

LES INHIBITEURS DE PARP (POLY-ADP-RIBOSE POLYMÉRASE) :

DES NOUVEAUX VENUS DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE LA PROSTATE

PETIT E (1), JERUSALEM G (1), DENIS C (1), WICK M (1), FRÈRES P (1), GENNIGENS C (1), SAUTOIS B (1)

RÉSUMÉ : Cette revue a pour but de décrire le rôle des inhibiteurs de poly-ADP-ribose polymérase (PARPi) dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC), une forme agressive et mortelle de ce cancer. L'arrivée des PARPi a permis d'en améliorer le pronostic, plus particulièrement chez les patients porteurs d'au moins une mutation somatique ou germinale des gènes de réparation des dommages de l'ADN tels que BRCA1/2. Plusieurs études récentes ont montré que les PARPi, seuls ou en association avec l'abiratéron ou l'enzalutamide, améliorent la survie sans progression ainsi que la survie globale des patients avec un mCRPC. Il reste encore à déterminer si les trois PARPi étudiés en phase 3 sont équivalents sur le plan thérapeutique, et si les traitements combinés doivent être recommandés pour tous les patients mCRPC en première ligne ou réservés aux porteurs de mutations, particulièrement BRCA1/2.

MOTS-CLÉS : *Inhibiteurs PARP - Cancer prostate - Mutation*

PARP INHIBITORS (POLY-ADP-RIBOSE POLYMERASE) : NEWCOMERS IN THE MANAGEMENT OF PROSTATE CANCERS

SUMMARY : This review aims to describe the role of poly-ADP-ribose polymerase inhibitors (PARPi) in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), an aggressive and lethal form of the disease. The introduction of PARPi has led to improved prognosis, particularly in patients with at least one somatic or germline mutation in DNA damage repair genes such as BRCA1 or BRCA2. Several recent studies have shown that PARPi, used alone or in combination with abiraterone or enzalutamide, improve progression-free survival and overall survival in patients with mCRPC. However, whether the three PARPi evaluated in phase 3 trials are therapeutically equivalent, and whether combination therapies should be recommended as first-line treatment for all mCRPC patients or reserved for those carrying mutations, particularly BRCA1/2, remain to be determined.

KEYWORDS : *PARP inhibitors - Prostate cancer - Mutation*

INTRODUCTION

La privation androgénique est un traitement initial efficace du cancer de la prostate métastatique. Cependant, la résistance à la castration survient invariablement tôt ou tard via les mécanismes qui permettent de restaurer l'activité des récepteurs aux androgènes. Le traitement des cancers de la prostate métastatiques résistant à la castration (mCRPC) est un véritable challenge. En effet, il s'agit de la forme létale de la maladie dont la survie globale médiane est de l'ordre de 3 ans. Toutefois, l'arrivée des inhibiteurs de poly-ADP-ribose polymérase (PARPi) a permis d'en améliorer significativement la prise en charge, particulièrement celle des patients porteurs de certaines mutations des gènes réparateurs de l'ADN. Cette revue a pour objectif de présenter l'état actuel des connaissances sur la place des PARPi dans la prise en charge des cancers de la prostate métastatiques résistant à la castration, une forme agressive et mortelle de ce cancer.

RECOMMANDATION ACTUELLE DE L'ESMO («EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY») POUR LA PRISE EN CHARGE DU MCRPC

Selon l'ESMO («European Society for Medical Oncology»), le traitement de première ligne des patients porteurs d'un mCRPC, asymptomatiques à moyennement symptomatiques et naïfs de chimiothérapie, consiste en l'instauration d'une hormonothérapie de nouvelle génération telle que l'abiratéron-prednisone ou l'enzalutamide. Le docétaxel constitue une alternative en cas de contre-indication aux hormonothérapies.

Le traitement de seconde ligne dépend des agents employés en première ligne. Après le docétaxel, les options incluent : le cabazitaxel, l'abiratéron et l'enzalutamide si ces derniers n'ont pas été employés auparavant. De surcroît, chez les hommes avec une prédominance métastatique osseuse, sans métastase viscérale, le Radium-223 (Xofigo®) doit être considéré. En troisième ligne, chez les hommes qui ont reçu une chimiothérapie par taxane et une hormonothérapie de nouvelle génération, le lutétium-117-PSMA-617 constitue une option si les métastases expriment le PSMA. Enfin, en présence d'altérations des gènes impliqués

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

dans la réparation des dommages de l'ADN (environ 20 à 30 % des patients mCRPC), les PARPi, seuls ou associés à l'abiratérone ou à l'enzalutamide sont des traitements validés.

