



HAL
open science

La prise en charge du patient atteint d'un cancer de la prostate et traité par thérapie anticancéreuse orale délivrée à l'officine ou à l'hôpital

Natalène Becker

► To cite this version:

Natalène Becker. La prise en charge du patient atteint d'un cancer de la prostate et traité par thérapie anticancéreuse orale délivrée à l'officine ou à l'hôpital. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297573

HAL Id: hal-03297573

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297573>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2018

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 septembre 2018, sur un sujet dédié à :

**LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT D'UN CANCER DE LA
PROSTATE ET TRAITE PAR THERAPIE ANTICANCEREUSE ORALE DELIVREE
A L'OFFICINE OU A L'HOPITAL.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **NATALENE BECKER**

née le 21 mai 1991 à Thionville

Membres du Jury

Président : Pr. Jean-Louis MERLIN Professeur des Universités, Faculté de pharmacie de Nancy

Juges : Dr. Alexandre HARLÉ Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy
 Dr. Anne-Laure WENNERT Pharmacien officinal
 Dr. Aurélien LAMBERT Oncologue médical, Institut de Cancérologie de Lorraine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référent dotation sur projet (DSP)

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>

Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Louis MERLIN,

Professeur des Universités à la Faculté de pharmacie de Nancy et praticien hospitalier à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression d'un grand respect.

A Monsieur Alexandre HARLÉ,

Maître de Conférences à la Faculté de pharmacie de Nancy et praticien hospitalier à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, directeur de cette thèse.

Merci pour votre implication, votre disponibilité et vos conseils tout au long de la rédaction. Le temps que vous m'avez consacré en relecture et corrections m'a permis de clôturer sereinement le travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus profonde gratitude.

A Monsieur Aurélien LAMBERT,

Oncologue médical à l'Institut de Cancérologie de Lorraine à Nancy.

Je vous remercie de l'intérêt porté à ce travail et d'avoir accepté d'être membre du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Madame Anne-Laure WENNERT,

Docteur en pharmacie.

Merci pour ton soutien durant la rédaction de cette thèse et pour le temps passé à corriger mes erreurs de style. Merci de m'avoir prise sous ton aile depuis ma troisième année d'études et d'avoir partagé tes connaissances et ton respect de la déontologie. Merci d'être mon amie.

A Madame Myriam DUBUC,

Psychologue clinicienne à l'Institut de Cancérologie de Lorraine à Nancy.

Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation du travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

A toute l'équipe de la pharmacie du Soleil à Thionville,

Merci pour tout ce dont vous m'avez appris durant ces trois années en votre compagnie. Vous m'avez permis de faire le lien entre la théorie et la pratique et m'avez donné envie de faire ce métier.

A toute l'équipe de la pharmacie Clément à Thionville,

Merci de m'avoir accueillie durant mon stage de sixième année et de m'avoir fait confiance. Merci Nadine pour ton implication.

A toute l'équipe de la pharmacie Principale à Petite-Rosselle,

Merci pour votre bonne humeur de tous les jours. C'est un plaisir de travailler au quotidien avec vous.

A Maxime,

Merci pour ton soutien de tous les jours et pour ton implication dans le développement de l'application. Je te témoigne tout mon amour et te présente mes remerciements les plus sincères.

A mes Poupoutes,

Merci pour ces années passées en votre compagnie sur les bancs de la fac, pour tous ces bons moments et nos folles soirées.

A ma famille,

Merci pour votre amour et pour la confiance que vous m'avez accordé durant toutes ces années d'études. Merci à Julie, ma sœur de cœur.

A Papi, qui me regarde de là-haut...

TABLE DES MATIERES

Table des illustrations	5
Table des tableaux	7
Table des abréviations	8
Introduction	10
1 Le cancer de la prostate	12
1.1 Anatomie et physiologie de la prostate	12
1.1.1 Localisation anatomique de la prostate	12
1.1.2 Modèle anatomique et fonctions de la prostate	13
1.1.3 Le cancer de la prostate	14
1.2 Epidémiologie selon l'INCa.....	15
1.2.1 Incidence et prévalence	15
1.2.2 Mortalité	16
1.3 Etiologies et facteurs de risque	17
1.3.1 Les facteurs intrinsèques	17
1.3.1.1 Les antécédents familiaux	17
1.3.1.2 Les mutations germinales	18
1.3.1.3 Le vieillissement et les télomères	18
1.3.1.4 L'ethnie.....	19
1.3.2 Les facteurs extrinsèques	19
1.3.2.1 L'environnement	19
1.3.2.2 Les facteurs biologiques	20
1.3.2.3 Le mode de vie	20
1.4 Diagnostic	23
1.4.1 Le diagnostic clinique	23
1.4.1.1 Les signes cliniques.....	23
1.4.1.2 Le Toucher Rectal (TR)	25
1.4.2 Le diagnostic biologique.....	26

1.4.2.1	Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)	26
1.4.2.2	Le dosage d'autres marqueurs	27
1.4.3	La biopsie prostatique	31
1.4.3.1	Définition	31
1.4.3.2	Le matériel.....	31
1.4.3.3	La préparation du patient : bilan pré-biopsie	32
1.4.3.4	L'installation du patient	32
1.4.3.5	Suites et complications	33
1.4.4	L'imagerie médicale et le bilan d'extension	35
1.4.4.1	L'imagerie médicale.....	35
1.4.4.2	Le bilan d'extension	38
1.4.5	La classification TNM des cancers de la prostate	39
1.4.6	La classification de D'Amico.....	40
1.5	Les traitements des cancers de la prostate	40
1.5.1	Introduction	40
1.5.2	Les options thérapeutiques de référence.....	41
1.5.2.1	La surveillance active	41
1.5.2.2	La chirurgie.....	41
1.5.2.3	La radiothérapie externe	44
1.5.2.4	La curiethérapie	44
1.5.2.5	L'hormonothérapie.....	45
1.5.2.6	La chimiothérapie	50
1.5.3	Les autres options thérapeutiques existantes.....	53
1.5.3.1	La cryothérapie	53
1.5.3.2	La thérapie ciblée	53
1.5.3.3	Le traitement par ultrasons focalisées de haute intensité.....	53
1.5.3.4	La vaccination.....	54
1.5.4	Les essais cliniques	54
1.6	Conclusion	55

2	Les traitements des cancers de la prostate administrés par voie orale	56
2.1	Introduction	56
2.2	Les différentes thérapies per os	57
2.2.1	Hormonothérapies.....	57
2.2.1.1	Les œstrogènes : le diéthylstilbestrol (Distilbène®)	57
2.2.1.2	Les anti-androgènes	58
2.2.1.3	Les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes : l'acétate d'abiratéronne (Zytiga®)67	
2.2.1.4	Conclusion.....	72
2.2.2	Chimiothérapies orales : l'estramustine (Estracyt®)	72
2.2.2.1	Structure et mécanisme d'action	72
2.2.2.2	Indication	74
2.2.2.3	Précautions d'emploi	74
2.2.3	Tableau récapitulatif	75
2.2.4	Les essais cliniques concernant les thérapies orales	87
2.2.4.1	Les anti-PARP	87
2.2.4.2	Un inhibiteur non stéroïdien des récepteurs aux androgènes : ODM-201	89
2.2.4.3	L'ortéronel, un inhibiteur non stéroïdien de la biosynthèse des androgènes	89
2.2.4.4	Le dovitinib, un inhibiteur des récepteurs aux facteurs de croissance	90
2.2.4.5	Le galétéronne : un traitement hormonal ciblant les deux voies	91
2.3	La prise en charge médicale	92
2.3.1	Modalités de prescription	92
2.3.2	Modalités de dispensation	94
2.3.3	Lien officine-hôpital	95
2.3.3.1	Médicaments en ATU	95
2.3.3.2	Radium 223	95
2.4	Conclusion	96
3	La prise en charge officinale des troubles sexuels liés aux traitements anticancéreux du cancer de la prostate	97
3.1	Introduction	97

3.2	Cancer de la prostate et sexualité	97
3.2.1	Les différents troubles sexuels	98
3.2.2	La prévention	98
3.2.3	Agir pendant et après le traitement anticancéreux.....	100
3.2.3.1	La prise en charge psycho-sexologique.....	100
3.2.3.2	Les traitements	102
3.3	Conclusion	107
4	Conseils de prise des médicaments anticancéreux oraux délivrés à l'officine : développement d'une application téléphonique	108
4.1	Introduction	108
4.2	Présentation de l'application.....	108
4.2.1	Le menu « Home ».....	108
4.2.2	Le menu « Traitement »	110
4.2.3	Le menu « Agenda »	111
4.2.4	Les liens internet.....	111
4.2.4.1	L'ANAMACaP	113
4.2.4.2	L'A.P.C.L.P.....	113
4.2.4.3	CER HOM	115
4.3	Conclusion	115
	Conclusion	116
	Bibliographie	117

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Place de la prostate dans l'appareil reproducteur masculin	10
Figure 2 : Anatomie du système reproducteur et urinaire masculin.....	12
Figure 3 : Les différentes zones de la prostates	13
Figure 4 : Incidence mondial du cancer de la prostate de 1980 à 2009	15
Figure 5 : Taux de mortalité mondial par cancer de la prostate de 1980 à 2012.....	16
Figure 6 : Réalisation d'un toucher rectal par un praticien avec deux techniques différentes	26
Figure 7 : Le gène de fusion TMPRSS2-ETS	28
Figure 8 : Protocole d'utilisation du test PCA3 avec le kit Progenisa®	29
Figure 9 : Arbre décisionnel utilisé pour la réalisation du test PCA3	30
Figure 10 : Le matériel utilisé pour réaliser une biopsie prostatique.....	31
Figure 11 : Fiche info-patient biopsie écho-guidée de la prostate	34
Figure 12 : Les cinq stades de différenciation des glandes prostatiques	36
Figure 13 : La prostatectomie totale	42
Figure 14 : Le curage ganglionnaire pelvien étendu	43
Figure 15 : Schéma d'action des agonistes de la LH-RH.....	46
Figure 16 : Fiche de suivi des injections de dégarélix.....	48
Figure 17 : Schéma d'action des antagonistes de la LH-RH	49
Figure 18 : Frise chronologique d'un traitement par chimiothérapie.....	51
Figure 19 : Mode d'action de l'atezolizumab	55
Figure 20 : Place des anticancéreux oraux dans le traitement des cancers de la prostate ...	56
Figure 21 : Mécanisme d'action des anti-androgènes non stéroïdiens.....	60

Figure 22 : Mécanisme d'action de l'enzalutamide.....	63
Figure 23 : Mécanisme d'action de l'acétate d'abiraténone.....	68
Figure 24 : Déphosphorylation de l'estramustine phosphate.....	73
Figure 25 : Mécanisme d'action des anti-PARP.....	87
Figure 26 : Méthode et résultat de l'étude de Mateo et al. portant sur l'administration de l'olaparib à des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.....	88
Figure 27 : Mécanisme d'action du galétéronne	91
Figure 28 : Exemple d'ordonnance d'un médicament à prescription initiale hospitalière	93
Figure 29 : Exemple d'étiquette sur la boîte d'un médicament à prescription initiale hospitalière.....	94
Figure 30 : Document d'informations sur les troubles sexuels liés au cancer de la prostate .	99
Figure 31 : Prise en charge des dysfonctions érectiles	103
Figure 32 : Menu "Home" de l'application mobile.....	109
Figure 33 : Menu "Traitement" de l'application mobile	110
Figure 34 : Menu "Agenda" de l'application mobile	111
Figure 35 : Menu "Liens internet".....	112
Figure 36 : Plaquette de présentation de l'A.P.C.L.P.	114

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Les facteurs de risque du cancer de la prostate.....	22
Tableau II : Signes cliniques fonctionnels du cancer de la prostate et leurs complications : troubles urinaires.....	24
Tableau III : La nouvelle classification proposée par l'ISUP et sa signification.....	37
Tableau IV : Bilan d'extension	38
Tableau V : La classification TNM 2010 d'après les Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU.....	39
Tableau VI : Classification de D'Amico	40
Tableau VII : Principaux effets indésirables des analogues de la LH-RH et leur moyens de prévention	47
Tableau VIII : Les principaux effets indésirables d'une chimiothérapie	52
Tableau IX : Résumé des effets indésirables sous Androcur®	66
Tableau X : Interactions médicamenteuses du Zytiga®.....	70
Tableau XI : Tableau récapitulatif des différents traitements anticancéreux oraux disponibles à l'officine et à l'hôpital.....	75
Tableau XII : Les traitements médicamenteux des dysfonctions érectiles.....	106

TABLE DES ABREVIATIONS

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

AFU : Association Française d'Urologie

ALD : Affection de Longue Durée

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK : Antivitamine K

BRCA 2 : Gène BReast cancer 2

CE : Communauté Européenne

CIP : Chambre Implantable Percutanée

DHT : DiHydroTestostérone

EMBP: EstraMustine Binding Protein

ERG : ETS-Related Gene

ETS : E26 TransformationSpecific

Ex : Exemple

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate

HIFU: High Intensity Focused Ultrasound

IEC: Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

INCa : Institut national du cancer

INR : International Normalized Ratio

iPDE5 : inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISUP: International Society of Urological Pathology

IV : Intraveineuse

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone (ou Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires)

NFS : Numération Formule Sanguine

PARP : enzymes Poly(ADP-Ribose) Polymérase humaines

PGE1 : Prostaglandine E1

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PSA : Antigène Spécifique de la Prostate

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SEPR : Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible

TDM : TomoDensitoMétrie

TMPRSS2 : TransMembrane PRotease Serine 2

TR : Toucher Rectal

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est une pathologie affectant de plus en plus d'hommes en France chaque année, depuis les années 2000 (1). Il survient en général après 50 ans, c'est pourquoi un dépistage systématique est réalisé à partir de cet âge. Actuellement, l'exploration de la prostate se fait par dosage du *Prostate Specific Antigen* (PSA) associé à un toucher rectal (TR). Ce dernier étant très contraignant et causant de nombreuses réticences pour les patients, des recherches sont en cours pour améliorer l'observance au dépistage.

Le pharmacien d'officine est en première ligne aujourd'hui pour aider à la prévention du cancer de la prostate. Il en détecte les premiers signes, insiste sur le dépistage et donne les conseils spécifiques à la pathologie et ses traitements. En effet plusieurs spécialités jusqu'alors délivrables uniquement à l'hôpital, sont depuis peu ou seront désormais délivrées à l'officine. Cela nécessite un besoin d'informations et de formation du pharmacien de ville sur ces molécules afin de remplir au mieux ses fonctions dans le système de santé actuel.

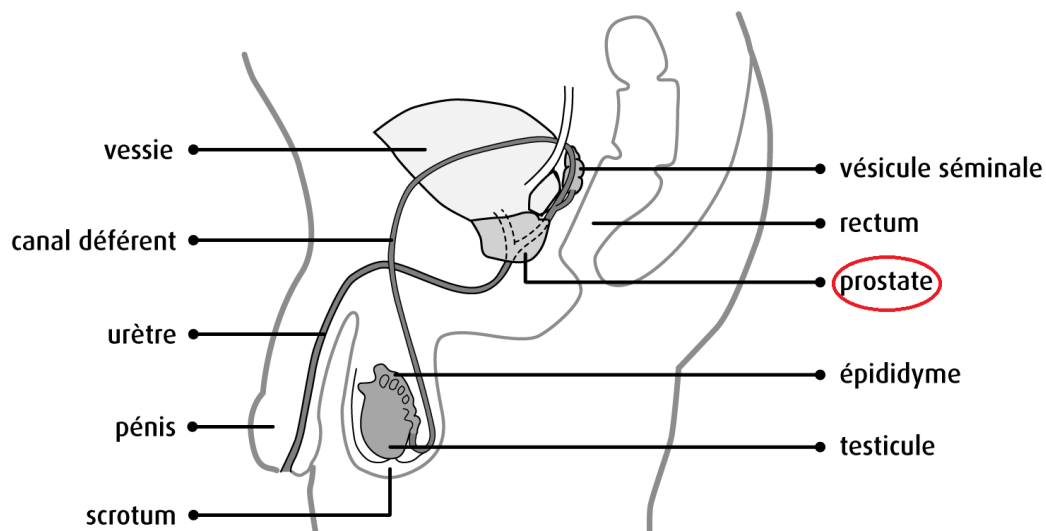


Figure 1 : Place de la prostate dans l'appareil reproducteur masculin

Ce schéma de l'appareil reproducteur masculin montre la place de la prostate parmi les autres organes. La glande est située au carrefour de l'urètre et des canaux éjaculateurs lui conférant une fonction urinaire et sexuelle (2,3).

Dans une première partie, nous étudierons le cancer de la prostate en général, son dépistage et les différents traitements proposés. Puis nous examinerons plus spécifiquement dans une deuxième partie les thérapies anticancéreuses orales existantes à ce jour et les essais cliniques en cours. Dans un troisième temps, nous nous attarderons sur la prise en charge des troubles sexuels à l'officine. Enfin dans une dernière partie, nous verrons le développement d'une application mobile visant à prendre en charge le suivi des patients atteints d'un cancer de la prostate.

1 LE CANCER DE LA PROSTATE

1.1 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE

1.1.1 Localisation anatomique de la prostate

La prostate est une glande exocrine de l'appareil reproducteur et urinaire masculin, localisée au carrefour de l'urètre et des canaux éjaculateurs. De forme conique, elle pèse une quinzaine de grammes chez l'adulte jeune, mesure 3 cm en longueur et 4 cm en largeur pour une épaisseur de 2,5 cm.

La prostate est située dans l'espace sous péritonéal, dans la cavité pelvienne, entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum arrière. Postérieurement à l'urètre nous trouvons un repère anatomique, le *veru montanum*, qui donne issue aux canaux éjaculateurs (2,3).

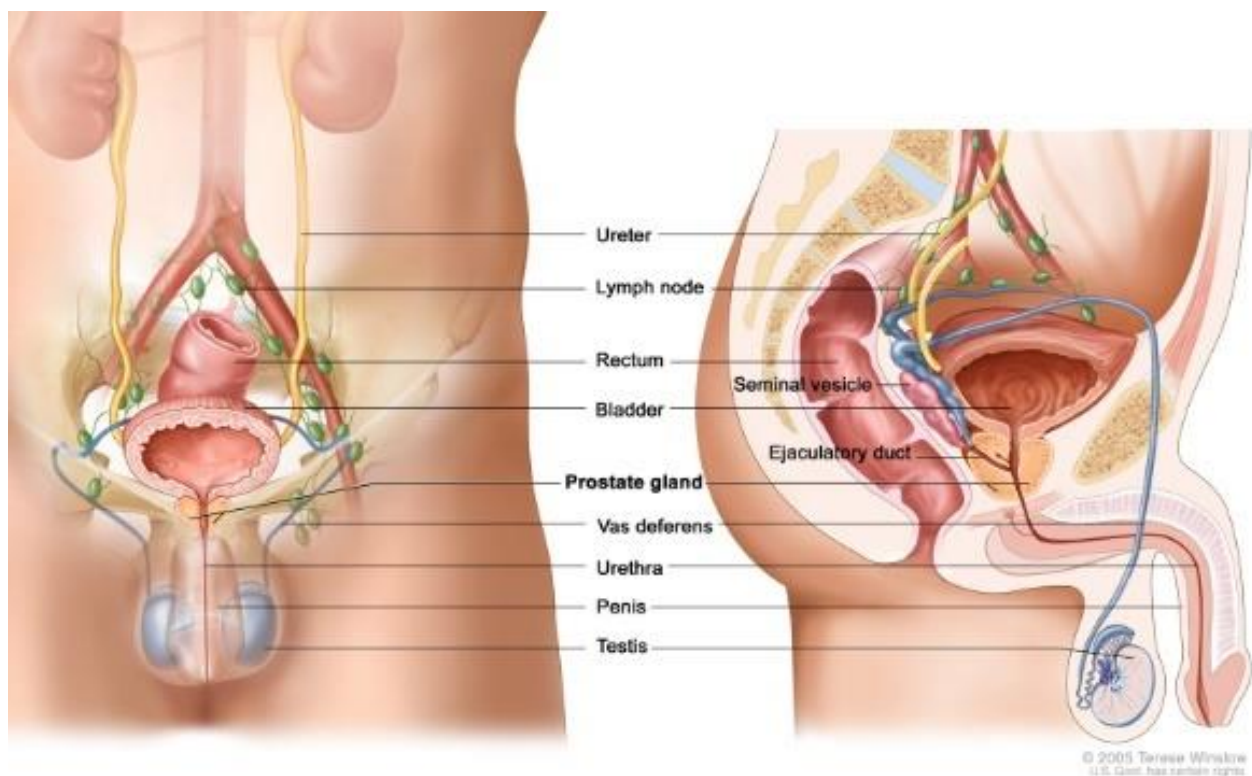


Figure 2 : Anatomie du système reproducteur et urinaire masculin

Ce schéma met en évidence la situation anatomique de la prostate qui est en avant du rectum, en arrière de la symphyse pubienne et sous la vessie. L'urètre traverse la prostate : cette portion est alors appelée « urètre prostatique » (4).

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure (3).

1.1.2 Modèle anatomique et fonctions de la prostate

Selon le modèle anatomique de *McNeal et al.* de 1968, la prostate est divisée en quatre zones qui entourent l'urètre : la zone antérieure, la zone périphérique, la zone centrale et la zone de transition (5).

Sa localisation lui confère ainsi deux fonctions : une fonction urinaire et une fonction génitale.

La fonction urinaire est assurée par la zone fibro-musculaire antérieure constituée de fibres musculaires lisses et caractérisée par une absence de cellules glandulaires. Les cellules musculaires vont jouer un rôle dans la miction et l'éjaculation.

La fonction génitale est assurée par les zones périphérique, centrale et de transition. Celles-ci sont constituées du tissu glandulaire tubulo-alvéolaire qui synthétise et émet le liquide prostatique.

Nous avons donc trois grandes régions glandulaires : la zone périphérique, la zone centrale, et la zone de transition, qui diffèrent histologiquement et biologiquement (5).

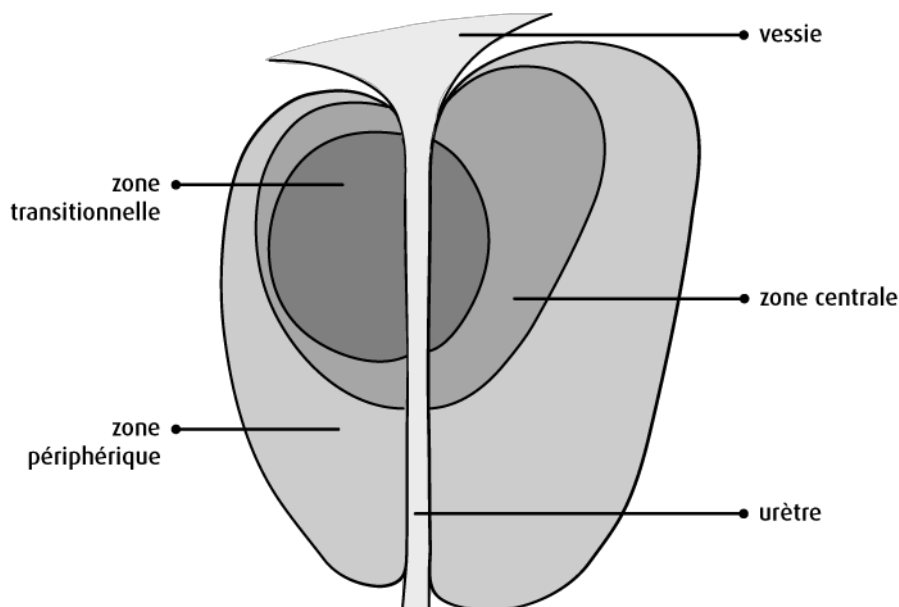


Figure 3 : Les différentes zones de la prostate

La zone **périphérique** entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal ; la zone **centrale** est en arrière de la zone de transition et entoure les canaux éjaculateurs ; la zone **transitionnelle** entoure l'urètre prostatique proximal et est en avant des zones périphérique et centrale (2).

La prostate est constituée de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire, formé de glandes tubuleuses composées, disposées en trois groupes concentriques : muqueuses, sous-muqueuses et principales. Ces glandes sont réparties dans les différentes zones de la prostate comme suit :

- 70% de glandes muqueuses dans la zone périphérique,
- 25% de glandes sous-muqueuses dans la zone centrale,
- 5% de glandes principales dans la zone de transition (6).

Les glandes vont ainsi produire le liquide prostatique de manière continue, l'excédent étant éliminé par l'organisme dans les urines. Ce liquide clair est légèrement acide (pH ~ 6,4), il est riche en minéraux, en protéines, en zinc, en citrate et il contient l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Le PSA est une glycoprotéine qui a pour rôle de liquéfier le sperme. Il est également utilisé en tant que biomarqueur du cancer de la prostate dans la circulation sanguine (2,7).

Le liquide prostatique constitue vingt pour cent (en volume) de la semence. Les vésicules séminales, situées de part et d'autre de la prostate, produisent quant à elles le liquide séminal. Le liquide prostatique est alors, au moment de l'éjaculation, mélangé au liquide séminal, aux spermatozoïdes provenant des testicules et au liquide lubrificateur produit par les glandes de Cowper, pour former le sperme (8).

Enfin, la prostate est entourée d'une pseudo-capsule, qui est en réalité une bande fibromusculaire externe, constituée de cellules fibreuses du tissu conjonctif. Elle assure le maintien de la structure de la glande (9).

1.1.3 Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est une tumeur maligne qui débute dans les cellules de la prostate. Dans quatre-vingt-quinze pour cent des cas se sont les cellules glandulaires qui sont affectées et nous parlons donc d'adénocarcinome (2). La zone périphérique est la plus affectée à hauteur de soixante-huit pour cent (10).

Le cancer de la prostate est à distinguer de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) qui se traduit par une augmentation de volume de la zone de transition qui va « pousser » la zone périphérique vers le rectum. L'HBP est une affection bénigne qui survient progressivement avec l'âge (3).

1.2 EPIDEMIOLOGIE SELON L'INCA

1.2.1 Incidence et prévalence

Le cancer de la prostate est le cancer le plus courant chez l'homme : il occupe la première place devant le cancer du poumon et le cancer colorectal. Selon l'Institut National du Cancer (INCa), en 2011, nous estimions ainsi que le cancer de la prostate représentait en termes d'incidence 25,6 pour cent des cancers masculins. Le taux d'incidence mondial était estimé à 97,7 pour cent milles hommes (1).

L'incidence du cancer de la prostate a nettement augmenté depuis 1980 :

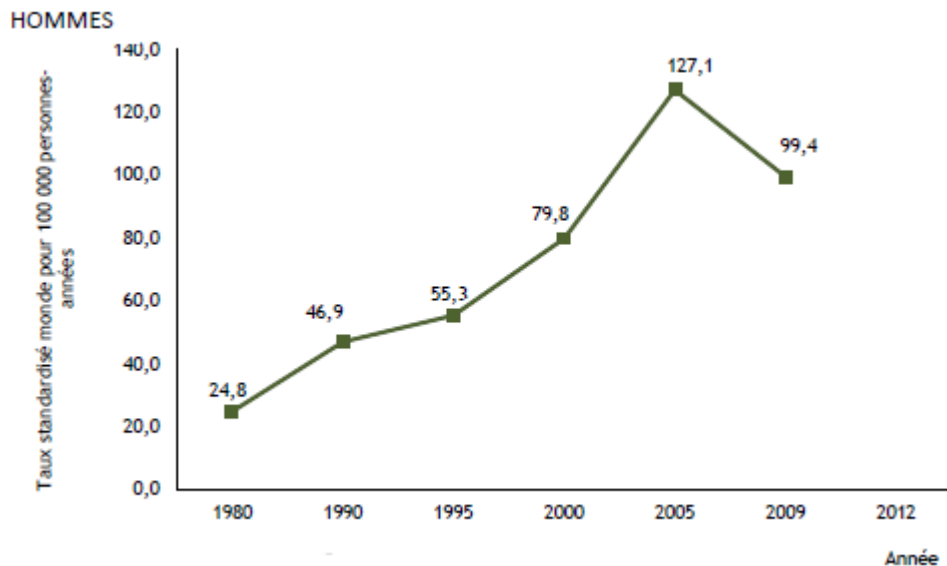


Figure 4 : Incidence mondial du cancer de la prostate de 1980 à 2009

Nous observons une nette augmentation de l'incidence du cancer de la prostate chez les hommes au niveau mondial entre 1980 et 2005 : le taux d'incidence passe ainsi de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000 patients. Cette nette évolution peut s'expliquer par un vieillissement de la population associé aux découvertes de nouvelles techniques de dépistage, notamment en 1985 avec le dosage du PSA en France. Nous observons ensuite une diminution du taux d'incidence entre 2005 et 2009 où le taux passe à 99,4 cas pour 100 000 hommes. Cela peut s'expliquer par le fait que le diagnostic du cancer de la prostate s'est concentré par la suite sur les sujets jeunes, plus concernés par un dépistage précoce du cancer (1).

Le diagnostic de la pathologie s'effectue entre soixante-cinq et soixante-dix ans, pour un âge moyen de survenu du cancer à soixante-dix ans, jugé tardif.

En terme de prévalence, nous dénombrons 2,08 % de nouveaux cas diagnostiqués en 2008 (1).

1.2.2 Mortalité

En 2011 en France, la mortalité par cancer de la prostate représentait 10,4 % des décès par cancer masculin. Le taux de mortalité mondial s'élevait ainsi à 10,5 décès pour cent mille patients atteints de la pathologie. L'âge du décès se situe autour de quatre-vingt-trois ans (1).

En France, neuf milles décès sont imputés au cancer de la prostate chaque année (11).

