectal Exam (toucher rectal)
<b>DXA</b>	Absorptiométrie Biphotonique aux Rayons X
<b>EPE</b>	Extension Extra Prostatique
<b>FGF</b>	Fibroblast growth factor
<b>ePSA</b>	PSA forme libre
<b>HA</b>	HydroxyApatite
<b>HBP</b>	Hypertrophie Bénigne de la Prostate
<b>HT</b>	Hormonothérapie

<b>IGF-I</b>	Insulin like growth factor I
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IL6</b>	Interleukine 6
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INPES</b>	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
<b>ISUP</b>	International Society of Urological Pathology
<b>mCRCP</b>	Cancer de la Prostate métastatique Résistant à la Castration
<b>M-CSF</b>	Macrophage Colony Stimulating Factor.
<b>MEC</b>	Matrice extra-cellulaire
<b>MEPE</b>	Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein
<b>MMP</b>	Matrix MetalloProteinase
<b>mpMRI</b>	l'IRM Multiparamétrique
<b>OCN</b>	Ostéonectine
<b>OPG</b>	Ostéoprotégérine
<b>OPN</b>	Ostéopontine
<b>PA</b>	Privation Androgénique
<b>PAL</b>	Phosphatase Alcaline.
<b>PAP</b>	Phosphatase Acide Prostatique
<b>PCA3</b>	gène 3 du cancer de la prostate
<b>PCT</b>	Traitement de Cancer de la Prostate
<b>PDGF</b>	Platelet-Derived Growth Factor
<b>PET</b>	Positron Emission Tomography
<b>Pg E2</b>	Prostaglandine E2
<b>Pi</b>	Phosphate inorganique
<b>PIGF</b>	Placental Growth Factor

<b>PNC</b>	Protéines Non Collagéniques
<b>PPi</b>	PyroPhosphate inorganique
<b>PSA – DT</b>	Temps de Doublement du PSA
<b>PSA</b>	l'Antigène Prostatique Spécifique
<b>PSAV</b>	Vitesse du PSA
<b>PSMA</b>	Prostate-Specific-Membrane-Antigen
<b>PTH</b>	Parathormone
<b>PTHrP</b>	Parathyroid Hormone related Protein
<b>RA</b>	Récepteur Androgénique
<b>RANK-L</b>	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B – Ligand.
<b>RCMI</b>	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
<b>RT</b>	Radiothérapie
<b>RTUP</b>	Resection Trans Uretrale de la prostate
<b>SERM</b>	Selective Estrogen Receptor Modulators
<b>SIBLING</b>	Small, Integrin Binding Ligand N-linked Glycoproteins
<b>SVI</b>	L'Invasion Séminal de Vésicule
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie (scanner)
<b>TGF-β</b>	Transforming Growth Factor - β
<b>TNAP</b>	la phosphatase alcaline non tissu-spécifique
<b>TNC</b>	Tenascine C
<b>TNFα</b>	Tumor Necrosis Factor α
<b>tPSA</b>	PSA total
<b>TR</b>	Touché Rectal
<b>TRUS</b>	Échographie Transrectale
<b>UICC</b>	Union internationale de lutte contre le cancer

**VEGF**      Vascular Endothelial Growth Factor

**VPP**      Valeur Prédicative Positive

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

---

Le cancer de la prostate (PCa) représente les tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées dans la population masculine et reste l'une des principales causes de décès liés au cancer dans le monde.

L'atteinte du squelette est présente dans jusqu'à 90 % des cas de PCa métastatique en raison du tropisme osseux particulier de cette tumeur (1) avec 20 000 nouveaux cas par an, dont 48 % à 80 % seront résistants à la castration selon AFU. Pour cette raison, la gestion de la santé osseuse est l'une des principales questions à aborder lors du traitement des patients atteints de CaP. L'épine dorsale du traitement du PCa est la thérapie de privation d'androgènes (ADT) qui, malgré les bénéfices obtenus chez ces patients, est associée à des effets secondaires importants corrélés à la suppression androgénique et aux changements de masse corporelle qui en découlent (2).

Les agents ciblant les os (BTA), comme le bisphosphonate acide zolédronique (ZA) et l'inhibiteur du récepteur activateur du facteur nucléaire B ligand (RANKL) dénosumab, sont des médicaments approuvés dans le scénario de traitement du CRPC avec métastases osseuses pour la prévention des événements liés au squelette (SRE) et par conséquent, une amélioration de la qualité de vie de ces patients. Les SRE comprennent les fractures pathologiques, les urgences oncologiques telles que la compression de la moelle épinière, la nécessité d'une chirurgie ou d'une radiothérapie osseuse et l'hypercalcémie (3). Les SRE sont corrélés à une diminution de la qualité de vie, à une augmentation de la douleur et à une réduction de la survie des patients atteints de CaP (4).

# **CHAPITRE-I**

## **L'OS**

Le tissu osseux est un tissu conjonctif hautement spécialisé constitué de cellules et d'une matrice extracellulaire (MEC). La minéralisation de cette matrice confère à l'os sa rigidité pour qu'il assure une fonction biomécanique. L'os confère aussi une fonction métabolique, c'est un réservoir important du calcium et du phosphore surtout, une fonction hématopoïétique (5) et joue un rôle dans le métabolisme énergétique notamment la production de l'insuline (6).

### **1. Structure de l'os**

Le squelette humain est composé de 206 os classés principalement en quatre groupes selon leur forme : les os longs, les os courts, les os plats et les os irréguliers. Les os longs ont une structure commune : Une partie médiane longue c'est la diaphyse, elle constituée d'un os cortical, et deux extrémités arrondies appelées épiphyses, entre la diaphyse et chaque épiphyse existe une zone appelée la métaphyse. L'épiphyse et la métaphyse sont composées d'un os trabéculaire recouvert d'un os cortical externe. A tous les endroits les os longs sont recouverts d'un périoste à l'exception de leurs parties articulaires où se trouve le cartilage. La face interne de l'os est recouverte d'une membrane appelée l'endoste. Les os des autres groupes ont aussi la même structure : os cortical externe et os trabéculaire interne (5).

#### **A. Les différents types de tissu osseux**

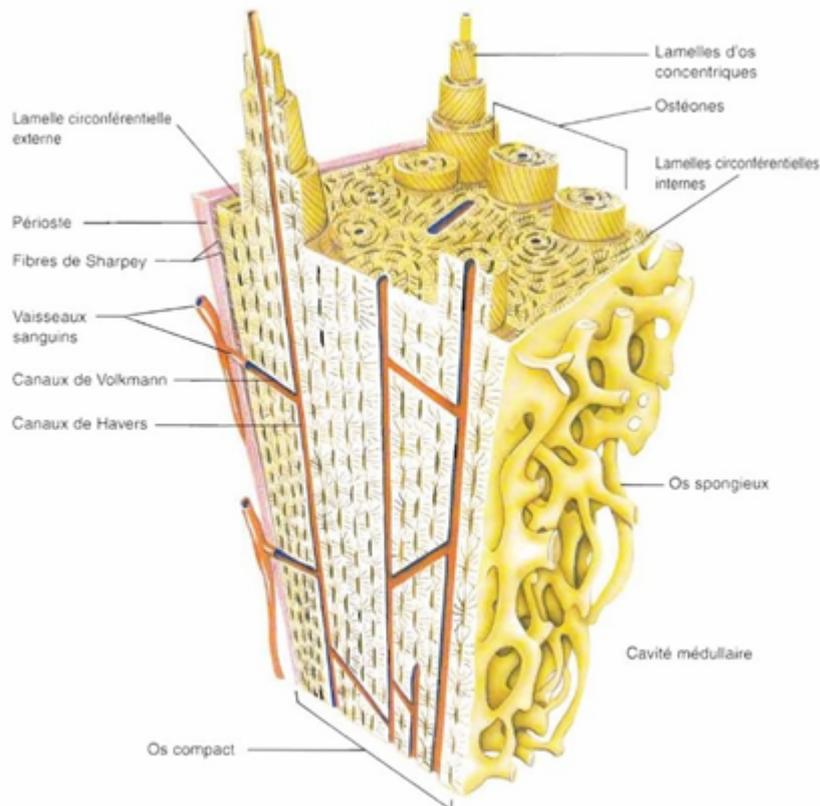
Selon la porosité les tissus osseux sont classés en :

##### **a. L'os cortical (compact)**

C'est le type le plus abondant. Il se distingue par la juxtaposition de formations cylindriques appelées ostéons ou système de Havers. L'ostéon est constitué de lamelles concentriques de matrice minéralisée renfermant des lacunes qui contiennent des ostéocytes et délimitant un canal c'est le canal de Havers. Les canaux de Havers contiennent des vaisseaux sanguins et des nerfs et sont reliés entre eux par des canaux de Volkman. C'est un réseau qui permet une communication entre les cellules et la formation d'un maillage cellulaire continu (5, 7).

##### **b. L'os trabéculaire (spongieux)**

Ce tissu a une structure alvéolaire particulière qui confère à l'os une certaine élasticité. L'os trabéculaire est une cible de nombreuses hormones, car cette organisation permet d'avoir un contact maximal avec la moelle osseuse remplissant ces espaces (5, 7).



**Figure 1:** os compact, os spongieux, ostéon (8).

### **B. Les cellules présentes dans le tissu osseux**

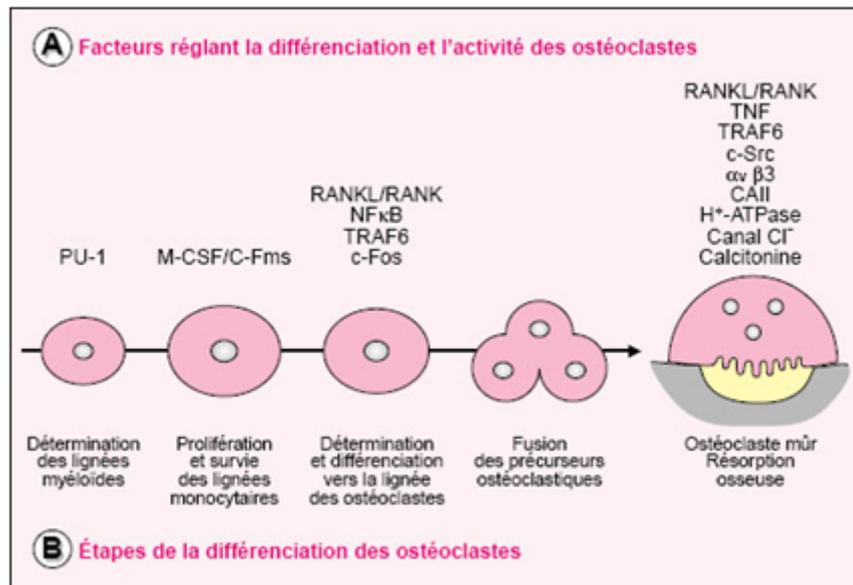
Deux types cellulaires participent à la formation et au remodelage osseux : les ostéoclastes et les ostéoblastes.

#### **a. La lignée ostéoclastique**

Les ostéoclastes sont des cellules multinucléées issus de progéniteurs de la lignée hématopoïétique. Leur cytoplasme contient des vacuoles, des vésicules, et des lysosomes remplis d'enzymes responsables de la destruction de la matrice minéralisée. Dans la moelle osseuse les monocytes se différencient sous l'effet de RANK-L et M-CSF en précurseurs ostéoclastiques (9, 10).

Ces précurseurs vont migrer vers la surface osseuse où ils vont fusionner et former un ostéoclaste mature. Lorsqu'ils sont en contact avec la matrice osseuse, les ostéoclastes commencent un processus de résorption alternant des phases de repositionnement sur la surface résorbée et des phases de résorption. Au cours de cette dernière les ostéoclastes vont créer une zone de scellement au sein desquels ils vont sécréter des protons ( $H^+$ ) qui vont dissoudre la partie minérale de l'os et des enzymes lysosomiales (particulièrement la

cathepsine K) et des MMP qui vont dégrader la partie organique. Ainsi les ostéoclastes vont creuser un cylindre de résorption puis meurent par apoptose (11, 12).



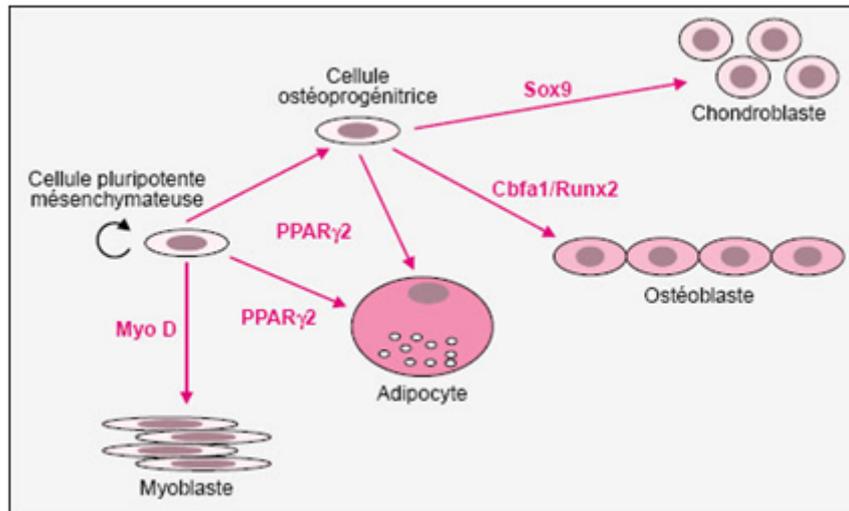
**Figure 2:** la différenciation ostéoclastique (13).

### b. La lignée ostéoblastique

#### \* Les ostéoblastes :

Les ostéoblastes sont des cellules cuboïdes ou polygonales polarisées de petite taille, se disposent sur l'ostéoïde (matrice non encore minéralisée) qu'elles sécrètent, à la surface interne et externe de l'endoste. Dans la zone de contact avec l'os, l'ostéoblaste va déployer un nombre important de prolongements cytoplasmiques pouvant s'ancrer profondément entre les fibres de collagène. Ces prolongements assurent le contact avec d'autres ostéoblastes ou ostéocytes, via des jonctions de type communicantes pour la transmission de signaux et de nutriments (14).

Le rôle des ostéoblastes est de synthétiser et de mettre en place le collagène de type I et un grand nombre de PNC, constituant ainsi l'ostéoïde et d'assurer sa minéralisation ensuite. Ils contiennent une concentration importante d'enzymes, dont la PAL qui déclenche et entretient la minéralisation de l'ostéoïde. Ces cellules interviennent dans l'activation de la résorption en stimulant la différenciation des précurseurs hématopoïétique en ostéoclastes, mais aussi dans son inhibition par la sécrétion de l'OPG qui se lie au RANKL et antagonise sa liaison à RANK. Une fois le dépôt de matrice réalisé, certains ostéoblastes se différencient en ostéocytes ou cellules bordantes, ceux qui ne sont pas différenciés meurent par apoptose (15).



**Figure 3 :** la différenciation des ostéoblastes (16).

### \* Les ostéocytes :

La transformation d'un ostéoblaste vers un ostéocyte est régulée par la MMP 2 (17). Les ostéocytes sont situés dans de petites cavités appelées « ostéoplastes » et ils émettent des prolongements cytoplasmiques pour communiquer entre eux, mais aussi avec les ostéoblastes et les cellules bordantes. Ces cellules sont moins actives que les ostéoblastes et perdent une grande partie des organites, mais restent capables de synthétiser du collagène de type I. Ils se caractérisent par la diminution de certains marqueurs tels que le collagène de type I, la TNAP, et l'augmentation d'autres marqueurs comme la DMP1 et la (MEPE), des régulateurs de la minéralisation ainsi que la sclérostine, un inhibiteur de la formation osseuse. L'expression des molécules qui ont un rôle dans la minéralisation signifie que ces cellules peuvent la réguler (18, 19).

### \* Les cellules bordantes :

Lorsque les ostéoblastes effectuent le travail de synthèse, ils vont s'aplatir et recouvrir l'interface osseuse inactive (où il n'y a ni formation ni résorption) en ne gardant qu'une activité métabolique très réduite (20).

Ces cellules régulent l'activité ostéoclastique en facilitant l'arrivée des ostéoclastes au contact de l'os par leurs rétractions cytoplasmiques et par la sécrétion de collagénases qui permettent la résorption de la matrice minéralisée par la destruction de la fine couche non minéralisée de l'os (21).

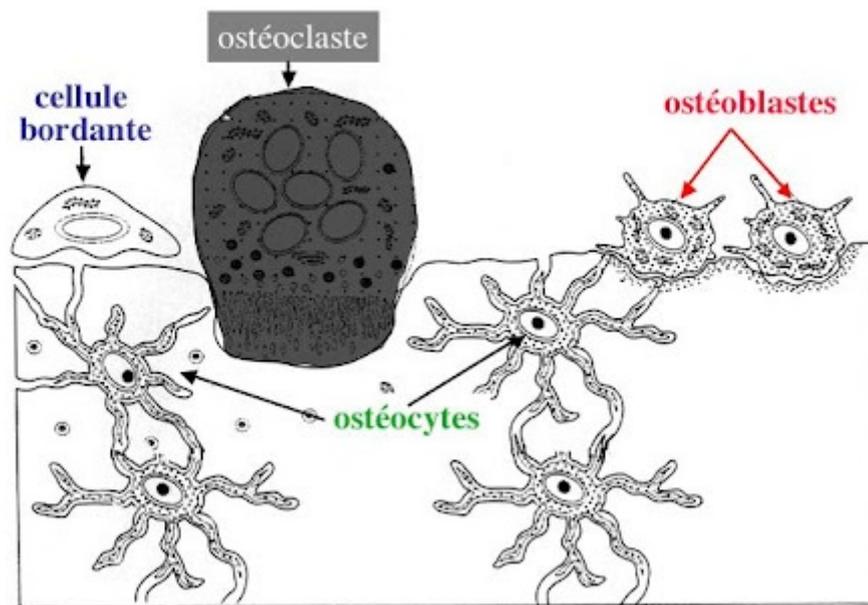


Figure 4: les cellules du tissu osseux.

### C. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire ne contient presque pas d'élément qui lui soit propre. La combinaison de 3 caractéristiques lui donne sa spécificité : sa composition particulière, son organisation et le fait qu'elle soit minéralisée. Elle comprend deux phases : une organique et une minérale (22).

#### a. La phase organique (ostéoïde)

La phase organique est composée majoritairement de collagène type 1 qui confère à l'os une élasticité, une flexibilité et une capacité à résister aux contraintes et des PNC qui jouent un rôle dans la minéralisation et la biologie de l'os et interviennent dans les propriétés mécaniques (23). Cette phase est déposée par les ostéoblastes et elle sera minéralisée sous leur contrôle. Une partie des PNC est issue de la circulation sanguine, l'autre est d'origine ostéoblastique. L'OCN, produite en abondance par les ostéoblastes, a une grande affinité pour le collagène de type I et le calcium, elle module l'adhésion cellulaire (24). L'OCN est la seule protéine spécifique de l'os. La famille des SIBLING, qui comprend l'OPN et la BSP est très fortement impliquée dans la formation et la minéralisation des os. La matrice organique contient aussi plusieurs facteurs de croissance dont le plus abondant est le TGF- $\beta$  (25).

#### b. La phase minérale

La phase minérale est composée essentiellement de phosphate et de CaPs, agrégés sous forme de cristaux de structure apatitique, de formule générale  $Me_{10}(XU_4)6Y_2$ . La

composition du minéral osseux varie en fonction du régime alimentaire, l'âge, facteurs environnementaux et génétique ...

Les cristaux de CaPs décorent les fibres de collagènes et s'incorporent à l'intérieur de celles-ci sous la forme de petites aiguilles hexagonales. La minéralisation commence en temps normal et chez l'homme une dizaine de jours après la formation de l'ostéoïde et elle se réalise à partir de sites de nucléation où se forment les premiers cristaux.

La phase minérale a un rôle important dans l'homéostasie phosphocalcique, vu sa richesse en calcium et phosphate et sous l'effet de facteurs endogènes et exogènes, elle échange rapidement ces ions avec le sang (26).

### **c. La formation de la MEC**

Le dépôt de l'ostéoïde commence par l'apposition d'un réseau de fibronectine qui sert de patron à la mise en place ultérieure des fibres de collagène (27). L'organisation des fibres de collagène permet de caractériser le tissu osseux en deux types. Si les fibres de collagène sont sans orientation définie, l'os est dit « tissé ou réticulaire ». C'est la forme de l'os « primaire », résultant d'une formation de novo de tissu osseux, présente chez l'enfant, et lors de la réparation des fractures ou lors de pathologies comme la maladie de Paget. Mais si, les fibres ont une orientation identique, l'os est dit « lamellaire ». Il s'agit de la forme mature issue du remodelage (5, 7).

Le mécanisme le plus probable qui explique la minéralisation osseuse est basé sur le concept de la nucléation hétérogène. Il repose sur la présence de grains précurseurs, dirigeant la formation d'apatite à partir d'ions organiques solubles. La communauté scientifique n'est pas unanime quant à la localisation de la nucléation et la nature exacte du nucléateur. Un groupe de chercheurs proposent qu'une vésicule matricielle soit le site de nucléation initial, comme une condition préalable à la minéralisation secondaire de la MEC. Au cours de la formation de l'ostéoïde, ces vésicules bourgeonnent à partir des ostéoblastes et forment des nids pour la précipitation initiale de CaPs. Après précipitation des premiers cristaux d'HA (phase de nucléation), leur taille augmente et elles rejoignent d'autres foyers en croissance issus d'autres vésicules et combler l'espace disponible de cette façon, une vague de minéralisation parcourt l'ostéoïde (28, 29). La minéralisation est un processus régulé qui permet d'une part que les concentrations en calcium et en phosphate permettent une minéralisation effective, d'autre part, elle permet que les niveaux des inhibiteurs de la minéralisation, comme le PPi, soient équilibrés. Le PPi extracellulaire est un inhibiteur puissant de la minéralisation, il est dégradé par la PAL (30). Dans l'os, la PAL est une ectoenzyme située sur la surface externe de la membrane cellulaire des ostéoblastes et des vésicules matricielles (31). Elle génère et hydrolyse le Pi permettant de réaliser un ratio de Pi/PPi permissif pour la formation de cristaux d'HA (32, 33). PPi offre un rétrocontrôle qui régule la minéralisation en inhibant la PAL (34).

De façon surprenante, les souris PAL<sup>-/-</sup> ont un niveau normal de minéralisation osseuse à la naissance. Ce résultat a conduit à chercher d'autres phosphatases pouvant également contribuer à la minéralisation osseuse, et notamment Phospho1. Phospho1 jouerait un rôle crucial dans l'accumulation du Pi dans les vésicules matricielles et dans la minéralisation osseuse (35, 36).

### 2. Remodelage osseux

Chez l'adulte, environ 5 à 10 % des os se renouvellent chaque année. Après une absorption et une formation continues, le remodelage osseux permet le maintien du tissu osseux, la réparation des tissus endommagés et l'homéostasie du métabolisme phosphocalcique. Deux types de cellules sont impliqués : les ostéoclastes qui détruisent d'abord les os préalablement formés et les ostéoblastes qui interviennent pour reconstruire de nouveaux os. Au niveau microscopique, le remodelage osseux se produit dans de petites zones à la surface corticale et trabéculaire, appelées BMU.

La résorption précède toujours la formation et dans le jeune squelette, la quantité d'os absorbée est similaire à celle des os nouvellement formés. C'est pourquoi on parle d'un processus équilibré, lié à la fois dans l'espace et dans le temps dans des conditions normales afin d'ajuster la quantité et la structure des os en fonction des facteurs systémiques (PTH, Vitamine D) ou locaux (37).

#### A. Les phases du remodelage

Le remodelage osseux se déroule de façon cyclique, il peut être divisé en plusieurs phases consécutives:

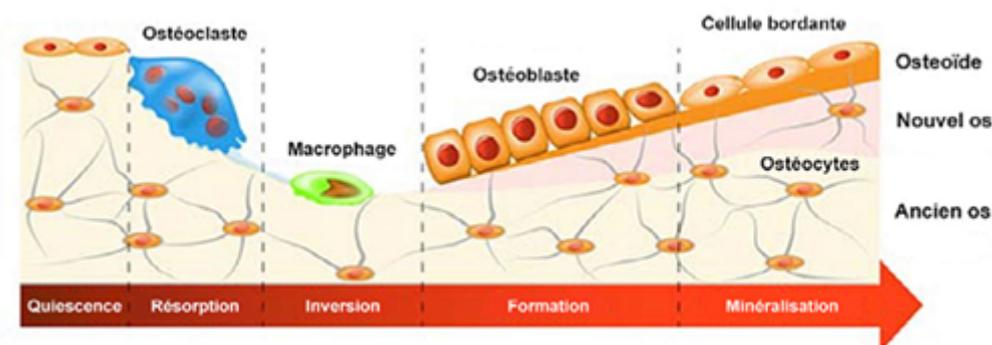


Figure 5: le processus de remodelage osseux (38).

**a. Phase de quiescence :** la surface osseuse est recouverte de cellules bordantes ou ostéoblastes quiescents = ostéoblastes au repos qui empêchent les ostéoclastes de pénétrer dans la MEC. Dans des circonstances normales, cette étape peut durer plusieurs années.

**b. Phase d'activation :** le premier phénomène qui se produit est l'activation de la surface osseuse avant la résorption, par la rétraction des cellules de la muqueuse osseuse

(ostéoblastes matures allongés existant à la surface de l'endostéale) sous l'action de facteurs ostéo résorbants (PTH, vit D3 et PgE2) et la digestion de la membrane endostéale par action de la collagénase. Une fois exposée, la surface minéralisée attire les ostéoclastes circulants provenant des vaisseaux voisins.

**c. Phase de résorption :** chaque ostéoclaste devenu actif s'attache à la matrice au niveau du site de résorption et la phase d'absorption de la matrice commence. Elle se déroule en deux étapes consécutives : les ostéoclastes commencent à dissoudre la matrice minérale par acidification du compartiment de résorption, et à décomposer la matrice organique (ostéoïde) sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomiales, libérant ainsi des produits de dégradation du collagène dont le dosage peut être utilisé en clinique pour l'évaluation de la résorption osseuse.

Ce processus est complété par les macrophages et permet la libération des facteurs de croissance contenus dans la matrice, transformant fondamentalement le facteur de croissance (TGF- $\beta$ ), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), les facteurs de croissance de type insulinique I et II (IGF-I et II).

**d. Phase d'inversion:** Lorsque les ostéoclastes combent une lacune, ils meurent par apoptose. Des cellules inversées appelées "ostéoMacs" de la lignée macrophagique apparaissent et éliminent les débris de la matrice et lissent le fond de la lacune (39).

**e. Phase de formation :** parallèlement dans les zones résorbées, les pré-ostéoblastes se regroupent et sont attirés par les facteurs de croissance libérés par la matrice, qui agissent comme un chimiotactisme et stimulent davantage leur prolifération (40). Les pré-ostéoblastes synthétisent une substance cimentaire à laquelle se fixe un nouveau tissu et expriment la protéine morphogénétique osseuse (BMP) responsable de la différenciation. Quelques jours plus tard, les ostéoblastes différenciés synthétisent le matériau ostéoïde qui remplit la zone perforée.

**f. Phase de minéralisation :** Après environ 15 jours, la matrice est minéralisée à la jonction du tissu ostéoïde et du tissu minéralisé. La phase de repos reprend ensuite.

### B. Régulation du remodelage osseux

Le remodelage osseux est régulé par : des facteurs systémiques (tels que les œstrogènes et la PTH), la stimulation mécanique du squelette pendant la marche et l'exercice, et de nombreux facteurs de croissance et cytokines produites localement (41). Des facteurs nutritionnels peuvent également favoriser ou limiter le développement optimal du potentiel osseux (42).

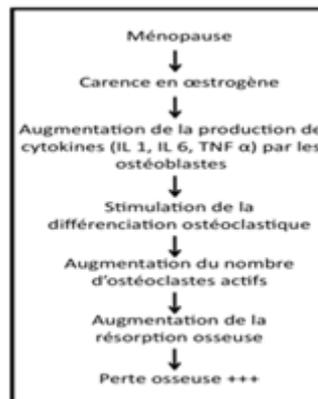
#### a. Facteurs systémiques

##### 1. Les hormones sexuelles = Les œstrogènes

L'œstrogène a un double effet sur le métabolisme osseux : d'une part, il favorise la formation osseuse en augmentant le nombre et la fonction des ostéoblastes ; d'autre part, il est

un inhibiteur de la résorption osseuse. Ils ont également des effets anti-apoptotiques sur les ostéoblastes et inhibent la synthèse de l'IL 6 ; principale cytokine impliquée dans l'activation de l'absorption.

Des études récentes ont montré que les œstrogènes peuvent augmenter les niveaux d'OPG produite par les ostéoblastes, ils peuvent donc jouer un rôle important dans la régulation de l'ostéoclastogenèse (43). Par conséquent, le déficit en œstrogènes pendant la ménopause est la cause la plus importante de la perte osseuse associée à l'ostéoporose.

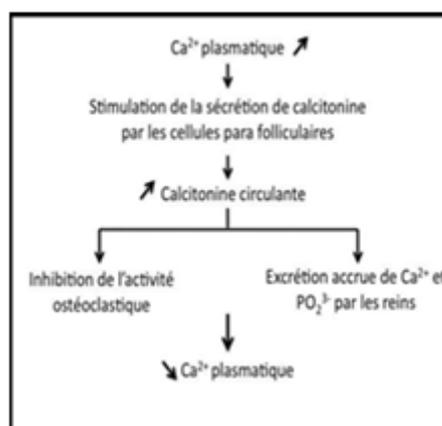


**Figure 6:** la relation entre la ménopause et la perte osseuse.

## 2. Les hormones régulant le calcium

### \* La calcitonine :

La calcitonine est une hormone hypocalcémiante sécrétée par les cellules parafolliculaires ou cellules C de la thyroïde. Elle a le potentiel d'inhiber physiologiquement et sélectivement la résorption des ostéoclastes et d'accélérer l'apoptose des ostéoclastes (44). La calcitonine a l'effet inverse à celle de la PTH.



**Figure 7:** régulation de l'homéostasie du calcium par la calcitonine.

### \* Parathormones ; PTH :

Hormone produite par la glande parathyroïde en réponse à l'hypocalcémie, elle stimule la résorption osseuse et est la principale hormone hypercalcémiant. La PTH cible les ostéoblastes qui expriment le récepteur de la PTH/PTHrP, et a un effet anabolisant sur la croissance et la formation osseuses.

Cependant, ces dernières années, il a été découvert que la synthèse d'IGF-I et de TGF- $\beta$  a un effet stimulant sur la formation osseuse. Ce double effet d'absorption et de formation peut s'expliquer par le fait que l'apport continu de PTH stimule la résorption osseuse par la synthèse du facteur de promotion des ostéoclastes (RANKL) de la part des cellules ostéoblastiques, tandis qu'à des doses intermittentes ; il stimulerait la formation osseuse, associée à une augmentation des facteurs de croissance et à la diminution de l'apoptose des ostéoblastes.

### \* Vitamine D:

Une hormone stéroïde dont la forme active est 1,25 (OH) 2D3. Elle joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique et de la minéralisation osseuse. Au niveau osseux ; la vitamine D active la différenciation et la maturation des ostéoblastes (45) en stimulant l'expression des gènes des ostéoblastes (tels que l'ostéopontine et l'ostéocalcine (46).

## b. Facteurs locaux

### 1. Facteurs de croissance

Parmi les facteurs de croissance ; IGF, TGF- $\beta$ , BMP et FGF sont les facteurs les plus importants produits par les ostéoblastes, et ils sont intégrés dans la matrice osseuse.

#### • Insulin like growth factor I (IGF-I):

L'IGF-I active la prolifération des ostéoblastes et la synthèse de collagène de type I in vitro et la formation osseuse in vivo. De plus, l'IGF-I réduit l'apoptose des ostéoblastes (47).

#### • Transforming growth factor bêta (TGF- $\beta$ ):

Le TGF- $\beta$  stimule la formation osseuse, la prolifération des pré-ostéoblastes et la production de collagène de type I et l'ostéopontine. De plus, le TGF- $\beta$  inhibe la dégradation de la matrice en inhibant l'activité de la collagénase. En plus de ces effets, le TGF- $\beta$  a également des effets anti-apoptotiques sur les ostéoblastes, et des effets anabolisants, le TGF- $\beta$  contrôle également la différenciation des ostéoclastes en augmentant celle de l'OPG à travers les cellules stromales et les ostéoblastes (48).

- **Les BMPs (bone morphogenetic proteins):**

Le BMP appartient à la superfamille des facteurs de croissance transformant TGF- $\beta$ . Ils sont produits par les ostéoblastes et jouent un rôle important dans le contrôle de la formation osseuse. Les BMP ont des propriétés ostéo-inductrices *in vitro*. Ils ont également pour fonction d'induire la différenciation des ostéoblastes, ce qui conduit à une augmentation du nombre et de la fonction des ostéoblastes matures.

- **Fibroblast growth factor (FGF):**

Les FGF sont des protéines synthétisées par les ostéoblastes et stockées dans la matrice extracellulaire. Ce sont des régulateurs importants de la prolifération, de la fonction et de l'apoptose des ostéoblastes.

### 2. Cytokines

Le remodelage osseux semble être contrôlé par les ostéoblastes, qui par leur production de cytokines et la préparation de la matrice, permettent aux ostéoclastes de se fixer aux protéines de la matrice et la résorption ostéoclastique. Les ostéoblastes contrôlent également les cellules de résorption osseuse en produisant un grand nombre de cytokines autocrines et paracrines. La carence en œstrogènes est associée à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL 1, l'IL 6 et le TNF- $\alpha$ . IL1 et TNF- $\alpha$  stimulent la prolifération des ostéoblastes, mais inhibent la formation osseuse *in vivo* et *in vitro*, qui peut être transmise en augmentant la production de prostaglandine E2. L'IL 6 est produite de manière constitutive par les ostéoblastes, et sa production est stimulée par la PTH, le TNF- $\alpha$  et l'IL 1. Cependant, l'IL 6 n'a aucun effet sur la prolifération des ostéoblastes normaux (49).

### 3. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse change plusieurs fois de siège au cours de la vie fœtale, à partir du 5ème mois la moelle osseuse commence à produire les leucocytes et les plaquettes et aux 7ème mois elle produit des globules rouges. A la naissance, la moelle osseuse est le seul siège de la formation de globules rouges dans presque tous les os. Avec l'accroissement de la taille des os, la capacité hématopoïétique de la moelle osseuse augmente au-delà du besoin et ainsi la moelle osseuse hématopoïétique n'occupe plus tout l'espace médullaire. Au moment de la maturité du squelette, seule la moelle osseuse de quelques os qui est hématopoïétique celle des autres os est remplacée par du tissu adipeux. Mais cette moelle adipeuse peut reprendre l'activité hématopoïétique en cas de besoin (7).

### 4. Les pathologies de l'os (l'ostéoporose)

La maladie des os et du cartilage est une affection courante chez les patients âgés. Ils comprennent la maladie de Paget, la tuberculose osseuse, l'ostéoporose, l'ostéomalacie, l'ostéodystrophie et les cancers des os tels que l'ostéosarcome.

### A. Définition

L'ostéoporose est une maladie osseuse diffuse caractérisée par une résistance osseuse réduite entraînant un risque de fracture (50). C'est une maladie silencieuse qui évolue sans aucun symptôme jusqu'au jour où survient une fracture sans traumatisme majeur. Les fractures ostéoporotiques touchent principalement les vertèbres, les hanches et les poignets. Cinquante ans plus tard, une femme sur deux et un homme sur cinq subiront une fracture suite à un traumatisme léger, ce qui constitue un véritable problème de santé publique.

En Europe, chaque 30 secondes, un homme ou une femme est victime d'une fracture à cause de l'ostéoporose. La prévalence augmente avec l'âge et les femmes sont plus sensibles que les hommes. Les mesures préventives comprennent un apport adéquat en calcium et en vitamine D. Les bisphosphonates jouent un rôle central dans le traitement médical de cette maladie (51).



**Figure 8:** structure d'os, normale et avec l'ostéoporose (52).

### B. Diagnostic

Actuellement, la maladie peut être diagnostiquée avant la première fracture en mesurant la DMO (densité minérale osseuse) et en analysant les facteurs de risque.

