

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉ DE SANTÉ – DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE 2024

THESE 2024/TOU3/2080

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Joeffrey DUPUY

Le 17 SEPTEMBRE 2024

**RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU
CANCER DE LA PROSTATE À L'OFFICINE**

Directeur de thèse : Dr Mathieu ROUMIGUÉ

JURY :

Monsieur le Professeur Florent PUISSET

Président

Monsieur le Professeur Mathieu ROUMIGUÉ

Assesseur

Madame le Docteur Isabelle CAILLARD

Assesseur

Monsieur le Docteur Thomas ROUMIGUÉ

Assesseur



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER

FACULTÉ DE SANTÉ

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

au 24/08/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

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

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.(*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.(*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

Au jury,

À **Monsieur le Docteur PUISSET Florent**, pour me faire le privilège de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également pour tous les enseignements que vous m'avez dispensé durant mon cursus universitaire.

À **Monsieur le Docteur ROUMIGUIE Mathieu**, je te remercie et te suis très reconnaissant d'avoir encadré ma thèse. Merci pour ton accompagnement et tes conseils, les échanges que nous avons entretenus ont été très enrichissants.

À **Madame le Docteur CAILLARD Isabelle**, je te remercie pour ta disponibilité et les conseils avisés que tu as eu au début des recherches de mon sujet de thèse.

À **Monsieur le Docteur ROUMIGUIE Thomas**, merci de participer à ce jury et d'avoir fait le nécessaire pour m'accompagner et me former depuis mon stage de 6^{ème} année. J'en profite pour remercier tous les membres de l'équipe de la pharmacie avec qui j'ai pu apprendre et évoluer depuis mes débuts en officine, Cathy, Carine, Laetitia, Aurore, Mylène, Clara, Justine et Erwin. C'est un plaisir de travailler et d'apprendre avec vous.

À ma famille,

À **mes parents**, mes repères, merci pour tout ce que vous avez fait et faite encore aujourd'hui pour moi. Ma réussite, je vous la dois. Je vous aime très fort.

À **mes sœurs**, avec qui j'ai tout partagé, merci de m'avoir toujours soutenu, je suis très fier d'être votre frère. Je vous aime très fort.

À **ma mamie, mon PAC et tous les membres de ma famille**, qui n'ont pas manqué de m'encourager et de me soutenir pendant mes études.

À mes amis,

À **la FBRAU, Thomas, Mathis, Tristan et Geoffrey** pour ces bons moments passés (et futurs) ensemble ces dernières années.

À **Alex**, mon frerot depuis tant d'années, merci pour ce que tu es et ton soutien, ne change pas.

À **mes amis pharmaciens**, et plus particulièrement Aurélien et Anne-Laure, merci pour les moments partagés ensemble. Je vous souhaite le meilleur.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIÈRES.....	5
TABLE DES FIGURES	9
TABLE DES ANNEXES.....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	14
1. LE CANCER DE LA PROSTATE : GÉNÉRALITÉS.....	15
1.1. La prostate.....	15
1.1.1. Anatomie descriptive de la prostate.....	15
1.1.2. Rôles physiologiques.....	17
1.1.2.1. Fonction sécrétoire de la prostate.....	18
1.1.2.2. Fonctions anatomiques de la prostate.....	18
1.1.3. Régulation hormonale de la prostate	19
1.1.3.1. Généralités sur les androgènes	20
1.1.3.2. Biosynthèse des androgènes.....	20
1.1.3.3. Régulation et rétrocontrôle de la synthèse des androgènes.....	21
1.1.3.3.1. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.....	21
1.1.3.3.2. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	23
1.1.3.4. Les récepteurs des androgènes	23
1.2. Cancer de la prostate	25
1.2.1. Epidémiologie et facteurs de risques reconnus.....	25
1.2.1.1. L'incidence et la mortalité dans le monde	25
1.2.1.2. L'incidence et la mortalité en France.....	28
1.2.2. Autres facteurs de risques.....	30
1.2.2.1. Origine ethnique	30
1.2.2.2. Conditions environnementales	30
1.2.2.3. Antécédents familiaux	30
1.2.2.4. Transmission d'anomalies génétiques	31
1.2.3. Prévention et dépistage	32
1.2.3.1. Dépistage organisé en France	32
1.2.3.2. Détection précoce individualisée	33
1.2.4. Le diagnostic des cancers de la prostate.....	33
1.2.4.1. Généralités.....	33
1.2.4.2. Le toucher rectal (TR)	33
1.2.4.3. Biomarqueurs.....	34
1.2.4.3.1. L'antigène spécifique de la prostate (PSA)	34
1.2.4.3.2. Les dérivés du PSA.....	37
1.2.4.4. IRM multiparamétrique de la prostate (IRMmp).....	37
1.2.5. Anatomopathologie.....	38
1.2.5.1. Le score de Gleason.....	38
1.2.5.1.1. Principe	38
1.2.5.1.2. Les grades du score de Gleason.....	38
1.2.5.2. Le score de Gleason calculé	39

1.2.5.3.	Classification histopronostique « ISUP » de 2004.....	39
1.2.5.4.	Classification histopronostique « ISUP » de 2014.....	40
1.2.6.	Systèmes de classification et de stadification.....	41
1.2.6.1.	Classification du cancer de la prostate.....	41
1.2.6.1.1.	La classification TNM (ou cTNM) et pTNM.....	41
1.2.6.2.	Classification clinique TNM ou cTNM.....	42
1.2.6.3.	Classification anatomopathologique pTNM.....	43
1.2.6.4.	Les groupes de stades pronostiques selon « l’American Joint Committee on Cancer » .	43
1.2.6.5.	Stadification selon la classification en groupes pronostiques de D’Amico.....	44
1.2.6.6.	Groupes de risques de l'EAU.....	45
1.2.7.	Bilan d’extension.....	46
2.	<i>MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES ET RECOMMANDATIONS</i>	47
2.1.	Prise en charge du cancer de la prostate localisé et localement avancé.....	47
2.1.1.	L’abstention-surveillance.....	47
2.1.2.	La surveillance active.....	47
2.1.2.1.	Principe.....	47
2.1.2.2.	Critères de sélection.....	47
2.1.2.2.1.	Critères clinico-biologiques et pathologiques.....	47
2.1.2.2.2.	Critères par l’IRM.....	48
2.1.2.3.	Modalités de surveillance et sortie de la surveillance active.....	48
2.1.2.4.	Résultats oncologiques à long termes.....	49
2.1.3.	La prostatectomie totale.....	49
2.1.4.	La radiothérapie.....	50
2.1.4.1.	La radiothérapie externe.....	51
2.1.4.2.	La curiethérapie interstitielle (radiothérapie interne).....	52
2.1.5.	L'hormonothérapie.....	53
2.1.5.1.	La thérapie par suppression androgénique (ADT).....	53
2.1.5.1.1.	Définition.....	53
2.1.5.1.2.	Castration chirurgicale.....	54
2.1.5.1.3.	Castration chimique : l'hormonothérapie standard.....	55
2.1.5.1.4.	Analogues LH-RH (ou GnRH).....	55
2.1.5.1.5.	Antagonistes LH-RH (ou GnRH).....	56
2.1.5.2.	Anti-androgènes de première génération.....	57
2.1.5.2.1.	Anti-androgènes non stéroïdiens dits « purs ».....	58
2.1.5.2.2.	Anti-androgène stéroïdien : l’acétate de cyprotérone.....	58
2.1.5.3.	L’hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG).....	58
2.1.6.	Récidive biologique.....	59
2.1.6.1.1.	Traitement de la récidive biologique après prostatectomie.....	59
2.1.6.1.2.	Traitement de la récidive biologique après radiothérapie.....	60
2.1.7.	L’évolution du cancer de la prostate localisé ou localement avancé.....	60
2.2.	Prise en charge du cancer de la prostate hormonosensible métastatique.....	61
2.2.1.	Définition.....	61
2.2.2.	Caractérisation du CPHSm.....	61
2.2.3.	Traitements systémiques des patients CPHSm.....	64
2.2.3.1.	La suppression androgénique.....	64
2.2.3.2.	Chimiothérapie par docétaxel.....	64
2.2.3.3.	Acétate d’abiratérone.....	66
2.2.3.4.	Hormonothérapies de nouvelles générations.....	67
2.2.3.4.1.	L’apalutamide dans l’étude TITAN.....	67
2.2.3.4.2.	L’enzalutamide dans l’étude ARCHES.....	68
2.2.3.4.1.	L’enzalutamide dans l’étude ENZAMET.....	69
2.2.3.5.	Association en triplet thérapeutique.....	70

2.2.3.5.1.	L'étude PEACE-1	71
2.2.3.5.2.	L'étude ARASENS.....	73
2.2.3.6.	Intensification locale de la suppression androgénique	74
2.2.3.7.	Résumé du traitement systémique du CPHSm	74
2.3.	Prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration : CPRC.....	75
2.3.1.	Caractérisation du CRPC.....	75
2.3.1.1.	Mécanismes de résistances à l'origine du CPRC.....	75
2.3.1.2.	Synthèse intra-tumorale d'androgènes et surexpression des enzymes de la biosynthèse androgénique.	76
2.3.1.3.	Amplification et surexpression du RA	78
2.3.1.4.	Autres mécanismes	78
2.3.2.	Traitements systémiques des patients CPRC	79
2.3.2.1.	Le CPRC non métastatique : CPRC M0 ou CPRCnm	79
2.3.2.1.1.	L'apalutamide dans l'étude SPARTAN	79
2.3.2.1.2.	L'enzalutamide dans l'étude PROSPER	79
2.3.2.1.3.	Le darolutamide dans l'étude ARAMIS	80
2.3.2.2.	Le CPRC métastatique : CPRCm	81
2.3.2.3.	CRPC M1 avec mutation BRCA1/2	82
2.3.2.3.1.	Les gènes BRCA1/2 et la HR.	82
2.3.2.3.2.	Les PARPs et l'ERB.....	82
2.3.2.3.1.	iPARPs, « <i>PARP trapping</i> » et concept de létalité synthétique.....	83
2.3.2.3.2.	Options thérapeutiques et recommandations	84
2.3.2.3.3.	L'étude MAGNITUDE : niraparib en association à l'abiratérone.....	88
2.3.2.3.4.	L'étude TALAPRO-2 : talazoparib et enzalutamide.....	89
2.3.2.3.5.	Les études TRITON3 et CASPAR : le rucaparib en monothérapie ou en association. .	90
2.3.2.4.	Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷ Lutétium-PSMA-617	91
2.3.2.4.1.	Le PSMA : nouvelle cible thérapeutique	91
2.3.2.4.1.	Le principe de la RIV	92
2.3.2.5.	Options thérapeutiques et recommandations	92
2.3.2.5.1.	L'étude CARD : la chimiothérapie par cabazitaxel dans la stratégie thérapeutique ..	92
2.3.2.5.2.	L'étude TheraP : le ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, alternative au cabazitaxel	93
2.3.2.5.3.	L'étude VISION : le ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 en 1 ^{ère} ligne du CPRCm ?	93
2.3.2.5.4.	L'étude PSMAfore : le ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, une option supplémentaire ?.....	94
2.3.2.5.5.	Des perspectives en vue.....	95
2.3.2.6.	Résumé du traitement systémique du CPRC.....	95
3.	RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	97
3.1.	Accompagnement du patient : le pharmacien d'officine dans le parcours de soins du patient ...	97
3.1.1.	Le pharmacien d'officine en premier recours	97
3.1.2.	Le pharmacien d'officine acteur majeur du relais hospitalier	99
3.1.2.1.	L'essor des thérapies anticancéreuses par voie orale et de la prise en charge hors milieu hospitalier : avantages et inconvénients.....	99
3.1.3.	Outils et missions du pharmacien	101
3.1.3.1.	Le bilan de médication partagé	101
3.1.3.2.	Accompagnement du patient sous thérapies orales anticancéreuses l'officine.....	102
3.1.3.3.	Le dossier communiquant en cancérologie (DCC)	103
3.1.3.4.	Un exemple de coordination ville-hôpital : ONCO'LINK.....	105
3.1.3.5.	Prévention des fragilités induites par le traitement : la vaccination.....	107
3.2.	Dispensation des médicaments, prévention et gestion des effets indésirables associés.	108
3.2.1.	Traitements en milieu hospitalier	109
3.2.1.1.	Les biopsies prostatiques	109
3.2.1.2.	La prostatectomie.....	110
3.2.1.3.	La radiothérapie	111

3.2.1.4.	La chimiothérapie.....	112
3.2.1.4.1.	Prophylaxie des nausées et vomissements chimio-induits.....	112
3.2.1.5.	Prophylaxie des neutropénies.....	114
3.2.2.	Traitements en ville.....	115
3.2.2.1.	Délivrance de la thérapie de suppression androgénique.....	116
3.2.2.1.1.	Prévention et traitement des complications osseuses.....	116
3.2.2.2.	Délivrance des thérapies anticancéreuses par voie orale.....	118
3.3.	Détecter les interactions médicamenteuses.....	118
3.3.1.	Les types d'interactions médicamenteuses.....	119
3.3.1.1.	Modifications d'activités des enzymes du CYP450.....	119
3.3.1.2.	Les transporteurs membranaires.....	121
3.3.2.	Les thérapies orales anticancéreuses disponibles à l'officine.....	121
3.3.2.1.	Acétate d'abiratérone.....	121
3.3.2.2.	Apalutamide.....	122
3.3.2.3.	Bicalutamide.....	124
3.3.2.4.	Darolutamide.....	124
3.3.2.5.	Enzalutamide.....	125
3.3.2.6.	Olaparib.....	126
3.3.2.7.	Rélugolix (ORGOVYX®).....	126
3.3.3.	Outils d'aide à la détection des interactions médicamenteuses.....	127
3.3.3.1.	Exemples d'outils disponibles.....	127
3.3.3.2.	Exemple de l'utilisation des outils.....	131
3.3.3.3.	Les médecines alternatives complémentaires.....	134
3.3.3.4.	Gestion des effets indésirables.....	134
3.3.4.	Conduite à tenir en pratique.....	135
CONCLUSION.....		138
ANNEXES.....		140
BIBLIOGRAPHIE.....		147

TABLE DES FIGURES

ILLUSTRATION N°1: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU POSITIONNEMENT ANATOMIQUE DE LA PROSTATE AU SEIN DU PELVIS.	15
ILLUSTRATION N°2 : ANATOMIE ZONALE DE LA PROSTATE SELON McNEAL (COUPE SAGITTALE).	16
ILLUSTRATION N°3 : ANATOMIE ZONALE DE LA PROSTATE SELON McNEAL.....	17
ILLUSTRATION N°4 : REPRESENTATION DE L'ANATOMIE INTERNE DE LA PROSTATE ET DES STRUCTURES ADJACENTES	19
ILLUSTRATION N°5 : LES VOIES $\Delta 5$ ET $\Delta 4$ DE LA BIOSYNTHESE DES ANDROGENES	21
ILLUSTRATION N°6 : REGULATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSSO-GONADIQUE	22
ILLUSTRATION N°7 : STRUCTURE MOLECULAIRE DU GENE CODANT LA PROTEINE DU RECEPTEUR DES ANDROGENE.....	23
ILLUSTRATION N°8 : SCHEMATISATION DES VOIES DE SIGNALISATION GENOMIQUE (A) ET NON GENOMIQUE (B) DU RA	24
ILLUSTRATION N°9 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE MONDIALE STANDARDISEE PAR L'AGE DU CANCER DE LA PROSTATE EN 2022	26
FIGURE N°10 : REPRESENTATION MONDIALE DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE STANDARDISEES PAR L'AGE DU CANCER DE LA PROSTATE EN 2022	26
FIGURE N°11 : TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE STANDARDISES PAR L'AGE DANS LES PAYS A INDICE DE DEVELOPPEMENT HUMAIN (IDH) ELEVE/TRES ELEVE (A GAUCHE) ET FAIBLE/MOYEN (A DROITE)	27
FIGURE N°12 : TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE SELON LA CLASSE D'AGE EN FRANCE EN 2015 (COURBE TRANSVERSALE DE L'AGE)	28
FIGURE N°13 : TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE EN FRANCE, DE 1990 A 2015	29
FIGURE N°14 : VALEURS SEUILS DE PSA SELON L'AGE EXPRIMES EN NG/ML.....	36
FIGURE N°15 : RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE IDENTIFIE PAR BIOPSIE SYSTEMATIQUE EN FONCTION DE FAIBLES VALEURS DE PSA SERIQUE	36
ILLUSTRATION N°16 : REPRESENTATIONS SCHEMATIQUES DES SYSTEMES DE CLASSIFICATION DE GLEASON EN 1992 (A GAUCHE) ET MODIFIE PAR L'ISUP EN 2014 (A DROITE)	39
FIGURE N°17: GRADE HISTOLOGIQUE SELON LA CLASSIFICATION DE L'ISUP 2016 – GLEASON MODIFIE	41
FIGURE N°18 : CLASSIFICATION TNM 2016 DU CANCER DE LA PROSTATE D'APRES LES RECOMMANDATIONS DU COMITE DE CANCEROLOGIE DE L'AFU – ACTUALISATION 2022-2024	42
FIGURE N° 19 : CLASSIFICATION pTNM 2016 (AJCC 8 ^{EME} EDITION) DU CANCER DE LA PROSTATE.....	43
FIGURE N°20 : LA CLASSIFICATION AJCC	44
FIGURE N° 21 : CLASSIFICATION DE D'AMICO – GROUPES PRONOSTIQUES.	44
FIGURE N° 22 : SOUS-CATEGORISATION DU GROUPE A RISQUE INTERMEDIAIRE.	45
FIGURE N° 23 : GROUPES DE RISQUES DE L'EAU.....	45
ILLUSTRATION N° 24 : PROTOCOLE DE SURVEILLANCE ACTIVE.....	49
ILLUSTRATION N°25 : MECANISMES D'ACTION DES HORMONOTHERAPIES DE NOUVELLE GENERATION.	59
ILLUSTRATION N°26 : RESUME DE L'EVOLUTION POSSIBLE DU CANCER DE LA PROSTATE.	61
FIGURE N°27 : COURBE DE LA SURVIE GLOBALE SELON LES DIFFERENTS GROUPES	62
FIGURE N°28 : COURBE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION SELON LES DIFFERENTS GROUPES.....	63
FIGURE N° 29: STRATIFICATION DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CPHSM SELON LE VOLUME ET LE RISQUE, TABLEAU EXTRAIT DES RECOMMANDATIONS DE L'AFU 2022-2024.....	63
FIGURE N° 30 : COURBES DE KAPLAN-MEIER EN SURVIE GLOBALE POUR LES PATIENTS METASTATIQUES (M1) A FAIBLE VOLUME (C) ET HAUT VOLUME (E)	66
FIGURE N°31 : CHRONOLOGIE DES ETUDES PIVOTS DANS L'EVOLUTION DES RECOMMANDATIONS DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE – EXTRAIT DE L'ASCO-GU 2022	70
FIGURE N°32 : DESIGN DE L'ETUDE PEACE-1.	71
FIGURE N° 33 : COURBES DE KAPLAN-MEIER DE LA SURVIE GLOBALE (SG) DANS LA POPULATION GENERALE (C) ET DANS LA POPULATION TRAITEE PAR LE STANDARD THERAPEUTIQUE ADT + DOC (D).....	72
ILLUSTRATION N° 34 : LES DIFFERENTES VOIES DE BIOSYNTHESES ANDROGENIQUES	76
FIGURE N°35 : DIAGRAMMES EN CASCADE DE LA VARIATION EN POURCENTAGE DE LA CONCENTRATION SERIQUE EN T (A.) ET DHEA-S (C.) AU COURS DES 12 PREMIERES SEMAINES DE L'ETUDE.....	77
ILLUSTRATION N°36 : ACTIVITE ANTITUMORALE DES iPARPs SELON LE PRINCIPE DE LA LETALITE SYNTHETIQUE BRCA/PARP.	83
ILLUSTRATION N°37 : IMPORTANCE RESPECTIVE DU RA ET DES PARPs DANS LE MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CONSEQUENCES DE LEURS INHIBITIONS	84

ILLUSTRATION n°38 : SCHEMA DE L'ETUDE PROFOUND.	85
TABLEAU n°39 : ESTIMATIONS DE KAPLAN-MEIER DE LA SURVIE GLOBALE ET ANALYSE DE SENSIBILITE CORRESPONDANTE AJUSTEE AU CROSS-OVER DANS LA COHORTE A.....	85
ILLUSTRATION n°40 : MECANISMES D' ACTIONS SYNERGIQUES ENTRE LES IPARPs ET LES INHIBITEURS DE LA SIGNALISATION DU RA. ...	87
ILLUSTRATION n° 41 : SCHEMA DE L'ETUDE TALAPRO-2	89
ILLUSTRATION n°42 : PROPOSITION DE SEQUENCES DE TRAITEMENT EN CAS DE CPRC.....	96
ILLUSTRATION n° 43 : CAPTURE D'ECRAN DU DCC.....	104
ILLUSTRATION n° 44 : ORGANISATION DES SEQUENCES D'ONCO'LINK.....	105
ILLUSTRATION n° 45 : LES DIFFERENTES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'EXPERIMENTATION ONCO'LINK.....	106
ILLUSTRATION n° 46 : VOIES METABOLIQUES ET EFFETS DE L'ACETATE D'ABIRATERONE	122
ILLUSTRATION n° 47 : VOIES METABOLIQUES ET EFFETS DE L'APALUTAMIDE.....	123
ILLUSTRATION n° 48 : VOIES METABOLIQUES ET EFFETS DU BICALUTAMIDE	124
ILLUSTRATION n° 49 : VOIES METABOLIQUES ET EFFETS DE L'ENZALUTAMIDE	125
ILLUSTRATION n° 50 : VOIES METABOLIQUES ET EFFETS DE L'OLAPARIB	126
ILLUSTRATION n° 51 : FICHE SUR L'ACETATE D'ABIRATERONE REALISEE PAR L'OMEDIT	128
ILLUSTRATION n° 52 : EXEMPLE DE FICHES DISPONIBLES ET TRADUITES PAR LA SFPO	128
ILLUSTRATION n° 53 : FRACTION METABOLISEE PAR LES CYTOCHROMES	131
ILLUSTRATION n° 54 : POUVOIR D'INDUCTION ET/OU D'INHIBITION DES THERAPIES ANTICANCEREUSES ORALES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE REPERTORIEES SUR DDI-PREDICTOR.	131
ILLUSTRATION n° 55 : CAPTURE D'ECRAN DU RATIO D'AIRES SOUS LA COURBE DE DDI-PREDICTOR.....	132
ILLUSTRATION n° 56 : MECANISMES DES INTERACTIONS COMPLEXES ENTRE L'ENZALUTAMIDE ET LE CLOPIDOGREL.....	133
ILLUSTRATION n° 57 : FICHE SUR L'ACETATE D'ABIRATERONE REALISEE PAR L'OMEDIT	135

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Définitions de termes utilisés dans la thèse.

Annexe 2 : Les critères RECIST

Annexe 3 : Proposition de séquences du traitement du CPRCm – Recommandations de l’AFU 2022-2024

Annexe 4 : Tableau des compétences des professionnels de santé – Textes du 08/08/2023

Annexe 5 : Tableau des voies métaboliques des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)

Annexe 6 : Exemple d’interaction médicamenteuse détectée, résumé de l’interaction et d’alternatives proposées par LIVERPOOL interaction checker

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA – Anti-androgènes

AA1G – Anti-androgènes de 1^{ère} génération

ADT : Thérapie de suppression androgénique

AFU – Association française d’urologie

AJCC - American Joint Commission on Cancer

BAC – Blocage androgénique complet

CaP - Cancer de la prostate

CHAARTED : *Chemohormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer*

CPHSm – Cancer de la prostate hormono-sensible métastatique

CPHSnm - Cancer de la prostate hormono-sensible non métastatique

CPRC – Cancer de la prostate résistant à la castration

CPRCm – Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

CPRCnm ou **CPRC M0** – Cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration

DA – Déprivation androgénique

DHEA – Déhydroépiandrostérone

DDI – *Drug-drug interactions*

FSH – Hormone folliculostimulante ou *follicle-stimulating hormone*

GnRH - Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou *Gonadotropin-releasing hormone*

GS – Score de Gleason ou *gleason score*

HAS- Haute Autorisé de Santé

RRH – Réparation par recombinaison homologue

ISUP - International Society of Urological Pathology

LH – Hormone lutéinisante ou *luteinizing hormone*

mSG – Médiane de la survie globale

mSSM – Médiane de survie sans métastase

OR : *Odds ratio* ou risque relatif.

PSA – Antigène spécifique de prostate ou *prostatic specific antigen*

PSA-DT : Temps de doublement du PSA

RA – Récepteur des androgènes

SA – Surveillance active

SSPr – Survie sans progression radiologique

STAMPED : *Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer : Evaluation of Drug Efficacy*

SG – Survie globale

TR – Toucher rectal

VPP – Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

En France, avec 59 885 cas diagnostiqués en 2018, le cancer de la prostate représente 24% des cancers masculins et se place ainsi, au 1er rang en termes d'incidence. Une diminution de la mortalité est constatée depuis les années 1990, elle est principalement attribuée au développement des connaissances physiopathologiques et à l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ces avancées contribuent à l'amélioration de la qualité de vie et de la survie globale des patients.

L'évolution croissante de l'espérance de vie, toutes tranches d'âges confondues, associée à l'essor des thérapies anticancéreuses par voie orale, constituent d'importants changements dans la prise en charge du cancer de la prostate : le nombre de cancers diagnostiqués augmente, les patients vivent plus longtemps et deviennent les premiers acteurs de leur santé, ils doivent acquérir de nombreuses compétences pour assurer quotidiennement la bonne gestion de leur traitement, à domicile.

C'est dans ces circonstances que, les pharmaciens d'officines, professionnels de santé de premier recours, apparaissent être des éléments indispensables dans le parcours de soins de ces patients. Que les patients soient diagnostiqués d'un cancer de la prostate ou non, ces derniers se tournent facilement vers leur officine : le savoir-être du pharmacien, sa disponibilité et la qualité de son écoute, participent à l'accompagnement du patient tout au long du parcours de soin. Il assure la délivrance des traitements prescrits, transmet les conseils thérapeutiques associés et participe au suivi du patient, c'est un acteur majeur du relais hospitalier.

Cette thèse a pour objectif de reprendre l'ensemble des informations et des caractéristiques relatives au cancer de la prostate et utiles à la pratique officinale, afin de pouvoir pleinement appréhender le rôle que peut tenir le pharmacien d'officine dans prise en charge du cancer de la prostate.

1. LE CANCER DE LA PROSTATE : GÉNÉRALITÉS

1.1. La prostate

1.1.1. Anatomie descriptive de la prostate

La prostate est une glande fibro-musculo-glandulaire (25% de tissu fibromusculaire et 75% de tissu glandulaire) annexe des voies génitales masculines et située dans le petit bassin ou *pelvis minor*, dans les voies urinaires basses, sous la vessie, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne. Elle est en forme globale de châtaigne avec une base supérieure et un bec inférieur (apex) [1]. La base est en rapport avec la vessie sur sa partie antérieure et avec les vésicules séminales et les conduits éjaculateurs sur sa partie postérieure, elle entoure complètement l'urètre prostatique, de la base à son bec, la prostate est ainsi positionnée au croisement des voies urinaires et séminales [2]. Le volume moyen d'une prostate saine pour un homme adulte jeune est de 15 à 20 grammes, avec une taille d'environ 30 mm de long, 40 mm de large et 20 mm de profondeur.

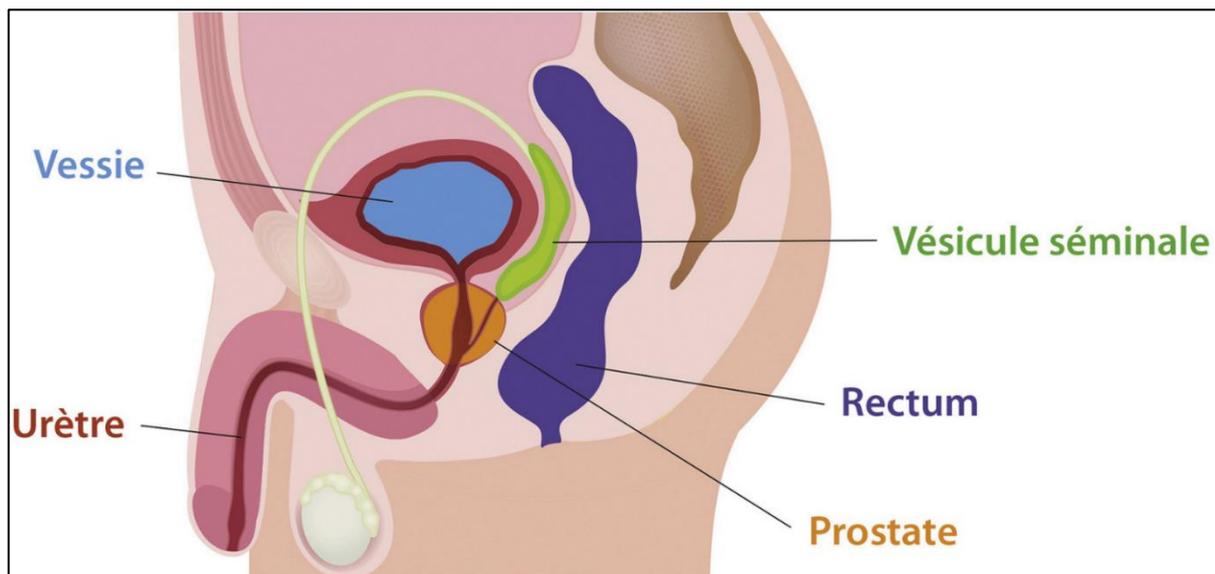


Illustration n°1: Représentation schématique du positionnement anatomique de la prostate au sein du pelvis. La prostate est située dans le bassin, sous la vessie, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne, l'urètre prostatique est la partie de l'urètre entourée par la prostate, ce dernier permet d'éliminer l'urine de la vessie [3].

Il existe plusieurs modèles anatomiques descriptifs de la prostate, l'anatomie zonale décrite en 1968 par John McNeal [4] est actuellement la représentation de référence, elle délimite 4 zones prostatiques distinctes en fonction de leur composition tissulaire, l'origine embryologique de leurs tissus et leur localisation : une zone périphérique (ZP), une zone centrale (ZC), une zone de transition (ZT) et le stroma fibromusculaire antérieur (SFMA) [1]. En plus de combiner des critères anatomiques et tissulaires, ces 4 zones prostatiques sont à l'origine de pathologies spécifiques.

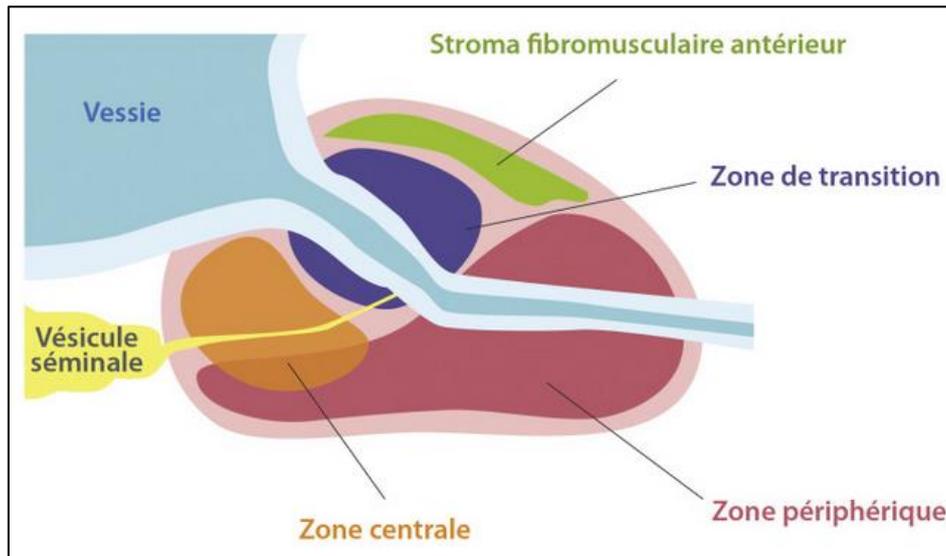


Illustration n°2 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal (coupe sagittale). Représentation schématique de l'anatomie zonale de la prostate en coupe sagittale [3].

La ZP occupe une position postéro-latérale et inférieure, c'est la plus proche du rectum, elle représente 70% de la masse glandulaire prostatique et constitue le siège de développement de près de 80% des adénocarcinomes de la prostate (tumeurs prostatiques). La ZC est postéro-médiane et supérieure, c'est la partie située à la base de la prostate, elle renferme les conduits éjaculateurs et représente 25% de la masse glandulaire prostatique. La ZT se trouve de part et d'autre de l'urètre prostatique, elle est située au milieu de la prostate et en avant des zones périphériques et centrales, les cancers prostatiques sont localisés dans la ZT dans 20% des cas bien qu'elle ne représente que 5% de la masse glandulaire. Par ailleurs, après 40 ans, avec le vieillissement et les modifications hormonales associées, la ZT fait l'objet pour plus de 50% des hommes entre 50 et 60 ans jusqu'à 90% des hommes de plus de 80 ans, d'un accroissement de son volume [2] : on parle d'adénome de la prostate ou d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), plus l'homme vieillit, plus sa prostate grossit, la ZT peut ainsi devenir en proportion la partie glandulaire la plus importante de la prostate. L'HBP est une affection très fréquente, la

ZT comprime progressivement la ZC et pousse la ZP vers le rectum, la ZT comprime l'urètre prostatique. Il est important de souligner que l'HBP est souvent associée à des troubles urinaires (pollakiurie, dysurie, impériosité urinaire, vidange incomplète..) mais ne constitue pas un facteur favorisant le risque d'apparition de cancer de la prostate [5]. Enfin, le stroma fibromusculaire antérieur (zone non-glandulaire) constitue un ensemble de fibres musculaires lisses qui entourent en avant l'urètre prostatique et qui aident structurellement ce dernier à assurer la continence.

Cette description anatomique détaillée de la prostate est simplifiable en décrivant un compartiment interne (ZT et SFMA), et un compartiment externe (ZC et ZP) [3].

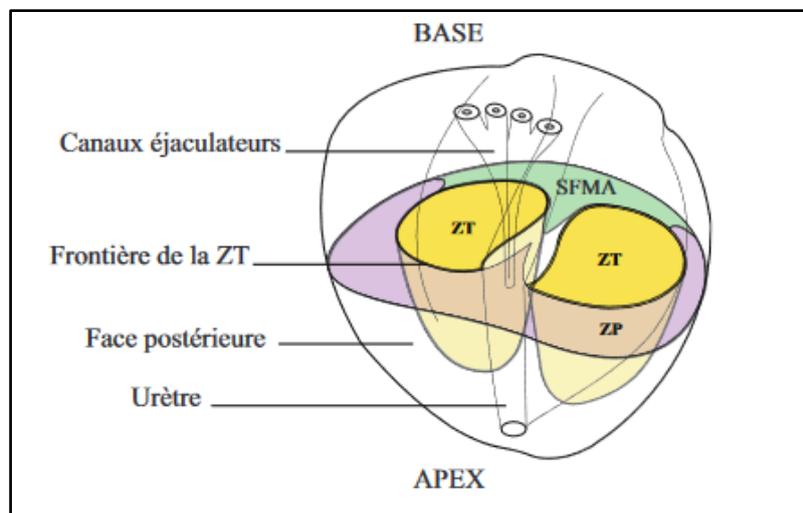


Illustration n°3 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal. Représentation schématique de l'anatomie zonale de la prostate [6].

La prostate est également entourée d'une pseudo-capsule d'une mince épaisseur, de 2 à 3mm, composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène qui séparent la prostate des autres tissus environnants. L'activation des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques des fibres sympathiques qui innervent les cellules musculaires lisses de la pseudo-capsule et du SFMA permet la contraction de ces dernières, c'est pourquoi les médicaments alpha-bloquants sont entre autres indiqués dans le traitement de l'HBP afin de diminuer le tonus prostatique.

1.1.2. Rôles physiologiques

Les différents rôles physiologiques de la prostate reposent sur sa composition en tissu glandulaire et fibromusculaire, elle possède ainsi 2 fonctions majeures, l'une sécrétoire et l'autre anatomique.

1.1.2.1.Fonction sécrétoire de la prostate

La prostate est une glande exocrine, le tissu glandulaire tubulo-alvéolaire (ZT, ZC et ZP) assure sa fonction principale : la production du liquide prostatique. Ce dernier représente environ 20% du liquide séminal. Les sécrétions prostatiques sont constituées d'électrolytes, de polyamines (la spermine) d'enzymes protéolytiques (les protéases fibrinolysine et fibrinogénase) et de protéines telles que la kallikréine-3 ou l'antigène spécifique de la prostate ou PSA (*Prostate Specific Antigen*), une molécule sécrétée exclusivement par la prostate [7] ou encore la phosphatase acide prostatique (PAP) et l'albumine. La fonction physiologique du PSA admise aujourd'hui, est celle de sa participation au clivage de protéines produites par les vésicules séminales, les séménogélines I et II, responsables de la viscosité du sperme (on parle d'éjaculat coagulé ou de coagulum). Ce clivage aboutit à la liquéfaction du sperme, permettant d'en assurer une bonne fluidité et mobilité en libérant les spermatozoïdes du coagulum. D'autres enzymes facilitent ensuite la pénétration de ces derniers au niveau utérin, *in fine* les capacités de fécondation sont augmentées.

Les sécrétions des vésicules séminales représentent les 80% restants, elles contiennent des éléments nourriciers pour le métabolisme et la mobilité du spermatozoïde, riches en fructose, en vitamines (acide ascorbique/vitamine C et cobalamine/vitamine B12), en sels minéraux (calcium, magnésium, phosphore, potassium et zinc), en protéines et sécrétions alcalines. Le pH légèrement alcalin (entre 7 et 8) permet par effet tampon de neutraliser l'acidité physiologique du vagin et de créer ainsi un environnement favorable à la survie des spermatozoïdes.

1.1.2.2.Fonctions anatomiques de la prostate

La contraction des fibres musculaires lisses de la prostate participe au mécanisme de l'éjaculation en permettant l'expulsion du sperme à travers l'urètre prostatique. L'urètre prostatique est fermé à son extrémité proximale par le sphincter supérieur ou sphincter lisse (constitué de fibres musculaires lisses) à contraction réflexe involontaire, qui s'oppose au risque d'éjaculation rétrograde (lorsque l'éjaculat est reflué vers la vessie). A l'extrémité distale, le sphincter inférieur (constitué de fibres musculaires lisses et striées) à contraction volontaire, permet d'assurer la continence [1]. Le SFMA et les cellules musculaires lisses qui le constituent participent également à ces mécanismes.

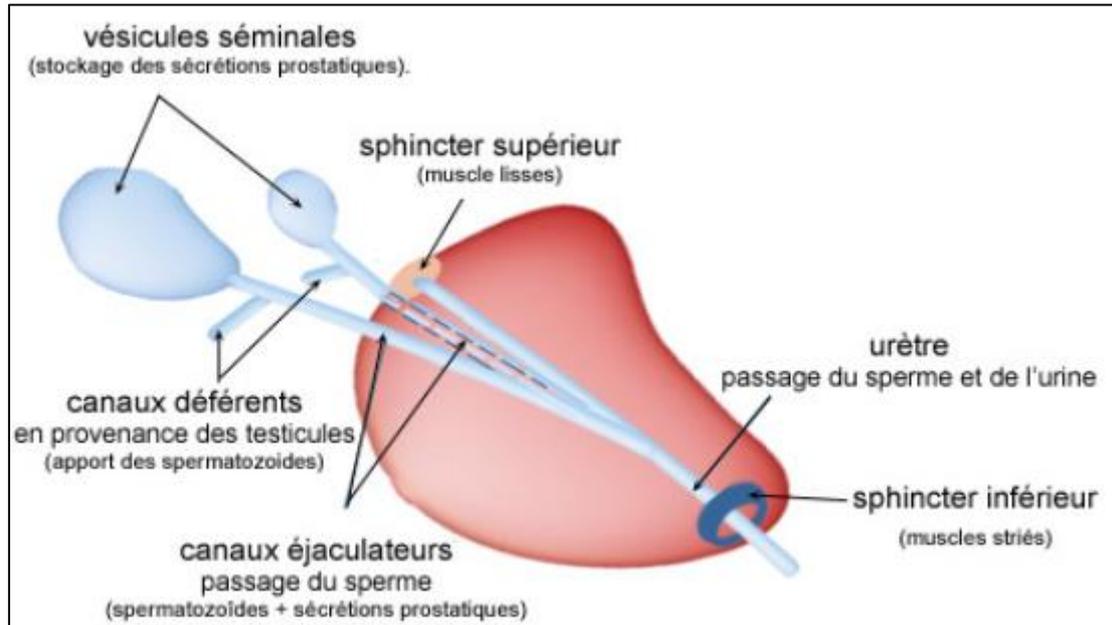


Illustration n°4 : Représentation de l'anatomie interne de la prostate et des structures adjacentes[8].

C'est à l'intérieur de la prostate que se fait la jonction entre l'urètre venant de la vessie, les canaux déférents et les vésicules séminales. Les vésicules séminales sont des glandes annexes en arrière de la prostate, elles fabriquent et stockent le plasma séminal, ce sont des réservoirs spermatiques [9]. Les canaux déférents naissent de l'épididyme de chaque testicule, ils permettent de transporter les spermatozoïdes jusqu'à la prostate. Pour cela, ils rejoignent les vésicules séminales en arrière de la vessie où ils forment les canaux éjaculateurs [1]. Ces derniers pénètrent la prostate dans un plan parallèle à l'urètre prostatique et s'abouchent de part et d'autre du colliculus séminal ou *veru montanum*. Les sécrétions séminales et prostatiques se mélangent au niveau de l'urètre prostatique avec les spermatozoïdes pour former le sperme au moment de l'éjaculation. La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique son implication dans certaines fonctions génitales telles que l'éjaculation ou la miction.

1.1.3. Régulation hormonale de la prostate

La prostate est dépourvue de fonctions hormonales propres mais est hormonodépendante. Elle doit effectivement son développement et le maintien de son activité à une régulation hormonale complexe, dépendante des androgènes. La stimulation androgénique prostatique est assurée par la 5 α -dihydrotestostérone (DHT).

W²

1.1.3.1. Généralités sur les androgènes

Les androgènes sont des hormones stéroïdes sexuelles qui permettent la masculinisation des organes sexuels ainsi que le développement, le maintien et le fonctionnement des caractères sexuels masculins, notamment au niveau des glandes annexes des voies génitales (vésicules séminales et prostate) [10]. Les androgènes circulants actifs les plus importants sont la testostérone et surtout son dérivé, la DHT. Leur production est dite leydigienne : elle est quasi-exclusive des cellules interstitielles des testicules, également appelées cellules de Leydig (~95%) et, dans une moindre mesure, par les glandes surrénales (les 5% restants), sous formes de précurseurs des androgènes [11]. La sécrétion globale de testostérone est de 5 à 7,5 mg/24h pour un homme adulte sain [10]. On distingue les androgènes majeurs tels que la testostérone et la DHT, des androgènes mineurs comme la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA-S) et l'androstènedione, ces derniers sont des intermédiaires de synthèse et sont moins actifs sur les récepteurs androgènes.

1.1.3.2. Biosynthèse des androgènes

Les androgènes s'organisent autour d'une structure chimique commune, un noyau stéroïdien à 19 atomes de carbone, l'androstane. Le précurseur commun des androgènes est le cholestérol (C27). Ce dernier est initialement transporté dans la mitochondrie par l'action de la protéine de transfert dite « activatrice de la stéroïdogénèse » : StAR (*STeroidogenic Acute Regulatory protein*). Au cours de ce transport, le cytochrome P450_{scc} (*side-chain clivage*) ou CYP11A1 clive le C27 en prégnénolone (C21), biologiquement inactive. Cette réaction marque le début de la cascade de la stéroïdogénèse qui se poursuit par la métabolisation de la prégnénolone à l'intérieur du réticulum endoplasmique de la cellule de Leydig [10].

Différentes voies de synthèse, appelées $\Delta 4$ ou $\Delta 5$ en raison des composés intermédiaires qui y sont formés, sont possibles pour aboutir à la production de testostérone. Ces voies font intervenir les activités hydroxylases et lyases du CYP17A1 (dont l'expression est contrôlée par la LH) et les activités des complexes 3β -hydroxystéroïde-déshydrogénase/ $\Delta 5$ - $\Delta 4$ -isomérase (3β HSD) et 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17β HSD) aussi appelé AKR1C3 [10] [12] :

- la voie testiculaire préférentielle est la voie $\Delta 5$, elle fait intervenir le CYP17A1 pour former le premier stéroïde C19, la déhydroépiandrostérone (DHEA). La DHEA est ensuite transformée par l'action du 3β HSD en $\Delta 4$ -androstènedione (AD). L'action de la 17β HSD (ou AKR1C3) permet la synthèse de testostérone.

- la voie testiculaire alterne est la voie $\Delta 4$, le complexe 3β HSD agit en premier, toujours à partir de la prégnénolone pour former la progestérone. La progestérone est hydroxylée puis clivée par le CYP17A1 pour donner de l'AD, premier stéroïde C19 formé dans cette voie accessoire.

In fine, la testostérone est convertie en DHT par l'action de la 5α -réductase (SRD5A).

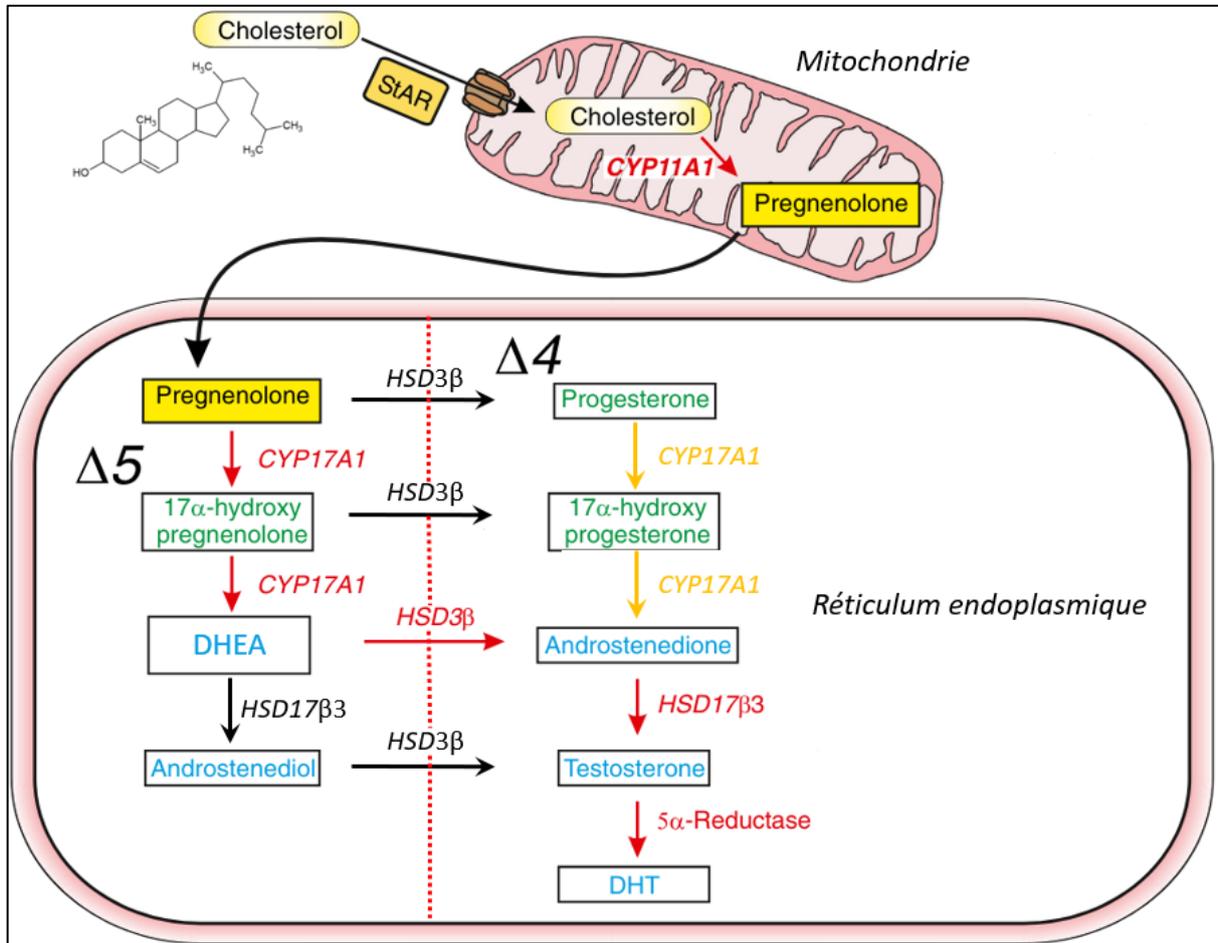


Illustration n°5 : Les voies $\Delta 5$ et $\Delta 4$ de la biosynthèse des androgènes [13]. Les flèches rouges indiquent la voie préférentielle $\Delta 5$ et les flèches jaunes celles de la voie alterne $\Delta 4$.

1.1.3.3. Régulation et rétrocontrôle de la synthèse des androgènes.

Qu'elle soit testiculaire ou surrénalienne, la synthèse des androgènes est sous l'influence de la régulation hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH).

1.1.3.3.1. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

L'hypothalamus synthétise et sécrète de manière pulsatile l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) également appelée LHRH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). Cette neurohormone stimule les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse par l'intermédiaire d'un récepteur couplé aux

protéines G (RCPG) [14], pour réguler la synthèse et la libération des gonadotrophines, que sont l'hormone folliculostimulante ou FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) et l'hormone lutéinisante ou LH (*Luteinizing Hormone*). Ces dernières sont des glycoprotéines qui interviennent dans la régulation de la production d'androgènes au niveau testiculaire : la LH se lie à ses récepteurs sur les cellules de Leydig des testicules et stimule la production de testostérone, la FSH stimule les cellules de Sertoli des tubes séminifères qui contribuent à la spermatogénèse (elles stockent la testostérone et la sécrètent ensuite). La sécrétion pulsatile de la GnRH évoquée précédemment, permet de conserver une sécrétion de gonadotrophines hypophysaires également sur un mode pulsatile, assurant une production basale de testostérone [10].

Il existe des mécanismes de rétrocontrôles négatifs (ou feedbacks négatifs), la testostérone synthétisée exerce en effet une action frénatrice sur la libération de GnRH au niveau hypothalamique et des gonadotrophines au niveau hypophysaire [15]. Ces mécanismes justifient le principe de la suppression androgénique utilisée comme traitement du cancer de la prostate (*voir partie 1.1.3.3.1*)

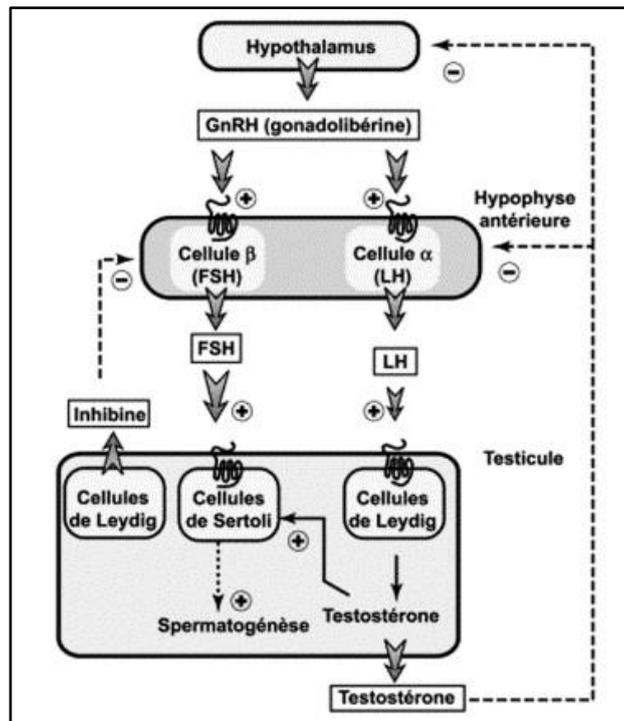


Illustration n°6 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique [15].

Les cellules de Sertoli produisent également de l'inhibine, une protéine capable d'inhiber la production de FSH, cependant son effet sur la production de LH n'est que très faible.

1.1.3.3.2. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

La sécrétion des androgènes surrénaliens est également dépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire : la sécrétion de la corticolibérine ou CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*) par l'hypothalamus, stimule la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope ou ACTH (*Adreno CorticoTropic Hormone*) par l'hypophyse. Cette dernière stimule la production d'androgènes surrénaliens faibles tels que le DHEA et l'androstènedione par les surrénales. *A contrario* des androgènes gonadiques, les androgènes surrénaliens n'exercent aucun rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire [10].

1.1.3.4. Les récepteurs des androgènes

Au sein des cellules des tissus cibles androgènes-dépendants, le récepteur des androgènes (RA) est localisé sous forme inactive dans le cytoplasme. Les androgènes exercent leurs actions par l'intermédiaire du RA : la liaison de la testostérone ou de la dihydrotestostérone permet son activation.

Le RA est un facteur de transcription androgène-dépendant qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Le gène codant le RA se situe sur le chromosome Xq11-12, il contient 8 exons et encode une protéine de 919 acides aminés (110 kDa) constituée de 4 domaines fonctionnels.

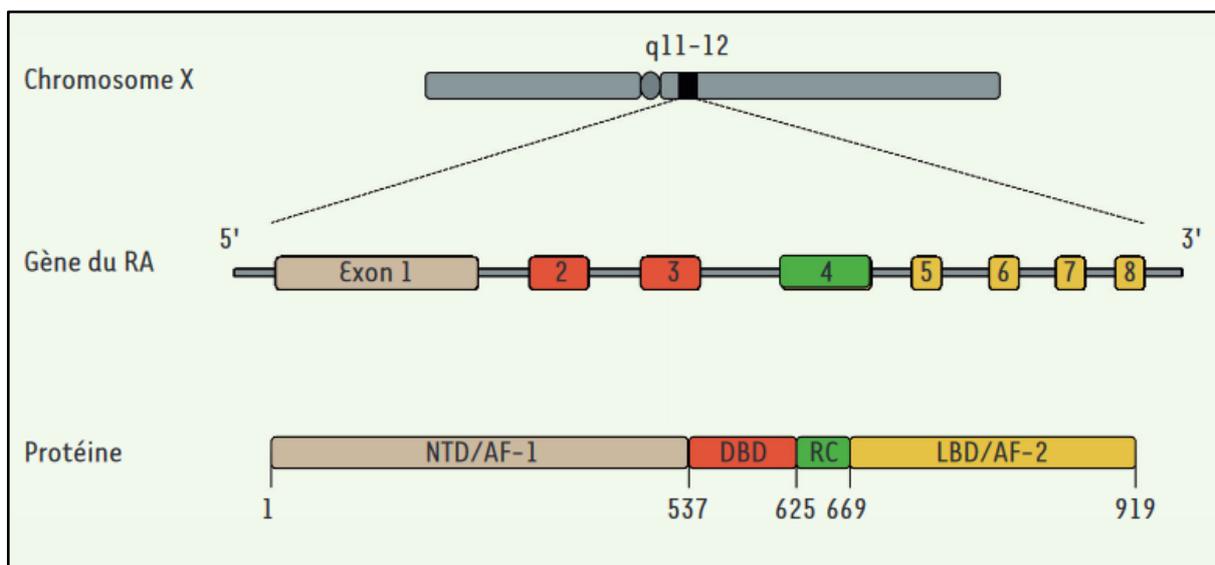


Illustration n°7 : Structure moléculaire du gène codant la protéine du récepteur des androgène [16]

L'exon 1 code le domaine N-terminal (NTD pour N-Terminal Domain), sa structure désordonnée lui permet d'interagir avec d'autres protéines et d'adopter des conformations variables. La fonction de transactivation AF-1 (pour Activation Function-1) est portée par le NTD et est impliquée dans le recrutement de cofacteurs importants à l'activité du récepteur. Le domaine de liaison à l'ADN, DBD, (DBD pour *Domain Binding Protein*) permet la fixation du RA activé sur les éléments de réponse aux androgènes (ARE pour *Androgen Responsive Element*) présents au niveau de régions promotrices de gènes cibles. La région charnière (RC) est le lieu d'interactions avec de nombreuses protéines, la protéine α SGT y forme un complexe avec les protéines chaperonnes de choc thermique HSP70 et HSP90 (HSP pour *Heat Shock Protein*) qui permettent, avec des protéines du cytosquelette, d'assurer la stabilité du RA dans le cytoplasme en l'absence de ligand.