Nous constatons néanmoins que la mortalité par cancer de la prostate diminue au fil des ans par opposition à son incidence :

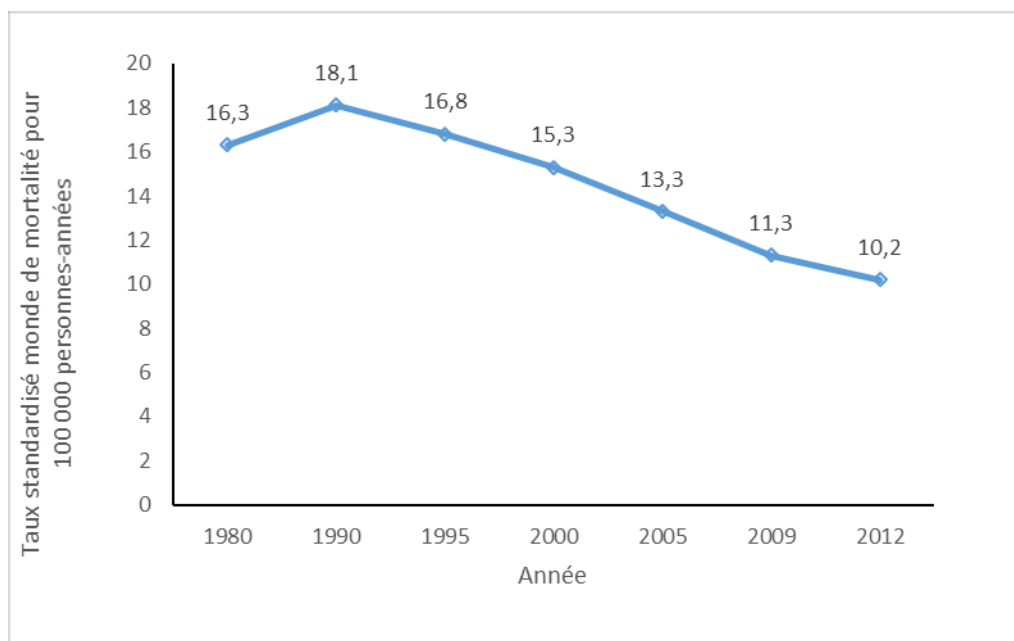


Figure 5 : Taux de mortalité mondial par cancer de la prostate de 1980 à 2012

Nous observons tout d'abord une augmentation du taux de mortalité de 1980 à 1990 avec un taux de mortalité qui passe de 16,3 décès pour 100 000 hommes à 18,1 décès pour 100 000 hommes. Nous avons ensuite une décroissance progressive depuis 1990 du taux de mortalité pour atteindre en 2012 10,2 décès pour 100 000 patients. Cela s'explique notamment par la découverte de nouvelles thérapeutiques anticancéreuses (1).

En moyenne, en l'absence de comorbidités, un homme de soixante-dix ans va survivre quinze ans après le diagnostic du cancer de la prostate. En présence de comorbidité, sa survie est de 8,4 ans (12).

Le cancer de la prostate se situe ainsi au troisième rang des décès par cancer chez l'homme derrière le cancer colorectal et le cancer du poumon.

1.3 ETIOLOGIES ET FACTEURS DE RISQUE

Les mécanismes moléculaires sous-jacents de la pathogenèse du cancer de la prostate demeurent largement inconnus. L'étiologie supposée est une combinaison entre un risque génétique et environnemental (13,14).

1.3.1 Les facteurs intrinsèques

Les facteurs intrinsèques sont les différents éléments propres à chacun qui peuvent augmenter le risque de développer un cancer de la prostate, soit ici les antécédents familiaux, les mutations germinales, le vieillissement et l'ethnie.

1.3.1.1 Les antécédents familiaux

La génétique, en particulier en cas d'antécédents familiaux, est un facteur individuel intrinsèque avéré dans le risque de développer un cancer de la prostate. Nous observons une augmentation de ce risque si nous possédons un ou plusieurs parent(s) au premier degré atteint(s) d'un cancer de la prostate. Ce risque est d'autant plus grand, que le nombre de parents du premier degré malade est grand. Ainsi le risque relatif de développer le cancer de la prostate est de onze dans une famille dont trois membres sont atteints (15). De même, plus le parent du premier degré a été diagnostiqué jeune, plus le risque pour le patient de développer un cancer de la prostate est élevé (16).

Les patients qui présentent ces prédispositions génétiques doivent faire l'objet, selon les dernières recommandations de l'Association Française d'Urologie, d'une surveillance étroite avec la proposition de consultations d'oncogénétique (17).

1.3.1.2 Les mutations germinales

De nombreuses études sont en cours sur le caractère héréditaire de la pathologie. Nous recherchons d'éventuelles mutations germinales responsables d'une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate. Par exemple, la mutation du gène *BRCA2* (BReast Cancer 2) est associée à une augmentation du risque de développement d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez la femme. Des études récentes ont été effectuées pour savoir si des mutations de *BRCA1* ou *BRCA2* pouvaient modifier la probabilité d'avoir un cancer de la prostate (18,19). Ainsi, les patients présentant des mutations des gènes *BRCA1/2* seraient plus susceptibles d'avoir une évolution clinique agressive de leur cancer. Plus particulièrement, les porteurs de mutations *BRCA2* présenteraient un risque accru de développer un cancer de la prostate, avec un grade histologique élevé (18,19).

L'identification de ces mutations pourrait ainsi permettre un « dépistage ciblé » des patients à risque et une nouvelle classification histologique de la pathologie conduisant à un traitement encore plus spécifique à chaque individu. Il semblerait cependant que le caractère héréditaire du cancer de la prostate ne concernerait qu'une minorité de patients (16,20).

1.3.1.3 Le vieillissement et les télomères

Le vieillissement est un facteur de risque du cancer de la prostate. En effet plus l'homme vieillit, plus il a de risque de développer cette pathologie, d'autant plus après cinquante ans.

L'âge aurait également un impact sur les télomères. Les télomères coiffent les extrémités des chromosomes et contiennent une séquence unique d'ADN répétée à plusieurs reprises. Ce dernier est dit « non codant » mais il jouerait un rôle dans le vieillissement cellulaire : la taille des télomères diminuerait avec l'âge. Ce raccourcissement est d'autant plus constaté avec la présence d'autres facteurs de risque tels que le tabac ou le stress (21).

Des études sont en cours sur les télomères. Il existerait une possible corrélation entre leur longueur et le risque de développer un cancer de la prostate (13).

1.3.1.4 L'ethnie

Nous avons constaté également que l'ethnie jouait son rôle dans l'étiologie. Le risque de cancer de la prostate est plus important, plus fréquent et plus agressif dans les populations africaines et d'ascendance africaine, que dans les populations eurasiennes et asiatiques. La question de l'existence de gènes de susceptibilité est posée, comme cela existe dans d'autres pathologies (par exemple le cancer du sein), des recherches sont en cours (16,22).

1.3.2 Les facteurs extrinsèques

En plus des facteurs de risque intrinsèques, il existe des facteurs de risque extrinsèques. Ce sont les différents éléments extérieurs qui ne dépendent pas de soi et qui augmentent le risque de développer un cancer de la prostate, soit l'environnement, les facteurs biologiques et le mode de vie comme l'alimentation.

1.3.2.1 L'environnement

L'exposition à des cancérogènes physiques et chimiques est un facteur de risque au développement d'un cancer de la prostate (23).

Les cancérogènes physiques sont des rayonnements dits ionisants. Les plus concernés sont les rayonnements X (émis par exemple lors d'un scanner) et les rayonnements ultraviolets (émis par exemple dans les cabines auto-bronzantes).

Les cancérogènes chimiques sont nombreux. Nous pouvons citer le tabac, la pollution en général, les pesticides et divers produits d'exposition professionnelle comme l'arsenic, l'amiante, le cadmium (fabrication de piles) ou encore les substances émises lors de la fabrication du caoutchouc (16,23).

1.3.2.2 Les facteurs biologiques

Les cancérogènes biologiques sont les virus, les bactéries et les parasites responsables d'infections chroniques principalement comme les hépatites ou encore le Sida. Les prostatites sont également un facteur de risque de cancer prostatique (16,23).

1.3.2.3 Le mode de vie

1.3.2.3.1 Alimentation

Une alimentation riche en matières grasses, en viande rouge (porc, bœuf) ou transformée (bacon, merguez) et une grande consommation de produits laitiers (en raison de la présence de calcium) sont des facteurs de risque de la maladie étudiée.

Le surpoids, l'obésité et la sédentarité favoriseraient également l'apparition de la pathologie (16,21).

En ce qui concerne les compléments alimentaires, l'étude SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), réalisée en 2001, rend compte des effets de la vitamine E et du sélénium sur la survenue de maladies masculines. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque de cancer de la prostate de 17% chez les hommes ayant reçu des principes actifs antioxydants pendant six ans. La vitamine E, à 400 UI par jour (soit environ 267 mg), et le sélénium, à 200 µg par jour, seraient donc des compléments alimentaires pouvant être qualifiés de substances « à risque » de survenue du cancer de la prostate (24).

Une « sous-étude » a été réalisée en 2014 par *Kristal et al.* pour étudier les effets de cette supplémentation en fonction de l'état initial de sélénium (25). Il en a été conclu que si l'homme a un faible taux de sélénium dans l'organisme, une supplémentation en sélénium n'a pas d'impact sur la survenue d'un cancer de la prostate. En revanche s'il en a déjà beaucoup, un apport complémentaire de sélénium ou de vitamine E augmente le risque de cancer de la prostate (25).

Selon l'Anses ou Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, les Apports Journaliers Recommandés pour un homme adulte sont de 70 µg par jour de sélénium (sans dépasser 300 µg par jour) et de 10,5 mg par jour de vitamine E (sans dépasser 300 mg par jour) (26).

1.3.2.3.2 Autres

Contrairement aux idées reçues, la supplémentation en testostérone ne semble pas augmenter le risque de cancer de la prostate (27).

En ce qui concerne l'alcool, la fréquence des activités sexuelles et le temps d'éjaculation, aucune relation n'a été établie avec le risque de développer un cancer de la prostate (16).

Les facteurs de risque reconnus sont résumés dans le Tableau I.

Tableau I : Les facteurs de risque du cancer de la prostate

Ce tableau récapitule les facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques du cancer de la prostate.

Facteurs intrinsèques	Antécédents familiaux	Parent au premier degré atteint → Risque augmente en fonction du nombre de parents atteints et de l'âge précoce de diagnostic dudit parent
	Mutations germinales	Recherches en cours sur le caractère héréditaire
	Viellissement	Télomères se raccourcissent
	Age	Risque augmente avec l'âge
	Ethnie	Population africaine → cancer plus agressif et plus fréquent
Facteurs extrinsèques	Environnement	<u>Cancérogènes physiques</u> : Rayonnements X et UV
		<u>Cancérogènes chimiques</u> : Tabac Expositions professionnelles (arsenic, amiante, cadmium, pesticides...) Pollution atmosphérique
		Facteurs biologiques
	Alimentation	Viandes rouges = tissus musculaires de bœuf, veau, porc, agneau, mouton, cheval et chèvre
		Produits laitiers (calcium)
		Viandes transformées = charcuteries, saucisses (merguez), bacon, lanières de bœuf séché, jambon...
	Compléments alimentaires	Sélénium + vitamine E
Sédentarité, obésité ou surpoids	Risque augmenté	

En terme de prévention, il n'existe pas de recommandation en France aujourd'hui (17).

1.4 DIAGNOSTIC

L'Association Française d'Urologie recommande d'effectuer un dépistage individuel du cancer de la prostate à partir de l'âge de cinquante ans et jusqu'à l'âge de soixante-quinze ans. En cas de facteurs de risque familial ou ethnique, le dépistage se fera à partir de quarante-cinq ans et tous les deux ans. Cela consiste en la réalisation de deux examens : le toucher rectal (TR) et le dosage du PSA total. Des examens complémentaires seront ensuite réalisés selon les résultats obtenus (17,28,29).

Le diagnostic débute par un interrogatoire du patient dont les questions sont posées en fonction de son âge, des comorbidités associées et des facteurs de risque (30).

1.4.1 Le diagnostic clinique

Le cancer de la prostate est une maladie insidieuse, souvent asymptomatique au début de son évolution. C'est au cours du temps, avec l'augmentation de la taille de la prostate (notamment de la zone périphérique de la glande, comme vu auparavant), que peuvent apparaître les symptômes. Ces derniers seront d'ordre urinaires et/ou sexuels selon la zone de la glande atteinte (15,31,32).

1.4.1.1 Les signes cliniques

1.4.1.1.1 Troubles urinaires

L'urètre prostatique est la partie postérieure de l'urètre qui traverse la prostate sur trois centimètres environ. Cette partie assure la fixité de l'urètre (33). L'évolution du cancer de la prostate se traduit par une augmentation du volume de la glande, ce qui va comprimer progressivement l'urètre et donc entraîner des gênes à la miction (Tableau II) (31). Ces désagréments peuvent engendrer des troubles du sommeil dus notamment aux réveils nocturnes.

Tableau II : Signes cliniques fonctionnels du cancer de la prostate et leurs complications : troubles urinaires

Le tableau présente, dans un premier temps, les troubles de la fonction urinaires les plus fréquemment rencontrés chez les patients atteints d'un cancer de la prostate. Une définition des termes scientifiques est apportée pour plus de clarté. Dans un deuxième temps, le tableau présente les complications possibles, survenant à un stade plus évolué de la maladie. Ces dernières doivent donner lieu à une consultation en urgence (15,31,32,34).

Signes cliniques fonctionnels	Pollakiurie	Mictions fréquentes, surtout la nuit
	Urgenturie	Mictions urgentes (envie pressante d'uriner)
	Dysurie	Jet d'urines réduit/faible (pression diminuée) avec la sensation de ne pas avoir vidé sa vessie complètement
	Incontinence urinaire	Fuites urinaires incontrôlées et involontaires
Complications	Infection urinaire	Infection d'un organe de l'appareil urinaire, qui s'accompagne de fièvre et d'une sensation de brûlure et de douleur à la miction
	Rétention urinaire	Difficultés/impossibilité d'uriner
	Hématurie	Présence de sang dans les urines

1.4.1.1.2 Troubles sexuels

L'augmentation du volume de la prostate peut comprimer les nerfs qui permettent l'éjaculation ou l'érection. Cela entraîne des éjaculations douloureuses, voire impossibles, ainsi que des dysfonctions érectiles. Les troubles du sommeil et l'anxiété causés par la maladie peuvent accentuer ces troubles sexuels, de même que les douleurs à la miction ajoutées à celles ressenties lors de l'éjaculation (35).

L'hémospémie (la présence de sang dans le sperme) est une complication d'origine infectieuse qui doit donner lieu à une consultation en urgence (15,31,32).

1.4.1.1.3 Les signes et symptômes tardifs

Les symptômes tardifs suivants peuvent survenir en cas de cancer de la prostate avancé ou métastatique (15,32) :

- Une altération de l'état général avec fatigue, faiblesse musculaire, perte de poids et anémie
- Des douleurs osseuses au cou, au dos, aux hanches ou aux cuisses, révélant des métastases osseuses
- Des pertes de contrôle de l'appareil urinaire ou digestif

Certains symptômes sont à considérer comme des signes d'alerte et constituent ainsi une urgence thérapeutique (15,32) :

- Des signes neurologiques, comme une paresthésie, révélant des métastases rachidiennes
- Une hématurie ou une hémospemie

1.4.1.1.4 Diagnostic différentiel

Ces signes cliniques ne sont pas spécifiques au cancer de la prostate. Nous les rencontrons notamment dans d'autres pathologies, qui se traduisent aussi par une augmentation du volume de la prostate, comme l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et la prostatite. Un homme peut être atteint d'une HBP et d'un cancer de la prostate à la fois (31).

1.4.1.2 Le Toucher Rectal (TR)

Le toucher rectal est un examen médical indolore qui peut se pratiquer de deux manières différentes : le patient est allongé en décubitus dorsal sur une surface dure ou le patient est penché en avant (36).

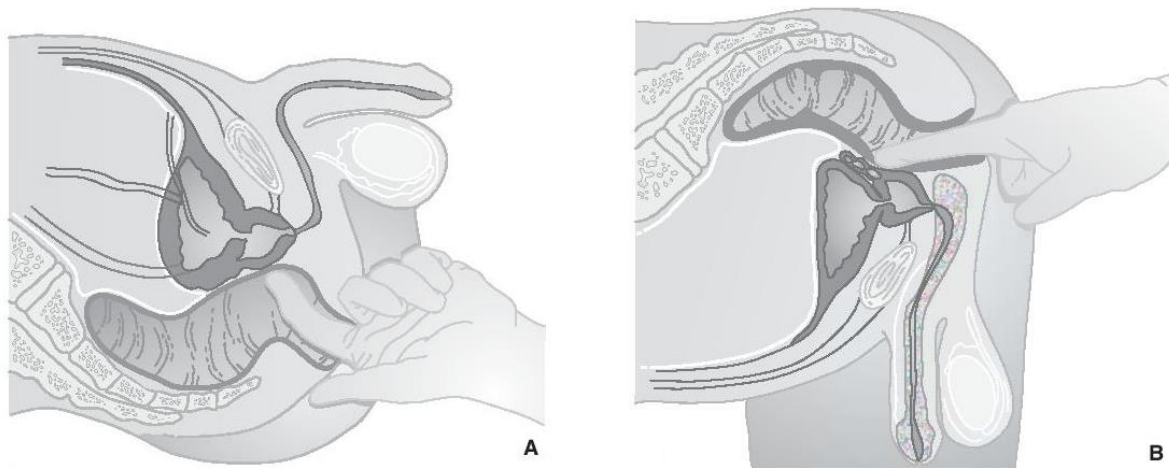


Figure 6 : Réalisation d'un toucher rectal par un praticien avec deux techniques différentes

La figure A montre la réalisation d'un TR sur un patient dont le dos est en position gynécologique, à plat sur un plan dur. La figure B montre la réalisation d'un TR sur un patient debout penché en avant. Le praticien peut alors palper la prostate avec la pulpe de son index sans avoir à effectuer une torsion du bras (37).

Le praticien introduit son index dans le rectum du patient, palpant ainsi la prostate au travers de la paroi antérieure du rectum avec la pulpe du doigt. L'examen permet d'apprécier la taille de la prostate, sa consistance ainsi que la présence ou non de nodules ou d'indurations.

Une prostate bombée, ferme, lisse et régulière permet d'affirmer un diagnostic d'HBP. La prostate est dure et irrégulière en cas de cancer de la prostate. Cependant, un TR à lui seul ne permet pas de diagnostiquer un cancer de la prostate, il ne fait que compléter le diagnostic biologique. De même qu'un TR normal n'exclue pas un cancer de la prostate (28,29,36,37). Un TR suspect donne lieu à une biopsie prostatique et ce quel que soit le résultat du dosage du PSA (17).

1.4.2 Le diagnostic biologique

1.4.2.1 Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)

Le PSA est une glycoprotéine sécrétée exclusivement par les cellules épithéliales prostatiques, qu'elles soient saines ou cancéreuses. Nous l'utilisons comme biomarqueur du cancer de la prostate dans la circulation sanguine. Son dosage s'effectue à l'aide d'une prise de sang. Il est toujours associé au toucher rectal et à un examen clinique préalable (29,32,36,38).

Les indications au dosage du PSA sont les suivantes (38) :

- Dépistage du cancer de la prostate
- Diagnostic des patients symptomatiques
- Suivi de traitement de patients atteints d'HBP
- Suivi des patients atteints de cancer de la prostate : réévaluation du traitement, progression/rémission, récurrence locale ou présence de métastases

Ainsi une élévation du PSA n'est pas spécifique au cancer de la prostate et peut augmenter avec une élévation de la taille de la prostate, révélant une HBP ou avec une inflammation de la prostate, révélant une prostatite. De plus, un PSA total normal n'exclut pas un cancer de la prostate.

La valeur seuil de PSA totale utilisée pour diagnostiquer le cancer de la prostate est de 4 ng/ml, à corrélérer avec l'âge et le volume prostatique du patient. Une valeur supérieure à 4 ng/ml peut amener à réaliser une biopsie. Cependant celle-ci ne doit pas être systématique.

En cas de valeur de PSA totale comprise entre 4 et 10 ng/mL (ce qui correspond pour 70% à des cancers localisés) associé à un TR non significatif, nous réalisons le ratio PSA libre / PSA totale. Le dosage du PSA libre est réservé aux urologues et correspond à la fraction du PSA non liée aux protéines. Il est proposé notamment en deuxième intention aux hommes ayant eu des biopsies précédentes négatives (39). Ce ratio permet alors de faire la distinction entre HBP et cancer de la prostate.

La cinétique du PSA, mesurée en ng/ml/an, peut être utile au diagnostic. Elle permet de mettre en évidence le temps de doublement du PSA, c'est-à-dire le temps que met celui-ci pour être multiplié par deux (29,32,36,38).

En plus du dosage de la PSA, il est possible aujourd'hui de doser d'autres marqueurs avec une simple analyse d'urine.

1.4.2.2 Le dosage d'autres marqueurs

D'autres marqueurs plus spécifiques ont été découverts depuis que nous dosons le PSA. Nous allons présenter deux d'entre eux : le gène *TMPRSS2-ETS* et le PCA3.

1.4.2.2.1 Le gène de fusion *TMPRSS2-ETS*

Le gène de fusion *TMPRSS2-ETS* a été mis en évidence récemment dans la majorité des cancers de la prostate (40). Le variant le plus rencontré implique deux gènes du chromosome 21 : le gène *TMPRSS2* et le gène *ERG*. Dans une étude datant de 2010, les chercheurs ont estimé que ce gène de fusion *TMPRSS2-ERG* était retrouvé dans environ 50% des cancers de la prostate (41).

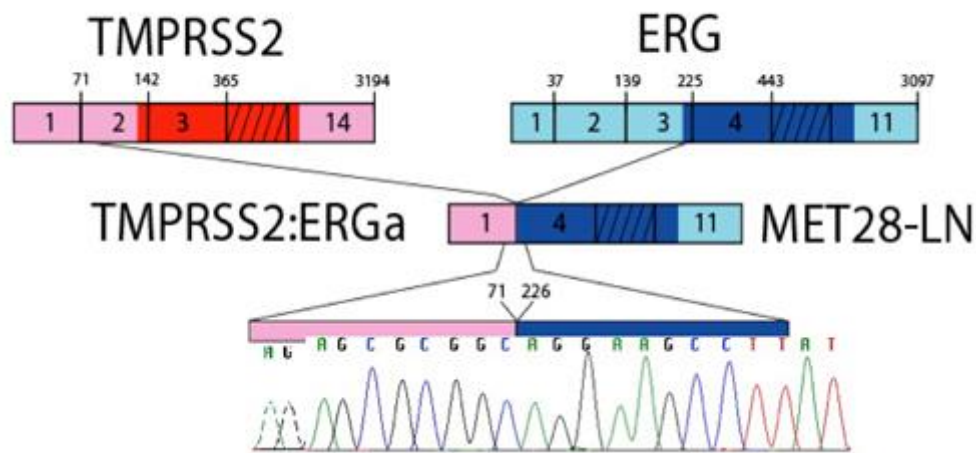


Figure 7 : Le gène de fusion *TMPRSS2-ETS*

Le gène *TMPRSS2* code la sérine protéase transmembranaire 2, exprimée surtout dans les cellules prostatiques, qu'elles soient cancéreuses ou saines. Son expression est régulée par les androgènes. Une stimulation androgénique entraîne ainsi la surexpression du gène (40,42).

Le gène *ERG*, ou *ETS-related gene*, est un gène de la famille des *ETS*, ou *E26 Transformation Specific*, qui code des facteurs de transcription intervenant dans diverses voies de signalisation. Ainsi une surexpression de ces facteurs de transcription entraîne une surexpression de protéines anormales ou tronquées (40,42).

Une publication de 2006 de *Laxman et al.* met en évidence la présence de transcrits de fusion du gène *TMPRSS2-ERG* dans les urines des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé et après massage prostatique (43). Ces résultats sont prometteurs et permettraient notamment une thérapie encore plus ciblée avec un traitement dit « épigénétique », une meilleure sélection des patients devant bénéficier d'une biopsie et une aide plus précoce au diagnostic. De plus, la régulation de son expression par les androgènes en fait un marqueur spécifique (36,40).

Cependant d'autres études sont nécessaires pour définir l'utilisation appropriée de ce biomarqueur prometteur ainsi que sa valeur pronostique, comme le souligne la publication de *McGrath et al* publiée en décembre 2016 et qui interpelle par sa question : « Prostate cancer biomarkers : are we hitting the mark ? » (44).

1.4.2.2.2 Le score PCA3

Anciennement appelé *Differential display code 3*, le gène *PCA3* (ou *Prostate Cancer Antigen*) produit un ARNm non codant majoritairement exprimé dans le tissu prostatique tumoral et retrouvé dans les urines et l'éjaculat. Son expression est théoriquement nulle dans la prostate normale. Pour le doser, nous effectuons un toucher rectal après massage prostatique et nous recueillons le premier jet d'urine. L'ARNm est alors analysé puis amplifié (36,45).

Le protocole d'utilisation réalisé avec le kit Progensa[®], proposé par le laboratoire CERBA, est décrit dans la **figure 8** (46) :

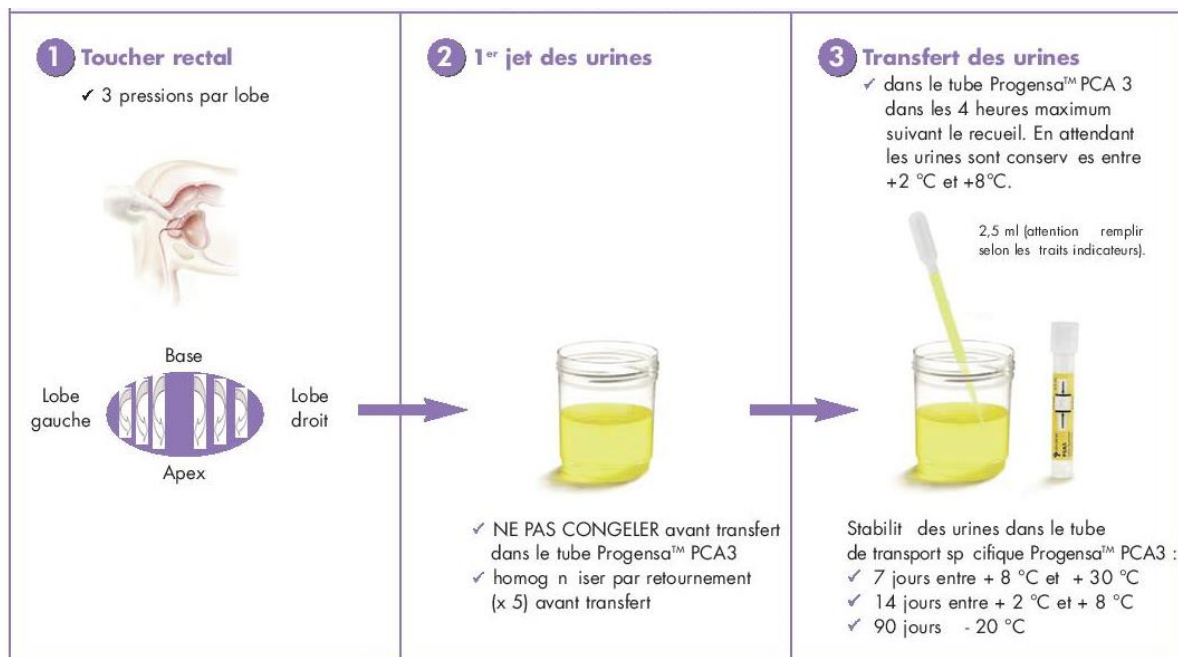


Figure 8 : Protocole d'utilisation du test PCA3 avec le kit Progensa[®]

Après toucher rectal, le premier jet d'urines est recueilli et homogénéisé avant d'être transféré dans le tube de transport diagnostique Progensa[®] selon les traits indicateurs (46).

Corrélée à la valeur du PSA, la mesure obtenue permet de calculer le score PCA3 comme suit (45,46):

$$\text{Score PCA3} = \frac{\text{Nombre de copies d'ARNm du PCA3}}{\text{Nombre de copies d'ARNm du PSA}} \times 1000$$

Le score PCA3 est stable entre les individus. Une biopsie est recommandée lorsque le score est supérieur à 35%. Un score élevé est corrélé à une tumeur agressive.

Une série de cinq études, réalisées sur des patients candidats à une biopsie prostatique, révèle que le score PCA3 est supérieur au dosage du PSA en termes de spécificité et de valeur prédictive, mais qu'il est inférieur en terme de sensibilité (45).

Le dosage du PCA3, facile à réaliser et fiable, a donc un intérêt diagnostique dans la décision de réaliser ou non une biopsie tumorale (45).

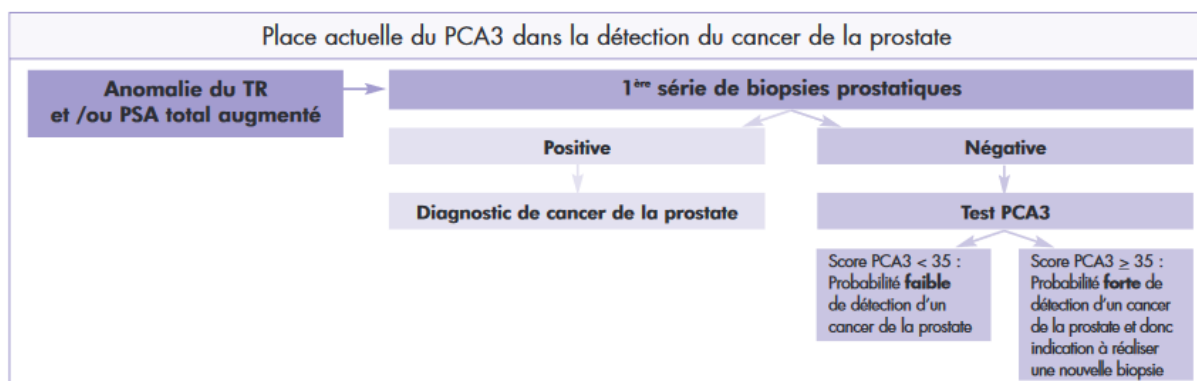


Figure 9 : Arbre décisionnel utilisé pour la réalisation du test PCA3

Après une première série de biopsies prostatiques négatives, un test PCA3 est réalisé pour savoir s'il est nécessaire de réaliser une seconde série de biopsies. Si le score PCA3 est inférieur à 35%, la biopsie n'est pas réalisée et la probabilité de détecter un cancer de la prostate est faible. Si le score PCA3 est supérieur à 35%, une nouvelle biopsie est réalisée car la probabilité de détecter un cancer de la prostate est forte (46).