La DXA est la technique de référence pour mesurer la DMO. C'est un examen radiologique utilisant des rayons X de très faible intensité. Il s'agit de mesurer la teneur en minéraux par unité de surface osseuse ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), elle doit être faite à deux endroits (de préférence le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur).

L'ostéoporose est une maladie osseuse globale caractérisée par une faible densité minérale osseuse et une détérioration progressive de la microstructure du tissu osseux, ce qui augmente le risque de fractures. Par conséquent, il est possible de mesurer la densité minérale osseuse, mais également de déterminer si le patient présente des fractures vertébrales inaperçues.

L'ostéoporose peut être définie à partir des résultats de mesure de la densité (tableau). Deux précautions doivent être prises (53):

1. Cette définition ne s'applique qu'après avoir éliminé d'autres causes d'ostéopathie pouvant conduire à une diminution de la DMO mesurée en DXA, mais doit être distinguées de l'ostéoporose, car la signification thérapeutique qui en résulte est différente, Il s'agit principalement d'ostéomalacies et de tumeurs osseuses (métastases et myélomes).

2. Cette définition ne s'applique théoriquement qu'aux femmes caucasiennes après la ménopause.

**Tableau I:** Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose, selon l'OMS (54).

<b>Normalité</b>	<b>T-score <math>\geq -1</math></b>
<b>Ostéopénie</b>	$-1 \geq \text{T-score} \geq -2.5$
<b>Ostéoporose</b>	$\text{T-score} \leq -2.5$
<b>Ostéoporose sévère ou confirmée</b>	$\text{T-score} \leq -2.5$ et présence d'une ou plusieurs fractures

Un score d'évaluation du risque fracturaire d'un individu sur une période de dix ans, incluant certains des facteurs de risque cliniques (avec ou sans mesure de la DMO), vient d'être validé par l'OMS et devrait simplifier les décisions thérapeutiques. L'outil de calcul est disponible en ligne : (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>).

### C. Traitement

#### a. Traitement non pharmacologique = mesures générales de prévention

La prévention de l'ostéoporose passe principalement par des mesures hygiéno-diététiques dont le but est d'obtenir la masse osseuse la plus importante au cours des 20 premières années de la vie, puis de lutter contre les facteurs de risque de perte osseuse altérable.

- L'activité physique : qu'elle soit spontanée ou sous forme d'exercice, elle aide beaucoup au maintien de la masse osseuse. Ainsi, il peut prévenir l'ostéoporose sans oublier tous ses autres bénéfices tant sur le plan physique (cardiovasculaire, respiratoire...) que moral.

- l'Apport vitamino calcique : un apport adéquat en calcium et en vitamine D doit être assuré, notamment pendant les périodes de constitution de la masse osseuse chez les sujets jeunes (l'INPES recommande trois produits laitiers par jour, en sachant qu'il est possible de trouver du calcium dans des eaux minérales en cas de rejet ou d'intolérance au lait).

Chez les adultes ou les personnes âgées, la même quantité de calcium alimentaire est généralement suffisante. Une supplémentation en calcium est nécessaire en cas de carence. Dans la plupart des cas, dans la population générale, il n'y a pas d'apport en calcium insuffisant, mais une carence en vitamine D. Cela est particulièrement vrai pour les personnes âgées, en particulier celles qui ne bénéficient que d'une faible exposition solaire. Ainsi, les

suppléments de vitamine D sont souvent utiles dans ce domaine, notamment pour les sujets vivant en institution.

- Lutter contre le tabagisme et l'alcoolisme.
- Maintien d'un poids et d'un IMC normaux (41, 54).

### **b. Traitements médicamenteux**

#### **- Médicaments pour ralentir la résorption osseuse :**

\* Les Bisphosphonates (70 mg par voie orale une fois par semaine, avec une contre-indication si antécédent d'œsophagite).

\* Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), tels que le raloxifène (60 mg par jour, une contre-indication avec des antécédents de thromboembolie, et n'a aucun effet sur les bouffées de chaleur qu'il peut parfois accentuer).

Dans le traitement de l'ostéoporose et la prévention des fractures de fragilité ; ces médicaments sont utiles pour freiner le remodelage osseux.

\* Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre les molécules nécessaires au développement et à l'activation des ostéoclastes (41, 53).

#### **- Médicaments stimulant la formation osseuse :**

Au contraire, l'injection quotidienne de PTH ou de tériparatide (20 µg en injection sous-cutanée pendant 18 mois) favorise le remodelage osseux, la formation osseuse et peut être utilisée dans l'ostéoporose sévère résistante aux bisphosphonates. Il est contre-indiqué en cas d'hypercalcémie, de maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose post ménopausique (y compris hyperparathyroïdie primaire et maladie de Paget), d'élévation inexpliquée des phosphatases alcalines, d'antécédent de radiothérapie et en cas de tumeur osseuse ou de métastases (41).

**CHAPITRE-II**  
**LES MÉTASTASES**  
**OSSEUSES**

### 1. Définition

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreux cancers dont le sein, la prostate et les poumons. Elles peuvent être ostéolytiques (excès de destruction osseuse) et c'est la plus fréquente, parfois ostéocondensantes (excès de formation osseuse), ou mixtes. L'activité des cellules qui sont responsables de la résorption ou la formation sera modifiée et les signaux provenant de la matrice osseuse seront détournés par les cellules métastatiques présentes dans la moelle osseuse.

### 2. Physiopathologie

Les mécanismes de la survenue des métastases osseuses comprennent plusieurs étapes appelées la cascade métastatique. La première phase consiste en le déplacement de la cellule cancéreuse de son site vers un autre organe où elle aura un meilleur apport. La seconde phase comprend la capacité de la cellule à pouvoir se développer au sein de cet organe (55).

#### A. Colonisation de la moelle osseuse par les métastases osseuses

La cascade métastatique comprend: Le détachement d'une cellule tumorale et sa pénétration dans un tissu environnant et ceci grâce à sa capacité à se déplacer, diffuser et envahir les vaisseaux sanguins ou lymphatiques ( phénomène d'intravasation ). Suite à cela , la cellule va sortir de la circulation par un phénomène d'extravasation et ensuite coloniser un autre organe où elle se développe et donne une autre tumeur secondaire . Les cellules qui ont colonisé l'organe sont considérées comme micrométastases, elles peuvent rester dormantes durant des années avant de se développer en métastase (56).

#### B. Niche pré-métastatique

Il est nécessaire pour le développement des métastases osseuses d'avoir un environnement favorable (théorie de la graine et du sol de Stephen Paget) (57).

Pour créer cet environnement la cellule métastatique au niveau de la tumeur primitive va envoyer des signaux à l'organe cible pour que des facteurs essentiels à sa survie soient mis en place, c'est le concept de la niche pré-métastatique.

Des facteurs tels que VEGF-A et PLGF par le biais de la moelle osseuse vont constituer la MEC et les vaisseaux de la niche (58).

#### C. Recrutement des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse

Après la mise en place de la niche pré-métastatique, la cellule métastatique va pouvoir migrer vers l'organe cible. Pour se faire, elle va libérer des exomes (vésicules qui peuvent transporter des composants de la tumeur dont elles sont issues). L'exome a les mêmes cibles

que la cellule métastatique puisqu'il exprime à sa surface les mêmes récepteurs membranaires, les intégrines qui vont permettre sa fixation aux cellules d'un tel ou tel organe. Une fois dans l'organe hôte, les exomes vont pouvoir intégrer ses cellules (59).

Afin que les cellules tumorales puissent migrer vers la moelle osseuse, elles ont besoin de plusieurs molécules comme les chimiokines ou le RANKL (59). Les chimiokines sont des protéines appartenant à la famille des cytokines et provoquent la migration des leucocytes vers un site inflammatoire (60). Il y en a différents types, les chimiokines constitués d'une séquence CXC (cysteine-résidu aléatoire-cystéine) ou les chimiokines CC (cysteine-cysteine). Une partie d'entre elles favorise le déplacement des cellules tumorales vers le tissu osseux par un gradient. La chimiokine CXC-12 produite par les cellules stromales de la moelle osseuse et les ostéoblastes, est importante dans la migration des cellules cancéreuses via des propriétés chimiotactiques. En effet, ces cellules expriment le récepteur CXCR-4 de la chimiokine CXC-12 (61).

Le RANKL entre aussi dans le recrutement des cellules métastatiques dans la moelle osseuse. Ce facteur se trouve à la surface des ostéoblastes peut être libéré sous forme soluble par l'action protéolytique des métalloprotéases matricielle (MMP-7 et MMP-13) ou membranaire (MT-MMP-1), cette forme soluble attire les cellules tumorales qui présentent le récepteur RANK (62).

### **D. Invasion et survie des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse**

#### **a. Protéines de la MEC**

Ces protéines régulent les propriétés biologiques de la matrice mais n'interviennent pas dans ses propriétés structurales. Lorsque les cellules tumorales sont recrutées dans la moelle osseuse elles vont s'ancrer dans cette matrice en fabricant la TNC, une protéine d'ancrage, ou en stimulant la production de la périostine par les cellules fibroblastiques de la niche pré-métastatique. Grâce aux intégrines, les cellules métastatiques vont s'ancrer à la TNC et à la périostine et il en résulte une activation de différentes voies de signalisations intracellulaires (63).

#### **b. Les enzymes de la MEC**

Les losyl oxydases LOX et LOXL1-4 sont des enzymes matricielles qui interviennent dans la formation et le développement des métastases osseuses par la catalysation de la liaison de l'élastine et des fibres de collagènes. Il en résulte la rigidification de la MEC ce qui permet aux cellules cancéreuses de s'ancrer fortement aux tissus cibles (64, 65). Outre leur rôle catalyseur, ces enzymes interviennent dans la formation de lésion ostéolytique en stimulant la production des ostéoclastes (66).

### c. Les protéases

Les cellules métastatiques qui colonisent la moelle osseuse peuvent rapidement envahir l'espace médullaire en synthétisant les MMP (MMP 1 – MMP2 – MMP7- MMP13) et les sérine protéases (hespine – urokinase) qui dégradent les protéines de la MEC (67).

Le RANKL libéré des ostéoblastes par certaines de ces MMP va stimuler indirectement l'invasion tumorale en diminuant l'expression de la maspase, un inhibiteur endogène des protéases, ce qui favorise la dégradation protéolytique de la MEC par les cellules métastatiques (67).

Des études montrent que le traitement des animaux par des inhibiteurs de sérine protéases ou MMP peut diminuer la formation des métastases osseuses provoquées par le cancer du sein et de la prostate (68).

### 3. Les types des métastases osseuses

#### A. Les métastases ostéolytiques

Il y a différents types de métastases osseuses retrouvés chez les patients atteints de cancer. En ce qui concerne les métastases ostéolytiques, un déséquilibre du remodelage osseux va être engendré par une stimulation des ostéoclastes et une inhibition des ostéoblastes.

#### a. Facteurs de résorption osseuse

Parmi les facteurs qui entraînent une perturbation du remodelage osseux, il y a la PTHrP, un peptide sécrété par les cellules cancéreuses et qui présente une homologie structurale à la PTH ce qui lui permet de se fixer au récepteur PTH1R de celle-ci. Ce récepteur est exprimé à la surface des ostéoblastes et la fixation de la PTHrP va stimuler l'expression du RANKL qui se fixe à son récepteur RANK présent à la surface des précurseurs des ostéoclastes et stimule leur différenciation en ostéoclastes (69). D'autre part la PTHrP va inhiber l'action du OPG un inhibiteur du RANKL.

Après la formation des ostéoclastes il y aura une réalisation d'une résorption osseuse et une libération de facteurs de croissance comme L'IGF-1 et 2, BMPs et TGF $\beta$ . Des études ont montré que ce dernier a un rôle dans la croissance tumorale des cellules qui expriment son récepteur entraînant une augmentation du PTHrP (69).

Parallèlement, les cellules cancéreuses activent les plaquettes sanguines au niveau de la métastase osseuse et entraîne une libération de l'acide phospholipidique, une molécule qui a un rôle dans la croissance de ces cellules et dans l'activation de la résorption osseuse (70).

### **b. Les inhibiteurs de la formation osseuse**

L'inhibition de la formation osseuse résulte d'une inhibition de l'action des ostéoblastes. Cette inhibition est causée par une protéine soluble Dickkopf-1 (DKK1) produite par les cellules tumorales et qui agit au niveau de la cascade de signalisation Wnt qui en condition physiologique intervient dans la différenciation des ostéoblastes (67).

Le blocage de la différenciation des ostéoblastes peut être causé par d'autres facteurs comme noggin un inhibiteur de la voie de signalisation des BMPs, et l'activine A qui appartient à la superfamille du TGF $\beta$  (67, 71).

### **B. Les métastases ostéocondensantes**

Ce type de métastase est observé surtout dans le cas d'un cancer de la prostate. A l'inverse des métastases ostéolytiques, il y aura une augmentation de la formation osseuse par des facteurs pro-ostéoblastiques sécrétés par les cellules tumorales.

#### **a. Endothéline-1**

L'endothéline-1 (ET 1) est le peptide le plus étudié dans le cas des métastases ostéocondensantes du cancer de la prostate, Il est issu des cellules endothéliales vasculaires. L'ET1 va se fixer à ses récepteurs ET<sup>A</sup> et ET<sup>B</sup> exprimés à la surface des ostéoblastes et ces derniers seront stimulés. Cette molécule a la capacité d'inhiber l'action des ostéoclastes en se fixant sur les mêmes récepteurs présents à leur surface (72).

#### **b. BMPs**

Il y a différents types qui participent à la formation des métastases ostéocondensantes comme BMP-2, BMP-6, BMP-7 car ils ont une action proliférative et ostéo-inductive, et il a été démontré que la formation des lésions ostéoblastiques peut être diminuée en bloquant l'action des BMPs par la noggin un antagoniste endogène (73).

#### **c. OPG**

L'OPG sécrété par les ostéoblastes joue un rôle dans la formation des métastases ostéocondensantes surtout chez les patients atteints d'un cancer de la prostate en inhibant l'ostéoclastogénèse (74).

### **C. Les métastases mixtes**

Dans ce type de métastase, les cellules métastatiques ont tendance à sécréter des facteurs qui stimulent la résorption osseuse et favorisent la formation osseuse. Ces mécanismes agissent d'une façon concomitante.

### 4. Les manifestations cliniques

Les métastases osseuses peuvent être détectées suite à différents symptômes ou le contraire lorsqu'elles sont asymptomatiques. Dans ce dernier cas, seul un dosage de certains facteurs ou encore une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut confirmer la présence de métastases osseuses (75). Pour les formes symptomatiques, on retrouve dans la plupart du temps quatre types de symptômes :

#### A. Douleurs

La douleur est le signe d'appel le plus fréquent en cas de lésions ostéolytiques ou ostéoblastiques. La douleur mécanique est généralement associée à la perte osseuse dans les lésions lytiques, toutefois, les lésions blastiques peuvent affaiblir suffisamment l'os par perte de l'intégrité structurelle pour causer une douleur fonctionnelle.

La présence et la sévérité de la douleur ne sont pas corrélées avec le type de tumeur, sa localisation, le nombre ou la taille des métastases ou le sexe ou l'âge du patient.

La douleur apparaît progressivement sur une période de plusieurs semaines ou mois, et devient progressivement plus sévère. Elle est souvent mal localisée et a été décrite comme une sensation profonde térébrante ou brûlante qui s'accompagne d'épisodes de gêne lancinante, et empire souvent la nuit.

Les exacerbations intermittentes de la douleur peuvent survenir spontanément ou être liées à des activités telles que le mouvement, le levage de poids ou à la position.

En général, on distingue deux types de douleur suivant les signes d'appel ou les mécanismes de la maladie. En termes de symptômes il peut y avoir :

- Une « douleur continue » qui est typiquement une douleur constante sourde.
- Une « douleur incidente », qui est une douleur liée à des actions volontaires ou une douleur instable.

La douleur peut être une douleur primaire ou secondaire :

- La « douleur primaire » est causée par la résorption osseuse et perturbe l'architecture squelettique, ce qui provoque des micro fractures, l'étirement du périoste par l'expansion tumorale, la compression du nerf et un tassement de l'os.

- La « douleur secondaire » est due à la libération de médiateurs chimiques algésiques, l'infiltration ou la compression des racines nerveuses et un spasme musculaire réflexe.

La douleur peut être :

- Signalées par le patient et recherchées par l'interrogatoire.
- Recherchées et provoquées à la palpation des os longs, du rachis...

### \* **Evaluation de la douleur :**

Les patients atteints de métastases osseuses présentent des symptômes de douleur. Il faudrait faire une anamnèse précise, portant sur tous les symptômes, y compris la douleur, la difficulté à marcher, les troubles du sommeil, etc. Des questions précises devraient viser à évaluer la douleur et porter sur sa localisation, son intensité et son caractère, la douleur instable, sa relation avec le mouvement et le port de poids et les facteurs calmants.

Il peut y avoir des sièges multiples, qui devraient tous être notés séparément; des schémas corporels peuvent être utiles à cette fin. Les pathologies associées devraient également être incluses dans l'anamnèse, par exemple constipation, polyurie, soif ou confusion qui peuvent annoncer une hypercalcémie et faiblesse, modifications sensorielles ou modifications des sphincters qui peuvent être le signe d'une compression précoce du canal spinal ou des racines nerveuses.

L'évaluation de la douleur est la plus précise lorsqu'elle est enregistrée par le patient; les outils d'autoévaluation fréquemment utilisés pour mesurer la douleur sont l'échelle numérique (EN), l'échelle visuelle analogique (EVA), et l'adjective rating scale (ARS). Les échelles continues peuvent aller de 1 à 10 ou de 1 à 100, zéro étant l'absence de douleur, et le score maximum (10 ou 100) représentant la douleur maximale ou la douleur intolérable (76, 77).

### **B. Compression neurologique**

La moelle épinière est le siège privilégié des métastases osseuses, de sorte que l'instabilité du rachis et les anomalies neurologiques sont courantes.

La compression médullaire peut entraîner une perte de l'ambulation et avoir une forte influence sur la qualité de vie. L'apparition de symptômes neurologiques progressifs est souvent insidieuse. De vagues plaintes de lombalgie, jambes faibles, et une dysesthésie devraient être notées et faire l'objet d'une enquête car la détection et l'intervention précoces déterminent le résultat fonctionnel. Elle se traduit par des douleurs (très différentes des douleurs osseuses) et des déficits. Il peut y avoir une douleur radiculaire unilatérale avec des lésions du rachis cervical ou lombosacré, ou bilatérale lorsque son origine est dans le rachis dorsal. La douleur est exacerbée par le décubitus, la flexion du cou, l'élévation jambe tendue, la toux et la pression locale, et elle peut être soulagée par la position assise ou le repos absolu position couchée.

La faiblesse, le dysfonctionnement des sphincters et la perte sensorielle ne sont pas courants à la présentation, mais peuvent apparaître rapidement à mesure que l'œdème de la moelle épinière est remplacé par la phase compressive mécanique.

Ce sont des urgences, en particulier les compressions médullaires ou de la queue de cheval. Les clés d'un rétablissement sont le diagnostic précoce, de fortes doses de corticoïdes, et l'évaluation rapide avec orientation urgente pour décompression et stabilisation du rachis ou bien radiothérapie. La récupération neurologique est improbable si la compression médullaire n'est pas soulagée dans les 24 à 48 heures (76, 77).

### C. Les fractures pathologiques

Une fracture pathologique peut dans certains cas être le premier signe de métastases osseuses. L'incidence des fractures pathologiques est incertaine.

Le mécanisme est lié à la destruction de l'os cortical, ce qui réduit sa charge admissible, aboutissant à une désorganisation trabéculaire et à des microfractures, puis à la perte totale de l'intégrité osseuse. Elle peut se produire spontanément ou à la suite d'une blessure sans gravité, en particulier dans les métastases ostéolytiques, le plus souvent dans le corps vertébral et l'extrémité proximale des os longs.

La probabilité d'apparition d'une fracture augmente avec la durée de l'atteinte métastatique et est donc particulièrement élevée dans les cas de maladie confinée à l'os qui ont un pronostic relativement favorable.

Elles représentent une complication (parfois révélatrice) et posent des problèmes orthopédiques qui doivent être pris en charge de façon active (chirurgie, radiothérapie).

Étant donné l'effet catastrophique de l'apparition d'une fracture pour le patient atteint de cancer, on s'emploie davantage aujourd'hui à essayer de prédire les sites métastatiques qui comportent un risque de fracture, le recours à la chirurgie prophylactique, l'irradiation et l'administration de bisphosphonates (76, 77).

### D. Hypercalcémie

Les symptômes apparaissent généralement lorsque le taux de calcium dépasse 3 mmol/l et leur sévérité est corrélée avec l'augmentation du taux.

Elle s'accompagne de douleur, de nausées, de vomissements, d'anorexie, de constipation, de faiblesse, de déshydratation et de polyurie, de troubles mentaux, et de confusion.

Elle survient généralement en cas de lésion ostéolytique étendue et de diminution de l'activité car la douleur due à une ostéolyse ayant pour origine le déconditionnement exacerbe l'hypercalcémie. Dans la plupart des cas le mécanisme est dû au relargage d'un ou

de plusieurs facteurs systémiques produits par les cellules tumorales, tels que la PTHrP, qui stimule la résorption osseuse ostéoclastique et augmente la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Il peut donc y avoir une hypercalcémie avec peu ou pas de métastases osseuses détectables lorsque la production de PTHrP vient des cellules tumorales au site primaire.

L'hypercalcémie est associée à l'hypercalciurie et à la polyurie et la déplétion du volume plasmatique conduit à la déshydratation et à une mauvaise fonction rénale (mauvaise perfusion rénale, diminution de la filtration glomérulaire, excrétion du calcium compromise) ce qui aboutit à une nouvelle augmentation du calcium plasmatique. La fréquence de l'hypercalcémie peut diminuer avec la généralisation de l'usage des bisphosphonates.

C'est une urgence (réhydratation massive, corticothérapie, bisphosphonates IV) qui peut aussi être révélatrice, ou survenir en cours d'évolution. Elle impose un traitement antinéoplasique (76, 77).

### **E. L'anémie**

Les localisations osseuses métastatiques siègent électivement au niveau des corps vertébraux, du pelvis et des os longs sites de production importants des hématies. Ainsi favorisent-elles l'anémie. L'incidence dépend essentiellement de la maladie, du stade, de l'âge du patient ainsi que de facteurs associés tels les infections, la carence nutritionnelle ou les maladies chroniques sous-jacentes. Si l'anémie dépend de la thérapeutique instituée et de l'évolution de la maladie au cours du temps, sa prévalence semble dépendre étroitement du stade tumoral (76, 78).

### **F. Thrombopénie**

Bien que l'os soit le site métastatique le plus fréquent du cancer de la prostate, l'atteinte de la moelle osseuse est relativement rare (79). L'infiltration de la moelle osseuse peut entraîner une insuffisance médullaire, se manifestant par des cytopénies impliquant plusieurs lignées cellulaires. Ce type d'atteinte hématologique sévère indique un mauvais pronostic.

Dans le cancer avancé de la prostate, une infiltration étendue de la moelle osseuse peut entraîner des anomalies hématologiques telles que la thrombocytopénie (80).

## **5. Diagnostic**

### **A. Bilan clinique**

- \* Local : à la recherche de chaleur, d'une tuméfaction, d'une déformation.
- \* Loco-régional : articulaire, à la recherche d'une limitation des amplitudes articulaires.
- \* Vasculo-Nerveux : diminution ou abolition de pouls, de dysesthésie par compression.

\* Reste examen somatique : cervical, thoracique, abdominal...à la recherche de signes d'appels orientant vers la tumeur Primitive.

\* Général : existence d'une fièvre et son évolution et ceci dans un contexte de conservation ou d'altération de l'état général. Mais l'examen clinique est peu concluant. Parfois environ 20% de métastases osseuses sont diagnostiquées d'abord, sans connaissance de la tumeur primitive (81).

### **B. Imagerie**

L'imagerie permet de déterminer la localisation des métastases osseuses et d'identifier le risque de complications osseuses.

#### **a. La scintigraphie osseuse**

La scintigraphie est une technique d'imagerie qui consiste à administrer au patient un traceur radioactif, qui se répand dans l'organisme ou dans les organes à examiner. Ainsi, c'est le patient qui « émet » le rayonnement qui sera capté par l'appareil (contrairement à la radiographie, où le rayonnement est émis par l'appareil). Elle permet d'observer les os et les articulations.

Le vecteur : Le Bisphosphonate ; Il se fixe sur les cristaux d'hydroxyapatite qui entre dans la composition de l'os. Ils sont donc incorporés lors de la phase de reconstruction de l'os. Elle reste l'examen de référence pour la recherche de métastases osseuses par la présence de foyers d'hyperfixation. Sa limite reste sa faible spécificité.

Elle doit être réalisée dans le cadre du cancer de prostate à haut risque de d'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire. Le rendement diagnostique de la scintigraphie osseuse est significativement influencé par le taux de PSA (elle détecte des métastases de façon significative à partir d'un seuil de PSA > 20 ng/mL), le stade clinique et le grade ISUP de la tumeur. Ces trois facteurs étaient les seuls prédicteurs indépendants de la positivité de la scintigraphie osseuse. Une scintigraphie osseuse doit être réalisée chez les patients symptomatiques, indépendamment du niveau de PSA, du grade ISUP ou du stade clinique.

C'est une technique :

\* Très sensible, peut détecter une lésion de 2 mm (faux négatif 8%). En permettant un diagnostic très précoce (avant la traduction radiologique).

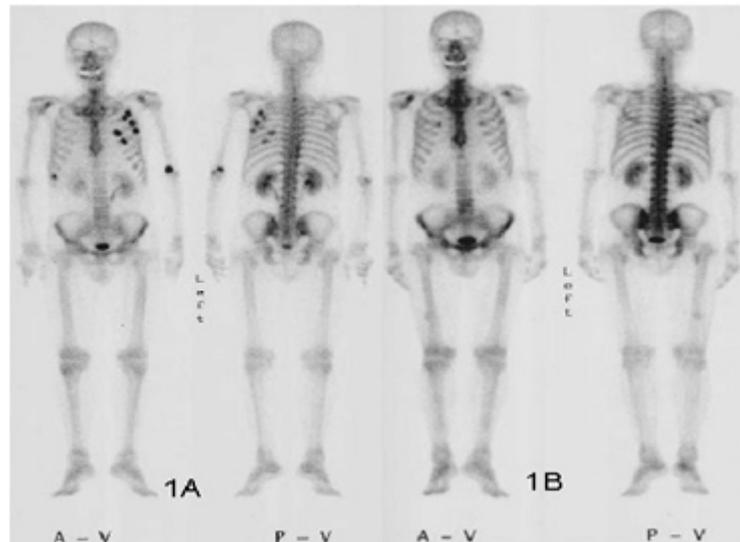
\* Non spécifique : faux positifs 40 à 50%.

\* Permettant un bilan du squelette entier, rapidement et sans aucune contre-indication sauf si grossesse ou allaitement.

## CHAPITRE II – LES MÉTASTASES OSSEUSES

---

\* Les métastases purement lytiques et à faible activité ostéoblastique sont sous-évaluées, puisque le processus visualisé est l'activité ostéoblastique exagérée liée à l'hyper remodelage osseux (82, 83).



**Figure 9:** Scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP montrant des lésions avec accumulation dans les côtes gauches (84).

### b. Radiographie

Guidées par le siège des douleurs et les foyers d'hyperfixation de la scintigraphie.

C'est une technique :

\* Sensible de 44 à 50%.

\* Permettant un bilan du squelette entier ou local pour évaluer le risque fracturaire. La traduction radiologique des métastases osseuses traduit un remaniement morphologique de l'os, elle est donc plus tardive. Cet examen est en général réservé aux zones symptomatiques.

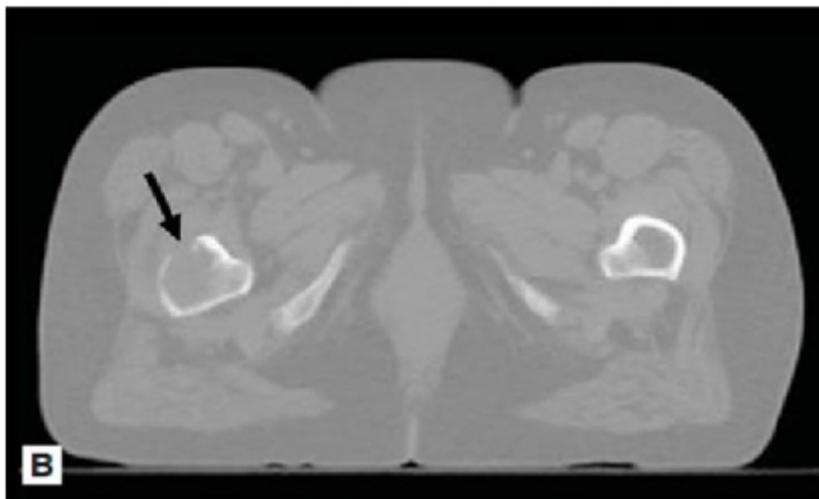
\* Elle peut mettre en évidence des lésions osseuses lytiques ou blastiques de grande taille, mais il est important de savoir qu'il faut environ 30 à 50 % de destruction osseuse pour avoir une lésion visible à la radiographie (77).



**Figure 10:** Radiographie d'une lésion lytique dans le fémur proximal (85).

### **c. La tomodensitométrie**

La tomodensitométrie (TDM) présente des détails osseux supérieurs aux autres modalités d'imagerie et des différences de densités permettent de détecter les métastases osseuses dans la moelle osseuse avant sa destruction. La sensibilité de cette méthode est comprise entre 71 % et 100 %. L'inconvénient de cette technique est qu'elle ne peut visualiser qu'une partie localisée du corps et non un balayage du corps entier. Néanmoins, le scanner peut également être utilisé dans l'évaluation d'une réponse tumorale osseuse au traitement, de même que pour la réalisation d'une biopsie guidée par image. Cette technique peut être aussi utilisée pour identifier une tumeur primitive chez les patients qui présentent une métastase osseuse (85).

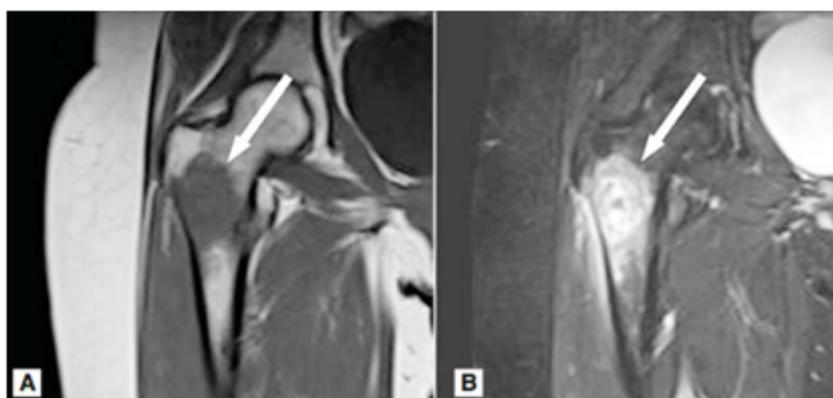


**Figure 11:** Image TDM du fémur droit proximal présentant une lésion lytique (85).

### **d. Imagerie par résonance magnétique**

L'imagerie par résonance ou IRM fournit des images détaillées de l'os ainsi que de la moelle osseuse. Avec une sensibilité allant de 82% à 100%, cette technique permet de détecter les métastases osseuses autant que les anomalies, pouvant avoir lieu dans la moelle osseuse. Dans une moelle osseuse saine, il y a un taux de graisse élevé et de ce fait l'intensité du signal sur les séquences pondérées en T1 est élevée. En présence de métastases osseuses, les lésions apparaissent comme des zones de signal diminuées sur les séquences en T1 ; ceci est un reflet du remplacement des cellules adipeuses de la moelle osseuse par les cellules tumorales. En ce qui concerne les images pondérées en T2 les métastases apparaissent avec un signal plus élevé que la moelle osseuse normale dû à la forte concentration en eau.

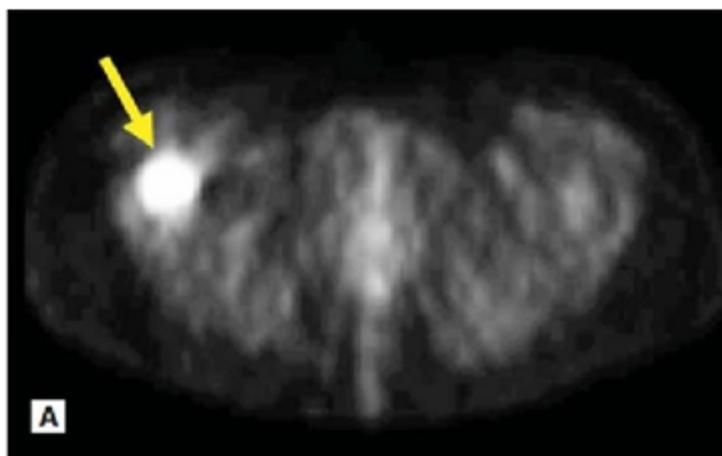
Cette méthode d'imagerie est moins sensible que la tomodensitométrie pour ce qui est de la détection de la destruction des os corticaux, cependant, elle présente une efficacité supérieure à la technique de tomodensitométrie pour mettre en évidence les compressions médullaires (85).



**Figure 12:** (A) IRM coronale pondérée en T1. Lésion du fémur droit avec une intensité de signal faible reflétant le remplacement de la moelle osseuse normale par la tumeur. (B) Image coronale pondérée en T2 dont l'intensité de signal élevée montrant une forte teneur eau (85).

### e. Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) montre de meilleurs résultats que le scanner pour détecter les tumeurs malignes touchant l'os. Cette technique utilise deux traceurs faiblement radioactifs le 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) et le 18F-fluorure de sodium qui sont injectés par voie intraveineuse. Le FDG a une analogie structurale au glucose, donc il sera piégé par les cellules tumorales. Ces cellules tumorales sont avides de FDG. Leur absorption est un indicateur de l'activité métabolique qui n'est pas propre aux métastases osseuses. Le TEP- FDG peut donc être le pilier de la classification de certaines tumeurs malignes. En outre, le TEP-FDG est plus sensible que la scintigraphie dans la détection de métastases osseuses issues de myélomes ou de carcinomes à cellules rénales du fait de sa sensibilité (93%) et de sa spécificité (95%) dans le cas du cancer des poumons (85).



**Figure 13:** Image axiale d'un TEP chez une patiente atteinte de cancer du sein, foyer d'activité accrue dans le fémur droit (85).

### f. La mesure de densité minérale osseuse (DMO)

Un diagnostic précoce de déminéralisation peut permettre d'engager sans attendre les mesures de prévention et le traitement de l'ostéoporose. Pour ce faire, il est démontré que les mesures de la DMO par la densitométrie au niveau du rachis et de la hanche étaient les mesures les plus fiables (86). Même si cet examen ne fait pas partie des recommandations proprement dites du comité de cancérologie de l'AFU, il est conseillé par beaucoup de rhumatologues et de cancérologues médicaux pour le suivi des patients chez qui l'ostéoporose est suspectée sous traitement anti-androgénique (87, 88). Dans l'idéal, il serait souhaitable d'avoir une mesure de densitométrie avant de débiter un traitement hormonal. Il

a été proposé de réaliser le T-score qui permet de définir l'ostéoporose et ainsi d'estimer le risque fracturaire. Ce Tscore compare la densité minérale osseuse du patient à celui d'une femme adulte (courbe spécifique pour l'homme), le Tscore  $\geq 1$  est considéré comme normal, de -1 en à -2,5 témoigne d'une ostéopénie et enfin le T-score  $\leq$  à -2,5 témoigne d'une ostéoporose avérée (89, 90).

### C. Diagnostic biologique

La présence de métastases osseuses aboutit à des interactions entre les molécules présentes initialement dans l'organisme et les molécules sécrétées par la tumeur. De ce fait, les marqueurs biochimiques seront un outil pour évaluer le risque des événements osseux par leur dosage dans l'urine ou dans le sang, pour le suivi d'un traitement, et dans l'intérêt de la survie des patients. Toutefois, leur utilisation doit rester dans un cadre auxiliaire.