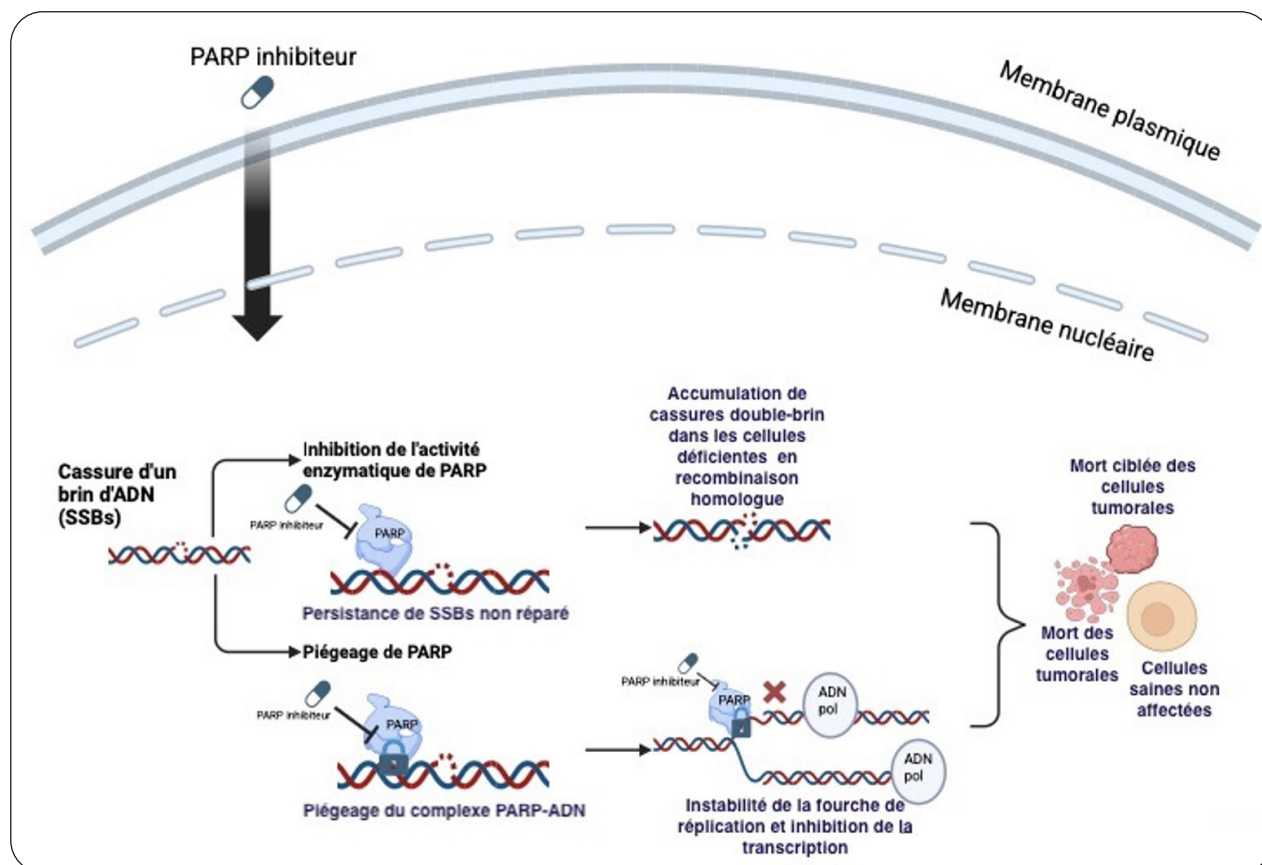
MÉCANISME D'ACTION DES PARPi

Lors de l'apparition de dommages au niveau de l'ADN, l'enzyme PARP1 (Poly (ADP-ribose) polymérase 1) est activée et participe à la réparation des cassures monocaténaire de l'ADN (SSB = «Single Strand Breaks»). Elle favorise l'assemblage des protéines constituant l'appareil de réparation. PARP est également impliqué dans la réparation des cassures double brin. Il agit également comme un modulateur de la réplication et de la transcription des récepteurs aux androgènes (RA) et des mécanismes liés à la réparation de l'ADN. L'expression de PARP1 et PARP2 est plus élevée dans les cellules tumorales de la prostate que dans les tissus bénins. Lorsque PARP1 est inhibé, il est piégé sur les sites SSB sans pouvoir les réparer, ce