Son utilisation est cependant limitée par le fait que l'examen coûte cher (le kit Progensa® par exemple coûte 305 euros) et reste non pris en charge par la Sécurité Sociale (45,47).

1.4.3 La biopsie prostatique

1.4.3.1 Définition

La biopsie de la prostate est indiquée en cas d'anomalie détectée après un TR ou un dosage du PSA sanguin.

Le but est de prélever des fragments de la glande prostatique afin de les analyser histologiquement. L'acte, d'une durée de quelques minutes, présente une utilité diagnostique et donne des éléments de pronostic tels que la surface et la localisation de l'atteinte (48).

Les recommandations sont la réalisation d'une biopsie écho-guidée par voie transrectale. En cas de contre-indication à cette voie, la voie trans-périnéale est préférée (48). Une étude datant de 2000 de *Garcia et al.* montre toutefois que les biopsies transrectales écho-guidées ne permettent pas d'obtenir plus de tissu prostatique avec lésions cancéreuses que les biopsies trans-périnéales digito-guidées (49).

1.4.3.2 Le matériel

Le matériel utilisé est une sonde d'échographie munie d'un guide et d'une aiguille de 22 Gauge comme le montre la **figure 10** ci-dessous (17,48).



Figure 10 : Le matériel utilisé pour réaliser une biopsie prostatique

La sonde d'échographie endorectale est recouverte d'une gaine de protection avec marquage Communauté Européenne (CE) afin de limiter les infections. L'aiguille à biopsie coulisse dans le guide à biopsie situé à l'extérieur de la gaine et clippé sur la sonde (48).

1.4.3.3 La préparation du patient : bilan pré-biopsie

Le bilan pré-biopsie consiste à informer le patient sur l'acte en lui-même et ses possibles complications. Pour diminuer ces dernières, un interrogatoire est effectué pour rechercher les facteurs de risque de complications qui sont d'ordre allergiques, hémorragiques et infectieux (17). De plus, nous vérifions que le patient ne présente pas de contre-indication à la biopsie prostatique, acte jugé invasif.

Le patient sous antiagrégant plaquettaire (Exemple : clopidogrel) ou sous anticoagulant oral (Exemple : fluindione) font l'objet d'une attention particulière. Un arrêt ou une substitution de leur traitement peuvent être envisagés (48).

Pour diminuer le risque infectieux, toute infection urinaire est traitée avant de réaliser une biopsie. Une antibioprophylaxie à base de fluoroquinolone systémique est réalisée nécessairement une à deux heures avant l'acte. Ainsi toute prise récente de cette classe d'antibiotiques doit être signalée, ainsi que de potentielles allergies et intolérances. Un lavement rectal peut également être réalisé (48). De plus, l'arrêt du tabac est préconisé par l'Association Française d'Urologie (50).

Une anesthésie locale est recommandée depuis 2016 par l'Association Française d'Urologie. L'anesthésie générale ou locorégionale n'est réalisée que dans certains cas particuliers comme la sténose anale par exemple (17).

1.4.3.4 L'installation du patient

Nous installons le patient en décubitus dorsal ou latéral puis nous réalisons un TR, avant d'introduire la sonde d'échographie par voie transrectale. Nous prélevons douze carottes biopsiques que nous envoyons ensuite au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse (17,48). La multiplication des carottes améliore la détection du cancer de la prostate mais plus nous faisons de prélèvements, plus la biopsie risque d'être douloureuse et plus nous réalisons d'anesthésies, actes coûteux (49).

1.4.3.5 Suites et complications

Après la biopsie, une pesanteur pelvienne peut survenir dès le lendemain, ainsi qu'une hématurie, une rectorragie et une hémospémie pouvant durer quelques heures seulement à plusieurs jours voire des semaines (48,51).

En général les suites ne sont pas douloureuses et les complications sont rares : une étude de J. Aubert en 1992 a évalué ce taux à 1,86% (52). Le risque infectieux est le plus grave. Il se traduit par une prostatite aiguë, une rétention urinaire ou encore une bactériémie. Cette dernière peut être associée à une septicémie pouvant entraîner le décès du patient (48,50–52). Plus nous réalisons de biopsies, plus le risque infectieux est élevé (17).

Des lettres d'information ou des fiches info-patient sont données aux patients éligibles à la biopsie prostatique, avant et après l'acte, pour les éclairer et répondre au mieux à leurs interrogations comme le montre la **figure 11** (50,51).

Fiche Info-Patient



Association
Française
d'Urologie
www.urofrance.org

Dernière mise à jour : mai 2012

BIOPSIE ECHOGUIDEE DE LA PROSTATE

Cette fiche d'information, rédigée par l'Association Française d'Urologie, est destinée aux patients ainsi qu'aux usagers du système de santé.

Remise lors de votre consultation d'urologie avant de pratiquer un acte à visée diagnostique ou thérapeutique, elle est destinée à vous aider à mieux comprendre l'information délivrée par votre Urologue. Il vous a expliqué la maladie dont vous souffrez ou dont il doit faire le diagnostic. Il vous a exposé les différentes modalités et alternatives de prise en charge et de traitement et les conséquences prévisibles en cas de refus de l'acte proposé.

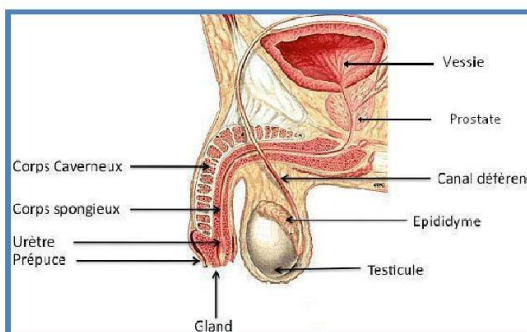
Vous sont exposés ici les raisons de l'acte que va pratiquer votre urologue, son déroulement, les conséquences habituelles et les risques fréquents ou graves normalement prévisibles. Les conditions du suivi après examen ou intervention sont aussi précisées.

Ce document, complémentaire de l'information orale que vous avez reçue, vous permet donc le délai de réflexion nécessaire et une prise de décision partagée avec votre urologue.

L'examen qui vous est proposé a pour objectif de réaliser des prélèvements de votre prostate pour en faire l'analyse au microscope, afin de rechercher si l'anomalie constatée au toucher rectal ou sur le dosage du PSA est en relation avec un cancer de la prostate. Attention, une biopsie négative ne peut cependant pas exclure définitivement l'existence d'un cancer.

Rappel anatomique

La prostate est sous la dépendance de l'hormone masculine appelée testostérone. C'est une glande située sous la vessie et avant du rectum. Elle est traversée par le canal de l'urètre, qui permet l'évacuation de l'urine. Elle est proche à la fois du système sphinctérien, qui assure la continence urinaire et des nerfs de l'érection. Les vésicules séminales, qui sont le réservoir du sperme, s'abouchent directement dans la prostate.



La fonction essentielle de la prostate est de sécréter une composante du liquide spermatique qui, avec les spermatozoïdes fabriqués dans les testicules, constitue le sperme. Elle contribue à l'émission du sperme.

Principe de l'intervention

Une anomalie de votre prostate a été détectée par le toucher rectal ou la valeur de PSA sanguin est considérée comme élevée. Différentes affections de la prostate peuvent correspondre à ces anomalies : une infection ou inflammation, une hypertrophie bénigne de la prostate ou un cancer de la prostate.

Attention :

Fumer augmente le risque de complications chirurgicales de toute chirurgie. Arrêter de fumer 6-8 semaines avant l'intervention élimine ce risque supplémentaire.

Si vous fumez, parlez-en à votre médecin, votre chirurgien et votre anesthésiste ou appelez la ligne Tabac-Info-Service au 3989 pour vous aider à réduire les risques et mettre toutes les chances de votre côté.

Figure 11 : Fiche info-patient biopsie écho-guidée de la prostate

Il s'agit d'une fiche d'information à l'intention des patients éligibles à la biopsie prostatique, qui explique le principe de l'intervention, la préparation à effectuer avant l'examen, ainsi que les suites et complications possibles, tout cela de manière simple et en vulgarisant le vocabulaire médical (50).

1.4.4 L'imagerie médicale et le bilan d'extension

Avant 2016, aucune imagerie n'était jugée nécessaire à la démarche diagnostique d'après le dernier Guide Affection Longue Durée (ALD) sur les cancers de la prostate de la Haute Autorité de Santé (HAS) datant de 2012 (30). Depuis 2016, les recommandations ont changé et une place nouvelle est faite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui n'est plus uniquement dédiée au bilan d'extension des cancers de la prostate (17,53).

1.4.4.1 L'imagerie médicale

1.4.4.1.1 L'échographie prostatique

L'échographie de la prostate est une technique d'imagerie médicale peu utilisée dans le diagnostic du cancer de la prostate en raison de son manque de précision et de sensibilité (17). Elle reste néanmoins l'examen de référence pour le guidage des prélèvements biopsiques ainsi que pour l'évaluation du volume prostatique (17,29,30).

1.4.4.1.2 L'examen tomodensitométrique ou TDM

La tomodensitométrie ou scanographie, est aujourd'hui progressivement détrônée par l'IRM, qui donne des résultats identiques. Cette technique est cependant proposée aux patients qui présentent une contre-indication à l'IRM, comme les porteurs de pacemaker (17).

1.4.4.1.3 L'imagerie par résonance magnétique ou IRM

Auparavant dédiée uniquement au bilan d'extension du cancer de la prostate, l'IRM est devenu l'examen de référence du cancer de la prostate localisé (17,53).

Techniquement, cet examen doit être multiparamétrique, c'est-à-dire qu'il doit combiner des séquences de diffusion et de perfusion, afin de réaliser une cartographie tumorale. Cette

dernière donne une indication sur la localisation tumorale, le volume tumoral et l'agressivité de la tumeur (17,53).

L'agressivité tumorale peut être évaluée grâce à la corrélation entre le score de Gleason et le coefficient apparent de diffusion, ou score ADC (Apparent Diffusion Coefficient) (54,55).

1.4.4.1.3.1 Le score de Gleason

Le score de Gleason est un score histo-pronostique du cancer de la prostate, décrit par Donald Gleason en 1966. La tumeur se caractérise par un degré de différenciation évalué par des grades histologiques allant de 1 à 5, comme le montre la **figure 12** ci-après. Plus ce degré est faible, plus la tumeur est agressive et plus le score de Gleason est élevé (15,56).

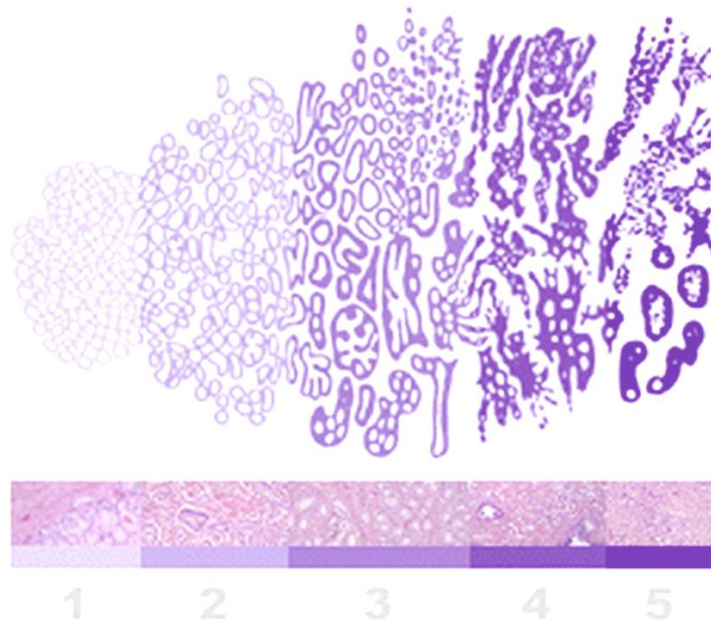


Figure 12 : Les cinq stades de différenciation des glandes prostatiques

Cette image montre l'aspect d'une glande prostatique selon son stade de différenciation. Ainsi une tumeur, dont les cellules sont bien différenciées, a un grade histologique de 1, tandis qu'une tumeur, dont les cellules sont peu différenciées, a un grade histologique de 5. Le degré de différenciation étant inversement proportionnel à l'agressivité de la tumeur (15).

Les deux grades histologiques les plus fréquemment retrouvés au sein de la glande prostatique sont alors additionnés pour obtenir le score de Gleason (56).

En novembre 2014 a eu lieu une conférence de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) afin de revoir ce système de *Grading* défini par Gleason. La nouvelle classification propose cinq groupes pronostiques, comme le montre le Tableau III suivant (15,57).

Tableau III : La nouvelle classification proposée par l'ISUP et sa signification

Ce tableau fait la corrélation entre l'ancienne classification histologique des cancers de la prostate et la nouvelle. Les groupes histologiques sont classés de 1 à 5, selon l'agressivité de la tumeur. Il est précisé pour chaque groupe le score de Gleason correspondant ainsi que le stade de différenciation et la valeur pronostique (15,57).

Groupes	Score de Gleason	Signification
1	6 (3+3)	Bien différencié Bon pronostic
2	7 (3+4)	Moyennement différencié
3	7 (4+3)	
4	8 (4+4, 3+5 et 5+3)	Peu différencié Mauvais pronostic
5	9 ou 10	

1.4.4.1.3.2 Le score ADC (Apparent Diffusion Coefficient)

Le score ADC est une mesure de la diffusion de l'eau par les tissus. Un ADC faible reflète une faible mobilité des molécules d'eau et donc une hypercellularité du tissu cancéreux. A l'inverse un ADC élevé démontre une grande mobilité des molécules d'eau et donc une cellularité tumorale moins importante. Ainsi plus la tumeur est agressive, plus le score ADC est faible et le score de Gleason élevé (58). D'après une étude de *Woo et al.* parue en 2016, ce sont des prédicteurs significatifs d'un cancer de la prostate de haut grade (59). L'IRM est donc un examen jugé performant pour la détection des lésions dites cliniquement significatives (17).

1.4.4.1.3.3 Les indications de l'IRM prostatique

L'IRM prostatique n'est pas indiquée avant une première série de biopsies, la biopsie ciblée donnant à ce jour de meilleures performances (53).

L'IRM prostatique est indiquée avant une deuxième série de biopsies prostatiques. Elle permet d'avoir une meilleure estimation du score de Gleason et du volume de la tumeur, et de faciliter les prélèvements (17,53). Cet examen est indiqué également pour le bilan d'extension et la planification des futurs traitements, comme expliqué dans le point suivant (17).

1.4.4.2 Le bilan d'extension

Le bilan d'extension est, dans la continuité de la démarche diagnostique, l'ensemble des examens permettant de déterminer l'extension du cancer et son stade d'évolution afin de pouvoir proposer une stratégie thérapeutique adaptée.

L'échographie n'est pas indiquée pour le bilan d'extension (17).

L'IRM prostatique est indiquée pour le bilan d'extension locorégional. Pour des lésions visibles, cet examen permet d'avoir leurs localisations exactes, les contacts éventuels avec les autres structures anatomiques ainsi que les limites. Le traitement local est ainsi adapté à ces résultats (17).

L'IRM de diffusion corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires sans irradiation ni produit de contraste (17).

La tomodensitométrie osseuse est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses (15,17).

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne est réalisée pour rechercher des adénopathies (15,17).

En plus de ces examens, un bilan biologique standard est effectué.

Le bilan d'extension dépend des critères cliniques de la classification de D'Amico qui ordonne les tumeurs en fonction de leur agressivité, comme le montre le Tableau IV (15).

Tableau IV : Bilan d'extension

Ce tableau présente le bilan d'extension locorégional, ganglionnaire et métastatique du cancer de la prostate suivant le risque de rechute du patient, évalué grâce à la classification de D'Amico qui sera développée dans le point suivant (15,17,36).

Evaluation du risque	Examens réalisés
Patient à faible risque	IRM prostatique (en option) + examens complémentaires
Patient à risque intermédiaire	Tomoscintigraphie osseuse (Grade 4 majoritaire) IRM prostatique et ganglionnaire
Patient à haut risque	Tomoscintigraphie osseuse IRM prostatique et ganglionnaire
Patient M1 (cancer métastatique)	Tomoscintigraphie osseuse TDM thoraco-abdomino-pelvienne

1.4.5 La classification TNM des cancers de la prostate

La réalisation du bilan d'extension permet de hiérarchiser la tumeur selon la classification internationale TNM (Tumor/Nodes/Metastasis) qui tient compte de la taille de la tumeur, d'une atteinte (ou non) ganglionnaire et de la présence/absence de métastase(s). Le Tableau V détaille cette classification (15,17).

Tableau V : La classification TNM 2010 d'après les Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU

Ce tableau récapitule la classification TNM des cancers de la prostate (17).

T Tumeur primitive	N Ganglions régionaux	M Métastases à distance
<ul style="list-style-type: none"> • T0 : Tumeur primitive non retrouvée • T1 : Tumeur ni palpable au TR, ni visible en imagerie <ul style="list-style-type: none"> • T1a : Tumeur occupant <5% du tissu réséqué avec un score de Gleason <7 ou absence de grade 4 ou 5 • T1b : Tumeur occupant >5% du tissu réséqué ou un score de Gleason ≥7 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 : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins • T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes • T2c : Tumeur atteignant les 2 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) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nx : Ganglions régionaux non évalués • N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale • N1 : Atteinte ganglionnaire régionale • N1 mi : Métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mx : Métastases à distance non évaluées • M0 : Absence de Métastases à distance • M1 : Métastases à distance <ul style="list-style-type: none"> • M1a : Atteinte des ganglions non régionaux • M1b : Atteinte osseuse • M1c : Autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Nous pouvons ainsi déterminer le stade d'évolution de la maladie et proposer un traitement adapté.

1.4.6 La classification de D'Amico

La classification de D'Amico permet d'apprécier l'agressivité des tumeurs et ainsi d'évaluer leur risque évolutif. Le risque de rechute du patient est ordonné selon trois degrés différents, résumé dans le Tableau VI ci-après (15,17,36).

Tableau VI : Classification de D'Amico

La classification de D'Amico tient compte de plusieurs critères à évaluer en amont, tels que le score PSA, le score de Gleason et le stade TNM. Le traitement mis en place tiendra compte de tous ces paramètres (15,17).

Risque de rechute	Score PSA	Score de Gleason	Stade clinique
Faible	< 10 ng/mL	≤ 6	T1c ou T2a
Intermédiaire	De 10 à 20 ng/mL	7	T2b
Elevé	> 20 ng/mL	≥ 8	T2c

1.5 LES TRAITEMENTS DES CANCERS DE LA PROSTATE

1.5.1 Introduction

Après avoir réalisé les examens nécessaires au diagnostic et à la classification des cancers de la prostate, nous pouvons envisager un traitement.

Pour rappel, nous distinguons trois types de cancers de la prostate selon le stade d'évolution de la maladie : les cancers dits localisés qui, comme leur nom l'indique, sont situés uniquement dans la glande prostatique, les cancers localement avancés qui sont plus agressifs, et le stade métastatique avec la présence de métastases dans d'autres organes. Les cancers localisés sont sous-classés suivant le risque évolutif qui est faible, intermédiaire ou élevé selon la classification de D'Amico (60).

Selon cette classification sont mises en évidence des options thérapeutiques, systématiquement discutées en RCP (Réunions de Concertation Pluridisciplinaire).

1.5.2 Les options thérapeutiques de référence

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), les options thérapeutiques de référence sont les suivantes : la surveillance active, la chirurgie, la radiothérapie, la curiethérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie (17,30,60).

Nous allons les détailler succinctement dans les points suivants.

1.5.2.1 La surveillance active

La surveillance active est une option thérapeutique curative (17). Elle est choisie pour un cancer localisé, à faible risque d'évolution et en l'absence de symptômes (60). Cela consiste en la réalisation d'examens réguliers afin de retarder la mise en place d'un traitement et ainsi la survenue d'effets indésirables. Les bilans comprennent un examen clinique (le toucher rectal) tous les six à douze mois, un dosage de la PSA tous les trois à six mois, des biopsies prostatiques tous les douze à trente-six mois et une IRM, non systématique, qui peut être réalisée pour éviter toute biopsie inutile (17,60). Dès lors que l'un de ces critères de surveillance est aggravé, un traitement « actif » doit être envisagé (17).

1.5.2.2 La chirurgie

La chirurgie est un traitement locorégional destiné aux personnes atteintes d'un cancer localisé ou localement avancé. Elle est pratiquée après évaluation des comorbidités. Nous distinguons la prostatectomie totale ou radicale et le curage ganglionnaire (17,60).

1.5.2.2.1 La prostatectomie totale/radicale

La prostatectomie totale, appelée aussi prostatectomie radicale, consiste à retirer la prostate et les vésicules séminales tout en respectant les structures responsables de l'érection et de la continence, comme le montre la **figure 13** ci-dessous (17,60). Il existe deux voies différentes pour pratiquer une prostatectomie totale : soit la voie abdominale (ou rétro pubienne) ouverte qui consiste à ouvrir l'abdomen sous le nombril ; soit la voie abdominale sous coelioscopie qui se réalise ventre fermé avec un endoscope (60).

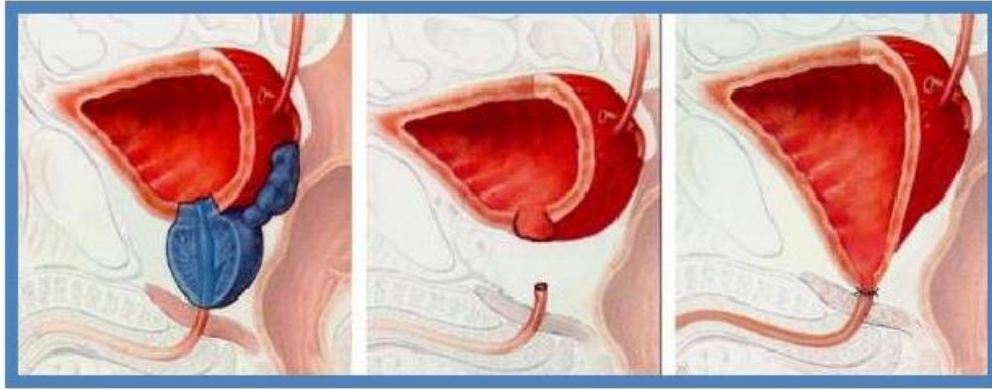


Figure 13 : La prostatectomie totale

L'image montre la réalisation d'une prostatectomie totale avec l'ablation de la prostate et des vésicules séminales puis la suture entre l'urètre et la vessie pour assurer la continuité urinaire (60,61).

1.5.2.2.2 Le curage ganglionnaire

Réalisé lors de la prostatectomie totale, le curage ganglionnaire consiste à retirer les ganglions lymphatiques ilio-pelviens, comme le montre la **figure 14** ci-dessous, pour éviter un envahissement ganglionnaire, facteur de mauvais pronostic (17,62). L'acte est réalisé pour des patients atteints d'un cancer localisé à risque intermédiaire ou à haut risque (60,62).

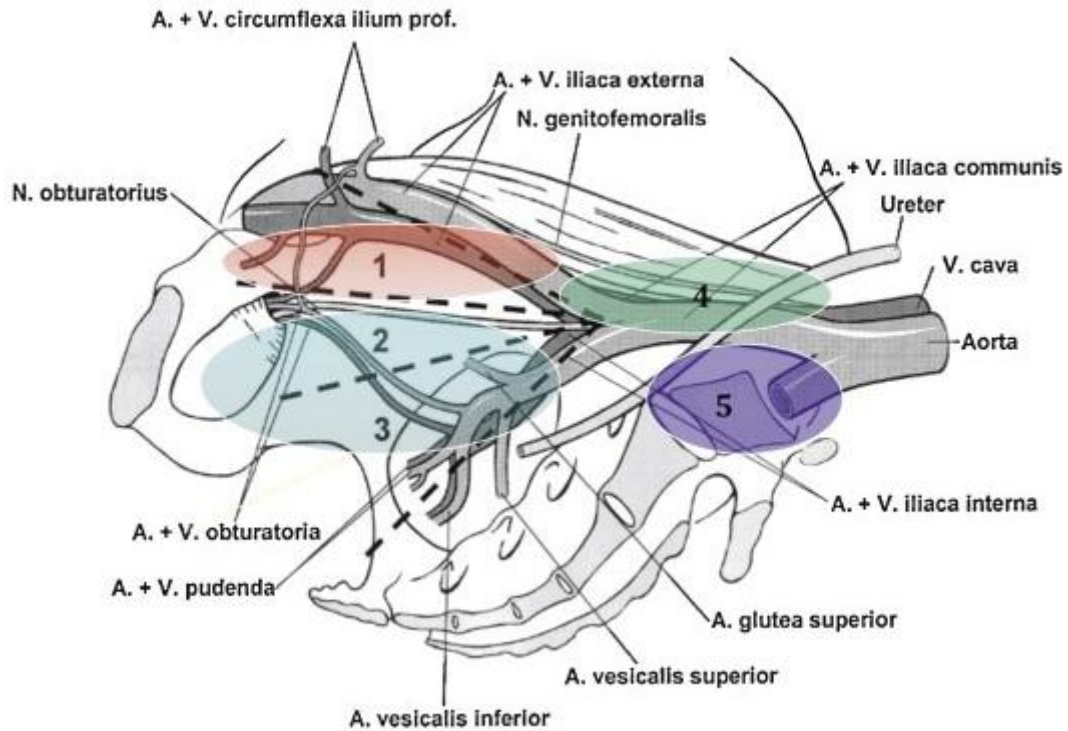


Figure 14 : Le curage ganglionnaire pelvien étendu

Le curage ganglionnaire pelvien étendu consiste à retirer les ganglions ilio-pelviens, c'est-à-dire les ganglions iliaques externes, situés autour des vaisseaux iliaques externes (numéro 1), le ganglion obturateur sous le nerf obturateur (numéro 2), et les ganglions iliaques internes situés autour des vaisseaux iliaques internes (numéro 3) jusqu'à la bifurcation iliaque (62,63).

1.5.2.2.3 Les effets indésirables

Outre ceux liés à un acte chirurgical, les deux effets indésirables rencontrés le plus souvent après une prostatectomie totale et/ou un curage ganglionnaire sont : une incontinence urinaire à l'effort, nécessitant une rééducation sphinctérienne post-chirurgicale, et des troubles de l'érection, pouvant durer plusieurs mois après l'opération (60). Ces derniers dépendent de la conservation ou non des bandelettes neuro-vasculaires durant l'acte ainsi que des problèmes rencontrés déjà par le patient avant la chirurgie (17,60).

Plus rarement, une impossibilité définitive d'éjaculer ou encore une sténose de l'anastomose vésico-urétrale peuvent survenir (60).

1.5.2.3 La radiothérapie externe

La radiothérapie externe est un traitement locorégional qui consiste à envoyer des rayonnements ionisants, à l'aide d'un accélérateur de particules, directement sur les cellules cancéreuses pour les détruire (60). Le volume irradié est la prostate dans son ensemble pour les cancers de la prostate localisés à faible risque et pour les cancers localement avancés. Il comprend en plus les vésicules séminales pour les cancers de la prostate localisés à risque intermédiaire et à haut risque (17,60).

1.5.2.3.1 Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec la radiothérapie sont : la fatigue, des troubles urinaires, une inflammation du rectum et de l'anus, des troubles intestinaux (type diarrhées le plus souvent) et des réactions cutanées (érythème cutané) (60).

1.5.2.3.2 Les contre-indications

La radiothérapie est contre-indiquée en cas d'antécédent d'irradiation pelvienne, de maladie inflammatoire rectale active et de sclérodermie (17).

1.5.2.4 La curiethérapie

La curiethérapie est un traitement local utilisé pour certains cancers de la prostate localisés, en association ou non à la radiothérapie. Cela consiste à placer des implants radioactifs à l'intérieur même de la prostate. Il existe deux types d'implants : les implants permanents de grains d'iode 125 et les implants temporaires de sources d'iridium 192 appelé aussi technique à haut débit de dose (60).

Les effets indésirables de cette thérapeutique sont essentiellement des troubles urinaires, des troubles de l'érection, une hémospérmié et des troubles rectaux (17).

En parallèle s'est développée depuis quelques années la radiothérapie robotisée des cancers de prostate par CyberKnife™. Ce traitement utilise également des rayonnements ciblés précis et à forte dose, comme la curiethérapie, tout en étant moins invasif et en engendrant moins d'effets secondaires (64).

1.5.2.5 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement systémique dont le but est de diminuer le taux de testostérone circulant en deçà d'un certain seuil. C'est le traitement de référence des cancers de la prostate métastatiques et localement avancés. Il est administré par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire. Nous distinguons la castration chimique et la castration chirurgicale (17,60).

1.5.2.5.1 La castration chimique

La castration chimique consiste à bloquer la production de testostérone par les testicules à l'aide de médicaments administrés par voie injectable. Les médicaments utilisés sont les suivants (60) :

- Les analogues ou agonistes de la LH-RH (ou Luteinizing Hormone Releasing Hormone) : la leuproréline (ENANTONE®), la gosérelina (ZOLADEX®) et la triptoréline (DECAPEPTYL® et GONAPEPTYL®)
- Les antagonistes de la LH-RH : le dégarelix (FIRMAGON®)

1.5.2.5.1.1 Les analogues de la LH-RH

Administrés par voie injectable de façon mensuelle, bimensuelle, trimestrielle ou semestrielle selon la molécule, les analogues ou agonistes de la LH-RH vont stimuler les récepteurs hypophysaires en continu, engendrant une sécrétion importante de gonadotrophines. Ces dernières vont stimuler les cellules testiculaires qui vont produire un taux important de testostérone comme le montre la **figure 15** ci-dessous. Ce pic de testostéronémie est nommé effet « flare-up ». Il se produit ensuite un effondrement des sécrétions en FSH et LH suivi d'une baisse de la production de testostérone recherchée.

Nous avons procédé ainsi à une suppression androgénique, appelée aussi castration chimique (65,66).