#### a. Taux du PSA

Un taux de PSA supérieur à 100 ng/ml est le marqueur d'un cancer de la prostate avancé localement et à distance, avec de très probables métastases osseuses (91).

#### b. Phosphatase Alcaline osseuse

La phosphatase alcaline est le marqueur biologique de la formation osseuse et plus précisément de l'activité ostéoblastique. La phosphatase alcaline totale est utilisée pour diagnostiquer les métastases. Elle est détectée de manière importante lors d'atteinte du foie ou des tissus osseux (92). Une fois l'atteinte hépatique exclue, la phosphatase alcaline donne un aperçu de l'activité des ostéoblastes, mais l'interprétation de celle-ci est difficile car elle est peu spécifique. La phosphatase alcaline osseuse est beaucoup plus spécifique de l'atteinte osseuse que la phosphatase alcaline totale. Dans le but d'améliorer la spécificité et la sensibilité de la mesure de la phosphatase alcaline sérique, des techniques ont permis de différencier les isoenzymes osseuses et hépatiques, permettant un meilleur diagnostic (93).

#### c. Calcémie

Le calcium est un marqueur de l'activité ostéoclastique. Il sera mis en évidence chez les patients présentant des métastases osseuses et permet ainsi d'évaluer l'étendue de l'atteinte osseuse. Dans l'ostéolyse induite par une métastase, la libération de calcium par les ostéoclastes peut être très importante, aboutissant ainsi une hypercalciurie et une hypercalcémie qui conduira au diagnostic de l'atteinte osseuse (92).

#### d. Molécule de pontage du collagène de type I

La pyridinoline (PYD) et désoxypyridinoline (DPD) sont des molécules de pontage du collagène de type 1 utilisées comme marqueurs de la résorption osseuse, elles sont liées à l'activité des ostéoclastes et sont libérées lors de la résorption osseuse. La pyridinoline est

## **CHAPITRE II – LES MÉTASTASES OSSEUSES**

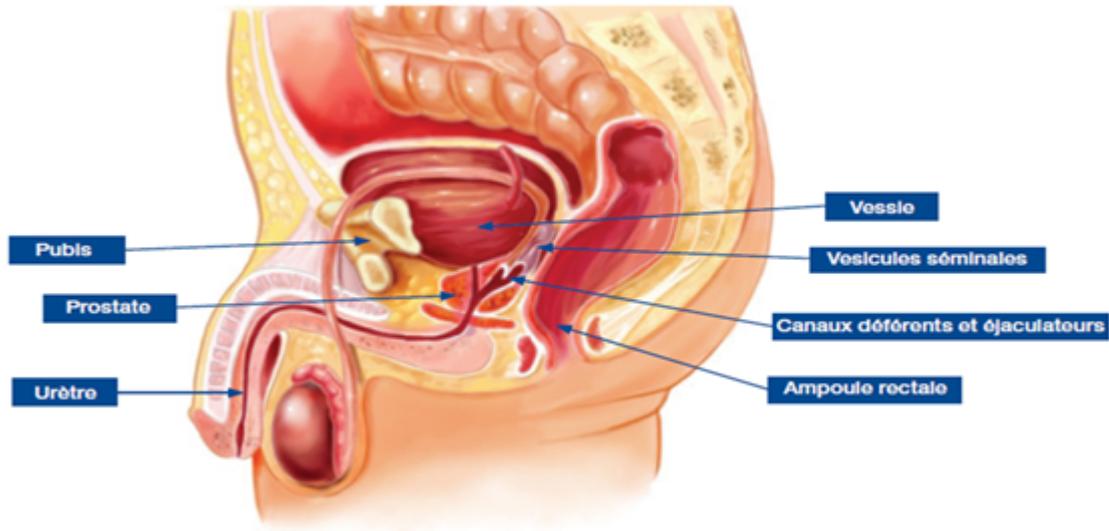
---

largement répandue dans les tissus corporels, mais la désoxypyridinoline ne se trouve que dans le collagène et la dentine. Les deux molécules sont libérées lors de la dégradation du collagène. Leur élimination urinaire est étroitement liée à la résorption osseuse. Leurs taux sont donc corrélés à la présence de métastases osseuses (92).

**CHAPITRE-III**  
**CANCER DE LA**  
**PROSTATE**

### 1. Anatomie de la prostate

La prostate est une glande du système reproducteur masculin qui joue un rôle dans la production de sperme. Elle est située sous la vessie devant le rectum et entoure le début de l'urètre ; canal qui permet d'éliminer l'urine de la vessie.



**Figure 14:** Anatomie des organes génitaux masculins

[Coupe sagittale de profil] (94)

Elle pèse 15 à 20 grammes chez les jeunes hommes adultes, mesure 30 mm de haut, 40 mm de large et 30 mm d'épaisseur à sa base. Elle se compose d'une capsule entourant la glande et à deux lobes. Classiquement, elle est divisée en trois zones anatomiques : centrale, périphérique et de transition.

Autour de l'urètre, un groupe de fibres musculaires se rassemble sous la prostate pour former le sphincter urétral, qui se contracte ou se détend pour contrôler le passage de l'urine, permettant ainsi la continence.

La prostate produit une partie du liquide séminal. La majeure partie du liquide séminal est produite par les vésicules séminales. Au moment de l'éjaculation ; ce liquide se mélange aux spermatozoïdes qui provient des testicules et traverse le canal déférent dans une partie de l'urètre (urètre prostatique) (94, 95).

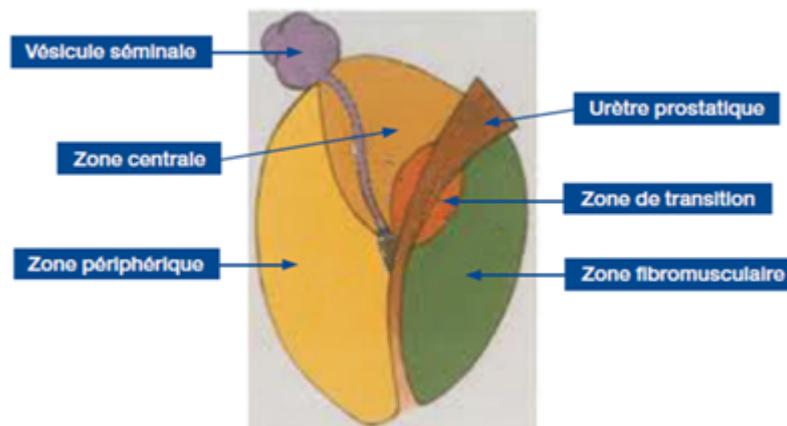


Figure 15: Coupe anatomique de la prostate. (94)

## 2. Physiologie

### A. Description de la fonction prostatique

La prostate elle-même n'a pas de fonction hormonale, mais elle est hormono-dépendante. Son développement dépend de la stimulation de la testostérone (une hormone produite par les testicules). La prostate contient des récepteurs de la dihydrotestostérone ; la forme active de la testostérone. La conversion de la testostérone en dihydrotestostérone dans la prostate est contrôlée enzymatiquement par la 5- $\alpha$ -réductase.

La prostate participe aux fonctions de reproduction en sécrétant le liquide séminal. Ce dernier est constitué d'enzymes dont la phosphatase acide et l'antigène spécifique de la prostate (PSA), qui interviennent dans la liquéfaction du sperme.

La prostate est impliquée dans l'éjaculation par contraction pendant l'orgasme. L'urètre prostatique (la partie de l'urètre qui traverse la prostate) est fermé par un sphincter aux deux extrémités, qui peut stocker temporairement le sperme et l'évacuer lors de l'éjaculation :

- \* Un sphincter lisse en haut à commande involontaire dont la contraction réflexe empêche l'éjaculation rétrograde.

- \* Un sphincter lisse strié en bas, à commande volontaire permettant d'assurer la continence.

L'hormono Dépendance de la prostate a été prouvée par les observations suivantes :

- \* Une castration avant la puberté induit l'absence de développement de la prostate.

- \* Une castration après la puberté est responsable d'une atrophie de la prostate.

- \* La thérapie androgénique chez les hommes castrés induit le développement des glandes et la reprise de leurs activités (95).

### B. Modifications anatomiques de la prostate avec l'âge

\* L'effet de l'âge sur les voies urinaires inférieures et les organes génitaux :

Le vieillissement de la vessie et les changements qui en résultent dans la paroi de la vessie peuvent provoquer des troubles de la miction et une instabilité de la vessie. 50% des hommes de 50 ans urinent au moins une fois la nuit.

**N.B :** Après 60 ans, la nycturie n'est pas pathologique et dans la journée ; il est considéré comme normal que l'intervalle entre les mictions soit de 4 heures.

\* L'effet du changement de volume de la prostate sur les voies urinaires inférieures et l'appareil reproducteur :

Après 50 ans la taille de la prostate ; on parle d'hypertrophie bénigne de la prostate. Cette hypertrophie exerce une pression sur l'urètre et sa compression peut entraîner des troubles urinaires du bas appareil urinaire de type obstructif: pollakiurie, dysurie , miction retardée et vidange incomplète (95).

### 3. Histologie

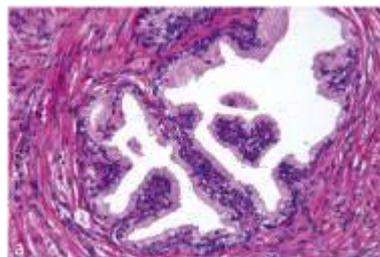
Dans les deux régions de la prostate, il y a :

- Glandes exocrines à deux couches de cellules :

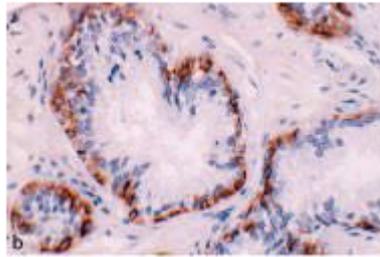
Cellules basales périphériques (marqueur nucléaire p 63 +) apparentées aux cellules rares neuroendocrines (Chromogranine A+).

Les cellules luminales au centre (marqueur nucléaire p 63-) qui synthétisent le liquide prostatique en particulier la kallikréine 3, une glycoprotéine, également appelée antigène prostatique Spécifique (PSA)

- Autour des glandes du tissu musculaire lisse abondant (96).



**Figure 16:** Histologie normale de prostate : glandes avec 2 couches de cellules (cellules luminales et basales) entourées par des cellules musculaires lisses (97).



**Figure 17:** Histologie normale de prostate : cellules basales bien visibles après immunomarquage p63 (97).

**N.B:** L'hyperplasie bénigne de la prostate correspond à l'hypertrophie glandulaire et Tissue musculaire lisse.

### 4. Cancérogenèse

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme.

La principale caractéristique des maladies cancéreuses est la prolifération incontrôlée de cellules malignes ainsi que par l'échappement à la mort programmée (apoptose) des cellules malignes. Cette prolifération rapide et incontrôlée de cellules anormales peut essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases. Pour le cancer de la prostate, les métastases se situent principalement dans les os (métastase osseuse).

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes de plus de 50 ans, avec des exceptions avant 40 ans. C'est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon (9 000 décès par an en France). Les décès par cancer de la prostate représentent 10 % des décès par cancer. Grâce au dépistage, l'incidence du cancer de la prostate augmente. On estime qu'environ un Français sur huit développera un cancer de la prostate au cours de sa vie. C'est donc un vrai problème de santé publique.

En Algérie, les registres du cancer le placent au 4ème rang. Cela peut être dû à un dépistage inadéquat lié à la biopsie de la prostate récemment introduite et la généralisation tardive de la réalisation du PSA, mais aussi à l'absence d'enregistrement exhaustif des cas pris en charge en milieu libéral (98, 99).

#### A. Physiopathologie

Le cancer de la prostate est la présence de cellules cancéreuses qui se multiplient de manière incontrôlable dans la prostate. Selon le stade d'évolution, ces cellules peuvent rester dans la prostate ou envahir les ganglions lymphatiques voisins ou même d'autres organes.

##### a. Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate évolue sur plusieurs années et peut être divisé en trois stades :

## CHAPITRE III – CANCER DE LA PROSTATE

\* **La phase du cancer occulte ou latent** : A ce stade, le cancer est microscopique et ne peut être détecté par les outils de dépistage. Lorsque la prostate est examinée par un toucher rectal ou imagerie (échographie ou IRM) ; les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles. ! Et ils ne provoquent pas une augmentation significative des taux sanguins de PSA certains de ces cancers sont découverts accidentellement lors de l'ablation de tissu prostatique (prostatectomie transitionnelle) au cours du traitement d'une dysurie (dysurie) causée par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome prostatique).

\* **La phase locale du cancer** : elle est caractérisée par un cancer confiné à la prostate et peut être détecté à un stade précoce par biopsie prostatique réalisée soit parce que :

- Le taux de PSA dans le sang est anormalement élevé (généralement  $>4$  ng/ml).
- Le toucher rectal a montré une induration nodulaire au niveau de la prostate.

Le cancer, en raison de sa situation a priori exclusivement intra-prostatique ; peut être complètement guéri par un traitement radical.

\* **Cancer avancé** : Il se manifeste par une extension via les gaines péri-nerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins.

Le diagnostic confirmé par une biopsie de la prostate est généralement facilement évoqué devant des symptômes urinaires cliniques (dysurie, hématurie, etc.) ou les conséquences d'une métastase (douleurs osseuses, etc.). La prostate est durcie avec des contours déformés. Le taux sanguin de PSA est supérieur à celui de la tumeur locale. A partir de ce stade, le cancer ne peut plus être complètement guéri. Cependant, un soulagement à plus ou moins long terme de la maladie peut être obtenu, en particulier, par une hormonothérapie.

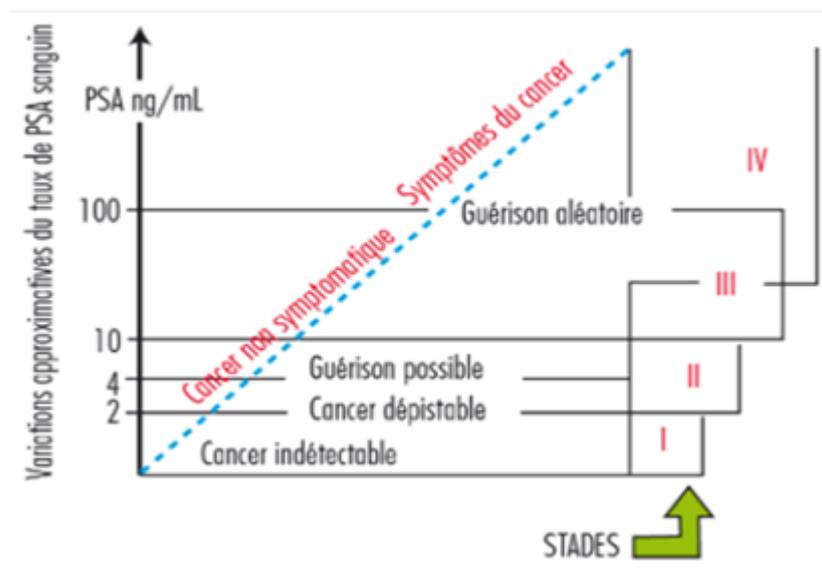


Figure 18: histoire naturelle schématique du cancer de la prostate.

En résumant, le cancer de la prostate peut être :

\* **Local ou intra-capsulaire** : Au stade initial, les lésions cancéreuses intra-glandulaires ou les tumeurs intra-épithéliales n'atteignent pas la capsule prostatique.

\* **Non local ou extra-capsulaire** : Les cellules cancéreuses migrent hors de la prostate, les métastases atteignant les ganglions lymphatiques et les os (les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares). (94, 100)

### **b. Les différentes formes de cancer de la prostate**

Environ 95 % des cancers de la prostate sont appelés : « adénocarcinomes de la prostate ». Ils prennent naissance dans la partie périphérique de la prostate et sont produits par les cellules qui sécrètent le liquide séminal. Ces cellules sont sensibles à l'hormone sexuelle ; la testostérone, tout comme les cancers qu'elles provoquent, d'où l'intérêt d'utiliser des médicaments qui bloquent l'action de la testostérone pour les traiter. C'est un cancer, le plus souvent sporadique (80 % des cas), mais qui peut être héréditaire (10 % des cas) ou familial (10 % des cas).

Il existe d'autres formes rares de cancer de la prostate qui ne sont pas des adénocarcinomes:

\* Le carcinome à cellules transitionnelles, qui affecte la couche superficielle de la prostate et provient le plus souvent de la vessie.

\* Le sarcome prostatique, un type de cancer des cellules musculaires de la prostate qui affecte principalement les hommes âgés de 40 à 50 ans.

\* Les tumeurs indifférenciées à petites cellules, qui peuvent causer de l'inconfort et de la confusion.

\* Parfois, la prostate est envahie par un carcinome à globules blancs (leucémie, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin).

L'adénocarcinome de la prostate ne doit pas être confondu avec L'HBP, qui est une maladie qui touche la quasi-totalité des hommes de plus de 70 ans et correspond à une augmentation du volume du cancer de la prostate. L'HBP affecte la partie centrale de la prostate (zone de transition) et ne se développe pas en cancer de la prostate. (101)

### **B. Facteurs de risques**

Les facteurs de risque qui semblent contribuer au développement du cancer de la prostate sont :

- L'âge ; c'est le facteur de risque le plus important, un cancer de la prostate est exceptionnel avant l'âge de 50 ans.

- Les antécédents familiaux définis par les critères suivants : 3 cas déterminés par des parents au premier degré, ou 3 cas déterminés par des parents au deuxième degré de la mère, ou 2 cas déterminés par des parents avant l'âge de 55 ans, sans distinction de parenté.(92)

- L'origine ethnique, le poids, l'obésité et la taille sont également des facteurs de risque de survenue de cancer prostatique. Selon (WCRF ; World Cancer Research Fund- 2018).

### **5. Diagnostic**

#### **A. Clinique**

Dans la plupart des cas, le diagnostic est posé alors que le patient est asymptomatique. Le cancer de la prostate doit être recherché chez un patient qui présente des symptômes des voies urinaires inférieures. Le cancer de la prostate est généralement suspecté sur la base d'un toucher rectal et/ou du taux de PSA élevé. Le diagnostic définitif repose sur l'étude anatomopathologique de la biopsie prostatique, ou sur pièce de prostatectomie.

##### **a. Circonstances de découverte**

- Consultation pour hypertrophie prostatique symptomatique, ou pour localisation secondaire symptomatique.

- Résection endoscopique d'une hypertrophie prostatique (RTUP).

- Un toucher rectal normal avec un taux de PSA élevé.

- Toucher rectal anormal avec ou sans élévation du PSA.

##### **b. Le toucher rectal**

L'examen physique comprend la palpation de la prostate par le rectum. Il s'agit d'un test rapide et indolore conçu pour évaluer la taille et la consistance de la prostate, et pour détecter toute anomalie (augmentation de la taille, zones plus dures, etc.) pouvant être détectée au toucher.

Même si le PSA est normal, un toucher rectal doit être réalisé systématiquement. Dans 18% des cas, le cancer de la prostate ne peut être détecté que par un toucher rectal suspect, indépendamment du taux de PSA.

La plupart des cancers de la prostate sont localisés dans la zone périphérique et peuvent être détectés par le toucher rectal lorsque le volume est  $> 0,2$  ml. La VPP des patients suspectés d'un toucher rectal avec des taux de PSA  $< 2$  ng/ml est de 5 à 30 %. Un toucher rectal anormal est associé à un risque accru d'un grade d'ISUP plus élevé et constitue une indication de biopsie. (83, 99, 102).

### **B. Biologie (PSA)**

#### **\* Le PSA :**

L'antigène spécifique de la prostate est une caractéristique de l'épithélium de la prostate et non du cancer de la prostate ; il peut être élevé dans le cas d'HBP, de prostatite et d'autres affections non malignes. Il s'agit d'un paramètre continu, plus le niveau est élevé, plus la probabilité du cancer de la prostate est élevée, et la cinétique du PSA est utile dans le suivi des patients après le traitement.

Le PSA libre n'a que des indications spéciales, et ces indications ne sont utilisées que chez les patients qui n'ont pas encore été diagnostiqués de cancer de la prostate. Son apport est faible, et il permet d'affiner les consignes de biopsie de la prostate dans des conditions précises évaluées par l'urologue.

#### **\* La vitesse et temps de doublement du PSA :**

La PSAV et le PSA-DT peuvent avoir un effet pronostique dans le traitement du cancer de la prostate, mais leur utilisation dans le diagnostic est limitée en raison du bruit de fond (volume total de la prostate et L'HBP), des différents intervalles entre les déterminations du PSA et de l'accélération/décélération du PSAV et du PSA-DT dans le temps. Ces mesures ne fournissent pas d'informations supplémentaires par rapport au PSA seul.

#### **\* Rapport PSA libre/total :**

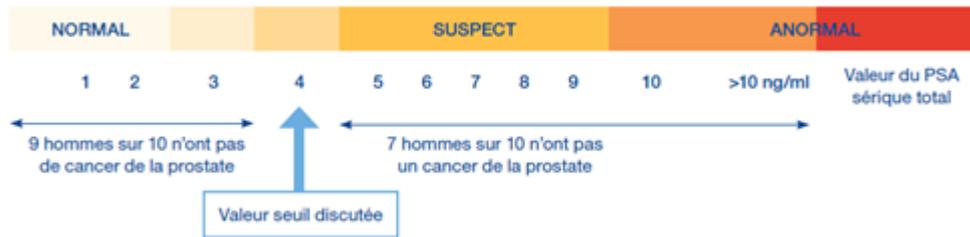
Le PSA libre/total (l/t) doit être utilisé avec précaution car il peut être affecté par plusieurs facteurs pré-analytiques et cliniques (par exemple, l'instabilité du PSA libre à 4°C et à température ambiante, les caractéristiques variables du test et l'HBP concomitante dans les grosses prostatites).

Le cancer de la prostate a été détecté chez les hommes dont le PSA était compris entre 4 et 10 ng/mL par biopsie, chez 56 % des hommes dont le PSA l/t était  $< 0,10$ , mais chez seulement 8 % des hommes dont le PSA l/t était  $> 0,25$  ng/mL. Une revue systématique incluant 14 études a trouvé une sensibilité groupée de 70 % chez les hommes ayant un PSA de 4-10 ng/mL.

Le dosage du PSA libre/total n'est d'aucune utilité clinique si le PSA sérique total est  $> 10$  ng/mL ou pendant le suivi d'un cancer de la prostate connu. La valeur clinique du PSA l/t est limitée à la lumière des nouveaux tests sériques.

La densité du PSA peut aider à indiquer les indications de la première série de biopsies de la prostate.

En tant que variable indépendante, le PSA est plus prédictif du cancer que le toucher rectal ou l'échographie TRUS.



Le PSA sérique total peut être augmenté dans d'autres circonstances qu'un cancer de la prostate :

- Une augmentation modérée a été observée après l'éjaculation (48 heures), le toucher rectal ou un exercice physique intense (dans les 48 heures qui précèdent le dosage).

- Une augmentation significative a été observée après infection des voies urinaires, prostatite aiguë (attendre 2 mois après la guérison de l'infection avant de doser le PSA), la pratique assidue de la bicyclette (massage de la prostate grâce à la position sur la selle), rétention urinaire aiguë, Cystoscopie, un sondage vésical, une échographie endorectale, une biopsie de la prostate ou prostatectomie endoscopique.

- Les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase utilisés pour traiter le dysfonctionnement mictionnel liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate réduisent de moitié la valeur du PSA après 6 mois de traitement. (83, 94, 103)

### C. Histologie

#### a. Biopsie de la prostate

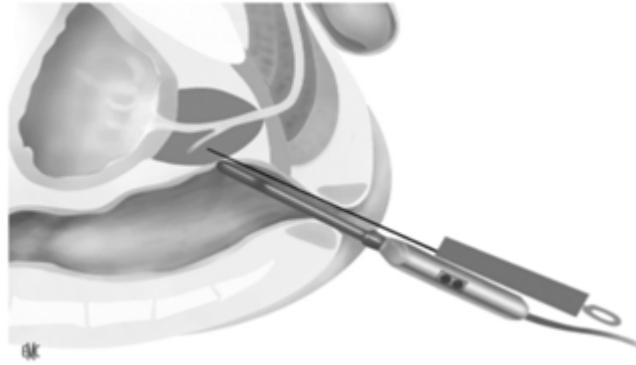
Cet examen est systématique pour confirmer la présence d'un cancer, sauf si le cancer est diagnostiqué après un traitement chirurgical de l'adénome.

**\* Indication :**

Si un toucher rectal suspecte un cancer ou des taux élevés de PSA ; une biopsie est nécessaire. Seule une biopsie permet de poser un diagnostic fiable de carcinome de la prostate.

**\* Modalité de réalisation :**

La biopsie prostatique est guidée par une sonde échographique passant par le rectum, la voie trans-périnéale est possible. Le médecin effectue une biopsie sous anesthésie locale (ou rarement générale), avec une antibioprofylaxie et après lavement rectal. Le nombre moyen de biopsies est de 12 échantillons. Le médecin anatomo pathologiste examine ensuite les fragments de tissus.



**Figure 19:** Biopsies écho-guidées par voie transrectale (104).

### \* Résultats de la série de biopsies :

La biopsie permet non seulement de diagnostiquer un cancer, mais elle peut également de préciser son agressivité à travers les paramètres suivants :

- Score de Gleason (degré de différenciation du cancer).
- Le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées.
- La longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies.

L'infiltration ou l'envahissement de la capsule et les espaces autour de la prostate. (98, 105)

### b. Score de Gleason

Le score de Gleason est un score histopronostique qui caractérise le degré de différenciation tumorale. C'est un facteur pronostique important dans la prise en charge du cancer de la prostate.

Il coexiste en fait au sein de la glande prostatique plusieurs foyers tumoraux d'évolution différente et à des stades de différenciations pouvant être différents. Le score de Gleason est obtenu en additionnant les 2 grades histologiques des cancers les plus représentatifs.

Il comprend 5 grades de construction allant de 1 à 5, dont la somme définit 9 scores de 2 à 10. Un score de 2 correspond à une tumeur très proche d'un tissu bénin. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive.

\* **Score de 6** : cancer de la prostate bien différencié et de bon pronostic (exceptionnellement il est rapporté un score de 5. Les scores inférieurs ont été abandonnés).

\* **Score de 7** : cancer de la prostate moyennement différencié peut être divisé en 2 formes, 3+4 et 4+3, avec une agressivité différente.

\* **Score de 8 à 10** : Le cancer de la prostate est peu différencié et le pronostic est mauvais.

Par conséquent, le score est basé sur l'aspect des glandes au sein de la tumeur.

### c. La classification ISUP

La classification ISUP de la prostate est basée sur le score de Gleason, qui vise à rendre son interprétation plus simple et le pronostic plus fiable. (83, 98, 105)

**Tableau II:** Notes de la Société internationale de pathologie urologique 2014.

Score de Gleason	grade de l'ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ou 3+5 ou 5+3)	4
9-10	5

## D. Radiologie

### a. Echographie Prostatique

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate. Elle n'a pas de place pour détecter et évaluer les extensions. Elle est utilisée pour évaluer le volume de la prostate, pour évaluer les résidus après la miction et pour le guidage des biopsies.

L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie permettraient de sensibiliser les prélèvements et d'augmenter la rentabilité de l'échographie mais ces techniques sont en cours d'évaluation et ne sont pas recommandées pour une utilisation en routine. (99, 103)

### b. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

À l'heure actuelle, l'IRM est recommandée d'évaluer le site tumoral, l'infiltration ou le franchissement de la capsule et l'envahissement en se basant sur l'IRM multiparamétrique pour le cancer de la prostate à risque moyen et élevé. Elle est facultative pour les tumeurs à faible risque.

Elle est indiquée après une première série de biopsies négatives afin de diriger les prélèvements sur la ou les zones suspectes. L'IRM pelvienne (ou TDM) peut également montrer une extension ganglionnaire. Elle est indiquée en cas de stade supérieur ou égal à T2a, un taux de PSA supérieur à 10 ng/ml et un score de Gleason supérieur ou égal à 7.

L'IRM peut montrer des adénopathies pelviennes suspectes ou des lésions osseuses pelviennes.

L'IRM permet également la planification du traitement : cartographie tumorale avant la chirurgie, radiothérapie, thérapie focale, et dans le cadre de la surveillance active. La

détection tumorale avant la première biopsie de la prostate est en cours d'évaluation. (99, 103)

### c. Tomodensitométrie (TDM)

En cas de maladie locale, le scanner est remplacé par l'IRM, qui présente les performances pour l'extension ganglionnaire, mais reste applicable en cas de contre-indications à l'IRM. En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner peut toujours être utilisé pour détecter les métastases viscérales. (99, 103)

#### \* Bilan d'extension :

Le Bilan d'extension dépend des critères cliniques de D'Amico :

Afin de mieux orienter la prise en charge, D'Amico propose de diviser le cancer en trois catégories en fonction de leur progression risque : (83, 98, 105)

**Tableau III:** Classification de D'Amico (96).

	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
<b>Stade clinique</b>	≤ T2a	T2b	T2c-T3a
<b>Score de Gleason</b>	ET ≤ 6	OU 7	OU ≥ 8
<b>PSA sérique (ng/mL)</b>	ET < 10	OU 10 à 20	OU > 20

Selon l'AFU :

**CaP à faible risque :** aucun examen supplémentaire n'est requis, l'IRM pelvienne est facultative et souvent réalisée.

**CaP à risque moyen et élevé :** IRM pelvienne, scanner pelvien abdominal et scintigraphie osseuse.

### A. La scintigraphie osseuse

La scintigraphie reste un examen de référence pour rechercher des métastases osseuses par des sites de fixation excessifs. Sa limitation reste sa faible spécificité.

Elle est indiquée en cas de douleur osseuse, de tumeur localement avancée (> T3), de taux de PSA > 10 ng/ml ou de score de Gleason > 7, elle est recommandée dans le bilan initial. (99, 103)

La scintigraphie osseuse doit être réalisée dans les cancers de la prostate à risque D'Amico intermédiaire et élevé.

### **B. TDM Abdomino-pelvienne (TAP)**

Le test a une sensibilité relativement faible à l'atteinte ganglionnaire. Il n'est pas utile au stade à faible risque, et une tomodensitométrie peut être nécessaire au stade à risque moyen, et il est recommandé d'effectuer une tomodensitométrie dans le cadre de cancer de la prostate à haut risque de D'Amico.

### **C. PET-Scan à la choline**

Cette technique, encore à l'étude, permet de détecter plus facilement le site de récurrence ou de métastase. Lorsque la progression biologique survient après un traitement topique, la technique est plus sensible et spécifique lorsque le taux de PSA est supérieur à 2 ng/mL. Ce type d'imagerie est étudié dans le cadre de l'évaluation de la propagation des tumeurs à haut risque (sa sensibilité pour détecter l'envahissement ganglionnaire n'est que de 50 %, mais sa spécificité est de 95 %) et chez les patients présentant une récurrence après un traitement local.

**N.B:** Le diagnostic et la prise en charge du cancer de la prostate doivent faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire (RCP = Conférence Consultative Multidisciplinaire).

## **6. Classification TNM – 2017**

La classification TNM de l'UICC est utilisée pour décrire le stade et la gravité des maladies cancéreuses. On parle aussi de « groupement par stades » ou de "staging". Ce système de groupement par stades aide à déterminer le meilleur plan de traitement en tenant compte d'autres facteurs.

### **\* Classification clinique**

## CHAPITRE III – CANCER DE LA PROSTATE

**Tableau IV:** Définitions des critères TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
– la huitième édition ; 2017 -

<b>Catégorie T</b>	
<b>TX</b>	Impossibilité d'évaluer la tumeur primaire
<b>T0</b>	Aucun signe de tumeur primaire
<b>T1</b>	Tumeur cliniquement inapparente et non palpable
<b>T1a</b>	Découverte histologique fortuite de la tumeur dans 5 % ou moins des tissus réséqués
<b>T1b</b>	Tumeur découverte fortuitement sur le plan histologique dans plus de 5 % des tissus réséqués
<b>T1c</b>	Tumeur identifiée par une biopsie à l'aiguille dans un ou deux côtés, mais non palpable
<b>T2</b>	La tumeur est palpable et confinée dans la prostate
<b>T2a</b>	La tumeur concerne la moitié d'un côté ou moins
<b>T2b</b>	La tumeur touche plus de la moitié d'un côté mais pas les deux côtés
<b>T2c</b>	La tumeur touche les deux côtés
<b>T3</b>	Tumeur extra prostatique non fixée ou n'envahissent pas les structures adjacentes
<b>T3a</b>	Extension extra prostatique (unilatérale ou bilatérale)
<b>T3b</b>	La tumeur envahit la (les) vésicule(s) séminale(s)
<b>T4</b>	La tumeur est fixée ou envahit les structures adjacentes autres que les vésicules séminales, telles que le sphincter externe, le rectum, la vessie, les muscles releveurs et/ou la paroi pelvienne
<b>Catégorie N</b>	
<b>NX</b>	Les ganglions lymphatiques régionaux n'ont pas été évalués
<b>N0</b>	Aucun ganglion lymphatique régional positif
<b>N1</b>	Métastases dans le(s) ganglion(s) lymphatique(s) régional (aux)
<b>Catégorie M</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Métastases à distance.
<b>M1a</b>	Ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux)
<b>M1b</b>	Os
<b>M1c</b>	Autre(s) site(s) avec ou sans maladie osseuse

### \* Classification anatomopathologique (pTNM) :

La classification pathologique (pTNM) est basée sur l'évaluation histopathologique des tissus et correspond en grande partie à la classification TNM clinique. (83, 98, 105)

**Tableau V:** La classification pathologique (pTNM)

<b>pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie</b>
<b>pT2 : Confinement dans un organe</b>
<b>pT2a :</b> Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins <b>pT2b :</b> Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe <b>pT2c :</b> Atteinte des deux lobes
<b>pT3 : Extension extra prostatique</b>
<b>T3a :</b> Extension extra prostatique (unilatérale ou bilatérale) ou invasion microscopique du col de la vessie <b>T3b :</b> La tumeur envahit la ou les vésicules séminales
<b>pT4 : La tumeur est fixée ou envahit des structures adjacentes autres que les vésicules séminales, telles que le sphincter externe, le rectum, la vessie, les muscles releveurs et/ou la paroi pelvienne.</b>

## 7. Traitement

Le choix du traitement dépend du stade, de l'agressivité et de l'étendue de la tumeur. De plus, lors de la planification du traitement, l'état de santé général, l'âge, l'espérance de vie et le désir personnel concernant la qualité de vie sont également pris en compte.

Dans certains cas, la seule mesure qui est prise est la surveillance active ; c'est parce que le cancer de la prostate se développe lentement et ne nécessite généralement pas de traitement d'urgence. Cela évite les complications et les effets secondaires des traitements inutiles.

### **A. Traitements différés : surveillance active et abstention thérapeutique**

#### **a. Abstention surveillance clinique (watchful waiting)**

L'abstention surveillance clinique a pour but de retarder le début du traitement jusqu'à l'apparition des symptômes d'extension tumorale.

Le traitement recommandé repose généralement sur une hormonothérapie palliative associée en fonction des besoins et des symptômes ressentis à d'autres traitements dits symptomatiques (par exemple, une radiothérapie en cas de douleurs osseuses)

Elle concerne des hommes avec :

- \*Un cancer de la prostate localisé avec un faible risque de progression.
- \*Une espérance de vie  $\leq 10$  ans en raison de leur âge avancé ou de comorbidités importantes. (103)

### **b. La surveillance active**

L'objectif de la surveillance active est de limiter les effets secondaires du traitement en retardant le début du traitement et en ne traitant que les hommes présentant des signes de cancer actif.

L'AFU a recommandé en 2012 cette surveillance comme alternative au traitement curatif pour tous les hommes atteints d'un cancer de la prostate qui répondent aux critères d'une surveillance active.