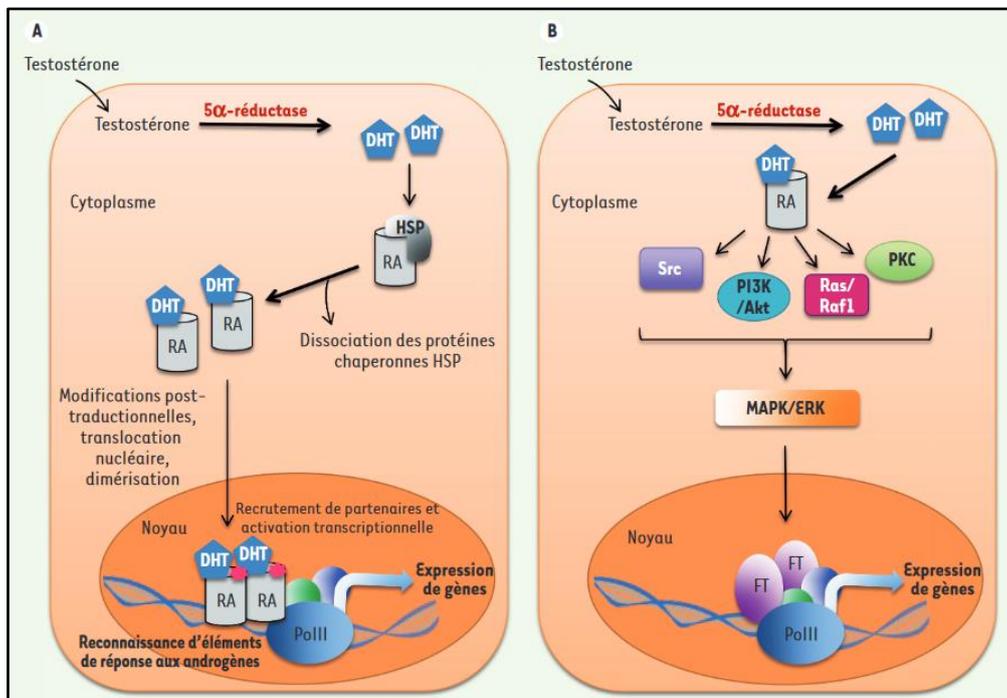


Illustration n°8 : Schématisation des voies de signalisation génomique (A) et non génomique (B) du RA [16].

Le domaine LBD (pour *Ligand Binding Domain*) permet la liaison de ligands androgènes tels que la testostérone ou la DHT, la liaison induit une modification conformationnelle du LBD qui favorise la dissociation protéines chaperonnes/RA et permet à la fonction de transactivation AF-2 (pour *Activation Function-2*) d'assurer l'interaction du LBD avec une séquence du NTD (interaction N/C), ce mécanisme facilite la reconnaissance RA/ARE qui se produit dans la voie de signalisation génomique après homodimérisation, modifications post-traductionnelles (phosphorylation) et translocation nucléaire du RA. L'interaction entre le RA et ces séquences d'ADN spécifiques situées au niveau de régions promotrices de gènes permet le recrutement de corégulateurs (coactivateurs et corépresseurs) et la régulation transcriptionnelle de ces gènes

cibles, dont l'expression est dite androgénorégulée. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la prolifération, la croissance, la différenciation, la survie et les fonctions sécrétrices des cellules prostatiques (telles que la sécrétion du PSA).

En plus de la voie génomique classique, il existe une voie alterne d'activation de la signalisation, cette voie ne requiert ni le transport nucléaire du RA, ni sa fixation à l'ADN. : c'est la voie non génomique. Elle regroupe des voies rapides, initiées par la liaison de la DHT au RA qui déclenche des cascades de signalisation cytoplasmiques aboutissant à l'activation d'autres facteurs de transcription. Le RA est par exemple capable de stimuler des voies de signalisation cytoplasmiques comme celle de la tyrosine kinase Src ou des kinases PI3K/Akt qui convergent vers la voie des MAPK/ERK, une voie importante impliquée dans la croissance et la différenciation cellulaire. Certains des gènes régulés par le RA sont des gènes de marqueurs diagnostiques et/ou pronostiques (PSA) et sont aujourd'hui des cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer de la prostate.

1.2. Cancer de la prostate

1.2.1. Epidémiologie et facteurs de risques reconnus

1.2.1.1. L'incidence et la mortalité dans le monde

L'analyse des données épidémiologiques du cancer de la prostate, aussi bien en France que dans le monde, révèle des informations importantes sur les facteurs de risques associés à ce cancer. En 2022, avec 1 466 690 cas et 396 792 décès recensés, le cancer de la prostate représente dans le monde la 2^{ème} tumeur solide la plus fréquente, et la 5^{ème} cause de décès par cancer. Il s'agit du cancer masculin le plus fréquemment diagnostiqué dans presque 2/3 (118 sur 185) des pays du monde. Le taux d'incidence standardisé par l'âge (ASR pour *Age-Standardized Rate*) dans le monde est de 29.4/100 000, il varie considérablement d'une région géographique à une autre, de 6.4/100 000 à 82.8/100 000 (82.3 en France)[17] [18]. Les incidences les plus élevées sont observées dans les pays occidentalisés, en Europe du Nord (82.8/100 000), en Australie/Nouvelle-Zélande, en Amérique du Nord et dans les Caraïbes, notamment dans le département français de la Guadeloupe avec un ASR record d'environ 160/100 000. *A contrario*, les incidences les plus faibles sont observées dans plusieurs régions d'Afrique et d'Asie (6.4/100 000) [18].

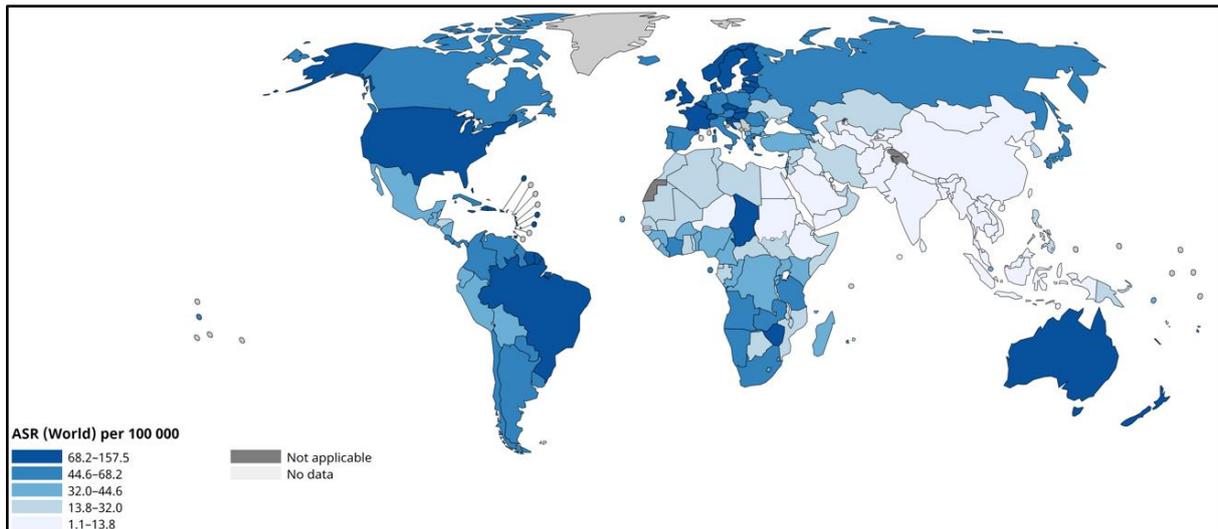


Illustration n°9 : Estimation de l'incidence mondiale standardisée par l'âge du cancer de la prostate en 2022
- Extrait du site *Global Cancer Observatory* [17].

L'ASR en termes de mortalité dans le monde est de 7.3/100 000 (8.2 en France). Les ASR de mortalité les plus élevés sont observés dans les Caraïbes (26.4/100 000) et en Afrique subsaharienne (23.3 à 29.7/100 000) et, exception faite des Caraïbes, on observe sur le graphique ci-dessous que la mortalité ne suit pas l'incidence [18].

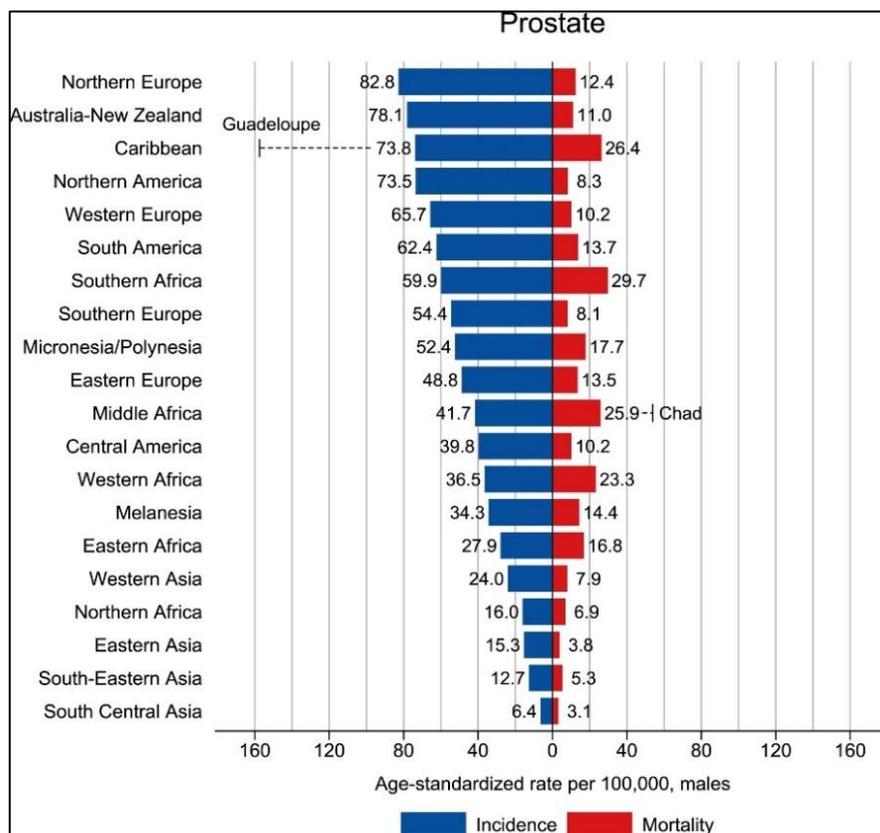


Figure n°10 : Représentation mondiale de l'incidence et de la mortalité standardisées par l'âge du cancer de la prostate en 2022 [18].

L'incidence et la mortalité du cancer de la prostate varient selon les régions et les populations, plusieurs paramètres sont susceptibles d'expliquer ces différences. Effectivement, on constate que l'ASR de l'incidence est presque 3 fois plus élevé dans les pays à très haut et haut indice de développement humain (IDH) par rapport à des pays à moyen/faible IDH (respectivement 35.5 *versus* 12.6/100 000), alors que la différence entre les ASRs de mortalité est nettement plus faible (respectivement 7.3 et 6.6/100 000) [18]. Néanmoins, avoir un IDH élevé n'est pas synonyme d'incidence ou de mortalité importantes, en atteste la situation de certains pays d'Asie (voie partie 1.2.2 *Autres facteurs de risques*)

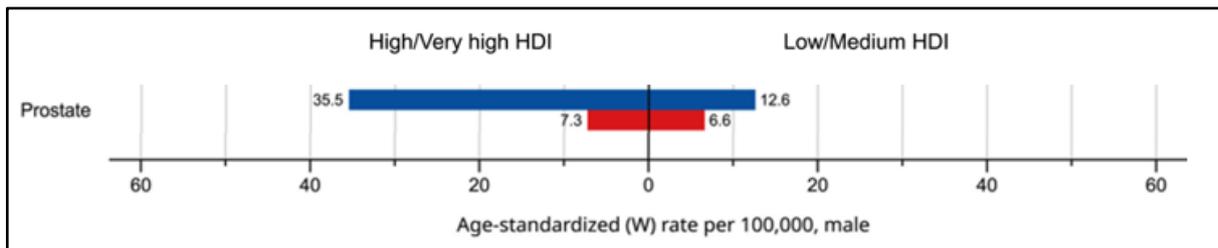


Figure n°11 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés par l'âge dans les pays à indice de développement humain (IDH) élevé/très élevé (à gauche) et faible/moyen (à droite) [18].

Les différences d'incidence et de mortalité entre les pays développés et en cours de développement sont étroitement liées au 1^{er} facteur de risque du cancer de la prostate : l'âge. En effet, la plupart des zones géographiques où l'incidence est élevée, correspondent à des pays à fort IDH, où l'âge médian est élevé avec une proportion de > 65 ans importante [19], plus la population d'un pays est vieillissante, plus la proportion d'hommes à risque de se confronter à un cancer de la prostate augmente. De plus, ces données d'IDH, qui relèvent de conditions socio-économiques et qui sont indicatives des disparités en matière de niveau de vie, sont également corrélées à l'accessibilité au dépistage précoce et à des moyens thérapeutiques suffisants. Dans les pays en développement, les limites en matière de dépistage et de traitements thérapeutiques disponibles se traduisent certainement par une incidence plus faible, et une mortalité plus élevée, par exemple en Afrique subsaharienne. Il existe aussi un biais non négligeable lié au sous-report des cas de cancer [20]. Dans les pays développés, les disparités d'incidence reflètent probablement les différences de pratiques nationales des tests diagnostiques et l'utilisation du dépistage par le PSA. La situation épidémiologique présente et passée de la France, est une bonne illustration de ces données.

1.2.1.2.L'incidence et la mortalité en France

En France, selon l'INCA, avec 59 885 cas diagnostiqués en 2018 (sur 245 610 cas toutes tumeurs solides confondues), le cancer de la prostate représente 24% des cancers masculins et se place ainsi, au 1^{er} rang en termes d'incidence [21]. Cancer du sujet âgé, l'âge médian au diagnostic est de 69 ans et son incidence est très faible avant 50 ans (<1% des cas) [22], puis croît de manière importante à partir de 50-55 ans pour atteindre un maximum pour les hommes entre 65 à 69 ans (12 083 cas en 2015). Le taux d'incidence le plus élevé concerne les hommes entre 70 et 74 ans, avec 822 cancers pour 100 000, et décroît ensuite (*Figure n°12*) [22].

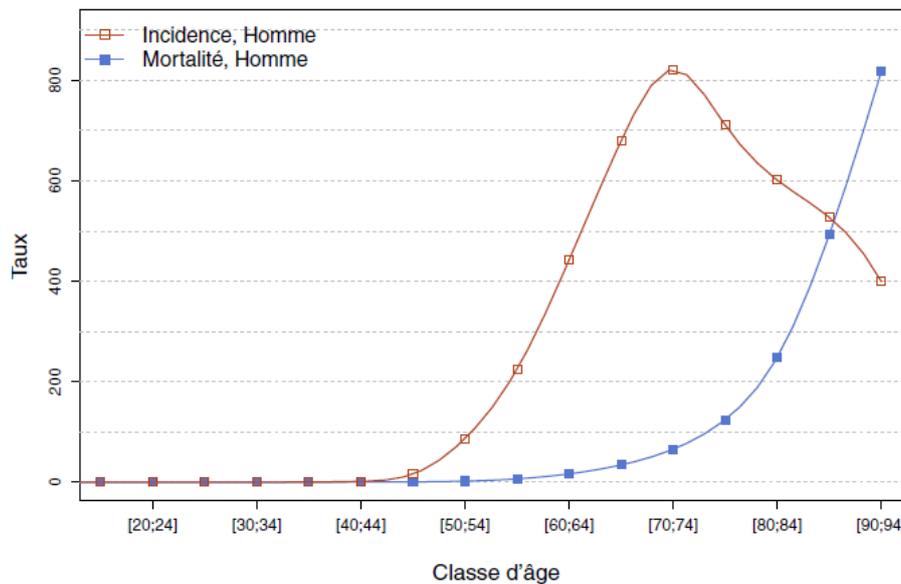


Figure n°12 : Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2015 (courbe transversale de l'âge) [22].

Depuis 1990 en France, alors que l'incidence a considérablement augmenté, la mortalité a diminué. En termes de mortalité, le cancer de la prostate se situe 3^{ème} rang avec 8 100 décès en 2018, soit 9% des 89 600 hommes morts malade d'un cancer. La mortalité diminue nettement depuis 1990, passant de 18.1/100 000 au début des années 1990 [22] à 8.2/100 000 en 2022 [17]. Cette baisse s'accroît encore aujourd'hui puisqu'elle passe d'une moyenne toutes classes d'âge confondues de -2.8% par an sur l'ensemble de la période 1990-2015 jusqu'à -3.7% par an sur la période 2010-2018 [21]. Cette baisse est en grande partie attribuée à l'amélioration des traitements permettant une augmentation suffisamment importante de la survie du patient jusqu'à son décès, de cause non spécifique du cancer de la prostate, par une autre pathologie. Avec 2065 décès en 2015, les 85-89 ans sont les plus concernés, l'âge médian au moment du décès est de 83 ans. La survie nette standardisée à 5 ans entre en 2015 est de 93% soit 21 points de plus qu'en 1990, cette statistique est encourageante au vu des avancées thérapeutiques survenues les 10 dernières années [22]. L'importance en termes de santé publique du cancer de

la prostate est également mise en exergue par l'évolution croissante de l'espérance de vie toutes tranches d'âges confondues [23], et donc du nombre de cancer de la prostate à diagnostiquer et à traiter.

Le modèle français est un bon exemple de la divergence entre l'incidence et la mortalité. Les disparités constatées au sein des pays développés s'expliquent en partie par les différences des pratiques diagnostiques nationales en matière de dépistage (ou non) du PSA et l'évolution de leurs recommandations. L'émergence du dosage du PSA au début des années 90, est par exemple responsable en France métropolitaine, d'une importante augmentation de l'incidence et d'une diminution de la mortalité, c'est l'effet positif du PSA sur le diagnostic de cancers à des stades curables.

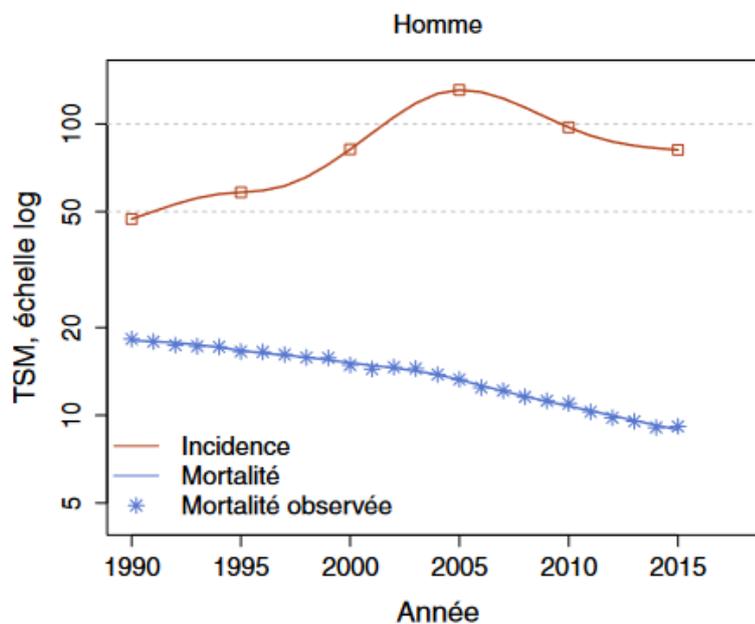


Figure n°13 : Taux d'incidence et de mortalité en France, de 1990 à 2015 [22].

Le nombre de cas diagnostiqués est passé de 21 448 en 1990, à 40 830 en 2000, à un pic à 66 196 en 2005 (soit 210%), pour les mêmes périodes, l'ASR de l'incidence est passé de 47.2/100 000 à 130.7/100 000 [22]. Depuis 2005, il y a eu une inversion de la tendance avec une baisse rapide de l'incidence, l'ASR en France en 2022 est de 83.3/100 000 [17]. Ces variations reflètent l'évolution des recommandations, en effet, la détection individuelle précoce du cancer de la prostate est aujourd'hui privilégiée à un dépistage de masse, il y a une diminution du nombre de dosages de PSA et du nombre de biopsies. Davantage de cancers étaient détectés, y compris des cas de cancers indolents, asymptomatiques et peu agressifs (voir *1.2.3 Prévention et dépistage*).

1.2.2. Autres facteurs de risques

1.2.2.1. Origine ethnique

Il existe une forte composante héréditaire dans le cancer de la prostate avec des prédispositions génétiques populationnelles reconnues. Les hommes d'ascendance africaine et afro-caribéenne sont prédisposés au cancer de la prostate, d'apparition plus précoce et d'évolution plus agressive. Il en résulte pour ces populations de moins bons résultats pronostiques [24] [25]. C'est par exemple le cas des Antilles françaises, en Guadeloupe, l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate y sont respectivement 2 et 3 fois plus élevés qu'en France métropolitaine. *A contrario*, les incidences au sein des populations d'ascendance asiatiques sont les plus faibles [18]. Plusieurs mécanismes moléculaires et altérations génétiques sont à l'étude pour tenter d'expliquer ces rapprochements, les hommes d'origine afro-antillaise sont davantage susceptibles de présenter une testostéronémie plus élevée, des mutations germinales et somatiques du RA, et des mutations des gènes de réparations de l'ADN [26] [27]. L'analyse génomique de tumeurs de patients d'origine afro-américaine en comparaison à une population de patient d'origine européenne, montre que les tumeurs sont enrichies en cytokines pro-inflammatoires et que l'activité du RA et des gènes de réparation de l'ADN est diminuée [28] [29].

1.2.2.2. Conditions environnementales

Ce facteur reste cependant difficile à complètement extraire des conditions socio-économiques et environnementales. En Guadeloupe, le surrisque lié à l'ascendance ethnique est significativement augmenté dans un contexte de pollution environnementale majeure au chlordécone, un agent cancérigène et perturbateur endocrinien utilisé dans les bananeraies. Une 1^{ère} étude cas-témoin en population générale en Guadeloupe, a démontré une association significative entre des concentrations sanguines en chlordécone supérieures à 1 µg/L et le risque de survenue d'un cancer de la prostate [30]. Une étude de cohorte prospective a montré que l'exposition au chlordécone est associée à un risque significativement augmenté de récurrence biochimique (ré-augmentation du PSA) pour des patients pré-exposé à la chlordécone et traités par prostatectomie locale. Après un suivi médian de 6.1 ans post-chirurgie, le risque de récurrence biochimique est 2.51 fois plus élevé (HR : 2.51, IC à 95% : 1.39-4.56, $p = 0.002$) dans le quartile d'exposition le plus élevé (> 0.69 µg/L) par rapport au quartile de référence (< 0.16 µg/L) [31].

1.2.2.3. Antécédents familiaux

Les antécédents au sein d'une famille constituent un facteur de risque important, ce risque est influencé par l'âge de survenue au diagnostic et au décès, le nombre de cas de parents atteints

et le type de parenté (1er ou 2nd degré), par exemple les fils et frères d'hommes atteints d'un cancer de la prostate présentent un risque environ 2.48 fois plus important de développer également un cancer [32], lorsque 2 parents sont atteints le risque est 4.39 fois plus élevé [33]. Ce risque s'avère encore plus important pour les cancers de haut grade ou métastatiques, dans une étude de 2016, alors que le risque en population générale (sans antécédents) de développer un cancer à haut risque à 75ans est de 5.2%, il est de 8.9% pour un homme avec 1 frère atteint et de 13.6% pour un homme avec 2 frères atteints. La « reproductibilité » d'un cancer à haut grade dans la famille est plus importante qu'un cancer à bas grade [34]. Il semble également important de considérer la présence ou non d'autres cancers, par exemple le cancer du sein, le fait d'avoir une parente au 1^{er} degré (mère ou sœur) avec un antécédent de cancer du sein est associé à un risque 1.2 fois plus élevé de développer un cancer de la prostate (HR : 1.18, IC à 95% : 1.12–1.25, $p < 0.001$) [35]. Il faut également considérer les mutations prédisposantes à un cancer du sein ou de l'ovaire dans une branche familiale (*BRCA1/2*) et l'âge de survenue (< 40 ans).

1.2.2.4. Transmission d'anomalies génétiques

On constate que le poids de l'hérédité est prépondérant. L'hérédité monogénique concerne essentiellement les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*) et le gène *HOXB13* (1.4% des patients atteints d'un cancer de la prostate sont porteurs d'une mutation d'*HOXB13* versus 0.1% en population générale [36]). Les caractéristiques des cancers héréditaires monogéniques sont une survenue précoce dans l'âge, et une agressivité importante lors de mutations *BRCA2* et *HOXB13*. Le risque relatif de cancer de la prostate est multiplié par 1.90 pour l'ensemble des porteurs des mutations *BRCA1/2*. Ce risque relatif élevé est principalement attribuable à la mutation *BRCA2*, un homme porteur d'une mutation germinale *BRCA2* présente un risque 2.64 fois plus important de développer un cancer de la prostate associé à une forme de mauvais pronostic associée à une diminution des survies sans récidives et spécifiques. Le risque est plus modéré pour *BRCA1*, il est de 1.35, sans augmentation de la mortalité constatée [37] [38]. Dans cette population, il a été démontré un bénéfice à une détection précoce basée sur l'IRMmp et le dosage du PSA : pour les hommes d'un âge inférieur 55 ans, un bénéfice à la réalisation de l'IRMmp indépendamment du dosage du PSA (rôle négligeable), et après 55 ans, la réalisation également de l'IRMmp mais conditionné par une valeur du PSA sérique > 3ng/mL [39].

1.2.3.Prévention et dépistage

1.2.3.1.Dépistage organisé en France

Il n'existe pas, à ce jour en France, de dispositif de dépistage systématique, dit dépistage de "masse" ou "organisé", pour le cancer de la prostate. Lorsqu'il existe, le dépistage organisé est un processus en 3 étapes, qui consiste en une recherche systématique de la maladie dans une population d'individus asymptomatiques et sans facteurs de risques particuliers. La première étape détermine la probabilité qu'un individu soit atteint de la maladie (TR, dosage PSA...), lorsque cette dernière est suffisamment élevée, des investigations diagnostiques complètes sont réalisées (biopsies prostatiques). La dernière étape consiste à intervenir en cas de diagnostic positif, l'intervention est le plus souvent curative, elle peut également viser une simple surveillance dans le cas du cancer de la prostate [40].

La condition nécessaire à l'instauration d'un programme de dépistage organisé est une balance bénéfices/risques favorable pour le patient, définie par les objectifs co-primaires que sont la réduction de la mortalité et le maintien de la qualité de vie. L'étude européenne ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) [41] et l'américaine PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial*) [42] sont les études références en matière de dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA en population générale. Une méta analyse de ces études a démontré que le dépistage de masse est associé à une augmentation du nombre de diagnostics, et à la détection de maladies plus localisées, sans qu'aucun avantage en termes de survie spécifique, et survie globale n'ait été observés [43]. Le fait est que le cancer de la prostate est majoritairement un cancer à évolution lente (10 à 15 ans), cette caractéristique augmente les risques de surdiagnostic (diagnostic d'un cancer qui ne se serait jamais révélé du vivant de la personne) et de surtraitement (traitement d'un cancer sans impact sur le pronostic de la maladie) de cancers asymptomatiques et/ou diagnostiqués à un stade précoce ayant un risque évolutif faible, pour lesquels il faut considérer les potentielles complications liées à la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer [44]. Au vu des résultats discordants que présentent ces études, en l'absence de bénéfices significatifs en termes de réduction de la mortalité et de l'amélioration de la qualité de vie, et en raison des performances insuffisantes et des limites que présentent les tests de dépistage par toucher rectal (TR) et PSA en population générale (voir partie 1.2.4 *Le diagnostic des cancers de la prostate*), l'intérêt d'un dépistage organisé n'est pas recommandé [39].

1.2.3.2. Détection précoce individualisée

En s'assurant au préalable d'un consentement clair et éclairé sur les avantages et inconvénients du dépistage, l'AFU propose dans ses recommandations une procédure de détection individuelle précoce du cancer de la prostate. C'est un dépistage proposé dans le cadre d'un suivi particulier, à l'initiative du médecin mais dont la prise de décision se doit d'être partagée. Ce dépistage individualisé concerne les patients avec une survie estimée au minimum à 10 ans, initié à partir de 50 ans (voire 40 ans en cas de mutation germinale BRCA1/2 ou 45 ans en cas d'antécédents de cancer de la prostate dans la famille ou de facteurs de risques ethniques) [41]. La fréquence de détection est de 2 à 4 ans, adaptée en fonction du risque de chacun et de la probabilité de survie, elle est en effet généralement interrompue après 75 ans ou lorsque la survie estimée du patient devient inférieure à 15 ans [39]. Aujourd'hui, le diagnostic du cancer de la prostate est principalement évoqué par TR et/ou le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA).

1.2.4. Le diagnostic des cancers de la prostate

1.2.4.1. Généralités

La majorité des cancers, environ 60%, est diagnostiquée à un stade localisé, très souvent asymptomatique. La découverte du cancer se fait dans ce cas, dans le cadre de la procédure individuelle de détection précoce mais elle peut également s'avérer fortuite, par exemple suite à la réalisation d'une résection endoscopique d'un patient suivi pour une HBP. Au diagnostic, les formes localement avancées représentent 30% des cas, les 10 derniers pourcents sont métastatiques [39]. A ces stades évolués, le cancer peut provoquer l'apparition de signes cliniques urinaires (dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, hématurie, rétention urinaire) et/ou d'altérations de la fonction prostatique (troubles de la fonction érectile, douleurs à l'éjaculation, hémospérme), conséquences de l'envahissement ou d'une compression extrinsèque de l'évolution locale de la tumeur sur les organes avoisinants, à différencier d'autres pathologies urinaires (HBP, prostatite, infection urinaire), de douleurs et fractures osseuses ou de compressions médullaires dans les formes métastatiques (en particulier au niveau des vertèbres lombaires, des hanches et du dos), une perte de poids, de la fatigue, une altération générale de l'état (AEG). Le diagnostic définitif repose sur la vérification histopathologique de l'adénocarcinome par la réalisation d'une biopsie prostatique.

1.2.4.2. Le toucher rectal (TR)

L'examen clinique par TR est systématiquement réalisé, le praticien effectue une palpation avec le doigt à travers la paroi du rectum, il recherche des modifications du volume, de la régularité de la forme et/ou de la consistance de la prostate. Il s'agit le plus souvent d'un nodule

dur "pierreux", irrégulier à sa surface et indolore, qui se limite à un lobe prostatique ou d'un volume supérieur, parfois extra-prostatique s'il atteint les vésicules séminales et/ou les structures voisines (sphincter externe, muscle élévateur de l'anus, paroi pelvienne). L'intégralité de la prostate n'est pas palpable, seules les parties postérieures et latérales correspondantes à la zone périphérique (ZP) le sont, cela constitue une 1^{ère} limite au TR puisque d'autres zones inaccessibles sont sujettes au développement de tumeurs, un TR sans anomalie ne permet pas d'éliminer le risque de cancer. A ce propos, il est intéressant de signaler que la création du stade T1c (lors de la classification TNM de l'UICC en 1992) est le résultat de la généralisation du dosage du PSA dans les années 90 et de la découverte pour la 1^{ère} fois de cancers de prostate à TR sans anomalie simplement devant un PSA élevé.

Le TR reste indispensable dans la démarche de diagnostic précoce mais, son utilisation seule est associée à une sensibilité et une spécificité inférieures à 60% [45]. De plus, l'efficacité de sa réalisation est opérateur-dépendant selon l'expérience du praticien, la VPP (voir *Annexe n°1* pour les définitions) diffère entre les médecins généralistes, les internes en urologie et les urologues pour lesquels elle est la plus élevée [2]. Le TR a une VPP basse, comprise entre 5 et 30% (lorsque le TR est suspect, seulement 30% des patients sont atteints d'un cancer de la prostate), et un TR suspect est associé à un risque de score de Gleason plus élevé [46].

Cependant dans l'essai ERSPC, un TR suspect avec un PSA élevé, est associé à une valeur prédictive positive (VPP) confirmée par des biopsies positives de 48.6%, contre 22.4% si uniquement le PSA est élevé [47].

La performance du TR pour la détection initiale du cancer est donc limitée, néanmoins on considère que toute anomalie du TR doit faire suspecter la présence d'un cancer et constitue une indication à des investigations supplémentaires par biopsies prostatiques (à l'exception des patients avec une espérance de vie limitée) y compris en cas de PSA < 4ng/mL. La classification cTNM qui est un puissant indicateur de l'étendue du cancer, s'appuie sur le résultat du TR.

1.2.4.3. Biomarqueurs

1.2.4.3.1.L'antigène spécifique de la prostate (PSA)

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine sécrétée par la prostate, de la famille des kallikréines (kallikréine-3), un sous-groupe d'enzymes à activité sérine-protéase. Au sein de la glande prostatique, l'architecture normale de la prostate fait que, le franchissement des parois vasculaires ne concerne qu'une infime partie du PSA qui se retrouve libérée dans la circulation sanguine en des concentrations très faibles, de l'ordre du ng/mL.

Le PSA est utilisé comme un indicateur de l'état de l'activité physiologique et inflammatoire de la prostate, une valeur supérieure à 4ng/mL est généralement considérée anormale mais l'interprétation nécessite le contexte clinique. En effet, le PSA est spécifique de l'épithélium prostatique et non pas de l'adénocarcinome de la prostate, une élévation du PSA sérique est fréquente dans certaines pathologies prostatiques et à risque de créer des faux positifs (prostatite, HBP, etc.).

Les performances du PSA en termes de sensibilité sont faibles, à la valeur référence de 4 ng/mL, sa valeur prédictive positive (VPP) n'est que de 25 à 30%, cela signifie que seulement 25-30% patients avec un PSA > 4 ng/mL sont atteints d'un cancer de la prostate (les autres 75% sont liés à l'HBP) [48]. Etant donné que le dosage du PSA est utilisé dans la démarche diagnostique pour orienter les patients à réaliser une confirmation histologique par biopsies prostatiques, selon ces données, 75% des biopsies sont potentiellement inutilement réalisées si on se réfère à la norme d'un PSA < 4 ng/mL. Une autre étude démontre une VPP qui varie de 25 à 35% pour des valeurs de PSA comprises entre 4 et 10 ng/mL et de 50 à 80% lorsqu'il est supérieur à 10 ng/mL [49]. La plage de 4-10 ng/mL est souvent appelée « *gray zone* » ou « *borderline zone* » du fait de la faible sensibilité du test PSA dans cet intervalle où les valeurs de PSA peuvent correspondre à la fois à un cancer et à la fois à une HBP, ce qui conduit très souvent à la réalisation de biopsies inutiles [50].

La valeur dosée du PSA est sujette à des variations intra-individuelles significatives, dans l'étude STHLM-3, sur 1 686 patients biopsiés avec un PSA de 3 à 10 ng/mL, 16.8% ont ensuite eu un PSA < 3 ng/mL sur un 2^{ème} test de PSA réalisé à 8 semaines d'intervalles [51]. Cependant, ce pourcentage de biopsies non réalisées est au risque de méconnaître 5.4% de cancers avec un score de Gleason ≥ 7 [52]. En pratique, en cas d'augmentation du PSA jusqu'à 10ng/mL, le test est répété pour confirmer l'augmentation avant de passer à l'étape suivante.

De plus, avec l'âge, le PSA augmente progressivement en raison de l'importante prévalence de l'HBP, par conséquent, les seuils au-dessus desquels le PSA doit être considéré comme élevé doit également augmenter avec l'âge. Des recommandations indicatives de valeurs seuils de PSA en fonction de l'âge ont été établies :

Valeurs Seuils de PSA selon l'âge (µg/L)	
<40	Use clinical judgement
40-49	>2.5
50-59	>3.5
60-69	>4.5
70-79	>6.5
>79	Use clinical judgement
PSA = prostate-specific antigen	

Figure n°14 : Valeurs seuils de PSA selon l'âge exprimés en ng/mL - La « valeur normale » du PSA pour un homme < 49 ans est de 2.5 ng/mL [53].

La spécificité du PSA n'est pas non plus satisfaisante, selon une étude, avec un PSA sérique entre 3.1 et 4.0 ng/mL, 26.9% des patients sont atteints d'un cancer de la prostate, et d'un grade ISUP ≥ 2 (score de Gleason 3 +4 = 7) dans 6.7% des cas [54]. Il n'existe pas de normes fiables reconnues pour définir les seuils de PSA. Un homme peut être atteint d'un cancer de la prostate en dépit d'un faible dosage de PSA.

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of ISUP grade ≥ 2 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Figure n°15 : Risque de cancer de la prostate identifié par biopsie systématique en fonction de faibles valeurs de PSA sérique [54].

Le PSA reste l'indicateur biologique le plus utilisé pour le diagnostic du cancer : l'élévation du PSA est corrélée au risque d'évolution du cancer et à son indifférenciation. La valeur du PSA sérique est d'ailleurs 1 des 3 paramètres utilisés dans la classification pronostique de D'Amico qui évalue le risque d'évolution des formes localisées de cancer de la prostate, faible risque pour un PSA < 10ng/mL, risque intermédiaire pour un PSA entre 10 et 20 ng/mL et risque fort pour un PSA > 20ng/mL. Généralement, en présence d'un cancer métastatique, le PSA est au-dessus de 20 ng/mL. Dans certains cas de métastases, le PSA peut dépasser les 100 ng/mL, les cellules tumorales prostatiques métastasées ne sont pas dans l'environnement structuré de la glande prostatique et le PSA qu'elles produisent se retrouve libéré en quasi-totalité dans la

circulation sanguine. En France, l'AFU recommande d'utiliser le dosage du PSA selon les conditions de la détection individualisée précisée précédemment.

1.2.4.3.2. Les dérivés du PSA

Enfin d'améliorer la précision du dépistage du cancer de la prostate par le PSA, certains dérivés du PSA sont parfois utilisés. La densité de PSA (PSAD) est obtenue en divisant la valeur du PSA sérique (en ng/mL) par le volume de la prostate (en mL), il s'agit de ce fait d'une formule intégrant le fait qu'il existe une sécrétion de PSA par les cellules de l'HBP [39]. Le PSAD est exprimé en ng/mL/mL. Il semblerait que plus le PSAD d'un patient est élevé, plus il est probable que le cancer soit cliniquement significatif, plusieurs études ont en effet retrouvé qu'un PSAD $>$ à 0.1-0.15 ng/mL/mL est prédictif de cancer [55] [56]. Par ailleurs, il semble peu probable (4%) que les patients avec un PSAD $<$ 0.09 ng/mL/mL soient atteints d'un cancer cliniquement significatif [57]. Une étude multicentrique incluant 2512 hommes a démontré qu'en cas d'IRMmp douteuse (PI-RADS de 3), réaliser les biopsies systématiques et ciblées uniquement en cas de PSAD $>$ 0.2 ng/mL/mL permet d'éviter 44% de biopsies au risque de méconnaître 11% de cancers cliniquement significatifs, ce risque est abaissé à moins de 5% pour un seuil de PSAD $>$ 0.10 ng/mL/mL [39] [58].

1.2.4.4. IRM multiparamétrique de la prostate (IRMmp)

Le PSA et le TR manquent de précisions pour indiquer la réalisation ou non de biopsies prostatiques, l'AFU recommande d'effectuer de manière systématique une acquisition IRMmp de la prostate avant toute première série de biopsies. L'IRMmp améliore significativement les performances diagnostiques en permettant d'augmenter l'identification des cancers de la prostate cliniquement significatifs, de guider les biopsies prostatiques sur les lésions suspectes et d'évaluer de manière non invasive le stade du cancer [59].

Des recommandations ont été proposées pour standardiser la réalisation des IRMmp de la prostate, elles incluent un score pour faciliter la description et l'interprétation des zones suspectes identifiées, c'est le score PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*). L'objectif est de diminuer la variabilité inter-observateurs et d'améliorer l'analyse des examens d'IRMmp prostatique pour diagnostiquer avec fiabilité les tumeurs significatives ($GS \geq 7$, voir partie 1.2.5.1 Le score de Gleason) [60]. Le PI-RADS permet d'estimer la probabilité de malignité d'une lésion prostatique sur les seules données de l'IRMmp. Les autres données cliniques et biologiques (TR et PSA) ne sont pas prises en compte. La lésion est classée sur une échelle de 1 à 5 du score PI-RADS, correspondante à une probabilité croissante qu'un cancer

de la prostate cliniquement significatif soit présent [59]. La stratification du niveau de risque des lésions par l'IRMmp repose sur le score PI-RADS :

- PI-RADS 1 : très faible risque de cancer significatif (très faible probabilité) ;
- PI-RADS 2 : faible risque de cancer significatif (faible probabilité) ;
- PI-RADS 3 : risque équivoque de cancer significatif (probabilité intermédiaire) ;
- PI-RADS 4 : risque élevé de cancer significatif (forte probabilité) ;
- PI-RADS 5 : risque très élevé de cancer significatif (très forte probabilité) ;

Le score détermine ensuite la stratégie de biopsie à adopter : de simples biopsies systématiques non guidées par l'image (sans IRM préalable, on prélève plusieurs échantillons prostatiques à des endroits prédéterminés, indépendamment de la présence ou non de lésions suspectes) si l'IRMmp est normale (PI-RADS de 1-2) devant une forte suspicion de cancer, et, en cas d'IRMmp positive, définie par un PI-RADS ≥ 3 , l'ajout de biopsies ciblées/guidées associées à des biopsies systématiques sont indiquées [39]. Depuis quelques années, la recommandation de l'IRMmp avant biopsie a permis d'augmenter la détection de cancers significatifs (ISUP ≥ 2) pour lesquels l'IRMmp performe à diagnostiquer, et de diminuer le diagnostic des cancers non significatifs (ISUP = 1), le score PI-RADS est effectivement associé au score d'agressivité histologique (ISUP) [61].

1.2.5. Anatomopathologie

1.2.5.1. Le score de Gleason

1.2.5.1.1. Principe

Le **score de Gleason (GS)** est un score histopronostique déterminé par l'examen anatomopathologique de prélèvements réalisés au niveau de la prostate. Il permet de caractériser le degré de différenciation et d'agressivité intrinsèques de la tumeur en classant les cellules cancéreuses selon différents grades histologiques.

1.2.5.1.2. Les grades du score de Gleason

Les grades du score de Gleason sont représentés sur une échelle de 1 à 5 et définis histologiquement selon les modifications de caractéristiques architecturales et morphologiques observées sur des biopsies prostatiques ou des pièces opératoires de prostatectomie, en comparaison au tissu sain : la cellule cancéreuse est d'autant plus indifférenciée et agressive que son grade est élevé (grade 4 ou 5), lorsque le grade est faible (grade 1 ou 2) la cellule est très différenciée, d'apparence normale et peu agressive, proche des cellules prostatiques saines.

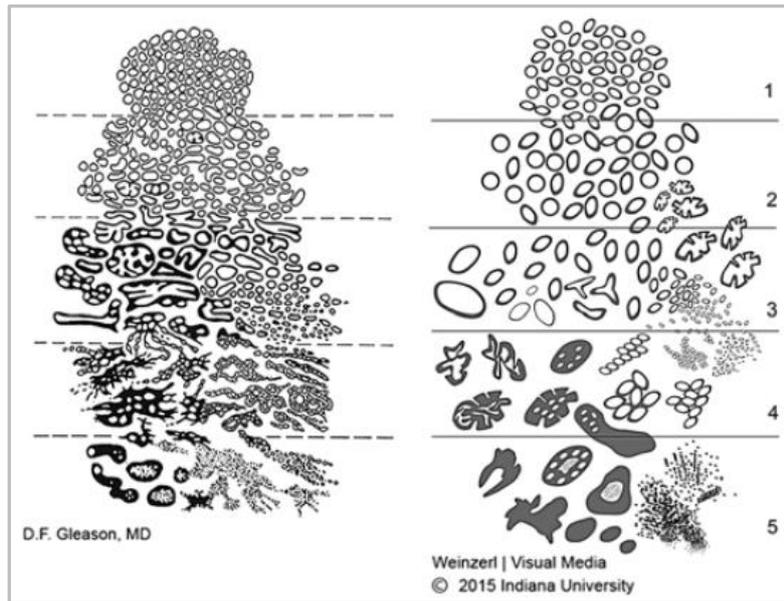


Illustration n°16 : Représentations schématiques des systèmes de classification de Gleason en 1992 (à gauche) et modifié par l'ISUP en 2014 (à droite) [62].

1.2.5.2. Le score de Gleason calculé

Le score de Gleason est calculé en considérant l'hétérogénéité des tumeurs prostatiques qui peuvent contenir plusieurs populations tumorales de grades différents. La méthode pour calculer le score diffère selon le type de prélèvement histologique : sur une biopsie prostatique il résulte de la somme du grade le plus représenté et du grade le plus élevé (le plus grave), sur une pièce opératoire de prostatectomie, il est obtenu par la somme des deux grades les plus représentés. Initialement cette somme définissait 9 scores variant de 2 (soit 1+1) noté 1-1 à 10 (soit 5+5) noté 5-5 [62].

1.2.5.3. Classification histopronostique « ISUP » de 2004.

En 2005, l'International Society of Urological Pathology (ISUP) établie lors d'une conférence de consensus, de nouvelles recommandations sur la classification des biopsies, notamment pour limiter les risques de sous-évaluation causés par des différences d'interprétation. Il n'est plus recommandé d'utiliser un score de Gleason 2 (1+1) et d'éviter les scores de Gleason 3 et 4 qui limitent la corrélation entre histologie et pronostic [63]. La définition du grade 3 est davantage restreinte de par l'élargissement de celle du grade 4, ce qui induit des modifications du score de Gleason. Ce système ISUP est cliniquement utile pour déterminer les traitements les plus appropriés puisque l'amélioration d'un score de Gleason peut influencer la stratégie thérapeutique [64].

1.2.5.4. Classification histopronostique « ISUP » de 2014.

Cependant, la classification de 2004 reste à parfaire pour rester en adéquation avec l'évolution des connaissances sur le cancer de la prostate. Elle présente effectivement plusieurs défauts mis en avant en 2014 par l'ISUP. Premièrement, le défaut de l'échelle du système de notation de Gleason : dans les données originales de Gleason, les scores de 2 à 5 étaient observés dans 27,9% des cas [65]. En 2008, une étude compare le score de Gleason obtenu sur biopsie ou pièce de prostatectomie d'un échantillon de 1 455 hommes ayant subi une prostatectomie entre 2002 et 2003 et compare les résultats avec une étude similaire de 1994 portant sur 390 hommes. L'étude montre que seulement 1,6 % (23 sur 1 455) ont été classés comme score de Gleason 2 à 4, comparé à 22,3 % (87 sur 390) des biopsies en 1994 [66]. En 2005, une étude effectuée sur 368 échantillons (de biopsies ou pièce prostatique) un reclassement des scores de Gleason conventionnels (de 1966) avec les scores de Gleason modifiés (ISUP 2004). Elle démontre des changements majeurs dans la distribution des scores puisqu'entre 1996-2000 et 2005, les scores de Gleason 2 à 4 ont diminué de 2,7 % à 0 % ($p < 0.001$), le score de Gleason 5 a diminué de 12,2 % à 0,3 % ($p = 0.18$), le score de Gleason 6 a diminué de 48.4% à 22,0% mais le score de Gleason 7 a augmenté de 25.5% à 67.9% ($p < 0.001$) [67].

Le système de notation de Gleason varie toujours de 2 à 10, mais la presque totalité sont des cancers bien différenciés avec un score le plus bas attribué de 6 se trouvant dans la médiane de l'échelle de Gleason [63] : cette notation est problématique, elle engendre à l'annonce du cancer une crainte supplémentaire pour le patient en sous-entendant un cancer de pronostic intermédiaire [62]. Un autre problème est celui de la distinction de pronostics différents sous un score identique, c'est le cas d'un score de Gleason de 7 qui ne distingue pas un (3+4) d'un (4+3) qui est pourtant d'un moins bon pronostic [52] [58].

En 2014, il a été proposé d'adopter un nouveau système de classification du grade du cancer de la prostate sur la base des observations suivantes : la nouvelle classification permet une stratification plus précise des tumeurs, elle traduit les différents scores de Gleason 2-10 en « groupes de grade » (GG) allant de 1 à 5, de ce fait le grade le plus bas est 1 et non 6 comme dans le score de Gleason. Pour la gradation du cancer de la prostate, il faut aujourd'hui suivre le système de classification ISUP, le grade pathologique de la tumeur reflète les caractéristiques intrinsèques de son agressivité.

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

Figure n°17: Grade histologique selon la classification de l'ISUP 2016 – Gleason modifié [69].

1.2.6. Systèmes de classification et de stadification

1.2.6.1. Classification du cancer de la prostate.

L'objectif d'un système de classification des tumeurs est de regrouper les patients présentant des résultats cliniques similaires. Le stade est une représentation de l'étendue anatomique de la tumeur, son évaluation se doit claire et précise car cela permet de déterminer la gravité de la maladie, d'estimer son évolution et son pronostic, d'orienter la prise de décision concernant le traitement thérapeutique et d'aider les professionnels de santé dans l'échange des informations relatives au patient [70]. La classification en stades repose sur la classification TNM.

1.2.6.1.1. La classification TNM (ou cTNM) et pTNM

La classification "TNM" (*Tumor, Nodes, Metastasis*) est utilisée pour préciser le stade (ou extension) du cancer de la prostate. Elle est définie par trois paramètres qui correspondent chacun à une lettre :

- (T) pour tumeur primitive : c'est l'étendue de la tumeur principale, selon la localisation et la taille tumorale.
- (N) pour « nodes » (ganglion en anglais) : en fonction de l'atteinte (ou non) ganglionnaire (extension/propagation régionale).
- (M) pour métastases : en fonction de la présence (ou l'absence) de métastase(s) (extension à distance).

Les lettres sont suivies d'un chiffre de 0-4, le cancer est d'autant plus avancé que le chiffre est élevé. La tumeur est ainsi caractérisée par 4 stades :

- T1 : tumeur non palpable lors du TR, ni visible en imagerie ;
- T2 : tumeur palpable, limitée à la prostate ;
- T3 : tumeur étendue en dehors de la prostate, envahissement limité de la graisse périprostatique ou plus important des vésicules séminales ;
- T4 : tumeur atteignant d'autres structures voisines que les vésicules séminales (vessie, rectum, urètre...)

1.2.6.2. Classification clinique TNM ou cTNM.

La classification cTNM est une classification clinique utilisée pour déterminer le stade du cancer de la prostate. Elle s'appuie sur les examens pré-thérapeutiques réalisés lors du diagnostic (TR, biopsies de la prostate, l'imagerie) de la maladie pour réaliser une estimation clinique de l'extension du cancer. Selon l'EAU, le stade clinique cT se détermine uniquement par les informations du TR et non par l'imagerie [40]. Cette classification permet d'orienter le traitement.

T Tumeur primitive	T0 : tumeur primitive non retrouvée
	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie <ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5. • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score ISUP ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5 • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA.
	T2 : tumeur limitée à la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
	N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)
M	Mx : métastases à distance non évaluées
	M0 : absence de métastase à distance
Métastases à distance	M1 : métastases à distance <ul style="list-style-type: none"> • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Figure n°18 : Classification TNM 2016 du cancer de la prostate d'après les Recommandations du comité de cancérologie de l'AFU – Actualisation 2022-2024 [71].

1.2.6.3. Classification anatomopathologique pTNM.

Lorsque le stade est déterminé par l'examen anatomo-pathologique, le préfixe "p" complète le stade TNM. Cette classification pTNM tient compte des données supplémentaires obtenues après éventuelle résection de la tumeur primaire et analyse histopathologique de toute la pièce opératoire. Le stade pathologique pT, est par définition, une estimation davantage précise de l'extension de la maladie, déterminée par l'anatomie pathologique de la prostate. Cette classification définit la nécessité (ou non) du traitement adjuvant et évalue le pronostic.

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
pT2 : tumeur limitée à la prostate
pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate : pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical** pT3b : extension uni- ou bilatérale aux vésicules séminales
pT4 : extension à d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
R : reliquat tumoral postopératoire ou limites d'exérèse chirurgicales Rx : marges non évaluées R0 : marges négatives R1 : marges positives

Figure n° 19 : Classification pTNM 2016 (AJCC 8^{ème} édition) du cancer de la prostate - D'après les "Recommandations du comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2022-2024" [71].

1.2.6.4. Les groupes de stades pronostiques selon « l'American Joint Committee on Cancer »

Les groupes de stades pronostiques selon « l'American Joint Committee on Cancer » (AJCC) ou le système de stadification TNM de l'AJCC est une stadification multicritère. En associant la classification cTNM préalablement déterminée, le groupe de grade (basé sur le score de Gleason) et la valeur du PSA sérique (au diagnostic), l'AJCC classe les cancers de prostate en groupes (de I à IV) et sous-groupes (A, B, etc....) de stades pronostiques. Un chiffre plus élevé signifie que le cancer s'est davantage propagé [72]. Les stades I et II, ainsi que certains stades III correspondent à une tumeur localisée et à un stade précoce, la tumeur est limitée à la prostate (cT2). Le cancer est dit localement avancé (\geq cT3) s'il y a franchissement de la capsule prostatique, la tumeur peut s'étendre hors et autour de la prostate à des tissus tels que les vésicules séminales ou les ganglions lymphatiques (stades IIIb et IIIc). A partir du stade IV, le cancer est dit métastatique, il a envahi un ou plusieurs ganglions lymphatiques (atteinte

ganglionnaire pelvienne) ou d'autres organes, à distance, sous la forme d'une ou plusieurs métastases

Stade	Tumeur	Ganglions lymphatiques régionaux	Métastases à distance	Taux d'antigène spécifique de la prostate (Prostate-specific antigen testing, PSA)†	Groupe Grade Gleason ‡
I	cT1, cT2a ou pT2	N0	M0	< 10	1
IIA	cT1, cT2a ou pT2	N0	M0	≥ 10 mais < 20	1
	cT2b ou cT2c	N0	M0	< 20	1
IIB	T1, T2	N0	M0	< 20	2
IIC	T1, T2	N0	M0	< 20	3 ou 4
IIIA	T1, T2	N0	M0	≥ 20	1-4
IIIB	T3, T4	N0	M0	Tout PSA	1-4
IIIC	Tout T	N0	M0	Tout PSA	5
IVA	Tout T	N1	M0	Tout PSA	Tout grade
IVB	Tout T	Tout N	M1	Tout PSA	Tout grade

*Pour les définitions AJCC/TNM, voir tableau: Définitions TNM pour le cancer de la prostate. Données adaptées de [American Cancer Society, Prostate Cancer AJCC/TNM Staging System](#). Consulté le 24/11/21.

† Tous les taux de PSA dans ce tableau représentent à la fois des ng/mL et des mcg/L (c'est-à-dire, 10 ng/mL = 10 mcg/L).

Figure n°20 : La classification AJCC Elle distingue 4 stades du cancer de la prostate, classés de I à IV, du moins étendu au plus étendu - Données adaptées de l'actualisation 2018 de l'AJCC [70] [72].

1.2.6.5. Stadification selon la classification en groupes pronostiques de D'Amico.

La classification de D'Amico est une classification pronostique qui évalue le risque d'évolution (récidive biologique) des formes localisées du cancer en combinant trois critères clinico-biologiques recherchés au moment du bilan diagnostique :

- le stade de la tumeur, l'étendue (T) de la classification cTNM.
- le grade ISUP (score de Gleason modifié)
- la valeur du PSA sérique.