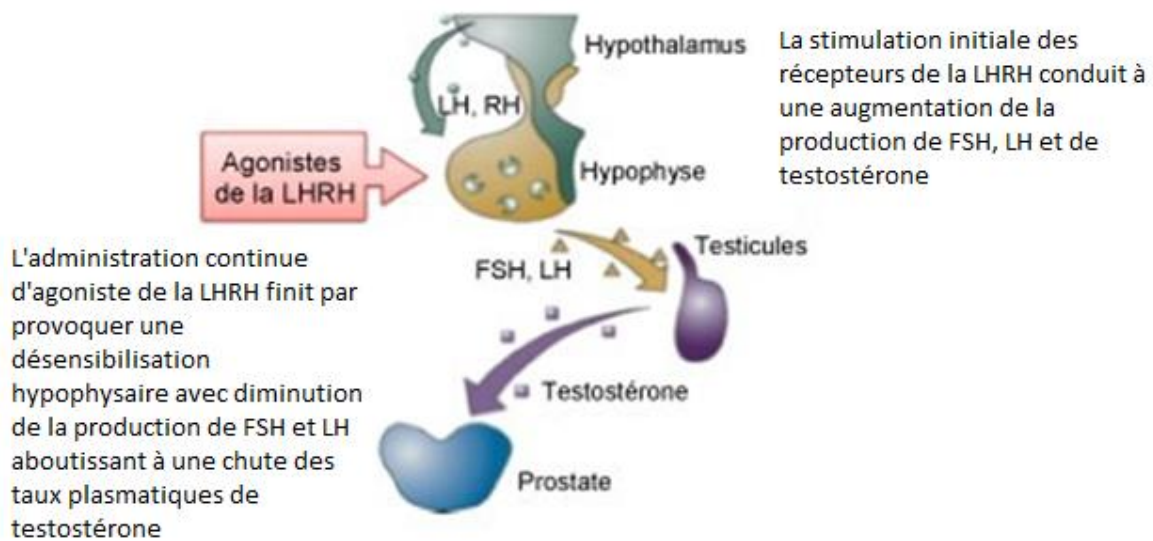


Figure 15 : Schéma d'action des agonistes de la LH-RH

La LH-RH est sécrétée de manière pulsatile par l'hypothalamus. Elle stimule les récepteurs hypophysaires entraînant la synthèse de FSH (Follicle Stimulating Hormone) et de LH (Luteinizing Hormone), ce qui conduit à la production de testostérone par les cellules de Leydig des testicules.

Les agonistes de la LH-RH vont mimer l'action de la LH-RH, conduisant à une augmentation de production de LH et FSH et donc à une augmentation de testostérone (effet « flare-up »). Les agonistes de la LH-RH étant administrés de façon continue, à l'inverse de la sécrétion pulsatile physiologique, il se produit une désensibilisation des récepteurs hypophysaires d'où une diminution indirecte de FSH et de LH et donc de testostérone (65).

Dès le premier jour de l'injection d'agonistes de la LH-RH et pendant les quinze premiers jours de traitement, une administration concomitante d'anti-androgènes par voie orale est réalisée. Le but est de prévenir la flambée androgénique ou « flare-up », qui survient en tout début de traitement (augmentation du taux de testostérone) et qui se traduit par une exacerbation des symptômes. Les anti-androgènes vont agir par compétition avec la testostérone sur les récepteurs hormonaux (17,60). Les anti-androgènes sont développés dans la seconde partie du travail dédiée aux thérapies orales des cancers de la prostate.

Avant de débuter le traitement et afin de limiter au maximum la survenue d'effets indésirables développés dans le Tableau VII, un bilan clinique et un bilan paraclinique sont effectués. Ils consistent à rechercher les principaux facteurs de risque (consommation d'alcool, de café, antécédent d'ostéoporose, maladie métabolique), d'évaluer la pression

artérielle ainsi que la taille et le poids. Un bilan sanguin et lipidique sont également réalisés (66).

Tableau VII : Principaux effets indésirables des analogues de la LH-RH et leur moyens de prévention

Ce tableau regroupe les effets indésirables principaux qu'un patient peut ressentir pendant un traitement à base d'analogues de la LH-RH. Des moyens de prévention simples sont proposés pour chacun d'entre eux (66).

Effets indésirables	Description de l'effet indésirable	Moyens de prévention
Flare-up	Douleurs osseuses, troubles mictionnels	Anti-androgènes
Troubles vaso-moteurs	Bouffées de chaleur	Eviter café et alcool, ne pas manger trop épicé
Ostéoporose	Diminution de la masse osseuse	Eviter tabac et alcool, consommer des aliments riches en calcium et vitamine D, pratiquer une activité physique régulière
Anémie	Normochrome et normocytaire	Surveillance NFS
Troubles métaboliques	Hypercholestérolémie, hypertriglycémie, augmentation de la résistance à l'insuline, augmentation du risque cardio-vasculaire	Pratiquer une activité physique régulière
Modifications corporelles	Perte de masse maigre et prise de masse grasse, prise de poids et rétention sodée	
Troubles de la sexualité	Baisse de la libido et troubles de l'érection	Structures d'aide, en parler
Troubles psychiques et cognitifs	Dépression, troubles de la mémoire et du sommeil	Maintien d'une activité sociale et intellectuelle, structures d'aide

1.5.2.5.1.2 Les antagonistes de la LH-RH

En France, le seul antagoniste de la LH-RH existant est le dégarélix (FIRMAGON®).

Il est administré par voie sous-cutanée en monothérapie lors d'un cancer de la prostate hormono-dépendant au stade avancé.

En initiation de traitement, deux injections de 120mg sont réalisées. En traitement d'entretien, une injection de 80mg par mois est effectuée, un mois après la dose initiale (60,66,67). Une fiche de suivi des injections est disponible pour les professionnels de santé et les patients par le laboratoire Ferring, comme le montre la **figure 16** ci-dessous (67).

FICHE DE SUIVI DES INJECTIONS

À REMPLIR PAR LE MÉDECIN OU L'INFIRMIER RÉALISANT L'INJECTION
ET À CONSERVER PAR LE PATIENT

Ce document est diffusé par le laboratoire FERRING commercialisant FIRMAGON (dégarélix), sous l'autorité de l'ANSM



■ Les injections sont à programmer à 1 mois d'intervalle

■ Le médicament doit être administré **très lentement** en injection **sous-cutanée profonde** sous un angle minimum de 45°, dans la région abdominale. Après avoir retiré l'aiguille lentement, **mettre un pansement sans frotter**.

■ **Le site d'injection doit varier à chaque**

injection : pour cela utilisez, en rotation, les 4 quadrants [Q] de l'abdomen (Bas Gauche [QBG], Bas Droit [QBD], Haut Gauche [QHG] et Haut droit [QHD]). Pour un même quadrant, changez légèrement le site d'injection par rapport à celle réalisée précédemment.

■ Notez les dates, la zone d'injection et le numéro du lot dans le tableau ci-dessous de cette fiche.

Ne pas réaliser l'injection dans les parties du corps exposées à une pression par exemple à proximité de la ceinture, de la taille ou des côtes.

Prévenez votre patient que l'injection est très fréquemment douloureuse lors de l'initiation du traitement.



	Date	Zone d'injection (indiquer le quadrant)	Numéro du lot
Initiation du traitement :			
2 injections consécutives de FIRMAGON 120 mg, en deux points d'injection différents	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Traitement d'entretien			
1 injection mensuelle de FIRMAGON 80 mg	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1 injection mensuelle de FIRMAGON 80 mg	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Numéro Vert exclusivement destiné aux professionnels de santé injectant FIRMAGON® :

0 805 291 939 Service & appel gratuits

Vous pouvez obtenir des conseils sur l'administration de FIRMAGON® à ce numéro vert accessible de 8 h à 21 h tous les jours sauf les week-ends et les jours fériés.



Flashez ce code ou connectez-vous à l'adresse :

www.administration-firmagon.fr

avec votre smartphone ou votre tablette et retrouvez en vidéo les instructions pour la reconstitution et l'administration de FIRMAGON®

Figure 16 : Fiche de suivi des injections de dégarélix

Une fiche de suivi des injections de FIRMAGON® réalisée par le laboratoire Ferring est disponible sur le site du VIDAL. Elle permet au médecin ou à l'infirmier qui réalisent l'injection, de noter la date de l'acte, la zone où l'injection a été réalisée et le numéro de lot du médicament. La fiche est à conserver par le patient (67).

Le dégarélix agit en se fixant sur les récepteurs hypophysaires de la LH-RH, engendrant une diminution des gonadotrophines et du taux de testostérone, comme le montre la **figure 17** ci-dessous. La suppression androgénique est ainsi directe, contrairement aux analogues de la LH-RH, et plus rapide (66).

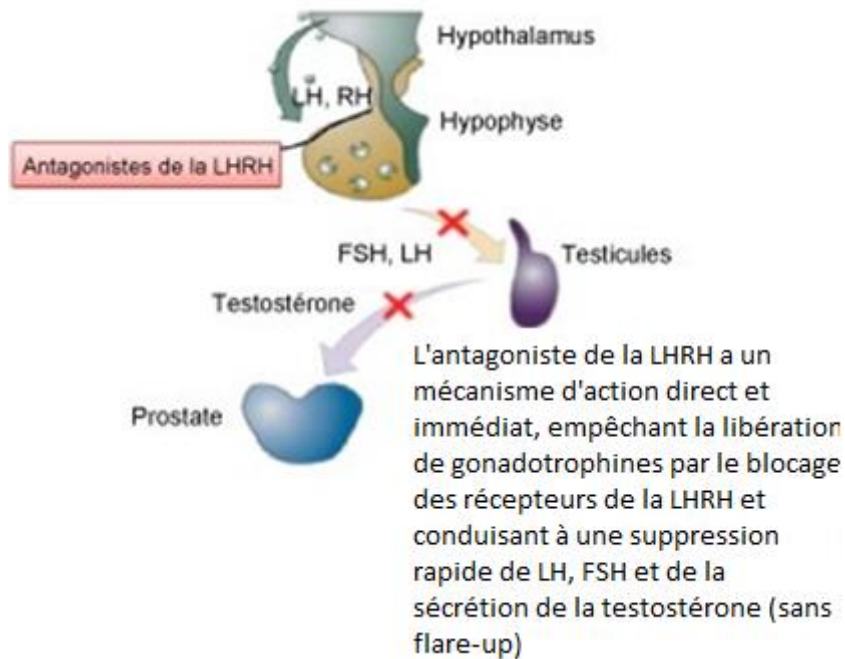


Figure 17 : Schéma d'action des antagonistes de la LH-RH

Les antagonistes de la LH-RH vont, au contraire des agonistes, bloquer les récepteurs hypophysaires de la LH-RH en s'y fixant de façon compétitive et réversible, inhibant de manière directe la production de FSH, de LH et de testostérone (65,66).

Les effets indésirables rencontrés communément sont les mêmes que pour les analogues de la LH-RH. Il est à noter cependant un risque de réactions cutanées plus importantes au niveau du point d'injection (66).

1.5.2.5.2 La castration chirurgicale

La castration chirurgicale consiste à réaliser une ablation des testicules : nous pratiquons une pulpectomie (conservation de la paroi externe des testicules) ou une orchidectomie (aucun tissu n'est conservé). Cette thérapeutique est rarement pratiquée (60).

1.5.2.5.3 Les nouvelles hormonothérapies

De nouveaux traitements hormonaux ont fait leur apparition ces dernières années afin de traiter les cancers de la prostate résistants à la castration. Nous distinguons les œstrogènes, les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes, avec notamment l'acétate d'abiratérone, les inhibiteurs des récepteurs aux androgènes, avec par exemple l'enzalutamide et un traitement qui cible ces deux dernières voies (le galétéron). Certaines de ces molécules sont encore en phase de développement clinique, alors que d'autres ont déjà obtenues leur AMM (68). Ces nouvelles hormonothérapies seront développées dans la deuxième partie du travail.

1.5.2.6 La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement systémique choisi en cas de cancer de la prostate métastatique. Elle peut être associée ou non à l'hormonothérapie. Elle nécessite une discussion préalable en RCP (60).

Selon les recommandations actuelles, une chimiothérapie par docétaxel est proposée en cas d'échec de l'hormonothérapie. Le traitement est administré en perfusion intraveineuse (IV), associé à de la prednisone. En deuxième intention, le carbazitaxel en IV est associé également à de la prednisone (60).

En pratique, le docétaxel est de plus en plus souvent choisi en première intention avant même l'instauration d'une hormonothérapie, selon l'INCa (69).

La dose administrée, le type de médicament choisi, le rythme des cures... sont patients-dépendants (60). Avant de débiter le traitement, une chambre implantable percutanée (CIP) est posée. Une frise chronologique des évènements est proposée **figure 18**.

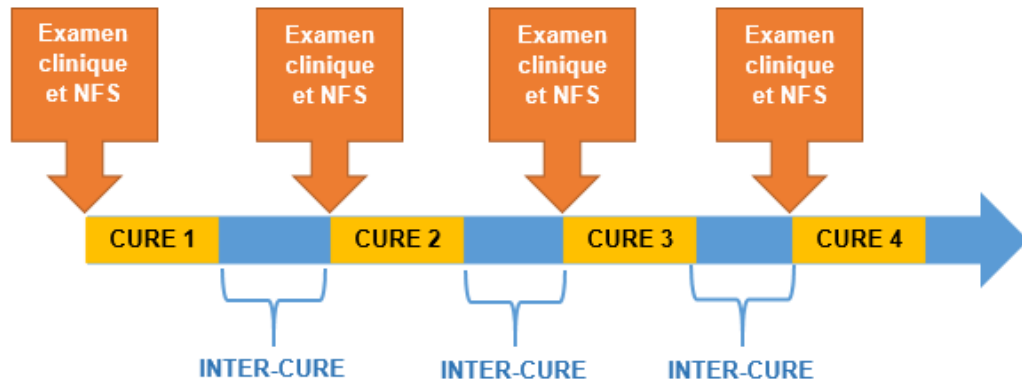


Figure 18 : Frise chronologique d'un traitement par chimiothérapie

Un traitement par chimiothérapie se déroule sous forme de cures, pendant lesquelles sont administrées la molécule anticancéreuse et le corticoïde, et d'inter-cures où seul le corticoïde est administré. Avant chaque cure, un examen clinique et une Numération Formule Sanguine (NFS) sont réalisés (60).

Les effets indésirables de la chimiothérapie sont nombreux. Les principaux sont regroupés dans le Tableau VIII suivant.

Tableau VIII : Les principaux effets indésirables d'une chimiothérapie

Ce tableau regroupe les principaux effets indésirables qu'un patient peut ressentir au cours d'une chimiothérapie, ainsi que les moyens de prévention qu'il existe pour les atténuer voire les contrer (60).

Effets indésirables	Description	Moyens de prévention
Aplasie	Leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, anémie	Facteurs de croissance (prophylaxie par G-CSF)
Syndrome main-pied	Rougeur, gonflement, engourdissement, sécheresse, picotements, cloques localisées sur les mains et les pieds	Bonne hydratation, produits d'hygiène sans savon et sans parfum, éviter les vêtements serrés, éviter l'exposition au soleil et porter un écran total
Onychodystrophie	Ongles cassants, striés, ondulés, décollés, modification de leur couleur	Soin des ongles : vernis au silicium à appliquer dès le début de la chimiothérapie
Troubles digestifs	Nausée et vomissement	Fractionnement des repas, petites quantités, aliments et boissons froids, pas trop gras, manger lentement, rincer la bouche à l'eau froide en cas de vomissements et attendre 1h avant de manger
	Diarrhée	Eviter les fibres, manger des féculents, boire 2L d'eau par jour
	Constipation	Manger des fibres, pratiquer une activité physique régulière, boire 2L d'eau par jour
	Mucites / stomatites	Eviter les aliments acides et épicés, utiliser une brosse à dents souple, faire des bains de bouche sans alcool sauf si contre-indication
	Perte d'appétit et modification du goût	
Alopécie	Perte des poils dès la 2 ^{ème} semaine après la 1 ^{ère} perfusion ; repousse du poil 6 à 8 semaines après la fin du traitement	Se couper les cheveux courts, prescription médicale de perruque, casque réfrigérant
Fatigue / Asthénie		Se reposer fréquemment, se coucher/se lever au même horaire
Affections oculaires	Ecoulements, diminution de l'acuité visuelle	Prudence si conduite
Troubles de la fertilité / de la contraception	Stérilité	Contraception efficace, cryoconservation du sperme

Il existe un traitement par voie orale à base d'estramustine, l'ESTRACYT®. Cette molécule possède une action cytotoxique et une action antigonadotrope (66). Ses caractéristiques sont développées dans la deuxième partie du travail.

1.5.3 Les autres options thérapeutiques existantes

En plus des thérapeutiques de référence vues auparavant, il existe d'autres options thérapeutiques aux cancers de la prostate. Ces traitements sont soit en cours d'évaluation, soit ils font l'objet encore d'essais cliniques, soit sont pratiqués uniquement à l'étranger, soit sont rarement utilisées dans notre pays.

1.5.3.1 La cryothérapie

La cryothérapie est une thérapeutique en cours d'évaluation. C'est un traitement alternatif qui consiste à introduire une aiguille de cryothérapie par voie périnéale, sous contrôle échographique transrectale, afin de détruire les tissus par congélation à -40°C (17).

1.5.3.2 La thérapie ciblée

Selon le Vidal, le PROLIA® (déno-sumab) est un traitement de la perte osseuse indiqué chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé de fractures, associé à un traitement hormono-ablatif. Il s'agit d'une injection sous-cutanée de 60mg, réalisée tous les six mois. Le déno-sumab est un anticorps monoclonal humain qui désactive les récepteurs sur les ostéoclastes et leurs précurseurs responsables de la résorption osseuse. Celle-ci va donc diminuer, réduisant le risque de fractures vertébrales (70).

1.5.3.3 Le traitement par ultrasons focalisées de haute intensité

Le traitement par ultrasons focalisées de haute intensité ou High Intensity Focused Ultrasound en anglais (HIFU) est un traitement non chirurgical pour les cancers de la prostate localisés. Il s'agit d'introduire une sonde d'échographie endorectale qui va émettre des ultrasons pour détruire les cellules cancéreuses. Deux mécanismes sont utilisés : l'effet thermique et la cavitation (17,60).

Les effets indésirables possibles sont des troubles de l'érection, un rétrécissement de l'urètre et du col vésical, une incontinence urinaire (17).

Le traitement focal est une thérapeutique récente qui fait l'objet de recherche clinique (17).

1.5.3.4 La vaccination

Approuvé en 2010 par la FDA (Food and Drug Administration), il existe aux Etats-Unis un vaccin contre le cancer de la prostate : le sipuleucel-T (Provenge®), qui agit en stimulant le système immunitaire pour l'aider à attaquer les cellules prostatiques cancéreuses. Il est indiqué pour des hommes atteints d'un cancer de la prostate au stade métastatique et ne répondant plus à l'hormonothérapie (71,72).

Pour le fabriquer, nous prélevons les leucocytes du patient par leucaphérèse pour les exposer à la protéine PAP (prostatic acid phosphatase) un antigène retrouvé sur la plupart des cellules cancéreuses de la prostate. Nous réinjectons ensuite ces cellules au patient. Le processus est répété encore deux autres fois à deux semaines d'intervalle. Le vaccin est donc spécifique à chaque homme (71,72).

Le sipuleucel-T rallonge l'espérance de vie des malades de quelques mois mais n'a pas de vertu curative. Des études sont en cours pour déterminer si le vaccin peut aider des hommes ayant un cancer de la prostate à un stade moins avancé (71,72).

1.5.4 Les essais cliniques

Des essais cliniques sont actuellement en cours pour améliorer la prise en charge du patient atteint d'un cancer de la prostate.

Ainsi l'atezolizumab, un anticorps monoclonal, est étudié en ce moment par les équipes du Professeur Fizazi, chef du département d'oncologie médicale de l'hôpital Gustave Roussy à Villejuif (73). Associé à l'enzalutamide, il est administré par voie intraveineuse aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et ayant déjà été traités par hormonothérapie de nouvelle génération et par un taxane. Comme le montre la **figure 19** suivante, l'atezolizumab est un anti-PD-L1 qui agit en inhibant les PD-L1, protéines situées sur les cellules tumorales, empêchant ainsi l'inactivation des lymphocytes T (74).

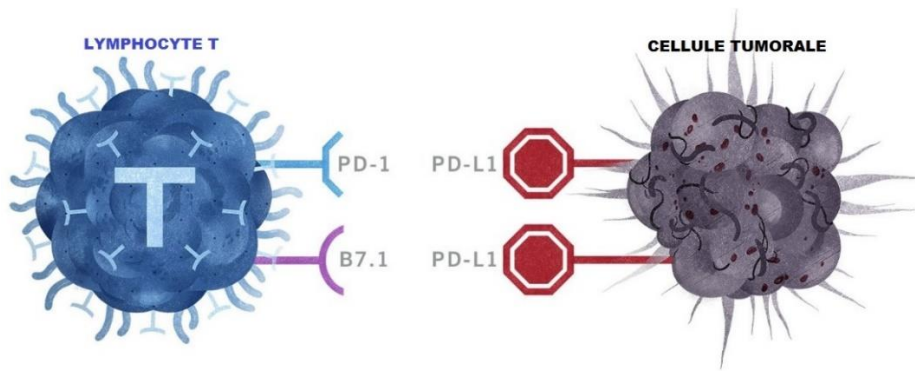


Figure 19 : Mode d'action de l'atezolizumab

La PD-L1, aussi appelée CD274 ou encore B7H1, est une protéine exprimée par les cellules tumorales à leur surface. Elle se lie aux récepteurs PD-1 et B7.1 situés sur les lymphocytes T de l'organisme afin de les inactiver. Les lymphocytes T ne peuvent alors plus jouer leur rôle dans le système immunitaire de l'organisme, favorisant le développement du cancer. L'atezolizumab, qui est un anti-PD-L1, va ainsi bloquer les PD-L1 et donc les empêcher d'inactiver les lymphocytes T (73,74).

Une autre étude en cours appelée ATLAS, de phase III, est réalisée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé ou localement avancé à haut risque (75). Il leur est administré l'ARN-509, un antagoniste des récepteurs aux androgènes, qui empêche la translocation nucléaire de ces derniers et leur liaison à l'ADN. Ceci ayant pour but d'inhiber la croissance tumorale et d'induire l'apoptose des cellules (68).

Contrairement à l'enzalutamide, qui est aussi un inhibiteur des récepteurs aux androgènes, l'ARN-509 provoque peu d'effets indésirables. L'essai clinique en cours consiste donc à évaluer son efficacité par rapport aux traitements standards (68,75).

1.6 CONCLUSION

Au fil des années de nouvelles thérapeutiques sont apparues et laissent ainsi plus de choix de traitement selon le cancer et le stade de la maladie.

Une étude internationale nommée « PACE » (Prostate Advances in Comparative Evidence), en cours depuis 2012, compare les différentes options thérapeutiques existantes aujourd'hui pour traiter un cancer de la prostate (76).

Dans la suite du travail, nous allons nous intéresser plus spécifiquement aux thérapeutiques anticancéreuses orales ainsi qu'à la prise en charge du patient à l'officine.

2 LES TRAITEMENTS DES CANCERS DE LA PROSTATE ADMINISTRÉS PAR VOIE ORALE

2.1 INTRODUCTION

Actuellement nous comptons vingt-deux anticancéreux destinés au traitement des cancers de la prostate, dont huit administrés par voie orale selon l'INCa (69). La place des anticancéreux oraux est imagée dans le graphique ci-dessous.

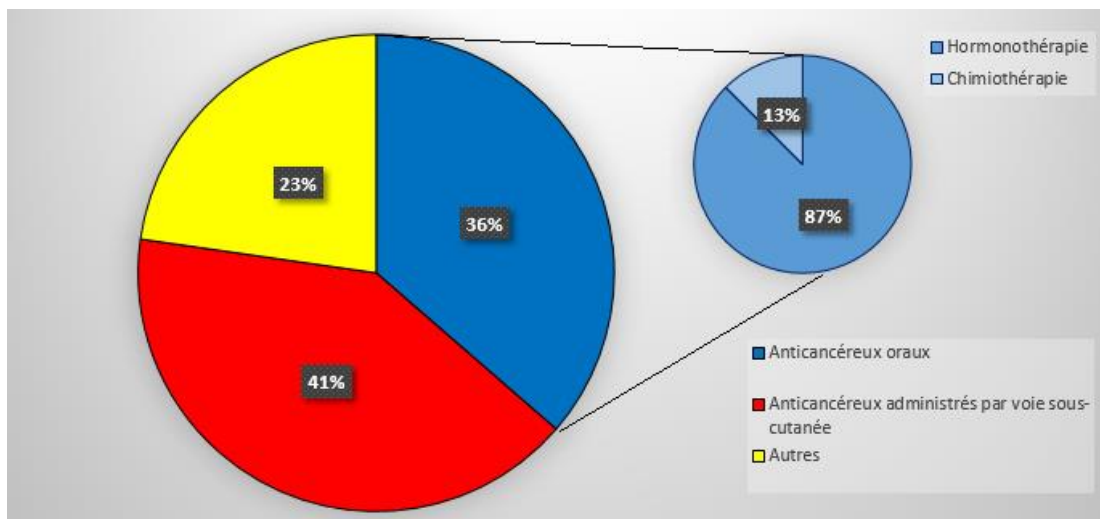


Figure 20 : Place des anticancéreux oraux dans le traitement des cancers de la prostate

Le graphique ci-dessus représente une répartition des anticancéreux utilisés pour traiter les patients atteints d'un cancer de la prostate selon leur mode d'administration. Selon l'INCa, sur un total de 22 anticancéreux concernés, 8 sont administrés par voie orale (soit 36%) et 9 par voie sous-cutanée (soit 41%). Sur la totalité des traitements oraux, une seule molécule, l'estramustine, est une chimiothérapie (soit 13%), les autres étant des hormonothérapies (soit 87% des thérapies orales) (69).

L'arrivée de nouvelles hormonothérapies a ainsi donné une place importante aux anticancéreux oraux, bien que la chimiothérapie injectable soit aujourd'hui en train d'évoluer avec une utilisation de plus en plus précoce, avant même la mise en place d'une hormonothérapie (69).

2.2 LES DIFFERENTES THERAPIES PER OS

Dans un premier temps, nous étudierons les différentes hormonothérapies orales utilisées aujourd'hui pour traiter les cancers de la prostate : les œstrogènes, les anti-androgènes et les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes. Dans un second temps, nous approfondirons le cas de l'estramustine, unique molécule de chimiothérapie orale existante à ce jour. Dans un troisième temps, un tableau récapitulatif résumera le tout et donnera les caractéristiques principales de ces molécules. Enfin nous ferons le point sur les différents essais cliniques en cours concernant les thérapies orales.

2.2.1 Hormonothérapies

L'hormonothérapie est, comme expliqué précédemment, un traitement qui se base sur l'action des hormones. Le but est de réaliser une castration chimique ou suppression androgénique, afin de limiter le développement de la tumeur. Il existe diverses classes thérapeutiques qui composent le traitement hormonal du cancer de la prostate ; nous les détaillons dans les paragraphes suivants.

2.2.1.1 Les œstrogènes : le diéthylstilbestrol (*Distilbène*[®])

Le diéthylstilbestrol fait partie de la classe pharmacologique des œstrogènes de synthèse non stéroïdiens (77). C'est le seul estrogène pur utilisé en France (78). D'après le Vidal, 0,3 milligrammes de diéthylstilbestrol a le même effet qu'un milligramme d'œstrone (79).

Le Distilbène[®] ne possède pas de génériques. Nous cherchons ici à diminuer la testostéronémie, responsable du développement et de la croissance de la tumeur.

2.2.1.1.1 Mécanisme d'action

Son action principale consiste à bloquer la sécrétion hypothalamique de LH RH et ainsi, par feedback négatif sur les cellules gonadotropes hypophysaires, supprimer la libération de FSH et de LH par l'hypophyse. Nous observons ainsi une baisse de production de testostérone par les cellules de Leydig des testicules : c'est la castration chimique (77,78).

2.2.1.1.2 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les accidents thromboemboliques ou cardiovasculaires qui nécessitent l'arrêt du traitement (79,80).

Ces risques thromboemboliques et métaboliques s'expliquent par l'hypercoagulabilité provoquée des œstrogènes qui altèrent les facteurs de la coagulation, et par la stimulation de la production hépatique d'angiotensinogène et de VLDL-triglycérides (79).

2.2.1.1.3 Précautions d'emploi

Ce médicament nécessite une surveillance particulière, notamment de la fonction hépatique et de tous les paramètres pouvant favoriser un accident thromboembolique ou cardiovasculaire s'ils sont anormalement élevés : le poids, la pression artérielle, la triglycéridémie, la cholestérolémie et la glycémie (80).

Il convient donc de vérifier les antécédents personnels et familiaux du patient avant de débiter un traitement et de rechercher les facteurs de risque.

Les patients diabétiques, asthmatiques, épileptiques et migraineux font l'objet d'une surveillance attentive (79).

Un arrêt du traitement est nécessaire si le patient présente un ou plusieurs de ces symptômes : élévation de la pression artérielle, migraines, vertiges, troubles neurologiques ou troubles visuels (80).

Le traitement doit être stoppé un mois avant une intervention chirurgicale (80).

2.2.1.2 Les anti-androgènes

Les anti-androgènes agissent en bloquant le récepteur aux androgènes. Ce récepteur est en partie activé par la dihydrotestostérone. Cette dernière est la forme réduite de la testostérone, hormone stéroïdienne du groupe des androgènes. La testostérone est produite essentiellement par les testicules, les ovaires et les glandes surrénales. Les anti-androgènes se classent en deux catégories : les anti-androgènes stéroïdiens et les anti-androgènes non-stéroïdiens. Nous allons détailler chacune d'entre elles (66).

2.2.1.2.1 Les anti-androgènes non stéroïdiens

Les anti-androgènes non stéroïdiens sont au nombre de quatre en France : le flutamide, le nilutamide, le bicalutamide et l'enzalutamide. L'enzalutamide est la molécule la plus récente et fait partie de l'hormonothérapie de nouvelle génération (66).

2.2.1.2.1.1 Indications

Comme expliqué précédemment, les anti-androgènes non stéroïdiens sont associés aux analogues de la LH-RH durant les quinze premiers jours de traitement pour contrer l'effet « flare-up ».