Les hommes pouvant bénéficier de la surveillance active doivent répondre aux critères suivants :

- \*Hommes avec espérance de vie  $> 10$  ans.
- \*Cancer de la prostate localisé à faible risque de progression selon la classification D'Amico (stadification TNM  $\leq T2a$ , score de Gleason  $\leq 6$  et valeur PSA  $< 10$  ng/ml).
- \*Au maximum 1 ou 2 carottes de biopsie positive issues d'une série d'au moins 10 prélèvements avec une longueur de cancer de 1 à 3 mm au plus sur la biopsie la plus atteinte.

La surveillance active repose sur des bilans fixés à intervalles réguliers. Elle repose principalement sur :

- \*Examen clinique, au cours duquel le médecin examine et effectue un toucher rectal pour vérifier les signes d'évolution clinique.
- \*Des dosages répétés du PSA.
- \*Des biopsies prostatiques, dont la fréquence est déterminée par l'urologue.
- \*Dans certaines situations, une IRM peut être demandée.

Les résultats de tous ces tests permettent au médecin de suivre la maladie et de détecter d'éventuelles évolutions. Le médecin indique le malade au dépend des symptômes qui devraient lui amener à consulter en dehors du rendez-vous prévu. La surveillance dure généralement toute la vie ou jusqu'à ce que la maladie progresse.

Tout signe clinique ou biologique indiquant une progression du cancer, en particulier une modification du niveau de risque tel que défini par la classification d'Amico, fait discuter la mise en route du traitement curatif. (94, 102)

### B. Traitements locaux

#### a. La chirurgie (prostatectomie totale)

Quelle que soit la méthode utilisée, le but de la prostatectomie totale est d'éradiquer le cancer (traitement curatif) tout en préservant au maximum la fonction des organes pelviens.

Dans le cadre de la prise en charge multimodale, ce traitement curatif doit être proposé aux patients avec :

- \*Un cancer de la prostate localisé ou localement avancé.
- \*Une espérance de vie supérieure à 10 ans et généralement inférieure à 75 ans.

- Recommandations de l'AFU : Si le choix du traitement est la prostatectomie totale, un curage ganglionnaire étendu doit être réalisé à risque modéré ou élevé.



**Figure 20:** Intervention par chirurgie robot-assistée (96).

Les effets secondaires de la chirurgie sont :

- \*Incontinence urinaire.
- \*Dysfonction érectile.

\*Infertilité et anéjaculation.

\*Sténose de l'anastomose vésico-urétrale. (83, 98)

### **b. La radiothérapie externe**

La radiothérapie est le traitement local du cancer. Il s'agit d'irradier la prostate par plusieurs séances courtes sur plusieurs semaines, après repérage préalable de la prostate par radiographie. La radiothérapie est conformationnelle, tridimensionnelle, avec ou sans modulation d'intensité.

RCMI ; la technologie de modulation d'intensité permet d'augmenter la dose de la prostate tout en protégeant les tissus environnants. Par conséquent, les effets secondaires associés à l'irradiation des organes adjacents sont réduits.

Les indications de la radiothérapie sont basées sur la classification de D'Amico. Selon l'institut nationale du cancer :

- La radiothérapie externe seule est l'un des traitements standard du cancer de la prostate localisé à faible risque.
- Pour les formes locales à risque modéré, dans certains cas la radiothérapie externe peut être associée à une hormonothérapie de courte durée (jusqu'à 6 mois).
- La radiothérapie externe fait partie des traitements possibles des formes locales à haut risque, c'est le traitement de référence des cancers localement avancés. Dans les deux cas, un curage ganglionnaire peut être réalisé en premier et associé à une hormonothérapie de longue durée (jusqu'à 3 ans).
- Enfin, dans le cas de certains cancers à haut risque, la radiothérapie peut aussi parfois compléter un traitement par chirurgie.
- La radiothérapie est parfois utilisée pour traiter les métastases osseuses.

Les effets secondaires sont:

\*Cystite radique.

\*Dysfonction érectile (augmentée en cas d'utilisation simultanée d'un traitement hormonal).

\*Rectite radique.

\*Rétrécissement de l'urètre.

\*Tumeurs radio-induites avec un risque relatif égal à 1.5 de cancer du rectum ou de la vessie.

Les contre indications comprennent les antécédents de radiothérapie pelvienne ou de maladie inflammatoire rectale. (98)

### c. La curiethérapie

La curiethérapie est le traitement local du cancer. La curiethérapie de la prostate consiste à placer une source radioactive à l'intérieur de la prostate. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de ces sources, la dose de rayonnement diminue rapidement, ce qui limite les effets néfastes sur les tissus sains avoisinants (en particulier la vessie et le dernier segment de l'appareil digestif : rectum et canal anal).

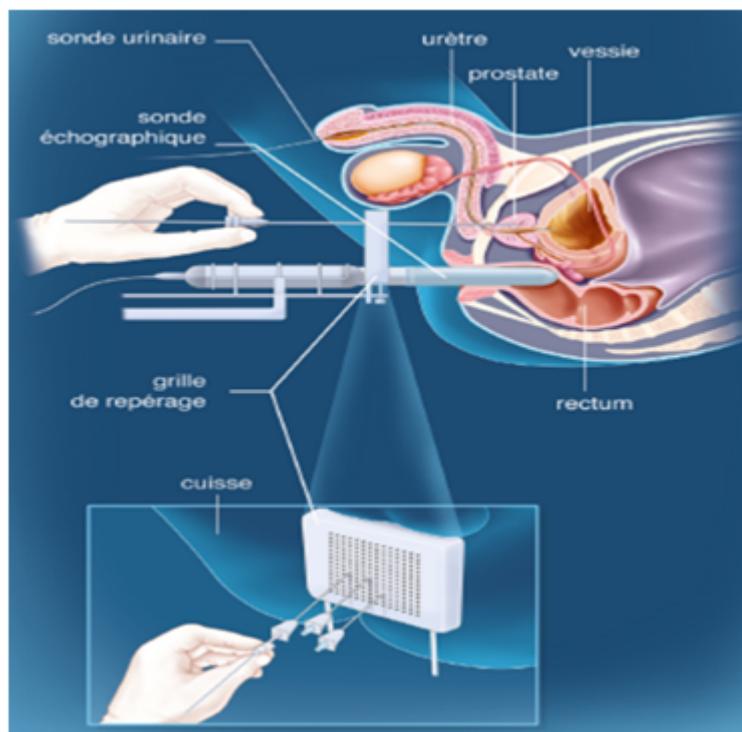
Il existe deux formes de curiethérapie :

\*Par implants permanents de particules d'iode 125. Dans ce cas, les graines radioactives seront implantées de façon définitive dans la prostate.

\*Par des implants temporaires, généralement à partir d'une source d'Iridium 192.

On parle aussi de technique à haut débit de dose. Dans ce cas, une fois irradiée, il ne reste aucune source radioactive dans la prostate.

Jusqu'à présent, les indications de la curiethérapie sont principalement pour les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé avec un faible risque D'Amico ayant une espérance de vie de plus de 10 ans. (98, 102)



**Figure 21:** La curiethérapie prostatique (106)

### d. Castration chirurgicale

L'ablation des testicules est une intervention chirurgicale qui consiste à enlever la partie du tissu des testicules qui sécrète la testostérone. On parle de castration chirurgicale. Il existe deux techniques :

- \* Pulpectomie ; qui préserve la paroi externe du testicule.
- \* L'orchidectomie (rarement utilisée) consiste à enlever tout le testicule.

Ces opérations sont simples et sont généralement réalisées par une petite incision dans le scrotum sous anesthésie locale. Dans le cas de l'orchidectomie, le scrotum semble plus petit après l'opération. L'ablation entraîne une réduction de 90 à 95 % de la teneur en testostérone dans le corps. En réponse à cette privation soudaine de testostérone, les tumeurs de la prostate

ont rapidement diminué. Ce procédé est rarement utilisé. (102, 103)

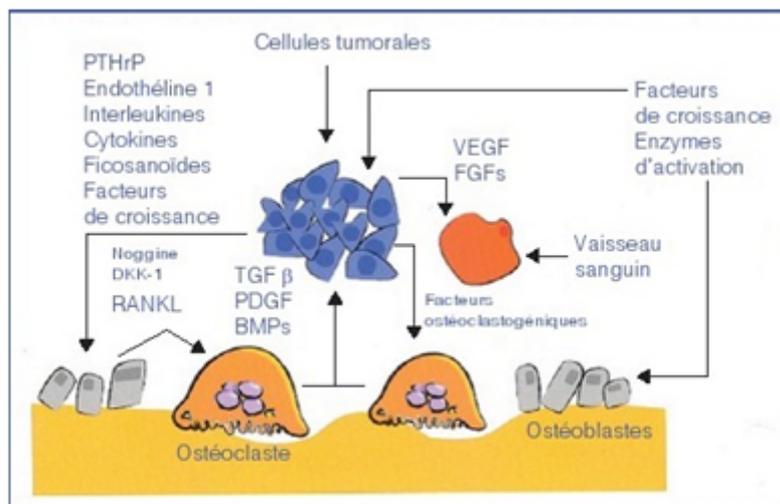
## **CHAPITRE-IV**

# **CANCER DE LA PROSTATE AVEC MÉTASTASES OSSEUSES**

Plus des deux tiers des patients présentant un carcinome de prostate non localisé ont ou développeront des métastases osseuses. En effet, le cancer de la prostate est caractérisé par un tropisme important des cellules tumorales circulantes pour métastaser dans le tissu osseux. Ainsi, près de 95 % des patients qui décèdent du cancer de la prostate sont porteurs de métastases osseuses et, dans la plupart des cas, décèdent de complications de ces métastases (fracture, compression médullaire, envahissement et épuisement de la moelle osseuse) (107). Ces métastases détruisent progressivement l'architecture normale de l'os alors que la maladie continue d'évoluer. À ce stade, le patient est le plus souvent sous androgéno-suppression qui a pour effet secondaire une déminéralisation osseuse également appelée ostéopénie pouvant conduire à l'ostéoporose (108, 109). Par ailleurs, avec le vieillissement et la diminution de l'activité physique, l'homme de plus de 60 ans connaît une déminéralisation osseuse, certes moins importante que la femme du même âge, mais néanmoins présente. Au total, la progression du cancer de l'homme âgé et son traitement hormonal conjointement fragilisent l'os en réduisant la densité minérale osseuse (DMO). En fait, le traitement hormonal multiplie par neuf la perte osseuse annuelle de l'homme âgé (110, 111) avec un accroissement de 21 % du risque de fracture et de 76 % du col du fémur selon l'étude de Smith portant sur plus de 12 000 patients (112). L'alimentation joue également un rôle important et toute carence en calcium ou en vitamine D peut concourir à aggraver cette situation.

### **1. Le tropisme osseux des cellules cancéreuses prostatiques**

Les cellules du cancer de la prostate sont connues pour leur tropisme à la moelle osseuse mais les mécanismes de progression vers le tissu osseux proprement dit ne sont que partiellement élucidés (113, 114). L'os fait partie des trois principaux sites métastatiques des cancers humains, ce qui sous-tend que le tissu osseux est un bon « sol » pour la « graine » tumorale. D'une manière générale, les métastases osseuses sont soit ostéolytiques, ostéopéniantes, ostéoblastiques ou enfin mixtes. Dans le cas du cancer de prostate, la métastase a une activité mixte plutôt condensante, c'est-à-dire une activité ostéoblastique prédominante. Deux mécanismes physiopathologiques concourent à cette formation. D'une part les cellules tumorales sont responsables de la production d'un stroma fibreux, à l'origine de la formation de tissu osseux, et d'autre part il existe une réaction ostéoblastique osseuse en rapport avec « l'agression tumorale » ; pour la métastase prostatique l'ostéoblastose est supérieure aux phénomènes ostéoclastiques, il y a donc l'ostéocondensation. En fait, une fois la cellule prostatique tumorale accrochée dans la trame vasculaire de la moelle osseuse, elle sécrète des molécules à la fois ostéoblastiques et ostéolytiques (115). Les ostéoblastes et les ostéoclastes sécrètent à leur tour des facteurs qui stimulent la croissance des cellules tumorales qui se fixent à l'os, en partie grâce à des protéines de la famille des intégrines. Il existe alors un cercle vicieux qui se crée et qui concourt à la croissance de la métastase. Cette dysrégulation des ostéoblastes et des ostéoclastes conduit à une lésion à la fois lytique mais surtout ostéocondensante. La lyse locale favorise la libération de facteurs de croissance qui agissent sur les cellules tumorales faisant ainsi progresser la métastase.



**Figure 22:** Invasion métastatique du tissu osseux.

Beaucoup de facteurs entrent en jeu dans la stimulation réciproque entre les ostéoclastes, les ostéoblastes et les cellules vasculaires, alors que dans le même temps les cellules tumorales continuent leur invasion du tissu osseux.

### 2. Prise en charge thérapeutique

Le traitement du cancer de la prostate est multidisciplinaire (RCP = Conférence Consultative Multidisciplinaire) il doit être discuté avec le patient. Le stade de la maladie, l'espérance de vie du patient et le choix du patient doivent être pris en compte.

#### A. Bilan pré thérapeutique

Évaluation à effectuer avant la prescription d'une hormonothérapie :

\* **Clinique:** interrogatoire sur:

- Facteurs de risque cardiovasculaires.
- Facteurs d'ostéoporose.
- Facteurs de risque de chute.
- Troubles de l'humeur (mini GDS).
- Troubles sexuels (Urolife).
- La pression artérielle.
- Poids, taille, périmètre abdominal et IMC.

\* **Paracliniques :**

- Glycémie à jeun et bilan lipidique sanguin (triglycérides, cholestérol total, HDL-Chol, LDL-Chol).
- Vitamine D.
- Mesure de la densité osseuse.

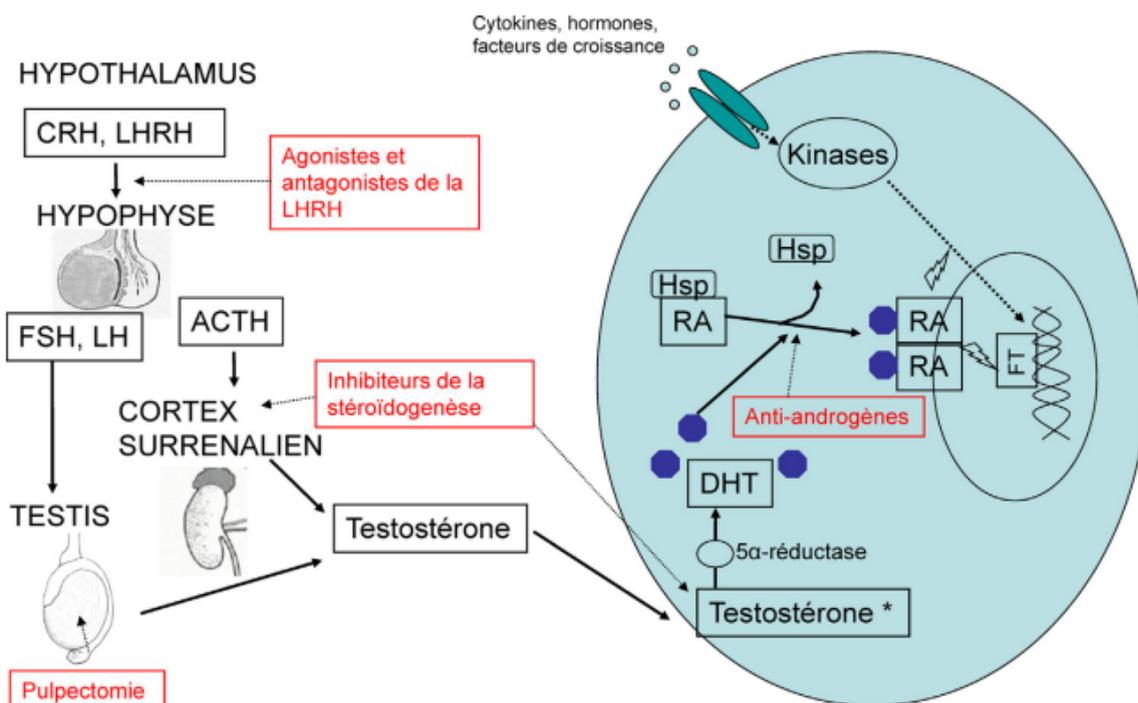
## B. Moyens thérapeutiques

### I- Traitement médicamenteux

#### a. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie (HT) est utilisée depuis longtemps pour traiter les maladies de la prostate. L'œstrogène a été utilisé comme alternative à la chirurgie, mais ses effets secondaires (cardiovasculaires) limitent son utilisation. Les analogues de la GnRH se sont avérés efficaces dans une étude préliminaire publiée en 1982, et sont devenus le traitement médical de référence pour la suppression androgénique après trois ans (obtention d'AMM ; autorisation de mise sur le marché). Parallèlement, les antiandrogènes non stéroïdiens ou stéroïdiens se sont avérés efficaces pour le traitement hormonal du cancer de la prostate ; bien qu'ils puissent être utilisés en monothérapie pour des indications spécifiques, ils sont principalement utilisés en association avec des agonistes de la GnRH sous forme non stéroïdienne. Récemment, le développement de nouvelles molécules peut améliorer la prise en charge des patients, notamment grâce aux antagonistes de la GnRH. (116)

Dans la maladie localement avancée ou métastatique, l'hormonothérapie de CaP vise à réduire la testostérone circulante en dessous du seuil empiriquement fixé de 50 ng/dL, bien que la testostérone médiane obtenue après orchidectomie (ablation des deux testicules) soit de 15 ng/dL. Selon les recommandations des experts, le seuil optimal est fixé à 20 ng/mL. (117)



**Figure 23:** Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes et régulation de la synthèse de la testostérone (118).

**RA**: récepteur aux androgènes ; **DHT** : 5-dihydrotestostérone ; **Hsp** : Heat-Shock Protein ; **FT** : facteur de transcription ; **FSH** : hormone folliculo-stimulante ; **ACTH** : corticotrophine ; **LH** : hormone lutéinisante ; **CRH** : corticolibérine ; \* : possibilité de synthèse de testostérone intratumorale par stimulation autocrine.

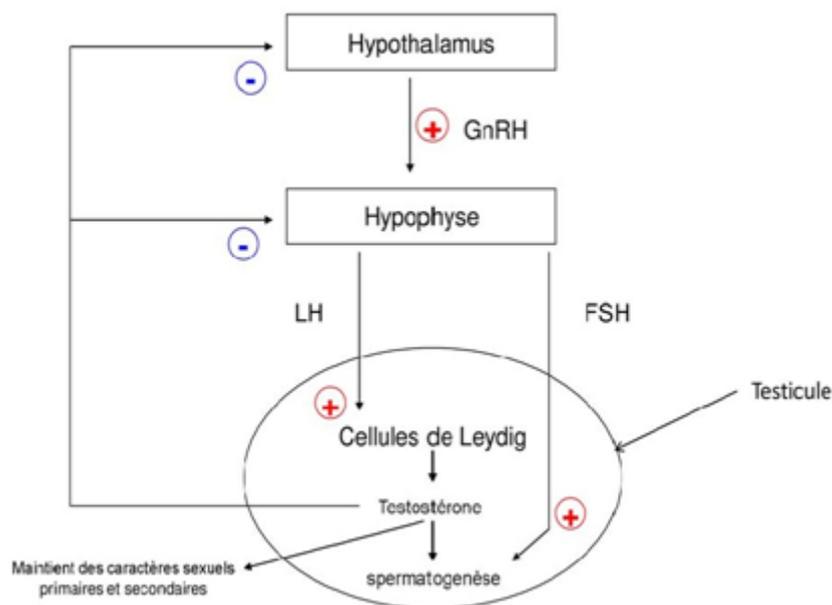
### - Types d'hormonothérapie :

L'hormonothérapie médicale utilise les approches suivantes :

#### 1- Agonistes LH-RH

La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone, anciennement connue sous le nom de LHRH) est une hormone sécrétée par l'hypothalamus qui contrôle la sécrétion de deux hormones sécrétées par l'hypophyse antérieure : la FSH et la LH.

La LH stimule les cellules de Leydig à produire de la testostérone (fonction endocrine). La testostérone agit sur les tissus cibles et peut exercer un rétrocontrôle toujours négatif sur l'étage hypophysaire et hypothalamique.



**Figure 24:** Schéma fonctionnel du contrôle du fonctionnement du testicule (119).

L'effet de blocage hormonal des analogues de la LHRH est similaire à celui de la castration chirurgicale. Leur découverte remonte au début des années 1970. Après la découverte de la FSH et de la LH en 1930, le professeur A.V. Schally a remporté le prix Nobel de médecine en 1977. En 1984, l'agoniste a été approuvé pour le traitement du cancer de la prostate métastatique aux États-Unis (obtention d'AMM). En 1986, la triptoréline (Décapeptyl™) a été le premier analogue à libération prolongée au monde sur le marché. Les

analogues de la LHRH deviennent rapidement l'hormonothérapie de référence pour le cancer de la prostate.

Ces molécules synthétiques sont 50 à 100 fois plus fortes que la GnRH naturelle. Ils sont obtenus en substituant deux acides aminés aux deux pôles de la molécule naturelle et sont très résistants à la dégradation thermique. (120)

### a. Les principaux médicaments utilisés

- la triptoréline (DECAPEPTYL®)
- la leuproréline (ENANTONE®)
- la buséréline (SUPREFACT®)
- la nafaréline (SYNAREL® utilisée en solution nasale)
- la goséréline (ZOLADEX®, utilisé sous formes d'implants)

### b. Mode d'action des analogues de la LHRH

Le but de ces traitements est de saturer la voie LH-RH et d'arrêter progressivement la production de testostérone.

Les effets thérapeutiques reposent sur la pulsation physiologique de la sécrétion de LHRH au niveau hypophysaire. Une seule injection entraîne une sécrétion forte et continue de LH et de FSH. L'administration chronique et à long terme avec perte de la pulsation physiologique entraîne une désensibilisation de l'hypophyse et un effondrement ultérieur de la sécrétion de LH et de FSH, conduisant à une castration chimique.

Au début du traitement, la première injection peut provoquer une surproduction anormale initiale de FSH et de LH, et donc un effet rebond, entraînant une augmentation brutale de la testostérone avant qu'elle ne s'effondre appelée « flare-up » et nécessite l'utilisation combinée de médicaments anti-androgènes pendant au moins 1 mois. (120)

### c. Effets indésirables

- Diminution de la libido.
- Impuissance.
- Les bouffées de chaleur.
- Atrophie musculaire et anémie.

## 2- Antagoniste LH-RH Dégarélix (firmagon®)

### a. Mode d'action

Degarelix est un antagoniste sélectif de l'hormone LHRH (GnRH). Il se lie de manière compétitive et réversible aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse, ce qui entraîne rapidement une diminution de la libération de gonadotrophines, d'hormone lutéinisante (LH)

et d'hormone folliculo-stimulante (FSH), réduisant ainsi la sécrétion de testostérone (T) dans les testicules.

Contrairement aux agonistes de la GnRH, les antagonistes de la GnRH ne provoquent pas d'augmentation de la LH en début de traitement, entraînant une augmentation de la testostérone/une irritation tumorale et une possible aggravation des symptômes (effet flare up). (121)

### **b. Effets indésirables**

- Douleur au site d'injection.
- Érythème au site d'injection.
- Anémie.
- Les bouffées de chaleur.

## **3- Les anti androgènes**

### **1) Les anti-androgènes (AA) de première génération**

#### **a. Les principaux médicaments utilisés**

- Flutamide (EULEXIN®)
- Nilutamide (ANANDRON®)
- Acétate decyprotérone (CYPROSTAT®; ANDROCUR®)
- Bicalutamide (CASODEX®)

#### **b. Mode d'action**

Ils inhibent principalement son action en se liant aux récepteurs androgènes, cependant, leur affinité est généralement inférieure à celle de la DHT. Ils n'ont pas réussi à prouver un bénéfice significatif pour les patients atteints de CPRC. De plus, ces médicaments peuvent induire un effet agoniste sur la RA, stimulant ainsi la croissance tumorale. L'arrêt de la stimulation de la RA par l'AA peut produire de nouveaux effets anti-tumoraux. Cet effet bien connu est un argument en faveur d'un BAC intermittent et à l'origine de manipulations hormonales fréquentes, tentant d'obtenir une réponse (généralement de courte durée) en introduisant de nouvelles hormones ou simplement en les arrêtant l'AA (20% de réponse biologique : syndrome de sevrage anti-androgène). (122)

Ils se divisent en deux catégories, les antiandrogènes stéroïdiens et les antiandrogènes non stéroïdiens :

#### **i) les anti-androgènes non stéroïdiens : (123)**

##### **a. Les principaux médicaments utilisés**

- Flutamide (Eulexin®)
- Nilutamide (Anandron®)

- Bicalutamide (Casodex®)

### **b. Mode d'action**

Ils se lient spécifiquement au récepteur des androgènes dans le cytoplasme et inhibent la translocation du cytoplasme vers le noyau.

Bicalutamide et le Flutamide sont des anti androgènes non stéroïdiens relativement purs. Ils se lient de manière compétitive aux récepteurs des androgènes dans le cytoplasme, déformant le site de liaison du co-activateur et empêchant le récepteur d'initier la transcription du gène.

### **c. Pharmacocinétique**

Le bicalutamide a une longue demi-vie de 7 à 10 jours et est métabolisé dans le foie.

Le flutamide subit un métabolisme de premier passage important avec une demi-vie de 8 heures. (123)

### **d. Effets indésirables**

- Effet anti-androgène :-gynécomastie.
- Les bouffées de chaleur.
- Impuissance
- Diminution de la libido.
- Inhibition de la spermatogenèse.
- Nausées, vomissements, diarrhée, prise de poids.
- Éruption cutanée, prurit, peau sèche.
- Ictère cholestatique.

### **ii) Les anti-androgènes stéroïdiens: Acétate de cyprotérone (ANDROCURE®) (123)**

#### **a. Mode d'action**

L'acétate de cyprotérone est un stéroïde à 21 atomes de carbone, un progestatif et un glucocorticoïde faible. Son activité progestérone produit une rétro-inhibition de la sécrétion de gonadotrophine (LH). À fortes doses, la cyprotérone inhibe de manière compétitive la liaison de l'androgène ( $5\alpha$ -dihydrotestostérone) à ses récepteurs cytoplasmiques.

#### **b. Pharmacocinétique**

L'acétate de cyprotérone est métabolisé dans le foie et a une longue demi-vie de 2 jours.

#### **c. Effets indésirables**

- Effet anti-androgène :-gynécomastie.
- Les bouffées de chaleur.

- Impuissance.
- Diminution de la libido.
- Inhibition de la spermatogenèse.
- Fatigue.
- L'utilisation à long terme est hépatotoxique, entraînant une hépatite et parfois une insuffisance hépatique.

### 2) Les nouveaux anti-androgènes

#### i) L'Enzalutamide :

##### a. Mode d'action

Enzalutamide (Xtandi®) est un AA de nouvelle génération, et son affinité pour la RA est également inférieure à celle de la DHT, mais bien supérieure à celle de l'AA de première génération. Il n'a pas non plus d'activité agoniste (en l'absence de mutations acquises dans la RA). Il agit également en modifiant la translocation nucléaire de la PR, en inhibant la liaison à l'ADN et le recrutement des co-activateurs de transcription. Après la publication des résultats de l'étude AFFIRM, une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée.

##### b. Pharmacocinétique

L'enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8 et dans une moindre mesure par le CYP3A4/5, tous deux impliqués dans la formation de métabolites actifs. À son tour, l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19.

Le métabolite actif de l'enzalutamide est fortement lié aux protéines. Son élimination, après une demi-vie de 7 jours, est principalement urinaire (70 %) et le reste est éliminé dans les selles.

##### c. Effets indésirables

- Les bouffées de chaleur.
- Fatigue et diarrhée.

Étant donné que le mécanisme inconnu peut abaisser le seuil épileptique, il doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque ou en association avec des médicaments.

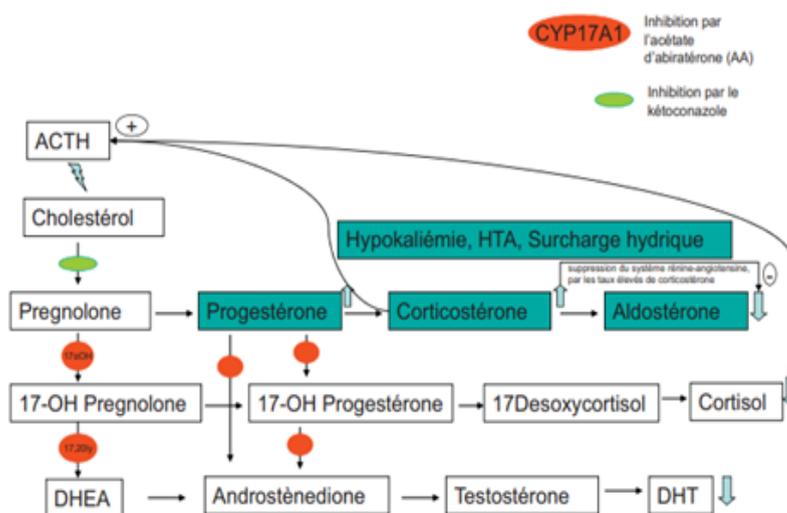
Dans l'étude AFFIRM, le groupe Enzalutamide n'a pas eu plus de prise de poids, d'hyperglycémie, d'hyperlipidémie ou d'intolérance au glucose que le groupe placebo, mais l'étude n'a pas été conçue pour prouver l'absence de syndrome métabolique.

Enfin, il est à noter que ce traitement ne nécessite pas de corticothérapie concomitante.(122)

ii) L'acétate d'abiratéronne :

a. Mode d'action

L'acétate d'abiratéronne (Zytiga®) est un inhibiteur irréversible du cytochrome P450c17 (CYP17A1). Il catalyse deux réactions importantes impliquant la 17-hydroxylase et la 17,20-lyase. Ces enzymes sont présentes dans les testicules, les glandes surrénales et les tissus tumoraux de la prostate, indispensables à la biosynthèse des androgènes. Par conséquent, l'inhibition de l'activité du CYP17 par l'abiratéronne réduira les taux de testostérone circulante.



**Figure 25:** Voies de synthèse et d'inhibition des androgènes utilisées dans le cancer de la prostate. L'administration concomitante à l'acétate d'abiratéronne d'une dose faible de cortisone permet de diminuer le rétrocontrôle positif sur l'ACTH, et donc de diminuer l'effet minéralocorticoïde. Les flèches pleines représentent les effets de stimulation (haut) ou d'inhibition (bas) de l'anti-androgène (AA). **DHEA** : déhydroépiandrostérone ; **DHT** : 5-dihydrotestostérone. (118)

b. Pharmacocinétique

Administration orale à jeun (l'absorption de l'acétate d'abiratéronne augmente fortement avec la nourriture, entraînant une trop grande variabilité de l'exposition). Après administration orale, la prodrogue est rapidement absorbée puis désacétylée par le foie (indépendant du cytochrome) pour produire sa partie active. L'abiratéronne a une forte liaison aux protéines (> 99 %) et est métabolisée en métabolites inactifs dans le foie via le CYP3A4 et le SULT2A1. 88 % de l'abiratéronne sont excrétés dans les fèces et 5 % sont excrétés dans les urines, avec une demi-vie de 12 ± 5 heures.

c. Effets indésirables

- L'acétate d'abiratéronne ne provoque pas d'insuffisance surrénale, car la synthèse de corticostérone est préservée.
- Elle a été co-administrée avec de la prednisone (10 mg/jour, une ou deux doses) suite à l'augmentation de la LHRH, de l'ACTH et des minéralocorticoïdes pour restaurer le rétrocontrôle négatif de l'ACTH.
- La possibilité de signes d'hypercorticisme ((HTA, rétention hydrosodée et hypokaliémie).
- La possibilité de survenue de signes d'hypercorticisme (HTA, rétention hydrosodée et hypokaliémie). (122)

### **4- Les œstrogènes**

#### **a. Mode d'action**

Ils ont deux actions : centrale et périphérique :

- L'action centrale est contrôlée par le même rétrocontrôle négatif (feedback) que les analogues.
- l'action périphérique :
  - ❖ Diminution de la production de testostérone dans les testicules.
  - ❖ Stimuler la production de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), qui a une cytotoxicité directe sur les cellules tumorales.
  - ❖ Effet anti-androgène direct (se liant aux récepteurs des androgènes) et stimule la sécrétion de prolactine.

Les différentes formes d'œstrogènes disponibles sont le Diéthylstilbestrol (DES) - le plus largement utilisé - et le Phosphoestrol (DES diphosphate), qui est activé dans le tissu cancéreux lui-même. (120)

#### **Estramustine**

Estramustine est une combinaison de moutarde à l'azote liée à l'estradiol et aux carbamates, qui a des effets anti-androgènes (dus à l'estradiol) et anti-microtubulaires (dus à la moutarde à l'azote) ; elle provoquera une diminution de la testostérone plasmatique et une augmentation des niveaux d'œstrogène. (124)

#### **Diéthylstilbestrol**

Le diéthylstilbène (DES) (Distilbène®) est un œstrogène de synthèse, il a un intérêt dans le traitement du CPRC (cancer de la prostate résistant à la castration), à la pré-chimiothérapie ou aux patients trop vulnérables à la chimiothérapie. D'un point de vue physiopathologique, le DES exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (diminution de la synthèse de LH), stimule la sécrétion de la globuline en se liant aux hormones sexuelles (SHBG) et de la prolactine, réduisant donc la synthèse de testostérone testiculaire, ainsi qu'un

effet direct du DES sur les cellules Leydig. Il a aussi une affinité significative pour la RA. En raison de la surmortalité significative liée à la survenue d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques observés lors de l'essai clinique initial, il est désormais utilisé à la dose de 1 à 3 mg/jour et est associé à une anticoagulation (généralement par aspirine ou coumadine) avec un profil de toxicité plus acceptable (sous surveillance stricte des maladies thromboemboliques et discussion sur l'exposition préventive à la gynécomastie), entraînant un bénéfice clinique chez environ 20 % des patients atteints de CPRC et une réponse biologique dans 30 % des cas.

Cependant, le DES ne doit plus être utilisé au stade initial du CRPC ( le docétaxel ou l'abiratéron sont les traitements de référence), mais après l'échec de toutes les autres méthodes, cela peut entraîner ces patients au stade pré-terminal certains avantages. (122)

### **b. La chimiothérapie**

La chimiothérapie est le traitement de référence des cancers de la prostate métastatique résistant à la castration et dans les formes symptomatiques.

La molécule de première intention est le docétaxel (Taxotere®) en association avec la prednisone, qui appartient à la famille des inhibiteurs des microtubules.

Par rapport à la mitoxantrone, une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> associée à 10 mg/jour de prednisone administrée toutes les trois semaines, comparée à l'association avec phosphate d'estrémustine, a mis en évidence une amélioration de la survie globale avec moins de complications thromboemboliques.

En deuxième intention, chez les patients ayant une bonne réponse initiale au docétaxel, le cabazitaxel (Jevtana®) est un nouveau médicament chimiothérapeutique. Il s'agit d'un taxane semi-synthétique qui a récemment montré une amélioration des taux de survie globale (98) dans une étude de phase III, ou les patients présentant une progression de la maladie après la première chimiothérapie à base de docétaxel-prednisone avaient reçu respectivement : 12 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrone + 10 mg de prednisone et 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel + 10 mg de prednisone. Le critère de jugement principal est la survie globale. La durée de survie médiane du groupe cabazitaxel et du groupe mitoxantrone était de 15,1 (IC à 95 % : 14,1-16,3) et de 12,7 (IC à 95 % : 11,6 à 13,7) mois, respectivement. La survie sans progression est le critère d'évaluation secondaire de l'étude, et elle est également bénéfique pour le groupe cabazitaxel. Chez les patients traités par cabazitaxel, les effets indésirables de grade 3 ou plus tels qu'une neutropénie fébrile (8 % vs 1 %) ou pas de fièvre (82 % vs 58 %) et la diarrhée (6 % vs < 1 %) sont plus fréquents.

### Le docétaxel

C'est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant sa dépolymérisation, entraînant une réduction significative de la tubuline libre.

In vitro, le docétaxel détruit le réseau intracellulaire de microtubules, essentiel aux fonctions importantes de la mitose et de l'interphase. (125)

### Le cabazitaxel

C'est un agent antinéoplasique qui agit en détruisant le réseau de microtubules dans les cellules. Le cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant sa dépolymérisation. Cet effet conduit à la stabilisation des microtubules, inhibant ainsi l'interphase de la mitose et de la fonction cellulaire (126).