Elle définit ainsi 3 groupes pronostiques de patients à risque de récurrence biologique faible, intermédiaire ou élevée :

Groupe à risque	PSA (ng/mL)		Groupe ISUP (Score de Gleason modifié)		Stade clinique – Classification TNM
	< 10	et	Groupe 1 (Gleason < 7)	et	
Faible	< 10	et	Groupe 1 (Gleason < 7)	et	T1c ou T2a
Intermédiaire	10 ≤ PSA ≤ 20	ou	Groupe 2 ou 3 (Gleason 7)	ou	T2b
Élevé	> 20	ou	Groupe > 3 (Gleason ≥ 8)	ou	T2c

Figure n° 21 : Classification de D'Amico – Groupes pronostiques. Adapté des Recommandations du comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2022-2024 [71].

Le groupe à risque intermédiaire présente une importante hétérogénéité clinique avec des pronostics très différents. Une subdivision en sous-catégorie, favorable et défavorable, a été proposée en intégrant des facteurs pronostiques supplémentaires : le pourcentage de ponctions de biopsie positives et le nombre de facteurs de risque intermédiaire (FRI). Les patients à risque intermédiaire du sous-groupe favorable (1 FRI, ISUP 2 et < 50% de biopsies positives) ont un pronostic se rapprochant des patients à faible risque, alors que les patients de sous-groupe défavorable (> 1 FRI et/ou ISUP 3 et/ou \geq 50% de biopsies positives) ont un pronostic se rapprochant des patients à risque élevé [39], [73].

Sous-catégorie	Groupe à risque intermédiaire ($10 \leq \text{PSA} \leq 20$ ou ISUP 2 ou 3 ou Stade clinique - T2b)				
	Favorable	1 FRI	et	ISUP 2 (GS 3 + 4 = 7)	et
Défavorable	> 1 FRI	et/ou	ISUP 3 (GS 4 + 3 = 7)	et/ou	\geq 50% de biopsies positives

Figure n° 22 : Sous-catégorisation du groupe à risque intermédiaire.

L'évaluation pronostique est importante car elle permet d'adapter la prise en charge thérapeutique au moment du diagnostic. Dans ses recommandations sur la stratégie de prise en charge des différents types de cancers de la prostate, l'AFU utilise la classification en groupes pronostiques à faible risque, risque intermédiaire et risque élevé d'évolution, la maladie métastatique et la résistance à la castration (voir partie 2. Modalités thérapeutiques et recommandations).

1.2.6.6. Groupes de risques de l'EAU

La stratification en groupes de risques de l'European Association of Urology (EAU) permet le sous-groupage pronostique des patients selon une classification qui dérive de la stadification de D'Amico : l'EAU définit la notion de cancer localisé et de cancer localement avancé.

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a*	PSA 10–20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b*	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c*	any PSA any GS (any ISUP grade)* cT3-4 or cN+**
Localised			Locally advanced

Figure n° 23 : Groupes de risques de l'EAU. Notions de groupes pronostiques, de cancer localisé et localement avancé [40].

Un cancer localisé est à risque d'évolution faible, intermédiaire ou élevé selon les groupes pronostiques de D'Amico. En revanche, un cancer localement avancé est toujours un cancer à

risque élevé d'évolution, il se réfère à un stade clinique T3c-T4 ou N1, et cela indifféremment de la valeur du PSA et du grade ISUP [40].

1.2.7. Bilan d'extension

Après diagnostic et classification du risque, le bilan d'extension affine la classification tumorale et évalue l'étendue de la maladie. Le bilan d'extension a recours à des techniques d'imageries anatomiques et fonctionnelles, et est réalisé en fonction du risque défini par la classification de d'Amico. Il repose dans tous les cas sur un **IRM pelvien et prostatique (IRMpp)**, l'IRM est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégionale de la tumeur (atteinte extracapsulaire, atteinte des vésicules séminales ou présence d'adénopathies pelviennes). Pour les patients à risque intermédiaires avec un score ISUP ≥ 3 , les recommandations préconisent d'adjoindre une **scintigraphie osseuse** (avec acquisition tomoscintigraphique couplée à la TDM ou TEMP/TDM, la TEMP est la tomoscintigraphie d'émission monophonotonique et la TDM est la tomodensitométrie/scanner) et, en cas de haut risque, un **scanner thoraco-abdominopelvien (TDM-TAP)**. Dans les cancers à faible risque de métastases, on ne réalise pas de scanner ou de scintigraphie osseuse. Dans la stadification des cancers à risque élevé de métastases et/ou localement avancés (score ISUP > 3 ou PSA > 20 ng/mL ou T2c) les recommandations de l'AFU préconisent de réaliser le bilan standard (IRMpp + scintigraphie osseuse + TDM-TAP), l'imagerie par IRMpp permet de réaliser le bilan d'extension locorégionale (atteinte et franchissement extra-capsulaire : T3), la définition de la maladie métastatique en ensuite basée sur le scanner (ou l'IRM en cas de contre-indications) pour vérifier l'extension ganglionnaire (N1) et la détection de métastases viscérales et la scintigraphie osseuse pour vérifier l'extension métastatique osseuse (M1). Optionnellement, il peut s'envisager de réaliser un examen **TEP/TDM** (tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie ou PET-scan), pour certains patients et certains cancers c'est un examen qui peut s'avérer supérieur ou couple scintigraphie osseuse/scanner en termes de sensibilité. Il est de ce fait possible que la généralisation des imageries TEP/TDM (à la fluorocholine ou avec les ligands radiomarqués du PSMA) dans le bilan d'extension, au diagnostic et à la récurrence, augmente le nombre de patients présentant un stade métastatique mais avec détecté avec une charge tumorale faible (voir *partie 2.2.2 Caractérisation du cancer de la prostate hormonosensible métastatique*). Au vu des données actuellement disponibles, les résultats de la TEP/TDM ne doivent pas inciter à modifier le traitement.

2. MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES ET RECOMMANDATIONS

2.1. Prise en charge du cancer de la prostate localisé et localement avancé

2.1.1. L'abstention-surveillance

L'abstention-surveillance ou *watchful waiting* est une approche thérapeutique qui concerne des patients atteints d'un cancer localisé asymptomatique, mais polypathologiques ou avec une espérance de vie inférieure < 10 ans. En raison de la progression parfois lente du cancer de la prostate, il est admis pour ces patients, que le risque de décéder d'une autre cause est supérieur à la mortalité spécifique par cancer de la prostate à 10 ans. De plus, les bénéfices attendus d'un traitement localisé ne sont significatifs qu'après 10 ans de survie, ces patients peuvent ainsi ne jamais avoir à recevoir de traitement. L'abstention surveillance consiste à proposer une surveillance clinique simple de la maladie, à s'abstenir de tout traitement et, en cas d'évolution symptomatologique ou métastatique, explorer les options de soins palliatifs afin de maintenir la qualité de vie du patient.

2.1.2. La surveillance active

2.1.2.1. Principe

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active (SA) est une option thérapeutique curative, et uniquement réservée pour les patients atteints d'un cancer localisé à **faible risque évolutif** (stade clinique T1c-T2a, score ISUP de 1 et PSA < 10ng/mL) avec une espérance de vie > 10 ans. Le principe est que, dans ce contexte, on admet que le risque de progression du cancer soit suffisamment faible, ce qui permet, tout en restant dans la fenêtre de curabilité, de retarder le traitement immédiat et d'ainsi potentiellement éviter d'exposer le patient à des effets secondaires inhérents à un **surtraitement** pouvant altérer la qualité de vie urinaire et sexuelle. En résumé, on retarde la mise en place du traitement tout en imposant une surveillance stricte afin d'éviter une perte de chance thérapeutique et une diminution des chances de survie. La SA est désormais le traitement de référence dans le cancer de la prostate localisé à faible risque : tous les ISUP 1 (score de Gleason < 7) [39].

2.1.2.2. Critères de sélection

2.1.2.2.1. Critères clinico-biologiques et pathologiques

Les critères de sélection des patients éligibles à la SA divergent d'une étude à l'autre, ces critères d'inclusion cherchent à sélectionner la population cible de patient qui présente un cancer de la prostate indolent à faible risque, et de ne surtout pas inclure des patients qui progresseront en l'absence de traitement actif immédiat. Ils sont basés sur l'examen clinique

(\leq T1c-T2a déterminé par TR), le score ISUP (ISUP 1 soit GS \leq 3+3), le PSA (\leq 10 ng/mL), la charge tumorale (\leq 2 biopsies positives et un pourcentage d'envahissement de la tumeur \leq 50% par biopsie) et l'espérance de vie supérieure à 10 ans [71].

Quelques cas particuliers concernent par exemple les patients porteurs d'une mutation *BRC A2*, il semble que ces patients soient des candidats à haut risque de reclassification s'ils sont mis en SA, une surveillance rapprochée est recommandée pour ces patients.

2.1.2.2.2.Critères par l'IRM

L'IRMmp suivie de biopsies ciblées est systématique avant l'inclusion du patient en SA. Ce protocole permet d'améliorer l'évaluation pathologique du cancer et de réduire le risque de mauvaise classification pronostique initiale, ce qui présente l'intérêt d'augmenter la sélection des patients à faible risque [71].

2.1.2.3.Modalités de surveillance et sortie de la surveillance active

Selon l'AFU, la stratégie de surveillance inclue systématiquement un contrôle régulier du PSA tous les 3 à 6 mois avec mesure du temps de doublement (dans une étude de 2020, le temps de doublement du PSA $<$ 3 ans (PSA-DT) à l'inclusion représente un facteur de risque statistiquement significatif de sortie de SA [74]) et un TR tous les 6 à 12 mois. La surveillance par IRM est répétée régulièrement mais non définie actuellement (le score PI-RADS, l'échelle Likert ou encore le score PRECISE permettent de grader d'apprécier la stabilité des lésions IRM). Des biopsies prostatiques de contrôles sont réalisées dans les 6 à 18 mois après le diagnostic et la biopsie initiale, et doivent être précédées d'une IRM. En cas d'IRM positive, les biopsies seront systématiques et ciblées. Une IRM de suivi normale ne permet pas encore d'éviter les biopsies de contrôle qui seront à envisager tous les 3 ans si les critères sont stables [39]. Le critère de sortie de SA est la progression du cancer par l'apparition d'un grade 4 de Gleason soit un score ISUP \geq 2 (3-4 ou 4-3), un PSA-DT $<$ 3 ans ou encore à la demande du patient.

Le protocole proposé et mis en place par l'AFU pour la surveillance de la SA est résumé ci-joint :

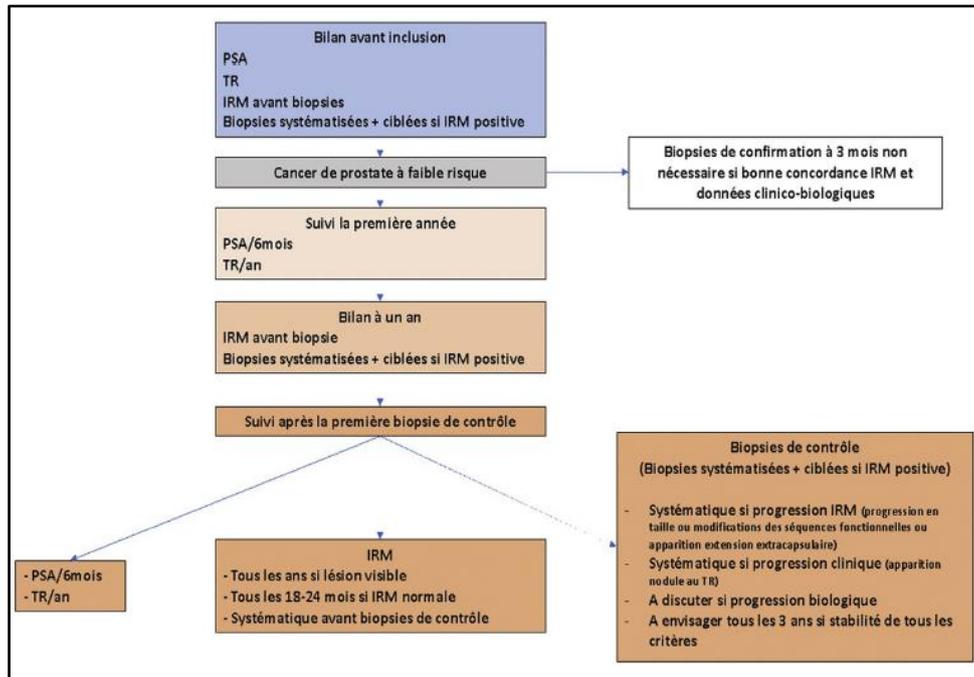


Illustration n° 24 : Protocole de surveillance active. Protocole proposé par le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) [39].

2.1.2.4. Résultats oncologiques à long termes

La SA se doit d'assurer des résultats oncologiques favorables similaires au traitement immédiat. Dans une étude de 2015 portant sur un échantillon de 1729 hommes, la probabilité pour un patient de rester sous SA à 5 ans était de 64% [75]. Dans une autre étude de 2015 évaluant les résultats à long terme de la SA sur 1298 hommes, avec un suivi médian de 5 ans, les taux de survie globale, de survie spécifique au cancer et de survie sans métastase étaient respectivement de 69% , 99.9% et 99.4% à 15 ans [76]. Une étude de 2020 portant sur l'identification des facteurs de risques de sortie de SA après 5 ans de suivi, met en évidence sur un échantillon de 202 patients, que 58% d'entre eux étaient encore sous SA, avec une mortalité globale et une mortalité spécifique de respectivement 1.5% et 0.05%

2.1.3. La prostatectomie totale

La prostatectomie totale (PT) est une intervention chirurgicale qui consiste en l'exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales tout en préservant les structures responsables de la continence urinaire et de l'érection. Elle est réalisée selon différentes voies chirurgicales, par voie ouverte, rétro-pubienne, ou selon des approches mini-invasives, la laparoscopie ou laparoscopie robot assistée. Aucune modalité n'a fait la preuve de supériorité sur le contrôle

carcinologique et la récupération de la continence ou de la fonction érectile. Les complications postopératoires les plus fréquentes sont la dysfonction érectile, l'incontinence à long terme et l'anéjaculation [39].

La PT est une option thérapeutique envisageable pour les cancers à faible risque d'évolution (la SA est privilégiée, voir 2.1.2 Surveillance active), elle est surtout proposée à des patients atteints d'un cancer localisé de risque intermédiaire (stade clinique T2b, score ISUP de 2-3 et PSA < 20ng/mL) en fonction de leurs comorbidités et de leur espérance de vie (>10ans), plus ou moins un curage ganglionnaire en fonction du risque d'atteinte ganglionnaire. Enfin, dans les cancers à haut risque ou localement avancé avec un bilan d'extension négatif (sans atteinte ganglionnaire et sans métastases), la PT peut se proposer seule. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication à un traitement par hormonothérapie ou radiothérapie en néoadjuvant ou adjuvant à la PT.

La PT est possible en traitement de rattrapage après échec de la radiothérapie initiale, les risques fonctionnels sont alors beaucoup plus élevés. Le risque de troubles de la continence après chirurgie augmente par ailleurs avec l'âge du patient, il est très rare qu'un chirurgien opère après 75 ans (à l'exception de situations symptomatologiques importantes).

Après PT, le PSA doit être indétectable à partir de 4 à 6 semaines, sa demi-vie étant d'environ 3 jours. L'existence d'un PSA \geq à 0.1 ng/mL après chirurgie est rare (environ 5-10% des cas) : le plus souvent la détectabilité témoigne d'une maladie résiduelle, soit à distance, soit locale. Le risque de récurrence biologique (RB) à 5 ans après prostatectomie est de l'ordre de 30% tous stades confondus [77] (voir 2.1.6 Récurrence biologique).

2.1.4. La radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants qui irradient les cellules cancéreuses pour les détruire. L'unité métrique servant à mesurer la dose de rayonnement ionisant absorbée est le gray (Gy), 1 Gy équivaut à un joule (J) d'énergie absorbée par kilogramme de matière (1J/kg). L'enjeu de l'irradiation locorégionale, est de parvenir à augmenter la dose délivrée à la tumeur pour tuer les cellules cancéreuses tout en réduisant la dose délivrée au niveau des organes et tissus sains avoisinants, et ce, pour diminuer les risques d'effets secondaires et de cancers radio-induits. On distingue différentes méthodes de radiothérapie selon la localisation de la source d'irradiation.

2.1.4.1. La radiothérapie externe

La RTE utilise une machine, un accélérateur linéaire de particules, qui émet des radiations. La technique la plus fréquemment utilisée est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D). Il s'agit d'une irradiation transcutanée qui utilise des images médicales en 3D (scanner et IRM) pour définir précisément les contours tridimensionnels et le volume de la tumeur à irradier. La distribution de la dose est uniforme, on traite avec cette technique tout le volume cible simultanément avec une intensité équivalente. Une autre technique de RTE est l'irradiation par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), guidée par l'image. A l'instar de la RTC-3D, la RCMI est aussi une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle qui permet de faire correspondre avec précision la forme du faisceau au volume traité. Cependant, la RCMI présente des avantages dosimétriques non négligeables : en modulant la forme du faisceau et son intensité elle permet de ne traiter qu'une partie du volume de la cible à un moment donné. La dose distribuée est par ailleurs non uniforme, le volume cible est irradié en différents points avec plusieurs fractions simultanées d'intensités variables en cours de séance. C'est une technique qui permet de générer des distributions de doses élevées hétérogènes et complexes adaptées à la contrainte de l'anatomie (formes concaves...) et surtout de délivrer sélectivement la dose prescrite à la tumeur en limitant l'exposition des organes à risques, la tolérance digestive et urinaire en est améliorée [78]. Elle permet également de pouvoir réaliser des séances de plus de 2 Gy pour obtenir un effet radiobiologique plus important. Il s'agit de la technique préférentielle à utiliser selon l'AFU.

La RTE est indiquée comme une option thérapeutique curative dans les recommandations de prise en charge de tous les groupes de risques pronostiques. Dans la prise en charge du cancer de la prostate à faible risque, elle constitue une option alternative pour les patients non éligibles à la surveillance active. Lorsqu'une RTE exclusive est réalisée, la dose conventionnelle est de 74 à 80 Gy en normofractionné (37 à 40 séances de 2 Gy) ou de 60 Gy en hypofractionné (20 séances de 3 Gy). La RT est un des traitements de référence du CPRI, l'associer à une hormonothérapie courte (6 mois) permet d'améliorer significativement le risque de récurrence biologique (32% en RTE exclusive *versus* 16% avec RTE plus hormonothérapie courte) après un suivi médian de 11.3 ans [79]. Cependant, pour éviter les effets secondaires de l'hormonothérapie, une RTE exclusive à une dose d'irradiation de 76 Gy semble suffisante pour les patients du sous-groupe favorable [80]. L'association à l'hormonothérapie courte ne concerne plus que les patients du sous-groupe défavorable, dans ce contexte, un schéma d'irradiation hypofractionnée (60 Gy sur 20 fractions en 4 semaines) est envisageable, l'essai

CHHIP ayant confirmé sa non-infériorité par rapport à la RTE conventionnelle (74 Gy délivrés en 37 fractions sur 7.5 semaines) [81]. Dans ce dernier groupe, un "boost" par curiethérapie à HDD ou BDD est envisageable (voir partie 2.1.4.2 La curiethérapie interstitielle). Pour les cancers à haut risque de récurrence, l'hormonothérapie longue (de 18 à 36 mois) est supérieure à l'hormonothérapie courte (4 à 6 mois) pour la survie sans récurrence biologique, sans métastase et la survie globale. De plus, une hormonothérapie longue en situation adjuvante a démontré des bénéfices significatifs sur le risque de récurrence, d'apparition de métastases et surtout en survie globale à 10 ans par rapport à la RTE seule au moment de la récurrence : 58.1% de survie à 10 ans dans le groupe hormonothérapie *versus* 39.8% dans le groupe RTE seule (HR : 0.60, IC à 95% : 0.45-0.80, $p = 0.0004$) [82]. La radio-hormonothérapie longue constitue donc le standard thérapeutique [39].

En situation adjuvante, l'irradiation de la loge de la prostatectomie présenterait l'intérêt de détruire les potentielles cellules cancéreuses résiduelles du site opératoire, et prévenir le risque de récurrence. Il n'y a cependant plus d'indication à réaliser une RTE adjuvante. Une méta-analyse récente a confirmé l'absence de bénéfice de la RTE adjuvante par rapport à une radiothérapie différée précoce à la récurrence biologique [83].

2.1.4.2. La curiethérapie interstitielle (radiothérapie interne)

La curiethérapie interstitielle consiste à introduire au moyen de cathéters, des sources radioactives directement dans la prostate, 2 techniques sont utilisées :

- la curiethérapie à bas débit de dose (ou curiethérapie BDD) qui consiste en l'insertion trans-périnéale, sous guidage échographique, d'implants permanents, des grains d'iode¹²⁵, qui émettent graduellement des radiations gamma localisées de faible énergie. La durée de l'effet thérapeutique est d'environ 6 mois (demi-vie de l'iode¹²⁵ de 60 jours).
- la curiethérapie à haut débit de dose (ou curiethérapie HDD) qui consiste à insérer temporairement une source radioactive d'activité élevée, en l'occurrence de l'iridium¹⁹², directement à l'intérieur de la prostate à l'aide d'aiguilles vectrices insérées par voie trans-périnéale sous échographie endorectale, connectées à un projecteur de source radioactive. Cette technique est réalisée en une ou plusieurs séances jusqu'à l'obtention d'une dose curative.

La curiethérapie BDD exclusive est indiquée dans les groupes à faible risque non éligible à la surveillance active et à dans le sous-groupe de risque intermédiaire **favorable**, à conditions que le volume prostatique soit « faible » < 50-60 mL et que le patient ne présente pas de troubles

mictionnels préexistants. Il s'agit d'une des techniques les plus enclins à engendrer des complications urinaires immédiates et/ou retardées (pollakiurie, dysurie, rétention urinaire), la fonction érectile est cependant bien préservée (les troubles érectiles sont moins fréquents qu'après PT ou RTE) [84]. La réalisation d'une IRMmp est obligatoire en amont du traitement, elle vérifie l'absence d'extension tumorale extra-prostatique. Dans le groupe à faible risque la BDD en monothérapie permet un contrôle biochimique à 10 ans d'environ 90% [85]. A ce jour, la curiethérapie HDD seule reste non approuvée.

La combinaison RTE et curiethérapie prostatique peut être proposée pour des patients à risque intermédiaires défavorable ou à haut risque (associée en plus de l'hormonothérapie) : après irradiation externe, un complément de dose « *boost* » par curiethérapie prostatique LDD a démontré un contrôle biochimique à 7 ans amélioré de 11% par rapport à la RTE seule (86% *versus* 75% sans *boost*, $p < 0.001$), et estimé à 21% à 9 ans (83% *versus* 62% sans *boost*) [86]. Cependant, ce bénéfice est obtenu au détriment de davantage d'effets indésirables urinaires de grade ≥ 3 (18.4% vs 5.2%, $p < 0.01$) [87]. Une étude a démontré un bénéfice en survie globale à la réalisation d'un *boost* en curiethérapie prostatique en comparaison à la RTE seule (HR : 1.36, IC à 95% : 1.29-1.44, $p < 0,0001$). Que le *boost* soit réalisé par BDD ou HDD les résultats sont similaires [88].

2.1.5.L'hormonothérapie

Dans le cancer de la prostate, l'hormonothérapie est un traitement qui consiste *in fine* à bloquer le fonctionnement du RA pour supprimer l'action stimulante des androgènes sur la croissance du carcinome prostatique. Il est possible d'interférer la signalisation hormonale à travers 2 mécanismes physiologiques : soit par blocage de la synthèse de testostérone au niveau testiculaire et périphérique, soit par blocage direct/indirect de l'activation du RA. L'intégration de traitements systémiques a pour objectif de limiter le risque de récurrence locale et/ou de dissémination à distance, et ainsi augmenter la survie à long terme. Il existe 2 types d'hormonothérapie : la thérapie par suppression androgénique (ADT pour *Androgen Deprivation Therapy*) réalisée par castration chirurgicale ou chimique (injections, implants ou comprimés *per os*) et l'hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) uniquement *per os*.

2.1.5.1.La thérapie par suppression androgénique (ADT)

2.1.5.1.1.Définition

L'hormonothérapie suppressive est la pierre angulaire des traitements des cancers de la prostate, que l'on se situe en phase hormono-sensible ou de résistance à la castration, pour des cancers

localisés, localement avancés ou métastatiques. Elle est recommandée en situation curative : courte (6 mois), associée à la RT dans certains cancers localisés à risques intermédiaires défavorable [89] [90], et longue (18 à 36 mois) de manière systématique dans les cancers localisés à risques élevés et localement avancés (voir partie *2.1.4 La radiothérapie*). Cette hormonothérapie est maintenue à vie, elle est indispensable en situation palliative, dans les cancers de formes plus avancées, métastatiques et/ou résistants à la castration, pour lesquels une intensification thérapeutique systémique par chimiothérapie et/ou HTNG est systématiquement discutée. La dernière situation concerne l'hormonothérapie de rattrapage : elle est envisagée seule en cas de récurrence biologique non métastatique post-RT, aussi, l'adjonction d'une hormonothérapie à la RT de rattrapage est une option en cas de récurrence biologique à haut risque post-PT (voir partie *2.1.6 Récurrence biologique*) [39] [69].

La suppression androgénique, également appelée déprivation androgénique, a pour objectif la diminution de la testostérone circulante : une castration efficace est définie par une testostéronémie inférieure à 50 ng.dL⁻¹ ou 1,7 nmoL.L⁻¹.

2.1.5.1.2. Castration chirurgicale

La castration chirurgicale est réalisée par exérèse bilatérale des testicules (orchidectomie) ou par exérèse de la pulpe testiculaire, ce qui laisse en place l'albuginée (pulpectomie) [91]. En supprimant définitivement et directement la production testiculaire d'androgènes, elle permet une suppression androgénique en moins de 12 heures [69]. C'est une technique historique qui a permis d'établir la valeur référence de la testostéronémie attestant d'une castration efficace (<50 ng.dL⁻¹), à laquelle les autres thérapeutiques se réfèrent pour démontrer d'une efficacité thérapeutique équivalente sur la diminution de la testostéronémie. Les études récentes montrent cependant que la valeur moyenne de la testostéronémie après castration chirurgicale (orchidectomie) est de 15 ng.dL⁻¹, ce qui suggère de redéfinir une valeur référence plus appropriée de castration efficace < à 20 ng.dL⁻¹ [92]. La castration chirurgicale n'est plus que rarement utilisée, la castration médicamenteuse étant réversible et faisant preuve d'une meilleure tolérance psychologique. En cas de chirurgie, le patient peut se voir proposer la mise en place de prothèses testiculaires en silicone pour compenser la perte de volume du scrotum et atténuer l'atteinte psychologique que l'ablation peut constituer [93]. Après castration chirurgicale, il persiste néanmoins une sécrétion d'androgène d'origine surrénalienne.

2.1.5.1.3. Castration chimique : l'hormonothérapie standard.

La castration chimique est médicamenteuse, l'hormonothérapie de 1^{ère} génération consiste en la suppression de la synthèse androgénique par l'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes LH-RH/GnRH. Comme vu précédemment (voir partie 1.1.3.3 Régulation et rétrocontrôle de la synthèse des androgènes), c'est la production hypophysaire de FSH et de LH, dépendante de la sécrétion pulsatile de LH-RH/GnRH par l'hypothalamus, qui permet de stimuler la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig des testicules.

2.1.5.1.4. Analogues LH-RH (ou GnRH)

Mécanisme d'action :

Un analogue ou agoniste pharmacologique est une substance ou un médicament qui, par analogie structurale, interagit avec un ou plusieurs récepteurs cellulaires spécifiques d'une molécule endogène et les active. L'activation par un agoniste induit non seulement le déclenchement des voies de signalisation qui concourent à l'obtention d'une réponse physiologique comparable à celle obtenue par le ligand endogène, mais aussi la régulation de l'activité du récepteur. De fait, les analogues LH-RH exercent tous leur effet thérapeutique en saturant les récepteurs hypophysaires de la LH-RH naturelle.

Effet « flare-up » :

A l'instauration du traitement, la stimulation initiale qui suit la première injection, induit une hyperstimulation hypophysaire transitoire, avec pour conséquence une sécrétion importante de LH et de FSH conduisant à une « flambée androgénique » ou phénomène de "*flare-up*", ce dernier débute 2 à 3 jours après l'administration et dure environ une semaine [94]. Ce pic de concentration sérique en testostérone est susceptible de provoquer une aggravation de la symptomatologie générale et douloureuse, il peut être prévenue par l'administration d'un anti-androgène périphérique dit de première génération (AA1G) prescrit quelques jours avant la première injection de l'analogue LH-RH, pour une durée usuelle de 2 à 4 semaines [69] [93]. Il n'y a cependant pas d'indication à prescrire systématiquement un AA1G lors de la première injection d'agoniste LH-RH [69].

Par la suite, l'administration chronique ou l'utilisation d'un analogue LH-RH à longue durée d'action cause la perte de la pulsatilité physiologique de la LH-RH, ce qui provoque progressivement une diminution de l'expression et *in fine* du nombre de récepteurs hypophysaires (mécanisme dit de "*down-regulation*", qui permet de contrôler la durée d'activation d'un récepteur pour éviter les effets néfastes d'une stimulation prolongée) et leur

désensibilisation avec effondrement consécutif de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH) [95] [96]. Il en résulte un arrêt de la production de la testostérone (par hypogonadisme hypogonadotrope) et par conséquent une inhibition de la stimulation des cellules cancéreuses hormonodépendantes de la glande prostatique [97]. La castration efficace ou suppression androgénique est obtenue sous 2 à 4 semaines [94], elle reste réversible à l'arrêt du traitement. Plusieurs analogues de la LH-RH sont disponibles en France, ce sont tous des hormones de synthèse, injectables avec une libération prolongée [98] :

- la leuproréline (ELIGARD®), ENANTONE®, LEPTOPROL®), sous formes injectables à administrer par voie IM ou SC.
- la triptoréline (DECAPEPTYL®, GONAPEPTYL®), sous formes injectables à administrer par voie IM ou SC.
- la goséréline (ZOLADEX®), sous formes d'implants à injecter au niveau de la paroi abdominale antérieure.

Tous les analogues LH-RH ont pour AMM le "traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique", certains disposent aussi d'une AMM dans le "traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie". Il n'y a pas de différences significatives d'efficacité entre les médicaments existants, par contre leurs différences pratiques doivent être prises en compte, notamment les modalités de conservation, l'utilisation immédiate ou la nécessité de reconstituer, la fréquence d'injection et le mode d'administration : sous-cutanée ou intramusculaire. Les injections doivent être pratiquées à date fixe, tous les mois ou tous les trois voire tous les six mois selon la forme à libération prolongée administrée.

2.1.5.1.5. Antagonistes LH-RH (ou GnRH)

Les antagonistes LH-RH agissent par blocage compétitif et réversible des récepteurs hypophysaires de la LH-RH, ce qui provoque rapidement une diminution de la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH) et de la production de testostérone. Ce mécanisme d'action présente l'avantage de ne pas provoquer d'effet "*flare-up*" à *contrario* des analogues LH-RH. En France, il existe 2 spécialités antagonistes LH-RH :

- dégarélix (FIRMAGON®), sous formes injectables à administrer par voie SC
- relugolix (ORGOVYX ®), par voie orale.

En France, le dégarélix (FIRMAGON®) est un antagoniste compétitif sélectif et réversible des récepteurs LH-RH, il se présente sous la forme d'injections SC. La posologie usuelle est de 240

mg le premier mois : ils sont administrés en 2 injections consécutives de 120 mg sur 2 sites d'injections différents suivis d'injections mensuelles d'entretien de 80 mg (il n'existe pas de formulation permettant une libération davantage prolongée). La première dose du traitement d'entretien est administrée 1 mois après la dose d'initiation et les patients atteignent un niveau de castration efficace au troisième jour [99].

Le 26/04/2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) donne un avis favorable à l'inscription du relugolix (ORGOVYX®) 120mg sur la liste des spécialités remboursables [100]. Il a été comparé à la leuproréline dans une étude randomisée de phase III « *HERO* », qui a démontré la non-infériorité du relugolix par rapport à la leuproréline sur le critère de la proportion de castration médicale, définie comme l'obtention et le maintien d'une testostéronémie de castration efficace < à 50 ng/dL, de J30 et jusqu'à la semaine 48 de traitement. Après 48 semaines, la proportion de castration médicale dans le groupe relugolix (n=622) était de 96.7% *versus* 88.8% pour le groupe leuproréline (n=308), soit une différence significative de 7.9% en faveur du relugolix (IC à 95% : 4,1-11,8%, $p < 0.0001$). Les effets indésirables les plus fréquents sont conformes et connus des agonistes et antagonistes LH-RH, ce sont les effets physiologiques de la baisse de la testostéronémie : bouffées de chaleur (54%), douleurs musculosquelettiques (30%) et l'asthénie (26%). En revanche, l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs était de 2,9 % dans le groupe relugolix contre 6,2 % dans le groupe leuproréline soit un risque diminué de 54% dans le groupe relugolix (HR : 0,46 ; IC à 95 % : 0,24 à 0,88) [101]. C'est une nouvelle forme pharmaceutique d'antagoniste LH-RH qui apporte une option thérapeutique supplémentaire lors de l'initiation d'un ADT [102].

2.1.5.2. Anti-androgènes de première génération

Les anti-androgènes de 1^{ère} génération (AA1G) sont des inhibiteurs du RA : ils exercent leur effet anti-androgénique par inhibition compétitive de la liaison de la DHT au RA cytosolique des cellules d'organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate. Ils bloquent de ce fait la translocation du RA vers le noyau qui ne peut plus remplir sa fonction de facteur de transcription, il en résulte l'absence d'activation d'un certain nombre de gènes androgéno-dépendants : ils suppriment la stimulation des cellules tumorales à tout androgène d'origine testiculaire ou surrénalienne. En effet, le blocage de l'axe gonadotrope par les analogues ou antagonistes LH-RH ne permet pas toujours de supprimer totalement la production androgénique puisqu'il persiste une production résiduelle surrénalienne indépendante de la LH. Ce qui est parfois appelé le « blocage androgénique complet » (BAC) est réalisé en leur

associant un AA1G. Les AA1G ne disposent plus d'indication en monothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate, supplantés par l'hormonothérapie de nouvelle génération [69].

2.1.5.2.1. Anti-androgènes non stéroïdiens dits « purs »

Les anti-androgènes non stéroïdiens ont une action périphérique. Plusieurs molécules sont disponibles en France : le bicalutamide (CASODEX® 50mg), le flutamide (flutamide 250mg générique du laboratoire VIATRIS) et le nilutamide (ANANDRON® 50 et 150mg).

2.1.5.2.2. Anti-androgène stéroïdien : l'acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) est un dérivé synthétique de la progestérone qui a une double action : anti-androgène et anti-gonadotrope. L'acétate de cyprotérone exerce un effet anti-androgène par son action périphérique identique à celle des AA1G non stéroïdiens, et un effet anti-gonadotrope par un mécanisme d'inhibition centrale de l'axe hypothalamo-hypophysaire semblable à celui des androgènes circulants qui exercent de manière physiologique un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de LH hypophysaire [98]. L'acétate de cyprotérone dispose d'une AMM d'indication restreinte dans le cancer de la prostate, il est utilisé en tant que « traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate » particulièrement pour la gestion des bouffées de chaleur invalidantes liées à l'hormonothérapie.

2.1.5.3. L'hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG)

L'hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) est constituée de molécules qui présentent des mécanismes d'actions différents et/ou additionnels des AA1G. On retrouve 3 anti-androgènes, enzalutamide (XTANDI®), apalutamide (ERLEADA®) et darolutamide (NUBEQA®), ils interviennent en différents points dans la cascade de signalisation du RA, ils inhibent la liaison des androgènes au RA avec une affinité supérieure à celle des AA1G, la translocation nucléaire du RA activé (à l'instar des AA1G) et la liaison du RA activé à l'ADN. L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA®) n'est pas un anti-androgène à proprement parlé, il est transformé *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. L'abiratérone inhibe de manière sélective et irréversible le CYP17 (voie partie 1.1.3.2 *Biosynthèse des androgènes*) une enzyme capitale qui intervient dans la biosynthèse des androgènes au niveau gonadique et surrénalien. Les activités hydroxylases et lyases du CYP17A1 catalysent la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone. Au niveau surrénalien, le blocage du CYP17 crée une déviation des voies métaboliques en faveur de l'aldostérone, l'augmentation de la production de minéralocorticoïdes est responsable de certains effets secondaires (hyperaldostéronisme : rétention hydrosodée, hypokaliémie,

hypertension etc.). Cela explique en partie la co-prescription systématique de prednisone ou prednisolone (10 mg par jour) associée à l'acétate d'abiratérone afin de diminuer le rétrocontrôle positif sur l'ACTH et donc l'effet minéralocorticoïde [103].

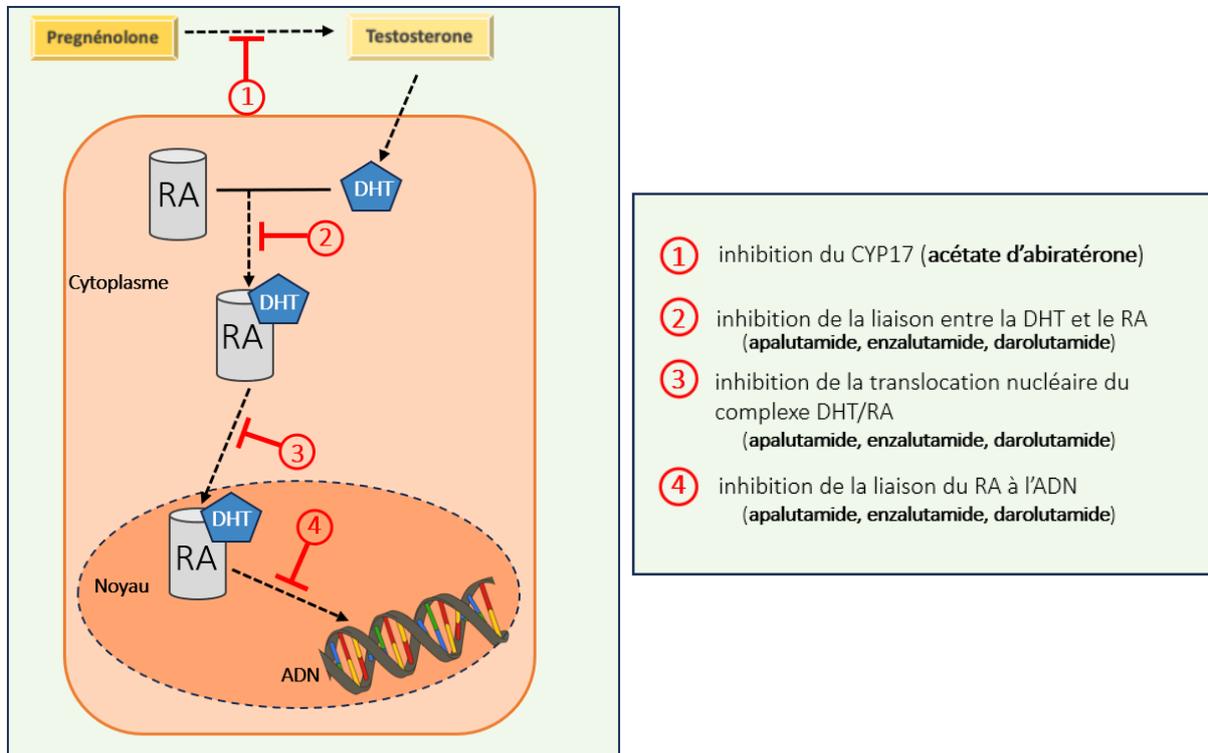


Illustration n°25 : Mécanismes d'action des hormonothérapies de nouvelle génération.

2.1.6. Récidive biologique

Après traitement par PT ou RTE du cancer de la prostate localisé ou localement avancé, l'un des objectifs du suivi sera de vérifier l'absence d'une récurrence de la maladie et la survenue de métastases. La mesure du PSA et le TR sont les examens de suivis de première intention qui permettent une surveillance clinique et biologique régulière du patient. La détectabilité du PSA après intervention locale est le 1^{er} critère de récurrence qui témoigne le plus souvent de la présence d'une maladie résiduelle locale ou à distance. De ce fait, l'AFU définit la notion **d'échec biologique** par la persistance d'un PSA détectable ($\text{PSA} \geq 0,1 \text{ ng/mL}$) après l'intervention locale ou par la **récurrence biologique** (RB) [39]. Il existe différentes définitions de la RB en fonction du type de traitement initialement instauré et la valeur du PSA.

2.1.6.1.1. Traitement de la récurrence biologique après prostatectomie

La RB après prostatectomie se définit par une valeur de $\text{PSA} \geq 0.2 \text{ ng/mL}$ confirmée sur 2 dosages successifs à plus de 6 semaines de la PT [104]. Après la PT, le PSA devient normalement indétectable en 4 à 6 semaines, sa demi-vie étant de 3 jours. La prise en charge de la récurrence va dépendre de facteurs pronostiques biologiques et temporels qui différencient

une RB locale ou métastatique. Ces caractéristiques sont le score ISUP de la pièce opératoire, le temps de doublement du PSA (PSA-DT) et l'intervalle entre la chirurgie et la récurrence biologique (un intervalle court est de moins bon pronostic). Les arguments en faveur d'une récurrence uniquement locale sont un score ISUP ≤ 2 , un délai entre la PT et la RB > 12 mois et un PSADT > 10 mois [39]. Dans les autres cas, la récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique.

Le traitement de la récurrence locale repose sur la radiothérapie de rattrapage pour laquelle il est recommandé de délivrer une dose de 64 à 66 Gy, et cela le plus précocement possible (PSA $\geq 0,2$ ng/mL) voire de manière anticipée en cas de 3 élévations consécutives au-dessus de 0,1 ng/mL [39]. L'association de l'hormonothérapie (pendant 6 mois) à la radiothérapie est optionnelle et actuellement préconisée pour les formes de RB dites à haut risque (PSA avant RT de 0,5 ng/mL ou temps de doublement PSA-DT < 6 mois ou ISUP ≥ 3), d'après l'étude GETUG-AFU-16 qui a comparé l'association de la RT de rattrapage avec un agoniste de la LHRH (goseréline pendant 6 mois) : à 120 mois, 75% de survie sans métastases dans le groupe RT plus ADT contre 69% dans le groupe RT seule [105]. Les HTNG dans cette indication sont aujourd'hui en évaluation. Enfin, la surveillance peut être proposée en cas de facteurs pronostiques très favorables (survenue de la RB > 3 ans après la PT, PSA-DT > 12 mois, score ISUP ≤ 2).

2.1.6.1.2. Traitement de la récurrence biologique après radiothérapie

Concernant la radiothérapie (RTE ou curiethérapie), on parle de récurrence biologique lorsque le PSA est mesuré au PSA nadir + 2 ng/mL, c'est-à-dire la valeur du PSA la plus basse observée au cours de la surveillance (le PSA n'atteindre jamais la valeur 0 après radiothérapie). Il faudra absolument s'assurer de l'absence de lésions à distance par la réalisation d'une TEP/TDM à la FCH ou ligands du PSMA. Une PT de rattrapage n'est envisageable que si la récurrence est locale, le risque de troubles fonctionnels est augmenté par rapport à une PT de 1^{ère} intention [39].

2.1.7. L'évolution du cancer de la prostate localisé ou localement avancé

La majorité des cancers est diagnostiquée au stade localisé et 30 à 40% des patients vont développer une **récurrence biologique** caractérisée par une élévation du PSA après le 1^{er} traitement (chirurgie/radiothérapie) [106]. A ce stade, le cancer de la prostate, hormonodépendant, est en **phase d'hormonosensibilité : le patient est naïf de toute hormonothérapie** ou reste sensible à une thérapie par suppression androgénique. Après RB, lorsqu'aucune métastase n'est décelée, la RB est par définition locale, on parlera de cancer de

la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm). *A contrario*, on parlera de cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) métachrone après RB ou synchrone, dit aussi *de novo* si le CPHSm est diagnostiqué d'emblée. A ces stades, les standards thérapeutiques veulent que les patients se soient tous vu initier l'ADT. **Tout au long du traitement du cancer métastatique, la pierre angulaire sera l'hormonothérapie de 1^{ère} génération.** La durée de la réponse à la ADT peut varier de quelques mois à plusieurs années et le cancer peut progresser biologiquement ou radiologiquement vers des formes dites résistantes à la castration (CPRC) métastatiques (CPRCm) ou non (CPRCnm). C'est la prise en charge des cancers en phase hormonosensible (hormonoS) et de résistance à la castration que nous allons aborder par la suite.

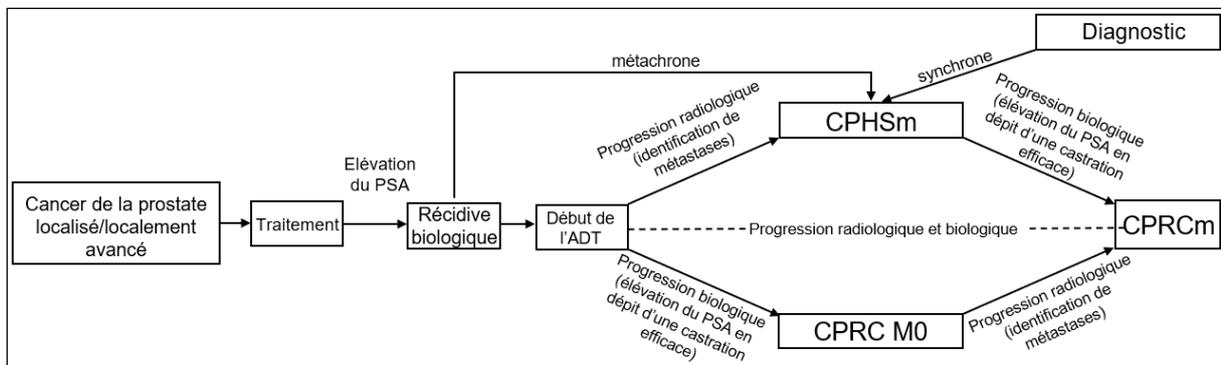


Illustration n°26 : Résumé de l'évolution possible du cancer de la prostate.

2.2. Prise en charge du cancer de la prostate hormonosensible métastatique

2.2.1. Définition

Le cancer de la prostate hormonoS métastatique (CPHSm) est une pathologie caractérisée très hétérogène. Après traitement du cancer localisé, la définition du CPHSm repose sur la progression radiologique de la maladie : il s'agit de la détection de lésions lors de la réalisation d'un bilan d'imagerie par scanner (TDM) et scintigraphie osseuse. Il existe plusieurs facteurs pronostiques.

2.2.2. Caractérisation du CPHSm

Lors du diagnostic, les patients métastatiques synchrones ou *de novo*, c'est-à-dire métastatiques d'emblée, sont à différencier des patients métastatiques métachrones, récidivant des suites d'un traitement curatif d'une maladie localisée, le pronostic de ces derniers étant plus favorable. En effet, seuls 10% des patients se présentent avec une maladie d'emblée métastatique au diagnostic [107] avec cependant une survie médiane à 5 ans proche des 30 mois, soulignant l'agressivité du cancer des patients synchrones [108].

Les méthodes de stratification des patients diffèrent selon les essais cliniques. L'étude CHAARTED différencie les patients de « haut volume » (HV pour *high volume*) et de « bas volume » (LV pour *low volume*). Le statut de « haut volume » se définit par la présence d'au moins 2 facteurs de risques associés à un mauvais pronostic selon les trois critères suivants : au moins 3 lésions osseuses, la présence de métastases viscérales et/ou un score ISUP ≥ 4 (Gleason Score ≥ 8) de la tumeur primitive [109].

Le moment de la survenue de la maladie métastatique dans le parcours de soin et le « volume » sont des facteurs pronostics importants, c'est ce que démontrait en 2019 une étude de cohorte rétrospective sélectionnant un effectif de 502 patients atteints de CPHSm et traités par suppression androgénique entre 1990 et 2013 [110]. Le critère d'évaluation retenu était la survie globale, définie comme le temps écoulé entre le début de la SA et le décès du patient, et secondairement la survie sans progression, définie comme le temps écoulé entre le début de la SA et l'apparition d'un CPRC. La cohorte résultante était séparée en 2 groupes en fonction du moment de l'apparition de la maladie métastatique, le groupe métachrone (noté DN pour *de novo*) et le groupe synchrone (noté PLT). A l'intérieur de ces groupes les patients étaient stratifiés selon les statuts de haut volume (HV pour *high volume*) et de bas volume (LV pour *low volume*) définis par l'étude CHAARTED. Ainsi, 4 groupes possible étaient identifiés : PLT/LV, PLT/HV, DN/LV et DN/HV. Sur les 502 patients sélectionnés, 436 étaient éligibles selon les critères de sélection et la distribution entre les 4 groupes de risques était la suivante : 29% PLT/LV, 15% PLT/HV, 22% DN/LV, 34% DN/HV. L'étude démontre une différence significative à la fois sur la survie globale médiane ainsi que sur la survie sans progression vers CPRC, et cela en faveur du groupe PLT/LV.

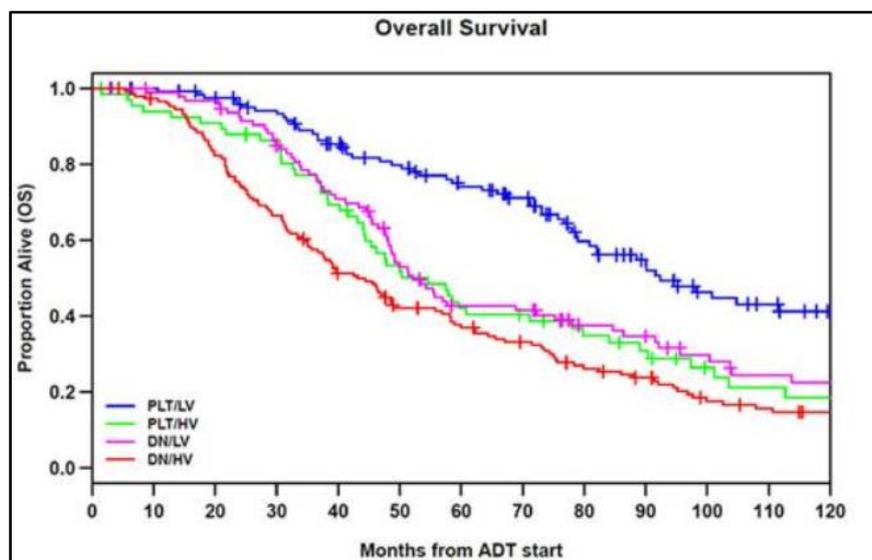


Figure n°27 : Courbe de la survie globale selon les différents groupes [110].

Les patients du groupe PLT/LV ont présenté une survie globale médiane de 92,4 mois (IC 95 % : 80,4 - 127,2) et une survie sans progression de 25,6 mois (IC 95 % : 21 - 35,7), comparativement à 43,2 mois (IC 95 % : 37,2 - 56,4) et 12,2 mois (IC 95 % : 9,8 - 14,8) pour le groupe DN/HV. Les groupes PLT/HV et DN/LV ont affiché des valeurs intermédiaires.

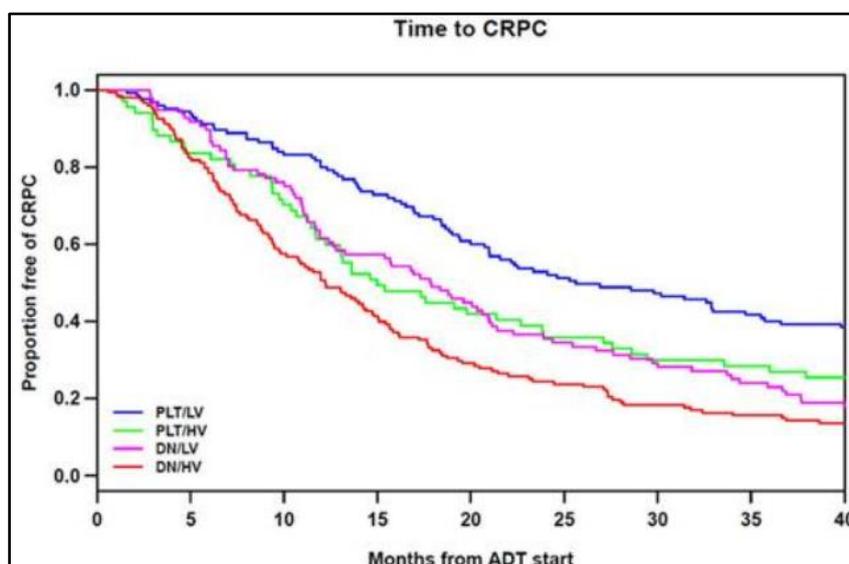


Figure n°28 : Courbe de la survie sans progression selon les différents groupes [110].

Le moment de l'apparition de la maladie métastatique (PLT vs. DN) et le volume de la maladie (LV vs. HV) pour des patients CPHSm sont des facteurs pronostics significatifs, et une classification basée sur ces 2 facteurs démontre une valeur pronostique pour prédire la survie globale et la survie sans progression. On identifie 3 catégories distinctes de patients de bon, intermédiaire ou mauvais pronostic [110]. L'intérêt inhérent à une telle classification réside dans sa capacité à guider l'approche thérapeutique des patients atteints de CPHSm.

L'étude LATITUDE procède à une stratification des patients atteints de CPHSm en fonction du « risque évolutif », et définit ce dernier par la présence de métastases viscérales et/ou au moins 4 métastases osseuses, dont au moins une en dehors du pelvis et du rachis [111].

Critères	Statut	Définition
CHAARTED	Haut Volume tumoral	Métastases viscérales <i>et/ou</i> ≥ 4 métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et rachis)
LATITUDE	Haut Risque tumoral	≥ 2 facteurs de risque parmi les suivants : Au moins 3 lésions osseuses Métastases viscérales ≥ ISUP 4

Figure n° 29: Stratification des patients atteints d'un CPHSm selon le volume et le risque, tableau extrait des recommandations de l'AFU 2022-2024 [69].

Bien que ces définitions varient, elles restent bien corrélées puisqu'environ 80% des patients de « haut volume » sont également à « haut risque évolutif », selon l'imagerie conventionnelle [112].

2.2.3. Traitements systémiques des patients CPHSm

2.2.3.1. La suppression androgénique

Depuis la découverte historique en 1941 de l'hormono-dépendance androgénique du cancer de la prostate par Huggins et Hodges, la prise en charge des patients atteints d'un CPHSm par l'instauration d'une suppression androgénique s'est imposée comme traitement de référence ou *standard of care* (SOC) : **les patients sont traités par suppression androgénique de manière immédiate et continue** [69]. Il n'est pas recommandé de traiter par un AAIG en monothérapie les patients métastatiques [113]. Que le cancer soit synchrone (d'emblée au diagnostic) ou métachrone (récidive métastatique), les patients CPHSm sont, par définition, sensibles à la suppression androgénique. Cependant, avec cette approche thérapeutique en monothérapie, la survie globale médiane n'est que de 42 mois [114], et l'histoire naturelle de la maladie fait que, tous progressent vers un CPRC. C'est pourquoi l'ADT, traitement de référence indispensable de ces patients, est maintenant associée à des HTNG et/ou à une ligne de chimiothérapie : on parle de doublets, voire de triplets thérapeutiques. Ces stratégies cherchent à améliorer la survie globale, la qualité de la vie et retarder le développement vers un CPRC : **les standards dans le traitement des patients CPHSm reposent aujourd'hui sur une intensification systémique de l'ADT** [69]. Cette intensification est discutée en fonction du patient (âge, traitement associés, comorbidités) et des caractéristiques de la maladie.

2.2.3.2. Chimiothérapie par docétaxel.

Trois grandes études pivots randomisées de phase III ont évalué l'association d'une chimiothérapie par docétaxel (DOC), le TAXOTERE® à la suppression androgénique par rapport à la suppression androgénique seule, avec comme objectif primaire la survie globale (SG) : CHAARTED [109] [115], STAMPEDE-C [116] [117] et GETUG-AFU15 [118] [119].