Ils sont également indiqués dans le traitement du cancer de la prostate métastatique en association avec la castration chirurgicale et dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé en association avec la radiothérapie (81).

2.2.1.2.1.2 Mode d'action

Leur mécanisme d'action consiste à inactiver les récepteurs aux androgènes intracytoplasmiques dans les cellules prostatiques normales et malines, comme le montre la **figure 21** ci-dessous. Les androgènes d'origine surrénalienne et testiculaire sont alors bloqués (82–84).

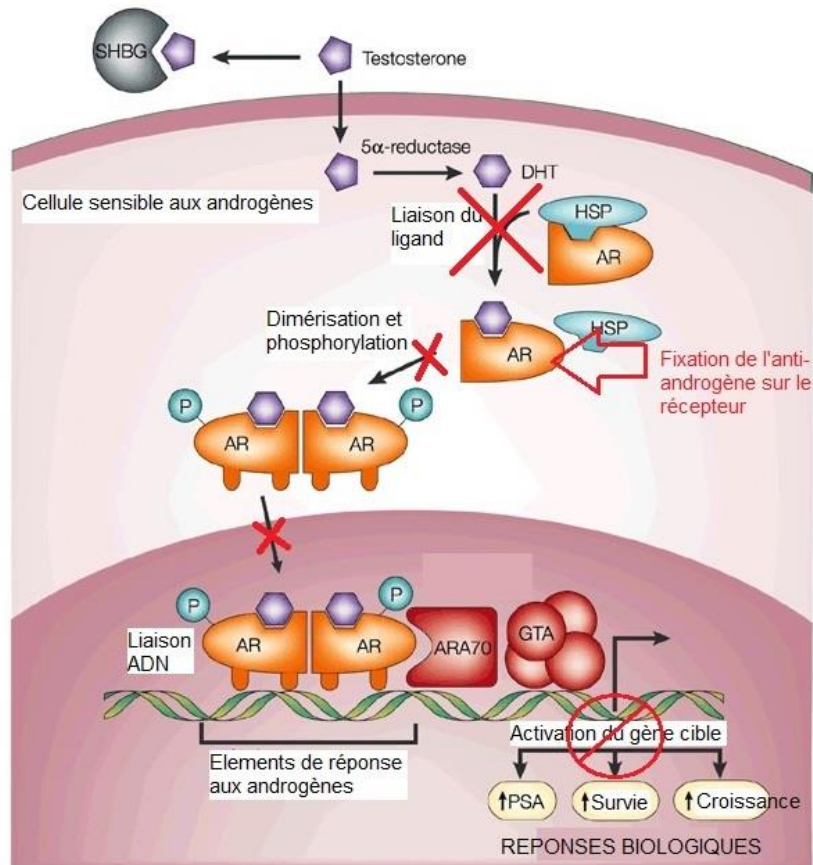


Figure 21 : Mécanisme d'action des anti-androgènes non stéroïdiens

La testostérone pénètre dans la cellule prostatique et devient la dihydrotestostérone (DHT) après action de la 5α-réductase. La DHT se lie alors aux récepteurs androgéniques intra-cytoplasmiques, noté AR sur le schéma. Le complexe ainsi formé se dimérise, se phosphoryle puis se transloque dans le noyau de la cellule. Sa liaison à l'ADN entraîne l'activation du gène cible et la synthèse de protéines dépendantes des androgènes. Une série de réponses biologiques se produit dont le maintien du développement et de la croissance de la tumeur (66,82,85).

L'anti-androgène va se lier aux récepteurs aux androgènes AR à la place de la DHT, bloquant par compétition la formation du complexe. Le complexe inactif ainsi formé ne peut pas se transloquer dans le noyau. La transcription puis la traduction des protéines est inhibée. La croissance et le développement des cellules tumorales est ainsi freinée voire inhibée (82,85).

L'affinité de liaison au récepteur aux androgènes du bicalutamide est moins importante que celle du nilutamide et de l'hydroxyflutamide (83).

L'action des anti-androgènes non stéroïdiens est uniquement périphérique sur les récepteurs androgéniques : il n'y a pas d'action sur les hormones cortico-surréaliennes et gonadotropes (86).

2.2.1.2.1.3 Le syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage ou syndrome de retrait aux anti-androgènes est possible lors de l'arrêt du traitement. Cela se traduit par une baisse de la valeur du PSA et une amélioration de l'état clinique du patient pendant quelques mois. Ce phénomène s'explique par le fait que l'anti-androgène devienne agoniste au fil du temps en raison de la mutation des récepteurs aux androgènes. Par conséquent, nous attendons quatre semaines après la fin d'un traitement par flutamide, et huit semaines après une thérapie à base de bicalutamide, pour exclure le syndrome de sevrage aux anti-androgènes (87–89).

Ce syndrome peut également se produire chez des patients qui ont été traités par enzalutamide (90).

Détaillons plus spécifiquement les quatre molécules existantes :

2.2.1.2.1.4 Précautions d'emploi et suivi médical

2.2.1.2.1.4.1 Le flutamide

Tous signes faisant suspecter une atteinte hépatique (élévation des transaminases, douleurs abdominales, ictère, urines foncées...) ou une cyanose (bleuissement des ongles et des lèvres, méthémoglobinémie) doivent faire l'objet d'un avis médical (80,91).

Il est nécessaire, de ce fait, de réaliser des analyses sanguines régulières pour doser les transaminases. La consommation d'alcool doit être évitée.

En cas de prise concomitante avec un anticoagulant oral de la famille des antivitamines K (AVK), une adaptation de la posologie de l'AVK peut être nécessaire. Il est donc recommandé de surveiller l'INR (International Normalized Ratio) (86).

2.2.1.2.1.4.2 Le nilutamide (Anandron®)

En phase d'attaque, le traitement doit être débuté immédiatement le premier jour de la castration qu'elle soit chimique (par les analogues de la LH-RH) ou chirurgicale.

Si le patient ressent des effets indésirables pendant le traitement d'attaque (en particulier des troubles digestifs), le passage au traitement d'entretien peut être plus prématuré (80,86,92,93).

Le patient peut ressentir des troubles visuels qui se caractérisent par une difficulté à s'accommoder à l'obscurité (cécité nocturne) et une vision des couleurs altérée. Le port de verres teintés est donc recommandé. La prudence est de mise s'il conduit un véhicule, surtout la nuit. Cet effet indésirable est réversible à l'arrêt du traitement.

Avant la mise en route du traitement, il convient de vérifier la fonction hépatique en dosant les transaminases. La surveillance est ensuite régulière et tout signe faisant suspecter une atteinte hépatique doit être signalé au médecin : ictère, prurit, douleurs abdominales, urines foncées, asthénie... Un arrêt du traitement s'impose pour toute élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale.

Si le patient présente une dyspnée, un examen approfondi est réalisé. Une radiographie des poumons permettra d'écartier ou non une affection pulmonaire interstitielle qui contraint à stopper définitivement le traitement. En effet, il existe un risque de pneumopathie dont la fréquence est plus importante pendant les trois premiers mois de traitement (80,92,93).

S'il apparaît un allongement de l'intervalle QT, Anandron® doit être arrêté.

Il convient d'éviter la prise d'alcool qui peut provoquer un effet antabuse avec des bouffées vasomotrices et un risque de malaise (81,92,93).

2.2.1.2.1.4.3 Le bicalutamide (Casodex® et Ormandyl®)

Le bicalutamide est un générique du Casodex®, tout comme l'est Ormandyl® (94,95). Selon le Dorosz, la molécule est en général mieux tolérée que le nilutamide (81).

Le bicalutamide est contre-indiqué chez la femme, ainsi qu'en cas de grossesse et d'allaitement. Il convient donc de porter une contraception efficace pendant la durée du traitement et jusqu'à cent trente jours après l'arrêt de celui-ci (86,95).

Comme pour le nilutamide, le patient est invité à contacter un médecin en cas de dyspnée faisant suspecter un trouble pulmonaire et pour tout signe d'atteinte hépatique. Une radiographie des poumons et un dosage des transaminases sont alors respectivement réalisés.

La consommation d'alcool doit être évitée.

Une surveillance des fonctions urinaire et respiratoire est de mise, d'autant plus si le patient présente une insuffisance hépatique modérée à sévère ou une insuffisance respiratoire (80,81).

2.2.1.2.1.4.4 L'enzalutamide (Xtandi®)

Xtandi® est un anti-androgène non stéroïdien dit de nouvelle génération. La molécule active est l'enzalutamide. Le médicament ne possède pas de spécialité générique (86).

2.2.1.2.1.4.4.1 Mécanisme d'action

L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant du cytochrome CYP2C8. Comme les autres anti-androgènes non stéroïdiens, il agit en inhibant l'action des androgènes sur le récepteur aux androgènes intra-cytoplasmique des cellules prostatiques. Cependant l'enzalutamide se démarque du fait qu'il bloque plusieurs étapes de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, comme le montre la **figure 22** ci-dessous (90,96).

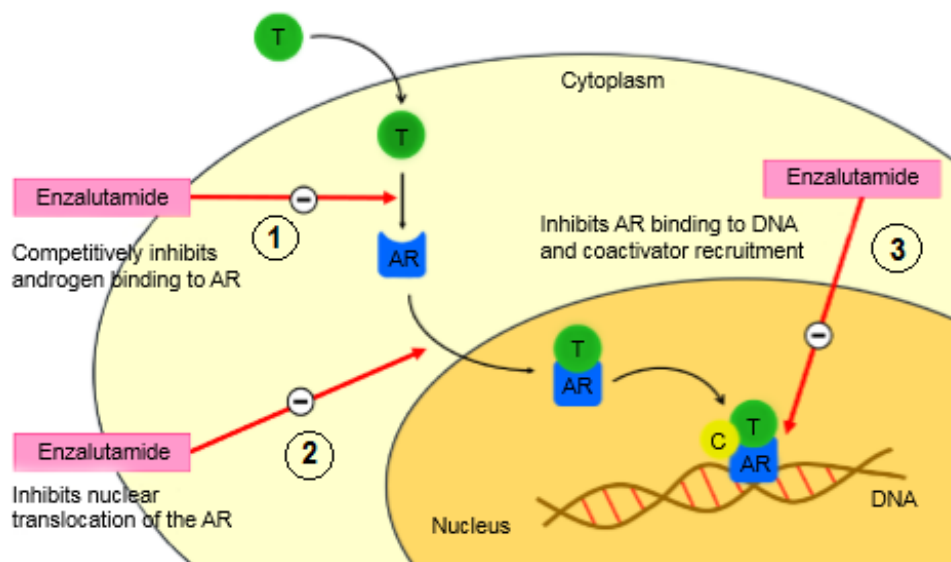


Figure 22 : Mécanisme d'action de l'enzalutamide

L'enzalutamide est un inhibiteur non stéroïdien du récepteur aux androgènes (RA) de nouvelle génération. Il bloque les différentes étapes de la voie de signalisation du RA : il inhibe la liaison des androgènes aux RA de manière compétitive (1), il inhibe la translocation nucléaire du complexe « androgène-RA activé » (2) ainsi que leur fixation à l'ADN et le recrutement des coactivateurs (3). La croissance des cellules prostatiques tumorales est alors freinée permettant à la tumeur de régresser (66,68,96,97).

2.2.1.2.1.4.4.2 Indications

L'enzalutamide est indiqué en deuxième intention pour des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, ne ressentant que peu ou pas de symptômes cliniques et après échec d'un traitement par suppression androgénique. Il est également indiqué pour des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et dont la maladie a évolué pendant ou après une chimiothérapie à

base de docétaxel (96). L'approbation du médicament dans cette dernière indication représente une avancée majeure dans le traitement du cancer de la prostate (97).

2.2.1.2.1.4.4.3 Précautions d'emploi

La molécule étant tératogène, il est recommandé d'utiliser une contraception locale lors des rapports sexuels pendant toute la durée du traitement et dans les trois mois qui suivent son arrêt (96).

S'il y a oubli, le patient doit prendre le médicament le plus rapidement possible et le plus proche de l'heure habituelle d'administration. Il ne faut pas doubler la dose. De ce fait, si l'oubli est supérieur à une journée, la prise doit se faire le lendemain, à l'heure habituelle (86,96).

En cas de forte toxicité (grade 3), le traitement doit être suspendu pendant une semaine, le temps que les symptômes régressent. Ensuite Xtandi® doit être repris au même dosage ou à un dosage inférieur (quatre-vingt ou cent vingt milligrammes d'enzalutamide) (96).

S'il y a surdosage, il n'existe pas d'antidote à l'enzalutamide (96).

L'enzalutamide peut aussi provoquer des convulsions. De ce fait, l'administration se fait avec prudence chez les patients épileptiques, ainsi que ceux ayant des prédispositions ou des antécédents (81,96).

Il est recommandé d'arrêter le traitement si le patient développe un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (ou SEPR). Il s'agit d'un trouble neurologique rare qui se traduit notamment par des convulsions, des céphalées, des troubles visuels et neurologiques (cécité, confusion), une hypertension. Le diagnostic se fait par IRM (96).

2.2.1.2.2 Les anti-androgènes stéroïdiens : l'acétate de cyprotérone (Androcur®)

Androcur® est un anti-androgène stéroïdien dont la substance active est l'acétate de cyprotérone, dosée à cinquante ou cent milligrammes. Le dosage en cent milligrammes n'existe qu'en générique depuis le 18 avril 2018 (66,98,99).

2.2.1.2.2.1 Mécanisme d'action

L'acétate de cyprotérone dérive de la 17 alpha-hydroxyprogestérone qui possède deux actions principales : une action centrale anti-gonadotrope et une action périphérique (semblable aux anti-androgènes non stéroïdiens) sur les récepteurs androgéniques intracytoplasmiques (66,81,98).

Son action centrale se manifeste par un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il exerce ainsi ses propriétés agonistes progestatives au niveau de l'hypophyse, réduisant la production d'hormone lutéinisante LH. Cela a pour conséquence la diminution des taux d'androgènes testiculaires sécrétés et une baisse de la testostéronémie (100).

2.2.1.2.2.2 Indications

Le médicament est indiqué dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate (98,99). Il a également une indication dans le traitement de la réduction des pulsions sexuelles et dans celui de l'hirsutisme féminin (81). Ces deux dernières indications ne sont pas développées dans cette thèse.

2.2.1.2.2.3 Effets indésirables et précautions d'emploi

Les effets indésirables, nombreux, sont résumés dans le Tableau IX ci-dessous :

Tableau IX : Résumé des effets indésirables sous Androcur®

Ce tableau résume les principaux effets indésirables ressentis sous Androcur®. Nous notons un risque cardiovasculaire important, dû à l'action anti-gonadotrope de l'acétate de cyprotérone, nécessitant une vigilance constante. Des troubles du métabolisme et des troubles sexuels, de par respectivement la nature stéroïdienne et l'action anti-androgène de la molécule, sont possibles. Une altération de la vigilance étant possible, les patients doivent faire attention lors de la conduite de véhicules. Une toxicité hépatique non négligeable est à surveiller (66,81,86,99).

Effets indésirables	Troubles cardio-vasculaires	Troubles métaboliques	Troubles sexuels	Troubles hépatiques	Troubles psychologiques	Autres
Descriptions	Evènements thrombo-emboliques Embolie pulmonaire Œdème des membres inférieurs	Augmentation des LDL et TG Diminution des HDL Prise de poids Diabète	Dysérection Baisse de la libido Impuissance Arrêt de la spermatogenèse (réversible à l'arrêt du traitement)	Ictères Hépatites Prurit	Dépression Agitation Déconcentration	Céphalées Bouffées de chaleur Asthénie Troubles visuels (diplopie, perte de vision) Méningiome (rare mais grave)

LDL : lipoprotéines de faible densité / HDL : lipoprotéines de haute densité / TG : triglycérides

Cette toxicité hépatique est dose-dépendante et débute en général après quelques mois de traitement. Par conséquent plus les doses d'acétate de cyprotérone administrées sont importantes, plus le risque est élevé (99).

D'après le Dorosz®, le traitement doit être interrompu en cas de trouble de la vision ou de céphalées importantes, s'il survient un accident thromboembolique et/ou s'il apparaît des symptômes d'hépatite, d'ictère ou de méningiome (81).

Avant d'instaurer le traitement, des bilans hépatique, lipidique et glycémique sont préconisés pour évaluer la balance bénéfice-risque. Pendant le traitement, des surveillances biologique et clinique (poids, pression artérielle et vision) sont recommandées toutes les quatre à six semaines (66,81,99).

De ce fait, les patients atteints de diabète (en particulier non équilibré) et/ou d'une maladie cardiovasculaire (hypertension artérielle, thrombose, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde...) doivent faire l'objet d'une attention particulière (66,81).

2.2.1.2.2.4 Potentiel cancérigène ?

D'après le Dorosz®, l'acétate de cyprotérone aurait un potentiel cancérigène qui reste cependant discuté (81).

Selon les études de *Kasper P.* parues en 2001, il est de fait que l'acétate de cyprotérone possède une forte activité hépato-mitogène, induisant des tumeurs du foie chez le rat. Des essais cliniques sur hépatocytes humains ont révélés la formation d'adduits à l'ADN et de mutations génétiques lorsque ceux-ci étaient exposés à des doses très élevées seulement du médicament. Il en a été conclu que le risque cancéreux était faible par rapport au bénéfice obtenu par le traitement (101).

2.2.1.3 Les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes : l'acétate d'abiratérone (Zytiga®)

Zytiga® est une spécialité à base d'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, faisant parti des hormonothérapies de nouvelle génération. Ce médicament ne possède pas de spécialité générique (66,102).

2.2.1.3.1 Mécanisme d'action

L'acétate d'abiratérone est transformé rapidement en abiratérone une fois dans l'organisme. L'abiratérone va inhiber sélectivement et irréversiblement l'enzyme CYP17. Cette dernière possède deux activités enzymatiques distinctes : une activité 17 α -hydroxylase responsable de la synthèse de corticostéroïdes et une activité 17,20-lyase qui permet la production d'androgènes. L'inhibition enzymatique provoque ainsi un blocage de la biosynthèse de testostérone et d'œstrogènes par les testicules, les tissus tumoraux prostatiques et les glandes surrénales (66,68,103,104).

Comme le montre la **figure 23** ci-dessous, la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales est alors privilégiée avec une augmentation de la production d'aldostérone. Cette hormone étant responsable de l'excrétion de potassium au niveau rénal, il en résulte une hypokaliémie et une hypertension artérielle, effets indésirables fréquents (66).

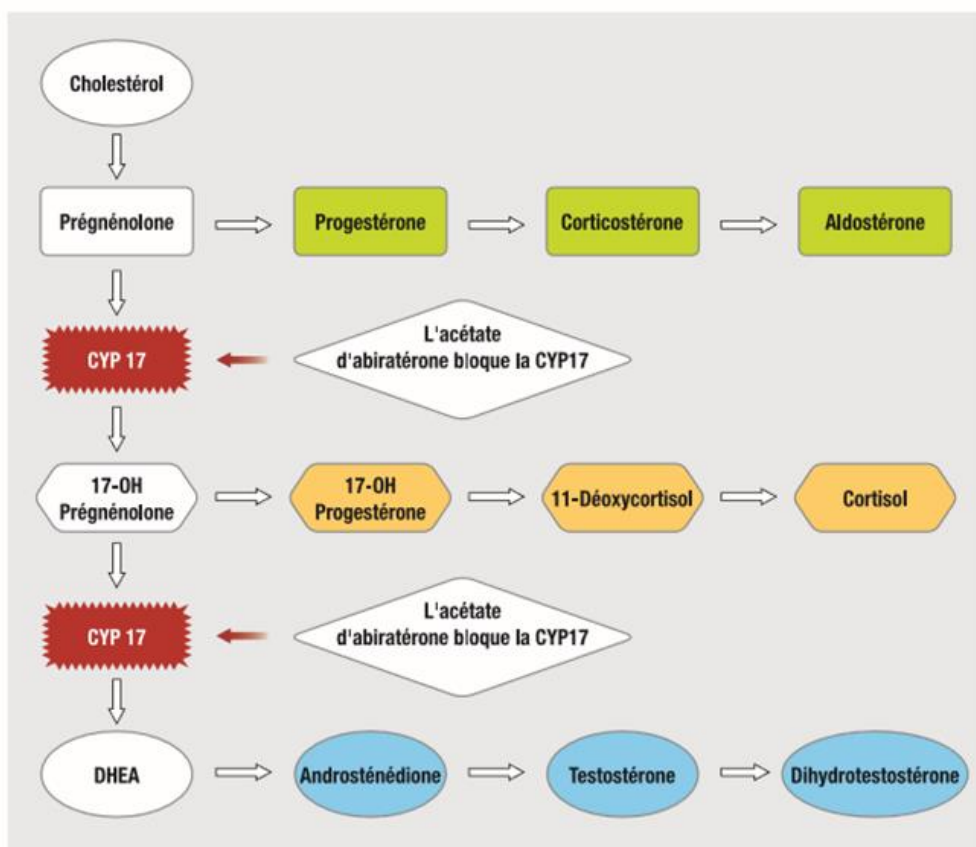


Figure 23 : Mécanisme d'action de l'acétate d'abiraténone

De par sa double activité enzymatique, l'enzyme CYP17 catalyse la prégnénolone en 17-OH prégnénolone qui elle-même est convertie en déhydroépiandrostérone (ou DHEA). L'inhibition de CYP17 entraîne donc l'arrêt de la production de corticostéroïdes et d'hormones sexuelles, favorisant la voie de l'aldostérone (66).

2.2.1.3.2 Indications

Ce médicament est indiqué pour des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et :

- dont la maladie a évolué pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel ;
- dont les symptômes sont peu présents voire inexistantes et pour lesquels le traitement par suppression androgénique n'a pas fonctionné et la chimiothérapie est non indiquée.

Zytiga® est aussi indiqué en cas de cancer métastatique de la prostate hormono-sensible et à haut risque, associé à un traitement par suppression androgénique (comme les agonistes de la LH-RH). Cette co-administration permet d'abaisser le taux de testostérone sérique à un niveau indétectable avec les moyens de mesures actuels (86,102).

2.2.1.3.3 Effets indésirables

Très fréquemment nous retrouvons les effets indésirables dus au mécanisme d'action expliqué plus haut, c'est-à-dire lié à la production augmentée d'aldostérone : rétention d'eau, œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle et infection urinaire. Ces troubles peuvent être atténués par la prise d'un corticoïde (66,81).

2.2.1.3.4 Contre-indications absolues et interactions médicamenteuses

Zytiga® est contre-indiqué chez la femme et en cas d'insuffisance hépatique sévère (81,86).

L'acétate d'abiratéronne interagit avec de nombreuses autres molécules. L'essentiel est résumé dans le Tableau X ci-dessous :

Tableau X : Interactions médicamenteuses du Zytiga®

Nous notons tout d'abord l'interaction de l'acétate d'abiratérone avec les médicaments métabolisés et activés par le cytochrome CYP2D6. En effet l'abiratérone inhibant cette enzyme, les médicaments concernés ont leur concentration systémique qui augmente. Il faudra donc être prudent si l'une de ces molécules doit être co-administrée avec l'abiratérone, surtout s'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

En ce qui concerne les médicaments qui allongent l'intervalle QT ou qui induisent des torsades de pointe, les effets indésirables d'ordre cardiaque peuvent être majorés en cas d'association avec Zytiga®.

Les inducteurs du cytochrome CYP3A4 risquent quant à eux de diminuer l'efficacité de l'abiratérone en accélérant son élimination.

L'utilisation de la spironolactone n'est pas conseillée car la molécule peut augmenter le taux de PSA en se liant aux récepteurs aux androgènes (81,86,102).

Interactions médicamenteuses	Classes médicamenteuses	Molécules concernées
Médicaments allongeant l'intervalle QT ou induisant des torsades de pointe	antiarythmiques	amiodarone, sotalol, quinidine,...
Inducteurs du CYP3A4	Antituberculeux	rifampicine, rifabutine
	Antiépileptiques	phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne
	Millepertuis	
Médicaments métabolisés/activés par CYP2D6	Bêtabloquants	métoprolol, propranolol
	Antidépresseur	venlafaxine
	Neuroleptiques	halopéridol, rispéridone
	Antiarythmiques	flécaïnide
	Antalgiques	codéine, oxycodone, tramadol
Diurétiques épargneurs de potassium		spironolactone

2.2.1.3.5 Surveillance et précautions d'emploi

Une surveillance de la NFS et un ionogramme (surveillance de la kaliémie) doivent être fait toutes les deux semaines pendant trois mois, puis une fois par mois. Il est également recommandé de surveiller la fonction hépatique (dosage des transaminases), la triglycéridémie, la pression artérielle et le rythme cardiaque du patient. Les hommes aux

antécédents de maladies cardio-vasculaires ou d'insuffisance rénale font l'objet d'une attention particulière (66,81).

Zytiga® nécessite un lavage des mains avant et après la manipulation des comprimés (80).

Il n'a pas été déterminé si le médicament passait dans le sperme. En cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer, il est donc recommandé d'utiliser un préservatif (80,102).

Une consultation médicale s'impose en cas de troubles laissant suspecter une atteinte hépatique (nausées/vomissements, ictère, douleurs abdominales, asthénie) ou cardio-vasculaire (tachycardie, arythmie, contraction/faiblesse musculaire, maux de têtes, acouphènes) (80,102).

Pour compenser les effets indésirables tels que l'hypertension et l'hypokaliémie, l'administration d'acétate d'abiratérone doit être associée à celle de prednisone ou de prednisolone à faible dose (dix milligrammes). Les comprimés doivent être pris en même temps.

Du fait d'une interaction avec l'alimentation, Zytiga® doit être avalé avec un verre d'eau, sans nourriture, au moins deux heures après le repas. De plus il est recommandé de ne rien manger dans l'heure qui suit la prise (66,80,81,102).

Si le patient oublie de prendre le médicament, la dose ne doit pas être prise et il reprendra ses comprimés le lendemain à l'heure habituelle sans les doubler (80).

Pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale, une castration médicale par analogue de la LH-RH doit être poursuivie pendant tout le traitement (86).

2.2.1.3.6 Etude LATITUDE

LATITUDE, une grande étude clinique de phase III comparative, internationale et multicentrique, fut menée entre 2013 et 2014 par les équipes du Pr Fizazi. L'objectif était de mesurer le bénéfice de l'abiratérone sur la survie globale et sans progression du cancer métastatique de la prostate chez des patients nouvellement diagnostiqués. L'étude portait sur mille deux cents personnes recevant, en plus de l'hormonothérapie conventionnelle, soit de l'abiratérone et de la prednisone soit un placebo. Les résultats, publiés en 2017, démontrent que le risque de décès diminue de 40% avec l'association hormonothérapie conventionnelle/abiratérone/prednisone et le risque de rechute baisse de 50% (105).

Une seconde étude, baptisée PEACE-1 et également dirigée par le Pr Fizazi, est en cours afin de déterminer l'intérêt d'associer l'abiratérone à une hormonothérapie conventionnelle et une radiothérapie. Les premiers résultats sont attendus pour 2020 (106).

2.2.1.4 Conclusion

L'abiratérone et l'enzalutamide sont des hormonothérapies de nouvelle génération qui prolongent significativement la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Contrairement à l'abiratérone, l'enzalutamide ne nécessite pas la prise concomitante de corticoïdes. Nous privilégions donc ce dernier en cas de contre-indication à l'utilisation de corticostéroïdes. A l'inverse, l'abiratérone est préféré pour des hommes ayant des antécédents de convulsions (97).

Les options de traitement sont ainsi de plus en plus diversifiées. Selon *Rodriguez-Vida et al.*, cela engendre un besoin accru de rechercher des biomarqueurs prédictifs afin de proposer un traitement spécifique à chaque patient atteint d'un cancer de la prostate (97).

2.2.2 Chimiothérapies orales : l'estrabutine (Estracyt®)

L'Estracyt® est le seul médicament de chimiothérapie par voie orale pour le traitement du cancer de la prostate (107). Il ne possède pas de générique. Cette molécule synthétique appartient, de par sa structure, à la classe des agents cytotoxiques alkylants ainsi qu'à la classe des estrogènes. Elle permet donc un traitement mixte alliant la chimiothérapie et l'hormonothérapie (86,108).

2.2.2.1 Structure et mécanisme d'action

L'Estracyt® est composée d'estrabutine phosphate, qui est constituée d'un groupement estradiol, d'une moutarde azotée et d'un groupement phosphate (109).

Suite à son absorption digestive, la molécule est transformée en métabolites actifs dont le plus important est l'estrabutine, comme le montre la **figure 24** ci-dessous (108,110).

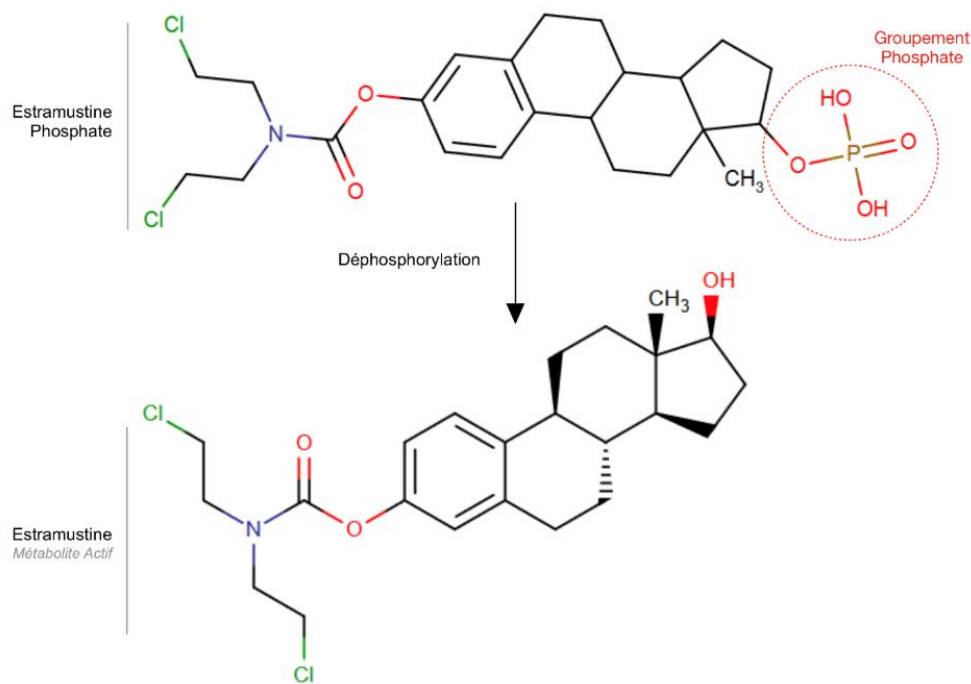


Figure 24 : Déphosphorylation de l'estrามustine phosphate

L'Estracyt® est un sel d'estrามustine, en l'occurrence du phosphate d'estrามustine. C'est une combinaison de nornitrogen moutarde (ou moutarde azotée), qui lui confère des propriétés cytotoxiques, et d'estradiol, qui est anti-androgène. Une fois ingérée par l'organisme, la molécule est déphosphorylée en estrามustine, son métabolite actif majeur (108–110).