### La mitoxantrone

La mitoxantrone est un médicament cytostatique antinéoplasique, appartenant à la famille des anthracène-diones synthétiques.

#### **Mécanisme d'action :**

Les agents réactifs de l'ADN s'intercalent dans l'ADN par le biais de liaisons hydrogène, provoquant des liaisons croisées et des cassures des brins. Il interfère également avec l'ARN et est un puissant inhibiteur de la topoisomérase II. La mitoxantrone a un effet cytotoxique à la fois sur les cultures de cellules humaines en prolifération et non en prolifération, ce qui indique un manque de spécificité et d'activité au stade du cycle cellulaire contre les tumeurs à prolifération rapide et les tumeurs à croissance lente. La mitoxantrone bloque le cycle cellulaire en phase G2, induisant ainsi une augmentation de l'ARN cellulaire et de la polyploïdie.

In vitro, il a été démontré que la mitoxantrone inhibe la prolifération et la détérioration de la présentation antigénique des lymphocytes B, des lymphocytes T et des macrophages, ainsi que la sécrétion d'interféron gamma, de facteur de nécrose tumorale alpha et d'interleukine 2.

### **c. Immunothérapie**

L'immunothérapie vaccinale utilisant le sipuleucel-T "(Provenge®) est un vaccin cellulaire qui contient les monocytes autologues du patient et est sensibilisé in vitro avec une protéine de fusion apparentée au GM-CSF couplée au PAP" est actuellement la seule immunothérapie disponible pour CRPC a peu ou pas de symptômes.

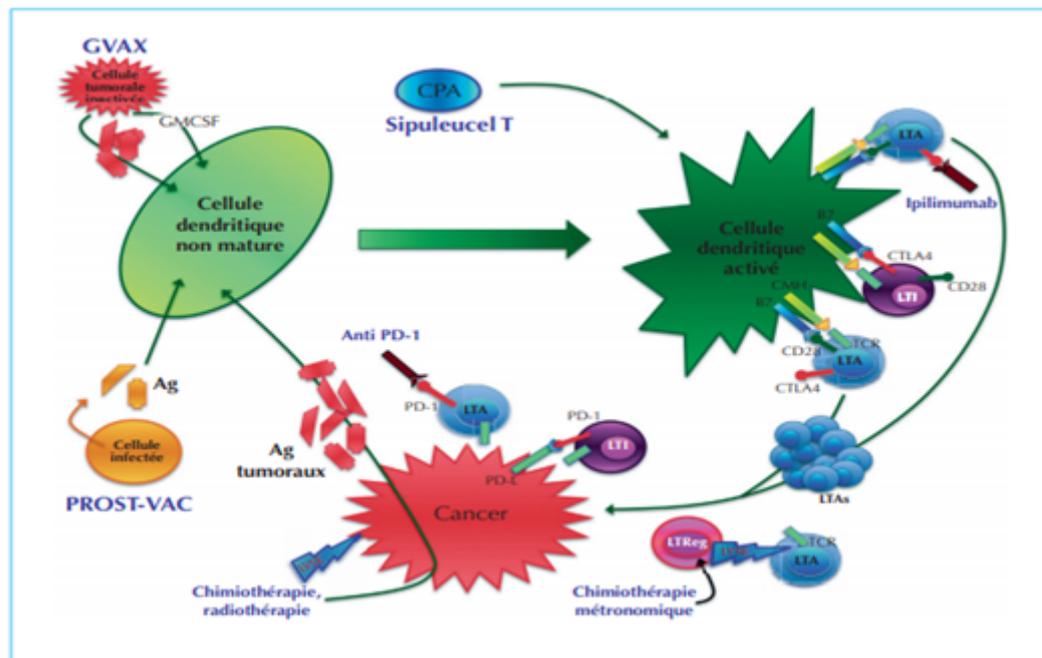
Son principe d'action repose le prélèvement des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) au cours d'une leucophérèse. Ces cellules sont activées puis réinjectées. Ils peuvent alors stimuler les lymphocytes T pour les guider vers les cellules tumorales. L'essai IMPACT (immunothérapie de l'adénocarcinome de la prostate) est un essai

multicentrique de phase III en double aveugle qui a inclus 512 patients recevant du sipuleucel-T et un placebo, et a montré une amélioration significative de la survie globale (25,8 mois vs 21,7 mois.  $p = 0,03$ ). En revanche, il n'y avait pas de différence en terme de progression clinique entre les deux groupes. (127)

D'autres immunothérapies sont en cours d'évaluation :

**Vaccination avec des cellules tumorales allogéniques inactivées :** GVAX® (Biosante Pharmaceuticals Lincolnshire, IL)

C'est un vaccin basé sur deux lignées cellulaires allogéniques de tumeurs prostatiques (LNCaP et PC3). Ces lignées cellulaires codent pour la transfection du gène GM-CSF. Après irradiation, ces cellules tumorales allogéniques modifiées sont injectées par voie intradermique au patient (128).



**Figure 26:** Résumé des mécanismes d'action des immunothérapies dans le cancer de la prostate (129).

**CPA :** cellule présentatrice d'antigène ; **CLTA-4 :** cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 ; **LTA :** lymphocyte T activé ; **LTI :** lymphocyte T inhibé ; **LTReg :** lymphocyte T régulateur ; **PD-1 :** programmed cell death 1 ; **PD-1L :** ligand de programmed cell death 1.

### d. Radiothérapie métabolique

Le Ra-223 (Alpharadin®) est un médicament alpha qui peut fournir une énergie linéaire élevée dans un rayon d'irradiation limité (100 m). Par conséquent, il peut induire la rupture de l'ADN des cellules tumorales sans nuire les cellules environnantes. C'est très spécial pour les os. On pensait à l'origine pour traiter la douleur associée aux métastases osseuses. Les

résultats de la phase II et du placebo montrent non seulement une amélioration de la douleur, mais ont également un impact potentiel sur la survie avec une toxicité limitée. Les résultats de phase III de l'étude ALSYMPCA ont comparé l'augmentation de la survie globale des patients atteints de CPRC présentant des métastases osseuses (scintigraphie supérieure à 2 mais pas de métastases viscérales) traités par Ra-223 et un placebo. (130)

### **e. Les agents ciblant l'os**

L'os est le principal site métastatique du cancer de la prostate, et la plupart des patients atteints de CPRC présentant des métastases osseuses auront des complications osseuses. Ces événements osseux sont responsables de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité. Plusieurs études ont montré que les fractures ont un impact négatif sur la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate : le risque de décès lorsqu'une fracture survient augmente de 29 % ( $p = 0,04$ ). De même, les patients sans événements osseux (fractures, douleur, compression de la moelle épinière, utilisation d'une chirurgie de stabilisation ou utilisation d'une radiothérapie analgésique) avaient un taux de survie à un an plus élevé que les patients avec événements osseux (48,7 % contre 28,2 %,  $p = 0,02$ ). Par conséquent, la prévention des événements osseux est un enjeu majeur dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate.

#### **Les bisphosphonates**

Les bisphosphonates (BPs) font partie des traitements de première ligne contre les métastases. Du fait de leur affinité pour l'hydroxyapatite, les bisphosphonates vont agir préférentiellement sur le tissu osseux. A travers leur action, ils vont entraîner une inhibition de la résorption osseuse.

#### **● Relation entre la structure et la fonction des Bisphosphonates**

Les bisphosphonates (BPs) sont des agents pharmacologiques synthétiques utilisés en médecine depuis la fin des années 60, qui possèdent de puissantes propriétés anti-résorptives. Ce sont des analogues du pyrophosphate inorganique (PPi), un régulateur endogène de la minéralisation osseuse, dont la structure de base est constituée de phosphate-oxygène-phosphate (P-O-P). Dans la structure des BPs, l'atome d'oxygène du pont phosphodiester a été remplacé par un atome de carbone dit central (ou géminale) sur lequel se substitue deux chaînes latérales R1 et R2 (Figure ). La structure de base P-C-P des BPs, contrairement à la structure P-O-P des PPi, est très résistante aux hydrolyses enzymatiques et apporte aux BPs une forte stabilité sur le plan chimique. Comme le PPi, la structure de base des BPs porte de nombreux atomes d'oxygène qui après ionisation sont capables de chélater des cations divalents tels que le calcium. Cette propriété confère aux BPs une très forte affinité pour l'hydroxyapatite du tissu osseux et permet ainsi leur accumulation dans l'os.

Pyrophosphate inorganique

Bisphosphonates

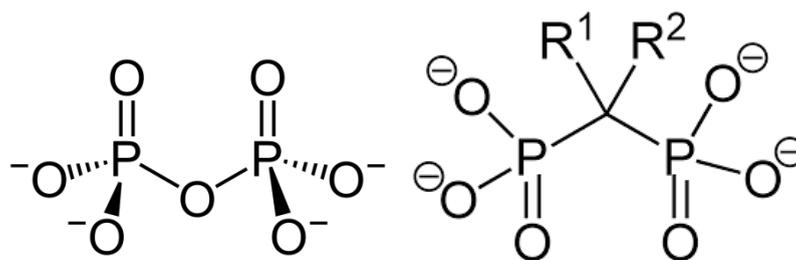


Figure 27: Représentation du pyrophosphate et d'un Bisphosphonate.

La chaîne latérale R1 des premières générations de BPs est soit un atome d'hydrogène (H), comme pour le tiludronate, ou un atome de chlore (Cl) comme pour le clodronate. On parle dans ce cas de BPs « bidentates ». Dans les BPs plus récents, R1 est un groupement hydroxyle (-OH) qui en chélatant le calcium permet d'augmenter l'affinité pour le minéral osseux. Il s'agit dans ce cas de BPs « tridentates ». La chaîne latérale R2 est celle qui est responsable des propriétés pharmacologiques ; elle détermine le pouvoir anti-résorptif des BPs au site osseux. Des modifications de cette chaîne ont ainsi permis d'augmenter l'activité anti-ostéoclastique des BPs et ont conduit à l'élaboration de trois générations de BPs.

Tableau VI: Puissance relative de différentes générations de BPs à inhiber la résorption osseuse.

	Agent	Chaîne R <sub>1</sub>	Chaîne R <sub>2</sub>	Puissance
1 <sup>er</sup> génération	Etidronate	-OH	-CH <sub>3</sub>	1
	Clodronate	-Cl	-Cl	10
	Tiludronate	-H	-S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	10
2 <sup>ème</sup> génération	Pamidronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	100
	Olpadronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1000
	Alendronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	1000
	Ibandronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	5000
3 <sup>ème</sup> génération	Risedronate	-OH		5000
	Zoledronate	-OH		10000
	Minodronate	-OH		10000

Les bisphosphonates simulent les molécules de pyrophosphate présentes dans les os. **L'acide zolédronique (Zometa®)** est un bisphosphonate IV, il est le premier médicament qui a montré ses bénéfices dans le CPRC métastatique osseux. En 2004, une étude randomisée, de phase III, en double insu, portant sur 643 patients atteints d'un CPRC osseux métastatique a montré que par rapport au placebo, l'acide zolédronique prolongeait significativement le délai jusqu'aux événements osseux d'environ 5 mois (488 jours contre 321 jours, p = 0,009). Cependant, il n'y avait pas de différence significative de survie globale (18,2 mois pour le groupe recevant l'acide zolédronique contre 15,6 mois pour le groupe placebo - p=0,103). L'acide zolédronique a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour les patients atteints de

CPRC métastatique osseux symptomatique. Une dose de 4 mg est injectée par voie intraveineuse toutes les 4 semaines.

### **Effets indésirables :**

#### **Par voie IV ;**

- L'apparition d'une réaction aiguë telle qu'un syndrome pseudo grippal est possible.
- L'ostéonécrose de la mâchoire.
- Augmentation du risque infectieux du fait de leur action ; en effet, l'ostéolyse aurait une action protectrice contre les infections.
- Ils diminuent la cicatrisation des muqueuses.

Les facteurs de risque varient en fonction de la dose injectée ainsi que de la durée des traitements. La toxicité rénale est aussi l'un des effets indésirables relatifs aux bisphosphonates. Une adaptation posologique doit être alors réalisée selon les patients, ainsi que de la clairance rénale. Certains effets indésirables sont pour la plupart des cas liés à la molécule plutôt qu'à la classe de bisphosphonates. (131)

### **Le Denosumab (Xgeva®)**

C'est un anticorps monoclonal humain (IgG2) qui se lie très spécifiquement au ligand RANK (RANKL). Il a obtenu l'AMM après une étude randomisée de phase III en double insu comparant l'acide zolédronique et le dénosumab en termes d'événements osseux chez des patients porteurs de CPRC avec un haut risque de métastases osseuses (PSA > 8 ng/mL, et un TDPSA < 10 mois).

La dose est de 120 mg/injection en sous-cutanée tous les 28 jours. Ce traitement réduit significativement le risque de fractures vertébrales. Une supplémentation systématique en calcium et vitamine D doit y être liée.

### **Effets Indésirables :**

L'hypocalcémie est un effet indésirable pouvant survenir plus précisément chez les patients qui présentent une insuffisance rénale donc dans ce cas un bilan phosphocalcique doit être réalisé systématiquement.

Tout comme les bisphosphonates, le Dénosumab entraîne un risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Il inhibe l'ostéolyse qui joue un rôle de défense des infections osseuses de surface ouvrant une porte d'entrée aux molécules infectieuses. Pour prévenir cet effet indésirable, l'ANSM a recommandé de faire un examen buccodentaire et des soins en cas de nécessité seront mis en place avant l'instauration du traitement. Et pour les personnes suivant un traitement par Dénosumab ou encore par bisphosphonates, il est impératif d'éviter les interventions invasives pouvant induire un temps de cicatrisation important.

Enfin, le traitement ne doit pas être initié dans les cas suivants :

- Quand les patients souffrent d'affection dentaire ou de la mâchoire.
- Quand ils présentent une cicatrisation longue ou incomplète après un acte chirurgical.(132)

**N.B** Acide zolédronique (Zometa®) et Dénosumab (Xgeva®) ; agissant sur le remodelage osseux, ils exposent tous deux à un risque accru de déminéralisation, d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire.

### II- Traitement non médicamenteux

#### **A. La chirurgie orthopédique**

La chirurgie est recommandée lors de complications sévères telles que fractures ou risque de fractures, ou encore de déficit neurologique, et elle est utilisée aussi à titre préventif ou curatif lorsque la métastase est isolée ou encore à visée de diagnostic biologique. Elle permet de réduire ainsi la douleur, elle apporte une stabilisation osseuse et cela pour rétablir la mobilité du patient. L'intervention chirurgicale ne peut être réalisée qu'après discussion pluridisciplinaire. Elle dépend de la localisation de celle-ci, de l'évolution de la maladie et de l'aspect de la fracture. Pour estimer le risque de fracture des métastases osseuses et d'orienter la décision de prise en charge, il existe le score de Mirels.

**Tableau VII:** Score de Mirels.

Score	Site	Douleur	Lésion	Taille
1	Membre supérieur	Légère	Condensante	< 1/3
2	Membre inférieur	Modérée	Mixte	1/3-2/3
3	Fémur proximal	Handicapante	lytique	> 2/3

La somme des points attribuée donne un score entre 4 et 12 :

- Score  $\leq$  à 7 : observation, radiothérapie.
- Score à 8 : discussion pluridisciplinaire, étude au cas par cas.
- Score  $\geq$  8 : Risque de fracture important, une stabilisation prophylactique est recommandée.

S'il s'agit d'un os long et que la métastase est dite menaçante, une stabilisation prophylactique sera nécessaire. Pour les os rachidiens, la prise en charge dépend de l'espérance de vie qui doit être supérieur à 3 mois mais aussi d'un certain nombre d'autres

caractéristiques, telles qu'un déficit neurologique suite à une compression de structure neurologique. Si l'on prend l'exemple de la compression médullaire, la chirurgie comprendra une décompression médullaire puis une stabilisation du rachis. En cas de contre-indication à la chirurgie, une stabilisation externe peut être mise en place au moyen d'appareil orthopédique ou de plâtre par exemple. (133, 134)

### **B. La radiothérapie**

La radiothérapie est fréquemment utilisée pour traiter les métastases osseuses. Elle peut être administrée sous forme de radiothérapie externe ou de radiothérapie systémique.

La radiothérapie externe permet un soulagement des douleurs chez environ 70 à 80% des patients. Elle consiste à ioniser les molécules d'ADN des cellules tumorales (134, 135). L'irradiation externe peut être réalisée une seule fois ou fractionnée (134). Elle peut être employée pour traiter la douleur osseuse et la compression de la moelle épinière. On y a aussi recours pour prévenir les fractures ou pour les aider à guérir. Au cours de la radiothérapie externe, un appareil dirige un faisceau de radiation à travers la peau, vers une région spécifique du squelette qui est douloureuse ou qui doit être traitée. La durée du traitement dépendra du but du traitement, du nombre d'os atteints et d'autres facteurs. Dans le cas des métastases osseuses, le traitement par radiothérapie est souvent court. On l'administre habituellement une fois par jour pendant 5 jours. Le traitement peut même consister en une seule séance. (136)

La radiothérapie systémique peut être employée lorsque la douleur est ressentie dans de nombreux os. La radiothérapie systémique utilise des médicaments contenant des matières radioactives. Ces médicaments sont habituellement administrés par voie intraveineuse. Une fois dans la circulation sanguine, ils voyagent jusqu'aux cellules cancéreuses des os. Les matières radioactives les plus couramment utilisées sont le strontium 89 et le samarium 153. En général, une seule dose de radiothérapie systémique est administrée. (137)

Les effets secondaires de la radiothérapie varient surtout selon le type de radiothérapie, la région du corps traitée et la durée du traitement. L'effet secondaire le plus fréquent de la radiothérapie dirigée vers les os est un accroissement temporaire de la douleur. Ensuite, la douleur diminue ou disparaît complètement. (136)

### **C. La radiologie interventionnelle (RI)**

Geste « mini-invasif », pour des patients bien sélectionnés permet de traiter plus précocement des métastases osseuses, parfois asymptomatiques et d'améliorer ainsi la qualité de vie à long terme de patients présentant des métastases osseuses. Elle va comprendre la cimentoplastie, la vertébroplastie, la radiofréquence ou encore la cryothérapie. La décision de la technique utilisée sera prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaire, tout comme pour la radiothérapie, chaque technique ayant sa propre indication.

**Tableau VIII:** Techniques de radiologie interventionnelle

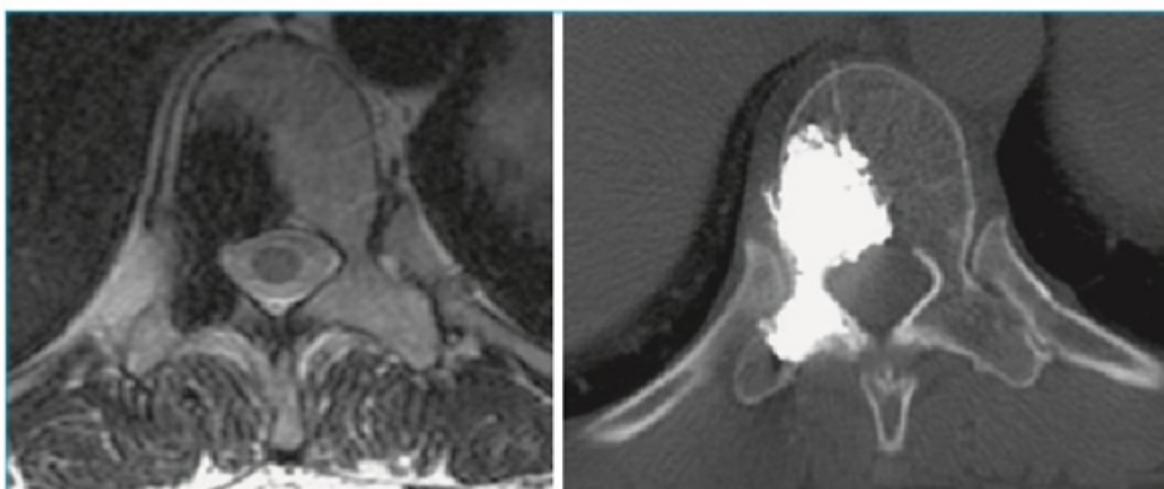
Classe	Agent utilisé	Voie d'abord	Dénomination
Destruction tumorale	Chimique	Percutanée mini-invasive	Alcoolisation
	Thermique	Percutanée mini-invasive	Laser Radiofréquence Micro-ondes Cryothérapie
			Non invasive
		Destruction non thermique	Percutanée mini-invasive
	Dévascularisation	Cathétérisation vasculaire	Embolisation
	Chimiothérapie		Chimioembolisation Membre isolé perfusé
Consolidation osseuse	Ciment acrylique	Percutanée mini-invasive	Vertébroplastie Cyphoplastie Cimentoplastie
	Matériel d'ostéosynthèse	Percutanée mini-invasive	Ostéosynthèse radioguidée

On peut classer la radiologie interventionnelle en deux grandes familles :

- Technique percutanée
- Technique endovasculaire.

**a. La vertébroplastie**

Le principe de la vertébroplastie est d'injecter du ciment chirurgical au sein de la vertèbre pour la consolider de manière spécifique ; le tout sous contrôle radiologique. Cette technique traite de cette façon plusieurs vertèbres en même temps. Le but est l'obtention d'un effet antalgique et de stabiliser l'os. Ce traitement est réalisé lors de récurrence de la douleur, suite à une radiothérapie ou dans le cas d'une métastase osseuse vertébrale non traitée. (138)



**Figure 28:** Vertébroplastie

### **b. La cimentoplastie**

La cimentoplastie est une variante de la vertébroplastie pour les os longs. Cependant, celle-ci est déconseillée sur les diaphyses car elles sont soumises à des mouvements de torsions du fait de la non résistance du ciment acrylique injecté dans ce cas. (138)

### **c. Alcoolisation**

Le but de cette technique est d'agir directement sur la métastase osseuse en lui injectant sous scanner de l'alcool à 98%. Ce procédé permet alors une nécrose de la métastase qui va soulager le patient de façon immédiate. Mais l'effet antalgique ne va durer que quelque mois contrairement à d'autres techniques. (138)

### **d. La radiofréquence**

Concernant la radiofréquence, il s'agit, à l'origine, d'une technique destinée à traiter les tumeurs hépatiques. Elle fut élargie aux lésions osseuses. Elle met en jeu une source de chaleur capable de produire une chaleur allant de 60 à 100°C. Ce procédé permet une altération des protéines et entraîne une nécrose. De ce fait, on détruit la tumeur mais elle n'a aucun effet sur la stabilisation osseuse. Néanmoins, cette technique n'est pas sans danger, plus précisément dans le cas où l'on se trouve à proximité de terminaisons nerveuses. Effectivement, elle peut donner suite à des complications nerveuses ; c'est pourquoi son utilisation au niveau des vertèbres sera limitée voir déconseillée. (138)

### **e. La cryoablation**

La cryothérapie ; traitement à des basses températures de l'ordre de -20° à l'aide du gaz argon. La cryoablation s'effectue en deux phases, dont une première phase de refroidissement puis une seconde phase de réchauffement, à l'aide d'Hélium ; on peut ajouter une troisième phase de refroidissement qui permet d'avoir de meilleurs résultats. (138)

### **f. Ultrasons focalisés**

Cette technique a l'avantage de ne pas être invasive et de traiter en profondeur la tumeur. Des ondes ultrasonores vont être produites puis focalisées en un seul endroit produisant ainsi une énergie thermique qui détruit le tissu cible. La douleur est ainsi contrôlée. (138)

### **g. Embolisation endovasculaire**

Au cours de ce procédé, nous allons agir directement au contact des artères qui nourrissent la tumeur. Les substances injectées peuvent être des microparticules calibrées ou des substances liquides telles que de l'alcool absolu ou encore de la colle biologique. Pour les substances liquides, il va falloir les injecter au sein de la tumeur pour ne pas nécroser les tissus sains aux alentours de celle-ci. Cette dernière technique faisant usage de substance liquide sera donc moins utilisée du fait du risque de nécrose qu'elle peut entraîner. (138)

## **D. Indications thérapeutiques du CPRC métastatique**

**N.B :** les agents ciblant l'os ne sont utilisés qu'au stade de résistance à la castration.

### **a. Définition du CPRC métastatique**

Elle se définit par la combinaison :

- Un taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L
- Une progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL ou Progression radiographique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours )

Une progression symptomatique seule apparaît équivoque et n'est pas suffisante. (121)

### **b. Choix décisionnel thérapeutique chez les patients avec CPRC métastatique (139)**

**En première ligne : chimio naïfs**

\* Hormonothérapie de seconde génération, on donne **Abiraterone + Prednisone ou Enzalutamide** si :

- PS < 2.
- Patient peu ou asymptomatique.
- Pas de métastases viscérales.
- Score de Gleason < 8.
- Hormonosensibilité initiale longue.

\* Chimiothérapie cytotoxique, on donne **Docetaxel** si :

- Age < 75 ans
- Peu de comorbidités, PS < 2.
- Symptomatiques.
- Métastases viscérales.
- Score de Gleason  $\geq$  8.
- Hormonosensibilité initiale courte.

\* Soins de support (prise en charge palliative) si :

- Comorbidités importantes.
- PS  $\geq$  2.

### En deuxième ligne

- **Abiraterone + Prednisonne** : soit après Docétaxel ou après Enzalutamide (pas de données prospective ; risque de résistance croisée).
- **Enzalutamide** : soit après Docétaxel ou après Acétate d'abiraterone (pas de données prospective ; risque de résistance croisée).
- **Docetaxel** : soit après hormonothérapie de seconde génération : changement de voie ou re-challenge après Docétaxel : si réponse initiale prolongée.
- **Cabazitaxel** : après Docétaxel.

### E. Recommandations thérapeutiques en cas de métastase osseuse

Pour le cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses, un traitement anti-résorption est recommandé pour prévenir le développement de complications osseuses causées par des métastases osseuses. Dans cette indication, le dénosumab est préférable à l'acide zolédronique. Le traitement commencera au moins 24 mois après le diagnostic de CPRCm. (139)

### F. Suivi thérapeutique

Le suivi des patients atteints de CPRC métastatique est basé sur le suivi de la réponse au traitement et de la tolérance au traitement.

#### a. L'évaluation de la réponse au traitement dans le CPRCm

Dans les essais thérapeutiques, les deux critères de jugement retenus sont la survie sans progression radiologique et la survie globale, qui restent le « gold standard ». Il est difficile de quantifier avec précision l'effet thérapeutique des métastases osseuses et est rarement utilisé en pratique. L'amélioration de la qualité de vie et de la survie sans progression radiographique est utilisée en pratique.

#### Le PSA comme marqueur de réponse :

Il n'y a pas de consensus sur l'étendue et la durée de la baisse du PSA. Dans un essai d'immunothérapie évaluant les vaccins sipuleucel-T et TRICOM PROSTVAC, il a été constaté que la survie globale est bénéfique sans modification du PSA, ce qui soulève la question de l'intérêt du test du PSA en complément de l'hormonothérapie et de la cytotoxicité. Cependant, il a été montré que des chutes de PSA > 30 % dans l'étude TAX 327 (docétaxel) et l'étude AFFIRM (enzalutamide) sont un facteur prédictif «surrogate marker» de survie.(103)

#### b. Suivi des patients

Les patients étant exposés à une période de surpression androgénique. ce qui peut provoquer des effets secondaires (maladie cardiovasculaire, ostéoporose, sarcopénie, troubles

cognitifs et de humeur) et doivent être examinés pour établir leurs situation selon les mesures décrites dans les recommandations actuelles.

Les règles d'hygiène et diététiques et l'activité physique doivent être systématiquement accompagnées de prescriptions.

Au cours du suivi :

- A chaque consultation, l'indice de masse corporelle (IMC), la circonférence abdominale et la pression artérielle doivent être enregistrés.
- Réalisation des bilans biologiques tous les 3 à 6 mois : PSA, créatinine, numération formule sanguine (CBC), glycémie, calcémie, phosphate, phosphatase alcaline, lactate déshydrogénase (LDH).
- Il est également recommandé que la détermination de la densité minérale osseuse DMO soit effectuée régulièrement pendant la période de suivi.
- Pendant la phase de résistance à la castration, l'imagerie osseuse et le suivi radiologique avec des scanners thoraco-abdomino-pelviens sont également souhaitables, même en l'absence de progression biologique du PSA, afin de ne pas ignorer les progressions radiologiques isolés. Quelle que soit la charge tumorale, celle-ci est en effet rapportée dans environ 30 à 40 % des cas. L'imagerie TEP fonctionnelle (choline, PSMA, un autre radiotracteur) devrait devenir de plus en plus importante à l'avenir en raison de sa plus grande sensibilité et spécificité, elle n'est néanmoins pas encore recommandée en pratique clinique courante. (140)

### **c. Recommandations d'arrêt ou de changement du traitement**

La simple progression du PSA ne doit pas être un critère isolé d'arrêt du traitement.

Il est recommandé de combiner au moins deux critères (progression du PSA, progression radiologique, progression clinique/dégradation de l'état général). L'exception se manifeste par une progression viscérale isolée, mais seulement si elle est claire.

Les augmentations isolées du PSA sans modification radiologique ou clinique doivent être réévaluées au plus tard 3 mois pour discuter de la poursuite ou des modifications du traitement. (140)

**CHAPITRE-V**  
**MATERIELS ET METHODES**

### 1. Problématique

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate est le second cancer le plus fréquent chez l'homme et la cinquième cause de décès par cancer chez celui-ci. Bien que les thérapies locales, comme la prostatectomie totale ou la radiothérapie externe permettent d'éradiquer la maladie, un développement des métastases survient chez beaucoup de patients. Malgré la mise en place d'une suppression androgénique chez ces derniers, la plupart voire tous, développeront une résistance à la castration. Dans la plupart des cas des métastases osseuses seront mise en évidence et constitueront une cause majeure de réduction de la qualité de vie et de décès, d'où la nécessité d'introduire des agents ciblant l'os.

### 2. Objectifs

#### Objectif général :

L'évaluation de la réponse thérapeutique des métastases osseuses du cancer de la prostate.

#### Objectifs spécifiques :

1- Evaluation de la réponse clinique, biologique et radiologique au traitement au stade de résistance à la castration.

2- Evaluation de la réponse thérapeutique des agents ciblant l'os chez les patients ayant un cancer de la prostate avec métastases osseuses résistant à la castration.

### 3. Le PSA nadir

Le nadir est défini comme étant la concentration en PSA la plus basse atteinte le plus tôt lors de sa phase de décroissance après le traitement.

### 4. Cadre de l'étude

Le Centre Hospitalier Universitaire Dr Tidjani Damerджи de Tlemcen a été le cadre de notre étude au sein du service d'Oncologie Médicale.

### 5. Matériels et période d'étude

#### A. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective à visée comparative réalisée sur 23 dossiers choisis durant la période entre Janvier 2018 et Décembre 2020. (Vu la situation pandémique on n'est pas arrivé à faire plus de ces dossiers).

#### B. Population étudiée

Tout patient présentant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après échec d'un traitement à base d'hormonothérapie de première génération.

### C. Critères d'inclusion et d'exclusion

#### Critères d'inclusion :

L'étude concernait tous les patients ayant un cancer de la prostate métastatique orientés au service d'Oncologie Médicale du CHU-Tlemcen de Janvier 2018 à Décembre 2020 avec :

- Une preuve histologique du diagnostic de la tumeur primitive ; (le cancer de la prostate) (patients présentant un adénocarcinome prostatique à la biopsie).
- Des patients avec un cancer de la prostate métastatique M1 résistant à la castration.
- Patients pouvant recevoir un traitement à base d'hormonothérapie de deuxième génération et de chimiothérapie.

#### Critères de non inclusion :

- Patients âgés fragiles qui ne peuvent pas recevoir d'hormonothérapie de deuxième génération ou de chimiothérapie.

#### Critères d'exclusion :

Étaient exclus de cette étude :

- Patients n'adhérant pas au protocole de surveillance biologique par dosage du PSA, et radiologique par scanner et scintigraphie osseuse.

### D. Sources de données

Les données cliniques, para cliniques et thérapeutique ont été relevées sur une fiche d'exploitation (annexe) pour les patients inclus dans l'étude à partir des dossiers médicaux, des comptes rendus anatomopathologiques, et radiologiques disponibles aux archives de service d'Oncologie Médicale de CHU-TLEMEN.

### E. Analyse des données

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007.

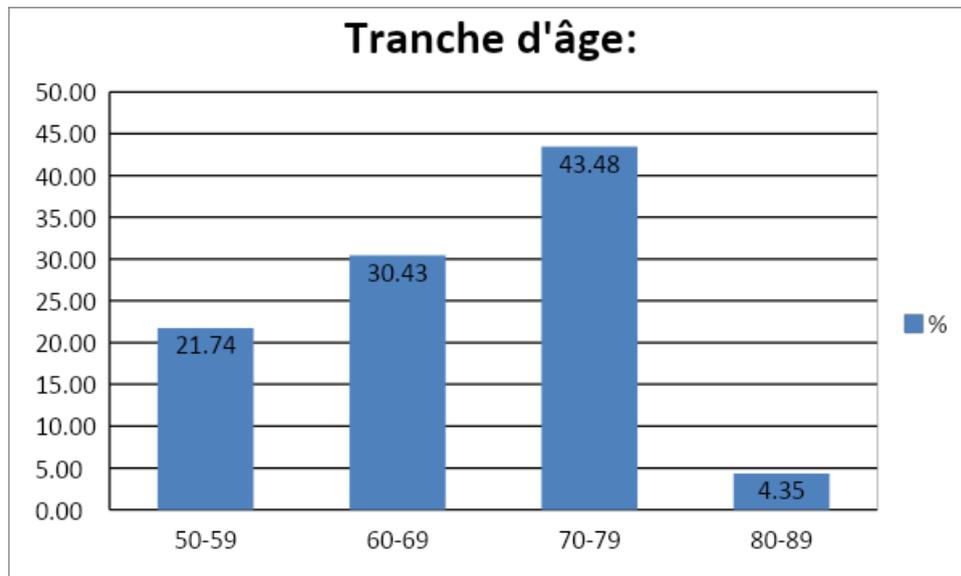
# **CHAPITRE - VI**

## **RÉSULTATS**

### 1. Données épidémiologie

#### A. L'âge

L'âge moyen de nos patients était de 68.65 ans +/- 8.59 avec des extrêmes allant de 53 ans à 87 ans.



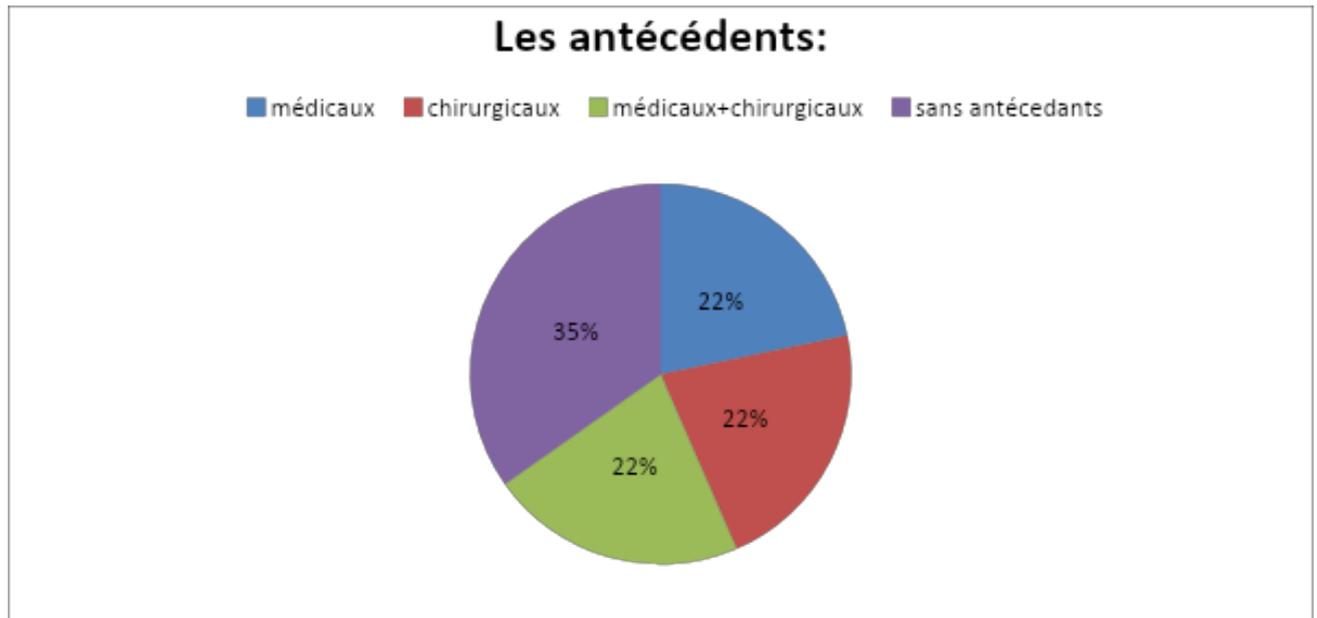
**Figure 29:** Répartition des patients selon l'âge.