qui conduit à la formation de cassures double-brins non réparées, notamment lors de la réplication de l'ADN. De plus, les RA subissent une régulation négative. L'utilisation de PARPi va ainsi sensibiliser les cellules néoplasiques prostatiques à la privation d'androgène, mais aussi aux agressions génotoxiques. La réparation des altérations de l'ADN dans les cellules tumorales sera donc inhibée. Ce mécanisme va entraîner la mort de ces dernières chez les hommes avec un déficit de recombinaison homologue, particulièrement en cas de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Les gènes BRCA sont les gènes les plus significatifs sur le plan clinique en tant que facteurs de prédisposition aux tumeurs dans le cancer de la prostate. Le mécanisme d'action des PARPi est représenté schématiquement dans la **Figure 1**.

Les directives du NCCN («National Comprehensive Cancer Network») suggèrent de réaliser un test germlinal pour les patients présentant un cancer de la prostate à haut ou très haut risque, indépendamment du stade tumoral. Ce test est également conseillé pour certaines

Figure 1. Mécanisme d'action des PARPi



Created in BioRender.com.

Tableau I. Données des études PROfound, TRITON2 et TRITON3 concernant la prise en charge des mCRPC par PARPi en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne

Études	Populations cibles	Statut mutationnel	Traitements	Résultats (SSP ou taux de réponse radiologique et du PSA)
PROfound	mCRPC après au moins une première ligne de traitement par ARPI	HRRm : - BRCA1/2 - ATM - Autres mutations HRR	Olaparib vs ARPI (abiratérone ou enzalutamide)	SSP Population globale : 5,8 mois vs 3,5 mois SSP BRCA1/2 et ATM muté : 7,4 mois vs 3,6 mois
TRITON2	mCRPC après au moins une première ligne de traitement par ARPI	HRRm	Rucaparib	Chez les patients BRCA 1/2 : Taux de réponse radiologique : 43,9 % Taux de réponse du PSA : 52,0 %
TRITON3	mCRPC après au moins une première ligne de traitement par ARPI	HRRm : - BRCA1/2 - ATM	Rucaparib vs docétaxel ou ARPI (abiratérone ou enzalutamide)	SSP BRCA1/2 muté : 11,2 mois vs 6,4 mois SSP ATM muté : 8,1 mois vs 6,8 mois

ARPI : androgènes de nouvelle génération. HRRm : réparation par recombinaison homologue avec mutation. mCRPC : cancers de la prostate métastatiques résistant à la castration. SSP : survie sans progression. PSA : «Prostatic Specific Antigen».

familles ayant des antécédents de cancer de la prostate ou chez les hommes avec un risque élevé de développement de cancer prostatique. ComPerMed (The Personalized Medicine Commission - Commission de Médecine Personnalisée) conseille d'effectuer un test germlinal ou somatique par séquençage de nouvelle génération englobant les gènes BRCA2, BRCA1, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCL, MRE11, NBN, RAD51C, RAD51D, RAD54L, NBS1, PALB2 et PPP2R2A. Afin d'effectuer ces tests, l'ADN peut être obtenu à partir de cellules buccales ou sanguines (lymphocytes). Ces tests sont d'autant plus recommandés, chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique, depuis l'arrivée des nouvelles thérapies ciblées. En effet, ces tests génétiques vont permettre d'orienter au mieux la stratégie de prise en charge (1, 2).

RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES

EN DEUXIÈME OU TROISIÈME LIGNE mCRPC

Les PARPi ont été étudiés initialement chez des patients connus avec un mCRPC lourdement pré-traité.

Des études de phase 2 (TRITON2) et de phase 3 (PROfound et TRITON3) évaluent l'efficacité des PARPi (olaparib et rucaparib) chez des hommes avec un mCRPC, ayant progressé après un traitement par inhibiteurs de la voie des récepteurs aux androgènes de nouvelle génération (ARPI) et, pour la plupart, une chimiothérapie à base de taxane.