L'estrามustine possède donc une double action, cytotoxique et anti-gonadotrope, que nous détaillons dans les paragraphes suivants.

2.2.2.1.1 Action cytotoxique

L'estrามustine pénètre ensuite dans les cellules cancéreuses grâce aux récepteurs EMBP (estrามustine binding protein) situés dans leur membrane cellulaire. Une partie se fixe aux microtubules et aux protéines liées aux microtubules, afin d'inhiber la formation du fuseau mitotique de façon dose-dépendante. L'autre partie provoque une apoptose cellulaire via la matrice nucléaire. Ce mécanisme d'action permet donc de lyser les cellules tumorales et de limiter la progression de la tumeur. De plus, l'estrามustine a un effet antagoniste sur la pompe à efflux, diminuant ainsi la résistance aux anticancéreux (111).

2.2.2.1.2 Action anti-androgène

L'estramustine phosphate se forme en deux autres métabolites : l'estrone et l'estradiol qui, de par leur action anti-gonadotrope, contribuent à la diminution du taux de testostérone dans l'organisme et à l'inhibition de la sécrétion de dihydrotestostérone (DHT), responsable du développement et de la croissance tumorale (111).

2.2.2.2 Indication

L'estramustine est indiquée pour les cancers de la prostate résistants à la castration. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention du cancer de la prostate (107). Il est souvent associé à un poison du fuseau, comme le docétaxel, qui agit en synergie pour augmenter sa cytotoxicité (107,111).

2.2.2.3 Précautions d'emploi

Il est nécessaire que la prise soit éloignée de deux heures au moins avec tout médicament ou aliment contenant du calcium. En effet l'estramustine précipite sous forme de phosphates, ce qui peut diminuer son absorption digestive (86,107).

Une contraception efficace est nécessaire pendant le traitement en raison de la tératogénicité de la molécule. Elle sera poursuivie encore trois mois après la fin du traitement (86).

Le risque thrombo-embolique est élevé à cause de l'hypercoagulabilité provoquée par le médicament. De ce fait, l'administration d'estramustine est contre-indiquée pour les patients présentant des maladies thrombo-emboliques. En cas d'antécédents, un traitement prophylactique à base d'anticoagulant peut être associé (80,86,107,111).

L'administration du vaccin anti-amaril (fièvre jaune) est contre-indiquée en raison d'un risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. Les autres vaccins vivants atténués, la phénytoïne et les immunosuppresseurs sont déconseillés ainsi que la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) à cause du risque d'angio-œdème (86).

2.2.3 Tableau récapitulatif

Le tableau récapitulatif suivant résume les principales caractéristiques des différentes molécules existantes à ce jour en France pour traiter les cancers de la prostate par voie orale :

Tableau XI : Tableau récapitulatif des différents traitements anticancéreux oraux disponibles à l'officine et à l'hôpital




DCI	Spécialités et forme galénique	Dosages	Nombre d'unités par boîte	Présentation	Conditions de prescription et de délivrance	Indications	Classe pharmacologique
ABIRATERONE (ACETATE)	ZYTIGA comprimés (cpr)	250 mg	120	Médicament référence Comprimés ovales, blancs à blanc cassé, avec "AA250" gravé sur une face	Liste I PIH annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale	Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration	Inhibiteur de la synthèse des androgènes
		500 mg	60	Médicament référence Comprimés ovales, violets, avec "AA" gravé sur une face et "500" gravé sur l'autre face		Traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible et à haut risque , associé à un traitement par suppression androgénique	




BICALUTAMIDE	CASODEX cpr	50 mg	30	Médicament référence Comprimés enrobés	Liste I	Traitement du cancer de la prostate métastatique en association avec la castration chirurgicale	Antiandrogène non stéroïdien cytostatique hormonal
	ORMANDYL cpr	50 mg	30	Médicament générique Comprimés pelliculés blancs à blanchâtres, ronds, biconvexes, avec l'inscription "BC50" sur une face		Traitement du cancer de la prostate localement avancé en association avec la RT	
CYPROTERONE (ACETATE)	ERAPYL cpr	50 mg		Médicament générique Comprimés sécables blancs, ronds, plats avec une barre de sécabilité sur une face et gravé " 50 " sur l'autre face	Liste I	Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate	Antiandrogène cytostatique stéroïdien



	ANDROCUR cpr	100 mg	60	Médicament référence Comprimés sécables blancs à légèrement jaunes, avec une barre de cassure sur une face et la marque "LA" de part et d'autre de la barre de cassure et avec un hexagone régulier sur l'autre face des comprimés			
		50 mg	20	Médicament référence Comprimés sécables blancs à légèrement jaunes, avec une barre de cassure sur une face et la marque "BV" dans un hexagone régulier sur l'autre face des comprimés			
DIETHYLSTILBEST ROL	DISTILBENE cpr	1 mg	26	Médicament référence Comprimés enrobés bleus	Liste II	<i>En 2ème intention :</i> cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	Oestrogène cytostatique hormonal


ENZALUTAMIDE	XTANDI capsules molles	40 mg	112	Médicament référence Capsules molles, de forme oblongue (environ 20 mm x 9 mm), de couleur blanche à blanc cassé, avec la mention " ENZ" imprimée à l'encre noire sur une face	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services cancérologie et oncologie médicale	<i>En 2ème intention :</i> cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après échec Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et dont la maladie a évolué pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel	Antiandrogène cytostatique hormonal
ESTRAMUSTINE	ESTRACYT gélules	140 mg	40 ou 100	Médicament référence Gélules conditionnées dans un flacon en verre brun	Liste I	Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration Jamais en 1ère intention Souvent associé au docétaxel	Chimiothérapie Antinéoplasique




FLUTAMIDE	FLUTAMIDE cpr	250 mg	30	Comprimés	Liste I	Traitement du cancer de la prostate métastatique en association avec la castration chirurgicale	Antiandrogènes non stéroïdiens
NILUTAMIDE	ANANDRON cpr	50 mg	90	Comprimés blancs	Liste I	Traitement du cancer de la prostate localement avancé en association avec la radiothérapie	Antiandrogènes non stéroïdiens
		150 mg	30				






DCI	Posologies	Moments de prises	Précautions d'emploi	El principaux	Interactions médicamenteuses	Contre-indications
ABIRATERONE (ACETATE)	4 cpr/jour en 1 prise (1000mg/j) + prednisone/prednisolone 10mg	 <p>> 2h après un repas avec un grand verre d'eau, en entier et sans rien manger dans l'heure qui suit la prise Si oubli, ne pas doubler la dose</p> 	<p>Consulter si nausées/vomissement, ictère, douleurs abdominales, asthénie (<i>atteinte hépatique</i>) et/ou si tachycardie, arythmie, contraction/faiblesse musculaire, maux de têtes, acouphènes (<i>atteinte CV</i>)</p>	<p>Troubles digestifs (dyspepsie), Troubles cardiaques (arythmie, tachycardie, fibrillation auriculaire), HTG, Fracture et hépatotoxicité</p> <p>Troubles liés à l'hyperaldostéronisme (HTA, hypokaliémie, rétention hydrique, œdème périphérique infection urinaire)</p>	cf Tableau 10	 <p>Insuffisance hépatique sévère, Femmes, hypersensibilité</p>


<p>BICALUTAMIDE</p>	<p><u>Cancer métastasé</u> : 1 cpr/j (50mg/j) <u>Cancer localement avancé</u> : 3 cpr/j en 1 prise (150mg/j)</p>	<p>Au même moment de la journée, matin ou soir, avec un grand verre d'eau et indifféremment du repas Si oublié, ne pas doubler la dose</p>	<p>  Consulter si dyspnée persistante</p>	<p>Prurit, sensibilité mammaire Somnolence et vertiges Troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées), Troubles sexuels Affections respiratoires (pneumopathie) et cardiaques (allongement de l'intervalle QT) Risque d'atteinte hépatique</p>	<p>Warfarine, Médicaments allongeant l'intervalle QT et induisant des torsades de pointe</p>	<p> Femmes, hypersensibilité</p>
---------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>CYPROTERONE (ACETATE)</p>	<p>200 à 300mg/j sans interruption (max 300mg/j) en 2 ou 3 prises</p>	<p>Prise indifférente selon les repas</p>	<p>Consulter si trouble de la vision ou céphalées importantes, si accident TE et/ou si symptômes d'hépatite ou de méningiome</p>	<p></p> <p>cf Tableau 9</p>	<p>Antidiabétiques, inducteurs enzymatiques (millepertuis, anticonvulsivants), oxcarbazépine</p>	<p></p> <p>Affections hépatiques, antécédents thromboemboliques, antécédents de méningiome, tuberculose, dépression chronique grave, diabète sévère et drépanocytose</p>
----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DIETHYLSTILBESTROL	1 cpr 3 fois/j (3mg/j)	Prise indifférente selon les repas	Conservation à moins de 25°C Consulter si suspicion accident TE ou CV	<p>Féminisation (gynécomastie, impuissance, diminution de la pilosité...),</p> <p>Troubles digestifs (nausées et vomissements), Lithiase biliaire, Troubles métaboliques (hyperlipidémie, prise de poids), Accidents thromboemboliques (TE) ou cardiovasculaires (CV)</p>	Inducteurs enzymatiques, rifabutine, rifampicine, griséofulvine	 <p>Antécédents et facteurs de risques d'affections TE et/ou CV, troubles hépatiques</p>
--------------------	------------------------	------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>ENZALUTAMIDE</p>	<p>4 capsules/j en 1 prise (160mg/j) + analogue LH-RH si pas de castration chirurgicale</p>	<p>Prise indifférente selon les repas Avaler les capsules entières avec de l'eau, au même moment de la journée Si oubli, ne pas doubler la dose</p>	<p></p> <p>Administration prudente si épilepsie (/!\ convulsions) Surveillance de l'INR (si prise d'AVK)</p> <p></p>	<p>Troubles digestifs (diarrhées) Asthénie, céphalées, Douleurs musculaires et osseuses, démangeaisons, HTA, Troubles sexuels, Convulsions, SEPR</p>	<p>Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C8 et CYP3A4, médicaments allongeant l'espace QT</p>	<p></p> <p>Hypersensibilité, Femmes en âge de procréer</p>
---------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ESTRAMUSTINE	<p>2 gélules 2x/j <u>Si efficacité insuffisante :</u> 5 ou 6 gélules/j en 2 ou 3 prises Max 15mg/Kg/j</p>	<p>1h avant ou 2h après un repas Avaler les gélules entières avec un grand verre d'eau, ne pas croquer ni écraser ni ouvrir les gélules Administrer à 2h d'écart d'une prise de calcium</p>	 	<p>Troubles digestifs (surtout au début du TTT), Troubles sexuels, risque TE élevé</p>	<p>Vaccins vivants atténués contre-indiqués</p> <p>Phénytoïne, immunosuppresseurs, IEC, sels de Ca/Mg/Al <i>déconseillés</i></p>	 <p>Femmes, Affections TE, CV graves, Hypersensibilité à l'estramustine, à l'estradiol et aux moutardes azotées, Affections hépatiques, vaccin fièvre jaune</p>
FLUTAMIDE	<p>1 comprimé 3x/j toutes les 8h</p>	 <p>Prise indifférente selon les repas Si oubli, ne pas doubler la dose</p>	 <p>Surveillance de l'hématose (risque de cyanose), Surveillance de l'INR (si prise d'AVK)</p>	<p>Troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), gynécomastie, bouffées de chaleur, Photosensibilisation, anémie, coloration des urines en ambre/vert-jaune, Troubles sexuels</p>	<p>Warfarine</p>	<p>Femmes, hypersensibilité, Insuffisance hépatique grave</p>

NILUTAMIDE	<p><i>Traitement d'attaque :</i> 300mg/j pendant 4 semaines à débiter dès la castration</p> <p><i>Traitement d'entretien :</i> 150mg/j en 1 ou plusieurs prises</p>	 <p>Prise indifférente selon les repas</p>	<p>Consulter si dyspnée, port de verres teintés, surveillance de l'INR /!\ syndrome de sevrage à l'arrêt</p> 	<p>Troubles digestifs (nausées et vomissements), Troubles sexuels, alopecie, sueurs</p> <p>Affections oculaires, respiratoires (pneumopathie), cardiaques (allongement de l'intervalle QT), hépatiques</p>	<p>AVK, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxyde, diazépam, théophylline, médicaments allongeant l'espace QT, alcool</p>	<p>Hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère, insuffisance respiratoire sévère, femmes et enfants</p>
------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Légende : cpr = comprimé / mg = milligrammes / Kg = kilogramme / j = jour / cf = confère / TE = thromboembolique / CV = cardiovasculaire / HTA = Hypertension artérielle / h = heure / TTT = traitement

2.2.4 Les essais cliniques concernant les thérapies orales

2.2.4.1 Les anti-PARP

Faisant actuellement l'objet d'essais cliniques, l'olaparib, le talazoparib et le niraparib sont des anti-PARP, agents empêchant la réparation de l'ADN, qui agissent en inhibant les enzymes poly(ADP-ribose) polymérase humaines (PARP) (112–116). Ils vont empêcher la PARP de se dissocier de l'ADN, ce qui bloque le processus de réparation de l'ADN, comme le montre la **figure 25** ci-dessous (117,118).

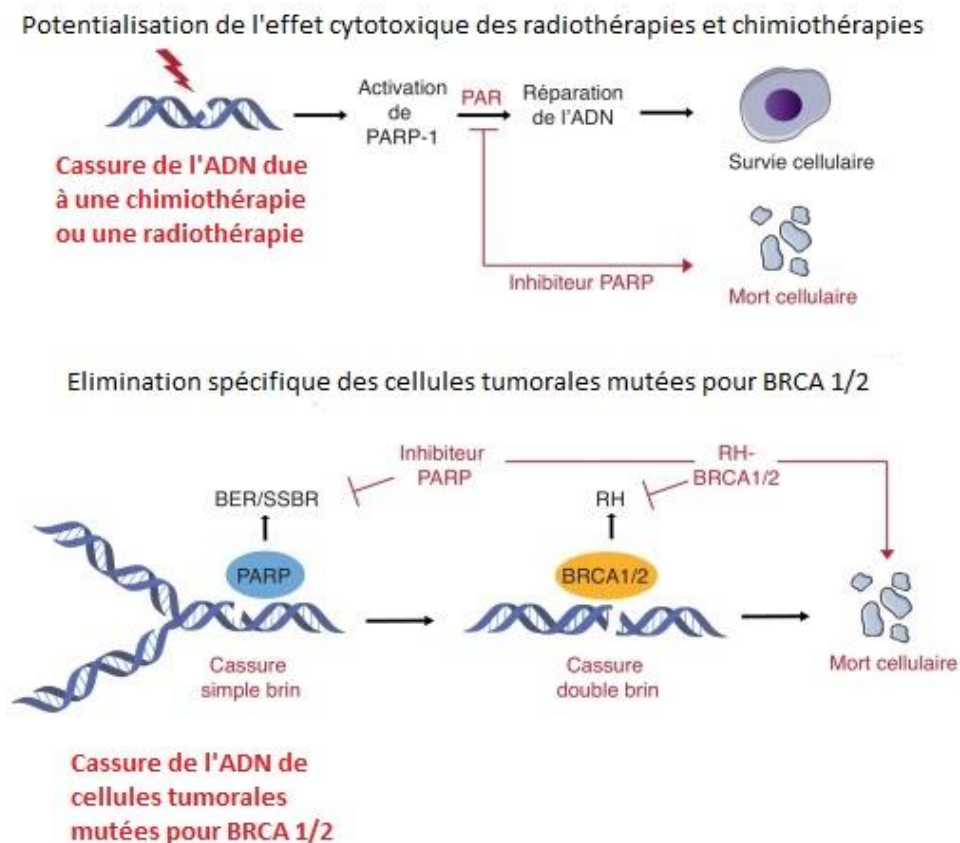


Figure 25 : Mécanisme d'action des anti-PARP

Les PARP sont des enzymes nécessaires à la réparation des cassures simple brin de l'ADN qui, lorsqu'elles se dissocient de l'ADN, permettent aux enzymes responsables de la réparation par excision de base (BER) d'accéder au site (118).

Les anti-PARP sont des inhibiteurs des enzymes PARP. Ils agissent en se liant au site actif de la PARP et en l'empêchant ainsi de se dissocier de l'ADN pour permettre le processus de réparation. Les inhibiteurs des PARP vont donc inhiber la réparation de l'ADN des cellules abîmées par la chimiothérapie ou la radiothérapie, ainsi que l'ADN des cellules tumorales causant l'apoptose (117–120).

2.2.4.1.1 L'olaparib

L'essai de *Mateo et al.* porte sur cinquante patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec des mutations génétiques dans les gènes de réparation de l'ADN (*BRCA 1/2* ou *ATM*). Ces sujets ont reçu 400mg d'olaparib deux fois par jour (117). La **figure 26** ci-après résume la méthode utilisée.

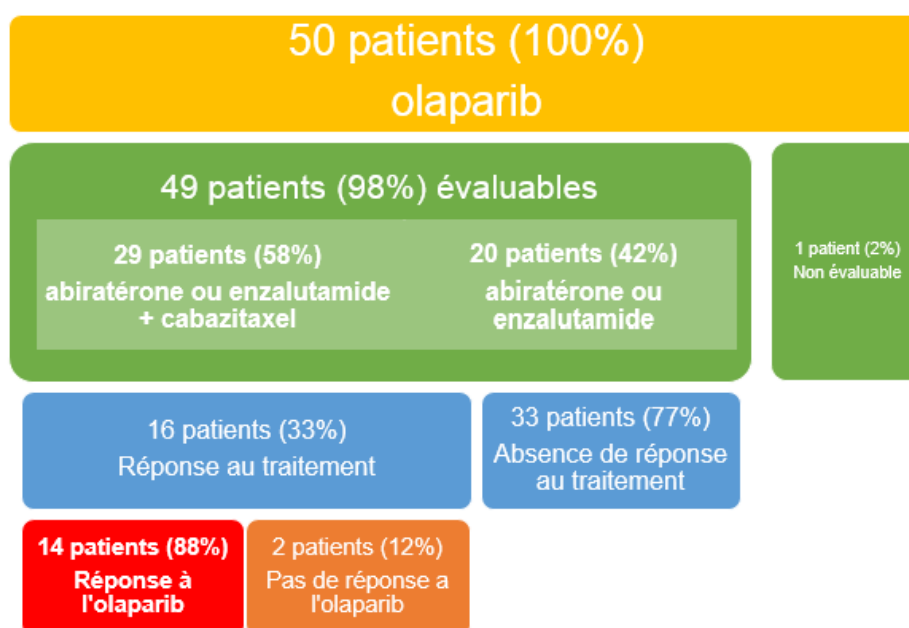


Figure 26 : Méthode et résultat de l'étude de *Mateo et al.* portant sur l'administration de l'olaparib à des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

L'étude consiste à administrer par voie orale à 50 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et présentant des anomalies de réparation de l'ADN, 400mg d'olaparib deux fois par jour. Tous ont préalablement été traités par docétaxel. Sur ces 50 hommes, 49 ont reçu une hormonothérapie à base d'abiratérone ou d'enzalutamide, et 29 ont reçu en plus du cabazitaxel. Sur les 49 patients évalués, 16 ont eu une réponse globale au traitement dont 14 à l'olaparib (117).

Un taux de réponse global à l'olaparib de 88% a donc été obtenu, faisant de l'olaparib un traitement prometteur pour prolonger la survie des patients malades. De plus, il y a peu d'effets indésirables, les plus fréquents étant la fatigue et l'anémie. Selon la FDA, l'olaparib a été désigné « thérapie innovante » en janvier 2016 pour ce type de patients (117,119).

Une autre étude en cours, de phase III, dénommée PROFOUND et menée par le Dr Fizazi, évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'olaparib vis-à-vis d'une hormonothérapie à base d'enzalutamide ou d'acétate d'abiratérone pour des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (114).

2.2.4.1.2 Le talazoparib et le niraparib

Le talazoparib et le niraparib sont deux molécules en cours d'étude de phase II par *Fizazi et al.* (113,116).

Les sujets de ces deux études sont des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et porteurs d'altération de la réparation de l'ADN. Le but ici est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces deux molécules par rapport aux traitements standards (113,116).

2.2.4.2 Un inhibiteur non stéroïdien des récepteurs aux androgènes : ODM-201

Comme l'enzalutamide et l'ARN-509, ODM-201 est un inhibiteur du récepteur aux androgènes. Les études pré-cliniques et cliniques réalisées jusqu'ici donnent des résultats prometteurs (68,121).

En effet, ODM-201 apporte de meilleurs résultats que l'enzalutamide, avec une affinité plus importante au niveau des récepteurs aux androgènes et une diminution significative de la croissance tumorale. De plus, ODM-201 ne franchit pas la barrière hémato-méningée et présente une bonne tolérance avec, comme effets indésirables les plus fréquents, des nausées, diarrhées et une asthénie (68,121).

Par conséquent et suite à ces conclusions, une étude en cours nommée ODENZA, et menée par la même équipe, cherche à évaluer la préférence pour des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration entre l'enzalutamide et ODM-201 (122).

2.2.4.3 L'ortéronel, un inhibiteur non stéroïdien de la biosynthèse des androgènes

Au même titre que l'acétate d'abiratérone, l'ortéronel ou TAK-700 agit sur la synthèse des androgènes en inhibant l'enzyme CYP17 responsable de la synthèse de la testostérone (68). Les études démontrent que TAK-700 a une affinité plus grande pour la 17,20 lyase qu'il inhibe cinq fois plus que la 17 α -hydroxylase. Moins de minéralocorticoïdes seront ainsi produits d'où moins d'effets indésirables de type troubles métaboliques (notamment hypertension artérielle et hypokaliémie) (123,124).

2.2.4.4 Le dovitinib, un inhibiteur des récepteurs aux facteurs de croissance

Le dovitinib est un inhibiteur des tyrosines kinases (ITK) : il se fixe sur les récepteurs aux TK et inhibe leur phosphorylation. Son action porte essentiellement sur le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR), le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) et le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) (125,126).

Les facteurs de croissance favorisent la prolifération et la survie des cellules, y compris des cellules cancéreuses. Le dovitinib exerce donc une activité antinéoplasique en diminuant la multiplication cellulaire et en favorisant l'apoptose de ces cellules (126).

Afin d'évaluer la toxicité et l'efficacité du dovitinib sur les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, un essai clinique multicentrique de phase II a été réalisé par *Choi et al.* (125). Cinq cent milligrammes de dovitinib ont ainsi été administrés par voie orale, cinq jours sur sept, à quarante-quatre patients issus de onze hôpitaux différents pendant quatre mois (125).

Les scientifiques ont ensuite évalué la survie sans progression de ces quarante-quatre patients après le traitement. Sachant que quatre-vingt pour cent d'entre eux ont reçu un traitement postérieur au docétaxel, la survie sans progression a été constatée environ huit fois plus longue pour les vingt pour cent de patients chimio-naïfs (125). Ils en ont donc conclu que le dovitinib présentait surtout un bénéfice pour les patients n'ayant jamais eu recours à la chimiothérapie avant le traitement (125).

En ce qui concerne les effets indésirables, quarante pour cent des hommes traités en ont présentés. Les plus fréquents sont des troubles digestifs (nausées, diarrhées, anorexie), une asthénie et une thrombocytopenie (125).

En conclusion de l'étude en janvier 2018, l'équipe de *Choi et al.* estime que le dovitinib montre une activité antitumorale modeste avec des effets indésirables gérables (125).

2.2.4.5 Le galétérone : un traitement hormonal ciblant les deux voies

Le galétérone ou TOK-001 est un analogue stéroïdien oral qui inhibe la synthèse d'androgènes, via CYP17, ainsi que les récepteurs aux androgènes en bloquant et diminuant leur concentration comme le montre la **figure 27** ci-dessous (68,127). C'est un puissant antagoniste des récepteurs aux androgènes, semblable à l'enzalutamide, efficace pour des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration (128).

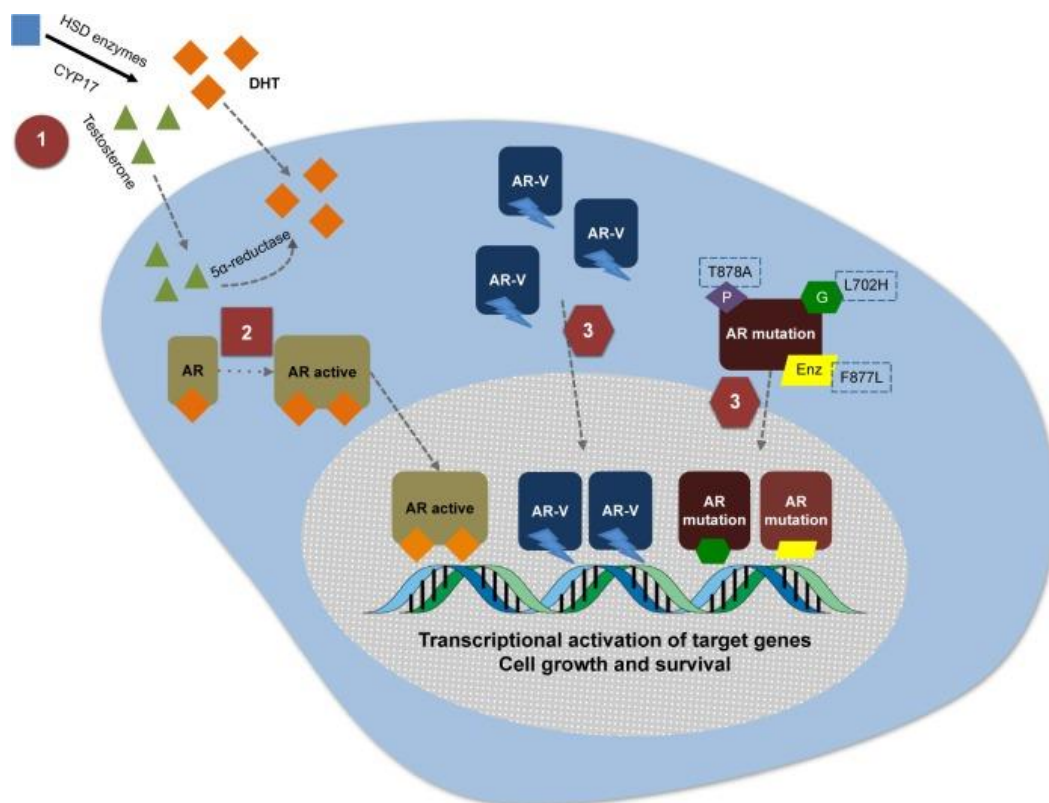


Figure 27 : Mécanisme d'action du galétérone

Cette figure représente l'axe d'activation du récepteur aux androgènes. Le mécanisme d'action du galétérone est mis en évidence au niveau de chacune des voies de signalisation des récepteurs aux androgènes. En 1) le galétérone inhibe l'enzyme CYP17. En 2) il antagonise les récepteurs aux androgènes, empêchant leur activation. En 3) il dégrade le récepteur aux androgènes, y compris ses variants d'épissage (127).

Le galétérone est un nouvel agent en cours de développement clinique. Son action antiandrogénique est notamment étudiée pour les formes mutantes des récepteurs aux androgènes, de plus en plus nombreuses et sources de résistance aux traitements actuels (68,127).


2.3 LA PRISE EN CHARGE MEDICALE

Selon le Conseil national de l'ordre des pharmaciens, toutes les thérapies anticancéreuses orales du cancer de la prostate existantes actuellement en France, sont disponibles à l'officine et à l'hôpital (129). Nous allons étudier dans les paragraphes suivants les modalités de prescription et de dispensation de ces spécialités ainsi que le lien qu'il existe entre la pharmacie à usage intérieur (PUI) et l'officine dans le traitement et le suivi du patient atteint d'un cancer de la prostate.

2.3.1 Modalités de prescription

Le prescripteur doit inscrire lisiblement certaines mentions sur l'ordonnance pour que celle-ci soit valide. La **figure 28** ci-dessous est un exemple d'ordonnance dans le cas d'une prescription initiale hospitalière :

Informations prescripteur Informations patient Date de rédaction de l'ordonnance

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

GROUPE HOSPITALIER
 5, route des bois
 75000 Paris France
 Tél : +33 1 46 46 46 46
 FINESS 750100022

SERVICE DE MEDECINE INTERNE
 Docteur DUPONT Paul
 paul.dupont@medecin.mssante.fr
 N° Adeli ou RPPS

04 janvier 2017

Madame DURAND Elise Marie
 Femme née le 1 janvier 1966

Spécialité à PIH
 1 cp matin et soir pendant 3 mois

Dupont

Informations prescription

Signature prescripteur

Figure 28 : Exemple d'ordonnance d'un médicament à prescription initiale hospitalière

Une ordonnance d'anticancéreux doit obligatoirement mentionner les termes suivants pour pouvoir être dispensée par le pharmacien (130,131) :

- La date de rédaction de l'ordonnance : elle doit dater de moins de trois mois pour une première délivrance et de moins d'un an pour un renouvellement
- Les informations relatives au prescripteur : l'identité du prescripteur c'est-à-dire son nom, sa qualité (qualification, spécialité...), son numéro d'identification (Adeli ou RPPS), une adresse (du cabinet médical ou de l'établissement de santé), le nom de l'établissement et du service de santé s'il s'agit d'une prescription initiale hospitalière avec le numéro FINESS
- Les Informations relatives au patient : nom et prénom, sexe, date de naissance ainsi que la taille et le poids qui permettent de déterminer le dosage et la posologie du médicament
- Les Informations relatives à la prescription : dénomination des médicaments prescrits (DCI ou nom commercial) avec la posologie et la voie d'administration, la durée du traitement et le nombre de renouvellements s'il y a
- La signature manuscrite du prescripteur sous la dernière ligne de prescription

Comme vu précédemment, les protocoles de soin des anticancéreux sont spécifiques à chaque individu. Le prescripteur est donc tenu de préciser le rythme et le nombre des cures en plus du dosage, de la posologie, de la voie d'administration et de la durée du traitement (131).