En 2013, GETUG-AFU15 est la première de ces études, elle échoue cependant à mettre en évidence des bénéfices significatifs en SG [119]. L'étude CHAARTED [109] est alors la première étude à démontrer le bénéfice en SG de l'association d'une chimiothérapie par DOC à une dose de 75mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au SOC par ADT. Sur les 790 patients inclus, 73% (575 patients) présentent un CPHSm *de novo*, après un suivi médian de 28,9 mois, la mSG est augmentée de 13,6 mois en faveur du bras traité par le doublet SOC +

ADT (57,6 mois *versus* 44 mois, HR : 0.61, IC à 95% : 0.47-0.80, $p < 0.001$). L'objectif secondaire est également atteint avec un délai médian avant l'évolution vers un CPRC de 20,2 contre 11,2 mois (HR = 0.61, IC à 95% : 0.51–0.72) [109]. Cependant, dans les analyses de la survie à long terme des sous-groupes à haut et bas volume (respectivement 65 et 35% des patients de l'étude) l'effet bénéfique de la chimiothérapie se confirmait uniquement pour les patients métastatiques synchrones ou à "haut volume". Pour ces patients, avec un suivi médian de 53,7 mois, une amélioration de la survie globale de 16,8 mois a été observée : 51.2 contre 34.4 mois en faveur du bras chimiothérapie (HR : 0.63, IC à 95% : 0.50–0.79, $p < 0.0001$) [115], ce qui n'est pas le cas des patients à faible volume où aucun bénéfice significatif en SG n'est observé (HR : 1.04, IC à 95% : 0.70–1.55, $p < 0.001$) [115]. Le méta analyse de CHARTED et GETUF-AFU15 conclut à un résultat identique concernant l'absence de bénéfice sur la SG pour les patients LV traités par DOC [120]. Ainsi, l'intérêt du traitement par DOC en 1^{ère} ligne semble différer selon les sous-groupes de patients et une controverse survient sur les bénéfices du traitement par chimiothérapie en cas de faible charge tumorale. A l'inverse, l'analyse rétrospective de STAMPEDE-C, retrouve des bénéfices significatifs comparables entre les patients HV et LV. Des 1086 patients initialement randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir le SOC ou le doublet thérapeutique SOC + DOC, 362 (44%) ont été rétrospectivement évalués à "faible volume" et 468 (56%) à "haut volume", le suivi médian était de 78,2 mois. Dans l'ensemble de la population, il existe un avantage significatif au traitement par DOC par rapport au SOC sur la SG (HR : 0.81, IC à 95% : 0.69–0.95, $p = 0.009$). Aucune différence significative de l'effet du traitement sur la survie dans les sous-groupes de charge tumorale différente n'est retrouvée : pour les patients à "faible volume", la mSG du bras SOC était de 76.7 mois *versus* 93,2 mois pour le bras SOC + DOC (HR : 0.76, IC à 95% : 0.54–1,07, $p = 0.107$), la survie à 5 ans est de respectivement 57 et 72%. Les résultats sont similaires pour les patients à "haut volume" (en SG : HR : 0.81, IC à 95% : 0.64–1,02, $p = 0.064$), à l'exception que les durées de survie sont plus courtes.

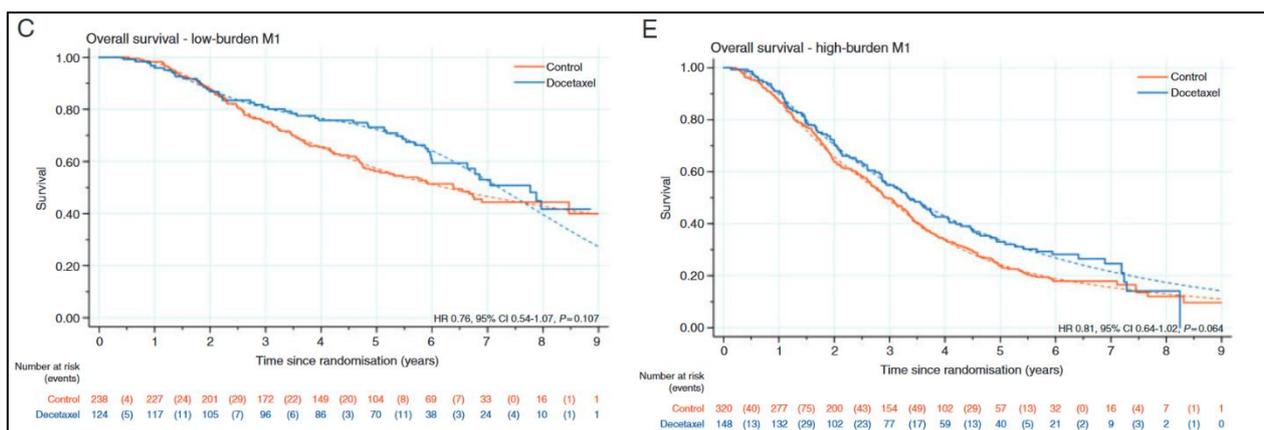


Figure n° 30 : Courbes de Kaplan-Meier en survie globale pour les patients métastatiques (M1) à faible volume (C) et haut volume (E) [117].

Le traitement par SOC + DOC apporte également un avantage sur la survie sans échec (défini par une progression radiologique, clinique, biologique ou le décès). En termes de tolérance, aucune différence n'est mise en avant, après 1 an de traitement, 28% des patients du bras SOC et 27% du bras SOC + DOC ont reporté un effet indésirable de grade 3-5 [117]. Une revue systématique incluant les essais CHAARTED, STAMPEDE-C et GETUF-AFU15 a confirmé le bénéfice de l'association du DOC à une dose de 75mg/m² toutes les 3 semaines sur 6 cycles à l'ADT, en première ligne du CPHSm, et ce avec un bénéfice absolu de survie à 4 ans de 9% (HR : 0.77, IC à 95% : 0.68-0.87, $p < 0.0001$) [82][83]. Enfin, la dernière méta-analyse en date de 07/2023, confirme finalement le bénéfice de l'association pour tous les sous-groupes de patients sauf les métastatiques métachrones de faible volume [123]. Après la publication de l'étude STAMPEDE-C, le traitement de 1^{ère} ligne de référence du cancer de la prostate hormonoS métastatique devint l'association en doublet thérapeutique de la chimiothérapie par DOC à l'ADT [69].

2.2.3.3. Acétate d'abiratéronne

En 2017, l'acétate d'abiratéronne fut la 1^{ère} HTNG associée à l'ADT évaluée dans 2 essais : LATITUDE [111] [124] et STAMPEDE-G [125] [126]. Dans chacune des études, les patients sont randomisés entre un traitement par ADT et placebo *versus* l'ADT associée à l'acétate d'abiratéronne à 1000mg/jour, et de la prednisone ou prednisolone à 5mg/jour (AAP). Dans LATITUDE tous les patients inclus (n=1199) sont atteints d'un cancer M1 *de novo* et à haut risque, dans STAMPEDE-G, la population (n=1917) est plus hétérogène, 52% des patients sont métastatiques (synchrones à 95%). Publiées simultanément, les données montrent une amélioration significative de la survie globale pour les hommes traités par AAP, avec une réduction du risque de décès de 38% dans LATITUDE (HR : 0.62, IC à 95% : 0.51-0.76,

$p < 0.001$) [111] et de 37% dans STAMPEDE-G (HR : 0.63, IC à 95% : 0.52-0.76, $p < 0.001$) [125]. Tous les critères secondaires sont également améliorés, à savoir le temps jusqu'à progression radiographique ou biologique, de la douleur, du changement de traitement...) Au vu de l'avantage notable en termes de survie sans progression radiologique et de mSG lors d'une analyse des résultats intermédiaires de LATITUDE, l'essai a été levé et le croisement entre les bras autorisé : l'analyse finale est effectuée après un suivi médian de 51,8 mois et le bénéfice en SG est de 16,8 mois pour le groupe AAP par rapport au groupe placebo : 51,3 mois *versus* 36,5 mois (HR : 0.66, IC à 95% : 0.56-0.78, $p < 0,0001$) [124]. A l'instar de l'association DOC + ADT, l'association AAP + ADT semble durable. L'analyse long terme de STAMPEDE le confirme : des 1917 patients de STAMPEDE-G (bras G, 2017), 1003 sont atteints d'une maladie métastatique lorsque survient la randomisation, 502 (50%) sont traités par SOC et 501 (50%) sont traités par SOC + AAP. L'âge médian est de 67 ans et 94% des patients sont métastatiques *de novo*. 92% de ces patients sont rétrospectivement classés en fonction de leur groupe de risque (selon les critères LATITUDE) : 48% sont à haut risque, 44% à faible risque. Après un suivi médian de 6,1 ans, soit 73 mois, 329 décès (118 patients bas-risque et 178 haut-risque) sont survenus dans le groupe SOC *versus* 244 décès (75 patients bas-risque et 146 haut-risque) dans le groupe SOC + AAP. La survie à 5 ans est significativement améliorée dans le bras abiratérone : elle passe de 41% pour le groupe SOC à 60% pour le groupe SOC + AAP (HR : 0.60, IC à 95% : 0.50–0.71, $p = 0.31.10^{-9}$). Il est intéressant d'observer que le bénéfice du traitement par AAP est similaire quelle que soit la catégorie de risque de la maladie métastatique : le HR est de 0.54 pour les patients de faible risque (IC à 95% : 0.41-0.76, $p < 0.0001$) et de haut risque (IC à 95% : 0.43-0.69, $p < 0.0001$), soit une réduction de 46% du risque de décès à 5 ans pour tous les patients recevant l'AAP en plus du SOC. De plus, aucune différence de tolérance ne semble significative, à 4 ans post-randomisation 16% d'effets indésirables de grade ≥ 3 sont rapportés dans les 2 bras. Ces résultats montrent que l'association de l'AAP à l'ADT peut être considérée comme un nouveau SOC dans le traitement de patients M1 *de novo*.

2.2.3.4. Hormonothérapies de nouvelles générations

2.2.3.4.1. L'apalutamide dans l'étude TITAN

Dans l'étude en double aveugle de phase III nommée TITAN [127], 1052 patients avec un cancer de la prostate hormonoS métastatique ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir de l'apalutamide à une posologie de 240 mg par jour, ou un placebo, associés à l'ADT. A l'inclusion, 83% des patients étaient atteints d'un cancer M1 synchrone et 63% d'un cancer

à haut volume selon CHAARTED. Il est important de noter que 10.7% de l'effectif avait également été traité antérieurement par une 1^{ère} ligne de chimiothérapie par DOC. Le critère primaire était la SG et la SSPr un critère secondaire. La première analyse intermédiaire montrait un bénéfice sur la SSPr à 2 ans qui concernait 68.2% des patients du groupe apalutamide et 47.5% des patients du groupe placebo (HR : 0.48, IC à 95% : 0.39-0.60, $p < 0.0001$). La SG à 2 ans était pour l'apalutamide de 82.4% contre 73.5% pour le placebo (HR : 0.67, IC à 95% : 0.51-0.89, $p = 0.005$) [127]. Aussi, au vu des résultats, la procédure de double aveugle a été levée, et 39.5% des patients ($n = 208$) du bras placebo ont effectué un crossover vers le bras apalutamide. A un suivi médian de 44 mois, l'apalutamide associé à l'ADT réduisait significativement le risque de décès de 35% en comparaison au groupe placebo/ADT, la mSG du groupe apalutamide/ADT n'était pas atteinte alors qu'elle était de 52,2 mois pour le groupe placebo/ADT (HR : 0.65, IC à 95% : 0.53-0.79, $p < 0.0001$). En tenant compte du crossover, la réduction du risque de décès est augmentée à 48% et la mSG du groupe placebo/ADT devient inférieure de 12.4 mois (39.8 mois) à celle de l'analyse ne prenant pas en compte le crossover (52.2 mois) [128]. La fréquence de survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (42.2% dans le groupe apalutamide et 40.8% dans le groupe placebo) et d'effets indésirables graves (19.8% dans le groupe apalutamide et 20.3% dans le groupe placebo) était sensiblement identique entre les groupes [127]. En revanche, l'incidence de la survenue d'un rash cutané était supérieure dans le bras apalutamide (24.4%, 8.3% et 18.1% des patients respectifs des groupes apalutamide/ADT, placebo/ADT et crossover) avec un plateau atteint après 6 mois de traitement. L'apalutamide ne semblait pas altérer la qualité de vie en dépit du blocage androgénique supplémentaire [129].

2.2.3.4.2. L'enzalutamide dans l'étude ARCHES

L'utilisation de l'enzalutamide en combinaison avec l'ADT dans le traitement du cancer de la prostate hormonoS métastatique a été étudiée au cours de 2 essais cliniques références : ARCHES et ENZAMET.

Dans l'essai en double aveugle de phase III ARCHES, le critère d'évaluation primaire, la survie sans progression radiologique a été évaluée sur 1 150 patients, tous M1 à l'inclusion (à 70% synchrones) et randomisés pour recevoir en plus de l'ADT, soit de l'enzalutamide à une posologie de 160mg par jour, soit un placebo [130]. La stratification des patients était effectuée selon le volume de la maladie (62% HV et 38% BV) et le traitement ou non par une chimiothérapie antérieure. En effet, à l'inclusion des patients entre 2016 et 2018, le SOC reposait sur un traitement par ADT + DOC, de ce fait, 17.5% de la cohorte incluse avait

précédemment été traitée par chimiothérapie au DOC. La supériorité de l'association enzalutamide + ADT *versus* placebo + ADT a été démontrée puisque la SSPr du groupe enzalutamide augmente significativement par rapport au groupe placebo avec une réduction de 61% du risque de progression de la maladie (HR : 0.39, IC à 95% : 0.30-0.50, $p < 0.001$), et cela indépendamment du traitement systémique antérieur ainsi que du « volume » ou du « risque évolutif » de la maladie [131]. Par ailleurs, ce bénéfice clinique est conservé que le patient soit atteint d'un CPHSm *de novo* ou métachrone [132]. L'actualisation la plus récente des résultats de l'étude est daté de 2022, l'analyse du critère secondaire qu'est la SG s'avère significativement favorable puisque les patients du bras enzalutamide ont une réduction de 34% du risque de décès (HR : 0.66, IC à 95% : 0.53-0.81, $p < 0.001$) après un suivi médian de 44.6 mois. Ces résultats sont obtenus bien qu'un de 31.3% des patients initialement randomisés dans le bras placebo ait été effectué [133]. Dans l'étude ARCHES, la qualité de vie des patients traités par enzalutamide est maintenue par rapport au groupe placebo, puisque la proportion d'effets indésirables de grades ≥ 3 ou entraînant l'arrêt du traitement est identique dans les 2 groupes [130] et aussi confirmée comparativement à ce qui avait été démontré dans les essais de l'enzalutamide en tant que traitement du CPRC non métastatique.

2.2.3.4.1.L'enzalutamide dans l'étude ENZAMET

Des données supplémentaires sur les bénéfices cliniques de l'enzalutamide sont ensuite apportés en 2019 par l'étude de phase III ENZAMET [134] qui évalue sur le critère primaire de la SG, l'efficacité de l'association à l'ADT de l'enzalutamide à 160mg par jour, *versus* un blocage androgénique complet, associant un anti-androgène non stéroïdien de première génération (AAG), le bicalutamide, à l'ADT.

Les 1125 patients inclus étaient à HV (52%) ou à BV (48%), certains avaient préalablement été traités par chimiothérapie au DOC (16% de la cohorte), les patients étaient de ce fait secondairement (42%) ou d'emblée métastatiques (58%). De plus, l'utilisation durant l'étude d'une chimiothérapie par DOC était planifiée, à la discrétion de l'investigateur, pour 45% de l'ensemble des patients des 2 groupes (61% des patients HV et 27% des patients LV), le traitement de 6 cycles a été complètement administré à 65% des patients prévus dans le groupe enzalutamide et à 76% des patients prévus du groupe AAG. En 2022, après un suivi médian de 68 mois, la mSG n'était atteinte dans aucun groupe (HR : 0.70, IC à 95% : 0.58-0.84, $p < 0.0001$), une amélioration significative de la survie globale (critère primaire) a été observée dans le bras enzalutamide avec une SG à 5 ans de 67% (0.63-0.70) *versus* 57% (0.53-0.61). Le bénéfice en SG est constant dans tous les sous-groupes pronostiques, que ce soit pour les

patients LV ou HV, ainsi que pour les patients synchrones ou métachrones [135]. Dans les groupes de patients traités par DOC, l'ajout de l'enzalutamide est associé à une SSP plus longue mais aucune modification en SG n'est à noter par rapport à l'ensemble de la cohorte.

2.2.3.5. Association en triplet thérapeutique

Ces 10 dernières années, le paysage de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate hormono-sensible métastatique a considérablement évolué, le pronostic des patients s'est vu amélioré par l'intensification systémique du traitement par ADT. La méta analyse des études CHAARTED/STAMPEDE-C/GETUG-AFU15 conclut au bénéfice de l'association de l'ADT à une chimiothérapie par DOC à l'exception des patients métastatiques métachrones de faible volume [123]. Plusieurs études pivots de l'ensemble des HTNG disponibles ont fait évoluer les recommandations, aujourd'hui, du fait de leur efficacité sur l'ensemble des sous-groupes de volume ou de risque (faible/haut) différents, l'intensification du traitement systémique par l'ajout d'une HTNG est recommandée pour tous les patients M1 en phase hormono-sensible [69], leur tolérance tout à fait acceptable conforte leur utilisation pour les patients les plus fragiles. En 2024, tout patient est considéré candidat à recevoir ce doublet thérapeutique au minimum [136].

Naturellement, il reste à établir si l'utilisation de triplets thérapeutiques - c'est-à-dire l'association de 3 traitements systémiques différents – pourrait apporter des bénéfices cliniques supplémentaires, et, si cela est avéré, déterminer la combinaison la plus efficace. Les stratégies thérapeutiques en triplets ont été récemment évaluées par les études randomisées de phase III PEACE-1 [137] et ARASENS [138]. Ces études furent principalement conduites avec des patients métastatiques synchrones (100% des patients dans PEACE-1 *versus* 86% dans ARASENS).



Figure n°31 : Chronologie des études pivots dans l'évolution des recommandations de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible – Extrait de l'ASCO-GU 2022 [139].

2.2.3.5.1.L'étude PEACE-1

A l'origine, PEACE-1 est un essai de 1173 patients qui a pour objectif d'évaluer l'association de l'acétate d'abiratéron et/ou de la radiothérapie prostatique en association à un traitement continu par privation androgénique par rapport au standard thérapeutique (castration chirurgicale, analogue/antagoniste LH-RH) du début de l'étude en 2013. Les patients sont répartis selon un ratio 1:1:1:1 entre 4 groupes : SOC seule, SOC plus radiothérapie, SOC plus abiratéron et SOC plus abiratéron et radiothérapie. Cependant, suite à la publication des études CHARTED et SAMPEDE, et du fait que l'inclusion ne se soit achevée qu'en 2018, certains patients se sont vus proposer à partir de 2015 le doublet ADT + DOC en tant que standard thérapeutique, et non plus l'ADT seule. C'est pourquoi, les 4 groupes définis précédemment, ont été sous-divisés en 2 sous-groupes pour différencier les patients recevant en tant que standard thérapeutique l'ADT seule ou l'ADT associée au DOC. *In fine*, la proportion de patients en population globale de l'étude concernée par l'ajout d'une chimiothérapie est de 60% : certains de ces patients ont ainsi été traités par le triplet ADT + DOC + AA.

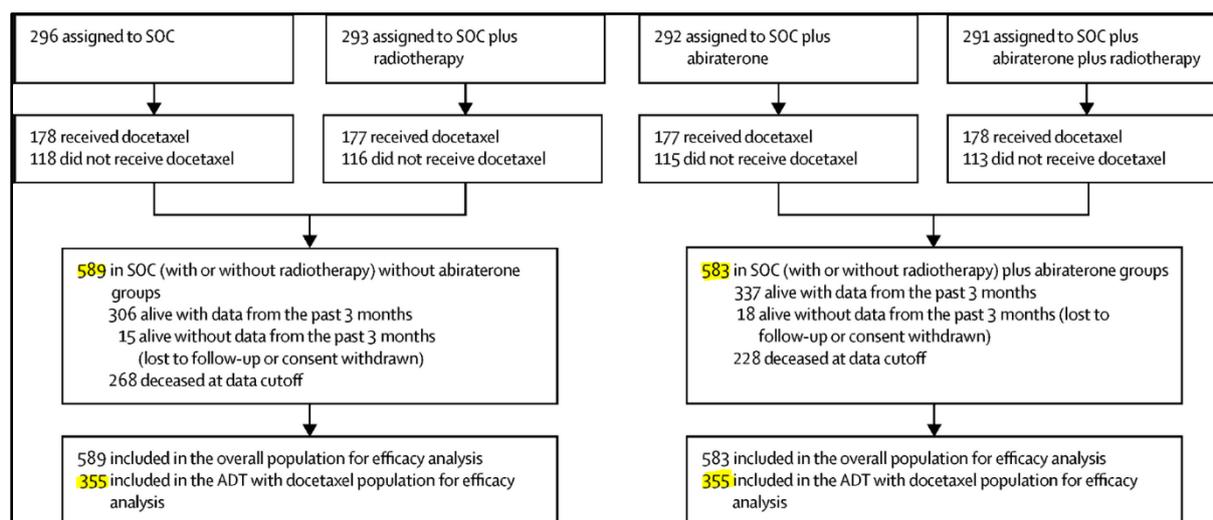


Figure n°32 : Design de l'étude PEACE-1. 589 patients sont inclus dans les sous-groupes traités sans abiratéron (avec ou sans radiothérapie), et 583 sont inclus dans les sous-groupes traités par abiratéron (avec ou sans radiothérapie). Dans chaque groupe, 355 patients sont traités par le SOC incluant la chimiothérapie par DOC (soit environ 60% des patients de l'étude) [137].

Dans la population globale de l'étude, et après un suivi médian de 4.41 ans, l'ajout de l'AA améliore la mSSPr de 2.24 ans et réduit le risque relatif de progression radiologique ou de décès de 46% (HR : 0.54, IC à 99 % : 0.41-0.71, $p < 0.0001$). La mSG passe de 56.64 mois à 68.74 mois dans le bras abiratéron par rapport au bras contrôle, soit une amélioration de 12 mois (HR : 0.82, IC à 95% : 0.69-0.98, $p = 0.030$). Ces bénéfices sont également significatifs si

l'analyse est restreinte à la population traitée par le SOC en doublet ADT + DOC (avec ou sans radiothérapie), les HR sont cohérents avec la population générale (HR : 0.75, IC à 99 % : 0.59-0.95, $p = 0.017$).

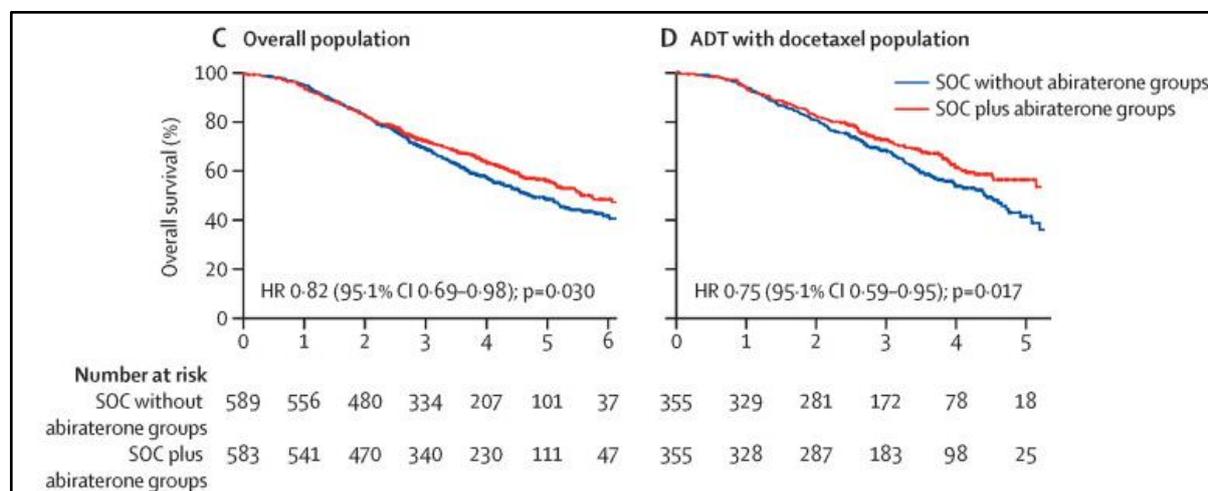


Figure n° 33 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) dans la population générale (C) et dans la population traitée par le standard thérapeutique ADT + DOC (D) [137].

Toujours dans cette population, l'analyse en sous-groupes selon la charge tumorale montre que la SSPr est améliorée pour tous les patients à bas et haut volume, mais que la survie est uniquement améliorée pour les patients HV pour lesquels l'amélioration de la mSG est majeure : elle est de 1.6 an, elle passe en effet de 3.47 ans pour les patients traités par le SOC sans abiraterone à 5.14 ans lorsque l'abiraterone est associée, cela représente une réduction de 28% du risque relatif de décès toutes causes confondues (HR : 0.72, IC à 95% : 0.55-0.95, $p = 0.019$). Aucune réponse concluante en termes de SG n'a été démontrée pour les patients LV.

Dans la population traitée par DOC, la survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 concerne 63% des patients du bras abiraterone *versus* 52% sans. L'hypertension à la plus large différence d'occurrence : 22% des patients du bras AA *versus* 13% sans. L'ajout de l'AA à l'ADT plus DOC n'augmente pas la survenue de neutropénie, fatigue ou neuropathie en comparaison à l'ADT plus DOC seuls. En termes de tolérance, davantage d'effets indésirables sont observés avec l'AA, notamment l'hypertension artérielle, mais la tolérance du DOC ne semble pas influencée par l'ajout de l'AA [137]. Cette étude fut la 1ère à montrer un bénéfice en survie globale avec l'ajout d'une hormonothérapie de nouvelle génération dans une population traitée par chimiothérapie et déprivation androgénique.

2.2.3.5.2.L'étude ARASENS

Les résultats de l'étude ARASENS sont similaires, l'ajout d'une HTNG, à savoir le darolutamide, réduit significativement le risque de décès de 32.5% par rapport au bras placebo (HR : 0.68, IC à 95 % : 0.57-0.80, $p < 0.001$), au sein d'une population de patients tous traités par le doublet thérapeutique associant une suppression androgénique à la chimiothérapie [138]. L'analyse post-hoc de l'essai ARASENS précise les résultats cette fois après stratification des patients en sous-groupes de bas/haut volume et de risque faible/fort, sur les 1305 patients, 1005 (77%) sont à haut volume, 912 (70%) à haut risque, 300 (23%) à faible volume et 393 (30%) à faible risque. En comparaison au placebo, l'ajout du darolutamide permet une réduction du risque de mortalité de 31% pour les patients à haut volume (HR : 0.69, IC à 95 % : 0.57-0.82), de 29% à haut risque (HR : 0.71, IC à 95 % : 0.58-0.86) et de 38% à bas risque (HR : 0.62, IC à 95 % : 0.42-0.90). Les résultats dans le sous-groupe à bas volume ne sont que suggestifs d'un bénéfice en survie puisque l'IC à 95% inclut la valeur 1.0, le résultat n'est pas statistiquement significatif (HR : 0.68, IC à 95 % : 0.41-1.13) [140]. Ce manque de puissance statistique est probablement explicable par la taille de cet échantillon, seulement 23% de la population d'ARASENS. La problématique concerne également les 14% de patients présentant une maladie métachrone, aucune conclusion statistiquement significative n'a pu être dégagée. [141]. Au niveau des critères secondaires, le darolutamide prolonge le délai avant l'apparition d'un CPRC dans tous les sous-groupes. Les résultats obtenus sont cohérents avec PEACE-1.

Les études PEACE-1 et ARASENS mettent en évidence un intérêt à l'association d'une HTNG, respectivement l'acétate d'abiratérone et le darolutamide dans le cadre de la prise en charge du CPHSm des patients traités par ADT et DOC. Au vu des données récentes, l'AFU recommande l'utilisation du triplet thérapeutique « **pour des patients éligibles à la chimiothérapie, préférentiellement en cas de maladie M1 *de novo* et à haut volume/haut risque** » [69]. Cette recommandation suggère que si la chimiothérapie est utile, alors il faudra envisager un triplet thérapeutique avec l'AA ou le darolutamide. Contrairement à l'AA et au darolutamide, l'enzalutamide n'a pas été spécifiquement étudié dans un essai de phase III évaluant son association en triplet thérapeutique. L'essai ENZAMET évoqué précédemment n'a pas été désigné pour évaluer le triplet mais 45% des patients étaient traités par DOC dans le bras enzalutamide : les gains en SG sont retrouvés pour les patients atteints de métastases synchrones (HR : 0.73, IC à 95 % : 0.55-0.90, $p < 0.0001$) à haut et bas volume mais pas métachrones (HR : 1.10, IC à 95% : 0.65-1.86) [135].

2.2.3.6. Intensification locale de la suppression androgénique

L'intensification de la suppression androgénique par radiothérapie locale semble bénéfique sur la survie globale pour des patients métastatiques *de novo* à faible volume. C'est en effet ce que démontre une autre partie de l'étude STAMPEDE [142]: l'essai randomise selon un ratio 1:1 des patients d'emblée métastatiques qui reçoivent un traitement par ADT (sans intensification systémique) associé ou non à une irradiation prostatique. Entre 2013 et 2016, 2061 patients ont été inclus, après un suivi médian de 37 mois, la SSP est de 32% pour le bras radiothérapie *versus* 23% pour le bras contrôle (HR : 0.76, IC à 95% : 0.68-0.84, $p < 0.0001$). Dans l'ensemble de la population, il n'a pas été identifié de différences significatives en SG entre les 2 bras (65% *vs* 62%, HR : 0.92, IC à 95% : 0.80-1.06, $p = 0.266$) à l'exception des patients à faible charge tumorale (selon les critères de CHAARTED) qui bénéficient seuls, d'un bénéfice significatif en SG à 3 ans (81% *vs* 73%, HR : 0.68, IC à 95% : 0.52-0.90, $p = 0.007$) [142]. De ce fait, l'AFU recommande **de proposer une radiothérapie à dose curative en cas de maladie M1 d'emblée à faible volume** [69]. La radiothérapie dirigée sur les métastases n'a pas d'autres indications que la possible amélioration de la symptomatologie.

2.2.3.7. Résumé du traitement systémique du CPHSm

Différentes considérations cliniques sont nécessaires pour mener la prise de décision du traitement le plus adapté, notamment la charge de la maladie (haut/bas volume selon les critères CHAARTED ou haut/bas risque selon les critères LATITUDE), le stade de la maladie (M1a, M1b, M1c) et la survenue de la maladie (de novo versus métachrone). La maladie de novo a un pronostic plus défavorable. Pour tous les CPHSm, le bénéfice en SG associé à une bonne tolérance positionnent la combinaison le doublet thérapeutique ADT + HTNG comme standard, il n'y a plus d'indication à intensifier l'ADT par une chimiothérapie au DOC seule [69].

- En cas de CPHSm métachrone, l'intensification systémique de l'ADT se fera par apalutamide ou enzalutamide (les essais LATITUDE et STAMPEDE-G ayant inclus < 5% de patients métachrones et le darolutamide n'ayant pas été étudié sur cette population).
- En cas de CPHSm synchrone, l'intensification systémique de l'ADT se fera par abiratérone, apalutamide ou enzalutamide. En cas de maladie de haut volume/risque et si le patient est éligible, une chimiothérapie par DOC associée à l'abiratérone ou au darolutamide peut lui être proposé. En cas de maladie de faible volume, il est possible d'envisager une radiothérapie prostatique locale.

2.3. Prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration : CPRC

2.3.1. Caractérisation du CRPC

A ce stade le cancer n'est plus hormonosensible : après la phase de sensibilité à la suppression androgénique, il est fréquent d'observer une reprise évolutive du cancer en dépit d'une concentration sérique en androgènes efficacement réduite : le cancer est alors dit « résistant à la castration » [11]. Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) se définit par une testostéronémie de castration inférieure à 50 ng.dL⁻¹ ou 1.7 nmoL.L⁻¹ (castration efficace) associée à une progression biochimique et/ou une progression radiologique. La progression biochimique est définie par 3 augmentations consécutives du PSA mesurées à au moins 1 semaine d'intervalle, résultant en 2 augmentations de 50% au-dessus du PSA nadir (concentration la plus faible atteinte après traitement) et dont la dernière mesure est un PSA > 2ng.mL⁻¹ [40], [69]. Une progression radiologique est déterminée par l'apparition d'au moins 2 nouvelles lésions objectivées par scintigraphie osseuse ou d'une nouvelle lésion dans les tissus mous mesurable selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) (voir Annexe n°2) [40]. Lorsque survient une progression biochimique du cancer sans que l'imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse (TEMP/TDM) ou TDM abdomino-pelvien) ne mettent en évidence d'atteinte métastatique à distance, on parle de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm ou CPRC M0). Le CPRCnm est considéré comme un état pathologique très hétérogène, certains hommes présentent un processus indolent à croissance lente tandis que d'autres connaissent une progression plus rapide avec le développement de métastases douloureuses.

2.3.1.1. Mécanismes de résistances à l'origine du CPRC

Aujourd'hui, le concept de résistance à la castration a largement remplacé celui d'hormonorésistance. Le terme d'hormonorésistance était initialement utilisé pour décrire un cancer de la prostate ne répondant plus à la suppression androgénique. Cependant, le cancer peut progresser en dépit d'une testostéronémie de castration efficace : l'augmentation du PSA dans ces conditions est le témoin de la persistance de l'activation de la voie de signalisation du RA. Par conséquent, le CPRC est un stade du cancer qui reste sensible à la stimulation androgénique des cellules tumorales (l'ADT n'est en aucun cas arrêtée en phase de résistance à la castration). Différents mécanismes ont été décrits pour expliquer la survenue de cette résistance, la plupart sont effectivement associés à des dérèglements de la voie de signalisation du RA et le maintien des activités transcriptionnelles du RA. Ils subdivisent classiquement en mécanismes dits ligand-dépendants et ligand-indépendants.

2.3.1.2. Synthèse intra-tumorale d'androgènes et surexpression des enzymes de la biosynthèse androgénique.

Au stade de CPRC et par définition en dépit d'une castration efficace, la persistance d'androgènes suggère que les cellules tumorales prostatiques acquièrent la capacité de synthétiser *de novo* des androgènes à partir de précurseurs surrénaliens. Du fait de l'existence de différentes voies de biosynthèses androgéniques, plusieurs combinaisons d'accumulation de précurseurs androgéniques et/ou de surexpression d'enzymes stéroïdogènes peuvent aboutir à ce que le cancer devienne résistant à la castration.

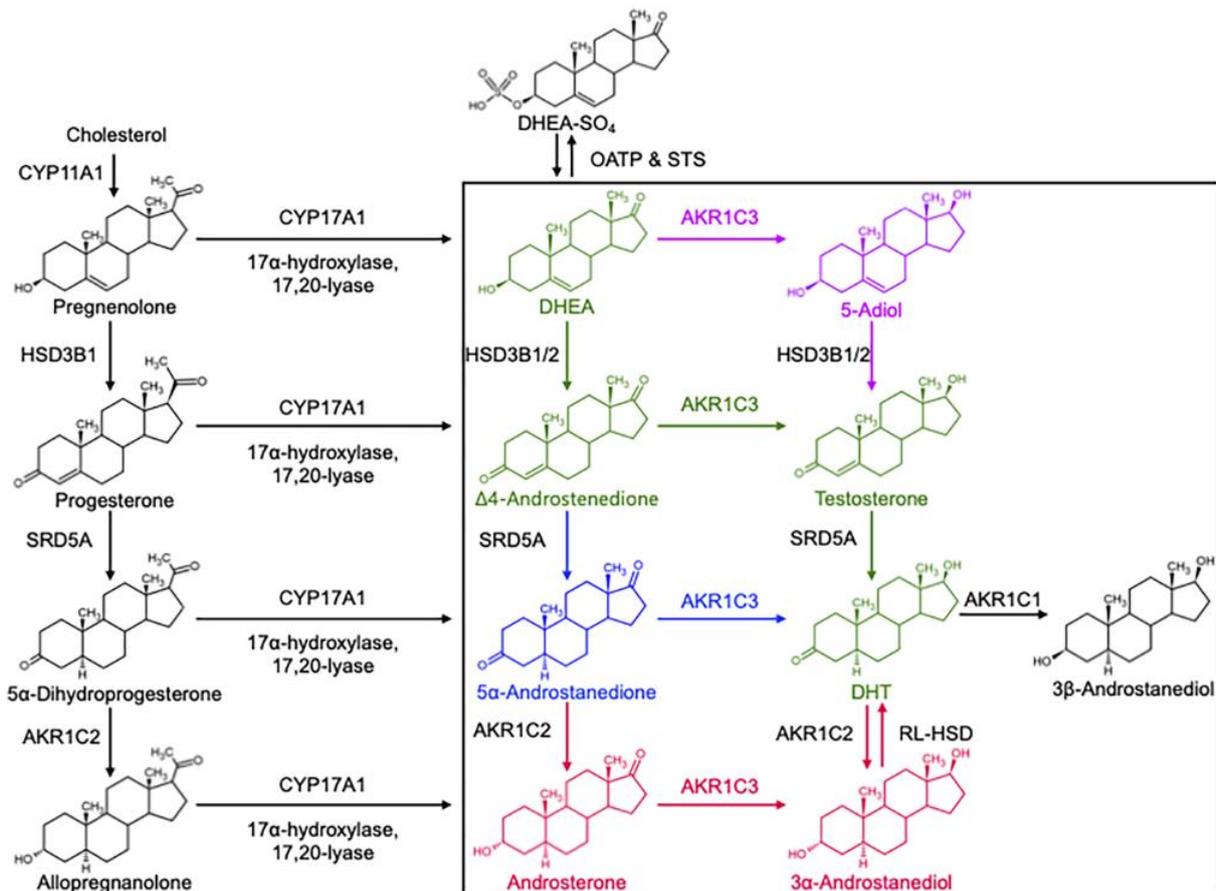


Illustration n° 34 : Les différentes voies de biosynthèses androgéniques Le rectangle noir représente les réactions intra-prostatiques, la voie classique est représentée en vert, l'alternative en bleu, la voie « backdoor » en rouge et la voie du 5-Adiol en violet [12].

Le CYP17A1 (P450c17) est une enzyme limitante dans la production androgénique, elle régle plusieurs réactions successives via ses fonctions hydroxylase et lyase pour convertir en périphérie la prégnénolone en DHEA ou la progestérone en Δ 4-AD (voies métaboliques préférentielles en vert). Dans la première étude de démonstration de principe de l'inhibition du CYP17A1 par l'abiratérone, les répercussions sur les concentrations sériques de différents androgènes ou précurseurs androgéniques ont été étudiées [143]. Les patients atteints d'un

cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire ou élevé ont été randomisés dans l'intention de recevoir pendant 12 semaines un traitement néoadjuvant associant leuproréline/abiratérone/prednisone (*Group 1* en bleu) ou leuproréline seule (*Group 2* en jaune). L'évolution des concentrations sériques en androgènes est suivie par des prélèvements effectués avant l'initiation du traitement, à J0, S12 et S24. Dans les 2 groupes, la concentration sérique en testostérone (T) est significativement réduite de 95 à 99% durant les 12 premières semaines (Figure n°35, A) et reste réprimée sur les 24 semaines. On constate pour le *Group 1* une réduction de plus de 90% des concentrations sériques en androgènes surrénaliens DHEA-S (mais aussi DHEA et Δ 4-AD). Cette différence avec le groupe leuproréline seule s'explique par le mécanisme d'action de l'abiratérone qui est un inhibiteur spécifique du CYP17A1. Cependant, une concentration significative de DHEA-S persiste, environ 20 μ g/dL (soit 0.5 μ mol/L) ce qui est 400 fois plus élevé que la testostéronémie lors d'une castration efficace (50 ng/dL soit 0.05 μ g/dL) [144].

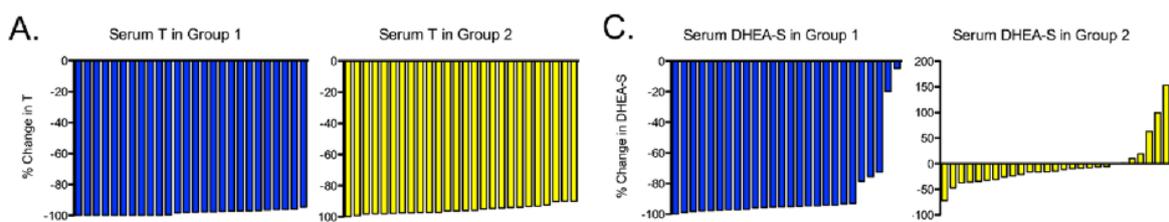


Figure n°35 : Diagrammes en cascade de la variation en pourcentage de la concentration sérique en T (A.) et DHEA-S (C.) au cours des 12 premières semaines de l'étude [144].

A. La concentration sérique moyenne en T avant traitement était de 425 ng/dL pour le groupe 1 et 429 ng/dL pour le groupe 2.

C. La concentration sérique moyenne en DHEA-S avant traitement était de 195 μ g/dL pour le groupe 1 et 230 μ g/dL pour le groupe 2.

Cette quantité résiduelle en DHEA-S qui subsiste après le traitement, constitue un réservoir qui s'avère suffisant pour assurer la conversion intra-tumorale de faibles androgènes surrénaliens comme la DHEA-S en testostérone et DHT puissants ligands du RA [144], et cela en concentrations suffisantes pour permettre de réactiver les voies de signalisation du RA et de ce fait la croissance cellulaire. Il a été démontré, notamment par son inhibition, que la conversion DHEA-S/DHT est dépendante de l'AKR1C3 dont l'implication dans les 4 voies de biosynthèse est particulièrement importante [12]. La surexpression d'AKR1C3 pourrait de ce fait également expliquer le processus d'échappement thérapeutique du CPRC envers une molécule comme l'abiratérone, mais aussi d'autres HTNG comme l'enzalutamide. Effectivement, il est probable que la concentration sérique en DHEA-S post-leuproréline soit similaire à celle post-

enzalutamide, qui, en tant qu'antagoniste du RA, ne devrait pas affecter la concentration en DHEA-S. De plus, l'affinité du RA reste largement en faveur des ligands endogènes et la stéroïdogénèse intra-tumorale médiée par la régulation d'AKR1C3 pourrait l'emporter sur l'enzalutamide [12]. Un inhibiteur d'AKR1C3, l'indométacine, a été évalué dans un essai clinique de phase I/II pour sensibiliser les patients CPRCm à l'enzalutamide [145]. Une résistance à l'inhibition du CYP17A1 pourrait s'expliquer par la surexpression intra-tumorale de l'AKR1C3 associée au dépôt de DHEA-S : les conditions de castration déclenchent une réponse adaptative en régulant à la hausse l'expression d'enzymes telles que la 5 α -réductase, le CYP17A1, AKR1C3 (17 β HSD) et 3 β HSD, qui facilitent la conversion intra-tumorale de faibles androgènes surrenaliens circulants en puissants ligands du RA.

2.3.1.3. Amplification et surexpression du RA

L'un des mécanismes associés au CPRC et mis en évidence dans 20 à 30% de ces derniers est l'amplification du gène codant le RA [146]. Cette amplification se traduit par une surexpression de la synthèse protéique du RA, les cellules cancéreuses acquièrent alors une hypersensibilité androgénique ce qui leur permet de maintenir la stimulation du RA y compris dans un contexte de castration efficace dont résulte de faibles concentrations en androgènes. La surexpression du RA n'est pas toujours causée par une amplification du gène AR, elle peut par exemple également résulter d'une absence de sa dégradation à la suite d'une mutation du gène *SPOP* (pour *Speckle-Type POZ protein*). Initialement, *SPOP* code pour une ubiquitine ligase qui permet la dégradation de protéines telles que SRC-3 (un coactivateur du RA) ainsi que le RA directement, la mutation de *SPOP* provoque un défaut de dégradation du RA qui conduit à son accumulation et l'augmentation de l'activité de sa voie de signalisation [147].

2.3.1.4. Autres mécanismes

Certains mécanismes peuvent provoquer une activation aberrante du RA : des mutations ponctuelles, majoritairement au niveau du LBD, lui conférant de nouvelles capacités de liaison à des ligands inhabituels tels que certains androgènes surrenaliens ; l'activation du RA par phosphorylation en réponse à l'activité de voies de signalisation de survie ou prolifération cellulaire telles MAPK ou PI3K/AKT ; l'altération du niveau d'expression des cofacteurs qui favorisent l'activité transcriptionnelle du RA y compris lorsque les concentrations en ligands sont faibles.

2.3.2. Traitements systémiques des patients CPRC

2.3.2.1. Le CPRC non métastatique : CPRC M0 ou CPRCnm

Les études sur les HTNG dans le CPRCnm sont postérieures à celles sur le CPRCm : les HTNG prolongeant la SG dans le CPRCm (voir partie 2.3.3 *Le CPRC métastatique*), il a été fait l'hypothèse qu'elles pourraient également ralentir la survenue de métastases pour des patients CPRCm. Différentes études randomisées de phase III contre placebo ont évalué l'association à une ADT d'une HTNG (apalutamide, enzalutamide ou darolutamide) pour des patients CRPC M0 présentant un PSA > 2ng.mL⁻¹ et un délai de doublement du PSA (PSA-DT) ≤ à 10 mois.

2.3.2.1.1. L'apalutamide dans l'étude SPARTAN

Entre 2013 et 2016, l'étude SPARTAN randomise 1207 patients selon un ratio 2:1 pour recevoir en plus d'une ADT, soit de l'apalutamide à une posologie de 240 mg par jour (n= 806), soit un placebo (n= 401). En 2018, les premiers résultats de SPARTAN sont publiés : avec une médiane de SSM de 40.5 mois pour le groupe apalutamide *versus* 16.2 mois pour le groupe placebo, le gain relatif en ce qui concerne la SSM est de 24.3 mois pour le bras apalutamide avec 72% de réduction du risque de survenue de métastase sur la période observée (HR : 0.28, IC à 95% : 0.32-0.62, $p < 0.001$) [148]. Les données sur la SG sont publiées en 2021 au terme d'un suivi médian de 52 mois, la mSG est significativement plus longue pour le groupe apalutamide avec 73.9 mois *versus* 59.9 mois pour le groupe placebo, soit un gain de 14 mois et une réduction du risque de décès de 22% (HR : 0.78, IC à 95% : 0.64-0.96, $p = 0.016$) [149].

2.3.2.1.2. L'enzalutamide dans l'étude PROSPER

Trois mois après la parution des premiers résultats de SPARTAN, c'est l'étude PROSPER qui publie ses données sur l'évaluation de l'efficacité de l'enzalutamide dans le CPRCnm. PROSPER est une étude de phase III randomisée en double aveugle, qui consiste en l'administration quotidienne de 160 mg d'enzalutamide par voie orale (soit 4 capsules molles de 40 mg chacune ingérées avec ou sans nourriture) en association avec une ADT (n = 934) ou un placebo également en association avec une ADT (n = 467) jusqu'à progression métastatique de la maladie, effets indésirables inacceptables ou décès du patient. La population de l'étude a été constituée entre 2013 et 2017 : 1401 patients atteints d'un CPRCnm avec un PSA-DT ≤ à 10 mois et un score de performance ECOG de 0 ou 1 ont été inclus. L'étude montre qu'associer l'enzalutamide à la ADT améliore significativement la mSSM avec une réduction du risque de métastase ou de décès de 71 : la mSSM était de 36.6 mois avec l'enzalutamide *versus* 14.7 mois avec le placebo soit un gain absolu de 21.9 mois en faveur de l'enzalutamide (HR : 0.29, IC à 95% : 0.24-0.35, $p < 0.001$) [150]. En 2020, une analyse de suivi portant sur la SG des

participants de l'étude a été publiée. La mSG était de 67 mois pour le bras enzalutamide contre 56.3 mois pour le bras placebo, soit un gain en SG de 11 mois en faveur de l'HTNG avec une réduction du risque de décès de 27% après un suivi médian de 48 mois (HR : 0.73, IC à 95% : 0.61-0.89, $p=0.001$) [151].

2.3.2.1.3. Le darolutamide dans l'étude ARAMIS

La dernière HTNG évaluée dans l'indication du CPRCnm est le darolutamide dans l'étude nommée ARAMIS. Dans cette étude clinique de phase III réalisée en double aveugle, 1509 patients ont été inclus et randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir en plus d'une ADT, soit 1 200 mg par jour de darolutamide répartis en 2 prises de 600 mg (n=955), soit le placebo (n=554). Le critère d'évaluation primaire était la SSM surveillée par radiographie toutes les 16 semaines. En février 2019 les premiers résultats ont été publiés. A un suivi médian de 17.9 mois, le darolutamide augmente la mSSM en comparaison au placebo de 22 mois (respectivement 40.4 mois *versus* 18.4 mois, HR : 0.41, IC à 95% : 0.34-0.50, $p < 0.001$) [152]. L'analyse finale des résultats de l'étude est publiée en septembre 2020 et montre une SG à 3 ans de 83% (IC à 95% : 80-86) dans le bras darolutamide contre 77% (IC à 95% : 72-81) dans le bras placebo : le risque de décès est significativement diminué de 31% avec le darolutamide (HR : 0.69, IC à 95% : 0.53-0.88, $p = 0.003$) [153].

Il est important de noter qu'au vu des résultats positifs obtenus sur les différents critères d'évaluation lors des analyses intermédiaires, l'insu des études SPARTAN, PROSPER et ARAMIS a été levé afin de permettre à des patients éligibles traités par placebo et ne présentant pas de signes de progression de la maladie de passer à une HTNG en mode ouvert. Les résultats des analyses finales sont donc obtenus en considérant un *cross-over* pour 19% des patients des études SPARTAN et PROSPER et pour 31% des patients de l'étude ARAMIS [149] [151] [153]. Avant 2018, aucun standard thérapeutique n'était clairement établi pour la prise en charge de patients CPRCnm. Les études randomisées de phase III SPARTAN, PROSPER et ARAMIS mettent toutes en évidence des améliorations significatives de la survie sans métastase (SSM) et de la SG en faveur de l'association à une ADT d'une HTNG, à savoir respectivement apalutamide, enzalutamide et darolutamide versus ADT et placebo

2.3.2.2. Le CPRC métastatique : CPRCm

Les patients atteints d'un CRPCm ont par définition tous été préalablement traités par une hormonothérapie de 1^{ère} génération. Au vu des mécanismes à l'origine de ces résistances, en l'absence de données prospectives et du fait que les essais cliniques aient été menés avec des populations sous ADT, celle-ci se doit d'être maintenue au stade de CPRCm.

La chimiothérapie par DOC représente la chimiothérapie standard de 1^{ère} ligne des CPRCm à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines et associée à 10mg de/jour de prednisone. A ce stade de la maladie, son indication en 1^{ère} intention fait consensus dans les sous-types histologiques rares, les maladies très agressives et les formes métastatiques symptomatiques [69]. Historiquement, le DOC est la 1^{ère} molécule à avoir démontré un bénéfice significatif en survie globale au stade de CPRCm et, du fait de l'introduction très importante de doublet voire de triplet thérapeutique dès la phase d'hormonosensibilité, les séquences de traitement du CPRCm sont choisies en fonction des lignes antérieures proposées en phase hormonoS. C'est aussi pour cette raison que les premières études ayant évalué l'intérêt de l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide se sont positionnées en pré-DOC et post-DOC. Ce sont les seules HTNG à posséder une AMM dans le stade de CPRCm, 4 situations peuvent alors se présenter :

1) Le traitement en phase hormonoS était l'ADT seule et le patient est naïf de chimiothérapie, une HTNG (acétate d'abiratérone ou enzalutamide) peut se proposer en 1^{ère} ligne du CRPCm. Les études de phase III randomisées en double aveugle COU-AA-302 (acétate d'abiratérone) et PREVAIL (enzalutamide) rapportent des bénéfices significatifs en SSPr et SG *versus* placebo. Après un suivi médian de 49.2 mois, la mSG est de 34.7 mois pour le bras abiratérone *versus* 30.3 mois pour le bras placebo (HR : 0.81, IC à 95% : 0.70-0.93, p = 0.0033) soit une réduction du risque de décès de 19% en faveur de l'abiratérone [154]. Après un suivi médian de 31 mois, la mSG est de 35.3 mois pour le bras enzalutamide *versus* 31.3 mois pour le bras placebo (HR : 0.71, IC à 95% : 0.60-0.84, p < 0.001) soit une réduction du risque de décès de 29% en faveur de l'enzalutamide [155].

2) Le traitement en phase hormonoS était l'ADT seule et le CPRCm a progressé après une 1^{ère} ligne par DOC, l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide peuvent également se proposer en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne CPRCm, selon les bénéfices significatifs rapportés respectivement par les études COU-AA-301 [156] et AFFIRM [157].

3) Le traitement en phase hormonoS était un doublet thérapeutique associant l'ADT à une HTNG (acétate d'abiratéronne, apalutamide ou enzalutamide), au des risques de résistances croisées, l'enchaînement de 2 HTNG n'est pas recommandé, et une chimiothérapie par DOC sera proposée [69].

4) Le traitement en phase hormonoS était un doublet thérapeutique associant l'ADT à une chimiothérapie par DOC, il est recommandé d'alterner avec une HTNG.

2.3.2.3. CRPC M1 avec mutation BRCA1/2

2.3.2.3.1. Les gènes BRCA1/2 et la HR.

Les anomalies génétiques les plus souvent décrites sont celles des gènes de réparation de l'ADN, notamment BRCA1 et BRCA2 [158], elles concerneraient près de 30% des patients atteints d'un CPRCm. Le fait d'être porteur d'une mutation BRCA (BRCA1 et/ou BRCA2) augmenterait significativement le risque de cancer de la prostate (OR : 1.90, IC à 95% : 1.58-2.29). Ce risque est principalement attribuable à la mutation BRCA2 qui serait associée à un risque relatif de 2.64 (OR : 2.64, IC à 95% : 2.03-3.47) par rapport à un risque relatif de 1.35 pour les porteurs de BRCA1 muté (OR : 1.35, IC à 95% : 1.03-1.76). Les mutations BRCA2, mais pas BRCA1, sont également associées à une mortalité plus importante [159] de par leurs formes plus agressives [160]. Les gènes BRCA1 et BRCA2 codent pour des protéines qui interviennent comme cofacteurs dans la réparation de cassures double brin de l'ADN *via* la voie de la recombinaison homologue (HR pour *homologous recombination*) en permettant de stabiliser la fourche de réplication et d'initier la synthèse de l'ADN. La HR assure une réparation fidèle de l'ADN en utilisant comme modèle de réplication la chromatide sœur, elle ne peut de ce fait qu'avoir lieu dans les cellules en division (phase S ou G2 du cycle cellulaire). Une autre voie de réparation existe, celle de la recombinaison par jonction d'extrémités non homologues (NHEJ pour *non-homologous end-joining*), elle présente l'avantage d'être active tout au long du cycle cellulaire mais l'inconvénient de réparations moins fidèles. L'une ou l'autre de ces voies de réparations distinctes est utilisée en fonction de l'état des brins d'ADN et de la phase du cycle cellulaire lorsque les dommages surviennent.

2.3.2.3.2. Les PARPs et l'ERB.

Les poly(ADP-ribose) polymérasés (PARPs) sont une superfamille de protéines nucléaires qui assurent le maintien de l'intégrité du génome de par leur participation au processus de réparation par excision de base (ERB pour *excision repair base*) en réponse à la survenue de cassures simple brin de l'ADN. Leur mécanisme d'action est la PARylation ou poly(ADP-

ribosylation), une modification post-traductionnelle de protéines nucléaires qui consiste en une réaction de transferts de résidus ADP-ribose vers des protéines cibles à l'aide d'un cofacteur : le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺).

2.3.2.3.1. iPARPs, « *PARP trapping* » et concept de létalité synthétique.