Ces études se sont concentrées sur des patients porteurs d'altérations génétiques affectant la réparation de l'ADN («Homologous Recombination Repair» = HRR), principalement dans les gènes BRCA1, BRCA2 et ATM (PROfound et TRITON3) ou d'autres gènes impliqués dans les réponses aux dommages de l'ADN (TRITON2).

Les résultats montrent que l'olaparib et le rucaparib améliorent significativement la survie sans progression (SSP) et la survie globale (OS) chez les patients avec des mutations BRCA1/2 par rapport aux traitements standards (hormonothérapie de nouvelle génération ou chimiothérapie par taxane). De plus, les taux de réponse radiologique et du PSA sont augmentés significativement avec le rucaparib chez les patients BRCA1/2 (TRITON2).

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à ces traitements incluent l'anémie, les nausées, la thrombocytopénie et l'asthénie, avec environ 50 % des patients sous rucaparib présentant des effets de grade équivalent ou supérieur à 3 (3-6). Les données détaillées de ces études sont présentées dans le **Tableau I**.

EN PREMIÈRE LIGNE mCRPC

Trois études randomisées de phase 3 ont étudié la place des PARPi associés à une hormonothérapie de nouvelle génération (ou ARPI) en employant des méthodologies et des agents différents. Les essais PROpel, MAGNITUDE et TALAPRO-2 évaluent l'efficacité des PARPi (respectivement l'olaparib, le niraparib et le tala-zoparib) en combinaison avec des ARPI (abiratérone, enzalutamide) en première ligne pour le traitement du mCRPC. Ces études incluent

Tableau II. Données des études PROpel, MAGNITUDE et TALAPRO-2 concernant la prise en charge des mCRPC par PARPi associé à une hormonothérapie de nouvelle génération en 1^{ère} ligne

Études	Populations cibles	Statut mutationnel	Traitements	Résultats (SSP)
PROpel	mCRPC en 1 ^{ère} ligne	Non sélectionnés au préalable. Tests rétrospectifs	Olaparib + ARPI vs Placebo + ARPI	Tout venant : 24,8 vs 16,6 mois HRRm : Non atteint vs 13,9 mois BRCA1/2 muté : Non atteint vs 8,4 mois
MAGNITUDE	mCRPC en 1 ^{ère} ligne	Sélection préalable chez les patients HRRm : ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2	Niraparib + ARPI vs Placebo + ARPI	HRRm : 16,5 vs 13,7 mois BRCA1/2 muté : 19,5 vs 10,9 mois
TALAPRO-2	mCRPC en 1 ^{ère} ligne	1 ^{ère} cohorte: Tout venant (mutés et non mutés) 2 ^{ème} cohorte : Regroupant l'ensemble des patients HRRm : ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, PALB2n CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, RAD51C Tests prospectifs	Talazoparib + Enzalutamide vs Placebo + Enzalutamide	1 ^{er} bras : Tout venants : Non atteint vs 21,9 mois 2 ^{ème} bras : HRRm : Non atteint vs 13,8 mois BRCA1/2 muté : Non atteint vs 11 mois

ARPI : androgènes de nouvelle génération. HRRm : réparation par recombinaison homologue avec mutation. mCRPC : cancers de la prostate métastatiques résistant à la castration.

des patients avec ou sans mutations des gènes impliqués dans la réparation par recombinaison homologue (HRR), notamment BRCA1/2.

Les résultats de ces études montrent une amélioration significative de la SSP avec l'ajout d'un PARPi à un ARPI par rapport à un ARPI seul ou avec un placebo. Le bénéfice est particulièrement marqué chez les patients porteurs de mutations HRR (HRRm), surtout BRCA1/2. Bien que moins prononcé, un bénéfice est également observé chez les patients sans mutation HRR. Les effets indésirables, plus fréquents dans les bras avec PARPi, englobent l'anémie, la thrombocytopénie, la neutropénie, l'hypertension et l'asthénie, avec des taux d'événements de grade 3 à 4 variant de 47 % à 72 % selon les études, contre 38 % à 46 % dans les bras témoins (7-10).