Sur les huit anticancéreux oraux, deux nécessitent une prescription initiale hospitalière : Zytiga® et Xtandi® (132–134).

Cette dernière est valable pendant un an et les médecins autorisés à prescrire la première fois sont uniquement les spécialistes en cancérologie et en oncologie médicale. Le renouvellement peut ensuite être fait en ville par tout prescripteur (132–134).

2.3.2 Modalités de dispensation

Lors de la présentation de l'ordonnance par le patient, le pharmacien doit vérifier la conformité de l'ordonnance comme expliqué précédemment. S'il s'agit d'une première délivrance, il doit s'assurer que le prescripteur est bien habilité à prescrire le médicament. Dans le cas d'un renouvellement d'une spécialité dont la première prescription doit être hospitalière, le patient doit montrer simultanément l'ordonnance initiale hospitalière (130,132–134). Dans le cas de Zytiga® et Xtandi®, la prescription initiale hospitalière doit dater de moins d'un an pour un renouvellement en ville. Passé ce délai, le patient devra reprendre une consultation médicale en milieu hospitalier pour recevoir à nouveau une prescription initiale hospitalière (132–134).

Les médicaments à prescription initiale hospitalière porte la mention « prescription initiale hospitalière » sur le conditionnement extérieur afin de faciliter la délivrance à l'officine (135). La **figure 29** ci-dessous en est un exemple :

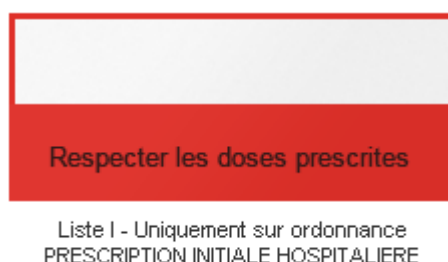


Figure 29 : Exemple d'étiquette sur la boîte d'un médicament à prescription initiale hospitalière

Pour permettre une identification rapide et facile à l'officine des médicaments à prescription initiale hospitalière, l'étiquette située sur le conditionnement extérieur du médicament porte la mention « prescription initiale hospitalière » (135).

Sur l'ordonnance, le pharmacien est tenu d'y inscrire le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date de l'exécution de l'ordonnance et les quantités délivrées (130).

2.3.3 Lien officine-hôpital

Une bonne communication entre le pharmacien d'officine et le professionnel de santé hospitalier est primordiale pour assurer un bon suivi du malade. En effet celui-ci étant pris en charge le plus souvent par un oncologue travaillant en milieu hospitalier, il est essentiel que le relais ville-hôpital se déroule correctement.

2.3.3.1 Médicaments en ATU

Les huit molécules orales anticancéreuses utilisées dans le traitement des cancers de la prostate sont disponibles en ville et à l'hôpital. Il est probable que certains médicaments accessibles uniquement à l'hôpital et bénéficiant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) aujourd'hui, puissent un jour se retrouver en ville. C'est le cas par exemple de Zytiga® qui n'était accessible de 2010 à 2011 qu'en milieu hospitalier avec une ATU, avant d'être délivré en officine à partir de 2012 suite à l'obtention de son AMM (136).

Actuellement, aucune molécule ne dispose d'ATU dans l'indication du cancer de la prostate (137).

2.3.3.2 Radium 223

Une polémique enfle depuis quelques mois autour du radium 223. Il s'agit d'un radiotoxique de nouvelle génération ayant reçu une AMM en 2013 dans l'indication du cancer de la prostate avec métastases osseuses sous le nom commercial Xofigo®. En raison de son coût (environ cinq mille euros par injection et un protocole qui peut aller jusqu'à six injections par patient) et d'une amélioration du service médical rendu de 4 jugé insuffisant par l'HAS, le médicament n'est pas pris en charge par la Sécurité Sociale. La spécialité est disponible uniquement à l'hôpital. Les médecins, les patients et les associations de patients réclament donc le remboursement de cette spécialité pour y permettre l'accès à tous. Certains médecins ont cependant un discours plus nuancé et réclament simplement une ATU pour les patients qui sont réellement répondeurs à ce traitement. Encore faut-il réussir à déterminer qui sont ces patients...(138–140).

2.4 CONCLUSION

Les progrès aujourd'hui sont considérables dans le traitement des cancers de la prostate. L'hormonothérapie et la chimiothérapie par voie orale disponibles en ville permettent au patient d'accéder plus facilement à son traitement et d'être suivi en ambulatoire. Le pharmacien, professionnel de santé de proximité, a donc un rôle de plus en plus important à jouer dans la prise en charge des hommes atteints d'un cancer de la prostate. Afin de sécuriser au mieux la dispensation des médicaments, il a le devoir de proposer au patient de créer son dossier pharmaceutique. Il devra accompagner le patient dans sa maladie en lui prodiguant les conseils nécessaires et en adoptant la bonne attitude pour une prise en charge psychologique et sociale adaptée. Nous allons aborder dans la dernière partie du travail ces différents points ainsi que la réalisation d'une application téléphonique permettant au patient de gérer au mieux ses traitements.

3 LA PRISE EN CHARGE OFFICINALE DES TROUBLES SEXUELS LIES AUX TRAITEMENTS ANTICANCEREUX DU CANCER DE LA PROSTATE

3.1 INTRODUCTION

Le pharmacien se doit d'être à l'écoute des patients se présentant à l'officine. Il doit prodiguer les conseils adaptés à la prise des médicaments prescrits par l'oncologue mais pas seulement : la prise en charge d'un homme atteint d'un cancer de la prostate peut confronter le pharmacien à des questions ou des demandes d'informations plus intimes. En effet les principaux effets indésirables liés au traitement anticancéreux des cancers de la prostate sont les troubles de la fonction sexuelle et urinaire. Les traitements existants pour pallier ces effets sont disponibles pour la plupart en pharmacie de ville. Le patient peut se sentir mal à l'aise, voire honteux, lorsqu'il vient chercher ces traitements.

Du point de vue psychologique, le pharmacien ne doit pas banaliser les sentiments du malade mais au contraire éprouver de l'empathie et procéder à une écoute active. Un entretien pharmaceutique peut lui être proposé pour répondre à ses questions et ainsi favoriser une bonne observance thérapeutique. Une réorientation vers un psychologue peut s'avérer nécessaire si le pharmacien ressent une détresse chez son patient. Une consultation avec un sexologue est envisagée pour les patients voulant bénéficier d'une sexothérapie individuelle ou de couple (141).

3.2 CANCER DE LA PROSTATE ET SEXUALITE

D'après Madame Dubuc, psychologue clinicienne à l'Institut de Cancérologie de Lorraine à Nancy, les troubles sexuels peuvent avoir des origines différentes : soit la maladie elle-même, soit le traitement médicamenteux du patient. Souvent corrélées à des troubles de la miction, les perturbations de la vie sexuelle peuvent être de plusieurs ordres : des dysfonctionnements érectiles, une baisse de la libido, des troubles de l'éjaculation et/ou de la

perception de l'orgasme. Cela nécessite donc un suivi du patient et une prévention de ces effets indésirables avant de débiter tout traitement.

3.2.1 Les différents troubles sexuels

Après avoir développée la physiopathologie du cancer de la prostate ainsi que les différents traitements possibles aujourd'hui et leurs effets indésirables potentiels, nous comprenons que la maladie peut avoir un impact négatif sur la sexualité des patients et leur fertilité.

En effet la testostérone est une hormone importante chez l'homme. Responsable de modifications morphologiques et de la réponse sexuelle, elle agit en tant que facilitateur de l'érection avec une action au niveau vasculaire, tissulaire et nerveux. Par conséquent, une diminution, voire une suppression, de celle-ci par hormonothérapie entraîne une fibrose/atrophie du tissu caverneux et une altération vasculaire et nerveuse du pénis (142).

Les troubles sexuels qui en découlent sont les suivants :

- Des troubles de l'érection ;
- Des troubles de l'éjaculation et/ou de l'orgasme : anéjaculation, anorgasmie, orgasme accompagné de douleurs ;
- Une baisse de la libido : la diminution du désir sexuel est liée au traitement (inhibition sexuelle physique) mais elle est aussi psychologique (inhibition sexuelle psychologique). L'annonce du cancer est vécue comme un deuil et les modifications sexuelles dues au traitement renforcent le sentiment d'échec et la détresse du patient ;
- Une diminution de la taille de la verge et parfois une gynécomastie ;
- Une perte de l'estime de soi : le patient risque de tomber dans un état dépressif du fait qu'il se sente diminué (141–143).

3.2.2 La prévention

La prise en charge doit donc être précoce pour prévenir au mieux les symptômes et tenter de les diminuer. Avant tout, une prévention sur les conséquences du traitement doit être faite en amont. Le patient doit être conscient des perturbations qu'il y aura sur sa vie sexuelle (142).

Un questionnaire pré-thérapeutique, où sont évalués les facteurs de risques du patient à présenter des troubles sexuels (sédentarité, obésité, consommation de tabac) et les comorbidités associées (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie), est réalisé. Lors de cet entretien, il est conseillé au patient de tenter de corriger ses facteurs et de garder une activité sexuelle régulière (142). Des documents d'informations leur sont également distribués comme le montre la **figure 30** ci-dessous (144).



Figure 30 : Document d'informations sur les troubles sexuels liés au cancer de la prostate

Ce document, mis à disposition par la Ligue contre le Cancer à l'intention des hommes atteints d'un cancer de la prostate, prévient des troubles sexuels que la maladie et les traitements peuvent engendrer ou aggraver. Le patient peut le lire chez lui en toute intimité et poser éventuellement des questions au professionnel de santé lors du prochain rendez-vous (142,144).

Pour les hommes ayant des désirs de paternité, une cryoconservation de leur sperme doit leur être proposée systématiquement et quel que soit leur âge ainsi que le recours à l'assistance médicale à la procréation (142).

Dès les premiers symptômes de dysfonctionnement érectile, le médecin propose au patient de prendre des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (ou iPDE5) si le patient

ne présente pas de contre-indications (maladies cardiovasculaires graves/instables ou traitement à base de dérivés nitrés) (142). Pour cela et avant de débiter tout traitement, un bilan cardiovasculaire est réalisé (145). Nous développons les traitements médicamenteux des troubles de l'érection dans le paragraphe suivant.

3.2.3 Agir pendant et après le traitement anticancéreux

Pendant le traitement anticancéreux, le patient doit faire face aux effets indésirables. Selon *Colson et al.*, les troubles de la fonction sexuelle sont considérés comme étant les plus incommodants pour le patient devant la perte de vitalité, les troubles urinaires et les troubles intestinaux (142).

Nous avons assisté le 17 novembre 2016 à une conférence sur l'oncosexualité au Centre Pierre Janet à Metz par le Dr François RAMSEYER sur le thème « Les conditions d'une réhabilitation sexuelle de cancer, mise au point ». D'après les études sur lesquelles le Dr Ramseyer s'appuie, 71% des hommes atteints d'un cancer de la prostate présentent des troubles anxieux, 60% ressentent un syndrome dépressif et 15% éprouvent des problèmes de la fonction érectile dans les mois qui suivent le début du traitement (146).

La thérapeutique repose donc sur une prise en charge psychologique du malade via un psychologue et/ou un psychiatre, des conseils psycho-sexologiques, apportés par le sexologue, couplée à une aide pharmacologique ou mécanique, apportée par le médecin et délivrée par le pharmacien (131,141,142).

3.2.3.1 La prise en charge psycho-sexologique

Les nouvelles priorités du troisième Plan cancer prennent en considération la problématique oncosexuelle : personnaliser la prise en charge, réduire les inégalités de soins, préserver une bonne qualité de vie et réduire les risques de séquelles (143,147,148). Cet aspect fait donc bien partie aujourd'hui de la prise en charge oncologique et n'est pas juste une problématique de confort (143).

Deux ans après le diagnostic d'un cancer, dans deux tiers des cas, la sexualité reste perturbée (149). L'oncosexualité devrait, de ce fait, être intégrée dans le parcours de soins dès la phase d'annonce (143). Cependant, il est souvent difficile au patient d'en parler au médecin. Si ce dernier n'ose pas aborder le sujet, nous nous retrouvons avec un malade mal

informé et se repliant sur lui-même. La problématique d'un défaut de communication majeur entre le soignant et le soigné se pose (146).

3.2.3.1.1 Le couple

Le couple est un déterminant qui ne doit pas être négligé d'après *Bondil et al.* (143). Il a été démontré que le couple a un effet protecteur sur l'homme atteint d'un cancer de la prostate (143). Il favorise une meilleure adaptation du patient à sa maladie, une meilleure adhésion au traitement et une observance thérapeutique améliorée. Des psychothérapies et/ou sexothérapies individuelles ou de couple peuvent leur être proposées (143,146).

3.2.3.1.2 Le rôle du pharmacien

Le pharmacien est le soignant de première ligne pour informer et réorienter les patients atteints d'un cancer de la prostate. Son rôle consiste à mettre à l'aise le patient qui vient chercher son traitement contre le dysfonctionnement érectile, ce dernier se sentant souvent mal et honteux.

Il faut expliquer au patient que leur traitement ne peut être délivré que sur ordonnance et qu'il est individuel. En effet, un bilan cardio-vasculaire a été réalisé avant que les médicaments ne leur soient prescrits. Il peut donc être dangereux de les proposer à quelqu'un d'autre (145).

La posologie doit être respectée et le patient ne doit pas augmenter les doses de lui-même. En plus du risque cardio-vasculaire, une érection prolongée et douloureuse peut survenir accompagnée de possibles lésions irréversibles (145).

La prise en charge de l'oncosexualité et de l'oncofertilité fait partie des soins de support. L'information est un devoir pour le professionnel de santé et un droit pour le malade (148). Des formations en oncosexualité sont possibles pour les professionnels de santé qui souhaitent se spécialiser. Par exemple, il existe un Diplôme Inter Universitaire (DIU) en oncosexualité obtenu en deux ans d'apprentissage dans plusieurs grandes villes de France comme Paris, Toulouse ou encore Lille (150). Des formations de sensibilisation à la prise en charge de la santé sexuelle en oncologie sont proposées dans certains établissements de santé, notamment à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL), à l'initiative de l'association ROSA (151,152).

La démarche ROSA (Réponse Onco-Sexologique des Alpes) est une expérience mise en place entre 2006 et 2012 par les Docteurs Pierre Bondil et Daniel Hibold au niveau des territoires de santé de la région Rhône-Alpes (153). Le but est double : identifier les besoins des professionnels de santé dans l'information et la prise en charge des patients atteints d'un cancer et souffrant de troubles sexuels, et sensibiliser le personnel médical audit problème par des actions de prévention (153).

3.2.3.2 Les traitements

Il est essentiel de procéder à une réhabilitation sexuelle du patient en post-thérapeutique (146).

Une rééducation active ou passive à l'aide d'un traitement mécanique ou médicamenteux est mise en place (142). La **figure 31** ci-dessous résume à l'aide d'un arbre décisionnel la procédure à suivre pour prendre en charge les dysfonctions érectiles (145) :

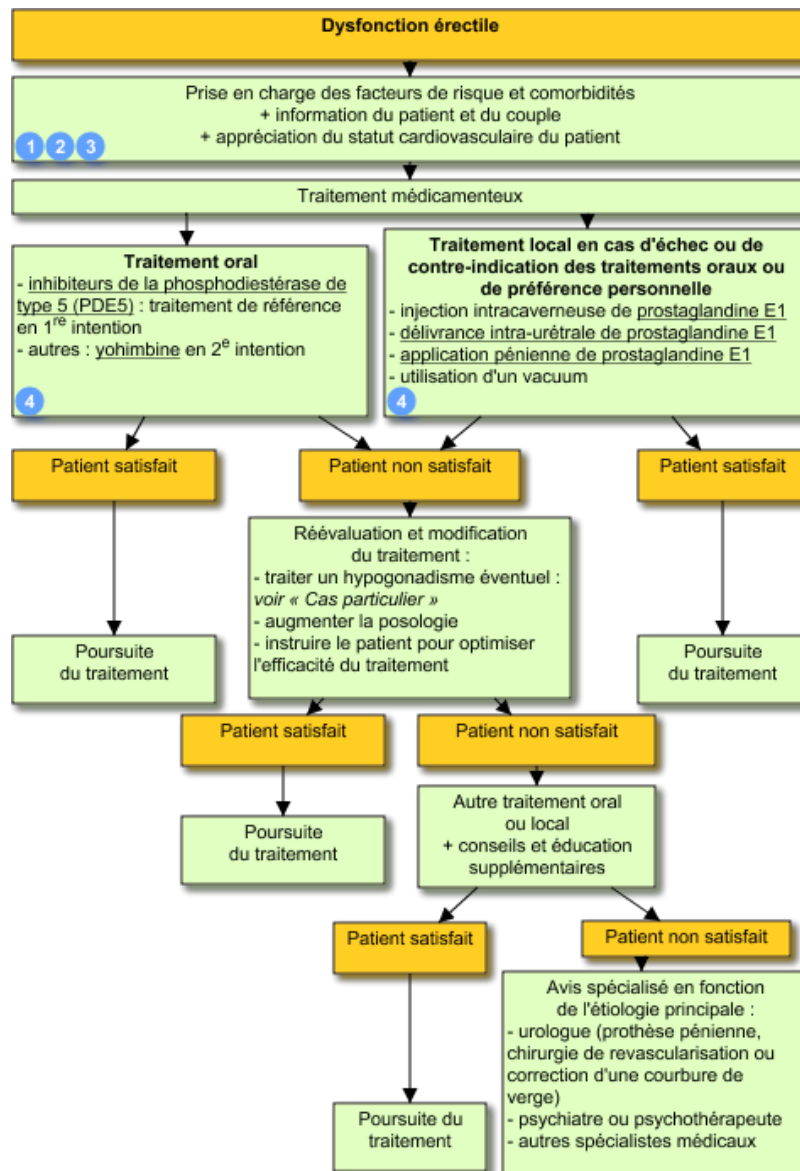


Figure 31 : Prise en charge des dysfonctions érectiles

Si l'examen cardiovasculaire le permet, un traitement médicamenteux oral est mis en place. En première intention, les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (iPDE5) sont préférés. En deuxième intention, la yohimbine est proposée au patient. Si les iPDE5 sont contre-indiqués, si le traitement oral a échoué ou si un traitement par voie orale ne convient pas au patient, un traitement local est envisagé : injection ou application topique de prostaglandine E1 (PGE1) ou utilisation d'un vacuum. Ces différentes options sont expliquées dans les paragraphes suivants. (145).

3.2.3.2.1 Le traitement médicamenteux

Voyons tout d'abord les différentes molécules pouvant être proposées au patient pour traiter un dysfonctionnement de la fonction érectile :

3.2.3.2.1.1 Les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (iPDE5)

D'action rapide, les iPDE5 sont le traitement de première intention des dysfonctions érectiles. L'homme doit prendre le médicament au moins quinze minutes à une heure avant le rapport sexuel, selon la molécule utilisée. Les effets indésirables les plus fréquents sont la congestion nasale, les céphalées et le flush facial. La posologie est toujours d'une prise maximum par jour à dose progressivement croissante. Pour le tadalafil, la prise peut être quotidienne, à raison de cinq milligrammes par jour, pour mieux s'adapter aux besoins et au mode de vie de chaque homme. Les caractéristiques des différentes molécules utilisées à ce jour sont résumées dans le Tableau clôturant le paragraphe. Il convient de réaliser au moins huit essais avant de conclure à un échec. Enfin le patient doit être prévenu que ces médicaments ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale (142).

La durée de l'effet de l'iPDE5 varie en fonction de la molécule utilisée. Elle est de dix à douze heures pour le sildénafil et le vardénafil et de quarante-huit heures pour le tadalafil. Le vardénafil existe également sous forme orodispersible (142).

Les iPDE5 sont dits « facilitateurs d'érection », c'est-à-dire qu'ils ont besoin d'un stimulus sexuel pour fonctionner (154). La prise en charge du couple est donc primordiale, le/la partenaire ayant un rôle important à jouer (143). L'action des iPDE5 s'exerce essentiellement au niveau des fibres musculaires lisses de la verge, où ils inhibent l'enzyme phosphodiesterase de type 5 responsable de la conversion de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) en GMP. La GMPc permet la relaxation des cellules musculaires lisses des corps caverneux et la vasodilatation des artérioles des sinus caverneux. Ces phénomènes physiologiques induisent un afflux sanguin dans le pénis rendant possible l'érection (154).

Pour une prise en charge passive, l'administration d'iPDE5 est quotidienne et débute immédiatement après la fin du traitement anticancéreux. Le but est de conserver une bonne oxygénation des corps caverneux. Pour une prise en charge active, des iPDE5 sont proposés à la demande (142).

3.2.3.2.1.2 La yohimbine

La yohimbine (Yocoral®) est un antagoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques. L'inhibition provoquée entraîne une libération de noradrénaline et d'oxyde nitrique qui permettent un relâchement des fibres musculaires lisses du pénis et une diminution de leur contraction. L'érection est alors provoquée (155).

Cette molécule est choisie en deuxième intention après échec d'un traitement par iPDE5.

3.2.3.2.1.3 L'alprostadil

Une autre alternative qui peut être soumise au patient est l'injection d'une prostaglandine E1 (PGE1) par voie intracaverneuse : l'alprostadil. Il existe actuellement deux spécialités : Caverject® et Edex®. La molécule agit en relâchant les fibres musculaires lisses et en créant une vasodilatation artériolaire dans le corps caverneux. L'alprostadil existe aussi sous forme de bâton à usage intra-urétral (Muse®) et sous forme de crème par voie topique (Vitaros®). Cette molécule est un « inducteur d'érection » et ne nécessite donc pas de stimuli sexuels préalables (154,156).

L'alprostadil exige le port d'un préservatif en cas de rapport avec une femme enceinte ou en âge de procréer. Des mesures d'hygiène spécifiques s'appliquant pour réaliser les injections soi-même, le médecin doit apprendre au patient les bons gestes. Il est recommandé de changer le site d'administration régulièrement et de presser la zone après l'injection pendant quelques secondes pour éviter les hématomes. Dans le cas de Vitaros®, l'usage d'une contraception locale peut permettre d'éviter les irritations que peut ressentir la/le partenaire (154,157).

Caverject®, Edex® et Vitaros® sont remboursés par la Sécurité Sociale s'ils sont indiqués pour des patients ayant été atteints d'un cancer de la prostate et si la prescription est établie sur une ordonnance d'exception (154).

3.2.3.2.1.4 Tableau récapitulatif

Le Tableau XII suivant résume les différentes molécules existantes à ce jour pour traiter une insuffisance de la fonction érectile :

Tableau XII : Les traitements médicamenteux des dysfonctions érectiles

Le tableau résume les caractéristiques des différentes molécules rencontrées actuellement pour traiter les dysfonctions érectiles (145,154–158).

Famille	DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique	Dosage	Précautions d'emploi
<u>iPDE5</u>	Avanafil	Spedra®	comprimé	50, 100 et 200 mg	<u>Déloi d'action</u> : 15 à 30 min Prendre en dehors d'un repas
	Sildénafil	Viagra®	comprimé	25, 50 et 100 mg	<u>Déloi d'action</u> : 1 h Prendre en dehors d'un repas
	Tadalafil	Cialis®	comprimé	2,5, 5, 10 et 20 mg	<u>Déloi d'action</u> : 30 min Peut donner lieu à une administration quotidienne (max 5 mg / jour)
	Vardénafil	Levitra®	comprimé	5, 10 et 20 mg	<u>Déloi d'action</u> : 25 à 60 min Prendre en dehors d'un repas
<u>PGE1</u>	Alprostadil	Caverject®	solution injectable (voie intracaverneuse)	10 et 20 µg	<u>Déloi d'action</u> : 5 à 10 min Port du préservatif Maximum 2 fois / semaine
		Edex®			
		Muse®	bâton à usage urétral <i>Conserver au frigo</i>	250, 500 et 1000 µg	<u>Déloi d'action</u> : 5 à 10 min Port du préservatif Maximum 2 fois par jour et 7 fois / semaine
		Vitaros®	crème en unidose <i>Conserver au frigo</i>	300 µg	<u>Déloi d'action</u> : 5 à 30 min Maximum 2 à 3 fois / semaine
<u>Antagoniste alpha-2-adrénergique</u>	Yohimbine	Yocoral®	comprimé	5 mg	Prendre 3 à 4 comprimés / jour en 3 prises à distance du repas Effet du traitement au bout de 2-3 semaines

Légende : iPDE5 = inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 / PGE1 = prostaglandine E1

3.2.3.2.2 Le traitement mécanique

L'implant pénien (ou prothèse pénienne ou prothèse d'érection) est un dispositif médical implanté dans les corps caverneux. L'intervention est prise en charge par la Sécurité Sociale pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate en rémission. D'après la conférence du

Dr Ramseyer, le bénéfice est important pour ces patients : nous pouvons noter ainsi 92% de satisfaction chez les détenteurs d'une prothèse pénienne (146,159).

Le vacuum ou érecteur à dépression, est un appareil permettant une érection manuelle mécanique. Cela consiste à créer un vide autour du pénis, responsable d'un afflux sanguin provoquant l'érection. Coûteuse et non remboursée par la Sécurité Sociale, cette option est plus rarement choisie par les patients (142).

3.3 CONCLUSION

De par la maladie et les traitements anticancéreux que subit le patient, sa sexualité est fortement perturbée. Il est important pour l'homme de savoir qu'il existe de multiples solutions pour retrouver une sexualité satisfaisante et qu'une prise en charge psychologique et/ou sexologique peut s'avérer nécessaire et fortement recommandée. L'information est un droit pour le soigné et un devoir pour le soignant. Le professionnel de santé doit en parler à son patient et ne pas rendre le sujet tabou.

4 CONSEILS DE PRISE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX ORAUX DELIVRES A L'OFFICINE : DEVELOPPEMENT D'UNE APPLICATION TELEPHONIQUE

4.1 INTRODUCTION

Afin d'obtenir un meilleur suivi des patients atteints d'un cancer de la prostate et traités par thérapie anticancéreuse orale, nous proposons, dans le cadre de cette thèse, de développer une application mobile. Pensée pour le patient, l'application lui rappelle quand et comment prendre son médicament et prodigue des conseils personnalisés en fonction du traitement suivi. L'agenda lui permet, en plus de lui remémorer les horaires des prises, de gérer ses rendez-vous médicaux. Enfin des liens internet vers des sites officiels ainsi que des sites d'associations de patients sont proposés pour faire face à toutes les questions qu'il pourrait se poser.

4.2 PRESENTATION DE L'APPLICATION

Sur l'interface de l'application est proposé quatre menus différents :

- le menu « Home », représenté avec une petite maison ;
- le menu « Traitement », représenté par une petite gélule ;
- le menu « Agenda », représenté par un calendrier ;
- et le menu « Liens internet », représenté par un globe terrestre.

Voyons à présent chacun de ces items :

4.2.1 Le menu « Home »

L'interface de cet item, comme le montre la **figure 32** ci-dessous, permet au patient d'avoir un aperçu rapide de la prochaine prise médicamenteuse. Des précautions d'emploi

relatifs à son traitement sont donnés par le pharmacien en bas à droite de l'écran sous forme d'icônes simples. Le patient peut passer son doigt dessus s'il souhaite plus d'informations sur ces recommandations. Il est également possible au patient de mettre une photo de profil et de renseigner son prénom.



Figure 32 : Menu "Home" de l'application mobile

Sur l'interface du menu « Home » le patient voit, dans cet exemple, qu'il doit prendre 2 gélules d'Estracyt® à 18h. Sa prochaine prise sera à 7h le lendemain matin. Le pharmacien en bas à droite donne plusieurs précautions d'emploi relatives à ce médicament. Si le patient passe son doigt sur les icônes, il saura que l'exposition au soleil n'est pas recommandée (icône soleil barré), qu'il convient d'utiliser une contraception efficace (icône préservatif) et qu'il ne faut pas prendre ce médicament pendant un repas (icône fourchette/couteau barré).

4.2.2 Le menu « Traitement »

Ce menu permet au patient d'avoir un aperçu des médicaments qu'il prend. En appuyant sur la croix bleue, il peut ajouter un médicament à la liste et se retrouver dans le sous-menu adéquat comme l'indique la **figure 33** ci-après. Dans « Nouveau médicament », le patient doit renseigner plusieurs items :

- Le nom du médicament : il sélectionne dans la liste déjà existante l'une des huit molécules anticancéreuses orales disponibles en France aujourd'hui. Le patient pourra entrer le nom du Princeps ou du générique. Une case libre, représentée par « ... », permet de rajouter une nouvelle molécule qui ne serait pas à l'heure actuelle sur le marché ;
- La date du début de la prise ;
- La fréquence des prises : une ou plusieurs fois par jour ;
- Le moment de la prise : matin, midi ou soir ;
- Le nombre d'unités par boîte : ainsi en dessous d'un certain seuil, le logiciel rappelle au patient qu'il est temps de retourner à la pharmacie chercher la suite de son traitement.