#### B. Répartition selon les antécédents

Dans notre étude :

-15 patients soit (65,22%) ont présenté des antécédents dont 5 patients soit (21,74%) ont eu des antécédents médicaux, 5 patients soit (21,74%) ont eu des antécédents chirurgicaux et 5 patients soit (21,74%) ont eu des antécédents médicaux et chirurgicaux.

-8 patients soit (34.78%) n'avaient aucun antécédent.



**Figure 30:** Répartition des patients selon les antécédents.

### C. Les antécédents néoplasiques

Dans notre étude 10 patients soit (43,48%) ont présenté des antécédents de néoplasie familiale par contre chez 13 patients soit (56,52%) on ne retrouve aucun.

#### 2. Tumeur primitive

##### A. La biopsie

##### a. Le type histologique

Dans cette série, tous les patients soit (100%) ont bénéficié d'une biopsie avant le traitement dont l'étude était en faveur d'un adénocarcinome.

##### b. Score de Gleason

Le score moyen de Gleason a varié entre 7 et 10.

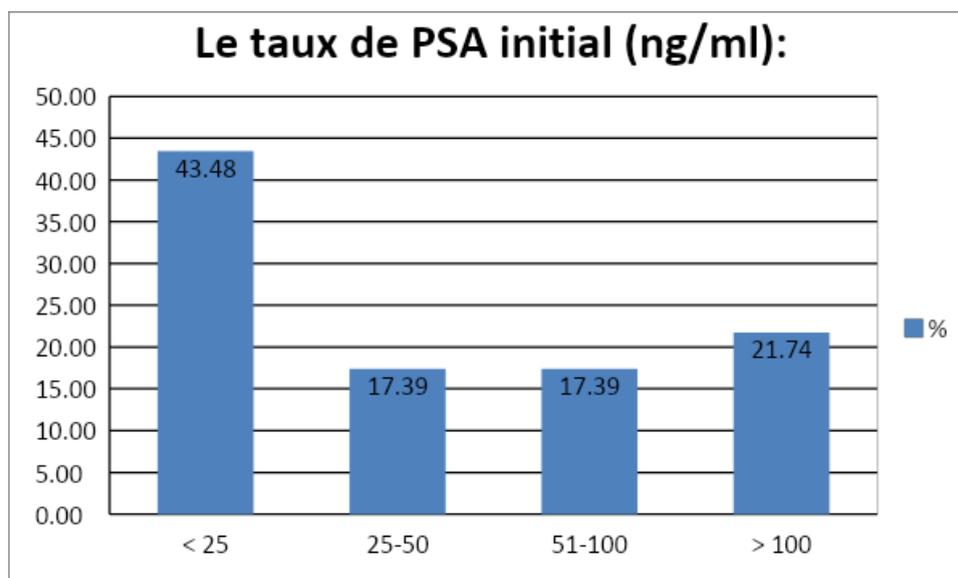
- 1 patient soit (4,35%) présentait un score de Gleason VII (3+4),
- 3 patients soit (13,04 %) présentaient un score de Gleason VII (4+3),
- 14 patients soit (60,87 %) présentaient un score de Gleason VIII (4+4),
- 4 patients soit (17,39 %) présentaient un score de Gleason IX (4+5),
- 1 patient soit (4,35 %) présentait un score de Gleason X (5+5),



**Figure 31:** Répartition des patients selon le score de Gleason.

### B. Le taux du PSA initial

Le taux de PSA initial variait de 2,96 ng/ml à 753 ng/ml, avec une moyenne de 84,61 ng/ml.



**Figure 32:** Répartition des patients en fonction du taux de PSA initial.

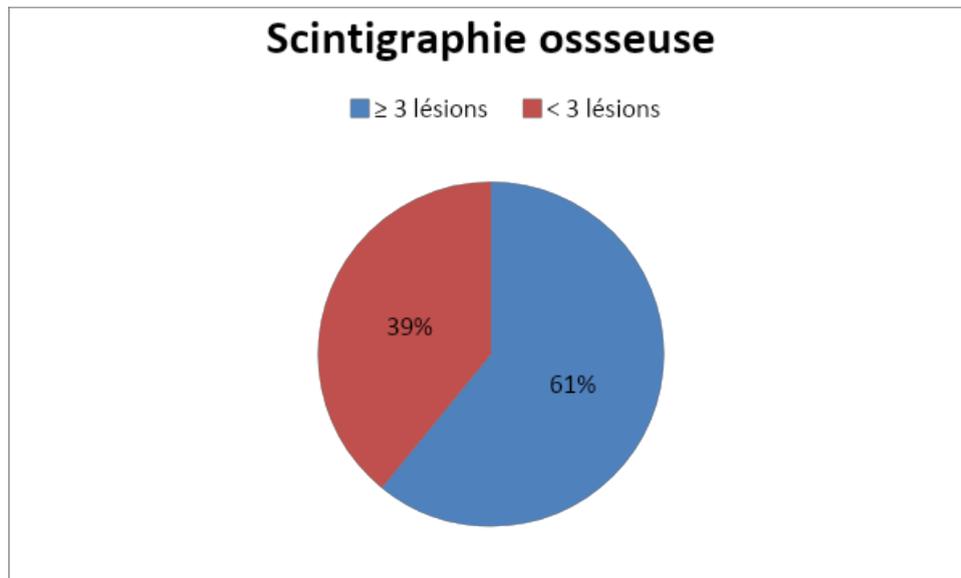
### C. Stade de la tumeur au moment de l'étude

Au moment de notre étude, tous les patients présentaient un cancer de la prostate métastatique (métastases osseuses) résistant à la castration.

### D. Résultats des bilans d'extension

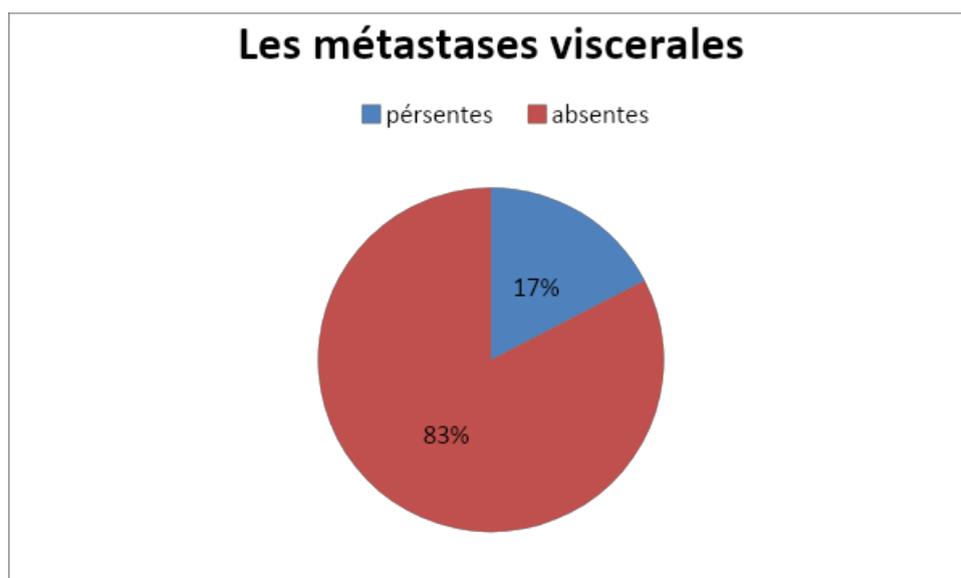
#### a. La scintigraphie osseuse

L'examen a été réalisé chez tous les patients, 14 patients soit (60,87%) présentaient des métastases diffuses ( $\geq 3$  lésions) et 9 patients soit (39,13%) présentaient moins de 3 lésions.



#### b. La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

Réalisée chez tous les patients, cet examen a suspecté des localisations secondaires viscérales chez 4 patients soit (17,39%).



### E. Les douleurs osseuses

Dans notre étude 8 patients soit (34,78%) présentaient des douleurs osseuses tandis que 15 patients soit (65,21%) ne présentaient aucun signe douloureux.

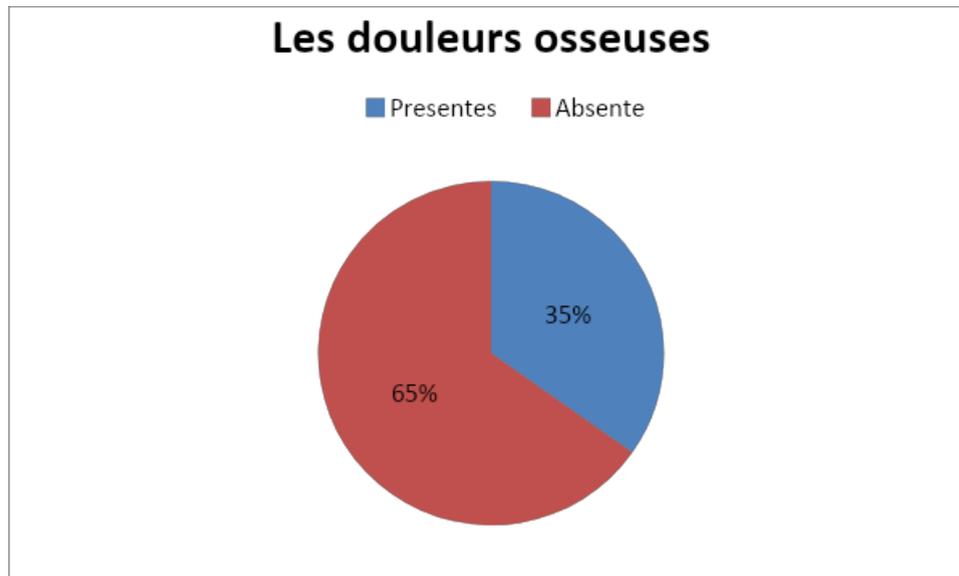


Figure 35: Répartition des patients selon les douleurs osseuses.

### 3. Traitement

#### A. L'hormonothérapie au stade d'hormonosensibilité

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'une hormonothérapie chez des urologues avant d'être admis au stade de résistance à la castration au niveau du service d'oncologie.

- 12 patients soit (52,17%) ont reçu un traitement à base de blocage androgénique simple.
- 11 patients (47,83%) ont reçu un traitement à base de blocage androgénique complet.

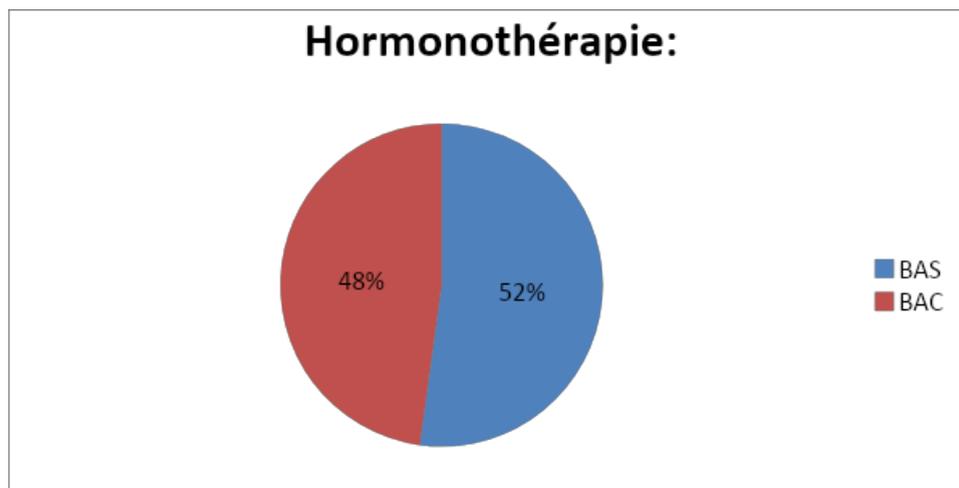


Figure 36: Répartition de la population selon le type d'hormonothérapie du cancer de la prostate au stade d'hormonosensibilité.

- La durée du traitement :

La durée de l'hormonothérapie chez les médecins urologues au stade d'hormonosensibilité était entre 7 et 72 mois avec une moyenne de 26,27 mois chez tous les patients.

### B. Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration

#### a. Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Dans notre étude, tous les patients ont reçu un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne associé à au moins un agent ciblant l'os (Acide zolédronique ou Dénosumab).

- 15 patients soit (65.22%) ont bénéficié d'un traitement à base d'Acétate d'Abiratérone Zytiga® qui était associé à l'acide zolédronique Zometa® chez 9 patients soit (39,13%), ou au Dénosumab Xgeva® chez 6 patients soit(26,09%).

- 8 patients soit (34.78%) nécessitaient un traitement par chimiothérapie à base de Docétaxel Taxotere® associé à l'acide zolédronique chez 3 patients soit (13.04%) ou au Dénosumab chez 5 patients soit (21,74%).

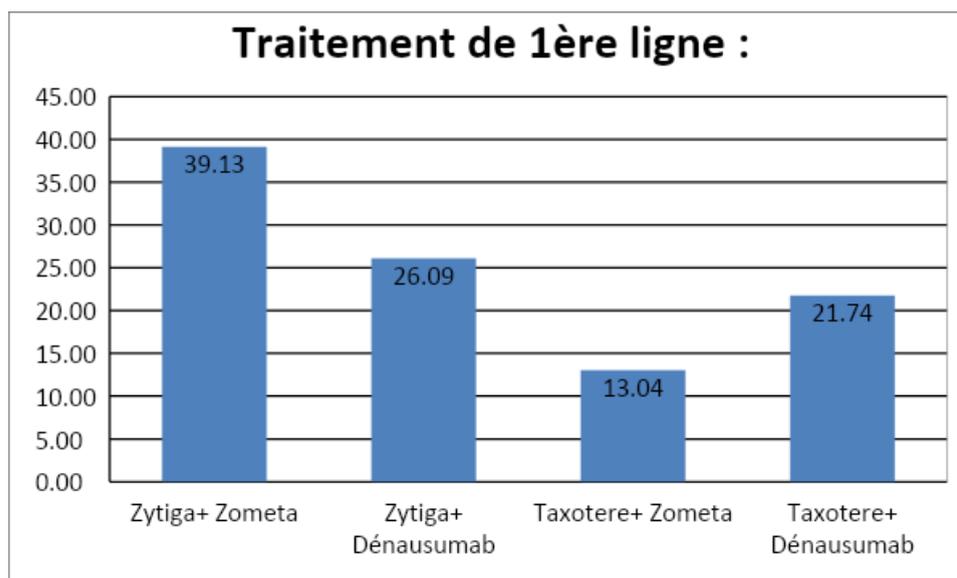


Figure 37: Répartition de la population selon le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

#### I- Zytiga

- Avant traitement

##### a – Les métastases osseuses

Avant d'introduire l'acétate d'abiratérone en combinaison avec l'acide zolédronique chez les 9 patients on a noté que :

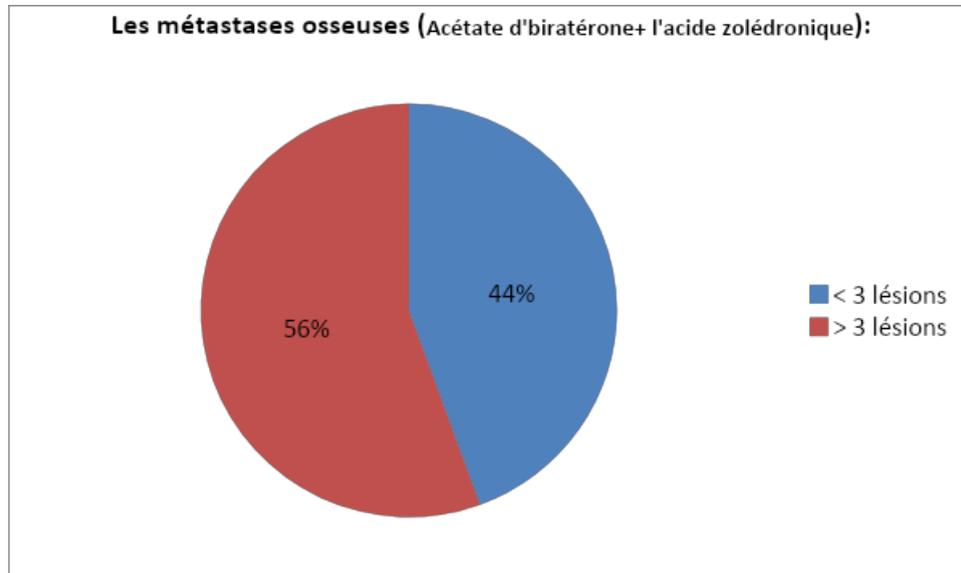
- 5 patients (55,56%) présentaient des métastases diffuses ( $\geq 3$  lésions)
- 4 patients (44,44%) présentaient moins de 3 lésions.

## CHAPITRE VI - RÉSULTATS

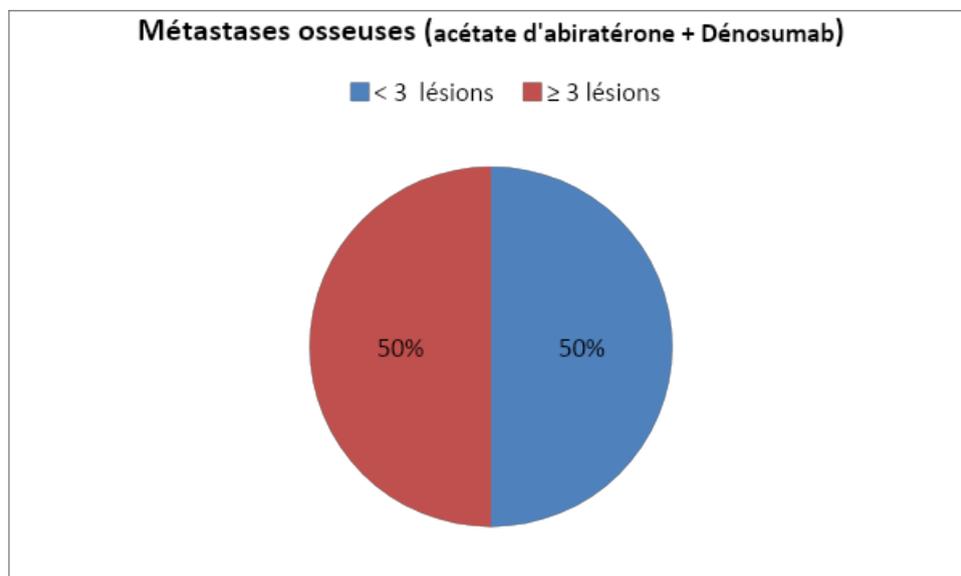
---

Avant d'introduire l'acétate d'abiraténone en combinaison avec Dénosumab chez les 6 patients on a noté que :

- 3 patients (50%) présentaient des métastases diffuses ( $\geq 3$  lésions)
- 3 patients (50%) présentaient moins de 3 lésions.



**Figure 38:** Métastases osseuses avant le traitement de 1ère ligne (acétate d'abiraténone + acide zolédronique).



**Figure 39:** Métastases osseuses avant le traitement de 1ère ligne (acétate d'abiraténone +Dénosumab).

### b – Le taux de PSA

- Chez les 9 patients qui ont reçu l'acétate d'abiratérone associé à l'acide zolédronique, le taux de PSA avant le traitement était entre 6 et 112,5 ng/mL avec une moyenne de 45,93 ng/ml.

- Chez les 6 patients qui ont reçu l'acétate d'abiratérone associé au Dénosumab le taux de PSA avant le traitement était entre 4,95 et 186,4 ng/ml avec une moyenne de 55,25 ng/ml.

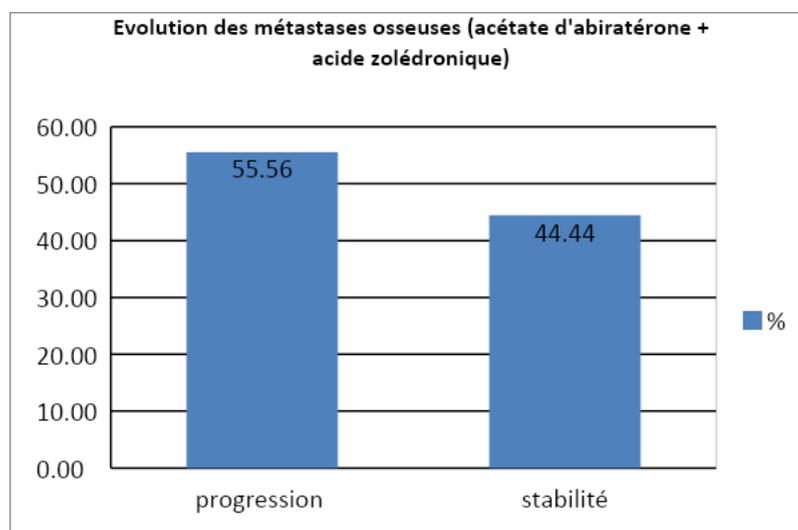
#### ● Résultats du traitement

15 patients (65.22%) ont bénéficié d'un traitement à base d'acétate d'abiratérone Zytiga® associé à l'acide zolédronique Zometa® chez 9 patients (39,13%), ou au Dénosumab Xgeva® chez 6 patients (26,09%).

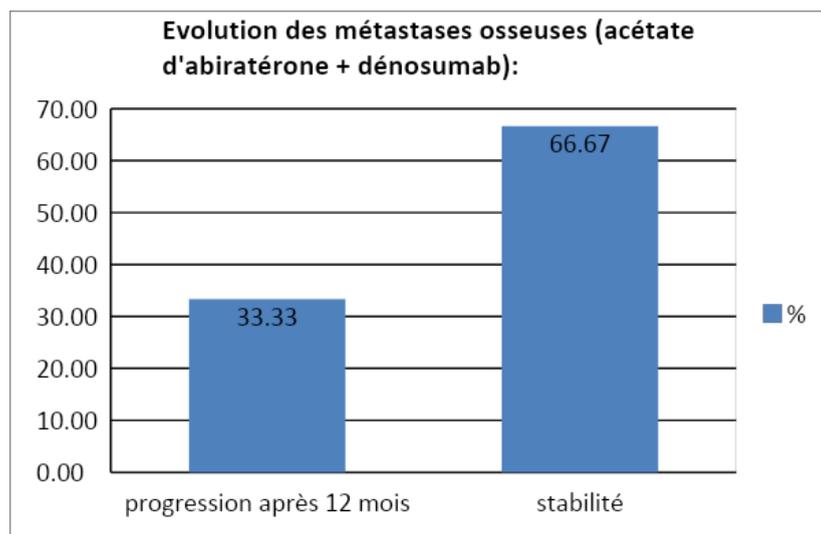
### a – Les métastases osseuses

- Chez les 9 patients soit (100%) traités par l'acétate d'abiratérone associé à l'acide zolédronique on a noté une progression des métastases osseuses chez 5 patients soit (55,56%) dans un délai moyen de 28,5 mois, par contre on a noté une stabilité des métastases osseuses chez 4 patients soit (44,44%).

- Chez les 6 patients soit (100%) traités par l'acétate d'abiratérone associé au Dénosumab on a noté une progression des métastases osseuses chez 2 patients soit (33,33%) après 12 mois, tandis que 4 patients soit (66,67%) sont restés stables.



**Figure 40:** Evolution des métastases osseuses après traitement de 1ère ligne (Acétate d'abiratérone + Acide zolédronique).

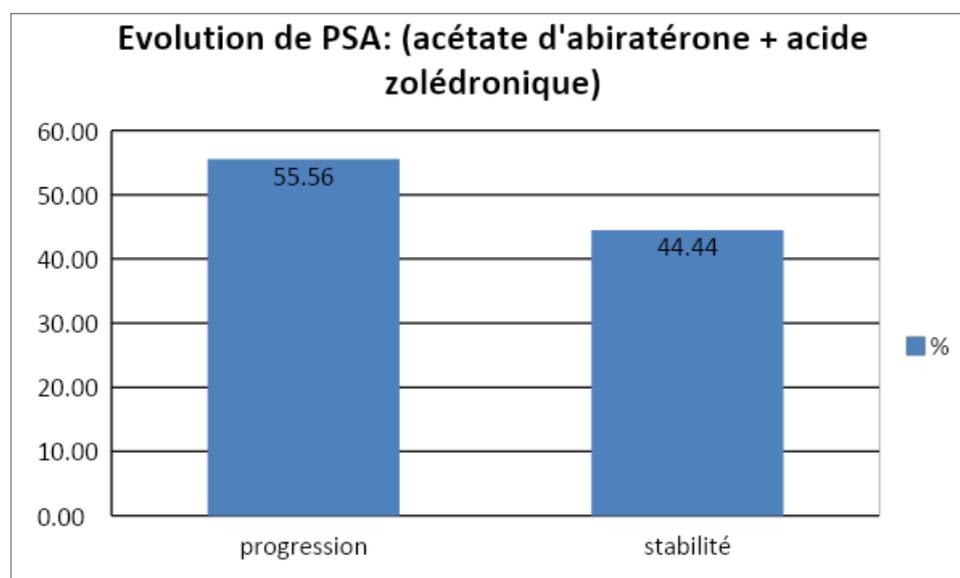


**Figure 41:** Evolution des métastases osseuses après traitement (Acétate d'abiratérone +Dénosumab).

### b – Evolution du taux de PSA

- On a noté chez les 9 patients soit (100%) traités par l'acétate d'abiratérone associé à l'acide zolédronique, que le PSA nadir a varié entre 0,137 et 41 ng/ml avec une moyenne de 8,31 ng/ml, dans un délai entre 3 et 16 mois avec une moyenne de 7,56 mois.

Parmi les 9 patients traités, on avait 5 patients soit (55,56%) qui ont eu une progression de PSA dans un délai entre 4 et 18 mois avec une moyenne de 8,6 mois, et 4 patients soit (44,44%) sont restés stables.

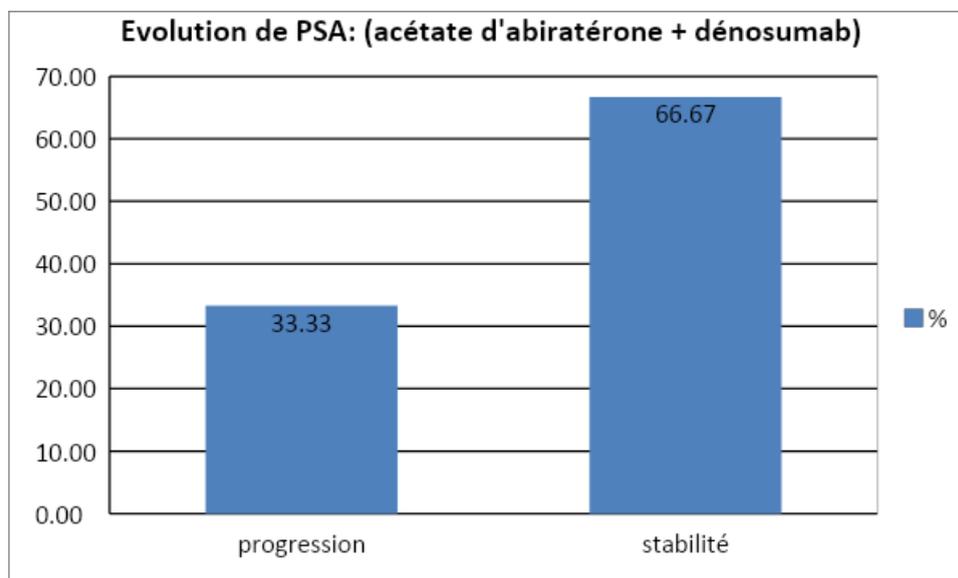


**Figure 42:** Evolution de PSA après traitement de 1ère ligne (Acétate d'abiratérone + Acide zolédronique).

## CHAPITRE VI - RÉSULTATS

- Chez les 6 patients soit (100%) traités par l'acétate d'abiratéron associé au Dénosumab, on a noté que le PSA nadir a varié entre 0,069 et 171,8 ng/ml avec une moyenne de 31,55 ng/ml, dans un délai entre 1 et 6 mois avec une moyenne de 3,67 mois.

Parmi les 6 patients traités, 2 patients soit (33,33%) ont eu une progression de PSA dans un délai entre 9 et 12 mois avec une moyenne de 10,5 mois, et 4 patients soit (66,67%) sont restés stables.



**Figure 43:** Evolution de PSA après traitement de 1ère ligne (Acétate d'abiratéron +Dénosumab).

Au total, on avait 7 patients (46,67% du nombre total des patients qui ont reçu l'acétate d'abiratéron) qui ont présenté une progression biologique et radiologique (progression du taux de PSA et des métastases osseuses), 6/7 patients ont bénéficié ultérieurement d'une chimiothérapie sous Docétaxel et 1/7 patient a reçu des soins palliatifs vu la progression rapide de sa maladie. Par contre on a noté une stabilité du taux de PSA chez 8 patients soit (53,33% du nombre total des patients qui ont reçu l'acétate d'abiratéron).

### II- Taxotère

- Avant traitement

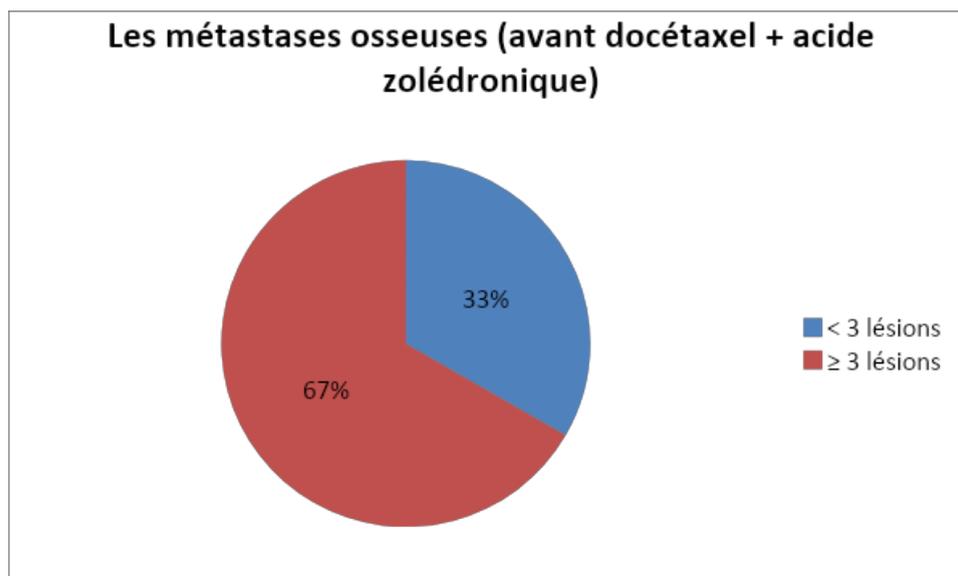
#### a – Les métastases osseuses

Avant de commencer Docétaxel et l'acide zolédronique chez les 3 patients nous avons noté :

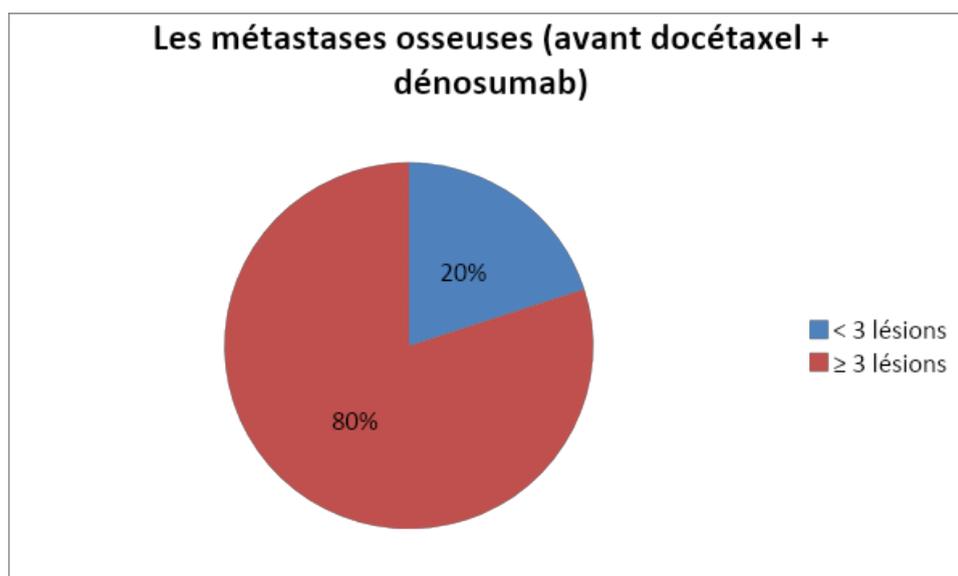
- La présence de métastases osseuses diffuses ( $\geq 3$  lésions) chez 2 patients soit (66,67%)
- La présence de moins de 3 lésions osseuses chez 1 patient soit (33,33%).

Avant d'introduire Docétaxel en association avec Dénosumab chez les 5 patients nous avons noté :

- La présence de métastases osseuses diffuses ( $\geq 3$  lésions) chez 4 patients soit (80%).
- La présence de moins de 3 lésions osseuses chez 1 patient soit (20%).



**Figure 44:** Les métastases osseuses avant le traitement de 1ère ligne (Docétaxel + Acide zolédronique).



**Figure 45:** les métastases osseuses avant le traitement de 1ère ligne (Docétaxel +Dénosumab).

### **b – Les douleurs osseuses**

Avant que Docétaxel associé à l'acide zolédronique ou Dénozumab soient administrés chez les 8 patients soit (100%) on a noté qu'ils présentaient tous des douleurs osseuses.

### **c – Les métastases viscérales**

Avant que Docétaxel soit administré chez les 8 patients nous avons noté que 4 patients soit (50%) présentaient des métastases viscérales.

### **d- Le taux de PSA**

Avant d'être traités par Docétaxel et l'Acide zolédronique les 3 patients avaient un taux de PSA entre 25,65 et 753 ng/ml avec une moyenne de 279,61 ng/ml, mais chez les 5 patients qui ont reçu Docétaxel en combinaison avec Dénozumab le taux de PSA avant le traitement était entre 2,96 et 209,2 ng/ml avec une moyenne de 72,66 ng/ml.

#### ● **Résultats du traitement**

8 patients soit (34.78% du nombre total des patients) nécessitaient un traitement par chimiothérapie à base de Docétaxel Taxotere® associé à l'acide zolédronique chez 3 patients (13.04%) ou au Dénozumab chez 5 patients (21,74%).

#### **a- Les métastases osseuses**

Nous avons noté une stabilité des lésions osseuses chez les 8 patients soit (100%) traités par Docétaxel en combinaison avec l'Acide zolédronique ou Dénozumab.