Une métaanalyse regroupant ces trois essais contrôlés randomisés (PROpel, TALAPRO-2 et MAGNITUDE) met également en évidence le bénéfice de l'utilisation des PARPi en association avec les ARPI dans le cadre de la prise en charge des cancers mCRPC non sélectionnés par biomarqueur (11).

Les données détaillées de ces études sont présentées dans le **Tableau II**.

DISCUSSION

Environ 20 à 30 % des patients mCRPC sont porteurs de mutations dans les gènes impliqués dans la réponse aux dommages infligés à l'ADN. Les mutations HRR, et particulièrement BRCA1/2, sont associées à un pronostic moins favorable, mais aussi à une sensibilité aux PARPi via un mécanisme de létalité synthétique. En effet, en présence de mutations des mécanismes de réparation de l'ADN (comme BRCA), compromettant la réparation par recombinaison homologue (HRR), les PARPi bloquent la correction des lésions simple brin. Ainsi, une accumulation de dommages génétiques est provoquée et entraîne la mort cellulaire. Ce mécanisme cible spécifiquement les cellules tumorales porteuses de ces anomalies, tout en préservant les cellules saines dotées de mécanismes de réparation intacts.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité des PARPi chez les patients avec un mCRPC dont l'essai PROfound qui montre une augmentation de la SSP chez les patients porteurs de mutation BRCA1, BRCA2 ou ATM et traités par olaparib en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne par rapport au groupe contrôle. Les effets secondaires étaient plus importants chez les patients recevant l'olaparib ; cependant, il est important de noter que la durée

de traitement de ces derniers était presque deux fois plus longue (3).

Les PARPi ont permis une réelle avancée dans la prise en charge des mCRPC associés à une mutation du gène BRCA. En revanche, la valeur prédictive de réponse aux PARPi des mutations des gènes DDR non BRCA n'est pas encore bien connue, notamment du fait de leur relative rareté. Ainsi, l'étude TRITON2 a étudié l'effet du rucaparib en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne chez 78 patients avec un mCRPC associé à des mutations DDR non BRCA. Le bénéfice chez les patients avec une mutation ATM, CDK12 ou CHEK2 était limité; cependant, les résultats pour d'autres altérations DDR sont peut-être plus encourageants (4, 5).

L'étude de phase 3 (TRITON 3) a conforté les résultats retrouvés dans l'essai de phase 2. Effectivement, l'efficacité du rucaparib est objectivement supérieure à celle des traitements témoins chez les patients avec une altération du gène BRCA. Cependant, le sous-groupe avec mutation ATM ne tire, comme dans Profound, guère de bénéfice du PARPi (3, 6).

En première ligne mCRPC, les trois études PROpel, MAGNITUDE et TALAPRO-2 ont également démontré que la SSP était significativement augmentée chez les patients sous PARPi plus ARPI par rapport aux groupes témoins sous ARPI. Cependant, l'étude MAGNITUDE, contrairement aux deux autres études, souligne que ce bénéfice n'est retrouvé que chez les patients HRRm (et majoritairement dans les mutations BRCA1/2) et qu'aucune amélioration significative n'est retrouvée chez les patients sans mutation HRR (7-10). Malgré le fait que les deux autres études (PROpel et TALAPRO-2) montrent une amélioration chez les patients mutés et non mutés avec le traitement de première ligne par un PARPi, le bénéfice était largement majoré dans le sous-groupe avec altérations des gènes BRCA (11).

La probabilité de développer des effets indésirables de grade 3 à 4 avec ce traitement comportant des PARPi est significativement plus importante. Les effets secondaires les plus couramment observés ont été l'anémie, la thrombocytopénie, la neutropénie, la fatigue, la nausée et l'hypertension (qui est bien connue comme effet secondaire des ARPI). Malgré le fait que l'olaparib a été administré à pleine dose et le niraparib et le talazoparib à dose réduite (par rapport à leur dose en monothérapie), le traitement combiné avec l'olaparib est celui qui a présenté le plus petit pourcentage d'effets indésirables.