Les inhibiteurs de PARPs (iPARPs) sont des inhibiteurs compétitifs par analogie de structure du cofacteur NAD⁺. Les iPARPs se lient à la place du substrat au niveau du domaine catalytique ce qui inhibe la PARylation et bloque la capacité des PARPs à se dissocier des structures d'ADN, cela compromet l'action des autres enzymes intervenant dans la réparation. Ce processus est décrit comme le « *PARP trapping* » [161]. Les PARPs sont impliquées dans les mécanismes de réparation des cassures simples brin par ERB, leur inhibition provoque la persistance de ces cassures qui, lors de la phase de réplication, seront transformées en cassures double brin. Ce processus est décrit comme le « *PARP trapping* » [161]. Les PARPs sont impliquées dans les mécanismes de réparation des cassures simples brin par ERB, leur inhibition provoque la persistance de ces cassures qui, lors de la phase de réplication, seront transformées en cassures double brin.

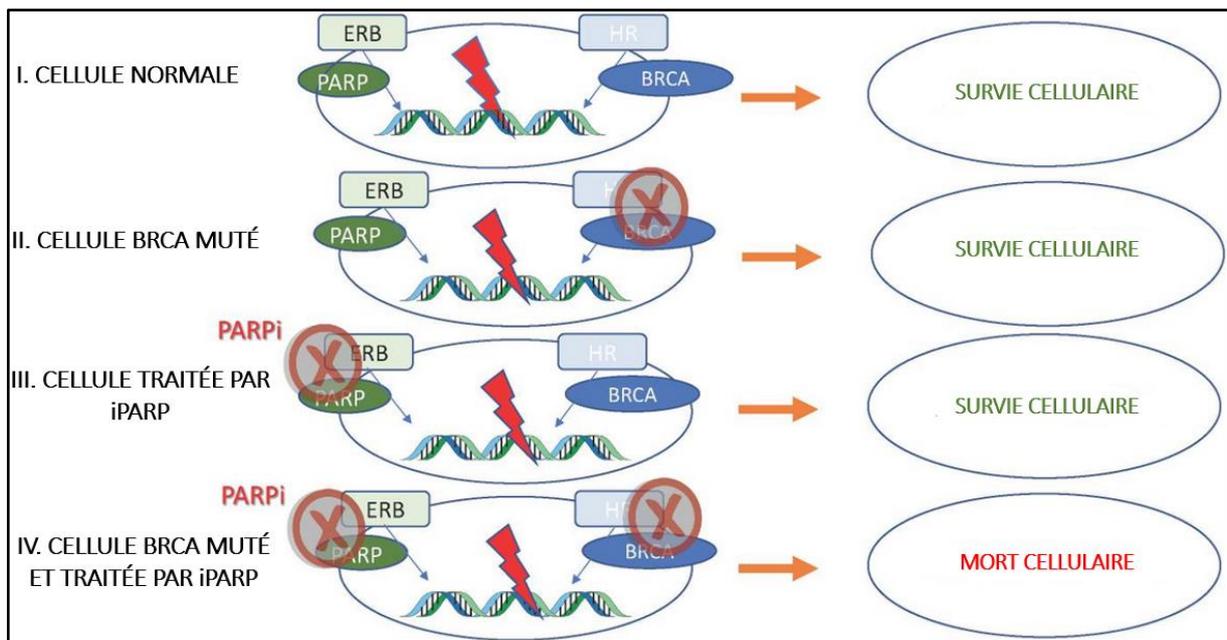


Illustration n°36 : Activité antitumorale des iPARPs selon le principe de la létalité synthétique BRCA/PARP.
Illustration modifiée et traduite de l'anglais [161].

Comme vu précédemment, dans le cas d'une cellule normale, l'ERB et la HR sont fonctionnels, la réparation de la cassure double brin de l'ADN s'effectuera par le mécanisme spécifique de la HR et restera sans conséquence pour la survie cellulaire (I. Illustration n° 35). En cas de mutation BRCA ou de l'utilisation d'iPARPs, un des mécanismes de réparation est donc inhibé, respectivement l'HR et l'ERB, mais l'autre mécanisme compense ce déficit et assure également la survie cellulaire (II. et III. Illustration n°35). En revanche, si les 2 mécanismes de réparations sont altérés, les lésions de l'ADN ne sont pas réparées et les voies alternes NHEJ se retrouvent suractivées. Ces dernières étant sujettes à des erreurs de réparation, l'augmentation des anomalies crée une instabilité génomique dont résulte l'apoptose de la cellule (IV. Illustration n°35). Ce synergisme est le fonctionnement de la létalité synthétique BRCA/PARP : la conséquence du déficit en BRCA et de l'inhibition pharmacologique de PARP sur la cellule. [162]. Les iPARPs sont donc efficaces sur les cellules tumorales déficitaires en BRCA (phénotype *BRCAness* ou HRD pour *homologous recombination deficiency*) ou BRCA muté pour qui l'inhibition pharmacologique de la voie des PARPs restante provoque la mort des cellules déficientes mais est sans conséquence sur les cellules normales.

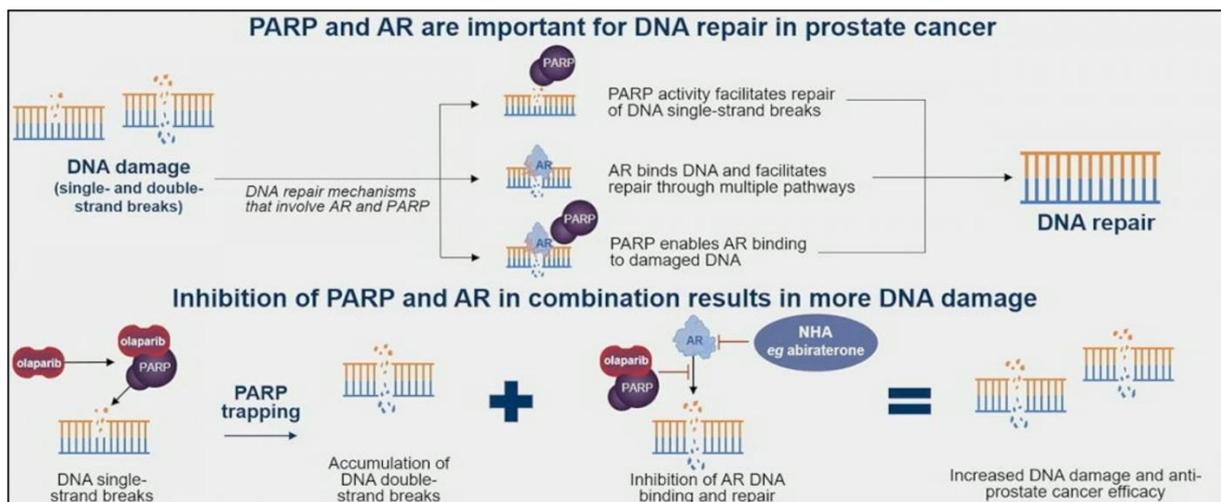


Illustration n°37 : Importance respective du RA et des PARPs dans le mécanisme de réparation de l'ADN et conséquences de leurs inhibitions [163].

2.3.2.3.2. Options thérapeutiques et recommandations

2.3.2.3.2.1. L'étude PROfound : olaparib en monothérapie

L'étude de phase III PROfound a comparé l'efficacité de l'olaparib à une HTNG (abiraterone ou enzalutamide) dans une population de patients atteints d'un CPRCm et dont la maladie a progressé sous une précédente HTNG (abiraterone ou enzalutamide) et présentant au moins 1 mutation délétère d'un gène impliqué dans la RRH, à savoir les gènes BRCA1, BRCA2 ou ATM pour la cohorte A de l'étude (n=245 patients).

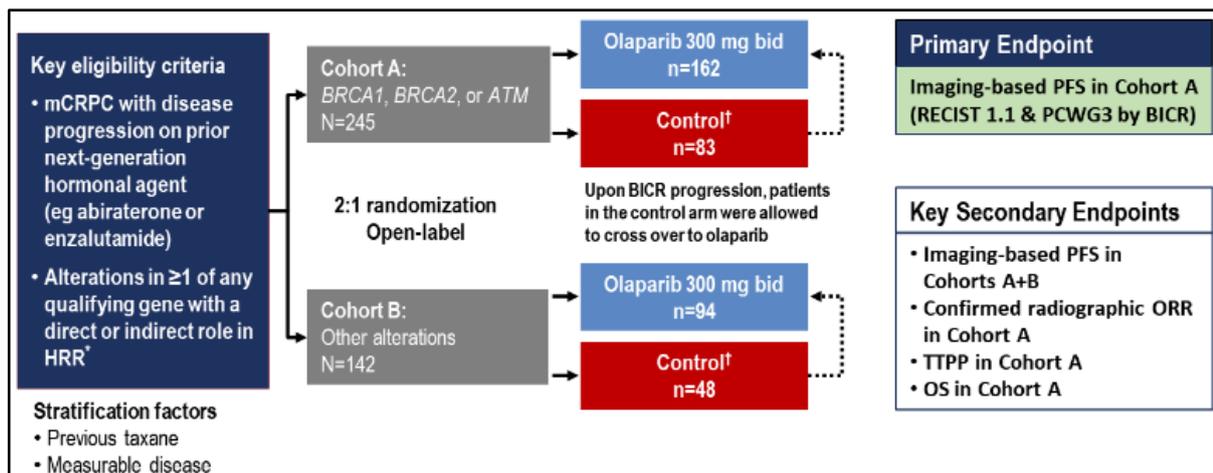


Illustration n°38 : Schéma de l'étude PROfound. Les mutations HRR concernées par la cohorte B sont les mutations *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* et *RAD54L*.

Les patients de la cohorte A ont été randomisés (2:1) pour recevoir l'olaparib (300 mg 2x/j) ou le traitement standard (abiratérone ou enzalutamide). La mSSPr est significativement plus longue dans le groupe de patients traités par olaparib (7.4 mois, HR : 0.34, IC à 95% : 0.25-0.47, $p < 0.001$) par rapport au traitement standard (3.6 mois) [164]. L'amélioration de la SG est également en faveur de l'olaparib avec une mSG de 19.1 mois *versus* 14.7 mois, le risque de décès est diminué de 31% dans le bras olaparib (HR : 0.69, IC à 95% : 0.50-0.97, $p = 0.02$) [165]. En considérant que 56 des 83 patients du groupe contrôle (67%) ont effectué un crossover vers le bras olaparib de la cohorte A dès progression radiologique de la maladie, les auteurs ont réalisé une analyse de sensibilité pour déterminer l'effet de ce cross-over sur les résultats précédents : le bénéfice est encore plus important en faveur de l'olaparib (HR : 0.42, IC à 95% : 0.19-0.91).

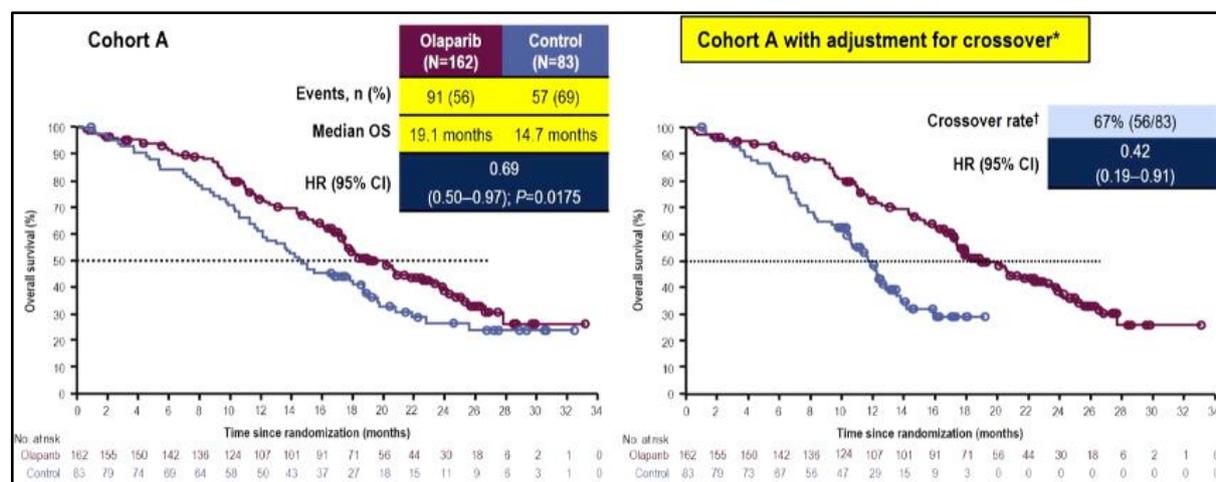


Tableau n°39 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie globale et analyse de sensibilité correspondante ajustée au cross-over dans la cohorte A [166].

Bien que l'olaparib apporte un bénéfice en SG par rapport à l'abiratérone/enzalutamide sur l'ensemble des patients CPRCm mutés, les analyses exploratoires des gènes démontrent que les bénéfices les plus importants sont pour les patients porteurs des mutations de BRCA 1 (HR : 0.59, IC à 95% : 0.37-0.95) et BRCA 2 (HR : 0.42, IC à 95% : 0.12-1.53) [165].

En termes de tolérance, la survenue d'effets indésirables de Grade ≥ 3 est supérieure dans le groupe olaparib (51%) par rapport au groupe placebo (38%), les plus fréquents sont l'anémie avec 21% (*versus* 5% pour le bras placebo).

Suite à cette étude, la HAS a accordé un avis favorable le 05/05/2021 au remboursement de l'olaparib « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPRCm, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une HTNG » [167]. En résumé, le traitement est initié en fonction des lignes thérapeutiques précédentes, mais également les altérations génomiques éventuelles, l'olaparib s'utilise en monothérapie dans le CPRCm avec mutations BRCA1/2 dans certaines séquences de traitement, c'est-à-dire en 2^{ème} ligne dans le CPRCm après au moins une première ligne par HNTG (abiratérone ou enzalutamide).

2.3.2.3.2.2. Association avec les anti-androgènes : abiratérone et HTNG.

Les arguments précliniques en faveur d'un effet combiné d'un iPARPs avec un anti-androgène réside dans le fait que la signalisation induite par le RA régule également la transcription de gènes impliqués dans les processus de réparation de l'ADN tels que la recombinaison homologue [168]. En régulant négativement ces gènes, les anti-androgènes comme l'acétate d'abiratérone et les HTNG pourraient induire un phénotype *BRCAness* (déficience des voies HRR sans mutation BRCA1/2) rendant les cellules tumorales sensibles à l'utilisation d'iPARPs. Cela est d'autant plus intéressant que l'activité des PARPs augmente en conséquence de la diminution de l'expression des gènes HRR induite par l'inhibition du RA [169]. Par ailleurs, l'inhibition des PARPs supprime l'activité transcriptionnelle des récepteurs androgéniques ce qui pourrait diminuer les résistances développées à l'encontre des inhibiteurs de la signalisation des récepteurs d'androgènes [170].

A partir de cette supposition d'une potentialisation de l'activité antitumorale, y compris pour des patients atteints d'un CPRCm sans altérations des gènes de la recombinaison homologue, l'association entre un iPARP et un anti-androgène dans le CPRCm a été menée dans plusieurs essais différents.

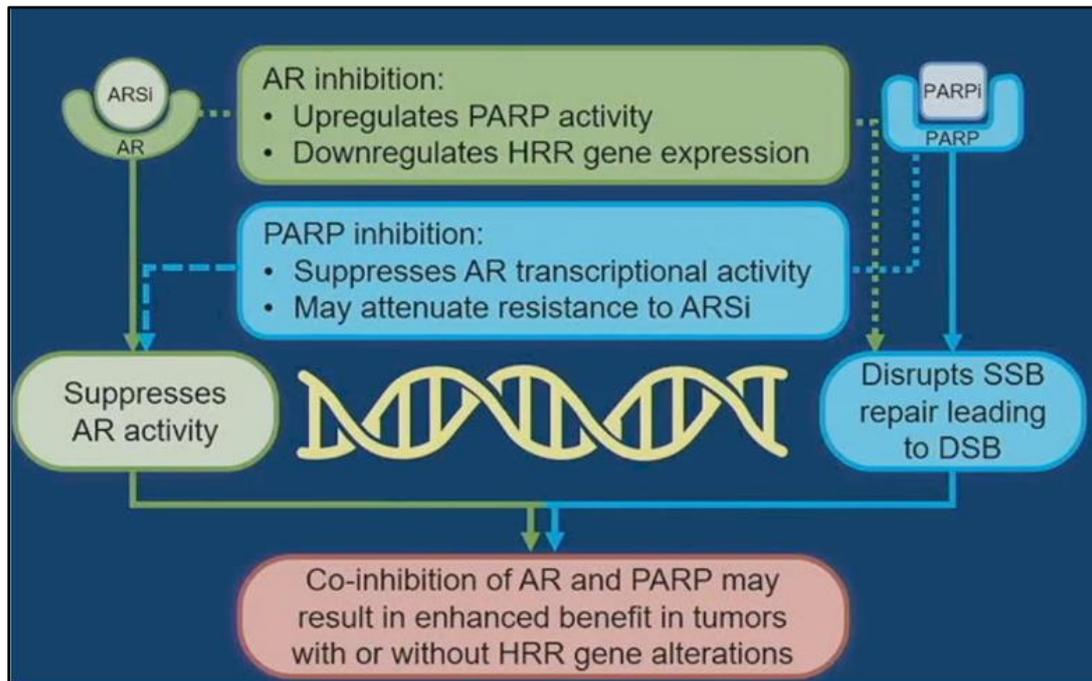


Illustration n°40 : Mécanismes d’actions synergiques entre les iPARPs et les inhibiteurs de la signalisation du RA. Extrait et traduit de l’ASCO 2023 [171].

2.3.2.3.2.3.L’étude *PROpel* : olaparib en association à l’abiratérone

PROpel est le nom de la première étude de phase III à avoir mis en évidence l’intérêt clinique de l’association entre l’abiratérone et un iPARPs, l’olaparib, en comparaison au traitement par abiratérone et placebo. L’étude est composée de patients atteints d’un CPRCm en première ligne (pas de traitement antérieur par chimiothérapie ou HTNG au stade CPRCm) et présentant ou non des altérations des gènes des voies de réparation de la recombinaison homologue (déterminés rétrospectivement). Les patients sont randomisés selon un ratio 1:1, soit dans le bras olaparib (300 mg d’olaparib 2x/jour + 1000 mg d’abiratérone 1x/j + prednisone 5 mg 2x/j), soit dans le bras placebo (placebo + 1000 mg d’abiratérone 1x/j + prednisone 5 mg 2x/j). A la première analyse intermédiaire, après un suivi médian de 16.5 mois, le groupe olaparib est significativement supérieur sur la mSSPr dans l’ensemble de la population (24.8 mois *versus* 16.6 mois, HR : 0.66, IC à 95% : 0.54-0.81, $p < 0.0001$) [172]. A cette date, les données relatives à la SG étaient immatures, et au cours des analyses intermédiaires à 18.46 mois et 33.58 mois, l’étude ne démontrait pas de bénéfice sur la SG. La récente analyse finale sur la SG (maturité à 47.9%) montre une diminution du risque de décès de 19% en faveur du bras olaparib, avec une mSG de 42.1 mois *versus* 34.7 mois, soit une SG prolongée de plus de 7 mois, à la limite de la significativité (HR : 0.81, IC à 95% : 0.67-1.00, $p = 0.0544$). La mSG de plus de 42 mois est la plus longue médiane rapportée à ce jour dans un essai de phase III d’un traitement en première ligne CPRCm. Enfin, à l’instar de la SSPr, il existe une tendance à l’amélioration de la SG dans

l'ensemble des sous-groupes HR muté, HR non-muté, BRCA muté et BRCA non-muté, avec un bénéfice plus important dans le sous-groupe BRCA muté (non atteinte *versus* 23 mois, HR : 0.29, IC à 95% : 0.14-0.56) [163] [173] [174]. En termes de tolérance, la survenue d'effets indésirables de Grade ≥ 3 est supérieure dans le groupe olaparib (55.8%) par rapport au groupe placebo (43.2%), le plus fréquent est l'anémie avec 16.1% (*versus* 3.3% pour le bras placebo) [163].

Il résulte de cette étude, l'avis favorable de la HAS du 05/04/2023 au remboursement de l'olaparib « en association à l'abiratéronne et à la prednisone ou prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPRCm pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée » [167]. En résumé, l'olaparib en association à l'abiratéronne constitue aujourd'hui une option thérapeutique dès la première ligne du CPRCm indépendamment de la présence ou non d'altérations des voies de réparations HRRm ou BRCAm, aucune recherche génétique n'est requise avant d'utiliser l'olaparib dans cette indication. A ce jour, l'olaparib reste la seule molécule iPARPs présente dans les recommandations de l'AFU concernant la prise en charge du CPRCm, en association à une HTNG [69].

2.3.2.3.2.1. Spécialité disponible à l'officine disposant d'une AMM dans le CPRCm.

L'olaparib (LYNPARZA©) se présente en comprimés de 100 et 150 mg, la posologie usuelle recommandée est de 600 mg/jour soit 300 mg/prise (2 prises de comprimés de 150 mg) en 2 prises/jour, le traitement est en continu. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose.

2.3.2.3.3. L'étude MAGNITUDE : niraparib en association à l'abiratéronne.

L'étude *GALAHAD* a démontré le bénéfice clinique du niraparib en monothérapie dans le cas de patients atteints d'un CPRCm avec altérations des voies HRR, en particulier des gènes BRCA1/2, après progression sous HTNG et/ou chimiothérapie [175]. MAGNITUDE est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle qui a comparé l'efficacité et la tolérance du niraparib (200 mg/jour), associé à l'acétate d'abiratéronne plus prednisone (AAP respectivement à 1 000 mg et 10 mg/jour) *versus* placebo et AAP, pour des patients CPRCm avec (HRRm) ou sans (HRR -) altérations des voies HRR. Quelle que soit la cohorte, les patients ont été randomisés 1:1 entre le bras niraparib plus AAP et le bras placebo et AAP [176]. Dans la cohorte de patients sélectionnés HRRm, les résultats de l'étude récemment actualisés mettent en avant un bénéfice clinique significatif en SSPr en faveur de l'association niraparib/AAP (mSSPr de 16.7 mois *versus* 13.7 mois, HR : 0.76, IC à 95% : 0.60-0.97, p = 0.0280) et en particulier dans

le sous-groupe BRCA1/2m (mSSPr de 19.5 mois *versus* 10.9 mois, HR : 0.55, IC à 95% : 0.39-0.78, $p = 0.0014$) [177]. Dans la cohorte HRR -, l'étude a été stoppée pour futilité et aucun bénéfice n'a été observé. Ces résultats viennent questionner l'importance de déterminer les statuts mutationnels des patients CPRCm avant l'initiation d'une thérapie par iPARPs de par leur contradiction avec les données de l'étude PROpel.

2.3.2.3.4.L'étude TALAPRO-2 : talazoparib et enzalutamide

TALAPRO-2 est une étude randomisée de phase III dont les résultats ont été publiés en juillet 2023 et qui a évalué versus placebo/enzalutamide l'association du talazoparib à l'enzalutamide en tant que traitement de 1ère ligne du CPRCm (un traitement antérieur par chimiothérapie ou abiratérone au stade CPHSm était autorisé mais pas au stade CPRCm). Initialement TALAPRO-2 a constitué et randomisé une 1ère cohorte, Cohort 1, de 805 patients indépendamment de leur statut HRR. L'analyse de cette cohorte sur le critère primaire de la SSPr montre une amélioration statistiquement significative de la mSSPr en faveur du bras talazoparib (mSSPr non atteinte versus 21.9 mois, HR : 0.63, IC à 95% : 0.51-0.78, $p < 0.001$) [178].

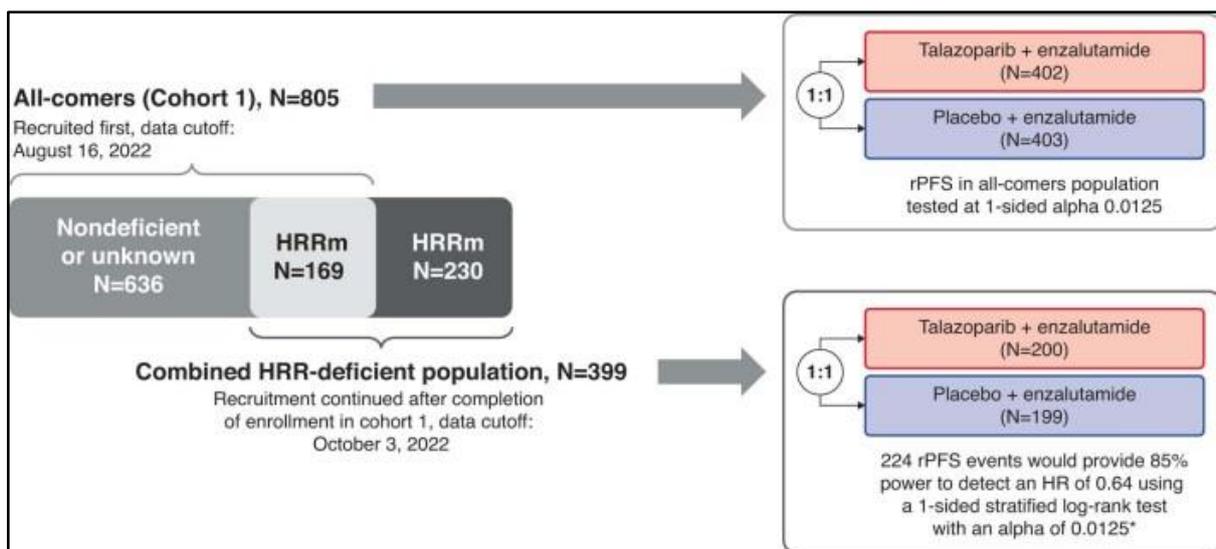


Illustration n° 41 : Schéma de l'étude TALAPRO-2 [179].

Ensuite, les 169 patients HRRm de la cohorte 1 ont été additionnés à 230 patients HRRm recrutés pour former une 2nde cohorte, Cohort 2, de 399 patients, randomisés conformément à la cohorte 1. A un suivi médian de 17.5 mois, la combinaison talazoparib plus enzalutamide est associée à une amélioration significative de la SSPr, avec une mSSPr non atteinte dans le bras talazoparib contre 13.8 mois dans le bras placebo/enzalutamide (HR : 0.45, IC à 95% : 0.33-0.81, $p < 0.0001$). Il s'agit d'une réduction cliniquement significative de 55% du risque de progression ou de décès par rapport au placebo en traitement de 1^{ère} intention. L'analyse en

sous-groupes des patients porteurs d'une altération BRCA1/2 montre que ces derniers bénéficient le plus de cette association avec une réduction du risque de progression ou de décès de 80% (HR : 0,20, IC à 95% : 0,11-0,36, $p < 0,0001$) contre 32% pour le groupe non-muté BRCA1/2 (HR, 0.68; IC à 95% : 0.46-1.02, $p = 0.06$) [179]. Les données en SG sont encore aujourd'hui immatures (24%) mais une tendance se dessine en termes de bénéfice dans la cohorte HRR mutée (HR : 0,69, 95% CI, 0,46-1,03, $p = 0,068$). Concernant les données de tolérance dans la 1ère cohorte, *Cohort 1*, 71.9% des patients dans le bras talazoparib et 40.6% dans le bras placebo ont manifesté la survenue d'effets indésirables de Grade ≥ 3 , les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par talazoparib étaient la fatigue, la neutropénie et surtout l'anémie (185 [46%] des 398 patients), ces anémies se sont améliorées après réduction de la dose et seuls 33 patients (8%) ont stoppé le traitement en raison de l'anémie. Les interruptions de dose (75.4% contre 23.4 %) et les réductions de dose (56 % contre 7.2 %) ont été plus fréquentes dans le groupe talazoparib/enzalutamide. Cependant, le délai avant une détérioration définitive et significative de l'état de santé du patient et de la qualité de vie était significativement prolongé avec le talazoparib associé à l'enzalutamide (30.8 mois versus 25 mois, HR : 0.78, IC à 95% : 0.62-0.99, $p = 0.04$) [178]. A l'instar de l'étude PROpel, les résultats de TALAPRO-2 montrent que l'utilisation du talazoparib en association à l'enzalutamide pourrait profiter à certains patients en 1ère ligne du CPRCm, atteints ou non d'altérations des voies HRR. Il faudra pour cela probablement attendre les résultats définitifs concernant la SG.

2.3.2.3.5. Les études TRITON3 et CASPAR : le rucaparib en monothérapie ou en association.

Dans l'étude TRITON-2, le rucaparib fait preuve d'une forte activité antitumorale dans le CPRCm associé à des mutations BRCA1/2 dans le cas de patients précédemment traités par une HTNG et chimiothérapie [180]. Dans TRITON-3, est testé l'efficacité du rucaparib en monothérapie en comparaison à différentes options de traitements déterminées à l'appréciation du prescripteur (chimiothérapie par DOC, l'abiratérone ou l'enzalutamide), pour des hommes atteints d'un CPRCm avec mutations délétères du gène BRCA, ayant été traités par HTNG mais naïfs de chimiothérapie au stade CPRCm. A 62 mois dans le groupe BRCAm, la durée médiane de la SSPr est significativement plus longue dans le bras rucaparib (11.2 mois *versus* 6.4 mois, HR : 0.50, IC à 95% : 0.36-0.69, $p < 0.0001$) en comparaison avec une HTNG (4.5 mois, HR : 0.38, IC à 95% : 0.25-0.58, $p < 0.0001$) ou chimiothérapie par DOC (8.3 mois, HR : 0.53, IC à 95% : 0.37-0.77, $p = 0.0009$) [181]. Cette dernière donnée est un aspect important de TRITON-3 car le rucaparib se révèle plus performant que la chimiothérapie par DOC qui constitue un traitement de référence dans la prise en charge du CPRCm après progression sous HTNG [182].

En termes de tolérance, comme constaté par les études précédemment menées sur les iPARPs, l'effet indésirable de grade 3 le plus fréquent était l'anémie (24%), à contrario, la survenue d'un rash cutanée (29%) et l'augmentation des tests de la fonction hépatique (27%) pourraient correspondre à des effets indésirables spécifiques du rucaparib, ces derniers font en effet état d'une incidence inférieure à 10% dans les autres études.

2.3.2.3.5.1. La place des iPARPs dans la stratégie thérapeutique

L'ensemble de ces études font discuter de la place optimale des iPARPs dans la prise en charge du CPRCm. Comment se positionnent-ils dans les stades précoces de la maladie ? Les études PROpel, MAGNITUDE et TALAPRO-2 ont évalué l'association iPARPs plus HTNG en 1^{ère} ligne de résistance à la castration. Les résultats de ces essais indiquent une amélioration de la SSPr, essentiellement dans les populations présentant des altérations des gènes de la RH tels que BRCA1/2. Les données en SG restent immatures et la démonstration de bénéfices significatifs semblent nécessaires pour que le rucaparib puisse, à l'instar de l'olaparib avec l'étude PROfound, s'imposer comme traitement de 2^{ème} ligne dans le CPRCm avec altérations des gènes BRCA1/2. La seule molécule iPARPs à avoir démontré à ce jour un bénéfice en survie globale au stade CPRCm est l'olaparib. L'utilisation de l'olaparib en monothérapie en 1^{ère} ligne du CPRCm est possible à condition que le patient ait été traité par une HTNG (enzalutamide ou abiratérone d'après PROfound) en phase hormonoS : en cas d'altérations BRCA1/2, un traitement par olaparib est à envisager au plus tôt après une HTNG. L'utilisation de l'olaparib en 2^{ème} ligne du CPRCm est possible après échec de la chimiothérapie par DOC.

2.3.2.4. Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lutétium-PSMA-617

2.3.2.4.1. Le PSMA : nouvelle cible thérapeutique

L'antigène membranaire spécifique de la prostate ou PSMA, est une glycoprotéine transmembranaire, que l'on retrouve essentiellement exprimée à la surface des cellules épithéliales du tissu prostatique. Il existe une surexpression de ce récepteur PSMA dans les cellules tumorales près de 1000 fois supérieure à la normale, et cela dans plus de 90% des cancers de la prostate [183]. Le récepteur PSMA est une cible d'imagerie moléculaire particulièrement intéressante dans le cancer de la prostate et une cible thérapeutique de la radiothérapie interne vectorisée : l'utilisation de ligands du PSMA permet une approche théranostique ciblant le PSMA. L'expression et l'activité du PSMA apparaissent étroitement liées à l'agressivité de la tumeur, des dernières augmentent effectivement dans les cancers avec un GS élevé, avec le développement de métastases et dans les formes résistantes à la castration [184].

2.3.2.4.1. Le principe de la RIV

La radiothérapie interne vectorisée ou RIV repose sur l'utilisation de ligands du PSMA, tels que le PSMA-617, utilisés comme vecteurs, associés à un radionucléide émetteur β^- ou α . Cette technique permet un ciblage sélectif des cellules tumorales prostatiques « PSMA + » et une irradiation localisée. L'isotope le plus utilisé actuellement pour les applications thérapeutiques par RIV est le lutétium-177. Le ^{177}Lu -PSMA-617 est administré par voie intra-veineuse et se lie à la protéine transmembranaire du PSMA avec une haute affinité. Après internalisation cellulaire via endocytose et translocation nucléaire, l'émission β^- permet l'irradiation de la cellule ce qui occasionne des lésions irréversibles de l'ADN et provoque l'apoptose sélective des cellules cibles. Un TEP/TDM d'éligibilité par marquage au ^{68}Ga -PSMA-11 (chélation entre le gallium-68 et le PSMA-11) est un prérequis indispensable au traitement par ^{177}Lu -PSMA-617, puisqu'il permet de vérifier l'expression suffisante du PSMA. Le traitement par ^{177}Lu -PSMA-617 repose sur la réalisation de 6 perfusions IV espacées de 6 semaines (± 1 semaine), jusqu'à un maximum de 6 cycles. L'administration IV dure 30 minutes et au minimum 6 heures d'hospitalisation après l'injection sont nécessaires afin de récupérer les urines du patient et de permettre leur décroissance radioactive avant leur élimination. Quelle place occupe aujourd'hui la RIV ?

2.3.2.5. Options thérapeutiques et recommandations

Quelle place occupe aujourd'hui la RIV ? Pour le comprendre, il convient dans un 1^{er} temps d'aborder la place de la chimiothérapie par cabazitaxel

2.3.2.5.1. L'étude CARD : la chimiothérapie par cabazitaxel dans la stratégie thérapeutique

L'étude CARD est une étude multicentrique de phase III, randomisée en ouvert, qui portait sur 255 patients (avec 133 patients âgés > 70 ans) traités soit par cabazitaxel à 25 mg/m² soit par une seconde HTNG (enzalutamide ou abiratérone). N'étaient inclus que les patients atteints d'un CPRCm prétraité par DOC et ayant progressé au cours des 12 premiers mois d'HTNG (patients peu hormonoS s sous 1^{ère} ligne par abiratérone ou enzalutamide). L'objectif primaire de l'étude était la SSPr [185]. L'ensemble des résultats étaient positifs en faveur du groupe cabazitaxel : la mSSPr est doublée, elle est de 8 mois versus 3.7 mois (HR : 0.54, IC à 95% : 0.40-0.73, $p < 0.001$) pour le groupe seconde HTNG, la tendance est confirmée par la mSG, elle est de 13.6 mois versus 11.0 mois (HR : 0.64, IC à 95% : 0.46-0.89, $p = 0.008$) en faveur du groupe cabazitaxel [185]. Cette étude est une référence dans le positionnement du

cabazitaxel dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge du CPRCm : après au moins une ligne de chimiothérapie et une ligne d'HTNG si le patient est peu hormonoS (progression du cancer dans les 12 mois de la 1^{ère} HTNG).

2.3.2.5.2.L'étude TheraP : le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, alternative au cabazitaxel

L'étude TheraP est une étude de phase II, double bras en ouvert. A l'instar de l'étude CARD, les patients inclus devaient présenter un CPRCm prétraité par DOC et au moins une ligne d'HTNG. L'éligibilité étaient confirmée par certains critères d'imagerie au PET-TDM ⁶⁸Ga-PSMA-11 et PET-TDM au ¹⁸F-FDG. Les patients étaient randomisés soit dans le bras cabazitaxel (20 mg/m² en IV toutes les 3 semaines sur 10 cycles) soit dans le bras RIV (6,0-8,5 GBq en IV toutes les 6 semaines sur 6 cycles). Les 200 patients inclus présentaient un bon état général (score ECOG 0-1 pour 96% des patients) mais avec une pathologie à tendance agressive (un GS élevé ≥ 8 dans 53% des cas et des métastases osseuses dans 90% des cas). Concernant les lignes antérieures, 50% des patients avaient été traités par l'enzalutamide, 20% par l'AA et 20% par enzalutamide et AA [186]. Les résultats de l'étude démontrent un gain sur la réponse au PSA avec une diminution de plus de 50% du PSA (critère primaire) pour 66% des patients du groupe RIV (n=99) contre seulement 37% des patients du groupe cabazitaxel (n=101). Les résultats en SSPr sont également significatifs en faveur de la RIV avec un HR de 0.63 (IC à 95% : 0.46-0.86, $p = 0.0028$) qui confirme le bénéfice de la RIV en comparaison au cabazitaxel [186]. Les résultats encourageants de cette étude de phase II placent la RIV au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en tant que nouvelle classe thérapeutique efficace et une alternative potentielle au cabazitaxel. Ces données ont été par la suite confirmées par l'étude VISION.

2.3.2.5.3.L'étude VISION : le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en 1^{ère} ligne du CPRCm ?

L'étude VISION est un essai de phase III, multicentrique, double bras en ouvert, avec 831 patients inclus. Les critères d'inclusions étaient sensiblement identiques à l'étude précédente : patients CPRCm prétraités par au moins une HTNG et au moins une ligne de chimiothérapie avec un TEP/TDM d'éligibilité par marquage au ⁶⁸Ga-PSMA-11 positif [187]. L'étude randomise les patients pour recevoir soit le meilleur standard thérapeutique (SOC) à l'appréciation de l'investigateur (HTNG ou chimiothérapie) comparé au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus ou moins associé à une HTNG. Dans les 2 bras, une castration efficace par ADT est maintenue. Le bras RIV est traité au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 à une dose de 7,4 GBq, administrée en IV toutes les 6 semaines pour 4 voire 6 perfusions pour les patients avec les meilleurs signes de réponse. Les patients inclus présentaient un bon état général (score ECOG 0-1 pour 91% des patients)

avec de nouveau une pathologie à tendance agressive (un GS de 8-10 dans 60% des cas et des métastases osseuses > 91%) et davantage prétraités en phase métastatique que dans l'essai TheraP puisque 40% des patients avaient reçus 2 HTNG et 45,5% avaient reçus 2 lignes de chimiothérapie (par exemple : enzalutamide puis TAXOTERE puis AA puis cabazitaxel) [187]. L'étude montre un gain significatif en SSPr, la mSSPr est de 8.7 mois pour le bras 177Lu-PSMA-617 contre 3.4 mois pour le bras SOC (HR : 0.40, IC à 99,2% : 0.29-0.57, $p < 0.001$), cette différence de 5.3 mois est relativement importante en considération de cette population lourdement prétraitée. Ces gains étaient confirmés en SG, 15.3 mois contre 11.3 mois (HR : 0.62, IC à 95% : 0.52-0.74, $p < 0.001$), en terme de décroissance du PSA ainsi qu'en qualité de vie [187]. Ainsi, la RIV au 177Lu-PSMA-617 devient une option dans le CPRCm à l'instar du cabazitaxel et en fonction des lignes thérapeutiques antérieures : le 177Lu-PSMA-617 se positionne pour des patients multi-traités avancés dans leur histoire carcinologique en 2 voire 3^{ème} ligne du CPRCm, mais se propose aujourd'hui, et de plus en plus, en 1^{ère} ligne du CPRCm, dans le cas de patients traités en phase hormonoS par le triplet thérapeutique selon PEACE-1. Ces patients correspondent en effet à l'AMM de la spécialité PLUVICTO (1000 MBq/mL de lutécium-177 vipivotide tétraxétan), "en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes, traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane" [188]. La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables (sécheresse buccale, troubles digestifs ou tout effet indésirable hématologique) peut nécessiter une interruption temporaire de dose (en rallongeant l'intervalle d'administration de 4 semaines), une diminution de la dose (dans un premier temps de 20%) ou l'arrêt définitif du traitement [188].

2.3.2.5.4.L'étude PSMAfore : le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, une option supplémentaire ?

L'étude PSMAfore est étude de phase III, randomisée et ouverte, incluant des patients CPRCm présentant ≥ 1 lésion positive au TEP/TDM par 68Ga-PSMA-11, prétraités uniquement par une ligne d'HTNG, sans chimiothérapie antérieure et non éligibles à un iPARPs. Les patients éligibles étaient randomisés selon un ratio 1:1 entre un traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (n=227) ou la réalisation d'une seconde ligne d'HTNG (n=232) [189]. Les résultats en SSPr (critère primaire) sont favorables avec une mSSPr de 12.02 mois dans le bras RIV *versus* 5.6 mois dans le bras 2^{nde} HTNG (HR : 0.43, IC à 95% : 0.33-0.54, $p < 0.001$). Les résultats en SG

(critère secondaire) ne sont pas significatifs au cours de l'analyse intermédiaire, 84,2% des patients présentant une progression radiologique sous HTNG avaient bénéficié d'un crossover vers le bras $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, l'analyse ajustée au crossover met en avant un mouvement favorable en termes de SG en faveur du bras RIV. Des effets indésirables de grade 3-4 sont survenus pour 33.9% des patients traités par lutécium *versus* 43.1% par l'HTNG, seulement 3.5% des effets indésirables ont conduit à un ajustement de la dose dans le bras $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ *versus* 15.1% dans le bras HTNG. Pour 57.3% des patients (n=130) du bras $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, une sécheresse buccale, très fréquente avec le lutécium, est survenue, il ne s'agit néanmoins pas d'un effet indésirable grave, seulement 3 cas gradés 3-5 (1.3%). La survenue d'asthénie est d'environ 30% dans les 2 groupes, les nausées sont plus fréquentes dans le groupe lutécium, 31.2 % contre 12.1%, l'anémie est un peu plus fréquente dans le bras lutécium, 24% contre 16% [190]. Ces résultats sont similaires à l'essai VISION, avec un profil de tolérance favorable.

Il est à noter qu'en France, et selon les propositions de séquences de traitement des recommandations 2022-2024 de l'AFU [69], il n'est pas recommandé de proposer - à l'instar de l'étude PSMAfore - une 2nde ligne d'HTNG si le patient est éligible à la chimiothérapie. Le $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ pourrait ainsi constituer une option d'avenir pour les patients non éligibles à la chimiothérapie dans le cadre d'un CPRCm.

2.3.2.5.5.Des perspectives en vue...

En phase de CPRCm, une étude évalue aujourd'hui l'association entre la RIV au $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ et une chimiothérapie par cabazitaxel [191], cette association n'était pas évaluée dans l'étude VISION. Dans un essai de phase II, les données en survie globale sont comparables entre le lutécium et le DOC pour des patients CPRCm sans traitement antérieur par chimiothérapie [192], cette comparaison n'était pas étudiée dans PSMAfore. Des études sont également portées en phase hormonoS, où la RIV pourrait se positionner à des stades moins avancés [193].

2.3.2.6.Résumé du traitement systémique du CPRC

Il faut différencier la phase hormonoS de la phase de résistance à la castration.

Phase hormonosensible : En phase hormonoS, les patients sont complètement naïfs d'hormonothérapie, tout au long du traitement du cancer métastatique, la pierre angulaire sera l'hormonothérapie de 1^{ère} génération. Le patient sera traité par ADT plus ou moins l'ajout d'autres thérapeutiques : une HTNG (acétate d'abiratérone, apalutamide, enzalutamide) ou de la chimiothérapie par DOC (en particulier dans les sous-types histologiques rares ou lors de

maladies agressives). Depuis peu, il y a possibilité de traiter par le triplet, c'est-à-dire associer l'HTNG et la chimiothérapie par DOC à l'ADT.

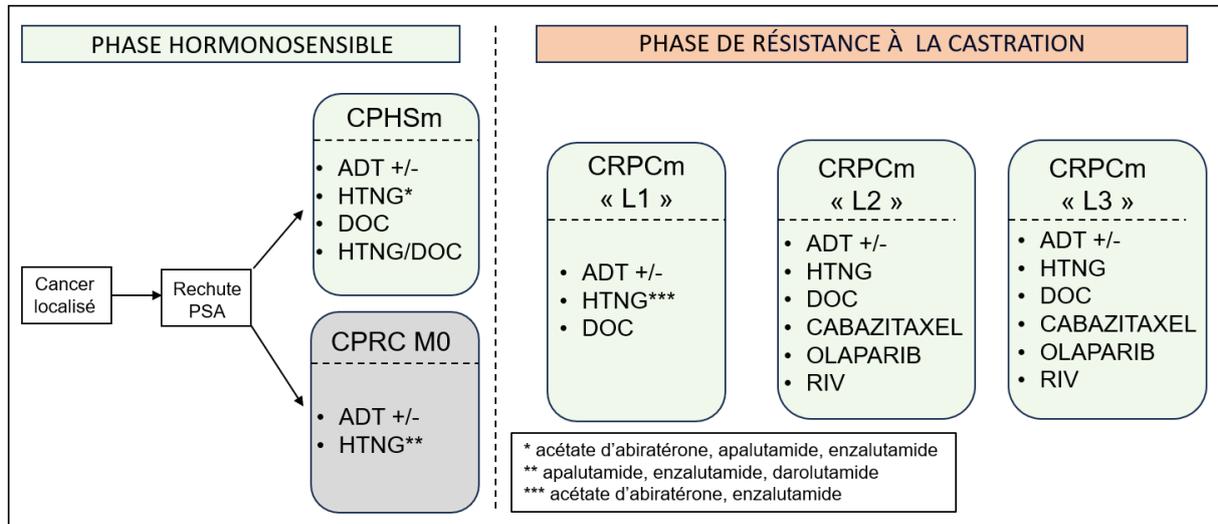


Illustration n°42 : Proposition de séquences de traitement en cas de CRPC. La proposition de séquences de traitement en cas de CRPCm complète est disponible en [Annexe n°3](#).

Phase de résistance à la castration : Après la phase hormonoS, en cas de progression biologique (élévation du PSA en dépit d'une castration efficace) le cancer devient résistant à la castration. L'ADT sera maintenue, elle est initiée au début de la phase hormonoS et sera continuée sans interruption. Le traitement de 1^{ère} ligne du CPRCm va dépendre de ou des traitements antérieurement initiés en phase hormonoS. Classiquement, on aura tendance à avoir une alternance HTNG/chimiothérapie : si une HTNG était en place en phase hormonoS, on peut proposer une chimiothérapie par DOC en 1^{ère} ligne du CPRCm, on proposera en L2 une autre HTNG ou le cabazitaxel (si le patient n'est pas très hormonoS, c'est-à-dire si le cancer a progressé au cours des 12 premiers mois après la 1^{ère} ligne d'hormonothérapie par HTNG). Lorsqu'on avance dans les lignes, on fera ce qui n'a pas été donné précédemment, le cabazitaxel et la RIV constituent une option thérapeutique après au moins une ligne d'HTNG et une ligne de chimiothérapie (c'est notamment le cas des patients traités dès la phase hormonoS par le triplet selon PEACE-1). L'olaparib se positionne post-HTNG et est réservé pour l'instant en monothérapie au patient BRCAm. Il n'y a pas de démonstration de bénéfice en survie globale à associer 2 HTNG que ce soit à la progression sous une HTNG ou d'emblée, et cela en raison de résistances croisées.

Le cas du CPRC M0 :

Le CPRC M0 est un stade du cancer de la prostate qui concerne des patients traités par hormonothérapie, soit en cours de radio-hormonothérapie soit en cours d'hormonothérapie seule suite à une RB : pour ces patients, le diagnostic repose sur une ré-élévation du PSA sans mise en évidence de lésions secondaires à l'imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse et scanner). La stratégie thérapeutique sera de maintenir l'ADT plus ou moins associé à une HTNG (acétate d'abiratéronne, enzalutamide, apalutamide) à condition que le PSA-DT < à 10 mois. L'amélioration de la spécificité et de la sensibilité de l'imagerie type PET-choline ou PET-PSMA fait que, de moins en moins de CPRC M0 sont retrouvés.

3. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

3.1. Accompagnement du patient : le pharmacien d'officine dans le parcours de soins du patient

3.1.1. Le pharmacien d'officine en premier recours

Les pharmaciens d'officine sont des professionnels de santé de premiers recours et de proximité reconnus pour leur disponibilité et leur accessibilité. Ces atouts, garantis par le maillage pharmaceutique unique à la profession, contribuent à la réduction des inégalités géographiques d'accès aux soins et confèrent au pharmacien de ville une position privilégiée pour entreprendre diverses missions et actions au service des soins de santé. Il s'agit aussi, et surtout, d'une proximité relationnelle avec la patientèle de la pharmacie. Le pharmacien tient une place privilégiée pour prendre en charge les patients atteints du cancer de la prostate, pour lesquels il peut avoir développé à travers le temps et les échanges fréquents, des connaissances sur l'environnement des patients : situations personnelles, sociales, familiales, les antécédents, les traitements et habitudes d'automédication etc. La connaissance globale du patient que peut avoir le pharmacien d'officine est une véritable plus-value pour une prise en charge individualisée.

De par son accessibilité et la détention de connaissances médicales, les patients se tournent facilement vers le pharmacien pour échanger sur différents thèmes abordés au comptoir. Il est fréquent que des patients se présentent avec des interrogations et/ou des inquiétudes relatives au cancer de la prostate, qu'ils soient diagnostiqués d'un cancer, ou non. Le rôle du pharmacien, dans la limite des connaissances acquises et des compétences autorisées, est de participer à l'information du patient. Les cas les plus fréquents concernent l'interprétation d'un PSA, la confusion entre cancer de la prostate et hypertrophie bénigne de la prostate et le dépistage. Il

n'existe pas, à ce jour en France, de dispositif de dépistage systématique, dit dépistage de "masse" ou "organisé", pour le cancer de la prostate (voir partie 1.2.3 *Prévention et dépistage*). C'est la détection précoce individualisée qui est recommandée par l'AFU, il reste cependant intéressant, à partir d'un certain âge, d'effectuer un dosage « repère » du PSA. Le rôle du pharmacien est d'expliquer l'importance ou non de réaliser ces examens en invitant éventuellement le patient à en discuter avec son médecin traitant qui sera décisionnaire de la réalisation ou non du dosage du PSA.

Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate, le pronostic et l'évolution de la maladie sont des préoccupations importantes, en se formant sur la physiopathologie, les traitements du cancer de la prostate et en ayant accès au dossier du patient, le pharmacien est à même de le renseigner le patient sur l'explication de la pathologie et de la stratégie thérapeutique. Bien souvent, ces interrogations ont été répondues par l'équipe hospitalière, cependant la situation de diagnostic, de récurrence, de changement de thérapie fait que, les patients n'enregistrent pas forcément les informations et leurs questions ne surviennent qu'après être sortis de consultation.

C'est dans cette mesure que le soutien et l'écoute du pharmacien participe à l'accompagnement du patient tout au long du parcours de soin. Que ce soit en parallèle du temps d'annonce de la suspicion de cancer, de la confirmation du diagnostic ou une fois que la proposition thérapeutique ait été formulée et mise en place, le patient est amené à venir à la pharmacie pour trouver des réponses à certaines questions ou de l'écoute. Le pharmacien doit apprendre à savoir écouter, et utiliser ses connaissances pour répondre à ces interrogations.

En effet, la confrontation au diagnostic du cancer et à ses conséquences nécessite une adaptation importante de la part du patient et peut s'accompagner d'une souffrance psychique importante. Certaines périodes du parcours de soins sont particulièrement à risque : les périodes d'attente ou de confirmation du diagnostic, l'annonce diagnostique, l'entrée ou le changement des traitements, l'après traitement, la récurrence, l'échappement thérapeutique, la sortie de la fenêtre de curabilité et le passage en phase palliative. La rémission et la guérison sont susceptibles d'être vécues difficilement, en raison d'un sentiment d'abandon ou d'une crainte élevée de la récurrence [194]. Dans le respect de ces compétences, le pharmacien se doit d'être sensibilisé et concerné par la détection de cette détresse psychique. Le repérage de cette souffrance repose essentiellement sur le savoir-être du pharmacien, à savoir la qualité de son écoute, la capacité à recueillir la parole du patient et à adapter son discours. L'objectif est de savoir repérer les situations qui nécessitent une orientation en vue d'une prise en charge plus spécifique vers des professionnels de soins psychiques compétents. Les retentissements psychologiques de la

maladie sont importants, des questions simples au comptoir peuvent aider à ouvrir le dialogue si le patient en ressent le besoin, « *Bonjour, vous allez-bien ?* » « *Comment allez-vous aujourd'hui ?* ».

3.1.2. Le pharmacien d'officine acteur majeur du relais hospitalier

3.1.2.1. L'essor des thérapies anticancéreuses par voie orale et de la prise en charge hors milieu hospitalier : avantages et inconvénients

Au cours des dernières années, l'essor des thérapies anticancéreuses par voie orale a fait évoluer le parcours de soin des patients. La dispensation de ces traitements en ville a bouleversé la prise en charge du cancer, elle représente des avantages considérables, ce mode d'administration est plus simple et moins invasif, ce qui contribue à améliorer significativement le confort de vie du patient, qui subit moins de contraintes organisationnelles : les allers et retours en milieu hospitalier sont réduits et la prise du traitement à domicile permet de conserver son rythme de vie, ses habitudes familiales et sociales. Les patients deviennent davantage acteur de leur santé, leurs rôles vis-à-vis de leur propre traitement est renforcé. Ces bénéfices apparents ne sont pas toujours exempts d'inconvénients : la particularité des traitements *per os* est que les patients sont les uniques responsables de la prise de leur traitement qu'ils gèrent depuis leur domicile, c'est en cela que la prise en charge du cancer évolue. Ils ne bénéficient plus d'une équipe soignante directement présente pour les épauler. Le risque, en l'absence de professionnels de santé à leurs côtés, est que le patient s'isole ou se sente isolé, au détriment de l'adhésion thérapeutique, pourtant, l'efficacité thérapeutique du traitement est conditionnée par l'adhésion thérapeutique. Force est de constater que les avantages de ce mode de prise décrits précédemment, soient également à l'origine directe de potentiels dysfonctionnements qui influent sur l'efficacité du traitement [195].

En premier lieu, l'observance médicamenteuse, elle est définie comme l'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations de l'équipe médicale par rapport au traitement proposé [196]. Les problèmes d'observance peuvent survenir du fait que le patient gère la prise de son traitement ce qui est à risque de provoquer des écarts de conduite entre la théorie de la prescription et la prise effective : des erreurs de prise (oubli de prise ou prise supplémentaire), interruption du traitement, fréquence non respectée, non-suivi des recommandations sur les horaires de prise et l'interaction avec l'alimentation etc. Dans certaines situations, les problèmes d'observance peuvent être intentionnels, par exemple un espacement plus long entre les prises pour ressentir moins d'effets indésirables ou au contraire un surdosage volontaire à la recherche d'une augmentation de l'efficacité. La prise du traitement à domicile et par voie orale génère

également un risque de banalisation du traitement et de dédramatisation excessive de la pathologie, à *contrario* de la représentation à caractère « grave » de certains traitements hospitaliers tels qu'une chimiothérapie par voie intraveineuse, ce qui peut conduire à une diminution de l'adhésion thérapeutique.

Ensuite, les effets indésirables, ils occupent une place importante de la gestion du traitement du cancer, la facilité de prise des thérapies anticancéreuses par voie orale, ne doit pas induire une minimisation du risque d'effets indésirables. Les effets indésirables sont le plus souvent dépendants des doses, des patients et de la molécule administrée. La gestion des effets indésirables est l'une des principales problématiques des thérapies orales, en effet, lorsqu'ils sont fréquents et/ou importants, l'altération significative de la qualité de vie qu'ils peuvent causer est à risque de compromettre l'adhésion au traitement. La conséquence de leur prise en charge est une sur-prescription d'examens ou d'hospitalisations évitables et une diminution de l'efficacité par modification et/ou interruption de dose qui peut aller jusqu'à une perte de chance pour le patient en cas d'arrêt précoce du traitement et de changement de ligne dans la stratégie thérapeutique. Les effets indésirables sont étroitement liés au risque d'interactions médicamenteuses. Elles sont très fréquentes avec les HTNG, surtout lorsque d'autres médicaments sont pris simultanément, automédication incluse – mais elles concernent aussi l'alimentation et la phytothérapie. Ces interactions médicamenteuses seront détaillées en partie 3.4 *Détection des interactions médicamenteuses*, elles sont à risque de majorer les effets indésirables ou de diminuer l'efficacité de la thérapie anticancéreuse, mais aussi, et surtout, du ou des médicaments associés du traitement chronique du patient. Ces interactions peuvent donc avoir des effets délétères sur la prise en charge du patient.