#### **b – Les douleurs osseuses**

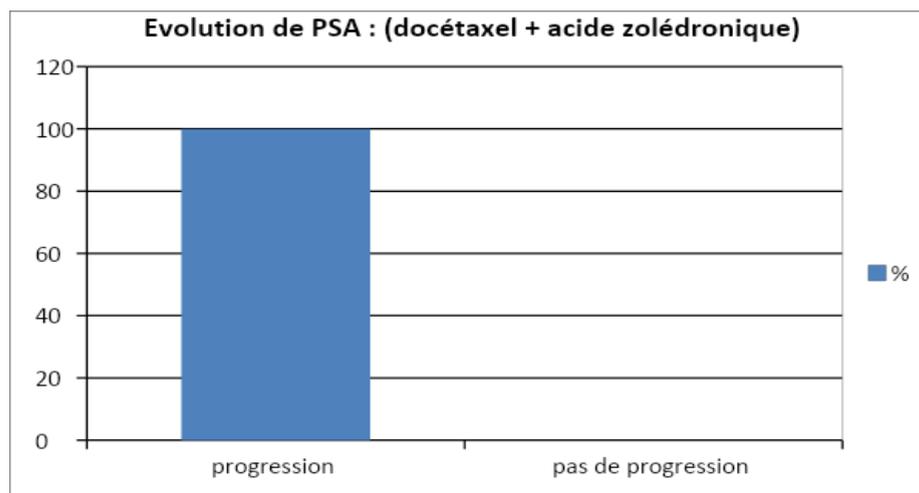
Après avoir été traités par Docétaxel associé à l'acide zolédronique ou Dénozumab les douleurs osseuses ont disparu chez les 8 patients soit (100%).

#### **c – Les métastases viscérales**

Parmi les 8 patients chez qui on a administré le Docétaxel, 4 patients soit (100%) présentaient des métastases viscérales dont 2 patients (50%) ont eu une progression selon les critères RECIST.

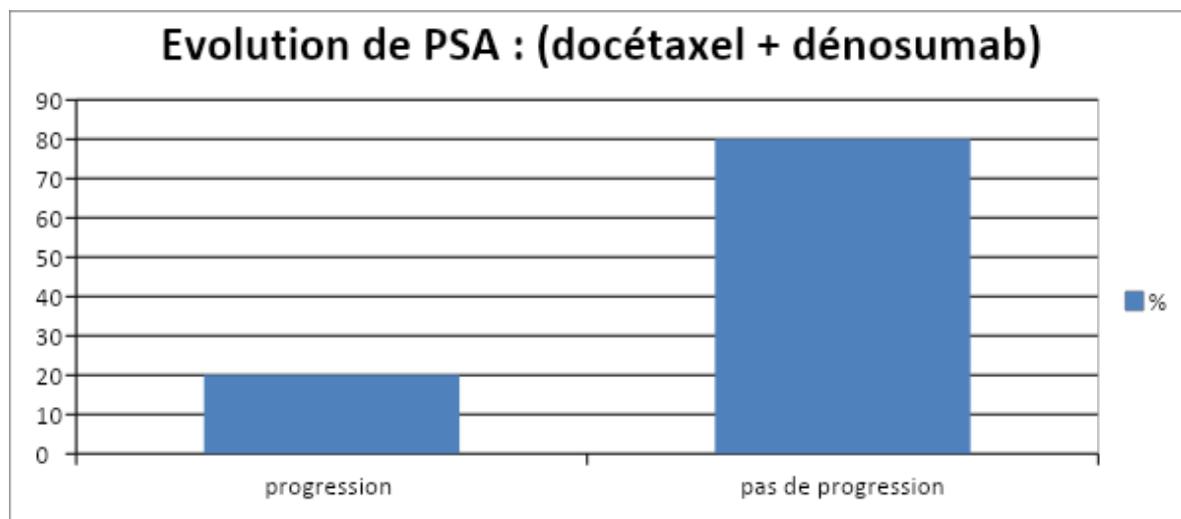
#### **d – Evolution du taux de PSA**

- Chez les 3 patients soit (100%) mis sous Docétaxel en combinaison avec l'Acide zolédronique on a noté que le PSA nadir de 2 patients (66,67%) a varié entre 4,31 et 15,35 ng/ml avec une moyenne de 9,83 ng/ml, dans un délai entre 8 et 12 mois avec une moyenne de 10 mois, et ils ont eu une progression au moment de l'arrêt de Docétaxel. 1 patient (33,33%) a rapidement progressé dans un délai de 4 mois.



**Figure 46:** Evolution de PSA après traitement de 1ère ligne (Docétaxel + Acide zolédronique).

- Chez les 5 patients soit (100%) traités par Docétaxel en combinaison au Dénosumab nous avons noté que le PSA nadir de 4 patients (80%) a varié entre 1,5 et 141,8 ng/ml avec une moyenne de 76,58 ng/ml dans un délai entre 1 et 6 mois avec une moyenne de 3,25 mois et ils n'ont pas eu une progression . 1 patient (20%) a rapidement progressé dans un délai de 4 mois.



**Figure 47:** Evolution de PSA après traitement de 1ère ligne (Docétaxel+Dénosumab).

Au total on avait 4 patients soit (50% du nombre total des patients qui ont reçu Docétaxel) qui ont eu une progression, dont 2 patients soit (50%) ont eu une progression biologique (progression du taux de PSA) et 2 patients soit (50%) ont eu une progression biologique et radiologique (progression du taux de PSA et progression des métastases viscérales).

Les 4 patients sont passés à un traitement de 2ème ligne type Zytiga.

### b. Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

Dans notre population 10 patients (43,48%) sont passés au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du CPRCm, ces patients ont eu une progression sur le plan biologique (progression de PSA), et/ou radiologique (Progression des métastases osseuses ou viscérales).

4 patients (40%) qui ont progressé sous Docétaxel en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du CPRCm ont reçu l'acétate d'abiratéron en 2<sup>ème</sup> ligne, en association à l'acide zolédronique chez 3 patients (30%) ou au Déno-sumab chez 1 patient (10%).

6 patients (60%) qui ont progressé sous l'acétate d'abiratéron en 1<sup>ère</sup> ligne du traitement du CPRCm ont reçu Docétaxel en 2<sup>ème</sup> ligne, en association à l'acide zolédronique chez 5 patients (50%) ou au Déno-sumab chez 1 patient (10%).

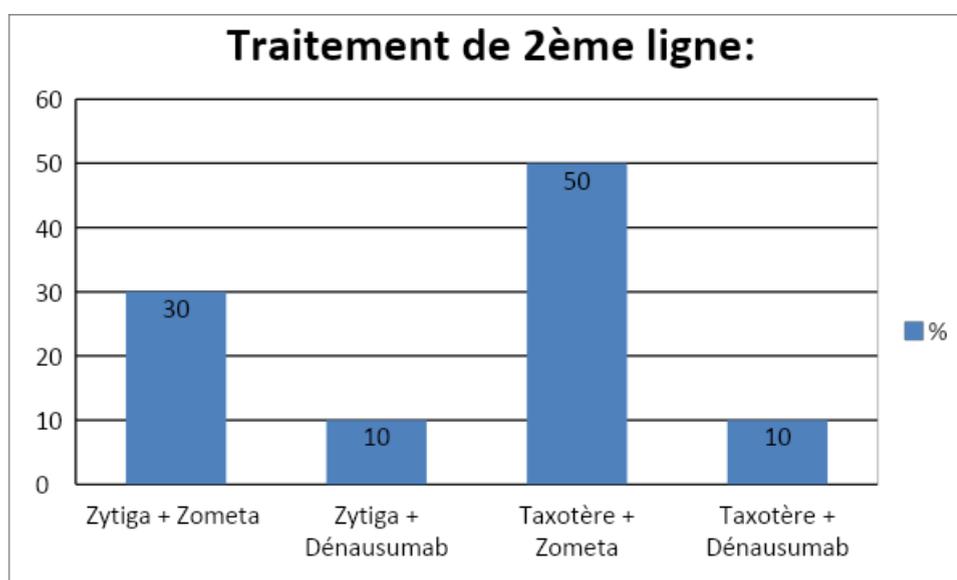


Figure 48: Répartition de la population selon le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

- **Résultats du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne**

#### I- Zytiga

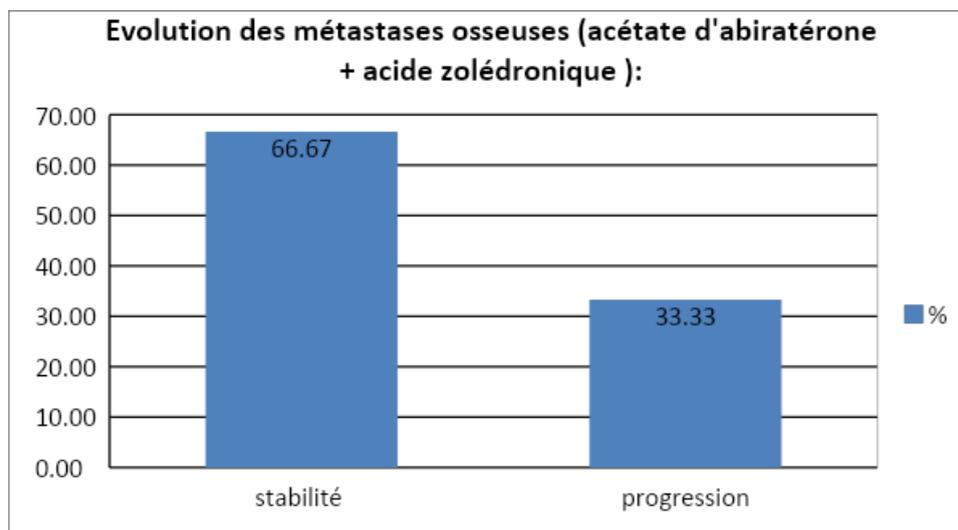
Parmi les 8 patients traité par Docétaxel en 1<sup>ère</sup> ligne, on avait 4 patients soit (50%) qui ont eu une progression dont 2 patients soit (25%) ont progressé sur le plan biologique (progression de PSA) et 2 patients soit (25%) ont progressé sur le plan biologique et radiologique (progression de PSA + progression des métastases viscérales), d'où la nécessité de passer à une hormonothérapie de seconde génération (Acétate d'abiratéron) en 2<sup>ème</sup> ligne.

#### a – Les métastases osseuses

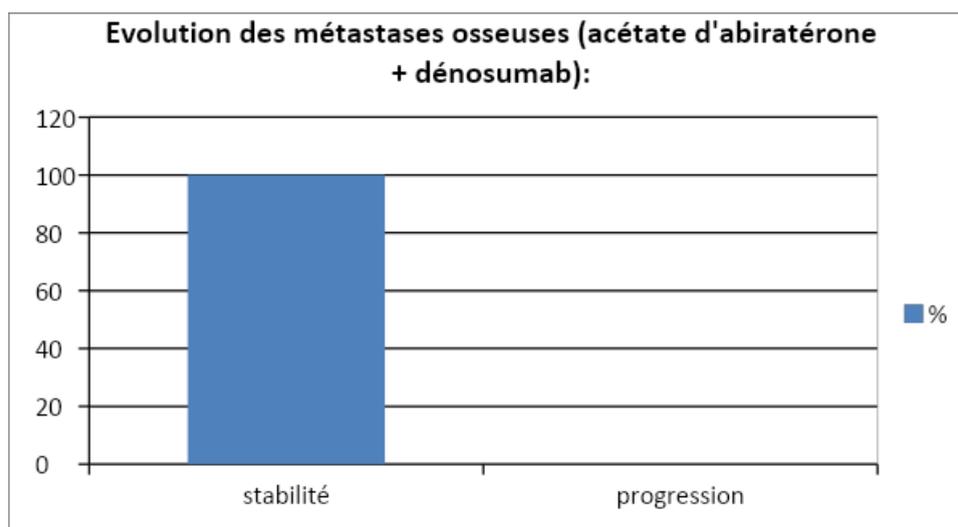
Les 4 patients soit (100%) n'avaient pas une progression des lésions osseuses sous Docétaxel en 1<sup>ère</sup> ligne. A l'instauration de Acétate d'abiratéron en 2<sup>ème</sup> ligne chez eux, nous avons noté une stabilité chez 3 patients soit (75%), dont 2 patients soit (50%) sous l'acétate

## CHAPITRE VI - RÉSULTATS

d'abiratérone en combinaison avec l'Acide zolédronique et 1 patient soit (25%) sous l'acétate d'abiratérone en combinaison avec Dénosumab, par contre on a noté une progression chez 1 patient soit (25%) sous l'acétate d'abiratérone associé à l'acide zolédronique.



**Figure 49:** Evolution des métastases osseuses après traitement de 2ème ligne (Acétate d'abiratérone + Acide zolédronique).



**Figure 50:** Evolution des métastases osseuses après traitement de 2ème ligne (Acétate d'abiratérone +Dénosumab).

### b – Les douleurs osseuses

Les 4 patients soit (100%) avaient répondu sur le plan de la douleur osseuse sous Docétaxel en 1<sup>ère</sup> ligne, une fois sous l'acétate d'abiratérone en 2<sup>ème</sup> ligne les douleurs osseuses ont réapparu chez 1 patient soit (25%) mis sous l'acétate d'abiratérone en combinaison avec l'Acide zolédronique. Par contre nous n'avons pas noté des douleurs osseuses chez les autres patients, dont 2 patients soit (50%) mis sous l'acétate d'abiratérone en combinaison à l'acide zolédronique et 1 patient soit (25%) mis sous l'acétate d'abiratérone associé au Dénosumab.

### c – Les métastases viscérales

Parmi les 4 patients soit (100%) traités par Docétaxel en 1<sup>ère</sup> ligne, on avait 2 patients soit (50%) qui ont eu une progression des métastases viscérales.

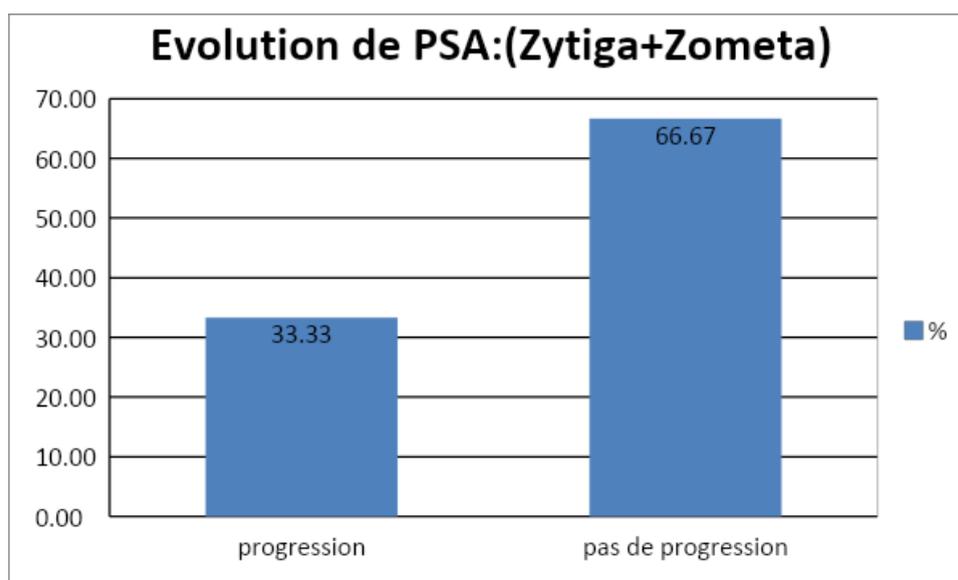
Après avoir été traités par l'acétate d'abiratérone en 2<sup>ème</sup> ligne, nous avons noté une progression des lésions chez 1 patient soit (50%) et une stabilité chez l'autre soit (50%).

### d – Evolution du taux de PSA

Les 4 patients traités par Docétaxel en 1<sup>ère</sup> ligne ont eu une progression du PSA.

Chez les 3 patients (100%) qui ont reçu l'acétate d'abiratérone en combinaison avec l'Acide zolédronique en 2<sup>ème</sup> ligne on a noté que le PSA nadir a varié entre 0,05 et 25,1 ng/ml avec une moyenne de 14,58 ng/ml dans un délai qui a varié entre 4 et 9 mois avec une moyenne de 7,33 mois et il a progressé chez 1 patient soit (33,33%) dans un délai de 7 mois.

Par contre, le patient soit (100%) qui était mis sous l'acétate d'abiratérone associé au Dénosumab, a eu un PSA nadir de 22,69 ng/ml, obtenu dans un délai de 8 mois. Le PSA de ce patient est resté stable.



**Figure 51:** Evolution de PSA après traitement de 2ème ligne (Acétate d'abiratérone + Acide zolédronique).

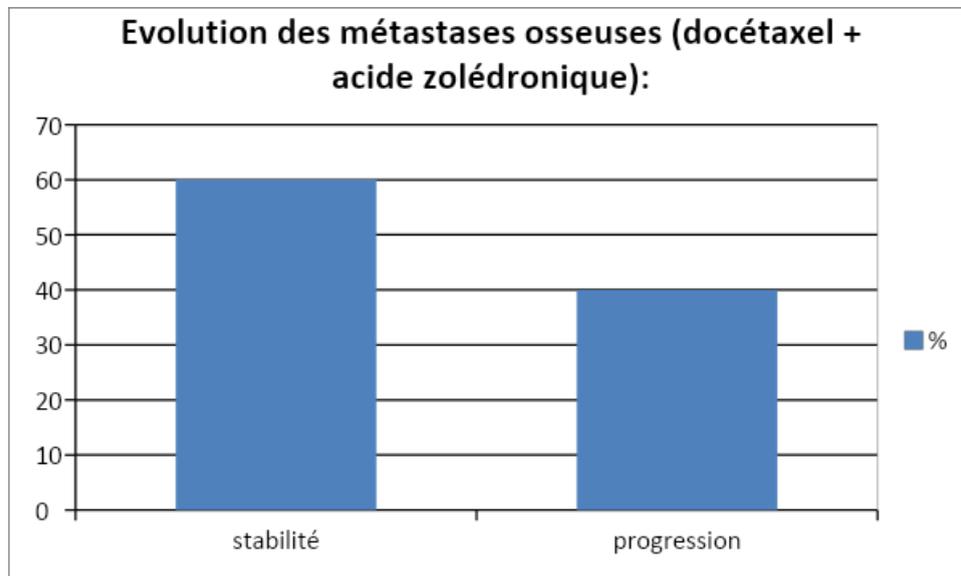
## II- Taxotère

On a 6 patients qui ont reçu Docétaxel en 2<sup>ème</sup> ligne après avoir progressé radiologiquement et biologiquement (progression des métastases osseuses et du PSA) sous l'acétate d'abiratérone.

### a – Les métastases osseuses

Les 6 patients ont eu une progression des métastases osseuses lors du traitement de 1ère ligne. A l'instauration de Docétaxel chez eux nous avons noté une stabilité des métastases osseuses chez 4 patients soit (66,67%), dont 3 patients soit (50%) étaient mis sous Docétaxel

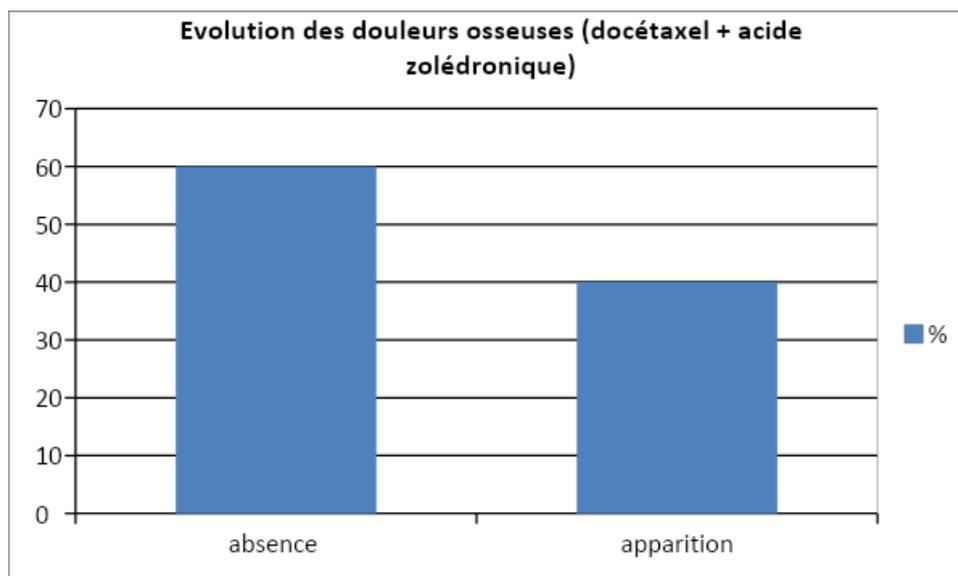
en combinaison avec l'Acide zolédronique et 1 patient soit (16,67%) était mis sous Docétaxel en association au Dénosumab. Par contre on a noté une progression des lésions osseuses chez 1 patient soit (16,67%) mis sous Docétaxel en combinaison avec l'Acide zolédronique.



**Figure 52:** Evolution des métastases osseuses après traitement de 2ème ligne (Docétaxel+ Acide zolédronique).

### b- Les douleurs osseuses

Les 6 patients étaient asymptomatiques lors du traitement de 1ère ligne. Une fois mis sous Docétaxel nous avons noté une apparition des douleurs osseuses chez 2 patients soit (33,33%) mis sous Docétaxel associé à l'acide zolédronique, tandis que les autres patients soit (66,67%) ne présentaient aucun signe douloureux, dont 3 patients soit (50%) étaient mis sous Docétaxel associé à l'acide zolédronique et 1 patient était traité par Docétaxel en combinaison avec Dénosumab.



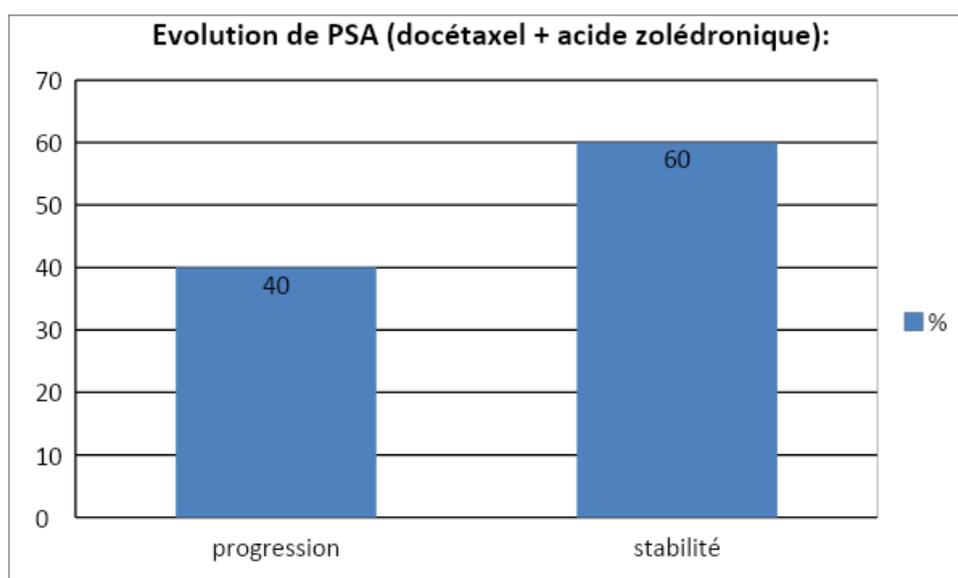
**Figure 53:** Évolution des douleurs osseuses après traitement de 2ème ligne (Docétaxel+ Acide zolédronique).

### c – Evaluation du taux de PSA

Les 6 patients traités par l'acétate d'abiratéron en 1<sup>ère</sup> ligne ont eu une progression de PSA.

On a noté chez les 5 patients soit (100%) mis sous Docétaxel en combinaison avec l'Acide zolédronique que le PSA nadir de 3 patients soit (60%) a été obtenu après 3 mois de traitement et ce taux a continué de diminuer. Par contre 2 patients (40%) ont progressé rapidement.

Le PSA nadir du patient qui était mis sous Docétaxel en combinaison avec Dénozumab, a été obtenu après 1 mois de traitement et ce taux a continué de diminuer.



**Figure 54:** Evolution de PSA après traitement de 2ème ligne (Docétaxel+ Acide zolédronique).

**CHAPITRE - VII**  
**DISCUSSION**

Nous avons mené une étude rétrospective afin d'évaluer l'efficacité du traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate.

### **1. Population d'étude**

23 patients uniquement étaient inclus dans cette étude, ce nombre réduit nous a été imposé par les circonstances, représentées par la pandémie SARS-COV 2, qui a limité notre accès au CHU.

Les 23 patients inclus souffraient tous d'un cancer de la prostate, diagnostiqués suite à une biopsie qui est revenue en faveur d'un adénocarcinome prostatique chez 100% des patients, avec un score de Gleason variant entre VII et X.

Notre étude a inclut uniquement les patients qui présentent des métastases osseuses qui sont devenus résistants à la castration.

### **2. Répartition selon l'âge**

L'âge moyen de la population étudiée est de 68,65 ans avec une prépondérance chez les patients âgés entre 60 et 79 avec un pourcentage de 73,91% cela concorde avec l'étude de Gueye et al (2003) (141) qui ont publié une moyenne d'âge au diagnostic de 69 ans. La répartition des patients par tranche d'âge de 10 ans indique une prédominance de cette pathologie dans la tranche d'âge [70-79] ans soit 43,48%.

### **3. Traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration**

Depuis 2004, la chimiothérapie à base de docétaxel est devenue la pierre angulaire dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm). À partir de 2011, d'autres alternatives thérapeutiques ont été approuvées par Santé Canada pour ces patients, comme l'Acétate d'Abiratérone et Enzalutamide pour utilisation après le docétaxel et plus récemment pour utilisation avant docétaxel (depuis 2013) en association aux agents ciblant l'os.

#### **A. Les agents ciblant l'os**

##### **a. L'acide zolédronique**

L'acide zolédronique a été décrit pour la première fois dans la littérature en 1994. Ce médicament est autorisé sur le marché depuis le 24/08/2011 pour la prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.

Une dose de 4 mg en injection IV lente toutes les 4 semaines a démontré son efficacité dans la prévention des complications des métastases osseuses du CPRCm (diminution des « évènements osseux »).

L'Acide zolédronique n'est pas recommandé chez des patients présentant une atteinte rénale sévère une avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une clairance de la créatinine < 30 ml/min. Si la clairance de la créatinine est de 30 à 60 ml/min avant l'initiation du traitement, des doses réduites de l'Acide zolédronique sont recommandées. Après l'initiation du traitement, la créatininémie devra être mesurée avant chaque administration de l'Acide zolédronique et le traitement devra être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée.

L'Acide Zolédronique nécessite un bilan dentaire initial (risque d'ostéonécrose de la mandibule).

Ce risque est d'environ 1 % pour des traitements de deux ans (durée recommandée), le risque augmente à plus de 4 % pour 40 mois dans l'étude de prévention des métastases osseuses.

Il est recommandé de prescrire l'Acide Zolédronique, lors du diagnostic de CPRC métastatique osseux pendant 24 mois. On ne dispose pas de données fiables au-delà de cette durée, ce qui n'en fait pas pour autant une durée maximum d'utilisation. Le rapport bénéfique/risque sera apprécié pour chaque patient.

### **b. Déno sumab**

Le Déno sumab est le dernier-né des molécules visant à traiter spécifiquement les métastases osseuses. Il a reçu l'AMM en France en 2011 et présente plusieurs avantages par rapport aux molécules plus anciennes, telles que les bisphosphonates en termes d'efficacité et de facilité d'utilisation. Il est indiqué afin de prévenir des complications osseuses chez des patients ayant un CPRC avec métastases osseuses. Ce traitement réduit significativement le risque de fractures vertébrales.

La dose est de 120 mg/injection en sous-cutanée tous les 28 jours. Une supplémentation est nécessaire de 400 Unités internationales de vitamine D et 500 mg de calcium chez tous les patients.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère (Clairance de créatinine < 30 ml/minute) ou sous dialyse courent un plus grand risque de développer une hypocalcémie.

Tout comme les bisphosphonates, le Déno sumab entraîne un risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Il inhibe l'ostéolyse qui joue un rôle de défense des infections osseuses de surface ouvrant une porte d'entrée aux molécules infectieuses.

## **4. Efficacité du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**

Dans notre étude tous les patients ont reçu un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne associé à au moins un agent ciblant l'os (Acide zolédronique ou Déno sumab).

### A. L'Acétate d'abiratérone

15 patients soit (65,22%) ont bénéficié d'un traitement à base d'Acétate d'Abiratérone Zytiga® qui était associé à l'Acide Zolédronique Zometa® chez 9 patients soit (39,13%), ou au DénoSumab Xgeva® chez 6 patients soit (26,09%).

#### a. Les métastases osseuses

Dans notre étude on a trouvé que parmi 9 patients soit (100%) qui ont reçu l'acétate d'abiratérone en association à l'acide zolédronique, 5 patients soit (55,56%) ont présenté une progression des métastases osseuses dans un délai moyen de 28,5 moi, tandis que 4 patients soit (44,44%) sont resté stables, et chez les 6 patients soit (100%) qui ont reçu l'acétate d'abiratérone en combinaison avec DénoSumab, on a eu 2 patients soit (33,33%) qui ont présenté une progression des lésions osseuses, par contre 4 patients soit (66,67%) sont resté stables.

Au total, on avait 7 patients soit (46,67% du nombre total des patients traités par l'acétate d'abiratérone) qui ont progressé sur le plan de lésions osseuses, et 8 patients soit (53,33% du nombre total des patients qui ont reçu l'acétate d'abiratérone) n'avaient aucune progression.

Concernant la survie sans progression radiologique (stabilité des métastases osseuses), l'étude COU-AA-302 faite sur 1088 patients a trouvé une valeur de 27,5%, ce qui soutient nos résultats. (142)

#### b. L'évolution du taux de PSA

Chez les 9 patients soit (100%) qui ont reçu l'acétate d'abiratérone en combinaison avec l'Acide zolédronique on a noté une réduction du taux de PSA dans un délai moyen 7,56 mois, 5 patients d'entre eux soit (55,56%) ont progressé dans un délai de 8,6 mois, et 4 patients soit (44,44%) sont resté stables. Par contre chez les 6 patients soit (100%) traités par l'acétate d'abiratérone en association au DénoSumab nous avons noté une réduction du taux de PSA dans un délai moyen de 3,67 mois, parmi ces patients on a 2 soit (33,33%) qui ont progressé dans un délai moyen de 10,5 mois et 4 patients soit (66,67%) n'ont pas eu une progression.

Au total on avait 7 patients (46,67% du nombre total des patients qui ont reçu l'acétate d'abiratérone) qui ont eu une progression de PSA.

8 patients soit (53,33% du nombre total des patients mis sous l'acétate d'abiratérone) sont resté stables. Ce résultat est concordant avec celui de l'étude COU-AA-302 (142) où la proportion des patients ayant une réponse confirmée sur le taux de PSA était de 62%.

### B. Docétaxel

#### a. Les métastases osseuses

Dans notre série on avait 8 patients soit (100%) qui ont eu une stabilité des lésions osseuses après avoir reçu le Docétaxel en 1ère ligne.

### **b. Les douleurs osseuses**

On a trouvé dans notre échantillon que les douleurs osseuses ont disparu chez les 8 patients soit (100%) après avoir été traités par Docétaxel, résultats confirmés par ceux de l'étude TAX 327 faite sur 1006 patients qui a trouvé que les douleurs osseuses ont disparu chez 34,6% des patients. (143)

### **c. Les métastases viscérales**

Parmi les 8 patients qui ont reçu le Docétaxel, nous avons 4 patients qui présentaient des métastases viscérales.

Après avoir été traités on a noté une stabilité des métastases viscérales chez 2 patients soit (50%) et une progression chez 2 patients (50%).

Concernant les métastases viscérales, l'étude TAX 327 faite sur 1006 patients a trouvé que le taux de réponse tumorale était de 12%. (143) Ces chiffres ne rejoignent pas ceux de notre série car la taille de notre échantillon est petite.

### **d. L'évolution du taux de PSA**

Chez les 3 patients soit (100%) traités par Docétaxel en combinaison avec l'Acide zolédronique on a noté une réduction du taux de PSA chez 2 patients soit (66,67%) dans un délai moyen de 10 mois et ils ont eu une progression de ce paramètre au moment de l'arrêt du Docétaxel, par contre 1 patient soit (33,33%) a rapidement progressé dans un délai de 4 mois.

Chez les 5 patients soit (100%) traités par Docétaxel en association au Dénosumab nous avons noté une réduction du taux de PSA chez 4 patients soit (80%) dans un délai moyen de 3,25 mois, tandis qu'un patient soit (20%) a rapidement progressé dans un délai de 4 mois.

Au total on a donc 4 patients soit (50% du nombre total des patients traités par Docétaxel) qui ont eu une réduction du taux de PSA, ce qui concorde avec les résultats de l'étude TAX 327 qui prouve qu'une diminution de PSA a été observé chez 45,4% des patients. (143)

## **5. Efficacité du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne**

Dans notre population 10 patients soit (43,48% du nombre total des patients) sont passés au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du CPRCm, ces patients ont eu une progression sur le plan biologique (progression de PSA), radiologique (Progression des métastases osseuses ou viscérales) ou clinique (réapparition des douleurs).

### **A. L'Acétate d'abiratérone**

Parmi les 8 patients traité par Docétaxel en 1<sup>ère</sup> ligne, on avait 4 patients soit (50%) qui ont eu une progression dont 2 patients soit (25%) ont progressé sur le plan biologique (progression de PSA) et 2 patients soit (25%) ont progressé sur le plan biologique et radiologique (progression de PSA + progression des métastases viscérales), d'où la nécessité

de passer à une hormonothérapie de seconde génération (l'acétate d'abiratérone) en 2ème ligne.

### **a. Les métastases osseuses**

Dans l'échantillon présent on a noté qu'à l'instauration de l'acétate d'abiratérone chez les 4 patients soit (100%), 1 patient soit (25%) mis sous l'acétate d'abiratérone en combinaison avec l'Acide zolédronique a eu une progression des métastases osseuses, tandis que les autres patients soit (75%) sont restés stables dont 2 patients soit (50%) étaient mis sous l'acétate d'abiratérone en association à l'acide zolédronique et 1 patient soit (25%) était traité par l'acétate d'abiratérone en association au Dénosumab.

### **b. Les douleurs osseuses**

Parmi les 4 patients soit (100%) mis sous l'acétate d'abiratérone en 2ème ligne, un patient a eu une progression des douleurs osseuses soit (25%) celui-ci était mis l'acétate d'abiratérone en combinaison avec l'Acide zolédronique, tandis que les 3 patients soit (75%) ont répondu, 2 de ces patients soit (50%) étaient mis sous l'acétate d'abiratérone en association avec l'Acide zolédronique et le 4ème patient était traité par l'acétate d'abiratérone en combinaison avec Dénosumab.

La proportion des patients qui ont présenté une amélioration de la symptomatologie douloureuse dans l'étude COU-AA-301 faite sur 1195 patients a été de 44% (144). Ces chiffres rejoignent ceux de notre série.

### **c. Les métastases viscérales**

Dans notre échantillon, nous avons noté que les métastases viscérales étaient stables chez 1 patient soit (50%), par contre un patient soit (50%) a eu une progression.

### **d. Le taux de PSA**

On a noté chez les 3 patients soit (100%) qui ont reçu l'acétate d'abiratérone en combinaison avec l'Acide zolédronique en 2ème ligne une réduction du taux de PSA dans un délai moyen de 7,33 mois, 1 patient soit (33,33%) parmi eux a eu une progression dans un délai de 7 mois. Par contre le patient mis sous l'acétate d'abiratérone en association au Dénosumab a eu une réduction du taux de PSA dans un délai de 8 mois.

Au total, on avait 1 patient soit (25% du nombre total des patients qui ont reçu l'acétate d'abiratérone) qui a eu une progression du taux de PSA, tandis que les autres soit (75% du nombre total des patients qui ont reçu l'acétate d'abiratérone) sont restés stables. Ce résultat est concordant avec celui de l'étude COU-AA-301 où on a trouvé une réduction du taux de PSA chez 29,1% des patients (144).

### **B. Docétaxel**

On a 6 patients qui ont reçu Docétaxel en 2ème ligne après avoir progressé radiologiquement et biologiquement (progression des métastases osseuses et du taux de PSA).

#### **a. Les métastases osseuses**

A l'instauration de Docétaxel chez les 6 patients nous avons noté une stabilisation des métastases osseuses chez 4 patients soit (66,67%), dont 3 patients soit (50%) étaient mis sous Docétaxel en combinaison avec l'Acide zolédronique et 1 patient soit (16,67%) était mis sous Docétaxel en association au Dénosumab. Par contre on a noté une progression des lésions osseuses chez 1 patient soit (16,67%) mis sous Docétaxel en combinaison avec l'Acide zolédronique.