CONCLUSION

L'introduction des PARPi constitue une avancée significative pour la prise en charge des mCRPC, en particulier chez les patients présentant des altérations génomiques liées à la réparation de l'ADN. En effet, les PARPi constituent une thérapie ciblée pour les patients atteints de mCRPC, chez qui l'échappement à la castration rend les traitements hormonaux inefficaces et où la chimiothérapie, avec sa toxicité importante, était jusque-là la seule option. De plus, l'immunothérapie montre une efficacité limitée dans ce contexte. Les PARPi tels que l'olaparib et le rucaparib, ont montré un intérêt clinique significatif dans le traitement de mCRPC, principalement chez les patients porteurs d'altérations des gènes BRCA1/2. Les études PROfound, TRITON2 et TRITON3 attestent que ces thérapies, administrées en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne mCRPC, augmentent la SSP par rapport aux traitements standards.

Par ailleurs, en première ligne mCRPC, les études PROpel et TALAPRO-2 ont démontré que la combinaison d'un PARPi et d'un ARPI améliore significativement la SSP des patients porteurs ou non d'une mutation HRR. Cependant, le bénéfice thérapeutique est plus important chez les patients HRRm et, plus particulièrement encore, chez les porteurs de mutation BRCA1/2. La combinaison de l'abiratérone et du niraparib n'a démontré un bénéfice que chez les patients HRRm et notamment chez ceux porteurs de mutations BRCA1/2.

Actuellement, en Belgique, l'olaparib (Lynparza®) est remboursé en monothérapie chez les patients mCRPC présentant une mutation BRCA1/2, somatique ou germinale, et en progression après un ARPI et une chimiothérapie par docétaxel (ou inapte) et le niraparib en combinaison avec l'abiratérone (Akeega®) est remboursé en première ligne mCRPC chez les porteurs d'une mutation somatique ou germinale BRCA1/2.

Il est important de noter que le coût mensuel du traitement par Lynparza® (600 mg par jour pour un traitement standard) dans le cadre de la prise en charge du mCRPC est conséquent. Des études ont mesuré le rapport coût-efficacité des PARPi chez des patients BRCA mutés avec un mCRPC. Ainsi, malgré un gain de survie chez ces patients, ces traitements ne sont pas économiquement viables et nécessitent une baisse significative de leur coût pour répondre aux critères de coût-efficacité (12, 13). En Belgique, bien que des négociations sur le prix final aient lieu, les détails de ces accords restent

confidentiels, rendant le montant exact difficile à déterminer.

Bien que les effets indésirables des PARPi, tels que l'anémie, la thrombocytopenie et l'asthénie, soient fréquemment observés, la sécurité est généralement acceptable.

Enfin, l'efficacité des PARPi chez les patients avec des mutations non BRCA des gènes de réparation par recombinaison homologue et leur utilisation à des stades plus précoces du cancer de la prostate sont encore des sujets d'investigation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Messina C, Giunta EF, Signori A, et al. Combining PARP inhibitors and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic prostate cancer: a quantitative synthesis and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2023;**7**:179-88.
2. Sigorski D, Iżycka-Świeszewska E, Bodnar L. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitors in prostate cancer: molecular mechanisms, and preclinical and clinical data. *Target Oncol* 2020;**15**:709-22.
3. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:2091-102.
4. Loehr A, Patnaik A, Campbell D, et al. Response to rucaparib in BRCA-mutant metastatic castration-resistant prostate cancer identified by genomic testing in the TRITON2 study. *Clin Cancer Res* 2021;**27**:6677-86.
5. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: analysis from the phase 2 TRITON2 study. *Clin Cancer Res* 2020;**26**:2487-96.
6. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;**388**:719-32.
7. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid* 2022;**1**:EVIDoa2200043.
8. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2023;**41**:3339-51.
9. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 2023;**34**:772-82.
10. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;**402**:291-303.
11. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer : the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024;**30**:257-64.
12. Teppala S, Scuffham PA, Tuffaha H. The cost-effectiveness of germline BRCA testing-guided olaparib treatment in metastatic castration resistant prostate cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2024;**40**:e14.
13. Yanev I, Aprikian AG, Raizenne BL, Dragomir A. Cost-effectiveness of PARP inhibitors for patients with BRCA1/2-positive metastatic castration-resistant prostate cancer - The Canadian perspective. *Cancers (Basel)* 2025;**17**:40.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Sautois B, service d'Oncologie médicale CHU Liège, Belgique.
Email : Brieuc.Sautois@chuliege.be