Les inconvénients sont également liés au relais entre la pharmacie de ville et le milieu hospitalier : le traitement n'est plus hospitalo-centré, et les professionnels hospitaliers manquent de moyens et de ressources pour assurer un accompagnement à distance. Il y a une véritable nécessité à l'implication de professionnels de santé de premiers recours dans le parcours de soin du patient : médecins généralistes, infirmiers et équipes officinales. Cependant, la communication entre les professionnels est compartimentée, les liens de coordination entre les professionnels de santé de ville et hospitaliers doivent se renforcer pour assurer une continuité des soins qualitative [197]. L'objectif est de sécuriser la prise en charge à domicile, cela relève de la détection précoce d'effets indésirables, de la diminution des interactions médicamenteuses, de l'amélioration de l'adhésion au traitement par une meilleure compréhension et un meilleur suivi, et de l'amélioration de l'expérience du patient (en

confiance avec l'équipe officinale, améliorer la qualité de vie, bénéficier d'un meilleur adressage pour les effets indésirables, pas de pertes de repères). A l'officine, l'échange d'information tient en partie à ce que le patient et/ou l'aidant est capable de transmettre, le plus souvent, le patient est vecteur d'une certaine information qu'il a entendue et comprise et des ordonnances. Le pharmacien délivre les ordonnances mais ne possède que peu voire aucune information supplémentaire.

La prise en charge en cancérologie a évolué et les pharmaciens, professionnels de santé de proximité, sont davantage sollicités, les échanges d'informations ville-hôpital doivent plus largement les inclure pour permettre d'améliorer la coordination et leur rôle : il s'agit d'une condition déterminante à leur implication dans l'accompagnement et la prise en charge des patients. L'amélioration du partage et de l'échange d'informations sécurisées entre professionnels de santé de ville et hospitaliers est primordiale, il existe de multiples outils qui contribuent ou qui essayent d'améliorer cette coordination.

3.1.3. Outils et missions du pharmacien

3.1.3.1. Le bilan de médication partagé

Le pharmacien a la possibilité de s'impliquer dans la réalisation de bilans partagés de médication (BPM) : il s'agit d'un entretien structuré entre le pharmacien d'officine et le patient, couplé à une analyse et une synthèse de la prise en charge médicamenteuse. Ce bilan « doit permettre de recueillir et analyser tous les médicaments pris et à prendre par le patient et de formaliser des conclusions pour le patient et son ou ses prescripteurs » [198].

L'objectif est d'améliorer l'adhésion du patient au traitement et de réduire les risques d'effet indésirables graves et d'hospitalisations évitables causés par iatrogénie médicamenteuse. Ce bilan est dit « partagé » puisqu'il nécessite la collaboration avec le médecin traitant du patient. Les patients éligibles au BPM sont les patients âgés de plus de 65 ans polymédiqués, c'est-à-dire que leur traitement chronique contient au moins 5 molécules prescrites pour une durée consécutive de traitement supérieure ou égale à 6 mois. Différents moments sont opportuns à la réalisation du BPM : sortie d'hospitalisation, découverte d'une pathologie, doutes sur l'observance, médicament à risque, survenue d'effets indésirables d'origine médicamenteuse.

Après repérage des patients cibles et préparation de l'entretien (récupération de l'historique de dispensation et du dossier pharmaceutique, des antécédents etc.), le pharmacien réalise un entretien initial de recueil d'informations : il explique l'objectif du bilan au patient dans le cadre de l'amélioration de sa prise en charge et recueille les informations générales sur le patient et

ses traitements (habitudes de vie, observance, connaissance des traitements, modalités de prise, effets indésirables). A la suite de l'entretien, le pharmacien procède à l'analyse pharmaceutique des traitements et formalise ses recommandations. Il lui appartient ensuite de réaliser une intervention pharmaceutique pour proposer au prescripteur une amélioration de la situation médicamenteuse du patient. Il transmet son analyse au prescripteur par messagerie sécurisée dans l'attente de la conduite à tenir et intègre le bilan au DMP. Il s'en suit ensuite les entretiens « conseils » pour revenir sur les interventions pharmaceutiques réalisées en concertation avec le médecin traitant, et les entretiens de « suivi d'observance » qui permettent de réévaluer l'adhésion au traitement et le niveau d'observance.

Par définition les patients atteints d'un cancer de la prostate constituent une population qui semble regrouper les critères d'éligibilité obligatoires à l'inclusion dans un BPM. C'est en effet un cancer du sujet âgé, et les patients sont fréquemment concernés par d'autres pathologies (hypertension, hypercholestérolémie, diabète, maladies cardiovasculaires, dépression et anxiété)

Cependant, à l'instar d'autres missions, la réalisation de BMP à l'officine se heurte à différentes difficultés : une mise en œuvre des différentes étapes qui se fait sur une longue durée et une proportion importante des entretiens « conseils » et « suivi d'observance » ne sont pas réalisés lorsque les entretiens de recueils l'ont été, un défaut de recrutement des patients lié à un probable manque de communication auprès des médecins, infirmiers et patients autour des nouvelles missions du pharmacien, une valorisation insuffisante de la rémunération. En revanche, la mise en place des BPM entraîne une amélioration de la relation du pharmacien avec le patient [199].

3.1.3.2. Accompagnement du patient sous thérapies orales anticancéreuses l'officine

L'avenant 21 de la nouvelle convention nationale des pharmaciens d'officine (parution au JO en date de 30/09/2020) concerne l'accompagnement du patient sous thérapies orales anticancéreuses : une nouvelle mission rémunérée qui reconnaît le rôle du pharmacien d'officine, acteur majeur et interlocuteur privilégié dans l'accompagnement des patients. Cet accompagnement revêt à l'officine la forme d'entretiens pharmaceutiques. Ces entretiens permettent d'accompagner, de conseiller et d'éduquer le patient sur la compréhension de son traitement et la surveillance des effets indésirables. Le développement des thérapies orales impacte fortement l'adhésion thérapeutique, l'objectif est de renforcer le rôle du patient, premier acteur de sa santé, qu'il gère à domicile. Il y a une véritable nécessité à ce que le patient acquiert des compétences spécifiques sur la connaissance de la maladie et de son traitement.

Les référentiels de compétences à acquérir pour le patient concernent la compréhension de la maladie (parler de cancer, de métastases, de récurrence biologique), la compréhension de la prise en charge (connaître les médicaments et les effets indésirables des traitements, comprendre l'importance de l'observance), le savoir de la vie quotidienne (intérêts et bénéfices de la pratique d'activité physique, d'une alimentation variée et équilibrée, les retentissements du traitement sur la vie sexuelle...). Il faut développer le savoir-faire du patient en matière de gestion de l'approvisionnement, du plan de prise, des situations d'oublis, de reconnaissance précoce des effets indésirables, de savoir communiquer sur la maladie à des professionnels de santé et à l'entourage.

Officiellement, les séances sont préétablies par l'Assurance maladie et leur déroulement est identique pour chaque patient. Ces entretiens pharmaceutiques ne constituent donc pas des séances d'éducation thérapeutiques à proprement parler où l'on pourrait choisir les thématiques abordées en fonction des compétences spécifiques que le patient nécessite d'acquérir. Néanmoins, la distinction est étroite entre la délivrance de conseils thérapeutiques et de l'éducation thérapeutique. Un guide pratique d'accompagnement est disponible sur le site de l'Assurance maladie.

L'accompagnement se compose pour la 1^{ère} année de 3 entretiens. Au cours du premier entretien réalisé dans le mois qui suit l'adhésion au dispositif, le pharmacien recueille les informations générales sur le patient (âge, poids, taille, traitements, intolérances et allergies, habitudes de vie : régime alimentaire, tabac, activité physique, les médicaments d'automédication, les coordonnées du médecin traitant/oncologue) et sur les modalités de prise du traitement pour estimer l'observance et évaluer les connaissances du patient sur le traitement.

Les entretiens suivants sont des entretiens thématiques : un sur l'évaluation des difficultés du patient dans la vie quotidienne et la gestion des effets indésirables et l'autre sur l'appréciation de l'observance.

3.1.3.3. Le dossier communiquant en cancérologie (DCC)

Afin que le pharmacien puisse apporter des réponses complètes et s'adapter à la prise en charge du patient, la connaissance du dossier médical est importante. En l'absence de ce dernier, et si le patient n'est pas à même de répondre à certaines interrogations, le pharmacien doit « déduire » l'indication du traitement par l'analyse de l'ordonnance.

La collaboration entre l'URPS Pharmaciens (Unions Régionales des Professionnels de Santé) et ONCO-OCCITANIE (développé par le réseau de cancérologie de la région Occitanie) a

permis la création du Dossier Communicant de Cancérologie (DCC). Le DCC est un dossier patient informatisé et sécurisé, il permet la centralisation d'informations relatives à la prise en charge du patient. Des informations précises telles que celles apportées par le DCC permettent de limiter la rétention d'informations, il contient les détails sur le parcours de soin du patient, le diagnostic, l'anatomopathologie, l'état clinique, les comptes rendus des RCP, les traitements proposés etc.

L'un des obstacles du pharmacien d'officine dans le plein accompagnement du patient est l'absence d'informations précises relatives à la pathologie du patient. En conformité avec le Plan cancer I de 2003-2007, le Dossier Communicant de Cancérologie (DCC) a été développé pour favoriser la coordination entre les professionnels de santé hospitaliers et de ville : l'objectif est d'améliorer la coordination, le partage et l'échange sécurisé des informations entre professionnels. C'est un dossier informatisé sécurisé qui réunit les informations relatives à la prise en charge du patient : dossier RCP, état clinique, comptes rendus d'examen paracliniques, traitements, consultations et hospitalisations, programme personnalisé de soins (PPS) et le résumé du parcours de soins. Le DCC est complémentaire au DMP pour assurer la prise en charge globale du patient [200]. A l'officine, l'interprétation du CR par le pharmacien peut s'avérer très utile dans l'explication de la pathologie au patient. C'est un moyen très intéressant pour le pharmacien qui cherche à se renseigner sur la pathologie du patient.

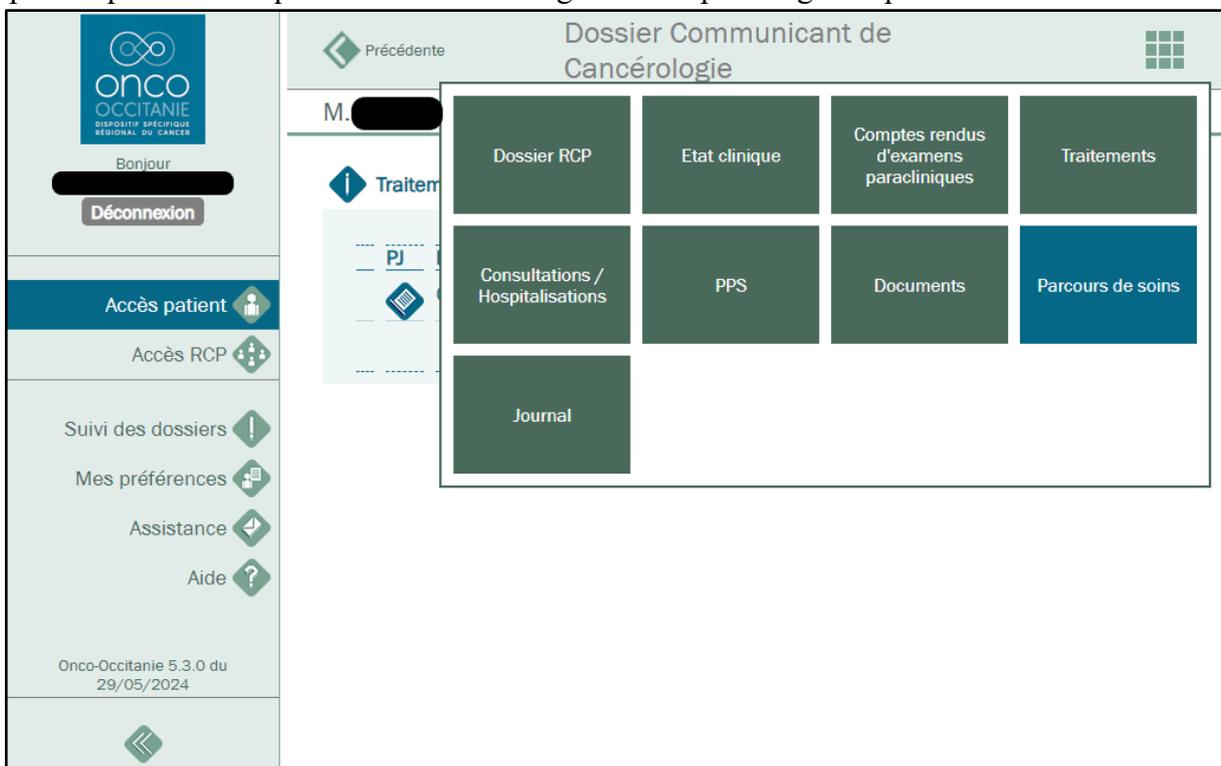


Illustration n° 43 : Capturé d'écran du DCC [201].

3.1.3.4. Un exemple de coordination ville-hôpital : ONCO'LINK

En 2018, la loi de financement de la Sécurité sociale a introduit, en son article 51, un dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations innovantes en santé, reposant sur des modes de financements dérogatoires inédits. ONCO'LINK est une des expérimentations nationales dans le cadre de l'article 51, qui comporte 2 objectifs : l'amélioration de la qualité du suivi des patients et *de facto* la baisse de la consommation des soins liés à la survenue de complications dues au mauvais suivi de ces patients. Elle repose sur la coordination du parcours de santé des équipes hospitalières et des professionnels de ville en vue d'améliorer l'accompagnement des patients et de sécuriser la prise des thérapies anticancéreuses par voie orale à domicile [202]. A ce jour, 6710 patients sont inclus dans l'étude, l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) est un des 2 sites pilotes de la région Occitanie [203]. La participation du patient à l'expérimentation est décidée par l'oncologue, dans le cas du cancer de la prostate, les 4 molécules d'hormonothérapie de seconde génération (apalutamide, acétate d'abiratéron, darolutamide et enzalutamide) ont été incluses du fait qu'elles présentent des risques importants en termes d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. L'innovation organisationnelle réside en la mise en place d'un circuit de professionnels de santé hospitaliers (médecin oncologue, pharmacien hospitalier, infirmière diplômée d'État de coordination [IDEC]) et de ville (médecin traitant, pharmacien d'officine et infirmière diplômée d'État libérale [IDEL]), qui comporte 6 étapes : la prescription, l'accompagnement éducatif, la primo-dispensation, le renouvellement associé à un entretien pharmaceutique et le télé-suivi du patient. Ces étapes sont organisées en 3 séquences :

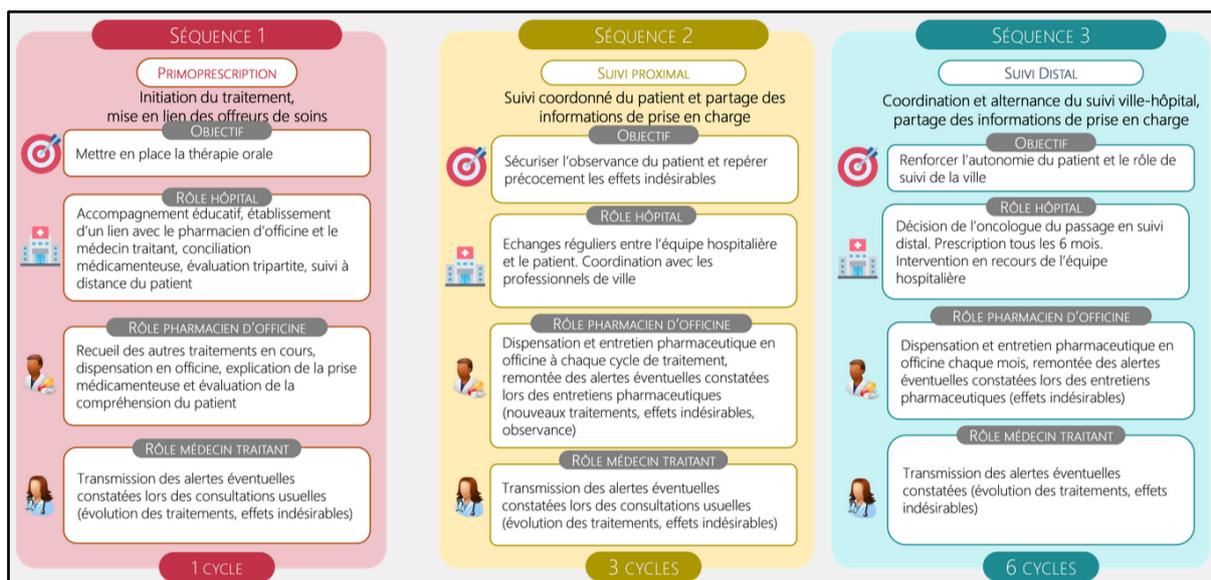


Illustration n° 44 : Organisation des séquences d'ONCO'LINK [203].

Le parcours de soin du patient débute par la prescription de la thérapie orale et l'accompagnement éducatif instauré par l'équipe hospitalière : expliquer les modalités de prise du traitement, évoquer les effets indésirables, les risques d'interactions médicamenteuses et évaluer la capacité du patient à prendre convenablement son traitement. Le pharmacien hospitalier réalise la conciliation médicamenteuse, il vérifie les interactions médicamenteuses et crée un plan de prise personnalisé pour le patient. Il contacte le pharmacien d'officine désigné par le patient pour lui transmettre les informations relatives au plan du traitement, les explications des effets indésirables à surveiller et le plan de prise du médicament convenu avec le patient. En séquence 1, le pharmacien d'officine intervient au cours de la 1^{ère} dispensation du traitement, il s'assure de la compréhension des informations données par le pharmacien hospitalier et refait si nécessaire un entretien pharmaceutique. Il participe à la surveillance initiale des effets indésirables rapportés par le patient. En parallèle, le suivi est appuyé par l'IDEC qui échange régulièrement, au minimum 1 fois/semaine avec le patient. La consultation de renouvellement et de suivi avec le médecin prescripteur permet de clôturer la séquence 1 et de déclencher le séquence 2. En séquence 2 (d'une durée de 3 cycles soit 3 mois pour les HTNG du cancer de la prostate), le pharmacien d'officine délivre le renouvellement du traitement et réalise tous les mois un entretien pharmaceutique avec le patient (en physique ou au téléphone) pour assurer le suivi coordonné, il surveille les effets indésirables, l'observance et les interactions médicamenteuses, en contact étroit, si nécessaire avec le pharmacien hospitalier. Les séquences 1 et 2 correspondent à la phase dite proximale du suivi.

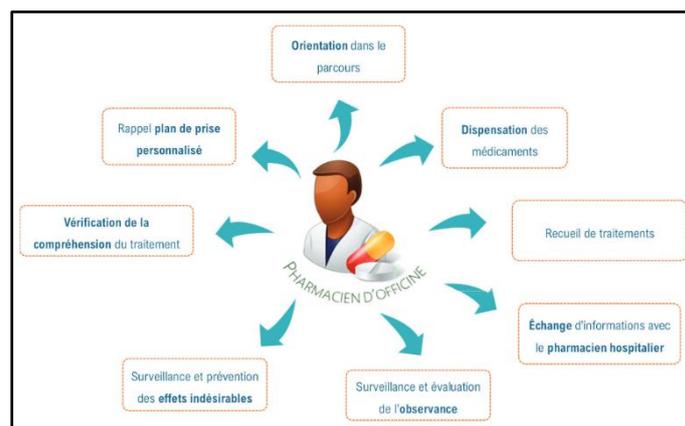


Illustration n° 45 : Les différentes missions du pharmacien d'officine dans l'expérimentation ONCO'LINK [203].

En séquence 3, phase dite distale du suivi (d'une durée de 6 cycles), l'IDEC n'assure plus le suivi hebdomadaire, le dispositif s'appuie alors davantage sur le rôle du pivot du pharmacien d'officine (et des autres professionnels de santé de premier recours : médecin traitant et IDEL)

qui réalise de nouveau un entretien pharmaceutique à chaque dispensation et fait remonter les éventuels points d'alerte à l'équipe hospitalière référente. Pour le pharmacien d'officine l'expérimentation permet un accès facilité à l'équipe hospitalière qui l'appuie à distance, et une valorisation des temps d'accompagnement et de suivi des patients par un financement au parcours et non à l'acte [204].

3.1.3.5.Prévention des fragilités induites par le traitement : la vaccination

Le décret du 08 août 2024 relatif à l'extension des compétences vaccinales autorise les pharmaciens à prescrire l'ensemble des vaccins mentionnés dans le calendrier des vaccinations pour les personnes âgées de 11 ans et plus (voir *Annexe n°4*). Cependant, le pharmacien n'est pas autorisé à prescrire de vaccins vivants atténués pour des personnes immunodéprimées (il peut les injecter avec l'ordonnance du médecin).

Dans le cas du cancer de la prostate, c'est une situation qui peut se présenter au cours de traitement par chimiothérapie ou corticothérapie immunosuppressive. La corticothérapie pour l'adulte est considérée immunosuppressive à partir de 10 mg d'équivalent prednisone par jour, depuis plus de 2 semaines : dans le CPRCm, l'acétate d'abiratéronne est utilisée en association à 10 mg de prednisone ou prednisolone/jour.

Ces traitements peuvent induire une déplétion lymphocytaire, c'est une situation à risque accrue d'infections et particulièrement d'infections sévères, certaines de ces infections peuvent se prévenir par des vaccins (COVID-19, grippe, pneumocoque). Cependant, l'immunodépression provoque une baisse de l'immunogénicité, l'efficacité du vaccin est incertaine. Les recommandations préconisent dans la mesure du possible de vacciner les patients avant de débiter la chimiothérapie/corticothérapie [205].

Les vaccins spécifiquement recommandés avant de débiter une chimiothérapie sont la vaccination antigrippale (vaccin inactivé) à l'autonome et en période endémique, le vaccin anti-COVID et la vaccination antipneumococcique (1 dose de PREVENAR 20®). Ils doivent être effectués de préférence le plus tôt avant le début du traitement bien qu'il soit possible de vacciner pendant la chimiothérapie de préférences entre 2 cures [206].

Au vu de la baisse des anticorps pendant la chimiothérapie, les rappels des vaccins atténués du calendrier doivent être effectués systématiquement 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (tumeur solide telle que le cancer de la prostate). En revanche, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie (risque de maladie vaccinale). Ces délais s'expliquent par le fait que la normalisation des

lymphocytes à l'arrêt est de 3 à 6 mois (plus rapide pour les lymphocytes B que les T) [205]. Concernant la corticothérapie immunosuppressive, le délai à respecter est d'au moins 3 mois pour les vaccins vivants atténués et 4 semaines pour les vaccins inactivés.

En résumé, le pharmacien peut prescrire et administrer l'ensemble des vaccins du calendrier à son patient atteint d'un cancer de la prostate y compris AVANT le début du traitement immunodépresseur. En cas de chimiothérapie ou de corticothérapie immunosuppressive, le pharmacien réaliser l'injection uniquement sur ordonnance du médecin. La vaccination à l'officine favorise un circuit court et de proximité qui offre la possibilité au pharmacien de promouvoir la vaccination du malade pour contribuer à optimiser la couverture vaccinale de cette population à risque. Il ne faut pas non plus oublier l'intérêt de la vaccination de l'entourage, d'une part en raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination en cas d'immunodépression et d'autre part du fait qu'ils constituent des vecteurs potentiels de virus.

3.2. Dispensation des médicaments, prévention et gestion des effets indésirables associés.

La mission principale du pharmacien d'officine est la dispensation des médicaments et des produits de santé. D'après l'article R4235-48 du Code de la Santé Publique (CSP), l'acte de dispensation du médicament, associé à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale et/ou de la demande du patient (qui peut concerner des produits de santé non-prescrits) ainsi que la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament [207]. L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance intègre la vérification des posologies, des durées de traitement, du mode d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions médicamenteuses ou de redondance thérapeutique. Le pharmacien doit s'assurer de l'absence d'interactions entre les médicaments délivrés au cours d'un même acte de dispensation mais également avec les médicaments datant de délivrances antérieures.

Le pharmacien est amené à dispenser au patient atteint d'un cancer de la prostate différentes ordonnances. Elles concernent dans un 1^{er} temps la délivrance de traitements annexes dits de supports, alors que le patient est traité en milieu hospitalier (biopsies prostatiques, prostatectomie, radiothérapie ou chimiothérapie) puis constituent les traitements en ville, relais du milieu hospitalier (hormonothérapies, iPARPs etc.). A chacun de ces temps, le pharmacien a un rôle d'interlocuteur privilégié pour le patient, à son écoute. La délivrance des ordonnances est l'occasion d'apporter des conseils thérapeutiques adaptés au bon usage des médicaments et de prévenir la survenue d'effets indésirables qui pourraient être préjudiciable à l'adhésion au traitement.

3.2.1. Traitements en milieu hospitalier

3.2.1.1. Les biopsies prostatiques

Le pharmacien est amené à délivrer au patient des ordonnances en rapport avec la prise en charge du cancer de la prostate dès le diagnostic : avant et après les biopsies prostatiques. Les biopsies prostatiques sont réalisées par voie transrectale ou transpérinéale, la voie transpérinéale a montré son intérêt pour la réduction du risque d'infection fébrile post-biopsie et est recommandée à privilégier lorsqu'elle est techniquement possible [39]. La différence du risque d'infection s'explique par le fait que l'aiguille est passée à travers la peau du périnée (situé entre l'anus et le scrotum) au cours d'une biopsie transpérinéale ou à travers la paroi du rectum au cours d'une biopsie transrectale, ce qui expose la prostate à des bactéries présentes au niveau du rectum. C'est pour cette raison qu'une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques par voie transrectale mais pas par voie transpérinéale (avis d'experts). La SFAR (*Société Française d'Anesthésie et de Réanimation*) et la SPILF (*Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française*) ont actualisé fin 2023 les recommandations : une antibioprophylaxie par fosfomycine-trométamol (MONURIL®) en dose unique (3 grammes per os) est recommandée au moins 2 heures avant la réalisation du geste biopsique par voie transrectale (grade 1). La fosfomycine remplace ainsi en 1^{ère} intention l'utilisation d'une fluoroquinolone, l'ofloxacine. Cette restriction d'usage est conforme au bon usage des antibiotiques de la Haute Autorité de Santé (HAS), en raison d'effets secondaires importants tels que les neuropathies périphériques, des atteintes musculosquelettiques (tendinopathie) voire des effets cardiaques graves. En cas d'allergie, l'option alternative demeure une fluoroquinolone, la ciprofloxacine (CIFLOX®) en dose unique (500 mg per os) au moins 2 heures avant le geste (grade 2) [208]. Le pharmacien pourra rappeler les règles de bon usage de ces 2 antibiotiques, le patient sera à jeun avant la biopsie sous les conseils de l'urologue et/ou de l'anesthésiste, ces conditions sont optimales pour la prise de fosfomycine (prise 2 à 3 heures avant ou 2 à 3 heures après le repas), par contre, si de la ciprofloxacine est administrée au patient, ce dernier ne devra pas consommer de produits laitiers dans les 2 heures qui suivront la prise (risque de chélation avec le calcium et diminution de l'efficacité), il faut également vérifier qu'il n'y ait pas eu de prise de fluoroquinolone < 6 mois (risques cumulatifs d'apparition des effets secondaires) et lui rappeler la nécessité d'une protection solaire jusqu'à 48h après la prise. La préparation du rectum par un lavement évacuateur préopératoire n'est pas recommandée, il n'existe pas de preuves de son efficacité dans la diminution du risque de bactériémie/bactériurie, néanmoins certains praticiens prescrivent un lavement par NORMACOL® à réaliser la veille au soir des biopsies. Le pharmacien peut conseiller au patient

de réaliser le lavement allongé sur le côté gauche (pour des raisons anatomiques, cette position permet une meilleure répartition du produit dans le côlon descendant) les genoux pliés devant lui. Eventuellement sur l'ordonnance peut figurer de la povidone iodée (BETADINE®) utilisée pour la désinfection rectale ou la préparation cutanée du périnée. Enfin, pour les douleurs post-biopsie, la prescription d'un antalgique de pallier I est le plus souvent suffisant. Les complications qui peuvent se produire dans les jours qui suivent les biopsies sont une prostatite (1 à 5% des cas) et la rétention urinaire, elles nécessitent une prise en charge antibiotique plus ou moins associée à un sondage selon les troubles urinaires.

3.2.1.2.La prostatectomie

L'antibioprophylaxie n'est pas indiquée en cas de prostatectomie totale (grade 1). Après chirurgie, le patient se retrouvera avec plusieurs ordonnances à destination des infirmier(es) pour certains soins et du pharmacien. En post-opératoires, les antalgiques prescrits seront de pallier I voire II pour gérer les douleurs. La prostatectomie est une chirurgie considérée à risque élevé d'évènements thromboemboliques (ETE), en raison de la durée prolongée de la chirurgie (>2h), d'une chirurgie abdominale et des possibles difficultés à se mobiliser qui peuvent survenir les jours suivants. Le risque d'ETE varie selon la technique chirurgicale, de 0.2-0.9% par voie robot assistée sans curage ganglionnaire à 3.9-15.7% par voie ouverte avec curage ganglionnaire étendu [209]. La gestion du risque d'ETE (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) repose sur une thromboprophylaxie veineuse par héparine de bas poids moléculaire associée à des moyens mécaniques par de la compression médicale et à une mobilisation précoce. L'anticoagulant, le plus souvent de l'énoxaparine sodique (LOVENOX®) à un dosage préventif de 4000 UI par injection sous-cutanée, à heure régulière 1 fois/jour), est débutée 24h après la chirurgie et est prolongée de 21 jours après la sortie (le risque d'€ est important les 4 premières semaines postopératoires dans les chirurgies carcinologiques). Le pharmacien peut s'assurer que le patient dispose d'un circuit infirmier ouvert, et remet au patient un collecteur d'aiguilles DASRI. La compression médicale est utile en complément du traitement anticoagulant, les données disponibles ne mettent pas en évidence de différences significatives d'efficacité en fonction de la hauteur du bas, en effet, l'action recherchée de la compression médicale s'exerce au niveau du mollet et la dégressivité de la compression sur la longueur du dispositif fait que, pour de la classe II, la pression de 15 à 20mmHg sera appliquée à la cheville, alors que la pression au mollet sera de 20 à 50% inférieure. En raison du risque de pose incorrecte et d'effet garrot lié au port de bas-cuisse, la HAS fait préférer le port de chaussette de compression, et cela pour une durée de 7 semaines

en cas de chirurgie à haut risque (persistance du risque thrombo-embolique) [210]. L'AFU recommande cependant de porter la compression médicale au moins 10 jours après l'intervention. Pendant la PT, une sonde urinaire est introduite jusque dans la vessie, elle permet l'évacuation des urines jusqu'à ce que les tissus cicatrisent, le plus souvent, la sonde est retirée 7 jours en moyenne post-prostatectomie. En fonction des consignes du chirurgien, il est fréquent que le patient sorte avant le retrait de la sonde, il se présentera alors à la pharmacie pour récupérer des poches de jambes, poches de nuit et les attaches de jambes adéquates.

Après retrait de la sonde, il est fréquent de constater quelques fuites urinaires, essentiellement une incontinence urinaire d'effort. Plusieurs mesures sont applicables, par exemple la rééducation musculaire du périnée et du sphincter par kinésithérapie, à l'officine le pharmacien peut suggérer différents dispositifs : pour les incontinenances modérées à faibles, l'utilisation de protections et/ou sous-vêtements absorbants (non pris en charge) et de façon exceptionnelle un étui pénien relié à une poche de recueils d'urine attachée à la jambe du patient (pris en charge sur prescription médicale).

3.2.1.3. La radiothérapie

Ce sont les effets indésirables immédiats et/ou retardés (< 10% des patients sont concernés par des effets indésirables tardifs) qui peuvent amener le patient à consulter le pharmacien. Du fait de la position anatomique de la prostate, les effets indésirables de l'irradiation prostatique concerneront principalement les appareils urinaires et digestifs, l'incidence de ces complications est essentiellement déterminée par le volume irradié et la dose d'irradiation. Les complications digestives consistent en des troubles du transit (diarrhées) le plus souvent liés à l'inflammation du rectum (elle provoque des envies plus fréquentes d'aller à la selle, parfois douloureuses et/ou associées à de fausses envies, des saignements ou des crises hémorroïdaires), le patient peut se voir prescrire ou conseiller des médicaments anti-diarrhéiques, antispasmodiques et anti-hémorroïdaires à utiliser en association avec des mesures hygiéno-diététiques. Les troubles urinaires sont liés à des phénomènes irritatifs au cours de l'irradiation qui se traduisent par une incontinence associée à des troubles à types de brûlures urinaires, de pollakiurie et d'impériosités mictionnelles [211]. De ce fait, certains patients peuvent être traités par alpha-bloquant en cas de difficultés urinaires. Le pharmacien peut aussi conseiller le patient sur des mesures préventives et sur l'utilisation de topiques post-radiothérapie dans la prise en charge des radiodermites.

3.2.1.4. La chimiothérapie

C'est un traitement qui induit d'importants effets indésirables, le pharmacien pourra accompagner le patient tout au long des séances de chimiothérapies : nausées et vomissements, diarrhées, aphtes et mycoses buccales, atteintes cutanées et douleurs.

3.2.1.4.1. Prophylaxie des nausées et vomissements chimio-induits

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) sont un des effets indésirables les plus redoutés par les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse. Les NVCI sont principalement aigus (ils surviennent au cours des 24 premières heures après l'injection de la chimiothérapie) ou retardés (ils surviennent après la 24^{ième} heure de l'injection). Les NVCI dépendent du risque émétogène de la chimiothérapie injectée et de facteurs de risques individuels (par ordre d'importance : âge < 60 ans, l'appréhension/anxiété, avoir dormi < 7h la nuit précédant la séance, prise d'antiémétique « de secours » au domicile au cours du cycle précédent, antécédents de nausées au cours du cycle précédent) [205]. Dans le cas du cancer de la prostate, le docétaxel et le cabazitaxel sont des chimiothérapies considérées faiblement émétisantes (10 à 30% des patients sont concernés par des nausées et/ou vomissements). En fonction du niveau émétisant des molécules, la chimiothérapie sera considérée hautement, modérément ou faible émétisante. Des protocoles standards sont établis, ils font intervenir différentes classes pharmacologiques :

Les sétrons (anti-5HT3) : ce sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT3 à la sérotonine, on retrouve l'ondansétron (il existe différentes formes galéniques à adapter au patient, comprimés pelliculés, comprimés ou films orodispersibles à 4 et 8 mg dans les spécialités génériques du ZOPHREN® ou du SETOFILM®, suppositoires à 16 mg, sirop à 4mg/mL et en solution injectable à 2mg/mL), le granisétron (KYTRIL®) et le palonosétron (ALOXI® en solution injectable). Ils sont administrés par voie orale (125mg d'aprépitant 1h avant la chimiothérapie) ou IV (30 min avant la chimiothérapie). Les effets indésirables les plus fréquents des sétrons sont la constipation, les céphalées (de grades faibles) et les troubles du rythme/risque de torsades de pointe par allongement de l'espace QT. Il faut également prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses puisque l'aprépitant est inhibiteur du CYP3A4. L'aprépitant est poursuivi *per os* à J2 et J3 à une posologie de 80mg dans les protocoles à risque élevé de NVCI.

Les antagonistes NK1 : ce sont des antagonistes sélectifs et de haute affinité des récepteurs de la neurokinine-1 à la substance P, on retrouve surtout l'aprépitant (EMEND®) et le nétupitant, associé à un sétron, le palonosétron dans la spécialité AKYNZEO® (nétupitant 300 mg + palonosétron 0.5 mg). Les « -pitans » sont aussi responsables de troubles digestifs (constipation, diarrhée, dyspepsie etc.). Le nétupitant possède une longue demi-vie, son effet sera prolongé sur plusieurs jours, la prise à J1 avant la chimiothérapie permet une prophylaxie des NVCI retardés sur les 3 jours qui suivent.

Les corticoïdes : il n'y a pas de différences d'efficacité entre les corticoïdes (prednisone/prednisolone, méthylprednisolone, dexaméthasone et hydrocortisone). La prise se fait *per os* ou en IV, le plus fréquemment on administre le corticoïde à 1mg/kg équivalent prednisone en IV et cela 30 minutes avant la chimiothérapie. La corticothérapie est maintenue jusqu'à J5 *per os* dans les protocoles à risque élevé de NVCI.

Les anti-D2 : les antagonistes des récepteurs dopaminergiques sont des neuroleptiques antiémétiques. Certains sont à action périphérique et centrale faible, on retrouve une phénothiazine, la métopimazine (VOGALENE® *per os*, suppositoire et injectable) et 2 benzamides, le métoclopramide (PRIMPERAN® *per os*, suppositoire et injectable) et l'alizapride (PLITICAN®, *per os* et injectable). La dompéridone (MOTILIUM®) est un anti-D2 à action périphérique pure, à éviter à cause de son effet torsadogène.

La prise en charge revêt le caractère d'une prophylaxie primaire (un traitement préventif mis en place dès le 1^{er} cycle) en fonction du niveau émétant des molécules, voire secondaire en cas de survenue de NVCI alors que la prophylaxie primaire était respectée. Lorsque le patient présente plusieurs facteurs de risques, la prophylaxie est « surclassée » dès le 1^{er} cycle, avec l'administration d'une prophylaxie primaire du niveau émétant supérieur.

La prophylaxie primaire des NVCI aigus d'une chimiothérapie faiblement émétisante repose sur plusieurs options à J1, jour de la chimiothérapie : un sétron¹ ou un corticoïde² ou un anti-D2 (métoclopramide).

La prophylaxie primaire des NVCI aigus et retardés d'une chimiothérapie modérément émétisante repose sur plusieurs options :

- A prendre le jour de la chimiothérapie (J1) : aprepitant 125 mg *per os* (1h avant la chimiothérapie) + sétron¹ (1 dose en IV, 30 min avant la chimiothérapie) + corticoïde²

(1mg/kg d'équivalent prednisone en IV, 30 min avant la chimiothérapie). A prendre à partir du lendemain de la chimiothérapie (J2 et J3) : aprépitant 80 mg *per os*

OU

- A prendre le jour de la chimiothérapie (J1) : nétupitant 300 mg + palonosétron 0.5 mg (AKYNZEO®) *per os*, 1h avant la chimiothérapie + corticoïde (1mg/kg d'équivalent prednisone en IV, 30 min avant la chimiothérapie).

¹*ondansétron 8 mg (0.15mg/kg) en IV en une fois ou 16 mg per os en 2 fois ; granisétron 1 mg (0.01mg/kg) en IV en une fois ou 2mg per os en une fois ; palonosétron 0.25mg en IV ou 0.5 mg per os en une fois.*

²*8mg de dexaméthasone en une fois ou équivalent (50mg de prednisone/prednisolone)*

Enfin, des NVIC anticipatoires, c'est-à-dire avant la chimiothérapie, peuvent survenir. Elles sont, la plupart du temps causées par l'appréhension et l'anxiété, d'autant plus pour des patients avec une maîtrise inadéquate ou insuffisante des NVIC aigus ou retardés lors des traitements précédents. Il est possible que le patient se voit prescrire un anxiolytique type benzodiazépine, de préférence à demi-vie courte (alprazolam XANAX ® 0.5mg par exemple), à prendre la veille au coucher et le matin de la chimiothérapie.

Il est important que le pharmacien rappelle au patient ce qui doit se prendre en systématique dans le cadre d'une prophylaxie. Rappeler aussi que la cortisone est à visée antiémétique (ne fait pas grossir sur 3 jours) et si besoin rajouter le « traitement de secours » (le plus souvent un anti-D2). On peut rappeler des conseils sur les mesures hygiéno-diététiques à associer : favoriser l'hydratation mais boire en petites quantités fractionnées, manger lentement les aliments qui donnent envie en petites quantités et en fractionnant les repas (6 à 8 petits repas/collations/jour), éviction des aliments gras, frits, épicés qui sont difficiles à digérer, éviter les aliments chauds (les vapeurs déclenchent souvent des nausées), éviter la consommation de boissons alcoolisées.

3.2.1.5. Prophylaxie des neutropénies

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent de Grade ≥ 3 le plus fréquent au cours des chimiothérapies du cancer de la prostate. L'AFU recommande fortement une prophylaxie par facteurs de croissances granulocytaires (G-CSF pour Granulocyte-Colony Stimulating Factor) associée à la chimiothérapie pour réduire le risque des complications des neutropénies (neutropénie fébrile ou neutropénie prolongée). L'utilisation de G-CSF a montré qu'elle limitait

l'incidence et la sévérité des neutropénies. On retrouve le lénograstim (GRANOCYTE®), le filgrastim (NEUPOGEN® et biosimilaires) et une forme pegylée le pegfilgrastim (NEULASTA® et biosimilaires). L'efficacité des différents G-CSF est considérée équivalente, la décision va dépendre de la situation clinique (type de chimiothérapie et intervalles entre les cycles). Le patient réalise une numération formule sanguine (NFS) toutes les semaines pendant le 1^{er} cycle puis avant chaque début de cycle, si le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) est < à 1 500/mm³, le traitement sera reporté, la chimiothérapie ne sera pas réadministrée et une réduction de dose sera envisagée si besoin. Les G-CSF ne s'administrent jamais avant la chimiothérapie. Les modalités d'administration diffèrent, le filgrastim est recommandé à une dose de 5 µg/kg/jour en injections sous-cutanée, débutée entre J+1 et J+3-4 après la fin de la chimiothérapie et jusqu'à la période post-nadir (le nadir est la période à risque où la concentration en PNN est la plus basse et le risque d'infection est le plus haut). La forme pegylée, le pegfilgrastim se fait en 1 seule injection de 6 mg en sous-cutanée, 24 à 72h après la fin de la chimiothérapie, cela s'explique par le fait que la pégylation permet d'obtenir une molécule à élimination retardée.

La complication principale de la neutropénie est la neutropénie fébrile, elle constitue une urgence vitale. Le pharmacien doit sensibiliser le patient sur la conduite à tenir en cas de suspicion d'infection. Il faut conseiller dans un premier temps de mesurer la température avec un thermomètre (privilégier la mesure frontale ou auriculaire à la mesure rectale du fait des effets indésirables de la chimiothérapie sur les muqueuses) et ce toujours avant la prise d'un antipyrétique, si la température > 38°5, il faudra réaliser une NFS en urgences. La prise d'antipyrétique est possible une fois la température mesurée. Le pharmacien doit s'assurer que le patient possède un thermomètre et qu'un circuit infirmier est ouvert, en effet en cas d'urgences il est préférable qu'un infirmier se déplace au domicile du patient pour réaliser la prise de sang et d'éviter la collectivité en allant au laboratoire d'analyses médicales. En cas de neutropénie avérée sur la NFS, un traitement antibiotique sera initié (il s'agit le plus souvent d'AUGMENTIN®, antibiotique à spectre large). Dans le cas du cancer de la prostate, il est rare mais pas impossible que certains oncologues prescrivent des ordonnances d'antibiotiques à délivrance ou prise conditionnelle en cas de fièvre et neutropénie.

3.2.2. Traitements en ville

Le pharmacien délivre l'ensemble de l'hormonothérapie que ce soit l'ADT (analogues LHRH, antagonistes LHRH ou AA1G) ou les HTNG, ainsi que les soins de supports associés fréquemment co-prescrits.

3.2.2.1.Délivrance de la thérapie de suppression androgénique

Les risques d'effets indésirables de l'hormonothérapie les plus fréquents et/ou importants constituent le « syndrome de castration » : le risque fracturaire par ostéopénie/ostéoporose et de sarcopénie représente entre autres un risque de chute important, le risque cardio-vasculaire (hypertension, dyslipidémies, insulino-résistance), les bouffées de chaleur, la fatigue, la dépression etc. Le bilan pré-thérapeutique à réaliser avant l'initiation d'une hormonothérapie comporte la mesure du poids, de la taille, de la tension artérielle, la réalisation d'un bilan biologique (PSA, glycémie à jeun, bilan lipidique, dosage vitamine D), une ostéodensitométrie (détermine le T-score), et un interrogatoire sur les facteurs de risque de chute et d'ostéoporose (score de FRAX élevé), les troubles de l'humeur (mini-GDS) et les troubles de la sexualité.

3.2.2.1.1.Prévention et traitement des complications osseuses

Généralités

La prévalence de l'ostéopénie (T-score entre -1 et -2.5) et de l'ostéoporose (T-score \leq -2.5) est élevée au diagnostic du cancer de la prostate : une ostéoporose est diagnostiquée sur la densitométrie osseuse initiale pour près de 40% des patients avant toute injection et traitement par ADT [212] [213] et augmente avec l'âge et la durée du traitement pour atteindre 49.2 et 80.6% après respectivement 4 et 10 ans d'ADT [214]. Cependant, ces effets secondaires concernent tous les patients qui débutent l'ADT, y compris pour une durée courte (par exemple 6 mois de radio-hormonothérapie dans la prise en charge du CPRI défavorable), l'incidence des fractures vertébrales est de 37% dans les cohortes de patients atteints d'un cancer localisé ou localement avancé et traité par ADT depuis > 6 mois. Le dépistage et la prévention de l'ostéoporose avant et pendant l'ADT sont essentiels pour le maintien de la qualité de vie. L'hormonothérapie est systématique associée à une supplémentation en calcium et vitamine D3 : 800 à 1 200mg/jour de calcium et 800 à 1000 UI/jour de vitamine D3 selon les recommandations de l'AFU. L'ostéodensitométrie est réévaluée après 12 à 24 mois d'hormonothérapie, en fonction du T-score du bilan pré-thérapeutique [69].

De ce fait, après la consultation d'initiation de l'hormonothérapie, le patient se retrouve avec plusieurs ordonnances : une prise de sang à réaliser pour le bilan biologique, la prescription de l'ostéodensitométrie, la prescription de l'hormonothérapie par injection associée à la supplémentation en calcium et vitamine D3, la prescription pour la réalisation des injections par l'infirmière. Toutes ces ordonnances ont été accompagnées de conseils (mesures hygiéno-diététiques, alimentation, activité physique). Il peut s'avérer intéressant de faire un point avec le patient sur ces ordonnances et leurs intérêts.

Les agents anti-résorptifs :

Les bisphosphonates inhibent la résorption ostéoclastique osseuse, le plus prescrit est l'acide zolédronique. La dose recommandée d'acide zolédronique dans la prévention des complications des métastases osseuses du CPRCm est de 4 mg, en injection intraveineuse lente, toutes les 4 semaines [215]. La fonction rénale est à surveiller tout le long du traitement.

Les atteintes osseuses métastatiques sont caractérisées par une augmentation de l'activité des ostéoclastes, seules cellules responsables de la résorption osseuse, par la protéine RANKL qui se lie au récepteur RANK. Le dénosumab est un anticorps anti-RANKL : il cible RANKL et s'y lie avec une affinité et une spécificité élevées, ce qui bloque l'interaction RANK/RANKL, réduit la formation et la fonction des ostéoclastes, et *in fine* diminue la résorption osseuse induite par le cancer. L'un des effets indésirables les plus fréquents est l'hypocalcémie : un dosage de la calcémie est réalisé avant l'initiation du traitement et avant toute injection, de plus, le patient est supplémenté par un apport journalier de 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D3. Le dénosumab est disponible en 2 dosages : 60 mg (PROLIA®) et 120 mg (XGEVA®).

Le patient ostéopénique/ostéoporotique à risque élevé de fracture (traité par hormonothérapie) peut se voir prescrire une injection sous-cutanée en dose unique de 60 mg de dénosumab (PROLIA®). La fréquence de l'injection est d'1 fois tous les 6 mois dans la prévention des fractures de l'ostéoporose [216]. L'efficacité démontrée dans la diminution de la perte osseuse au cours du cancer de la prostate reste très modeste et ce traitement expose à des effets indésirables très importants : douleurs au dos, musculaires et osseuses, avec risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt, la HAS recommande de prévoir un agent anti-résorbeur à l'arrêt du dénosumab [217].

Les complications des métastases osseuses surviennent pour 50% des patients dans les 24 mois suivants le diagnostic de CPRCm. Elles sont responsables d'une altération très significative de la qualité de vie par les douleurs qu'elles créées et par le biais de l'alitement. Il est nécessaire de prévenir l'apparition de ces complications.

Le dénosumab à 120 mg (XGEVA®) est indiqué en prévention de l'apparition de complications osseuses métastatiques, au rythme d'1 injection toutes les 4 semaines. Le dénosumab a démontré une efficacité supérieure à l'acide zolédronique dans cette indication [218]. Il n'est cependant pas indiqué dans la prévention de l'apparition des métastases osseuses (balance bénéfique/risque défavorable). L'AFU recommande de prescrire le dénosumab pour une durée de 24 mois dès le diagnostic du CPRC (associé à la supplémentation calcique et vitamine D3).

En France, le dénosumab dispose d'une AMM pour tout cancer avec métastases osseuses, cependant les recommandations de l'AFU sont plus restrictives et concernent uniquement les CPRCm puisque l'intérêt de la prévention par les inhibiteurs de la résorption osseuse a été démontrée uniquement en phase de résistance à la castration [219]. Ils ne sont recommandés au stade hormonoS que dans la prise en charge de l'ostéoporose, à des posologies différentes (dénosumab 60 mg), vues précédemment [69].

Ces agents anti-résorptifs sont à risque d'ostéonécrose de la mâchoire, ce risque est rare, environ 1%, pour des traitements de 2 ans, mais augmente avec la durée d'exposition au traitement : il est à plus de 4% après 40 mois. Ces traitements nécessitent un bilan bucco-dentaire avant d'être initiés et un bilan de contrôle 1 fois par an.

3.2.2.2. Délivrance des thérapies anticancéreuses par voie orale

Le rôle du pharmacien est majeur dans la délivrance des thérapies anticancéreuses par voie orale, l'accompagnement du patient dans la gestion de son traitement est très important, ces molécules présentent un risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses important (voir partie 3.3 *Détecter les interactions médicamenteuses*)

3.3. Détecter les interactions médicamenteuses

Le cancer de la prostate présente des caractéristiques qui augmentent le risque d'interactions médicamenteuses. C'est en effet un cancer du sujet âgé, et les patients sont fréquemment concernés par d'autres pathologies pour lesquelles ils sont traités (polymédication) : plus de 50% des patients âgés atteints d'un cancer de la prostate présentent au moins une comorbidité chronique [220]. Ces comorbidités nécessitent des traitements pharmacologiques supplémentaires qui augmentent les risques d'interactions médicamenteuses, pour les plus de 65 ans, il s'agit entre autres de l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, les maladies cardiovasculaires, la dépression et l'anxiété [221]. Dans l'étude ARAMIS évoquée précédemment, 98.4% des patients atteints d'un CPRCnm présentaient au moins une comorbidité, les plus fréquentes étaient les troubles métaboliques : hypertension (64.6%), obésité (59.8%), hypercholestérolémie (12.8%) et diabète de type 2 (11.4%). De plus, l'hypertension est un effet indésirable fréquent des HTNG. Il s'agit d'un cancer à évolution lente, (au stade avancé de CPRCm, la survie globale aujourd'hui d'environ 36 mois [222]) ce qui augmente le risque de modifications thérapeutiques en cours de traitement. En dehors de l'hospitalisation, les traitements tels que les HTNG sont le plus souvent initiés au détour d'une consultation sans qu'une analyse pharmaceutique approfondie des risques d'interactions entre

le traitement oncologique et le traitement chronique ne soit réalisée. Pour ces différentes raisons, le rôle du pharmacien d'officine apparaît majeur dans la surveillance des interactions médicamenteuses qu'il réalise lors de l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance au cours de différents moments opportuns, que cela concerne une première délivrance ou un renouvellement après plusieurs mois. L'initiation d'un bilan de médication partagé ou l'accompagnement d'un patient en entretien oncologique représentent également de bonnes opportunités. La compréhension des interactions médicamenteuses par le pharmacien d'officine permet d'éclairer la prise de décision relative à la gestion de l'interaction, d'améliorer la sécurité des patients et d'optimiser l'efficacité thérapeutique des traitements.

3.3.1. Les types d'interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses (IM) comprennent les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les interactions pharmacocinétiques surviennent au cours des phases d'absorption, de distribution de métabolisation et/ou d'excrétion et provoquent une modification (augmentation ou diminution) de la concentration plasmatique d'un médicament. Il s'agit principalement d'interactions au niveau de la métabolisation hépatique par les enzymes CYP450, et des interactions avec les transporteurs : protéines plasmatiques et protéines d'influx/efflux. Les interactions pharmacodynamiques résultent elles, en la modification de l'effet pharmacologique d'un médicament par la présence d'un autre médicament (addition voire potentialisation des effets indésirables tels que l'allongement QT, la néphrotoxicité...), sans nécessairement entraîner de modifications de leurs concentrations plasmatiques respectives. Ces interactions peuvent être intentionnelles (pour améliorer l'efficacité thérapeutique) ou non (augmentant le risque d'effets indésirables ou d'inefficacité). Les interactions médicamenteuses peuvent aussi modifier la conversion métabolique de prodrogues, précurseurs inactifs de médicaments, en leurs métabolites actifs.

3.3.1.1. Modifications d'activités des enzymes du CYP450

Les cytochromes P450 (CYP450) sont les principales enzymes responsables de la métabolisation des médicaments, elles prennent en charge environ 75% des médicaments métabolisés par la machinerie enzymatique humaine. Ils sont localisés principalement au niveau du réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes et de l'épithélium des cellules intestinales. Ils se répartissent en familles (CYP 1-2-3) et sous-familles (CYP 1A, 2C, 2D, 3A). Environ 80% des médicaments sont métabolisés par des membres des familles CYP1, CYP2 et CYP3 [223]. Les plus fréquents sont les CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8 et surtout le CYP3A4 qui représente quantitativement 30 à 50% du contenu hépatique en cytochromes, et

presque 50% des médicaments métabolisés le sont par l'intermédiaire du 3A4. Le métabolisme des médicaments est essentiellement hépatique, et fait le plus souvent intervenir plusieurs cytochromes, cependant le risque d'interactions médicamenteuses est plus élevé lorsque qu'un unique CYP450 est concerné par la métabolisation d'un médicament. En raison de différences d'expressions génétiques inter-individuelles, l'activité et l'expression des différents CYP450 sont susceptibles de varier considérablement d'un individu à un autre : en l'absence d'un suivi thérapeutique pharmacologique (s'il existe), l'évaluation des interactions médicamenteuses n'est que prédictive d'un risque.

Certains médicaments possèdent la propriété d'activer considérablement certaines voies métaboliques hépatiques par induction enzymatique. Associés à des médicaments fortement métabolisés au niveau du foie, ils sont, de ce fait, en mesure d'en modifier les concentrations plasmatiques. L'induction des enzymes CYP résulte d'une augmentation de la quantité d'enzymes et/ou de l'activité enzymatique des CYP. Il peut s'ensuivre une moindre activité des médicaments substrats associés à l'inducteur, par augmentation de leur métabolisme, et de ce fait diminution de leurs concentrations plasmatiques, l'effet de ces médicaments peut notablement diminuer avec des conséquences potentiellement graves : échec d'une thérapie anticancéreuse orale, rejet de greffe avec des immunosuppresseurs, déséquilibre d'un traitement anticoagulant etc. L'apalutamide et l'enzalutamide sont par exemple de puissants inducteurs du CYP3A4.