#### **b. Les douleurs osseuses**

Les 6 patients étaient asymptomatiques lors du traitement de 1ère ligne. Une fois mis sous Docétaxel nous avons noté une apparition des douleurs osseuses chez 2 patients soit (33,33%) mis sous Docétaxel associé à l'acide zolédronique, tandis que les autres patients soit (66,67%) ne présentaient aucun signe douloureux, dont 3 patients soit (50%) étaient mis sous Docétaxel associé à l'acide zolédronique et 1 patient soit (16,67%) était traité par Docétaxel en combinaison avec Dénosumab.

#### **c. Evaluation du taux de PSA**

On a noté chez les 5 patients soit (100%) mis sous Docétaxel en combinaison avec l'Acide zolédronique que le PSA nadir de 3 patients soit (60%) a été obtenu après 3 mois de traitement et ce taux a continué de diminuer. Par contre 2 patients (40%) ont progressé rapidement.

Le PSA nadir du patient qui était mis sous Docétaxel en combinaison avec Dénosumab, a été obtenu après 1 mois de traitement et ce taux a continué de diminuer.

### **6. Evaluation des agents ciblant l'os**

Dans les cancers de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses, il est recommandé de prévenir l'apparition de complications osseuses liées aux métastases osseuses par la prescription d'un traitement antirésorptif (acide zolédronique ou dénosumab) pour une durée de 24 mois au minimum, il n'y a pas d'indication à la prescription tant que la maladie est en phase de sensibilité à la castration (145).

Dans notre étude où tous les patients étaient au stade de résistance à la castration, ils ont tous reçu un traitement à base d'Analogue LH-RH en plus d'un traitement de 1ère ligne

associé à au moins un agent ciblant l'os à base d'acide zolédronique Zometa chez 12 patients soit (52.17%) et Dénosumab chez 11 patients soit (47.83%).

### **A. L'Acide zolédronique et son effet sur les événements liés au squelette**

Avant d'initier le traitement, 7/12 patients sous l'Acide zolédronique soit (58.33%) présentaient des métastases diffuses ( $\geq 3$  lésions). Après le traitement, on a noté une progression des métastases osseuses chez 5/12 patients soit (41.67%) après une durée moyenne de 16.2 mois. On a remarqué une diminution de (58.33%) des événements liés au squelette après une durée moyenne de 16.2 mois ce qui concorde avec l'essai randomisé contrôlé contre placebo portant sur l'Acide zolédronique (4 mg en injection IV lente toutes les 4 semaines) qui a démontré son efficacité dans la prévention des complications des métastases osseuses du CPRCm (diminution des « événements osseux ») (146).

### **B. Dénosumab versus Acide zolédronique**

Avant d'initier le traitement, 7/12 patients sous l'Acide zolédronique soit (58.33%) et 7/11 patients sous Dénosumab soit (63.64%) présentaient des métastases diffuses ( $\geq 3$  lésions). Après le traitement, on a noté une progression des métastases osseuses chez 5/12 patients sous l'Acide zolédronique soit (41.67%) après une durée moyenne de 16.2 mois et une progression chez 2/11 patients sous Dénosumab soit (18.18) après une durée moyenne de 12 mois.

Dans le groupe qui a reçu le Dénosumab, le délai pour atteindre le PSA nadir était plus rapide que celui du groupe de l'Acide zolédronique.

On observe que la réponse métastatique chez le groupe ayant reçu le Dénosumab était supérieure à celle de l'Acide zolédronique ce qui concorde avec l'étude de phase III randomisée en double aveugle. Lancette 377 (9768) : 813-822 comparant le dénosumab à l'acide zolédronique, 1901 patients métastatiques osseux résistants à la castration ont reçu soit du dénosumab (120 mg sc toutes les 4 semaines), soit du zolédronate (4 mg en IV, dose adaptée à la fonction rénale, toutes les 4 semaines) (147). Le dénosumab a permis de retarder de façon significative la survenue du premier événement osseux (temps médian de 20,7 mois versus 17,1 mois avec le zolédronate,  $p=0,008$ ). Le dénosumab a également réduit de 18 % la survenue des événements osseux suivants ( $p=0,008$ ).

### **C. Evaluation des effets secondaires principalement l'hypocalcémie et l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM)**

Chez les 12 patients ayant reçu l'Acide zolédronique on a noté que 9/12 patients soit (75%) ont eu une hypocalcémie avec un délai d'apparition moyen de 14 mois. On a noté aussi une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) chez 1/12 patient soit (8.33%) après un délai de 23 mois de traitement.

## CHAPITRE VII – DISCUSSION

---

Alors que chez les 11 patients ayant reçu Dénosumab on a noté que 6/11 patients soit (54.54%) ont eu une hypocalcémie avec un délai d'apparition moyen de 5.2 mois. En ce qui concerne l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ; aucun patient sous Dénosumab n'a présenté cette complication secondaire.

Suite aux études faites sur ces deux molécules, les principaux effets indésirables étaient l'hypocalcémie (12,3 % avec le dénosumab versus 5,4 % avec le zolédronate) elle est liée à l'effet inhibiteur sur les ostéoclastes, et l'ostéonécrose de la mâchoire (2,1 % versus 1,1 % respectivement,  $p=0,09$ )

De là, il est recommandé d'ajouter un apport journalier calcique de 500 mg/j et un complément en vitamine D de 400 UI/j, sauf, bien sûr, en cas d'hypercalcémie. Des cas d'hypocalcémie mortelle ont été rapportés.

Avant l'introduction de ce traitement, un examen dentaire préalable est nécessaire et tous les soins dentaires possibles sont également requis. En cours de traitement, si des soins dentaires (extractions) sont nécessaires, il est préférable d'arrêter le dénosumab et de faire réaliser les soins par des équipes habituées à ce type de situation (148).

**CHAPITRE - VIII**  
**CONCLUSION**

## CONCLUSION

---

Dans le cancer de la prostate, l'os est fréquemment le siège des métastases. 85 à 100 % des patients qui meurent d'un CaP ont des métastases osseuses. Elles sont à l'origine d'une grande morbidité : douleur, fractures pathologiques, compression médullaires plus rarement, hypercalcémie. Il existe une relation directe entre l'extension des métastases osseuses et la survie des patients.

Au stade métastatique, ce cancer passe par deux phases, la première sensible à la castration puis devient résistant à la castration.

Ce dernier groupe doit bénéficier de chimiothérapie ou d'hormonothérapie de deuxième génération, en plus des agents ciblant l'os, le choix de différentes molécules dépend de plusieurs paramètres cliniques et radiologiques.

La prise en charge du CPRCm est donc en constante évolution et les multiples options qu'elle peut offrir aujourd'hui et dans l'avenir donnent autant de chances aux patients pour améliorer la survie et/ou de la qualité de vie.

# **ANNEXES**

## Fiche d'exploitation

### I- Identité :

Nom : Prénom :  
Âge :  
Poids : taille :  
IMC :  
Origine :  
Profession :

### II- Antécédents :

Personnel :  
Médicaux : oui / non  
HTA : oui / non  
Dyslipidémie : oui / non  
DID : oui / non  
DNID : oui / non  
Chirurgicaux : oui / non Type :  
Tabac : oui / non

Familiaux :  
ATCD néoplasiques : oui / non

### III- Tumeur primitive :

Date de Dc de la tumeur primitive :  
Moyens de Dc :  
-PSA : Date de PSA :  
-Date de la Biopsie :  
-Date de l'IRM prostatique :  
-Stade au moment de Dc : localisé / métastatique (os)  
-Médecin traitant :

### IV- Métastases osseuses :

-Circonstances de découverte:

- Fortuite
- Douleurs osseuses
- Fractures pathologiques
- Compression médullaire
- Tuméfactions osseuses (Élévation des marqueurs tumoraux)
- Elévation de la PSA
- Elévation de phosphatase alcaline
- Hypercalcémie
- IRM

## ANNEXES

---

- TDM
- Scintigraphie osseuse
- Scanner – TAP

\* Intervalle entre Dc et l'orientation :

### V- Traitement :

1. Traitement orthopédique de la métastase osseuse : Oui / Non
2. Traitement chirurgical de la métastase osseuse : Oui / Non
3. Radiothérapie sur la métastase osseuse : Oui / Non
  - Décompressive
  - antalgique
  - hémostatique
4. Traitement médicale de la métastase osseuse :

### A- TRT hormonosensible du Kc de la prostate métastatique :

#### a- Avant le TRT :

Clinique	Biologique	Radiologique			
-Douleurs osseuses	FNS <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Date</td> <td>Valeur</td> </tr> </table>		Date	Valeur	IRM  Scintigraphie osseuse  Scanner – TAP
	Date	Valeur			
-Fractures pathologiques	Hb <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	PNN <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
-Compression médullaire	Plq <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	PSA <table border="1"> <tr> <td>Date</td> <td>Valeur</td> </tr> </table>	Date	Valeur		
Date	Valeur				
-Hématurie	 <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
-autres	 <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	PAL <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	Calcémie <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	Testostéronémie <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				

## ANNEXES

---

### b- Après le TRT :

BAS =

BAC =

Zytiga =

Date de début de TRT:

Clinique	Radiologique
-Douleurs osseuses -Fractures pathologiques -Compression médullaire -Hématurie -autres	IRM  Scintigraphie osseuse  Scanner – TAP

### Calcémie :

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

### PSA :

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

### PAL :

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

## ANNEXES

---

### Testostéronémie :

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

Durée de TRT :

#### Evolution :

- Rémission :
- Réponse partielle :
- Stabilité :
- Progression :
- Rechute :
- Décès :

Date de progression :

Date de rechute :

Date de décès:

## ANNEXES

---

### B. TRT du kc de la prostate métastatique résistant à la castration:

#### a- Avant le TRT :

Clinique	Biologique	Radiologique			
-Douleurs osseuses	FNS <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Date</td> <td>Valeur</td> </tr> </table>		Date	Valeur	IRM  Scintigraphie osseuse  Scanner – TAP
	Date	Valeur			
-Fractures pathologiques	Hb <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
-Compression médullaire	PNN <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	Plq <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	PSA <table border="1"> <tr> <td>Date</td> <td>Valeur</td> </tr> </table>	Date	Valeur		
Date	Valeur				
-Hématurie					
-autres	PAL <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	Calcémie <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				
	Testostéronémie <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>				

#### b- Après le TRT :

##### 1- Traitement de première ligne

- Acétate d'Abiratérone (Zytiga) + Bisphosphonate
- Acétate d'Abiratérone (Zytiga) + Dénosumab
- Docétaxel (Taxotère) + Bisphosphonate
- Docétaxel (Taxotère) + Dénosumab

## ANNEXES

---

Date de début de TRT:

Clinique	Radiologique
-Douleurs osseuses -Fractures pathologiques -Compression médullaire -Hématurie -autres	IRM  Scintigraphie osseuse  Scanner – TAP

**Calcémie :**

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

**PSA :**

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

**PAL :**

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

**Testostéronémie :**

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur



## ANNEXES

---

**PSA :**

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

**PAL :**

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

**Testostéronémie :**

Date	Valeur	Date	Valeur	Date	Valeur

Durée de TRT :

**Evolution :**

- Rémission :
- Réponse partielle :
- Stabilité :
- Progression :
- Rechute :
- Décès :

Date de progression :

Date de rechute :

Date de décès :

## **ANNEXES**

---

### **Effets secondaires :**

#### **BISPHOSPHONATE**

- Gastro –intestinaux
- Ulcère oesophagien , sténose (pour les formulations orales)
- Constipation, douleurs abdominales, flatulences
  - Musculo –squelettique
- Douleurs ostéoarticulaires et musculaires
- Ostéonécrose de la mâchoire
  - Neurologique
- Céphalées
- Augmentation du risque de cellulite
  - Métaboliques
- Hypocalcémie
  - Immunitaire
- Hypersensibilité : urticaire , angioœdème
- Syndrome pseudo grippal

#### **DENOSUMAB**

- Douleurs musculaires
- Des infections de la vessie
- Hypercholestérolémie
- Affection de la peau incluant des démangeaisons
- Des rougeurs et/ou de la sécheresse
- Augmentation du risque de cellulite
- Des fractures atypiques

**RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000;31(5):578-83.
2. Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, Ho K, Stricker P, Corcoran NM, et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU international.* 2015;115 Suppl 5:3-13.
3. Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2003;9(7):2394-9.
4. Boussios S, Cooke D, Hayward C, Kanellos FS, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA, et al. Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer research.* 2018;38(9):4987-97.
5. Kierszenbaum AL. *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique: De Boeck Supérieur;* 2006.
6. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007;130(3):456-69.
7. Stevens A, Lowe J. *Histologie humaine: De Boeck Université;* 1997.
8. Gartner L, Hiatt J. *Atlas en couleur d'histologie-3e édition.* 2012.
9. Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T, et al. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1990;87(18):7260-4.
10. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93(2):165-76.
11. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science (New York, NY).* 2000;289(5484):1504-8.
12. Saltel F, Chabadel A, Bonnelye E, Jurdic P. Actin cytoskeletal organisation in osteoclasts: a model to decipher transmigration and matrix degradation. *Eur J Cell Biol.* 2008;87(8-9):459-68.
13. Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *médecine/sciences.* 2001;17(12):1260-9.
14. Matsuo K. Cross-talk among bone cells. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2009;18(4):292-7.
15. Marie P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *Med Sci (Paris).* 2001;17(12):1252-9.
16. Marie P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *médecine/sciences.* 2001;17(12):1252-9.
17. Inoue K, Mikuni-Takagaki Y, Oikawa K, Itoh T, Inada M, Noguchi T, et al. A crucial role for matrix metalloproteinase 2 in osteocytic canalicular formation and bone metabolism. *The Journal of biological chemistry.* 2006;281(44):33814-24.
18. Toyosawa S, Shintani S, Fujiwara T, Ooshima T, Sato A, Ijuhin N, et al. Dentin matrix protein 1 is predominantly expressed in chicken and rat osteocytes but not in osteoblasts. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2001;16(11):2017-26.
19. Noble BS. The osteocyte lineage. *Archives of biochemistry and biophysics.* 2008;473(2):106-11.
20. Nakamura H. Morphology, Function, and Differentiation of Bone Cells. *Journal of Hard Tissue Biology.* 2007;16(1):15-22.
21. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2001;16(9):1575-82.
22. Malaval L, Wade-Guéye NM, Boudiffa M, Fei J, Zirngibl R, Chen F, et al. Bone sialoprotein plays a functional role in bone formation and osteoclastogenesis. *The Journal of experimental medicine.* 2008;205(5):1145-53.

23. Hansma PK, Fantner GE, Kindt JH, Thurner PJ, Schitter G, Turner PJ, et al. Sacrificial bonds in the interfibrillar matrix of bone. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2005;5(4):313-5.
24. Murphy-Ullrich JE. The de-adhesive activity of matricellular proteins: is intermediate cell adhesion an adaptive state? *J Clin Invest*. 2001;107(7):785-90.
25. Marie PJ. Transcription factors controlling osteoblastogenesis. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2008;473(2):98-105.
26. Glimcher MJ. The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. *Instructional course lectures*. 1987;36:49-69.
27. Sottile J, Hocking DC. Fibronectin polymerization regulates the composition and stability of extracellular matrix fibrils and cell-matrix adhesions. *Molecular biology of the cell*. 2002;13(10):3546-59.
28. Glimcher M. Bone: Nature of the Calcium Phosphate Crystals and Cellular, Structural, and Physical Chemical Mechanisms in Their Formation. *Reviews in Mineralogy & Geochemistry - REV MINERAL GEOCHEM*. 2006;64:223-82.
29. Boskey AL. Mineral-matrix interactions in bone and cartilage. *Clinical orthopaedics and related research*. 1992(281):244-74.
30. Rüfenacht HS, Fleisch H. Measurement of inhibitors of calcium phosphate precipitation in plasma ultrafiltrate. *Am J Physiol*. 1984;246(5 Pt 2):F648-55.
31. Anderson HC. Molecular biology of matrix vesicles. *Clinical orthopaedics and related research*. 1995(314):266-80.
32. Moss ML, Greenberg SN. Functional cranial analysis of the human maxillary bone: I, Basal bone. *The Angle orthodontist*. 1967;37(3):151-64.
33. Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Current rheumatology reports*. 2003;5(3):222-6.
34. Addison WN, Azari F, Sørensen ES, Kaartinen MT, McKee MD. Pyrophosphate inhibits mineralization of osteoblast cultures by binding to mineral, up-regulating osteopontin, and inhibiting alkaline phosphatase activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(21):15872-83.
35. Houston B, Paton IR, Burt DW, Farquharson C. Chromosomal localization of the chicken and mammalian orthologues of the orphan phosphatase PHOSPHO1 gene. *Anim Genet*. 2002;33(6):451-4.
36. Huesa C, Yadav MC, Finnilä MA, Goodyear SR, Robins SP, Tanner KE, et al. PHOSPHO1 is essential for mechanically competent mineralization and the avoidance of spontaneous fractures. *Bone*. 2011;48(5):1066-74.
37. Devulder A. Micromechanical approach of the cortical bone remodeling  
Approche micromécanique du remodelage osseux: Ecole Centrale Paris; 2009.
38. The bone remodeling process. Available from: [https://fr.123rf.com/photo\\_47719979\\_le-processus-de-remodelage-osseux-comprend-les-%C3%A9ta-pes-suivantes-la-r%C3%A9sorption-inversion-la-formation-la-.html](https://fr.123rf.com/photo_47719979_le-processus-de-remodelage-osseux-comprend-les-%C3%A9ta-pes-suivantes-la-r%C3%A9sorption-inversion-la-formation-la-.html).
39. Roberts SJ, Owen HC, Farquharson C. Identification of a novel splice variant of the haloacid dehalogenase: PHOSPHO1. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;371(4):872-6.
40. Lyons JS. *Molecular Mechanisms of Osteocyte Mechanotransduction*. 2017.
41. Ferrari S. Remodelage osseux: nouvelles. *Rev Med Suisse*. 2009;5:1325-8.
42. Toppets V, Pastoret V, De Behr V, Antoine N, Dessy C, Gabriel A. Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux. *Ann Med Vet*. 2004;148:1-13.
43. Bolon B, Shalhoub V, Kostenuik PJ, Campagnuolo G, Morony S, Boyle WJ, et al. Osteoprotegerin, an endogenous antiosteoclast factor for protecting bone in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(12):3121-35.
44. Reginster J-Y, Devogelaer J, Kaufman J, Appelboom T, Vanhaelst L. L'ostéoporose d'involution chez la femme. *Revue Médicale de Liège*. 1999;54(4):335-40.

45. Christakos S. Vitamin D gene regulation. *Principles of bone biology*: Elsevier; 2002. p. 573-86.
46. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, Welldon KJ, Vincent C, Zannettino AC, et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3. *Bone*. 2007;40(6):1517-28.
47. Zhao G, Monier-Faugere M-C, Langub MC, Geng Z, Nakayama T, Pike JW, et al. Targeted overexpression of insulin-like growth factor I to osteoblasts of transgenic mice: increased trabecular bone volume without increased osteoblast proliferation. *Endocrinology*. 2000;141(7):2674-82.
48. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2000;21(2):115-37.
49. Vernejoul M-Cd, Marie P. *Cellules osseuses et remodelage osseux*. 1993.
50. Karine Briot a CR, Thierry Thomas b, Hubert Blainc, Daniel Buchond,, Roland Chapurlat e FoDf, JMF, Jean Bernard Gauvainh,, Pascal Guggenbuhl i j, k, Eric Legrandl, AML-Dm, Eric Lespessailles n,, Florence Tremollieres o GWp, Bernard Cortet q. *Actualisation 2018 des recommandations franc, aises du traitement de*, 2018. lop-m.
51. Hintze G GD. [Osteoporosis]. *Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten*. 2016 ;39(6):228-34.
52. structure d'os, normale et avec l'ostéoporose. Available from: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2504170-osteoporose-definition-symptomes-traitements/>.
53. CF C. Ostéoporose. 2010-2011:dEeR-UMVF-. Item 56
54. Direction évaluation des actes et produits de santé - François MEYER d, Service évaluation des actes professionnels - Sun Hae LEE-ROBIN cds, Synthèse sur la prise en charge diagnostique et perspectives hdd, globale pec, Denis Jean DAVID aacds, Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service, Soutien logistique : Mireille EKLO a, et al. *Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose juillet 2006*.
55. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science (New York, NY)*. 2011;331(6024):1559-64.
56. Sosa MS, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nature reviews Cancer*. 2014;14(9):611-22.
57. Paget S. THE DISTRIBUTION OF SECONDARY GROWTHS IN CANCER OF THE BREAST. *The Lancet*. 1889;133(3421):571-3.
58. Clézardin P. [Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling]. *Bulletin du cancer*. 2013;100(11):1083-91.
59. Clézardin P. *Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides*. *Revue du rhumatisme monographies*. 2017;84(2):107-14.
60. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(7):540-50.
61. Hiraga T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment. *Journal of oral biosciences*. 2019;61(2):95-8.
62. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012;11(5):401-19.
63. Oskarsson T, Batlle E, Massagué J. Metastatic Stem Cells: Sources, Niches, and Vital Pathways. *Cell Stem Cell*. 2014;14(3):306-21.
64. Barker HE, Cox TR, Erler JT. The rationale for targeting the LOX family in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(8):540-52.
65. Reynaud C, Ferreras L, Di Mauro P, Kan C, Croset M, Bonnelye E, et al. Lysyl oxidase is a strong determinant of tumor cell colonization in bone. *Cancer research*. 2017;77(2):268-78.
66. Tsukasaki M, Hamada K, Okamoto K, Nagashima K, Terashima A, Komatsu N, et al. LOX Fails to Substitute for RANKL in Osteoclastogenesis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32(3):434-9.

67. Weilbaeher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(6):411-25.
68. Clézardin P. Therapeutic targets for bone metastases in breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2011;13(2):207.
69. Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie*. 2015;17(3):69-74.
70. Boucharaba A, Serre CM, Grès S, Saulnier-Blache JS, Bordet JC, Guglielmi J, et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1714-25.
71. Croucher PI, McDonald MM, Martin TJ. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16(6):373-86.
72. Logothetis CJ, Lin S-H. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(1):21-8.
73. Virk MS, Lieberman JR. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9(1):S5.
74. P. C. Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie*. mars 2015.
75. Cvitkovic F, Mouret-Fourme E. [Epidemiology and clinical features of bone metastases]. *Bulletin du cancer*. 2013;100(11):1073-81.
76. PJ-P. V. Tumeurs osseuses secondaires. *Corpus Médical– Faculté de Médecine de Grenoble*. 2003.
77. A. SdlMnAIdlÉAWSA-V. Critères pour la palliation des métastases osseuses –Applications cliniques. 2008.
78. Boustany R, Zerbib M. Anaemia and prostatic cancer. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*. 2005;15(4):604-10.
79. Mehdi SR, Bhatt ML. Metastasis of solid tumors in bone marrow: a study from northern India. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2011;27(2):93-5.
80. Betsch DM, Gray S, Zed SE. A case of metastatic prostate cancer and immune thrombocytopenia. *Curr Oncol*. 2017;24(5):e434-e6.
81. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. *Members of the Musculoskeletal Tumor Society. The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1996;78(5):656-63.
82. DA. E. REFERENTIEL DOULEURS et METASTASES OSSEUSES. Référentiel 2005.Actualisé en mai 2007. Mise à jour 11/2008.
83. N. Mottet (Chair) PCV-c RCNvdB, E. Briers (Patient Representative), M. De Santis, S. Fanti, S. Gillissen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots.D.Tilki, T. Wiegel Guidelines Associates: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, D.E. Oprea-Lager, P-P.M. Willemse. *EAU - EANM -ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on prostate cancer European Association of Urology*. 2020. 2020.
84. Mado K, Ishii Y, Mazaki T, Ushio M, Masuda H, Takayama T. A case of bone metastasis of colon cancer that markedly responded to S-1/CPT-11 combination chemotherapy and became curable by resection. *World Journal of Surgical Oncology*. 2006;4(1):1-4.
85. Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. *Cancer Control*. 2012;19(2):102-12.
86. Fatima N, Zaman MU, Saleem S, Hameed N, Bano J. Discordant interpretation of serial bone mineral density measurements by dual-energy X-ray absorptiometry using vendor's and institutional least significant changes: Serious impact on decision-making. *World J Nucl Med*. 2018;17(4):236-40.
87. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(3):283-8.

88. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer*. 2004;100(5):892-9.
89. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8837):72-5.
90. Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998;13(12):1915-23.
91. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *The Journal of urology*. 1991;145(2):313-8.
92. Fohr B, Dunstan CR, Seibel MJ. Clinical review 165: Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5059-75.
93. Fontana A, Delmas PD. Markers of bone turnover in bone metastases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;88(S12):2952-60.
94. pratiques Adrd, santé. dlepdSEhadl. Détection précoce du cancer de la prostate. 2013.
95. Les traitements du cancer de la prostate. collection Guides patients Cancer info, INCa., NOVEMBRE 2010.
96. Urologues CFd. Item 307 (Item 156) – Cancer de la prostate. © UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone. 2014.
97. (CoPath) CFdP. Item 307 (ex item 156) – Tumeurs de la prostate. 2013.
98. Bosset P-O, de La Taille A, ROUPRET M. Item 307 (Item 156)–Cancer de la prostate. Enseignement d'Urologie Polycopié Collège Français des Urologues UMVF. 2014:86-104.
99. Hospitalière.. MdISdIPedIR. Manuel de Prise en Charge Du Cancer de la Prostate. 2016.
100. Cosset J-M, Cussenot O, Haab F. Le cancer de la prostate: Prise en charge de la maladie et de ses séquelles: John Libbey Eurotext; 2008.
101. C. Ze Ondoa BFa ASa, Y. Diallo b, Y. Sowa, A. Diedhiouc, B. Diaoa, P.A. Fall a, A.K. Ndoye a, M. Baa, B.A. Diagne a. . L'adénocarcinome géant de la prostate, une présentation clinique inhabituelle. Pan African Urological Surgeons' Association African Journal of Urology. . 2015.
102. Berthélémy S. Le cancer de la prostate. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(556):41-5.
103. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate — Actualisation 2018—2020 :cancer de la prostate. 2018.
104. Djavan B. Biopsie prostatique : techniques et indications. EMC - Techniques chirurgicales - Urologie 2010 : 1-16 [Article 41–265]. © 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. *Urologie* 2010.
105. Le cancer de la prostate. Ligue suisse contre le cancer. 2018.
106. La curiethérapie prostatique. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Curietherapie/Quel-derolement>.
107. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(S8):1546-56.
108. Clarke NW, McClure J, George NJ. The effects of orchidectomy on skeletal metabolism in metastatic prostate cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1993;27(4):475-83.
109. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of the “androgen deprivation syndrome” in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Archives of internal medicine*. 2006;166(4):465-71.
110. Maillefert J, Sibia J, Michel F, Saussine C, Javier R, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *The Journal of urology*. 1999;161(4):1219-22.

111. Major PP, Lipton A, Berenson J, Hortobagyi G. Oral bisphosphonates: a review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer*. 2000;88(1):6-14.
112. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006;175(1):136-9.
113. Ellis WJ, Pfitzenmaier J, Colli J, Arfman E, Lange PH, Vessella RL. Detection and isolation of prostate cancer cells from peripheral blood and bone marrow. *Urology*. 2003;61(2):277-81.
114. Melchior SW, Corey E, Ellis WJ, Ross AA, Layton TJ, Oswin MM, et al. Early tumor cell dissemination in patients with clinically localized carcinoma of the prostate. *Clinical Cancer Research*. 1997;3(2):249-56.
115. Edlund M, Sung SY, Chung LW. Modulation of prostate cancer growth in bone microenvironments. *Journal of cellular biochemistry*. 2004;91(4):686-705.
116. Crawford ED. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 7(Suppl 7):S3-S11.
117. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6):1021-4.
118. Ferrand FR, Pavic M. Traitements ciblant la voie du récepteur aux androgènes dans le cancer de la prostate. *La Revue de Médecine Interne*. 2014;35(10):670-5.
119. Schéma fonctionnel du contrôle du fonctionnement du testicule. Available from: <https://slideplayer.fr/slide/14391547/>.
120. J.-M. Hannoun-Levi \* AG, J. Thariat. Prostate specific antigen: Utilization modalities and interpretation. 2008.
121. Dégarélix (FIRMAGON). Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. 2009.
122. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *The Journal of urology*. 1999;162(2):293-306.
123. Lainé P. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration. 2015.
124. Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian J Urol*. 2020;7(3):191-202.
125. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama*. 2005;293(17):2095-101.
126. Lheureux S, Joly F. Cabazitaxel après docétaxel, une nouvelle option dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. *Bulletin du cancer*. 2012;99(9):875-80.
127. Direction évaluation des actes et produits de santé - François MEYER d Sédap-SHL-Rc, Synthèse sur la prise en charge diagnostique et perspectives hdd, globale pec, Denis Jean DAVID aacds, Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service, Soutien logistique : Mireille EKLO a, et al. Prévention,. diagnostic et traitement de l'ostéoporose juillet 2006.
128. Lainé P. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration: Université de Lorraine; 2015.
129. Mansi L, Thiery-Vuillemin A, Kalbacher E, Nguyen T, Maurina T, Nallet J, et al. L'immunothérapie : une nouvelle approche dans la prise en charge du cancer de prostate résistant à la castration. *Bulletin du cancer*. 2012;99(1, Supplement):S57-S65.
130. Albiges L LY, Gross-Goupil M, Rouge TdLM, Blesius A, Escudier B, et al. Nouvelles thérapeutiques du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. *Bulletin du cancer*. 2010;97(1):149-59.
131. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab: épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bulletin du cancer*. 2015;102(12):1010-9.

132. 28(2):106-7. JPP. Atrogénie médicamenteuse dans l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). . mai 2015;
133. Bonetto R, Tallet A, Mélot A, Calderon B, Barlesi F. [The management of bone metastasis]. *Bulletin du cancer*. 2017;104(6):585-92.
134. Tardoski S. Traitement des métastases osseuses par association d'un bisphosphonate avec des ultrasons de faible intensité: Université Claude Bernard-Lyon I; 2015.
135. Santiago FR, García MdMC, Montes JLM, García MR, Fernández JMT. Treatment of bone tumours by radiofrequency thermal ablation. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2009;2(1):43-50.
136. Käkönen SM, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(S3):834-9.
137. Bellahcene A, Bachelier R, Detry C, Lidereau R, Clezardin P, Castronovo V. Transcriptome analysis reveals an osteoblast-like phenotype for human osteotropic breast cancer cells. *Breast cancer research and treatment*. 2007;101(2):135-48.
138. Laredo J-D, Chiras J. Radiologie interventionnelle dans les métastases osseuses. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2018;202(3-4):737-53.
139. Pignot G. CANCER DE PROSTATE RÉSISTANT À LA CASTRATION : QUELLE PRISE EN CHARGE EN 2014 ?
140. G. Ploussard J-NC. CANCER DE LA PROSTATE RÉSISTANT À LA CASTRATION. 2019.
141. Gueye SM Z-JC, Friebel T, Spangler E, Jalloh M, MacBride S, et al. . Clinical characteristics of prostate cancer in African Americans, American whites, and Senegalese men. *Urology*. . 2003;61(5):987-92.
142. Miller K CJ, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. . The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *European urology*. 2018;74(1):17-23.
143. Horgan AM SB, Pond GR, Alibhai SM, Amir E, De Wit R, et al. . Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *Journal of geriatric oncology*. . 2014;5(2):119-26.
144. Shivji A AR, North S, Sawyer M, Ghosh S, Chambers C. . Real world evidence: Abiraterone use post-docetaxel in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. . 2019;25(6):1293-300.
145. James ND SM, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10024):1163-77.
146. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. . Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al 2002;94(19):1458-68.
147. Fizazi K CM, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377(9768): 813-822. *Lancet (London, England)*. 2011;377:813-22.
148. AF. GM. Place du dénosumab dans la prise en charge du cancer de la prostate. *Correspondances en Onco-Urologie - Vol VI*. . 2015.

النسيج العظمي هو الموقع الأكثر تضرراً في المرض النقيلي وهو أيضاً الموقع النقيلي المفضل لأورام البروستاتا. يؤثر حدوث النقائل العظمية على التشخيص الحيوي للمريض ونوعية الحياة ، وهو مسؤول عن المراضة الكبيرة (الأم العظام ، والكسور المرضية ، وانضغاط الحبل الشوكي وغيرها). يعتمد علاج سرطان البروستاتا النقيلي على العلاج الهرموني المرتبط بالعلاج الكيميائي أو العلاج الهرموني من الجيل الثاني اعتماداً على الحساسية تجاه هذا الأخير وحجم النقيلي. العلاج باستخدام Docetaxel و Abiraterone Acetate هما استراتيجيتان علاجيتان أظهرتا فائدة من حيث البقاء على قيد الحياة بشكل عام ، بالإضافة إلى العلاج الهرموني من الجيل الأول في سرطان البروستاتا النقيلي. في مرحلة مقاومة الإخفاء ، يقلل Zoledronic Acid من مخاطر حدوث حوادث العظام (الكسر ، والضغط ، وانضغاط الحبل الشوكي) ، ويقلل الألم وتعسن نوعية الحياة ، تماماً مثلما يفعل Denosumab ، والذي أظهر فائدة من حيث البقاء على قيد الحياة بدون ورم خبيث. Denosumab هو عامل جديد لحماية العظام معتمد للوقاية من الأحداث المتعلقة بالهيكلة العظمي وإدارتها. أظهرت الدراسات أن Denosumab قد حسن الفعالية وأظهر معدلاً مشابهاً للأعراض الجانبية مثل Zoledronic Acid ، الذي كان العامل الأساسي الواقف للعظام.

## Résumé

Le tissu osseux est le site le plus souvent atteint en cas de maladies métastatiques, il est aussi le site métastatique préférentiel de néoplasies prostatiques. La survenue des métastases osseuses grève le pronostic vital et la qualité de vie du malade, elles sont responsables d'une morbidité importante (douleur osseuse, fracture pathologique, compression médullaire et d'autres).

Le traitement du cancer prostatique au stade métastatique repose sur l'hormonothérapie associée à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie de 2ème génération en fonction de la sensibilité à cette dernière et le volume métastatique.

Le traitement par Docétaxel et l'Acétate d'Abiratérone sont deux stratégies thérapeutiques ayant montré un bénéfice en survie globale, en association avec l'hormonothérapie de 1ère génération dans le cancer de la prostate métastatique.

Au stade de résistance à la castration, l'acide zolédronique permet de réduire le risque d'événement osseux (fracture, tassement, compression médullaire), d'atténuer la douleur et d'améliorer la qualité de vie, ainsi que le dénosumab, qui a montré un bénéfice sur la survie sans métastases osseuses.

Le Dénosumab est un nouvel agent protecteur des os, approuvé pour la prévention et la gestion des événements liés au squelette. Des études ont démontré que le dénosumab a une meilleure efficacité et un taux d'effets indésirables similaire à celui de l'acide zolédronique, qui était l'agent de protection osseuse standard.

## Abstract

Bone tissue is the most frequently affected site in metastatic disease and is also the preferred metastatic site of prostate neoplasia. The occurrence of bone metastases affects the patient's vital prognosis and quality of life, and is responsible for significant morbidity (bone pain, pathological fracture, spinal cord compression and others).

The treatment of metastatic prostate cancer is based on hormone therapy associated with chemotherapy or 2nd generation hormone therapy depending on the sensitivity to the latter and the metastatic volume.

Treatment with Docetaxel and Abiraterone Acetate are two therapeutic strategies that have shown a benefit in terms of overall survival, in combination with first-generation hormone therapy in metastatic prostate cancer.

In the castration-resistant stage, Zoledronic Acid reduces the risk of bone events (fracture, compression, spinal cord compression), reduces pain and improves quality of life, as does Denosumab, which has shown a benefit in terms of bone metastasis-free survival.

Denosumab is a novel bone-protective agent approved for the prevention and management of skeletal-related events. Studies have shown that Denosumab has improved efficacy and a similar rate of adverse events as Zoledronic Acid, which was the standard bone-protective agent.