A l'inverse, l'inhibition des enzymes CYP résulte d'une diminution de l'activité enzymatique, cette inhibition peut ralentir le métabolisme de certains médicaments, et par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables parfois graves (allongement de l'intervalle QT et risque de torsades de pointe, rhabdomyolyse en présence de certaines statines etc.) L'inhibition s'exerce par 2 mécanismes : inactivation irréversible d'un CYP450 par l'inhibiteur ou par compétition entre 2 substrats métabolisés au niveau d'un CYP450 identique.

Les analogues ou antagonistes LHRH s'utilisent en injections intraveineuses, ils ne sont pas métabolisés par les cytochromes hépatiques et n'interagissent normalement pas avec la pharmacocinétique des autres traitements.

3.3.1.2. Les transporteurs membranaires

Les transporteurs membranaires présents au niveau de différents tissus interviennent dans les étapes clés de la pharmacocinétique des médicaments : absorption, distribution et élimination. Il s'agit de protéines d'efflux telles que la P-glycoprotéine (ou P-gp, également connue sous le nom de *multidrug resistance 1* [MDR1]) et d'autres membres de la superfamille ABC (ATP-binding cassette) : BCRP (pour Breast Cancer Resistance Protein ou ABCG2) et les MRP (MRP1-5). L'expression entérocytaire apicale de ces protéines s'oppose à l'absorption intestinale de certains médicaments substrats, leurs activités sont susceptibles d'être inhibées ou induites, avec pour conséquences une diminution de la biodisponibilité orale et de la concentration plasmatique en cas d'induction, et *in fine* perte de l'effet thérapeutique recherché. A l'inverse, en cas d'inhibition, la biodisponibilité orale du médicament substrat est augmentée, il en résulte un risque de toxicité majorée. Les protéines d'influx font parties de la superfamille des SLC (*solute carrier*) telles que les transporteurs de cations organiques (OCTs), les transporteurs d'anions organiques (OATs) et les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs : OATP1A2, OATP2B1...) [224]. Au niveau des entérocytes, les transporteurs d'influx favorisent l'absorption des médicaments qui en sont substrats. Le principe est identique à celui des enzymes CYP : l'induction de P-gp/BCRP résulte d'une augmentation de leur expression à la surface cellulaire et/ou de leur activité. Ces protéines sont aussi exprimées en dehors de l'intestin, par exemple la P-gp est retrouvée au niveau des hépatocytes et des cellules tubulaires rénales proximales, elle y favorise l'excrétion biliaire et l'élimination rénale des médicaments : ici une inhibition de la P-gp induit une augmentation de la concentration plasmatique du médicament. Néanmoins, les conséquences pharmacocinétiques en termes d'efficacité et de sécurité du médicament sont différentes. En effet, dans la circulation sanguine, les inhibiteurs/inducteurs de la P-gp sont retrouvés à des concentrations plus faibles que celles observées au sein de la lumière intestinale. A de fortes concentrations dans l'intestin, on observe des risques d'interactions médicamenteuses, cependant à de faibles concentrations dans la circulation systémique, l'inhibition de la P-gp est très faible voire nulle.

3.3.2. Les thérapies orales anticancéreuses disponibles à l'officine

3.3.2.1. Acétate d'abiratérone

Le traitement par acétate d'abiratérone (ZYTIGA®) est prescrit à une posologie de 1 000 mg par jour (2 comprimés de 500mg ou 1 comprimé de 1 000mg) en 1 prise quotidienne, associé à 5 ou 10 mg de prednisolone ou prednisolone (selon que l'on soit en phase hormonoS ou de résistance à la castration). La prise du ou des comprimés d'acétate d'abiratérone doit

impérativement se faire en condition « à jeun » : la prise avec la nourriture augmente significativement l'absorption du médicament et de ce fait la concentration plasmatique, une AUC augmentée jusqu'à 10 fois et une C_{max} jusqu'à 17 fois selon la teneur en graisses des repas : l'exposition à l'abiratérone augmente d'autant plus que le repas est riche en graisses [225]. Le régime alimentaire est très important sous HTNG, il se veut composé de repas variés et équilibrés, les degrés d'exposition à l'abiratérone sont dépendants de la composition des repas. Les comprimés se prennent de ce fait en dehors des repas : aucune nourriture ne doit être consommée au moins 1h suivante la prise ou attendre 2h après avoir mangé (1 heure avant ou 2 heures après le repas) [226] [227].

	3A4/5	2C8	2D6
Substrat			
Inducteur			
Inhibiteur			

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Illustration n° 46 : Voies métaboliques et effets de l'acétate d'abiratérone - Extrait de la fiche SFPO [226].

La voie métabolique majeure de l'abiratérone est celle du CYP3A4, l'association à la rifampicine (puissant inducteur 3A4) est en faveur d'une diminution significative de la concentration en abiratérone, alors que l'association au kétoconazole (puissant inhibiteur 3A4) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif. A moins qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique, l'association à des inhibiteurs puissants du 3A4 est à éviter. L'abiratérone est également inhibiteur modéré du CYP2C8 et CYP2D6. Certains antalgiques éventuellement prescrits avec l'abiratérone, tels que l'oxycodone (substrat 3A4 et 2D6) et surtout la codéine (uniquement CYP2D6) sont des prodrogues métabolisées en métabolites actifs par le CYP2D6 : en cas de déficit ou d'inhibition de ce cytochrome, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. L'association à la répaglinide, un insulino-sécréteur fréquemment prescrit et substrat sensible CYP2C8 nécessiterait de préconiser un suivi glycémique attentif.

3.3.2.2. Apalutamide

La posologie de l'apalutamide (ERLEADA®) est de 240 mg par jour (4 comprimés de 60 mg ou 1 comprimé de 240 mg) en 1 prise par jour, le premier jour, à heure fixe et en continu. Aucune interaction alimentaire n'est attendue, les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors du repas.

L'apalutamide dispose de 2 voies métaboliques majeures, la formation de son métabolite actif s'effectue autant par l'intermédiaire du CYP3A4 et que du CYP2C8

	2C8	3A4/5	2B6	2C9	2C19	P-gp	BCRP
Substrat							
Inducteur		ⓘ	ⓘ	ⓘ	ⓘ		
Inhibiteur		ⓘ	ⓘ	ⓘ	ⓘ		

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré
ⓘ	Compte-tenu du double profil du DCI APALUTAMIDE (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe.

Illustration n° 47 : Voies métaboliques et effets de l'apalutamide - Extrait de la fiche SFPO [228]

D'une manière générale, le RCP mentionne qu'une modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques en apalutamide n'est attendue d'une interaction médicamenteuse avec des inhibiteurs ou inducteurs y compris puissants, de ces cytochromes. L'apalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2C19, ainsi qu'un inducteur faible du CYP2C19. Dans une étude, la co-administration d'apalutamide avec différents substrats sensibles de ces cytochromes a entraîné : une diminution de 92 % de l'AUC du midazolam (substrat du CYP3A4), une diminution de 85 % de l'AUC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19) et une diminution de 46 % de l'AUC de la -warfarine (substrat du CYP2C9). En l'absence d'alternative thérapeutique, il est recommandé d'évaluer la potentielle perte d'efficacité de ces traitements en proposant par exemple, une surveillance rapprochée de l'INR. Du fait des propriétés inductrices de l'apalutamide vis-à-vis de la p-gp, BCRP et OATP1B1, des interactions sont possibles avec leurs substrats : il faut évaluer la perte d'efficacité du substrat et éventuellement ajuster la posologie pour maintenir des concentrations plasmatiques efficaces. Pour s'affranchir de ces modifications, il est possible de modifier les plans de prise, la prise de l'apalutamide doit se faire en 1^{ère}, et un intervalle de 6h est préconisé avec les substrats de ces transporteurs membranaires.

3.3.2.3. Bicalutamide

Le traitement par bicalutamide (CASODEX®) est instauré à une posologie qui varie selon l'indication, de 50 mg en 1 fois/jour (1 comprimé) à 150 mg en 1 fois/jour (3 comprimés), à heure fixe et en continu. Il est prescrit aujourd'hui en prévention de l'effet « *flare-up* » lors de l'instauration de l'ADT. Aucune interaction alimentaire n'est attendue, les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors du repas. Le bicalutamide est principalement inhibiteur du CYP3A4.

	3A4/5	2C9	2C19	2D6
Substrat				
Inducteur				
Inhibiteur				

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Illustration n° 48 : Voies métaboliques et effets du bicalutamide - Extrait de la fiche SFPO [229].

3.3.2.4. Darolutamide

La posologie recommandée du darolutamide (NUBEQA®) est de 1 200 mg (4 comprimés par jour), répartis-en 2 prises par jour de 600 mg chacune (2 comprimés par prise), à heure fixe et en continu. Les comprimés sont à prendre au cours du repas. Le darolutamide est un substrat du CYP3A4, de la p-gp et de BCRP. Les données cliniques ne mettent en évidence aucune modification significative de l'exposition au darolutamide si ce dernier est associé à un inhibiteur du 3A4 ou p-gp ou BCRP. En revanche, l'association à un médicament à la fois inhibiteur/inducteur de la p-gp et inhibiteur/inducteur puissant ou modéré du 3A4 (telles que respectivement l'itraconazole ou la rifampicine), est à risque de diminuer/augmenter l'exposition au darolutamide et les risques d'effets indésirables. Une étude rétrospective réalisée dans un sous-groupe de 388 patients d'ARAMIS, a montré que le darolutamide n'a que peu d'effets sur les médicaments coadministrés pour traiter les comorbidités associées au CPRC : l'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (augmentation d'un facteur 5 environ de l'AUC et de la C_{max} de la rosuvastatine) a été la seule interaction jugée cliniquement pertinente. Cette interaction a été principalement attribuée à l'effet inhibiteur du darolutamide sur BCRP et OATP1B1/1B3 (la rosuvastatine est substrat combiné de ces 2 transporteurs membranaires) [230]. Le darolutamide est également faible inducteur du CYP3A4 et de la p-

gp, cependant aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue en cas d'administration d'un substrat.

3.3.2.5. Enzalutamide

La posologie usuelle de l'enzalutamide (XTANDI®) est de 160 mg par jour (4 capsules de 40 mg) en 1 seule prise/jour, à heure fixe au cours ou en dehors du repas, et cela en prise continue.

	2C8	3A4/5	2C9	2C19
Substrat				
Inducteur				
Inhibiteur				

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Illustration n° 49 : Voies métaboliques et effets de l'enzalutamide - Extrait de la fiche SFPO [231]

L'enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8 et CYP3A4. Lorsque la co-administration à un inhibiteur ou inducteur puissant de ces voies métaboliques est inévitable, la nécessité d'un ajustement de la dose à 80mg (avec inducteur) ou 240 mg (avec inhibiteur) est à évaluer. C'est une molécule à risque d'interagir avec d'autres traitements puisque l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et modéré du CYP2C9 et CYP2C19 : il diminue l'AUC et la C_{max} du midazolam (substrat du CYP3A4) de 86% et 77%, de la warfarine (substrat CYP2C9) de 56% et 17%, de l'oméprazole (substrat CYP2C19) de 72% et 62% [232]. Dans une étude menée avec des patients atteints d'un CPRCm, l'association de l'enzalutamide à la digoxine (substrat p-gp) ou à la rosuvastatine (substrat BCRP) retrouve un effet inhibiteur faible de l'enzalutamide sur la p-gp et aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est observée avec BCRP [233]. L'étude conclue que l'association de l'enzalutamide à un substrat p-gp/BCRP ne devrait pas nécessiter d'adaptation posologique. Cependant, du fait que certains substrats de la p-gp sont des médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, dabigatran, colchicine), une adaptation posologie ou plus fréquemment une modification des plans de prise sont des options à considérées en cas d'association avec l'enzalutamide [234].

3.3.2.6.Olaparib

La posologie d'olaparib (LYNPARZA®) recommandée est de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) à administrer 2 fois/jour, soit une dose quotidienne de 600 mg, à heure fixe et en continu. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose. Les comprimés peuvent indifféremment se prendre au cours ou en dehors du repas. Le CYP3A4 est la voie principale responsable de la métabolisation de l'olaparib. Le RCP préconise une réduction de la dose quotidienne à 200 mg avec un inhibiteur puissant du 3A4 ou à 300 mg avec un inhibiteur modéré [235]. L'amplitude de l'effet des inducteurs modérés à puissants sur l'exposition à l'olaparib n'a pas été étudiée, leurs associations sont déconseillées en absence de données cliniques et la balance bénéfique/risque est à évaluer. *In vitro*, l'olaparib apparaît comme inhibiteur modéré du CYP3A4, inducteur CYP1A2, 2B6 et 3A4 (le 2B6 est le plus susceptible d'être induit de manière clinique significative). L'olaparib semble *in vitro*, inhiber les transporteurs p-gp, BCRP, OATP1B1, certains OCT et MATE.

	3A4/5	P-gp
Substrat		
Inducteur		
Inhibiteur		

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Illustration n° 50 : Voies métaboliques et effets de l'olaparib - Extrait de la fiche SFPO [236].

3.3.2.7.Rélugolix (ORGOVYX®)

Le traitement par rélugolix (ORGOVYX®) est instauré à une dose de charge de 360 mg le premier jour, puis à une dose de 120 mg en une prise par jour, à heure fixe, en continu les jours qui suivent. Aucune interaction alimentaire n'est attendue, les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors du repas [237].

Effets possibles du rélugolix sur l'exposition à d'autres médicaments : le rélugolix est un inhibiteur faible du métabolisme médié par le CYP3A4, cependant il ne devrait pas y avoir d'effets cliniquement significatifs sur les substrats du CYP3A4, l'association à 5mg de midazolam (substrat très sensible du CYP3A4) n'a pas révélé de diminution cliniquement significative de son exposition [238]. C'est aussi un inhibiteur léger de la p-gp et de BCRP, à l'instar du midazolam, les modifications de l'exposition à l'administration de 10 mg de

rosuvastatine (les statines sont des substrats sensibles de BCRP et d'OATP1B1/3) et de 150 mg de dabigatran (substrat sensible de la p-gp) ne sont pas cliniquement significatives, les effets cliniquement significatifs ne sont pas attendus [239]. Lorsque le plan de prise le permet, le pharmacien peut proposer le décalage de prise d'au moins 6 heures entre le rélugolix et les médicaments coadministrés substrats de la p-gp/BCRP. Ces études ayant été menées à la dose d'entretien de 120 mg/jour, en l'absence de données à la dose de charge de 360 mg, le décalage de prise doit être systématique.

Effets possibles des médicaments coadministrés sur l'exposition au rélugolix : le rélugolix est un substrat de la p-gp, en cas d'IM avec un inhibiteur de la p-gp, un décalage de prise est nécessaire : le rélugolix est pris en premier, séparer de l'administration de l'inhibiteur p-gp d'au moins 6 heures. En effet, lors de l'administration simultanée de rélugolix et d'azithromycine (un macrolide fréquemment prescrit pour angines et infections respiratoires, inhibiteur de la p-gp), l'AUC du rélugolix est augmentée jusqu'à 5 fois dans les 3 premières heures après l'administration, *versus* 1.6 fois après une fenêtre de séparation des doses de 6 heures. Il est également possible d'interrompre le traitement pendant une période qui ne doit pas dépasser 14 jours, si l'arrêt du traitement > 7 jours, il sera nécessaire de reprendre l'administration du rélugolix à la dose de charge de 360 mg le premier jour [239]. Le rélugolix est un substrat du CYP3A4/5 (45%) et CYP2C8 (37%). L'association à des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 tels que le fluconazole à 200 mg 4 fois/jour (inhibiteur modéré du CYP3A4) et le voriconazole à 200 mg 2 fois/jour (inhibiteur puissant du CYP3A4) ne relève aucune différence cliniquement significative sur la pharmacocinétique du rélugolix. En revanche, l'association à des principes actifs inducteurs de la p-gp et également inducteurs puissants du CYP3A4 (apalutamide, rifampicine, carbamazépine, millepertuis entres autres) est à déconseiller : diminution de l'AUC de 55% associé à la rifampicine 600 mg 4 fois/jour, une augmentation de dose à 240 mg par jour de rélugolix est possible si le traitement par l'inducteur p-gp/CYP3A4 est indispensable. A l'exception de l'apalutamide, aucune interaction médicamenteuse n'est attendue avec les autres traitements de la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de la prostate hormono-sensible.

3.3.3. Outils d'aide à la détection des interactions médicamenteuses

3.3.3.1.Exemples d'outils disponibles

Le pharmacien, expert du médicament, dispose en pratique de différents outils à sa disposition pour renforcer ses connaissances relatives à la détection des interactions médicamenteuses. Il existe de nombreuses fiches à destination des professionnels de santé accessibles en ligne, par

exemple les « fiches d'aide au bon usage des thérapies anticancéreuses orales » de la Société Française de Pharmacie Oncologie (SFPO) sur le site internet oncolien.sfpo.com [240] ou encore celle des [OMÉDIT](http://OMEDIT) [241].

Abiratérone IBIRON®, ZYTIGA® et génériques Fiche Professionnels de santé V3, juillet 2024

MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹

- Hormonothérapie : transformation in vivo de l'acétate d'abiratérone en abiratérone qui est un inhibiteur de CYP17 et de la biosynthèse des androgènes.
- Indications : en association avec la prednisone ou prednisolone, traitement du cancer métastatique de la prostate :
 - hormonosensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).
 - résistant à la castration (mCRPC) chez les hommes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée, ou chez ceux dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES¹

- Dosage à 500 mg : comprimé violet, ovale, mention « AA » sur une face et « 500 » sur l'autre face
- Dosage à 1000 mg : comprimé pelliculé, blanc à blanc cassé, ovale, avec une barre de sécabilité
- Boîte de 30 ou 60 comprimés
- Des génériques de forme et de couleur différentes existent.
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pillulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION²

- Prescription initiale **hospitalière** (liste I) annuelle réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale ou de cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE¹

Posologie usuelle recommandée : **1000 mg/jour**, en 1 prise/jour ; traitement en continu. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles (voir § 4.2 du RCP) :

- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : à utiliser avec prudence
- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée** : à utiliser avec précaution, évaluation du rapport bénéfice-risque
- IH **sévère** : contre-indiqué

Modalités de prise : 1 prise/jour à heure fixe, en dehors des repas (au moins une heure avant ou deux heures après un repas)

- En cas d'oubli** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES¹

- Fonction cardiaque : Surveillance clinique et biologique mensuelle (tension artérielle, kaliémie, rétention hydrique). Pour les patients à risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive, surveillance renforcée à toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois puis tous les mois. Contrôle des facteurs de risque d'allongement du QT (hypokaliémie, interactions médicamenteuses). Interruption du traitement si toxicité de grade ≥ 3
- Fonction hépatique : Surveillance des transaminases sériques toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, puis tous les mois. Interruption du traitement si taux de ALAT et ASAT > 5 fois la normale
- Contraception : Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Intolérance ou allergie : Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

Fiche Professionnels de santé – Acétate d'abiratérone – V3 – Juillet 2024
©OMÉDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES^{1,3} Voies métaboliques principales : CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Dichlorure de Radium-223	⚠ risque de décès et de fracture
Association déconseillée	Inducteurs du CYP3A4 Carbamazépine, miltépristat, phénytoïne, rifampicine...	↘ Concentration (C*) plasmatique de l'acétate d'abiratérone (inefficacité) → Surveillance si association inévitable
	Spirolactone	⚠ taux d'antigènes prostatiques spécifiques (PSA)
Précaution d'emploi	Substrats du CYP2D6 et du CYP2C8 Codéine, fécamine, halopéridol, métoprolol, oxycodone, propranolol...	Risque d'↑ C* plasmatique des substrats (toxicité). Envisager une diminution de dose des médicaments à marge thérapeutique étroite.
	Médicaments allongeant l'intervalle QT Antihistaminiques H1, chloroquine, médicaments hypokaliémisants, méthadone, neuroleptiques, quinidine...	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
A prendre en compte	Antiacides gastriques, résines chélatrices (colestyramine, sevelamer...), topiques gastro-intestinaux	↘ Absorption intestinale de l'acétate d'abiratérone (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ à évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication. D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMÉDIT ou votre EBPV en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI)^{1,4}

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée (rash)	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± corticoïde ± produit émollient ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (éruption cutanée couvrant 10 - 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± antibiotique selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (augmentation de 4 à 6 selles/jour par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre).
Affections hépatobiliaires	
Augmentation des transaminases	Surveillance biologique adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (ALAT et/ou ASAT > 3.0 - 5.0 x LSN). Interruption du traitement si taux de ALAT et ASAT > 5 fois la normale.
Affections vasculaires	
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant ≥ 24h).
Infections et infestations	
Infection du tractus urinaire	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.
Troubles généraux	
Œdèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (écart maximal > 10 à 30 % en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique ; comblement des pils cutanés ; modification franche du contour anatomique habituel ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).

D'autres EI peuvent survenir : Angine de poitrine, dyspnée, fibrillation auriculaire, fractures, hématurie, hypertélglycémie, insuffisance cardiaque, sépsis, tordicolle... (liste non exhaustive, voir RCP)
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.
Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 22/07/2024) : 1 - RCP ; 2 - BSP-ANSM ; 3 - [Thésaurus-IM de FANOM-DR/2023](http://Thésaurus-IM-de-FANOM-DR/2023) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omedit.fr/chemocancer.fr

Fiche Professionnels de santé – Acétate d'abiratérone – V3 – Juillet 2024 ©OMÉDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire 2/2

Illustration n° 51 : Fiche sur l'acétate d'abiratérone réalisée par l'OMÉDIT – Fiche à destination des professionnels de santé [242].

La plupart des spécialités disposent d'une fiche à destination des professionnels de santé ou des patients, ces dernières sont traduites en plusieurs langues étrangères pour que le pharmacien ait la possibilité de la remettre à tous les patients concernés.

DCI - Spécialité	Classe thérapeutique	Fiche professionnelle	Fiche Patient
APALUTAMIDE - ERLEADA®	Hormonothérapie	👁️	
BICALUTAMIDE - CASODEX®	Hormonothérapie	👁️	🇫🇷 🇬🇧 🇪🇸 🇮🇹
ENZALUTAMIDE - XTANDI®	Hormonothérapie	👁️	🇫🇷 🇬🇧 🇪🇸 🇮🇹

Illustration n° 52 : Exemple de fiches disponibles et traduites par la SFPO [240].

Ces fiches constituent une base de support solide, elles contiennent entre autres des informations sur le mécanisme d'action du médicament, la posologie, les modalités de prise, les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques du médicament, les voies

métaboliques impliquées, les effets potentiels des médicaments sur ces voies et les conduites à tenir associées. Le pharmacien croise ensuite ces informations avec celles du résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur [la base de données publique du médicament](#) et du [Thésaurus des interactions médicamenteuses](#) de l'ANSM. Effectivement, l'enjeu est de déterminer les interactions médicamenteuses cliniquement significatives, c'est-à-dire les interactions décrites dans la littérature et/ou susceptibles d'être grave. D'autres outils existent, il appartient au pharmacien de se les approprier et de rester critique sur leur interprétation, à titre d'exemples, il est possible de citer le tableau des voies métaboliques de l'HUG (voir [Annexe n° 5](#)) permet d'avoir une vue d'ensemble sur les voies métaboliques et effets de nombreuses molécules. [La base de données Thériaque.org](#), agréée par la HAS depuis 2009 (critères d'exigence de la certification des logiciels d'aide à la prescription), qui a pour objectif de fournir une information « indépendante, exhaustive et fiable » pour les professionnels de santé est régulièrement mise à jour. Le site [LIVERPOOL interaction checker](#) [243] (dernière mise à jour en 2022), permet d'associer un substrat à plusieurs médicaments pour effectuer une analyse pharmaceutique. En fonction des sources disponibles, un niveau de preuve est attribué à l'interaction (très bas, bas, modéré et élevé). Un résumé de l'interaction est disponible avec des propositions d'alternatives (voir exemple [Annexe n° 6](#)). Le site [DDI-manager](#) est intéressant puisqu'il dispose d'un module « *Prostate cancer* », lorsqu'une interaction est détectée, il en précise le mécanisme, l'effet attendu et surtout renvoie vers l'article scientifique qui la documente. Concernant la phytothérapie, on peut citer [HEDRINE](#), une base de données sur les interactions (validées ou théoriques) entre les plantes médicinales et des médicaments.

Le site [DDI-predictor](#) propose pour certains médicaments administrés par voie orale, une prédiction quantitative de l'interaction médicamenteuse avec d'éventuels inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques. Le paramètre utilisé pour évaluer les modifications pharmacocinétiques théoriques de l'association médicamenteuse entre un substrat et un interacteur (qui est inhibiteur ou inducteur) est donné par le rapport des aires sous le courbe (ASC). En pharmacocinétique, l'ASC représente l'évolution dans le temps de la concentration plasmatique d'une substance dans l'organisme. Ce rapport, appelé ASC-ratio ou R_{ASC} , est déterminé de la manière suivante :

$$R_{ASC} = \frac{\text{ASC du substrat administré avec l'inducteur/inhibiteur}}{\text{ASC du substrat administré SEUL}}$$

La signification et l'interprétation du R_{ASC} :

- $R_{ASC} = 1$: aucune modification de l'exposition du substrat.
- $R_{ASC} > 1$: cela représente une inhibition enzymatique, le métabolisme du médicament substrat est diminué par l'inhibiteur : augmentation de l'exposition du substrat*.
- $R_{ASC} < 1$: cela représente une induction enzymatique, le métabolisme du médicament substrat est augmenté par l'inducteur : diminution de l'exposition du substrat*.

**lorsque le substrat est une prodrogue avec métabolite actif, l'interprétation du R_{ASC} est inversée.*

Le pouvoir inducteur et/ou inhibiteur d'un médicament est classé faible, modéré ou puissant en fonction de la modification du R_{ASC} :

Médicaments inhibiteurs :

- si R_{ASC} se situe entre 1.25 et 2 : l'ASC du substrat est multipliée d'un facteur 1.25 à 2, l'inhibiteur est faible.
- si R_{ASC} se situe entre 2 et 5 : l'ASC du substrat est multipliée d'un facteur 2 à 5, l'inhibiteur est modéré.
- si R_{ASC} est \geq à 5 : l'ASC du substrat est multipliée d'un facteur $>$ à 5, l'inhibiteur est puissant.

Médicaments inducteurs :

- si R_{ASC} se situe entre 0.8 et 0.5 : l'ASC du substrat est divisée d'un facteur 1.25 à 2, l'inducteur est faible.
- si R_{ASC} se situe entre 0.5 et 0.2 : l'ASC du substrat est divisée d'un facteur 2 à 5, l'inducteur est modéré.
- si $R_{ASC} < 0.2$: l'ASC du substrat est divisée d'un facteur $>$ à 5, l'inducteur est puissant.

Toutes les molécules anticancéreuses par voie orale utilisées dans la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de la prostate ne sont pas répertoriées sur DDI-predictor, par exemple, le CYP3A4 est la voie métabolique majeure de l'acétate d'abiratérone mais DDI-predictor ne permet pas de prédire les interactions médicamenteuses de l'association à l'abiratérone d'autres molécules. Tous les cytochromes ne sont pas non plus représentés sur DDI-predictor. La plus-value de son utilisation repose pour l'instant sur la prédiction des effets potentiels des thérapies

anticancéreuses orales sur l'exposition d'autres médicaments. De plus, ce site n'est pas adapté pour des interactions médicamenteuses entre plus de 2 médicaments et ne considère que les interactions médiées par les cytochromes et non celles médiées par les transporteurs ou autres.

	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP1A2
DAROLUTAMIDE	0.39				
OLAPARIB	0.67				

Illustration n° 53 : Fraction métabolisée par les cytochromes - Le darolutamide et l'olaparib sont les seules thérapies anticancéreuses orales utilisées dans le traitement du cancer de la prostate répertoriées en tant que « substrat » sur DDI-predictor.

	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP1A2
ABIRATERONE 1000mg		-0.66			
APALUTAMIDE 240mg	12.64		0.86	5	
BICALUTAMIDE 150mg	-0.49				
DAROLUTAMIDE 1200mg	0.45				
ENZALUTAMIDE 160mg	6.75		1.29	1.89	

Illustration n° 54 : Pouvoir d'induction et/ou d'inhibition des thérapies anticancéreuses orales utilisées dans le traitement du cancer de la prostate répertoriées sur DDI-predictor.

3.3.3.2.Exemple de l'utilisation des outils

Les maladies cardiovasculaires sont très répandues au sein des patient traités par HTNG pour un cancer de la prostate, surtout après 65 ans. Par conséquent, les médicaments utilisés pour prévenir et/ou traiter ces pathologies cardiovasculaires tels que les anti-agrégants plaquettaires, les anti-hypertenseurs, les antiarythmiques, les médicaments de l'insuffisance cardiaque, les statines etc. seront fréquemment associés au traitement du cancer de la prostate. De ce fait, la gestion des interactions médicamenteuses que ces médicaments sont susceptibles de provoquer est fréquente en pratique courante. Prenons l'exemple d'un patient traité par enzalutamide (XTANDI®) à 160 mg/jour et par clopidogrel (PLAVIX®), l'un des anti-agrégants plaquettaires les plus largement prescrits.

Vérifications des RCP :

Ce médicament anti-agrégant plaquettaire, est une prodrogue, le RCP mentionne que le « *métabolite actif est formé principalement par le CYP2C19 avec des contributions de plusieurs*

autres enzymes CYP, notamment les CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A ». Le RCP et la fiche SFPO de l'enzalutamide (voir partie 3.4.2.5 Enzalutamide) nous renseigne sur le fait que l'enzalutamide est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et modéré du CYP2C19. Le RCP mentionne les antithrombotiques en tant que groupes de médicaments susceptibles de voir leur exposition modifiée par un ou des effets potentiels de l'enzalutamide. Le RCP de l'anti-agrégant ne cite pas l'enzalutamide mais averti sur le risque d'interaction avec des médicaments inducteurs du 2C9. Le Thésaurus des interactions médicamenteuses ne fait en revanche pas mention de ces interactions. Le prédicteur DDI-predictor quantifie l'interaction en faveur d'une augmentation importante de la concentration plasmatique en métabolites actifs à l'état d'équilibre, 4.32 fois supérieure à l'utilisation seule de l'anti-agrégant. Cette interaction est à risque de majorer la survenue d'effets indésirables liés à un surdosage de l'anti-agrégant, notamment du risque hémorragique.

AGE						
ADULT						
SUBSTRATE		Fraction metabolized by each CYP				
CLOPIDOGREL		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		0.31	0	0	0.65	0
WARNING! Prodrug! The AUC ratio is expressed in terms of the active metabolite						
INTERACTOR		Induction or inhibition potency with respect to each CYP				
ENZALUTAMIDE 160 MG/D		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		6.75	0	1.29	1.89	0
WARNING! The elimination half-life of this Interactor or its active metabolite is very long (several days). Hence, the predicted AUC ratio and the return to baseline may take several weeks to be reached. Consider a gradual dosing adaptation.						
AUC RATIO		AUC ^{EM*} /AUC ^{EM}	4.32	2.33	8.03	

Illustration n° 55 : Capture d'écran du ratio d'aires sous la courbe de DDI-predictor.

On sait par le RCP, les fiches SFPO et de l'OMÉDIT que la voie métabolique majeure de l'enzalutamide est celle du CYP2C8. En effectuant une recherche CTRL+F du mot « CYP2C8 » sur le RCP de l'anti-agrégant, il est mentionné que « l'utilisation concomitante d'un médicament substrat du CYP2C8 doit se faire avec prudence ». En effet, la partie « Interactions médicamenteuses » indique que par un mécanisme de glucuroconjugaison, le clopidogrel est transformé en un métabolite glucuronide inactif. Ce métabolite s'avère être un

puissant inhibiteur temps-dépendant du CYP2C8 [244], à risque d'entraîner une augmentation de l'exposition de l'enzalutamide pouvant majorer les effets indésirables.

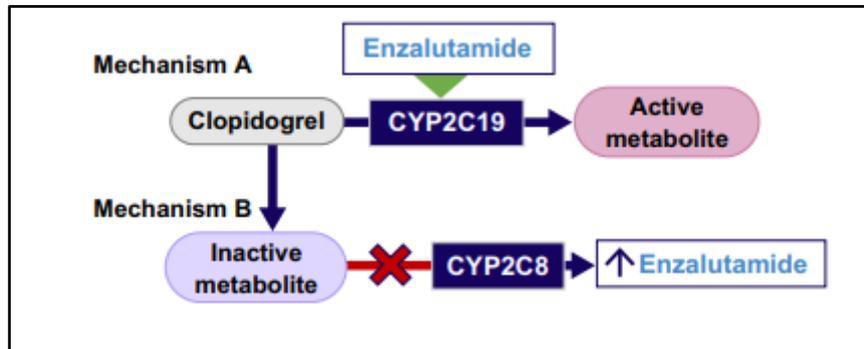


Illustration n° 56 : Mécanismes des interactions complexes entre l'enzalutamide et le clopidogrel [245].

Cependant, dans un *case report* sur cette interaction, la concentration totale en enzalutamide n'a pas été augmentée, et l'étude conclue qu'aucun ajustement de la dose d'enzalutamide n'est nécessaire dans la gestion de cette interaction [246]. La gestion de cette interaction peut reposer sur la simple surveillance des effets indésirables des 2 médicaments. En présence d'alternative d'anti-agrégants disponibles, il apparaît peu probable que la gestion optimale repose sur une diminution à 80mg/jour de l'enzalutamide. Un *switch* vers un anti-agrégant ne présentant pas de risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significative est possible : du fait de la forte métabolisation par le CYP3A4 du ticagrélor, on préférera se tourner vers le prasugrel (EFIENT®) ou l'acide acétylsalicylique (KARDEGIC®, RESITUNE®, ASPIRINE PROTECT®). Cette interaction est complexe puisque plusieurs voies métaboliques s'entrecroisent, elle montre qu'il est important de croiser les sources d'informations pour approfondir sur la nature de l'interaction et avertir le prescripteur des risques potentiels. Il est donc intéressant de posséder une approche prédictive de l'impact de l'interaction médicamenteuse. Il faut également sensibiliser le patient lors de la délivrance à la surveillance de la survenue de certains effets indésirables. Ces effets indésirables parfois sévères peuvent aboutir à une diminution de l'efficacité du traitement par exemple par l'interruption du traitement.

3.3.3.3. Les médecines alternatives complémentaires

A cause des effets indésirables des thérapies anticancéreuses, certains patients sont prêts à essayer différents produits pour les aider, il s'agit de médecines alternatives complémentaires à la médecine conventionnelle, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas basées sur le principe d'« *Evidence-Based Medicine* ». A l'officine cela concerne principalement la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore l'homéopathie. La problématique liée à leur utilisation provient souvent du fait que ces alternatives « naturelles » soient de ce fait considérées comme dénuées de danger. Elles ne doivent en aucun cas se substituer au traitement thérapeutique.

Toutes les médecines complémentaires ne sont pas inutiles, il reste probable que leur efficacité soit secondaire à l'effet placebo mais leur effet thérapeutique peut *in fine* s'avérer positif. Le pharmacien doit accompagner le patient dans sa démarche et doit contrôler toute prise de phytothérapie, d'huiles essentielles et de compléments alimentaires

Certaines interactions sont imprévisibles et non documentées, c'est pourquoi le principe de précaution s'applique quasi systématiquement.

La phytothérapie est à éviter, elle est déconseillée sous forme de gélules, extraits et teintures mères. L'utilisation est possible en tisanes en respectant un délai de 2h avec la prise du traitement. En revanche, le millepertuis (puissant inducteur CYP3A4) est contre-indiqué sous toutes ses formes. Il est possible de consulter la base de données HEDRINE pour prendre connaissance des interactions avec les plantes médicinales documentées et les évaluer au cas par cas. L'homéopathie en dilutions CH ou supérieures ou égales à 6 DH ne présente pas de risques d'interactions. Les compléments alimentaires sont déconseillés par manque de données, une alimentation équilibrée est préférable à leur utilisation, c'est un thème qui peut s'aborder au cours d'une séance d'éducation thérapeutique [247].

3.3.3.4. Gestion des effets indésirables

Le rôle du pharmacien dans la gestion des effets indésirables s'effectue à tous les instants de la prise en charge du patient, il faut informer le patient sur ce qu'il peut faire en termes d'autosurveillance (détections précoces des effets indésirables) et de prévention. De nombreuses ressources numériques sont à disposition des professionnels de santé, par exemple les OMÉDIT sont éditeurs de fiches patients que le pharmacien peut remettre lors de la délivrance du traitement.

Abiratérone IBIRON®, ZYTIGA® et génériques Fiche Patient
V3, juillet 2024

QU'EST-CE QUE L'ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE ?

- Un antihormonal utilisé dans le traitement de certains cancers de la prostate.
- Prescrit par votre médecin hospitalier spécialiste en oncologie ou cancérologie médicale ; renouvellement possible par votre médecin traitant. Prescription émanant d'un spécialiste hospitalier au moins 1 fois par an.
- Disponible en pharmacies de ville sur présentation de votre ordonnance

2 dosages :

- Comprimé à 500 mg : violet, ovale, mention « AA » gravée sur une face et « 500 » sur l'autre
- Comprimé à 1000 mg : pelliculé, blanc à blanc cassé, ovale, avec une barre de sécabilité
- Des génériques de forme, de dosage et de couleur différentes existent

- Conservez à température ne dépassant pas 25°C, hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne sortez pas les comprimés des blisters pour les mettre dans un pilulier.
- Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne jetez pas les conditionnements entamés, merci de les rapporter à votre pharmacien.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Quand ?h.....	= 1 prise par jour à heure fixe en dehors des repas (au moins une heure avant un repas ou au moins deux heures après un repas)
Comment ?		Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau, chaque jour au même moment de la journée. Ne pas mâcher, ni couper, ni écraser, ni dissoudre.

Vous pouvez vous aider du carnet de suivi* et d'un calendrier pour repérer les prises.
N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin.
** Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez vous à votre ordonnance la plus récente.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

- En cas d'oubli, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.
- En cas de vomissement, ne prenez pas de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION

Vérifiez avec votre médecin et votre pharmacien que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments, épices et plantes, dont millepertuis, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) et produits dérivés que vous utilisez sont compatibles avec votre traitement. Les molécules qu'ils contiennent, leur dose et leur fréquence de consommation peuvent interagir avec votre traitement et conditionner l'efficacité et la survenue d'effets secondaires.

- Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement.

La fertilité des hommes peut être affectée pendant le traitement par l'acétate d'abiratérone. Votre médecin peut vous informer sur la possibilité de conservation du sperme avant l'initiation du traitement.

Carnet de suivi disponible sur le site www.omedit-fiches-onco.fr

Fiche Patient – Acétate d'abiratérone – V3 – Juillet 2024
OMÉDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC L'ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE ?

Comme tous les médicaments, l'acétate d'abiratérone peut entraîner des effets indésirables mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

Effets indésirables	Prévention
Eruption cutanée	Utilisez un gel ou pain dermatologique sans savon. Évitez l'eau chaude. Séchez par tamponnement. Appliquez un agent hydratant (crème ou lait). Évitez les expositions au soleil, surtout entre 12h et 16h. Portez des vêtements protecteurs, même sous un parasol (réflexion des UVA). Utilisez une protection cutanée d'indice ≥ 50 , à appliquer 30 min avant exposition et à renouveler toutes les 2h.
Diarrhée	Surveillez votre poids. Buvez des boissons sucrées : eau, thé sucré, sodas. Évitez les eaux riches en magnésium (CONTREX®, HEPAR®), le café, les boissons glacées. Privilégiez une alimentation pauvre en fibres (féculents, carotte, banane) ; évitez les aliments pouvant stimuler le transit intestinal (laitages, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices). Lavez-vous les mains régulièrement. En cas de fièvre associée ou de symptômes persistants au-delà de 5 jours, consultez votre médecin.
Pression artérielle élevée	Maux de tête, vertiges, bourdonnements sont les 1ers signes d'alerte d'une hypertension artérielle. Mesurez votre tension (au repos et assis, le matin avant le petit-déjeuner et le soir avant le coucher ; mesure à 3 reprises à 2 min d'intervalle) ; notez les chiffres obtenus. Pratiquez une activité physique régulière et adaptée (30 min 3 fois par semaine). Limitez votre consommation en sel (maxi 5 g/jour) et en alcool. Ayez un régime alimentaire pauvre en graisses saturées (graisses d'origine animale) et riche en fibres.
Risque d'infection urinaire	Limitez les contacts avec les personnes ayant une infection. Lavez-vous régulièrement les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Contactez votre médecin en cas de température $> 38^\circ\text{C}$, toux, essoufflement/respiration douloureuse, douleur lors des mictions/urines odorantes, changement de la nature/fréquence des selles (diarrhée, constipation), ou en cas de rougeur, douleur ou suintement autour du cathéter central, de la sonde d'alimentation parentérale ou de la sonde urinaire.
Gonflement du visage et des membres	Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Évitez les vêtements serrés. En cas de gonflement des jambes, elevez les pieds en position assise. Portez des bas de contention en les mettant au moment du lever sur jambes reposées. Surveillez votre poids régulièrement. En cas de survenue d'un gonflement de ce type, consultez votre médecin.

Seuls certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.
Vous pouvez également poser une question auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou déclarer tout effet indésirable sur le site : signalement-medic-qui.fr

Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses
- Respectez les mesures de prévention

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Faiblesse musculaire, contractions musculaires
- Forts battements du cœur (palpitations), douleur thoracique
- Essoufflement
- Prise de poids inattendue
- Gonflement des pieds, des chevilles ou des jambes
- Jaunissement de la peau ou des yeux, des urines plus foncées ou des vomissements sévères
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant

Contacts utiles : _____

Remarques : _____

Fiche Patient – Acétate d'abiratérone – V3 – Juillet 2024
OMÉDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

Illustration n° 57 : Fiche sur l'acétate d'abiratérone réalisée par l'OMÉDIT – Fiche à destination des patients [248]

3.3.4. Conduite à tenir en pratique

1- Utiliser les outils numériques à bon escient : le LGO intègre une aide à la détection de certaines interactions médicamenteuses, néanmoins, l'absence fréquente de pertinence clinique de ces alertes entraîne auprès des pharmaciens d'officine un certain rejet de la fonctionnalité. Le LGO reste l'un des outils les plus utilisés par le pharmacien, connecté au dossier patient et au DMP, l'un de ses premiers rôles consiste à éviter les interactions médicamenteuses par la consultation de l'historique de délivrance des traitements. En effet, les interactions sont à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés y compris l'automédication (interroger le patient). L'équipe officinale a la possibilité de créer des "messages bloquants", il s'agit d'une alerte qui s'affiche à l'écran à la lecture de la carte vitale du patient et qui doit être validée manuellement pour continuer la délivrance. C'est une fonctionnalité pertinente de communication en interne pour avertir l'ensemble de l'équipe qu'un patient est traité par exemple par une thérapie anticancéreuse par voie orale. En consultant le DMP, le pharmacien a la possibilité d'avoir accès à certains paramètres biologiques, notamment la fonction rénale, qui est nécessaire pour déterminer si d'éventuels ajustements de posologie sont nécessaires.

2- Le pharmacien réalise l'analyse pharmaceutique à la recherche d'interactions médicamenteuses par la consultation de ressources documentaires, l'aide des outils précédemment évoqués et l'interrogatoire du patient (traitements, automédication...). A l'exception des dispositifs de coordination qui permettent d'anticiper la commande du traitement, les thérapies anticancéreuses ne sont pas stockées à l'officine. Le délai entre la présentation de l'ordonnance et la réception du traitement peut être mis à profit pour réaliser l'analyse pharmaceutique.

3- L'objectif est d'interpréter les interactions détectées et déterminer celles à risque d'être cliniquement significatives : évaluer le mécanisme de l'interaction (pharmacocinétique ou pharmacodynamique) et estimer la pertinence clinique de l'interaction (augmentation des effets indésirables, diminution de l'efficacité thérapeutique) en considérant la marge thérapeutique du médicament. Le plus souvent, la pertinence clinique de l'interaction n'est pas connue, la gestion de l'interaction doit faire intervenir la balance bénéfices/risques et est à adapter au cas par cas, selon les profils des patients. Certains cytochromes présentent par exemple, un polymorphisme important, c'est notamment le cas des CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19. Certains patients « métaboliseurs lents » ou « métaboliseurs rapides » auront des résultats d'interactions médicamenteuses avec des différences importantes.

En cas d'interactions pharmacocinétique sur les cytochromes CYP450, une intervention pharmaceutique est suggérée à partir d'un effet modéré (inducteur ou inhibiteur) c'est à dire un $R_{ASC} < 0.5$ ou > 2 . Lorsque le R_{ASC} se situe entre 0.5 et 2.0 aucune modification n'est nécessaire. Cette règle est à adapter en fonction de la marge thérapeutique du médicament victime. En cas d'interactions sur les transporteurs membranaires p-gp et/ou BCRP, un décalage de la prise entre les 2 médicaments interacteurs est le plus souvent suffisant. Les interactions sur les OATP sont moins fréquentes, elles concernent essentiellement la classe des statines ou les médicaments à la fois substrats OATP et transports d'efflux. L'alimentation peut fortement interférer avec le traitement, en cas d'interactions alimentaires, le médicament doit être pris à distance des repas c'est-à-dire au minimum 1h avant ou 2h après le repas. A l'instar de l'alimentation, il faut respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises en cas d'utilisation d'antiacides gastriques, de résines chélatrices ou de topiques gastro-intestinaux. Les inhibiteurs des pompes à protons, en modifiant le pH gastrique peuvent aussi interférer avec l'absorption des traitements, concernant le cancer de la prostate il n'existe pas d'interaction de ce type.

Les risques de torsades de pointe font partis des effets indésirables par interactions médicamenteuses fréquents, il est important d'identifier les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou capables d'induire des torsades de pointes (tels que les antiarythmiques de classe IA et III). En effet, la plupart des thérapies anticancéreuses orales utilisées dans le cancer de la prostate sont à risque de torsades de pointe par allongement de l'intervalle QT. L'utilisation de 2 médicaments torsadogènes est contre-indiquée, à l'exception de certaines molécules pour leur caractère incontournable (certains antiparasitaires, l'hydroxychloroquine, la méthadone et certains neuroleptiques). *A contrario*, d'autres molécules disposent de nombreuses alternatives et constituent de ce fait des contre-indications absolues : citalopram, escitalopram, dompéridone et hydroxyzine. Ces molécules précédemment citées sont hautement prescrites.

4- L'intervention pharmaceutique : si l'interaction nécessite une intervention, le pharmacien informe avec le prescripteur (appels téléphoniques, messagerie sécurisée...). Dans l'objectif que l'opinion pharmaceutique soit utile au médecin prescripteur, le pharmacien apporte une proposition quant à la conduite à tenir (*switch* vers une autre molécule ou un interacteur moins puissant, adaptation de la posologie, décalage de prise, simple surveillance clinique d'un effet indésirable, surveillance biologique d'un paramètre) ou une alternative thérapeutique si nécessaire. En cas de doutes, le pharmacien peut se tourner vers son CRPV ou contacter l'équipe hospitalière référente.

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est un cancer fréquent et très hétérogène, que le cancer soit localisé, localement avancé ou métastatique, c'est-à-dire en phase hormonosensible ou de résistance à la castration, il existe différentes stratégies thérapeutiques. Ces stratégies concernent la surveillance active, la prostatectomie, la radio-hormonothérapie, la thérapie de suppression androgénique et, aujourd'hui, l'intensification thérapeutique systémique par chimiothérapie et/ou HTNG, qui est systématiquement discutée pour les formes de cancer avancées.

C'est une pathologie qui représente une place importante à l'officine, pour l'ensemble des patients atteints d'un cancer de la prostate, les pharmaciens de ville et leurs équipes officinales sont des professionnels de santé de premier recours, très accessibles et qui disposent de compétences médicales. Ils représentent en ce sens des interlocuteurs privilégiés pour les patients, qui les sollicitent pour leur savoir-être, l'écoute attentive qu'ils représentent, et leur savoir-faire, au cours de la délivrance des ordonnances du traitement, des soins de supports et les conseils thérapeutiques associés.

Les traitements sont de moins en moins hospitalo-centrés du fait de l'augmentation des prises en charge ambulatoires et de l'essor des thérapies anticancéreuses par voie orale. La délivrance des traitements en ville est une nouvelle étape dans le parcours de soin du patient atteint d'un cancer de la prostate. Il s'agit d'un avantage non négligeable en termes d'organisation qui n'est cependant pas exempt d'inconvénients, c'est un véritable défi pour le système de santé : le patient « quitte » le milieu hospitalier, devient le premier acteur de sa santé, et se retrouve à devoir gérer en autonomie et à domicile son traitement, à appréhender et vivre avec un nouveau traitement au long cours, à gérer les modalités de prises, les oublis et les effets indésirables. Le risque est que l'adhésion thérapeutique du patient envers son traitement diminue, ce qui aurait des effets délétères sur l'efficacité thérapeutique.

De plus, le cancer de la prostate présente des caractéristiques qui augmentent ces risques : c'est en effet un cancer du sujet âgé à évolution lente, les patients sont fréquemment concernés par d'autres pathologies pour lesquelles ils sont polymédiqués. L'association des traitements chroniques à la thérapie anticancéreuse augmente le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables.

Avec les avancées scientifiques, de nouvelles solutions thérapeutiques sont proposées et les patients vivent plus longtemps, le pharmacien d'officine, quant à lui, a vu sa profession évoluée. Les professionnels de santé de ville sont des éléments clés de la restructuration de la coordination ville-hôpital nécessaire aujourd'hui pour permettre un accompagnement coordonné et sécurisé de la prise en charge des patients. C'est une restructuration qui passe par une sollicitation plus forte des professionnels de santé de premiers recours et de proximité, l'ensemble de l'équipe officinale doit connaître les grandes lignes du parcours de soins du patient et comprendre les avantages et inconvénients, dans l'objectif d'être sensibilisée à l'ensemble des risques encourus et améliorer l'accompagnement du patient.

Le pharmacien se voit confier des missions nécessitant une nouvelle organisation du fonctionnement de la pharmacie (bilan de médication partagé, accompagnement du patient sous thérapies orales anticancéreuses l'officine, vaccinations...), de plus il fait face à certaines difficultés : le manque de temps, de personnels, de formation, de rémunération, d'informations et de coordination avec le milieu hospitalier pour le suivi des patients font que, ces missions ne sont que trop peu mises en avant. Elles permettraient pourtant d'améliorer la santé, la qualité de vie des patients voire de diminuer le nombre d'hospitalisations évitables.

A l'instar de l'expérimentation ONCO'LINK, un renforcement de la coordination entre les acteurs de ville et l'équipe hospitalière permettrait au pharmacien d'officine d'affirmer davantage son rôle dans l'accompagnement des patients atteints d'un cancer de la prostate.

ANNEXES

Annexe n°1 : Définitions de termes utilisés dans la thèse.

Hazard ratio : mesure le risque qu'un événement se produise dans un groupe exposé par rapport à un groupe non exposé au cours d'une période donnée dans une étude de cohorte.

Incidence : représente le nombre de nouveaux cas d'une pathologie au sein d'une population ou d'une zone géographique, sur une période définie, souvent une année. L'incidence s'exprime en nombre de cas. Le taux d'incidence, s'exprime en nombre de cas pour 100 000 personnes-années (PA) et est obtenu en divisant le nombre de cas survenus dans l'année par la taille de la population à risque observée. Le taux d'incidence permet de comparer l'incidence entre différentes populations ou dans le temps.

Mortalité : nombre de décès dans une population survenant pendant une période donnée, souvent 1 an.

Sensibilité : c'est la probabilité que le résultat d'un examen diagnostique soit positif chez un individu malade, elle indique la proportion de cas positifs qui sont correctement détectés par le test parmi tous les individus réellement malades.

Spécificité : c'est la probabilité que le résultat d'un examen diagnostique soit négatif chez un individu non malade.

Survie : proportion de personnes atteintes d'une maladie, et vivantes X années après le diagnostic. La survie s'exprime en taux, généralement à 1, 3 et 5 ans après le diagnostic.

Survie globale médiane : mesure statistique qui représente, pour un groupe de patients, la période de temps pendant laquelle 50% des individus demeurent en vie à partir d'un point de référence, comme le début du traitement ou le diagnostic de la maladie.

Survie nette : la survie nette est la survie que l'on observerait si la seule cause de décès possible était le cancer la prostate.

Survie sans métastase : elle se définit comme le temps entre la randomisation et la survenue de métastases décelées radiologiquement, ou le décès du patient sans signes de progression radiologique survenu sous traitement de l'étude.

Taux d'incidence : il est calculé en divisant le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée à la taille de la population dont sont issus les cas.

Valeur prédictive positive : c'est la probabilité qu'une personne ayant un test diagnostique positif ait réellement cette maladie, elle indique la proportion de vrais positifs parmi tous les résultats positifs du test.

Annexe n°2 : Les critères RECIST

Les critères RECIST sont des critères morphologiques standardisés d'imagerie qui permettent de mesurer la tumeur et d'évaluer la réponse thérapeutique par comparaison dans le temps de leur(s) taille(s) (on compare la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale ou antérieure). Ce sont des critères de réponse au traitement [194] :

- Réponse complète (CR) : disparition de toutes les lésions.
- Réponse partielle (PR) : diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres observés
- Progression tumorale (PD) : augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres observés
- "Maladie stable" (SD) : somme des diamètres entre -30% et +20%, ni réponse ni progression

Annexe n°3 : Proposition de séquences du traitement du CPRCm – Recommandations de l’AFU 2022-2024 [69].

Traitement en phase hormonosensible	1 ^{ère} ligne CPRCm	2 ^{ème} ligne CPRCm	3 ^{ème} ligne CPRCm	≥ 4 ^{ème} ligne CPRCm
SAd	Maintien SAd			
Agents anti résorptifs indication et posologie ostéoporose/ostéopénie selon évaluation rhumatologique	Agents anti résorptifs : indication et posologie prévention des événements osseux chez patients ayant des métastases osseuses			
SAd seule	HTNG	docétaxel*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si sensibilité 1^{ère} HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel 2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable. 3. Envisager olaparib** 4. Envisager LuPSMA*** 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu’alors 2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement 3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu’alors 4. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu’alors
		olaparib**	docétaxel*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si sensibilité 1^{ère} HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel 2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable. 3. Envisager olaparib** 4. Envisager LuPSMA***
	docétaxel	HTNG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si sensibilité 1^{ère} HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel 2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable. 3. Envisager olaparib** 4. Envisager LuPSMA*** 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu’alors 2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement 3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu’alors 4. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu’alors
SAd + HTNG (apalutamide ou enzalutamide ou abiratérone - prednisone)	docétaxel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si sensibilité 1^{ère} HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel 2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable. 3. Envisager olaparib** 4. Envisager LuPSMA*** 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu’alors 2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement 3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu’alors 4. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu’alors 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu’alors 2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement 3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu’alors 4. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu’alors
	olaparib**	docétaxel*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si sensibilité 1^{ère} HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel 2. Si aucune des 2 conditions, HTNG proposable. 3. Envisager LuPSMA*** 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisager cabazitaxel si patient éligible et non réalisé jusqu’alors 2. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé antérieurement 3. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu’alors 4. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu’alors
SAd + docétaxel (6 cycles maximum)	HTNG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si sensibilité 1^{ère} HTNG < 12 mois et si patient éligible, envisager cabazitaxel 2. Envisager olaparib** 3. Envisager LuPSMA*** 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisager cabazitaxel chez patient éligible et non réalisé jusqu’alors 2. Envisager olaparib** si non réalisé jusqu’alors 3. Envisager LuPSMA*** si non réalisé jusqu’alors 4. Envisager HTNG si cabazitaxel réalisé en 2^{ème} ligne 	
SAd + docétaxel (6 cycles maximum) + HTNG (abiratérone - prednisone ou darolutamide)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisager cabazitaxel 2. Envisager olaparib** 3. Envisager LuPSMA*** 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Envisager cabazitaxel, si non réalisé jusqu’alors 2. Envisager olaparib**, si non réalisé jusqu’alors 3. Envisager LuPSMA***, si non réalisé jusqu’alors 4. Envisager HTNG 		

Annexe n°4 : Tableau des compétences des professionnels de santé – Textes du 08/08/2023[250].

Professionnels Publics concernés	Sages-femmes		Pharmaciens y compris exerçant en LBM et PUI				Infirmiers y compris exerçant en LBM et PU			
	Tout public		Moins de 11 ans		11 ans et plus		Moins de 11 ans		11 ans et plus	
Compétences	Prescription	Administration	Prescription	Administration	Prescription	Administration	Prescription	Administration	Prescription	Administration
<i>Maladie ou agent infectieux concerné</i>										
Coqueluche	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI ^a	OUI	OUI
Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI ^a	OUI	OUI
<i>Fièvre jaune (uniquement dans les centres agréés) *</i>	OUI ^b	OUI ^c	NON	NON	OUI ^b	OUI ^c	NON	OUI ^a	OUI ^b	OUI ^c
Grippe saisonnière	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI
Infection invasive à haemophilus influenza B	OUI	OUI	NON	NON	SANS OBJET		NON	OUI ^a	SANS OBJET	
Hépatite A	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI ^a	OUI	OUI
Hépatite B	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI ^a	OUI	OUI
infections invasives à méningocoques	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI ^a	OUI	OUI
infections à papillomavirus humain (HPV)	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI ^a	OUI	OUI
Infection invasive à pneumocoques	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI ^a	OUI	OUI
Rage en préexposition	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	NON	OUI ^a	OUI	OUI
Rotavirus	OUI ^b	OUI ^c	NON	NON	SANS OBJET		NON	OUI ^a	SANS OBJET	
Rougeole oreillons et rubéole (ROR)	OUI ^b	OUI ^c	NON	NON	OUI ^b	OUI ^c	NON	OUI ^a	OUI ^b	OUI ^c
Tuberculose (BCG)(en structures collectives ¹)	OUI ^b	OUI ^c	NON	NON	OUI ^b	OUI ^c	NON	OUI ^a	OUI ^b	OUI ^c
Varicelle	OUI ^b	OUI ^c	NON	NON	OUI ^b	OUI ^c	NON	OUI ^a	OUI ^b	OUI ^c
Zona	OUI ^b	OUI ^c	SANS OBJET		OUI ^b	OUI ^c	SANS OBJET		OUI ^b	OUI ^c

a/ sur prescription de l'acte d'injection par un médecin ; b/ à l'exception des personnes immunodéprimées ; c/ en lien avec le médecin prescripteur chez les immunodéprimés.

* Pour les personnes résidant en Guyane

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide fusidique										erlotinib											natéglinide									
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole											nelfinavir									
atazanavir										éthinylestrodiol											nifédipine									
boceprevir										étravirine											nilotinib									
bupropion										everolimus											nitrendipine									
cannabidiol										felbamate											norfloxacine									
célécoxib										flécaïnide											oméprazole									
chardon marie (silibinine)										fluconazole											oxcarbazépine									
chloroquine										fluoxétine											paritaprevir									
chlorpromazine										fluvastatine											paroxétine									
ciclosporine										fluvoxamine											posaconazole									
cimétidine										géfítinib											prasugrel									
ciprofloxacine										gemfibrozil											prométhazine									
citalopram										gestodène											propafénone									
clarithromycine										grapefruit, orange de Séville											quetiapine									
clobazam										grazoprévir											quinidine									
clomipramine										halopéridol											réglisse									
clopidogrel										imatinib											rilpivirine									
cobisistat										indinavir											rispéridone									
curcuma										irbésartan											ritonavir									
daclatasvir										isoniazide											roxithromycine									
darunavir										itraconazole											saquinavir									
dasabuvir										kétoconazole											sertraline									
dasatinib										lansoprazole											simeprevir									
délavirdine										ledipasvir											sorafénib									
désogestrel										lévomépromazine											sulfaméthoxazole									
diltiazem										lopinavir											terbinafine									
diphéhydramine										losartan											tipranavir (avec ritonavir)									
dipyridamole										luméfántrine											topiramate									
disulfirame										méthadone											triméthoprim									
doxycycline										métoclopramide											velpatasvir									
dronédarone										métronidazole											venlafaxine									
duloxétine										miconazole											vérapamil									
ecstasy										moclobémide											voriconazole									
efavirenz										modafinil																				

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										isoniazide											phénobarbital									
carbamazépine										lansoprazole											phénytoïne									
cyclophosphamide										légumes (chou, brocoli)											primidone									
dexaméthasone										méprobamate											rifabutine									
efavirenz										métamizole											rifampicine									
elvitégravir										millepertuis											ritonavir									
éthanol										modafinil											tabac (goudrons)									
étravirine										névrapine											vinblastine									
felbamate										oméprazole																				
ifosfamide										oxcarbazépine																				

Annexe n°6 : Exemple d'interaction médicamenteuse détectée, résumé de l'interaction et d'alternatives proposées par LIVERPOOL interaction checker [243]

Drugs	Co-medications	Drug Interactions
ENZALUTAMIDE <input type="text" value="X"/>	APIXABAN <input type="text" value="X"/>	i Drug interactions between oncologytics
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Indication <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	Reset Checker
<input checked="" type="checkbox"/> Enzalutamide <input type="text" value="i"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Apixaban <input type="text" value="i"/>	Switch to table view Results Key
<input checked="" type="checkbox"/> Enzalutamide <input type="text" value="i"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Apixaban <input type="text" value="i"/>	Do Not Coadminister
		Enzalutamide
		Apixaban
		Look for alternatives →
		More Info <input type="text" value="v"/>

Do Not Coadminister

Enzalutamide

Apixaban

Quality of Evidence: Very Low

Summary:

Coadministration has not been studied and should be avoided. Apixaban is metabolised by CYP3A4 and to a lesser extent by CYPs 1A2, 2C8, 2C9 and 2C19. Enzalutamide is a weak inhibitor of CYP2C8 but no clinically significant effect is expected. However, enzalutamide is a strong inducer of CYP3A4, a moderate inducer of CYP2C9 and CYP2C19 and a weak inducer of CYP1A2. Concentrations of apixaban may significantly decrease due to induction of CYPs 3A4, 2C9 and 2C19 by enzalutamide. Therefore, coadministration should be avoided. If coadministration is clinically necessary, close monitoring of anti-Xa levels is recommended.

Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic	Enzalutamide
Acenocoumarol	●
Apixaban	●
Clopidogrel	●
Dabigatran	■
Dalteparin	◆
Dipyridamole	▲
Edoxaban	■
Eltrombopag	▲
Enoxaparin	◆
Fondaparinux	◆
Heparin	◆
Nadroparin	◆
Phenprocoumon	●
Prasugrel	●
Rivaroxaban	●
Streptokinase	◆
Ticagrelor	●
Tinzaparin	◆
Warfarin	●

BIBLIOGRAPHIE

- [1] T. Seisen, M. Rouprêt, A. Faix, et S. Droupy, « La prostate : une glande au carrefour urogénital », *Progrès en Urologie*, vol. 22, p. S2-S6, juin 2012, doi: 10.1016/S1166-7087(12)70028-3.
- [2] M. Roumigué, « Caractérisation structurale et fonctionnelle du tissu adipeux périprostatique: implication dans le cancer de la prostate ».
- [3] P. Colls et J. Buxeraud, « La prostate, rôles et dysfonctionnements », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 59, n° 592, p. 18-19, janv. 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2019.11.011.
- [4] J. E. McNeal, « Regional Morphology and Pathology of The Prostate », *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 49, n° 3, p. 347-357, mars 1968, doi: 10.1093/ajcp/49.3.347.
- [5] « Urofrance | Hypertrophie bénigne de la prostate - Urofrance ». Consulté le: 2 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/patient/pathologies-urologiques/hypertrophie-benigne-de-la-prostate/>
- [6] N. Makni, « Méthodes d'identification, d'aide au diagnostic et de planification utilisant de l'imagerie multi-modalité pour les thérapies focales du cancer de la prostate. ».
- [7] R. Boissier, « L'antigène spécifique de la prostate ou PSA », *Progrès en Urologie*, vol. 21, n° 11, p. 798-800, nov. 2011, doi: 10.1016/j.purol.2011.09.004.
- [8] « La prostate : Généralités », Prostate. Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.prostate.fr/prostate/generalites/>
- [9] « Urofrance | Les vésicules séminales ont-elles un rôle de stockage des spermatozoïdes - Urofrance ». Consulté le: 4 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/fichebasecongres/les-vesicules-seminales-ont-elles-un-role-de-stockage-des-spermatozoides/>
- [10] J. Tostain, D. Rossi, et P. M. Martin, « Physiologie des androgènes chez l'homme adulte ».
- [11] T. Murez, V. Basset, F. Audenet, T. Leuret, et J. Branchereau, « Régulation hormonale qualitative et quantitative dans le cancer de la prostate résistant à la castration », *Progrès en Urologie*, vol. 23, p. S1-S8, oct. 2013, doi: 10.1016/S1166-7087(13)70040-X.
- [12] A. J. Detlefsen, C. A. Mesaros, L. Duan, et T. M. Penning, « AKR1C3 Converts Castrate and Post-Abiraterone DHEA-S into Testosterone to Stimulate Growth of Prostate Cancer Cells via 5-Androstene-3 β ,17 β -Diol », *Cancer Res Commun*, vol. 3, n° 9, p. 1888-1898, sept. 2023, doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0235.
- [13] O. Ayaz et S. E. Howlett, « Testosterone modulates cardiac contraction and calcium homeostasis: cellular and molecular mechanisms », *Biol Sex Differ*, vol. 6, p. 9, avr. 2015, doi: 10.1186/s13293-015-0027-9.
- [14] H. Tzoupis, A. Nteli, M.-E. Androutsou, et T. Tselios, « Gonadotropin-Releasing Hormone and GnRH Receptor: Structure, Function and Drug Development », *Curr Med Chem*, vol. 27, n° 36, p. 6136-6158, 2020, doi: 10.2174/0929867326666190712165444.
- [15] T. Q. Nhuan, « À propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique », *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 18, n° 1, p. 35-40, févr. 2003, doi: 10.1016/S0923-2532(02)00008-X.
- [16] E. Schreyer *et al.*, « [Androgen receptor variants in prostate cancer] », *Med Sci (Paris)*, vol. 33, n° 8-9, p. 758-764, 2017, doi: 10.1051/medsci/20173308021.
- [17] T. I. A. for R. on Cancer (IARC), « Global Cancer Observatory ». Consulté le: 2 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>

- [18] F. Bray *et al.*, « Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries », *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 74, n° 3, p. 229-263, 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [19] Y. A. Nyame et J. L. Gore, « What Goes Up Must Come Down: Identifying Truth from Global Prostate Cancer Epidemiology », *European Urology*, vol. 77, n° 1, p. 53-54, janv. 2020, doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.018.
- [20] J. McHugh *et al.*, « Prostate cancer risk in men of differing genetic ancestry and approaches to disease screening and management in these groups », *Br J Cancer*, vol. 126, n° 10, p. 1366-1373, juin 2022, doi: 10.1038/s41416-021-01669-3.
- [21] « Panorama des cancers en France - édition 2023 - INSTITUT NATIONAL DU CANCER ». Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
- [22] Gautier Defossez *et al.*, « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/content/download/266013/3752411/file/Estimations_incidence_mortalite_cancer_France_1990_2018_tumeurs_solides_mel_20190702.pdf
- [23] « Espérance de vie à divers âges | Insee ». Consulté le: 2 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2416631#tableau-figure1>
- [24] T. R. Rebbeck *et al.*, « Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent », *Prostate Cancer*, vol. 2013, p. 560857, 2013, doi: 10.1155/2013/560857.
- [25] A. L. Jones et F. Chinegwundoh, « Update on prostate cancer in black men within the UK », *Ecancermedicalscience*, vol. 8, p. 455, 2014, doi: 10.3332/ecancer.2014.455.
- [26] B. A. Mahal *et al.*, « Racial Differences in Genomic Profiling of Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 383, n° 11, p. 1083-1085, sept. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2000069.
- [27] C. Karakas, C. Wang, F. Deng, H. Huang, D. Wang, et P. Lee, « Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity », *Am J Clin Exp Urol*, vol. 5, n° 3, p. 34-48, nov. 2017.
- [28] S. S. Nair, D. Chakravarty, Z. S. Dovey, X. Zhang, et A. K. Tewari, « Why do African–American men face higher risks for lethal prostate cancer? », *Current Opinion in Urology*, vol. 32, n° 1, p. 96, janv. 2022, doi: 10.1097/MOU.0000000000000951.
- [29] K. Yamoah *et al.*, « Prostate tumors of native men from West Africa show biologically distinct pathways – A comparative Genomic Study », *Prostate*, vol. 81, n° 16, p. 1402-1410, déc. 2021, doi: 10.1002/pros.24238.
- [30] L. Legoff *et al.*, « Developmental exposure to chlordecone induces transgenerational effects in somatic prostate tissue which are associated with epigenetic histone trimethylation changes », *Environment International*, vol. 152, p. 106472, juill. 2021, doi: 10.1016/j.envint.2021.106472.
- [31] L. Brureau, E. Emeville, C. Helissey, J. P. Thome, L. Multigner, et P. Blanchet, « Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies) », *Int J Cancer*, vol. 146, n° 3, p. 657-663, févr. 2020, doi: 10.1002/ijc.32287.
- [32] L. E. Johns et R. S. Houlston, « A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk », *BJU Int*, vol. 91, n° 9, p. 789-794, juin 2003, doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04232.x.

- [33] M. Kiciński, J. Vangronsveld, et T. S. Nawrot, « An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis », *PLoS One*, vol. 6, n° 10, p. e27130, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0027130.
- [34] O. Bratt, L. Drevin, O. Akre, H. Garmo, et P. Stattin, « Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study », *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 108, n° 10, p. djw110, oct. 2016, doi: 10.1093/jnci/djw110.
- [35] Z.-J. Ren *et al.*, « First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis », *BMC Cancer*, vol. 19, p. 871, sept. 2019, doi: 10.1186/s12885-019-6055-9.
- [36] « Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk | New England Journal of Medicine ». Consulté le: 5 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110000>
- [37] M. Oh *et al.*, « The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis », *The Prostate*, vol. 79, n° 8, p. 880-895, 2019, doi: 10.1002/pros.23795.
- [38] « Association of Genomic Domains in BRCA1 and BRCA2 with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness | Cancer Research | American Association for Cancer Research ». Consulté le: 4 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/80/3/624/646291/Association-of-Genomic-Domains-in-BRCA1-and-BRCA2>
- [39] G. Ploussard *et al.*, « French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease », *Prog Urol*, vol. 32, n° 15, p. 1275-1372, nov. 2022, doi: 10.1016/j.purol.2022.07.148.
- [40] « EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG : Guidelines on prostate cancer 2023 ». Consulté le: 11 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf
- [41] J. Hugosson *et al.*, « “A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer” », *Eur Urol*, vol. 76, n° 1, p. 43-51, juill. 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.009.
- [42] E. Kovac *et al.*, « Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level With Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years », *JAMA Netw Open*, vol. 3, n° 1, p. e1919284, janv. 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19284.
- [43] D. Ilic *et al.*, « Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 362, p. k3519, sept. 2018, doi: 10.1136/bmj.k3519.
- [44] E. Heijnsdijk *et al.*, « Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening », *N Engl J Med*, vol. 367, n° 7, p. 595-605, août 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1201637.
- [45] L. Naji *et al.*, « Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Ann Fam Med*, vol. 16, n° 2, p. 149-154, mars 2018, doi: 10.1370/afm.2205.
- [46] O. T. Okotie, K. A. Roehl, M. Han, S. Loeb, S. N. Gashti, et W. J. Catalona, « Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only », *Urology*, vol. 70, n° 6, p. 1117-1120, déc. 2007, doi: 10.1016/j.urology.2007.07.019.
- [47] C. Gosselaar, M. J. Roobol, S. Roemeling, et F. H. Schröder, « The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study

- of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam », *European Urology*, vol. 54, n° 3, p. 581-588, sept. 2008, doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.104.
- [48] F. H. Schröder *et al.*, « Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up », *Lancet*, vol. 384, n° 9959, p. 2027-2035, déc. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
- [49] W. J. Catalona *et al.*, « Measurement of Prostate-Specific Antigen in Serum as a Screening Test for Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 324, n° 17, p. 1156-1161, avr. 1991, doi: 10.1056/NEJM199104253241702.
- [50] « Prospective clinical study of a prostate cancer (PCa) rule-out blood test for PSA gray zone patients using a sensitive circulating tumor cell assay. | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 6 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.143
- [51] H. Grönberg *et al.*, « Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study », *Lancet Oncol*, vol. 16, n° 16, p. 1667-1676, déc. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00361-7.
- [52] T. Nordström, J. Adolfsson, H. Grönberg, et M. Eklund, « Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions », *J Natl Cancer Inst*, vol. 108, n° 12, p. djw165, déc. 2016, doi: 10.1093/jnci/djw165.
- [53] « Diagnosis of prostate cancer in primary care: navigating updated clinical guidance - PMC ». Consulté le: 6 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9888566/#b6>
- [54] I. M. Thompson *et al.*, « Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter », *New England Journal of Medicine*, vol. 350, n° 22, p. 2239-2246, mai 2004, doi: 10.1056/NEJMoa031918.
- [55] T. Nordström, O. Akre, M. Aly, H. Grönberg, et M. Eklund, « Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer », *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 21, n° 1, p. 57-63, avr. 2018, doi: 10.1038/s41391-017-0024-7.
- [56] M. Maggi *et al.*, « Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis », *European Urology Focus*, vol. 6, n° 3, p. 463-478, mai 2020, doi: 10.1016/j.euf.2019.06.014.
- [57] I. Yusim, M. Krenawi, E. Mazor, V. Novack, et N. J. Mabweesh, « The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer », *Sci Rep*, vol. 10, p. 20015, nov. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-76786-9.
- [58] U. G. Falagarío *et al.*, « Combined Use of Prostate-specific Antigen Density and Magnetic Resonance Imaging for Prostate Biopsy Decision Planning: A Retrospective Multi-institutional Study Using the Prostate Magnetic Resonance Imaging Outcome Database (PROMOD) », *European Urology Oncology*, vol. 4, n° 6, p. 971-979, déc. 2021, doi: 10.1016/j.euo.2020.08.014.
- [59] V. Salmon, F. Lefevre, et V. Laurent, « IRM multiparamétrique de la prostate en pratique : apports du PI-RADS version 2.1 », *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, vol. 5, n° 5, p. 279-291, oct. 2022, doi: 10.1016/j.jidi.2022.05.005.
- [60] A. Duran, « Intelligence artificielle pour la caractérisation du cancer de la prostate par agressivité en IRM multiparamétrique ».
- [61] J. D. Le *et al.*, « Multifocality and Prostate Cancer Detection by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Whole-mount Histopathology », *European Urology*, vol. 67, n° 3, p. 569-576, mars 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.079.

- [62] J. I. Epstein *et al.*, « The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System », *Am J Surg Pathol*, vol. 40, n° 2, p. 244-252, févr. 2016, doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
- [63] « Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée - Urofrance ». Consulté le: 3 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-cancer-de-la-prostate-diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-maladie-localise/>
- [64] R. Montironi *et al.*, « Original Gleason system versus 2005 ISUP modified Gleason system: the importance of indicating which system is used in the patient's pathology and clinical reports », *Eur Urol*, vol. 58, n° 3, p. 369-373, sept. 2010, doi: 10.1016/j.eururo.2010.04.028.
- [65] G. T. Mellinger, « Prognosis of prostatic carcinoma », *Recent Results Cancer Res*, n° 60, p. 61-72, 1977, doi: 10.1007/978-3-642-81095-4_6.
- [66] S. W. Fine et J. I. Epstein, « A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score », *J Urol*, vol. 179, n° 4, p. 1335-1338; discussion 1338-1339, avr. 2008, doi: 10.1016/j.juro.2007.11.057.
- [67] B. Helpap et L. Egevad, « The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens », *Virchows Arch*, vol. 449, n° 6, p. 622-627, déc. 2006, doi: 10.1007/s00428-006-0310-6.
- [68] T. Y. Chan, A. W. Partin, P. C. Walsh, et J. I. Epstein, « Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy », *Urology*, vol. 56, n° 5, p. 823-827, nov. 2000, doi: 10.1016/s0090-4295(00)00753-6.
- [69] G. Ploussard *et al.*, « French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance », *Progrès en Urologie*, vol. 32, n° 15, p. 1373-1419, nov. 2022, doi: 10.1016/j.purol.2022.07.147.
- [70] M. K. Buyyounouski *et al.*, « Prostate Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual », *CA Cancer J Clin*, vol. 67, n° 3, p. 245-253, mai 2017, doi: 10.3322/caac.21391.
- [71] G. Ploussard *et al.*, « French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease », *Progrès en Urologie*, vol. 32, n° 15, p. 1275-1372, nov. 2022, doi: 10.1016/j.purol.2022.07.148.
- [72] « Prostate Cancer Stages | Staging of Prostate Cancer ». Consulté le: 5 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
- [73] « Favorable vs Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Review of the New Classification System and Its Impact on Treatment Recommendations », Cancer Network. Consulté le: 26 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/favorable-vs-unfavorable-intermediate-risk-prostate-cancer-review-new-classification-system-and-its>
- [74] J.-P. Le Paih *et al.*, « Surveillance active du cancer de prostate : facteurs prédictifs d'échecs après 5 ans de suivi », *Progrès en Urologie*, vol. 30, n° 8, p. 463-471, juin 2020, doi: 10.1016/j.purol.2020.04.013.
- [75] S. Loeb, Y. Folkvaljon, D. V. Makarov, O. Bratt, A. Bill-Axelson, et P. Stattin, « Five-year Nationwide Follow-up Study of Active Surveillance for Prostate Cancer », *European Urology*, vol. 67, n° 2, p. 233-238, févr. 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.010.

- [76] J. J. Tosoian *et al.*, « Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer », *J Clin Oncol*, vol. 33, n° 30, p. 3379-3385, oct. 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
- [77] M. N. Simmons, A. J. Stephenson, et E. A. Klein, « Natural History of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy: Risk Assessment for Secondary Therapy », *European Urology*, vol. 51, n° 5, p. 1175-1184, mai 2007, doi: 10.1016/j.eururo.2007.01.015.
- [78] « Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer - HAS 2015 ». Consulté le: 28 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/tc_rcmi_col_uterus_vd_2015-03-09_10-26-33_857.pdf
- [79] A. Nabid *et al.*, « Androgen deprivation therapy and radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial », *European Journal of Cancer*, vol. 143, p. 64-74, janv. 2021, doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.023.
- [80] A. Nabid *et al.*, « Optimizing Treatment in Intermediate-Risk Prostate Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Phase 3 Trial », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 111, n° 3, p. 732-740, nov. 2021, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.013.
- [81] D. Dearnaley *et al.*, « Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial », *Lancet Oncol*, vol. 17, n° 8, p. 1047-1060, août 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
- [82] M. Bolla *et al.*, « External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study », *The Lancet Oncology*, vol. 11, n° 11, p. 1066-1073, nov. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0.
- [83] G. Ploussard *et al.*, « Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature », *European Urology Oncology*, vol. 4, n° 2, p. 150-169, avr. 2021, doi: 10.1016/j.euo.2021.01.001.
- [84] J.-M. Cosset *et al.*, « Selecting Patients for Exclusive Permanent Implant Prostate Brachytherapy: The Experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital Group on 809 Patients », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 71, n° 4, p. 1042-1048, juill. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.056.
- [85] B. W. Goy, R. Burchette, M. S. Soper, T. Chang, et H. A. Cosmatos, « Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer », *Urology*, vol. 136, p. 180-189, févr. 2020, doi: 10.1016/j.urology.2019.09.040.
- [86] W. J. Morris *et al.*, « Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 98, n° 2, p. 275-285, juin 2017, doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.026.
- [87] S. Rodda *et al.*, « ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 98, n° 2, p. 286-295, juin 2017, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.008.

- [88] M. T. King *et al.*, « A comparative analysis of overall survival between high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy boosts for unfavorable-risk prostate cancer », *Brachytherapy*, vol. 18, n° 2, p. 186-191, mars 2019, doi: 10.1016/j.brachy.2018.12.007.
- [89] J. Le Guévelou *et al.*, « Les grands principes des traitements du cancer de prostate localisé », *Médecine Nucléaire*, vol. 47, n° 6, p. 291-299, nov. 2023, doi: 10.1016/j.mednuc.2023.09.004.
- [90] A. Nabid *et al.*, « Optimizing Treatment in Intermediate-Risk Prostate Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Phase 3 Trial », *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 111, n° 3, p. 732-740, nov. 2021, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.013.
- [91] « Urofrance | CHIRURGIE DU CANCER DE LA PROSTATE : Castration chirurgicale et cancer de la prostate - Urofrance ». Consulté le: 10 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/chirurgie-du-cancer-de-la-prostate-castration-chirurgicale-et-cancer-de-la-prostate/>
- [92] M. G. Oefelein, A. Feng, M. J. Scolieri, D. Ricchiutti, et M. I. Resnick, « Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making », *Urology*, vol. 56, n° 6, p. 1021-1024, déc. 2000, doi: 10.1016/s0090-4295(00)00793-7.
- [93] « Les prothèses testiculaires - Chirurgie ». Consulté le: 10 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-testicule/Chirurgie/Les-protheses-testiculaires>
- [94] « EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2023-06-13-141145 ». Consulté le: 11 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf
- [95] « Hormone Therapy in Prostate Cancer: LHRH Antagonists versus LHRH Analogues », *European Urology*, vol. 46, n° 3, p. 279-284, sept. 2004, doi: 10.1016/j.eururo.2004.05.006.
- [96] A. V. Schally et A. M. Comaru-Schally, « Mode of Action of LHRH Analogs », in *Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition*, BC Decker, 2003. Consulté le: 3 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12517/>
- [97] D. Rossi, J.-N. Cornu, et M. Rouprêt, « [LHRH agonists in prostate cancer] », *Prog Urol*, vol. 17, n° 2 Suppl 1, p. 287-290, avr. 2007.
- [98] C. Bastide, F. Bruyère, G. Karsenty, L. Guy, et F. Rozet, « Le traitement hormonal du cancer de la prostate », *Progrès en Urologie*, vol. 23, n° 15, p. 1246-1257, nov. 2013, doi: 10.1016/j.purol.2013.08.325.
- [99] L. Klotz *et al.*, « The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer », *BJU Int*, vol. 102, n° 11, p. 1531-1538, déc. 2008, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.
- [100] « CT-20090_ORGOVYX_PIC_INS_AvisDef_CT20090.pdf ». Consulté le: 7 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20090_ORGOVYX_PIC_INS_AvisDef_CT20090.pdf
- [101] N. D. Shore *et al.*, « Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 23, p. 2187-2196, juin 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2004325.
- [102] F. Saad et N. D. Shore, « Relugolix: a novel androgen deprivation therapy for management of patients with advanced prostate cancer », *Ther Adv Med Oncol*, vol. 13, p. 1758835921998586, mars 2021, doi: 10.1177/1758835921998586.

- [103] F.-R. Ferrand et M. Pavic, « Traitements ciblant la voie du récepteur aux androgènes dans le cancer de la prostate », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 35, n° 10, p. 670-675, oct. 2014, doi: 10.1016/j.revmed.2014.05.012.
- [104] M. Lesourd, M. Roumigué, et J.-B. Beauval, « Récidive biologique après prostatectomie totale dans le cancer de la prostate : quel bilan et quel traitement en 2019 ? », *Progrès en Urologie - FMC*, vol. 29, n° 1, p. F13-F17, mars 2019, doi: 10.1016/j.fpurol.2018.08.002.
- [105] C. Carrie *et al.*, « Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 17, n° 6, p. 747-756, juin 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)00111-X.
- [106] I. Henríquez *et al.*, « Current and Emerging Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) », *Biomedicines*, vol. 9, n° 9, p. 1247, sept. 2021, doi: 10.3390/biomedicines9091247.
- [107] Institut national du cancer (2023), *Panorama des cancers en France*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
- [108] C. Cattrini *et al.*, « Epidemiological Characteristics and Survival in Patients with De Novo Metastatic Prostate Cancer », *Cancers (Basel)*, vol. 12, n° 10, p. 2855, oct. 2020, doi: 10.3390/cancers12102855.
- [109] C.J. Sweeney *et al.*, « Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 373, n° 8, p. 737-746, août 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
- [110] E. Francini *et al.*, « Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) », *Prostate*, vol. 78, n° 12, p. 889-895, sept. 2018, doi: 10.1002/pros.23645.
- [111] K. Fizazi *et al.*, « Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 377, n° 4, p. 352-360, juill. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
- [112] S. Buelens *et al.*, « Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial », *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 36, n° 4, p. 158.e13-158.e20, avr. 2018, doi: 10.1016/j.urolonc.2017.12.009.
- [113] F. Kunath *et al.*, « Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2014, n° 6, p. CD009266, juin 2014, doi: 10.1002/14651858.CD009266.pub2.
- [114] N. D. James *et al.*, « Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019) », *Eur Urol*, vol. 67, n° 6, p. 1028-1038, juin 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.032.
- [115] C. E. Kyriakopoulos *et al.*, « Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial », *J Clin Oncol*, vol. 36, n° 11, p. 1080-1087, avr. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- [116] N. D. James *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)*, vol. 387, n° 10024, p. 1163, mars 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.

- [117] N. W. Clarke *et al.*, « Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial », *Ann Oncol*, vol. 30, n° 12, p. 1992-2003, déc. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz396.
- [118] G. Gravis *et al.*, « Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial », *European Urology*, vol. 70, n° 2, p. 256-262, août 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
- [119] G. Gravis *et al.*, « Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 14, n° 2, p. 149-158, févr. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- [120] G. Gravis *et al.*, « Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies », *Eur Urol*, vol. 73, n° 6, p. 847-855, juin 2018, doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.001.
- [121] C. Denis et B. Sautois, « Mise au point et stratégies thérapeutiques dans le cancer de la prostate avancé et métastatique », *Médecine Nucléaire*, vol. 47, n° 6, p. 300-308, nov. 2023, doi: 10.1016/j.mednuc.2023.09.003.
- [122] N. J. Sathianathen *et al.*, « Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2018, n° 10, p. CD012816, oct. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2.
- [123] C. L. Vale *et al.*, « Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials », *The Lancet Oncology*, vol. 24, n° 7, p. 783-797, juill. 2023, doi: 10.1016/S1470-2045(23)00230-9.
- [124] K. Fizazi *et al.*, « Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 20, n° 5, p. 686-700, mai 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
- [125] N. D. James *et al.*, « Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy », *New England Journal of Medicine*, vol. 377, n° 4, p. 338-351, juill. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1702900.
- [126] N. D. James *et al.*, « Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476) », *Int J Cancer*, vol. 151, n° 3, p. 422-434, août 2022, doi: 10.1002/ijc.34018.
- [127] K. N. Chi *et al.*, « Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 381, n° 1, p. 13-24, juill. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
- [128] K. N. Chi *et al.*, « Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study », *JCO*, vol. 39, n° 20, p. 2294-2303, juill. 2021, doi: 10.1200/JCO.20.03488.
- [129] N. Agarwal *et al.*, « Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study », *The Lancet Oncology*, vol. 20, n° 11, p. 1518-1530, nov. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.
- [130] A. J. Armstrong *et al.*, « ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-

- Sensitive Prostate Cancer », *J Clin Oncol*, vol. 37, n° 32, p. 2974-2986, nov. 2019, doi: 10.1200/JCO.19.00799.
- [131] A. A. Azad *et al.*, « Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk », *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 25, n° 2, p. 274-282, févr. 2022, doi: 10.1038/s41391-021-00436-y.
- [132] A. Azad *et al.*, « Efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in men with de novo (M1) metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) versus progression to mHSPC (M0): Post hoc analysis of the phase III ARCHES trial. », *JCO*, vol. 39, n° 6_suppl, p. 102-102, févr. 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.102.
- [133] A. J. Armstrong *et al.*, « Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer », *J Clin Oncol*, vol. 40, n° 15, p. 1616-1622, mai 2022, doi: 10.1200/JCO.22.00193.
- [134] I. D. Davis *et al.*, « Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 381, n° 2, p. 121-131, juill. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
- [135] C. J. Sweeney *et al.*, « Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial », *Lancet Oncol*, vol. 24, n° 4, p. 323-334, avr. 2023, doi: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3.
- [136] G. Ploussard, G. Roubaud, R. Mathieu, et M. Rouprêt, « Traitement du cancer de la prostate métastatique : état de l'art », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 208, n° 4, p. 516-520, avr. 2024, doi: 10.1016/j.banm.2023.11.018.
- [137] K. Fizazi *et al.*, « Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design », *The Lancet*, vol. 399, n° 10336, p. 1695-1707, avr. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
- [138] M. R. Smith *et al.*, « Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 386, n° 12, p. 1132-1142, mars 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2119115.
- [139] « ASCO GU 2022: Discussion on the ARASENS and PRESIDE Trials ». Consulté le: 28 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2022/asco-gu-2022-prostate-cancer/135577-asco-gu-2022-discussion-re-arasens-and-preside.html>
- [140] M. H. A. Hussain *et al.*, « Efficacy and safety of darolutamide (DARO) in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel (DOC) by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study. », *JCO*, vol. 41, n° 6_suppl, p. 15-15, févr. 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.15.
- [141] M. Hussain *et al.*, « Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial », *JCO*, vol. 41, n° 20, p. 3595-3607, juill. 2023, doi: 10.1200/JCO.23.00041.
- [142] C. C. Parker *et al.*, « Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial », *The Lancet*, vol. 392, n° 10162, p. 2353-2366, déc. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
- [143] M.-E. Taplin *et al.*, « Intense Androgen-Deprivation Therapy With Abiraterone Acetate Plus Leuprolide Acetate in Patients With Localized High-Risk Prostate Cancer: Results

- of a Randomized Phase II Neoadjuvant Study », *J Clin Oncol*, vol. 32, n° 33, p. 3705-3715, nov. 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.53.4578.
- [144] D. Tamae *et al.*, « The DHEA-sulfate depot following P450c17 inhibition supports the case for AKR1C3 inhibition in high risk localized and advanced castration resistant prostate cancer », *Chem Biol Interact*, vol. 234, p. 332-338, juin 2015, doi: 10.1016/j.cbi.2014.12.012.
- [145] C. Pan *et al.*, « Indomethacin to inhibit AKR1C3 intracrine androgen production and sensitizes prostate cancer (PCa) to enzalutamide. », *JCO*, vol. 35, n° 6_suppl, p. 161-161, févr. 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.161.
- [146] J. Edwards, N. S. Krishna, K. M. Grigor, et J. M. S. Bartlett, « Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer », *Br J Cancer*, vol. 89, n° 3, p. 552-556, août 2003, doi: 10.1038/sj.bjc.6601127.
- [147] C. Geng *et al.*, « Prostate cancer-associated mutations in speckle-type POZ protein (SPOP) regulate steroid receptor coactivator 3 protein turnover », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 110, n° 17, p. 6997-7002, avr. 2013, doi: 10.1073/pnas.1304502110.
- [148] M. R. Smith *et al.*, « Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n° 15, p. 1408-1418, avr. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1715546.
- [149] M. R. Smith *et al.*, « Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer », *European Urology*, vol. 79, n° 1, p. 150-158, janv. 2021, doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.
- [150] M. Hussain *et al.*, « Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n° 26, p. 2465-2474, juin 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800536.
- [151] C. N. Sternberg *et al.*, « Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 23, p. 2197-2206, juin 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2003892.
- [152] K. Fizazi *et al.*, « Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 380, n° 13, p. 1235-1246, mars 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
- [153] K. Fizazi *et al.*, « Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide », *N Engl J Med*, vol. 383, n° 11, p. 1040-1049, sept. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001342.
- [154] C. J. Ryan *et al.*, « Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study », *The Lancet Oncology*, vol. 16, n° 2, p. 152-160, févr. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
- [155] T. M. Beer *et al.*, « Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy », *New England Journal of Medicine*, vol. 371, n° 5, p. 424-433, juill. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
- [156] K. Fizazi *et al.*, « Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study », *The Lancet Oncology*, vol. 13, n° 10, p. 983-992, oct. 2012, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
- [157] H. I. Scher *et al.*, « Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy », *New England Journal of Medicine*, vol. 367, n° 13, p. 1187-1197, sept. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
- [158] D. Leongamornlert *et al.*, « Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease », *Br J Cancer*, vol. 110, n° 6, p. 1663-1672, mars 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.30.

- [159] « The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis - Oh - 2019 - The Prostate - Wiley Online Library ». Consulté le: 6 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.23795>
- [160] T. Nyberg *et al.*, « Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study », *Eur Urol*, vol. 77, n° 1, p. 24-35, janv. 2020, doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025.
- [161] E. N. Risdon, C. H. Chau, D. K. Price, O. Sartor, et W. D. Figg, « PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond BRCA », *Oncologist*, vol. 26, n° 1, p. e115-e129, janv. 2021, doi: 10.1634/theoncologist.2020-0697.
- [162] A. Bodmer, M. Castiglione, et L. Mercier-Vogel, « Inhibiteurs de la PARP : nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l’ovaire », *Rev Med Suisse*, vol. 296, n° 20, p. 1137-1140, mai 2011.
- [163] « ASCO GU 2023: Final Overall Survival in PROpel: Abiraterone and Olaparib Versus Abiraterone and Placebo as First-Line Therapy for mCRPC ». Consulté le: 6 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2023/asco-gu-2023-prostate-cancer/142448-asco-gu-2023-final-overall-survival-in-propel-abiraterone-and-olaparib-versus-abiraterone-and-placebo-as-first-line-therapy-for-mcrpc.html>
- [164] de Bono Johann *et al.*, « Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 22, p. 2091-2102, mai 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1911440.
- [165] Hussain Maha *et al.*, « Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 383, n° 24, p. 2345-2357, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2022485.
- [166] « ESMO Virtual Congress 2020: The Final Overall Survival Analysis of the PROfound Study: Olaparib vs Physician’s Choice of Enzalutamide or Abiraterone in Patients with mCRPC and Homologous Recombination Repair Gene Alteration ». Consulté le: 7 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2020/prostate-cancer/124588-esmo-virtual-congress-2020-final-overall-survival-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patients-with-mcrpc-and-homologous-recombination-repair-gene-alteration.html>
- [167] « LYNPARZA (olaparib) - Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 7 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3429736/fr/lynparza-olaparib-cancer-de-la-prostate-metastatique-resistant-a-la-castration-cprcm
- [168] W. R. Polkinghorn *et al.*, « Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers », *Cancer Discov*, vol. 3, n° 11, p. 1245-1253, nov. 2013, doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0172.
- [169] M. Asim *et al.*, « Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer », *Nat Commun*, vol. 8, p. 374, août 2017, doi: 10.1038/s41467-017-00393-y.
- [170] B. Gui *et al.*, « Selective targeting of PARP-2 inhibits androgen receptor signaling and prostate cancer growth through disruption of FOXA1 function », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 116, n° 29, p. 14573-14582, juill. 2019, doi: 10.1073/pnas.1908547116.
- [171] « ASCO 2023: TALAPRO-2: Phase 3 Study of Talazoparib + Enzalutamide Versus Placebo + ENZA as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Harboring Homologous Recombination Repair (HRR) Gene Alterations ». Consulté le: 18 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2023/asco-2023-prostate-cancer/144914-asco-2023-talapro-2-phase-3-study-of-talazoparib-enzalutamide-versus-placebo-enza-as-first-line-treatment-for-patients-with-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mcrpc-harboring-homologous-recombination-repair-hrr-gene-alterations.html>

- [172] N. W. Clarke *et al.*, « Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer », *NEJM Evidence*, vol. 1, n° 9, p. EVIDoa2200043, août 2022, doi: 10.1056/EVIDoa2200043.
- [173] F. Saad *et al.*, « Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial », *Lancet Oncol*, vol. 24, n° 10, p. 1094-1108, oct. 2023, doi: 10.1016/S1470-2045(23)00382-0.
- [174] N. W. Clarke *et al.*, « Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). », *JCO*, vol. 41, n° 6_suppl, p. LBA16-LBA16, févr. 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.LBA16.
- [175] M. R. Smith *et al.*, « Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial », *Lancet Oncol*, vol. 23, n° 3, p. 362-373, mars 2022, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00757-9.
- [176] K. N. Chi *et al.*, « Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer », *J Clin Oncol*, vol. 41, n° 18, p. 3339-3351, juin 2023, doi: 10.1200/JCO.22.01649.
- [177] K. N. Chi *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*, vol. 34, n° 9, p. 772-782, sept. 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2023.06.009.
- [178] N. Agarwal *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*, vol. 402, n° 10398, p. 291-303, juill. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3.
- [179] K. Fizazi *et al.*, « First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial », *Nat Med*, vol. 30, n° 1, p. 257-264, 2024, doi: 10.1038/s41591-023-02704-x.
- [180] W. Abida *et al.*, « Rucaparib for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with a DNA Damage Repair Gene Alteration: Final Results from the Phase 2 TRITON2 Study », *Eur Urol*, vol. 84, n° 3, p. 321-330, sept. 2023, doi: 10.1016/j.eururo.2023.05.021.
- [181] Fizazi Karim *et al.*, « Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 388, n° 8, p. 719-732, févr. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2214676.
- [182] R. Elias et E. S. Antonarakis, « Rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: did TRITON3 deliver a trifecta? », *Transl Cancer Res*, vol. 12, n° 10, p. 2448-2453, oct. 2023, doi: 10.21037/tcr-23-1279.
- [183] R. V. Parghane et S. Basu, « PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer: current status and future prospects », *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 23, n° 9, p. 959-975, sept. 2023, doi: 10.1080/14737140.2023.2247562.
- [184] S. Sharma *et al.*, « Use of Glycoproteins—Prostate-Specific Membrane Antigen and Galectin-3 as Primary Tumor Markers and Therapeutic Targets in the Management of

- Metastatic Prostate Cancer », *Cancers (Basel)*, vol. 14, n° 11, p. 2704, mai 2022, doi: 10.3390/cancers14112704.
- [185] R. de Wit *et al.*, « Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 381, n° 26, p. 2506-2518, déc. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1911206.
- [186] M. S. Hofman *et al.*, « [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial », *Lancet*, vol. 397, n° 10276, p. 797-804, févr. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
- [187] O. Sartor *et al.*, « Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 385, n° 12, p. 1091-1103, sept. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
- [188] « Fiche info - PLUVICTO 1 000 MBq/mL, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 7 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68234294>
- [189] « ESMO 2023: PSMAfore Phase 3 Trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in Taxane-Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer ». Consulté le: 7 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2023/esmo-2023-prostate-cancer/147587-esmo-2023-psmafore-phase-3-trial-of-177lu-lu-psma-617-in-taxane-naive-patients-with-mcrpc.html>
- [190] « ASCO 2024: PSMAfore: HRQoL and Pain in a Phase 3 Study of 177Lu-PSMA-617 in Taxane-Naïve Patients with mCRPC ». Consulté le: 7 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2024/asco-2024-prostate-cancer/152475-asco-2024-psmafore-hrqol-and-pain-in-a-phase-3-study-of-177lu-psma-617-in-taxane-naive-patients-with-mcrpc.html>
- [191] « Study Details | Cabazitaxel in Combination With 177Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer | ClinicalTrials.gov ». Consulté le: 8 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05340374>
- [192] S. Satopathy *et al.*, « [177Lu]Lu-PSMA-617 Versus Docetaxel in Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Survival Analysis of a Phase 2 Randomized, Controlled Trial », *Journal of Nuclear Medicine*, sept. 2023, doi: 10.2967/jnumed.123.266141.
- [193] « PSMAddition: A phase 3 trial to compare treatment with 177Lu-PSMA-617 plus standard of care (SoC) and SoC alone in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 8 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS5116
- [194] « Repérage et traitement précoce de la souffrance psychique des patients atteints de cancer - Avis d'experts. » Consulté le: 21 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Reperage-et-traitement-precoce-de-la-souffrance-psychique-des-patients-atteints-de-cancer-Avis-d-experts>
- [195] « Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0297 du 09/12/2020 ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=swAOq3nGFfXHL7HpFfMmMhFZQxHw5YMz-RNeqeEq8Hqs=>
- [196] A. Desbrus-Qochih et P. Cathébras, « Obéir ou adhérer ? L'observance thérapeutique en question », *Médecine & Longévité*, vol. 4, n° 3, p. 111-122, déc. 2012, doi: 10.1016/j.mlong.2012.09.001.

- [197] J. Sicard, « Le pharmacien d'officine en cancérologie, une collaboration hors-murs pour une délivrance optimale », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 56, n° 564, p. 49-53, mars 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.01.013.
- [198] Z. Philippe, « Elaboration d'un bilan médicamenteux harmonisé et partagé », 2024.
- [199] C. Mongaret *et al.*, « Freins et leviers à la réalisation des bilans partagés de médication en officine : retour sur une expérimentation dans la région Grand Est », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 79, n° 2, p. 119-124, mars 2021, doi: 10.1016/j.pharma.2020.10.009.
- [200] « Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients ». Consulté le: 2 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
- [201] « ONCO-OCCITANIE - Dispositif spécifique régional du cancer », Onco-Occitanie. Consulté le: 2 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://onco-occitanie.fr/>
- [202] « Expérimenter des organisations innovantes -Art.51 Loi de financement de la sécurité sociale 2018- ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/experimenter-des-organisations-innovantes-art51-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-2018>
- [203] « ONCO'LINK -Thérapie orales - Site internet », Oncolink. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://therapiesorales-onco-link.fr/>
- [204] « Soirée d'information du projet ONCO'LINK à l'IUCT de Toulouse le 21/03/2023 ».
- [205] D. B. Etienne-Mastroïanni, « Référentiels soins de support en cancérologie - 2024 », 2024.
- [206] « Vaccins et cancer - Référentiels en soins oncologiques de support - AFSOS Référentiels ».
- [207] E. Masson, « De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique », EM-Consulte. Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/it/article/1278559/de-la-dispensation-au-plan-pharmaceutique-personna>
- [208] « Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle - Recommandations formalisées d'experts - 2024 ». Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle/>
- [209] M. Felber, F. Rozet, S. Droupy, V. Misraï, D. M. Smadja, et M. Rouprêt, « Maladie thromboembolique veineuse et cancers urologiques : épidémiologie et prise en charge thérapeutique », *Progrès en Urologie*, vol. 29, n° 1, p. 1-11, janv. 2019, doi: 10.1016/j.purol.2018.09.002.
- [210] « La compression médicale en prévention de la thrombose veineuse - Haute Autorité de Santé ». Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_en_prevention_de_la_thrombose_veineuse.pdf
- [211] P. Richaud, J.-L. Moreau, et P. Eschwege, « Complications de la radiothérapie du cancer de la prostate ».
- [212] H. Rhee *et al.*, « Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management », *BJU International*, vol. 115, n° S5, p. 3-13, 2015, doi: 10.1111/bju.12964.
- [213] K. Briot *et al.*, « French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation », *Joint Bone Spine*, vol. 86, n° 1, p. 21-28, janv. 2019, doi: 10.1016/j.jbspin.2018.09.017.
- [214] J. Morote *et al.*, « Prevalence of Osteoporosis During Long-Term Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer », *Urology*, vol. 69, n° 3, p. 500-504, mars 2007, doi: 10.1016/j.urology.2006.11.002.

- [215] F. Saad *et al.*, « A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma », *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, n° 19, p. 1458-1468, oct. 2002, doi: 10.1093/jnci/94.19.1458.
- [216] « Fiche info - PROLIA 60 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64256891>
- [217] « Actualité - Prolia (déno-sumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement », ANSM. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/prolia-denosumab-et-risque-potentiel-de-fractures-vertebrales-multiples-a-larret-du-traitement>
- [218] K. Fizazi *et al.*, « Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study », *Lancet*, vol. 377, n° 9768, p. 813-822, mars 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.
- [219] N. D. James *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 », *The Lancet*, vol. 387, n° 10024, p. 1163-1177, mars 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- [220] D. E. Spratt, N. Shore, O. Sartor, D. Rathkopf, et K. Olivier, « Treating the patient and not just the cancer: therapeutic burden in prostate cancer », *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 24, n° 3, p. 647-661, sept. 2021, doi: 10.1038/s41391-021-00328-1.
- [221] D. Conde-Estévez, I. Henríquez, J. Muñoz-Rodríguez, et A. Rodríguez-Vida, « Treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: facing age-related comorbidities and drug-drug interactions », *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 18, n° 9, p. 601-613, sept. 2022, doi: 10.1080/17425255.2022.2122812.
- [222] E. Masson, « Cancer de la prostate résistant à la castration », EM-Consulte. Consulté le: 25 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/it/article/1287332/references/cancer-de-la-prostate-resistant-a-la-castration>
- [223] R. J. Bertz et G. R. Granneman, « Use of In Vitro and In Vivo Data to Estimate the Likelihood of Metabolic Pharmacokinetic Interactions », *Clin-Pharmacokinet*, vol. 32, n° 3, p. 210-258, mars 1997, doi: 10.2165/00003088-199732030-00004.
- [224] M. Roth, A. Obaidat, et B. Hagenbuch, « OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies », *Br J Pharmacol*, vol. 165, n° 5, p. 1260-1287, mars 2012, doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x.
- [225] G. E. Benoist *et al.*, « Pharmacokinetic Aspects of the Two Novel Oral Drugs Used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Abiraterone Acetate and Enzalutamide », *Clin Pharmacokinet*, vol. 55, n° 11, p. 1369-1380, nov. 2016, doi: 10.1007/s40262-016-0403-6.
- [226] « SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique - Acétate d'abiraterone - ZYTIGA ». Consulté le: 17 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/abiraterone-acetate-zytiga>
- [227] « Fiche info - ZYTIGA 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 17 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67337081>
- [228] « SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique - Apalutamide - ERLEADA ». Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/apalutamide-erleada>

- [229] « SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique - Bicalutamide - CASODEX ». Consulté le: 17 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/bicalutamide-casodex>
- [230] N. Shore *et al.*, « Evaluation of Clinically Relevant Drug–Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial », *Target Oncol*, vol. 14, n° 5, p. 527-539, 2019, doi: 10.1007/s11523-019-00674-0.
- [231] « SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique - Enzalutamide - XTANDI ». Consulté le: 24 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/enzalutamide-xtandi>
- [232] J. A. Gibbons *et al.*, « Pharmacokinetic Drug Interaction Studies with Enzalutamide », *Clin Pharmacokinet*, vol. 54, n° 10, p. 1057-1069, oct. 2015, doi: 10.1007/s40262-015-0283-1.
- [233] « Effect of enzalutamide on PK of P-gp and BCRP substrates in cancer patients: CYP450 induction may not always predict overall effect on transporters - Poondru - 2022 - Clinical and Translational Science - Wiley Online Library ». Consulté le: 24 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.13229>
- [234] « Fiche info - XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 24 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64093355#>
- [235] « Fiche info - NUBEQA 300 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62384935#>
- [236] « SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique - Olaparib - LYNPARZA ». Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/olaparib-lynparza-3>
- [237] « Fiche info - ORGOVYX 120 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 17 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65083759#>
- [238] « European commission - Résumé des caractéristiques du produits - ORGOVYX ». Consulté le: 17 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220429155430/anx_155430_fr.pdf
- [239] « EMA - Résumé des caractéristiques du produits - ORGOVYX ». Consulté le: 17 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_fr.pdf
- [240] « SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique ». Consulté le: 24 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/>
- [241] « Fiches médicaments anticancéreux oraux - OMEDIT Pays de la Loire ». Consulté le: 24 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/cancer/fiches-medicaments-anticancereux-oraux/>
- [242] « Abiratérone - IBIRON®, ZYTIGA® et génériques - OMÉDIT », OMÉDIT. Consulté le: 24 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/documentation/abiraterone-fiche-medicaments-anticancereux-oraux-cancer/>
- [243] « Cancer Drug Interactions from Radboud UMC and University of Liverpool ». Consulté le: 25 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer-druginteractions.org/checker>

- [244] M. B. Shah, « Inhibition of CYP2C8 by Acyl Glucuronides of Gemfibrozil and Clopidogrel: Pharmacological Significance, Progress and Challenges », *Biomolecules*, vol. 12, n° 9, Art. n° 9, sept. 2022, doi: 10.3390/biom12091218.
- [245] B. W. Lennep *et al.*, « Enzalutamide: Understanding and Managing Drug Interactions to Improve Patient Safety and Drug Efficacy », *Drug Saf*, vol. 47, n° 7, p. 617-641, 2024, doi: 10.1007/s40264-024-01415-7.
- [246] S. H. Verhulst, E. Boerrigter, S. Ras, N. P. van Erp, et P. Hamberg, « Unintentional combining enzalutamide with a moderate CYP2C8 inhibitor in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report », *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 89, n° 4, p. 539-542, avr. 2022, doi: 10.1007/s00280-021-04379-y.
- [247] « Alimentation, phytothérapie, compléments alimentaires... quels sont les risques? - IUCT Oncopole ».
- [248] « Abiratérone - IBIRON®, ZYTIGA® et génériques - OMEDIT PdL ». Consulté le: 6 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/documentation/abiraterone-fiche-medicaments-anticancereux-oraux-cancer/>
- [249] E. A. Eisenhauer *et al.*, « New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) », *European Journal of Cancer*, vol. 45, n° 2, p. 228-247, janv. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [250] DGS_Céline.M et DGS_Céline.M, « Questions/réponses à destination des pharmaciens », Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Consulté le: 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/extension-des-competences-vaccinales-des-professionnels-de-sante/article/questions-reponses-a-destination-des-pharmaciens>
- [251] « Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) - Hôpitaux de Genève ». Consulté le: 18 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

THE PHARMACIST'S ROLE IN THE MANAGEMENT OF PROSTATE CANCER IN THE COMMUNITY PHARMACY

ABSTRACT

In France, prostate cancer is the most common cancer in terms of incidence. This hormone-dependent cancer is highly heterogeneous: whether localized, locally advanced, or metastatic, it involves various treatment modalities and strategies. The management of patients with prostate cancer in community pharmacies covers all stages of the care pathway, whether the treatment is provided in a hospital or in an outpatient setting. Pharmacists are primary healthcare professionals dispensing medications, offering therapeutic advice, preventing and managing side effects. In recent years, the healthcare system has evolved, and the rise of oral cancer therapies has helped reduce hospital organizational constraints. However, the increased autonomy of patients and the characteristics of prostate cancer carry the risk of decreasing therapeutic adherence, which could ultimately impact the effectiveness of treatments. The community pharmacist has become a key player in bridging hospital care: pharmaceutical analysis, detection of drug interactions, and patient monitoring contribute to a coordinated and secure approach to patient management.

KEYWORDS : prostate, cancer, pharmacist, role, support, hormone therapy, oral anticancer therapies, side effects, drug interactions, pharmaceutical analysis

NAME OR ADDRESS OF UFR OR LABORATORY :

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers,
31062 Toulouse CEDEX 9

THESIS SUPERVISOR : Dr ROUMIGUIÉ Mathieu

RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE À L'OFFICINE

RÉSUMÉ en français

Le cancer de la prostate est, en France, le premier cancer masculin en termes d'incidence. Ce cancer hormono-dépendant s'avère très hétérogène : qu'il soit localisé, localement avancé ou métastatique, il existe différentes modalités et stratégies thérapeutiques. La prise en charge du patient atteint d'un cancer de la prostate à l'officine est très fréquente, et concerne toutes les étapes du parcours de soin, que le traitement soit hospitalier ou de ville : les pharmaciens sont des professionnels de santé de premier recours, à l'écoute, qui assurent la dispensation des médicaments et des conseils thérapeutiques associés, la prévention et la gestion des effets indésirables. Depuis quelques années, le système de santé évolue, l'essor des thérapies anticancéreuses par voie orale permet de réduire les contraintes organisationnelles hospitalières. Cependant, l'augmentation de l'autonomie des patients et les caractéristiques du cancer de la prostate, sont à risque d'entraîner une diminution de l'adhésion thérapeutique et *in fine* de l'efficacité thérapeutique des traitements. Le pharmacien d'officine devient un acteur majeur du relais hospitalier : l'analyse pharmaceutique, la détection des interactions médicamenteuses et le suivi des patients en ville contribuent à envisager un accompagnement coordonné et sécurisé de la prise en charge des patients.

TITRE ET RÉSUMÉ en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLÉS : prostate, cancer, pharmacien, officine, rôle, accompagnement, hormonothérapie, thérapies anticancéreuses par voie orale, effets indésirables, interactions médicamenteuses, analyse pharmaceutique

INTITULÉ OU ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers,
31062 Toulouse CEDEX 9

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Docteur ROUMIGUIÉ Mathieu