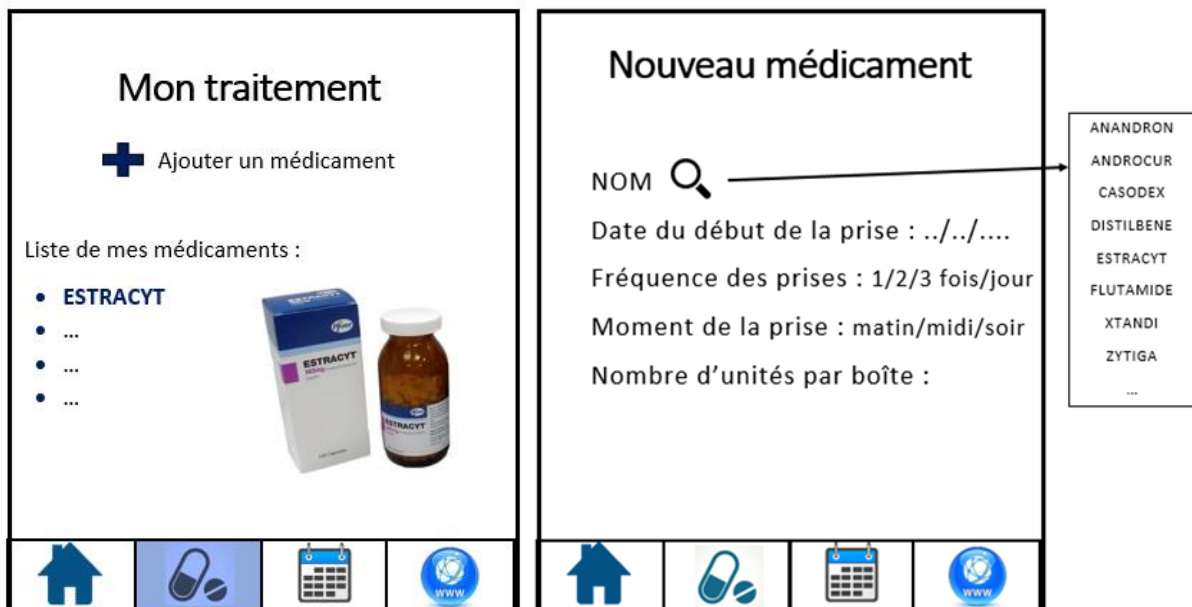


Figure 33 : Menu "Traitement" de l'application mobile

Constitué de deux parties, cet item permet au patient d'identifier son médicament. Par exemple ici avec Estracyt® la photo du conditionnement du médicament apparaît pour plus de précision.

4.2.3 Le menu « Agenda »

Comme décrit dans la **figure 34**, le calendrier concède au patient la possibilité de rajouter ses prochains examens ou rendez-vous médicaux. Le malade renseigne dans « objet » le thème de ces derniers, comme par exemple « consultation avec le médecin spécialiste », « scanner » ou encore « prise de sang ». La date, l'heure et le lieu sont aussi demandés afin que le logiciel puisse créer une alerte pour rappeler le rendez-vous en temps voulu.



Figure 34 : Menu "Agenda" de l'application mobile

Dans cet exemple, nous voyons que les prises d'Estracyt® sont rappelées tous les jours à 7h et à 18h. Il suffit de « slider » les jours sur le calendrier pour voir les prochains rappels de prises. En touchant la croix bleue, le patient peut ajouter un nouveau rendez-vous à son calendrier.

4.2.4 Les liens internet

Cette dernière partie regroupe les liens utiles au patient atteint d'un cancer de la prostate. Elle répond aux éventuels questions qu'il pourrait se poser à l'aide de sites officiels comme ceux de l'Institut National du Cancer (INCa), de l'Association Française d'Urologie (AFU ou Urofrance) et de La Ligue contre le Cancer (160–162). Des liens vers des associations de patients sont également proposés comme l'illustre la **figure 35** ci-dessous :



Figure 35 : Menu "Liens internet"

Afin d'accéder au site internet souhaité, le patient doit simplement toucher le logo de la structure ou de l'association concernée. Il a ainsi accès par exemple aux rubriques FAQ (Foire Aux Questions) de sites officiels (comme l'INCa et l'AFU) et aux forums, conseils et centres d'écoute de sites d'associations de patients. Ces derniers sont développés dans le paragraphe suivant (163,164).

Encore rares il y a une dizaine d'années, de nombreuses associations pour les patients existent aujourd'hui. Voyons trois d'entre elles plus en détail :

4.2.4.1 L'ANAMACaP

L'Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate (ANAMACaP) est une association de patients créée en 2002 par Roland Muntz (165). Ses buts sont de :

- Rassembler les malades grâce à des forums sur le net et en organisant des évènements entre les membres et leurs proches (Assemblée générale, Journée d'informations...);
- Informer les hommes sur ce qu'est le cancer de la prostate, sur les recherches en cours, les traitements qu'il existe et les effets secondaires qu'ils engendrent ;
- Soutenir ces personnes dans la maladie. Des témoignages d'autres patients/anciens patients sont consultables sur le site internet de l'ANAMACaP. Il est possible de poser ses questions afin d'obtenir des réponses de spécialistes tenant le site (166).

4.2.4.2 L'A.P.C.L.P.

L'Association de Patients porteurs d'un Cancer Localisé de la Prostate (A.P.C.L.P.) a été créée en 2003 (167). Elle a pour objectifs de soutenir les malades avant, pendant et après leur traitement, d'informer les patients sur le cancer localisé de la prostate et de répondre au mieux à leurs interrogations à travers des manifestations, des conférences, des réunions... le tout étant résumé sur un flyer explicatif distribué par l'association lors de ces différents évènements (**figure 36**) (168) :



Association de Patients porteurs d'un Cancer Localisé de la Prostate.
Agréée pour représenter les usagers dans les instances hospitalières ou de santé publique

Si vous le souhaitez, vous pouvez contacter les membres du Conseil d'Administration dont les coordonnées figurent sur notre site internet:

www.cancer-prostate-patients.fr

Siège social: A.P.C.L.P.
13, Rue des deux Communes
86180 BUXEROLLES
(Siret: 807 798 889 000 18)

Une Association de Patients à l'écoute et Solidaire



- Elle apporte une aide à la décision sur le choix des thérapies possibles;
- Elle offre un soutien moral avant, pendant et après traitement.



Partenaire des Premières Assises Nationales de la Prostate,
Membre du Réseau de Cancérologie Onco/Poitou/Charentes

Ne pas jeter sur la voie publique/ Edition Dec. 2015



Association de Patients porteurs d'un Cancer Localisé de la prostate

Le Cancer de la Prostate
Un risque pour l'homme

Le dépistage

Une recommandation et un Conseil de l'A.P.C.L.P.

Le cancer de la prostate, Un risque pour l'homme!

Il s'agit du premier cancer chez l'homme avec 70 000 nouveaux cas par an.

Alors, surveillez votre prostate !

Pour cela, à partir de 50 ans (45 ans si antécédents familiaux), demandez à votre médecin traitant un examen de votre prostate, en prescrivant notamment une prise de sang pour contrôler votre PSA (et éventuellement le rapport PSA libre/PSA total)

En cas d'anomalie ou de doute, ce généraliste vous orientera vers un spécialiste urologue pour avis et examens complémentaires.

Si les prélèvements effectués lors de la biopsie révèlent la présence de cellules cancéreuses, plusieurs traitements sont envisageables selon les propositions de votre urologue et du cancérologue radiothérapeute (plusieurs avis sont souhaitables) :

- * chirurgie (ablation, par voie ouverte ou par coelioscopie,)
- * Curiothérapie (iode 125 ou haut débit)
- * Radiothérapie externe
- * traitements combinés
- * Hormonothérapie
- * Autres traitements....

Nos objectifs

- Regrouper et aider les futurs patients dans le choix de leur thérapie par le témoignage de situation personnelle vécue.
- Apporter un soutien moral avant, pendant et après le traitement.
- Recueillir, par des échanges le ressenti et les attentes des patients traités.
- Etre en contact avec les organismes médicaux et le différents spécialistes pour une communication objective de tous les traitements (avantages, inconvénients, effets secondaires).
- Communiquer et agir pour développer la prévention et la détection précoce afin d'optimiser les chances de rémission durable par un traitement adapté.
- Collecter des fonds pour aider la recherche dans le cadre de la lutte contre le cancer localisé de la prostate et améliorer la qualité de vie des patients traités.

Si vous souhaitez recueillir, par téléphone, des témoignages de patients traités selon différentes thérapies, rejoignez-nous en remplissant le bulletin d'adhésion ci-dessous

Bulletin d'adhésion à adresser au trésorier de l'A.P.C.L.P. :

➤ Philippe FORTIN 46 Bd du 11 Novembre 86200 LOUDUN
(Vous pouvez également le télécharger sur notre site internet : www.cancer-prostate-patients.fr)

NOM:	Prénoms:	CP :	Ville :	Signature (obligatoire)
Adresse:				
Tél:				Email:
Date de Naissance :				Thérapie envisagée ou suivie :
Date :				
Je suis volontaire pour témoigner de mon vécu personnel : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON				
Coût de l'adhésion : 30,00€ (don minimum à adresser par chèque avec le bulletin d'adhésion (Acpip))				

Figure 36 : Plaquette de présentation de l'A.P.C.L.P.

Disponible en téléchargement sur le site de l'A.P.C.L.P., cette plaquette informative donne un aperçu de l'association et de ses objectifs. Un bulletin d'adhésion doit être rempli et une donation de minimum trente euros est demandé pour être membre (169).

4.2.4.3 CER HOM

L'association CER HOM (« Fin du mot canCER et début du mot HOMme ») a été lancée en 2013 par le professeur Fizazi, célèbre oncologue dont nous avons déjà parlé à plusieurs reprises dans cette thèse (170). Elle traite des cancers masculins : le cancer des testicules, le cancer de la prostate et le cancer de la verge. L'association a plusieurs missions :

- Informer les patients, notamment des innovations, et donner des conseils pour mieux vivre avec le cancer ;
- Organiser des actions de prévention ;
- Aider à la recherche en récoltant des fonds ;
- Permettre l'échange entre les malades, avec l'entourage et le corps médical (170).

4.3 CONCLUSION

L'application mobile étant en cours de développement à l'heure où ces lignes ont été écrites, toutes les images sont des maquettes réalisées sous Word. Nous remplacerons ces dernières par de vraies captures d'écran de l'application lors de la soutenance de la thèse qui sera accompagnée d'une démonstration de l'application. Pour des raisons de coût élevé et d'obtention de droits, l'application ne sera pas mise en ligne pour le moment.

CONCLUSION

Au troisième rang des décès par cancer chez l'homme et au premier rang en terme d'incidence, le cancer de la prostate est une pathologie touchant de plus en plus d'hommes chaque année en France.

Aujourd'hui, la question du diagnostic précoce se pose. En effet, en France nous dépistons systématiquement les hommes après cinquante ans. Or d'autres pays autour de nous, comme les Etats-Unis ou la Suisse, ont décidé d'arrêter cette pratique. Ils ont constaté un « sur-diagnostic » de cancers, engendrant alors des faux positifs et des traitements agressifs non justifiés (171–173).

En France, pour faire face à la sur-prescription de biopsies prostatiques exposant le patient à des risques de complications sévères, de nouveaux marqueurs plus spécifiques sont recherchés. Le bien-être du malade est une priorité. De nombreux essais cliniques sont en cours pour compléter ou remplacer l'arsenal thérapeutique existant.

Ce dernier est constitué de vingt-deux molécules anticancéreuses dont huit administrées per os. Les traitements anticancéreux oraux sont tous des hormonothérapies exceptée l'estrามustine, unique molécule de chimiothérapie à ce jour. Les œstrogènes, les anti-androgènes et les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes sont des thérapies hormonales ayant pour but de provoquer une castration chimique chez l'homme. Ainsi les effets indésirables les plus courants communs à tous ces médicaments sont les troubles de la fonction sexuelle. Il est donc important de procéder à une prévention précoce de ces manifestations avant qu'elles ne bouleversent complètement la vie du patient.

De plus en plus de traitements étant maintenant disponibles en pharmacie de ville, le pharmacien se doit d'être formé. La prise en charge de ces patients à l'officine doit s'effectuer avec des conseils adéquats, personnalisés au malade et à son traitement, tout en lui prodiguant l'écoute dont il a besoin.

Afin de permettre au patient un meilleur suivi de ses soins, nous lui proposons une application mobile simple d'utilisation et pratique : un rappel de prise, des conseils adaptés et une gestion de ses rendez-vous médicaux sont possibles.

En parler reste cependant un sujet tabou en France et la pathologie est encore peu reconnue. Pourquoi la Tour Eiffel ne s'illumine-t-elle pas en bleu lors de la journée mondiale contre le cancer de la prostate comme elle s'illumine en rose lors de la journée contre le cancer du sein ?

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa (Institut Nationale du Cancer). Les cancers en France édition 2015 [En ligne] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/content/download/148692/1867381/file/Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf> (page consultée le 16/01/2017)
2. Société canadienne du cancer. Anatomie et physiologie de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate/?region=qc> (page consultée le 16/01/2017)
3. Droupy S, Faix A, Rouprêt M. The prostate gland : a crossroad between the urinary and the seminal tracts. *Prog En Urol*, 2012;22 Suppl 1:2-6.
4. PubMed Health. Prostate - National Library of Medicine [En ligne] Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0025017/?figure=1> (page consultée le 16/01/2017)
5. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, 1981;2(1):35-49.
6. Ameen S, Choudhury S, Epsi EZ, Khalil M, Sultana SZ, Zaman US *et al.* Histomorphological Study on Number of Acini of the Prostate Gland of Bangladeshi Cadaver. *MMJ*, 2016;25(2):232-6.
7. Anderle P, Bürzle M, Franz M-C, Freeman MR, Hediger MA, Suzuki Y *et al.* Zinc transporters in prostate cancer. *Mol Aspects Med*, 2013;34(0):735-41.
8. Propping D, Schumacher GF, Tauber PF, Zaneveld LJ. Components of human split ejaculates : II. Enzymes and proteinase inhibitors. *J Reprod Fertil*, 1976;46(1):165-71.
9. Ayala AG, Babaian R, Grignon DJ, Ro JY, Troncoso P. The prostatic capsule : does it exist ? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1989;13(1):21-7.
10. Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*, 1988;12(12):897-906.
11. Vidal. Cancer de la prostate : 2 outils de l'INCa pour renforcer la réduction des surdiagnostics et surtraitements [En ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/19390/cancer_de_la_prostate_2_outils_de_l_inca_pour_renforcer_la_reduction_des_surdiagnostics_et_surtraitements/ (page consultée le 05/11/2016)
12. Vidal. Cancer de la prostate - La maladie [En ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/3395/cancer_de_la_prostate/la_maladie/ (page consultée le 05/11/2016)
13. Chatterjee N, Crawford ED, Huang W-Y, Mirabello L, Reding D, Wong JYY *et al.* The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking, dietary and physical variables, and risk of prostate cancer. *Aging Cell*, 2009;8(4):405-13.
14. Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, Cuzick J, Thorat MA *et al.* Prevention and Early Detection of Prostate Cancer. *Lancet Oncol*, 2014;15(11):484-92.

15. Association française d'urologie. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html> (page consultée le 26/01/2017)
16. Société canadienne du cancer. Facteurs de risque du cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/risks/?region=qc> (page consultée le 16/01/2017)
17. Beauval, Beuzeboc, Cormier, Fromont, Hennequin, Rozet. Recommandations en oncurologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Prog En Urol, 2016;27,S95-S143,suppl. 1
18. Huang H, Kauff ND, Kirchhoff T, Mitra N, Nafa K, Palmer C *et al.* BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res. 2004;10(9):2918-21.
19. Balistreri L, Gallagher DJ, Gaudet MM, Kirchhoff T, Pal P, Vora K *et al.* Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(7):2115-21.
20. Attard G, Eeles RA, Parker C, Schröder F, Tannock I, Tomlins SA, *et al.* Prostate cancer. The Lancet. 2016;387(10013):70-82.
21. Vidal. Recherche : passer un petit peu moins de temps assis pourrait augmenter la longueur des télomères [En ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/14153/recherche_passer_un_petit_peu_moins_de_temps_assis_pourrait_augmenter_la_longueur_des_telomeres/ (page consultée le 16/01/2017)
22. Schaid DJ. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. Hum Mol Genet. 2004;13 Spec No 1:R103-121.
23. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Cancer [En ligne] Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/> (page consultée le 16/01/2017)
24. Ford LG, Goodman PJ, Klein EA, Lippman SM, Lucia MS, Thompson IM, *et al.* Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers : The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2009;301(1):39-51.
25. Darke AK, Goodman PJ, Kristal AR, Morris JS, Tangen CM, Thompson IM, *et al.* Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2014;106(3):djt456.
26. ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail). Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles [En ligne] Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf> (page consultée le 22/03/2018)
27. Vidal. Évaluations de l'intérêt d'une supplémentation en testostérone chez les hommes de plus de 65 ans [En ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/19194/evaluations_de_l_interet_d_une_supplementation_en_testosterone_chez_les_hommes_de_plus_de_65_ans/ (page consultée le 16/01/2017)

28. Groupe Urologie Clinique Claude Bernard et Clinique Conti. Généralités [En ligne] Disponible sur : http://www.urologie-claudebernard-conti.com/cancer_de_la_prostate_generalites-189-fr?PHPSESSID=c7e2caf0242f8dad98a13204f8a3abf (page consultée le 01/02/2017)
29. Belin N, Bontemps F. Le cancer de la prostate. Le Moniteur des pharmacies, 2013, Cahier 2 du n° 2997,p.6
30. HAS (Haute Autorité de Santé). Guide ALD : cancer de la prostate 2012 [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide__prostate_web.pdf (page consultée le 26/01/2017)
31. L'Assurance Maladie. Symptômes du cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/cancer-de-la-prostate/symptomes-et-diagnostic-du-cancer-de-la-prostate.html> (page consultée le 26/01/2017)
32. Société canadienne du cancer. Signes et symptômes du cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/signs-and-symptoms/?region=qc> (page consultée le 26/01/2017)
33. Dr André Philippe DAVODY. Anatomie de l'urètre chez l'homme [En ligne] Disponible sur : <http://urologie-davody.fr/stenose-uretrale/diagnostic-uretre/anatomie-de-luretre-masculin/> (page consultée le 29/01/2017)
34. Groupe Urologie Clinique Claude Bernard et Clinique Conti. Pathologies de la prostate [En ligne] Disponible sur : http://www.urologie-claudebernard-conti.com/pathologies_adenome_prostate-160-fr?PHPSESSID=a9b9ec7417eaf956e9b9d940d1dbde8c (page consultée le 26/01/2017)
35. Dr André Philippe DAVODY. Adénome de la prostate et sexualité [En ligne] Disponible sur : <http://urologie-davody.fr/adenome-de-la-prostate/vie-sexuelle/troubles-sexuels/> (page consultée le 01/02/2017)
36. Lainé P. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : Université de Nancy, 2015, 101 p.
37. Bastien L, Fourcade RO, Makhoul B, Meria P. Hyperplasie bénigne de la prostate. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-550-A-10, 2011
39. Société canadienne du cancer. Diagnostiquer le cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/diagnosis/?region=qc> (page consultée le 07/02/2017)
40. Beuzeboc P, Peyromaure M, Richaud P, Salomon L, Soulié M, Staerman F, *et al.* Gènes de fusion et cancer de la prostate : de la découverte à la valeur pronostique et aux perspectives thérapeutiques. Prog En Urol. 2009;19(11):819-24.
41. Brenner CJ, Cao Q, Cao X, Mani R-S, Yu J *et al.* An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. Cancer Cell. 2010;17(5):443-54.

42. OncoFusion Therapeutics. Gene Rearrangements [En ligne] Disponible sur : <http://oncofusion.com/the-science/gene-rearrangements/> (page consultée le 19/03/2017)
43. Helgeson BE, Laxman B, Mehra R, Morris DS, Tomlins SA, Wang L, *et al.* Noninvasive detection of TMPRSS2 : ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia*. 2006;8(10):885-8.
44. Christidis D, Hong SK, Manning T, McGrath S, Perera M, Vela I, *et al.* Prostate cancer biomarkers : Are we hitting the mark? *Prostate Int*. 2016;4(4):130-5.
45. Urofrance. Test urinaire PCA3 en pratique clinique [En ligne] Disponible sur : <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/test-urinaire-pca3-en-pratique-clinique.html> (page consultée le 05/03/2017)
46. Laboratoires Cerba. PCA3 protocole d'utilisation [En ligne] Disponible sur : http://www.lab-cerba.com/images/vous_informer/PCA3_FR.pdf (page consultée le 02/04/2017)
47. Biomnis. PCA3 - gène - (marqueur urinaire du risque de cancer de la prostate) - détection ARN messenger - urines | Référentiel des examens [En ligne] Disponible sur : <http://www.biomnis.com/en/english-news/> (page consultée le 30/03/2017)
48. Mignard J-P. La biopsie de prostate. *Prog En Urol*. 2010;20(11):818-21.
49. Amiel J, Chevallier D, Garcia G, Michiels JF, Toubol J. Etude prospective comparant la biopsie trans-périnéale échoguidée et la biopsie trans-périnéale guidée au doigt dans le diagnostic du cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 2001;11:40-44
50. Association française d'urologie. Fiche Info-Patient : Biopsie échoguidée de la prostate [En ligne] Disponible sur : <https://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/biopsie-echoguidee-de-la-prostate.html> (page consultée le 30/03/2017)
51. Fontaine E, Ravery V, Villers A. Biopsies prostatiques : modalités techniques et conditions de l'examen. *Prog En Urol*. 2000;10:1271-1276.
52. Aubert J. Complications des biopsies prostatiques : Analyse d'une série de 4764 biopsies. *Prog En Urol*. 1992;2:484-7.
53. Brenot-Rossi I, Renard Penna R, Salomon L, Soulié M. Imagerie du cancer de la prostate : IRM et imagerie nucléaire. *Prog En Urol*. 2015;25(15):933-46.
54. Association française d'urologie. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/recommandations-en-onco-urologie-2013-du-ccafu-cancer-de-la-prostate.html> (page consultée le 09/02/2017)
55. Balslev I, Boesen L, Chabanova E, Løgager V, Thomsen HS. Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology. *JMRI*. 2015;42(2):446-53.
56. Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. *Prog En Urol*. 2014;24(1):13-5.

57. Amin MB, Delahunt B, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Srigley JR, *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.* 2016;40(2):244-52.
58. Clément O, Cuénod CA, Fournier LS, Frijia G, Siauve N. Imagerie de la réponse aux traitements en cancérologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Journal de radiologie. 2007;88(6):829-843.
59. Cho JY, Kim SH, Kim SY, Woo S. Preoperative Evaluation of Prostate Cancer Aggressiveness : Using ADC and ADC Ratio in Determining Gleason Score. *AJR.* 2016;207(1):114-20.
60. INCa (Institut National Du Cancer). Les traitements des cancers de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-de-la-prostate> (page consultée le 19/10/2017)
61. Association française d'urologie. Prostatectomie totale [En ligne] Disponible sur : <https://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/prostatectomie-totale-2.html> (page consultée le 09/08/2018)
62. Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Eiss D, Fromont G, Gachignard N, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Peyromaure M, Rozet F, Salomon L, Soulié M, le sous-comité prostate du CCAFU. Le curage ganglionnaire dans le cancer de la prostate : une mise au point du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. *Prog En Urol.* 2012;22:510-519
63. Audenet F, Barret E, Cathelineau X, Galiano M, Rozet F, Sanchez-Salas R. Comment je réalise un curage ilio-obturateur par voie coelioscopique robot-assistée. *Prog En Urol.* 2014;24(2):F36-41.
64. Urologie Davody. Traitement du cancer de la prostate par le système CyberKnife [En ligne] Disponible sur : <http://urologie-davody.fr/cancer-de-la-prostate/traitements/le-systeme-cyberknife/> (page consultée le 23/11/2017)
65. Association française d'urologie. Les nouvelles perspectives de prise en charge du cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/les-nouvelles-perspectives-de-prise-en-charge-du-cancer-de-la-prostate.html> (page consultée le 12/10/2017)
66. Bastide C, Bruyère F, Guy L, Karsenty G, Rozet F. Hormonal treatment in prostate cancer. *Progres En Urol.* 2013;23(15):1246-57.
67. Vidal. FIRMAGON 120 mg pdre/solv p sol inj - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/firmagon-91905.htm> (page consultée le 09/11/2017)
68. Flamand V, Lebdaï S, Lebret T, Neuzillet Y, Villers A. Prostate cancer and new hormonal treatments : mechanism of action and main clinical results. *Progres En Urol.* 2013;23 Suppl 1:S34-43.
69. Oncorif. Développement des anticancéreux oraux : projections à court, moyen et long termes [En ligne] Disponible sur : <http://www.oncorif.fr/2017/06/developpement-des-anticancereux-oraux-projections-a-court-moyen-et-long-termes/> (page consultée le 12/11/2017)

70. Vidal. PROLIA 60 mg sol inj en seringue préremplie - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/prolia-99478.htm> (page consultée le 12/11/2017)
71. American Cancer Society. Vaccine Treatment for Prostate Cancer [En ligne] Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/vaccine-treatment.html> (page consultée le 21/11/2017)
72. National Cancer Institute. Cancer Vaccines [En ligne] Disponible sur : <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/vaccines-fact-sheet> (page consultée le 23/11/2017)
73. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après traitement hormonal conventionnel et ayant également reçu une hormonothérapie de nouvelle génération, ainsi qu'un taxane [En ligne] Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cset-2637> (page consultée le 17/01/2018)
74. Roche France. Comprendre le rôle de la protéine PD-L1 [En ligne] Disponible sur : https://professionnels.roche.fr/fr_fr/therapeutic-areas/cancerimmuno/comprendre-le-role-de-la-proteine-pd-l1.html (page consultée le 18/01/2018)
75. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Cancer de la prostate mauvais pronostic [En ligne] Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cset-2433> (page consultée le 17/01/2018)
76. ClinicalTrials. Prostate Advances in Comparative Evidence [En ligne] Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584258> (page consultée le 23/11/2017)
77. Pubchem. Diethylstilbestrol [En ligne] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/448537> (page consultée le 15/03/2018)
78. Association française d'urologie. Le traitement hormonal du cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/le-traitement-hormonal-du-cancer-de-la-prostate.html> (page consultée le 12/10/2017)
79. Vidal. DISTILBENE 1 mg cp enr - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/distilbene-5419.htm> (page consultée le 15/03/2018)
80. OMEDIT centre. Aide au bon usage des anticancéreux oraux [En ligne] Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5092.pdf (page consultée le 12/11/2017)
81. Vital Durand D, Le Jeune C. DOROSZ Guide pratique des médicaments 2016. Maloine; 2016.1940 p.
82. Pubchem. Flutamide [En ligne] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3397> (page consultée le 20/03/2018)
83. Pubchem. Nilutamide [En ligne] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4493> (page consultée le 30/03/2018)
84. Pubchem. Bicalutamide [En ligne] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2375> (page consultée le 30/03/2018)

85. J. Feldman B, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(1):34-45.
86. Thériaque [En ligne] Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php# (page consultée le 01/03/2018)
87. Breul J, Paul R. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance. *Drug Saf*. 2000;23(5):381-90.
88. Association française d'urologie. Biologie de la transition des cancers de la prostate vers l'hormono-résistance : mécanismes et implications thérapeutiques [En ligne] Disponible sur : <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/biologie-de-la-transition-des-cancers-de-la-prostate-vers-lhormono-resistance-mecanismes-et-imp.html> (page consultée le 30/03/2018)
89. Bubley GJ, Frantz ME, Ogata GK, Shuster TD, Spooner AE, Taplin ME *et al*. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(21):1393-8.
90. Bianchini D, Hughes S, Malik Z, Powles T, Rodriguez-Vida A, Van Hemelrijck M *et al*. Is there an antiandrogen withdrawal syndrome with enzalutamide ? *BJU Int*. 2015;115(3):373-80.
91. EurekaSanté par Vidal. FLUTAMIDE Biogaran [En ligne] Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp295-FLUTAMIDE-BIOGARAN.html> (page consultée le 26/03/2018)
92. Vidal. ANANDRON 150 mg cp - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/anandron-1055.htm> (page consultée le 29/03/2018)
93. Vidal. ANANDRON 50 mg cp - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/anandron-1056.htm> (page consultée le 29/03/2018)
94. Vidal. ORMANDYL 50 mg cp pellic - Synthèse [En ligne] Disponible: <https://www.vidal.fr/Medicament/ormandyl-85432.htm> (page consultée le 30/03/2018)
95. Vidal. CASODEX 50 mg cp enr - Synthèse [En ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/casodex_50_mg_cp_enr-3180.htm (page consultée le 30/03/2018)
96. Vidal. XTANDI 40 mg caps molle - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/xtandi-131828.htm> (page consultée le 02/04/2018)
97. Chowdhury S, Galazi M, Rodriguez-Vida A, Rudman S, Sternberg C. Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3325-39.
98. Vidal. ANDROCUR 50 mg cp - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/androcur-1072.htm> (page consultée le 10/04/2018)
99. Vidal. ANDROCUR 100 mg cp séc - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/androcur-1071.htm> (page consultée le 10/04/2018)
100. Pubchem. Cyproterone acetate [En ligne] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9880> (page consultée le 10/04/2018)

101. Kasper P. Cyproterone acetate : a genotoxic carcinogen ? *Pharmacol Toxicol.* 2001;88(5):223-31.
102. EurekaSanté par Vidal. ZYTIGA [En ligne] Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5647-ZYTIGA.html> (page consultée le 23/04/2018)
103. Miller WL, Tee MK. The post-translational regulation of 17,20 lyase activity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:99-106.
104. Gilep AA, Sushko TA, Usanov SA. Genetics, structure, function, mode of actions and role in cancer development of CYP17. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14(1):66-76.
105. Alekseev BY, Fein LE, Fizazi K, Matsubara N, Rodríguez Antolín A, Tran N *et al.* LATITUDE : A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(18suppl):LBA3-LBA3.
106. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Cancer de la prostate métastatique [En ligne] Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/content/cset-2061> (page consultée le 17/01/2018)
107. Vidal. ESTRACYT 140 mg gél - Synthèse [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/estracyt-6313.htm> (page consultée le 01/03/2018)
108. Drugbank. Estramustine [En ligne] Disponible sur : <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01196> (page consultée le 28/02/2018)
109. Pubchem. Estramustine [En ligne] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/259331> (page consultée le 28/02/2018)
110. Drugbank. Estramustine phosphate [En ligne] Disponible sur : <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT002563> (page consultée le 11/03/2018)
111. Association française d'urologie. Le point sur l'utilisation d'estrामustine dans le cancer de la prostate métastatique [En ligne] Disponible sur : <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/le-point-sur-l'utilisation-destramustine-dans-le-cancer-de-la-prostatemetastatique.html> (page consultée le 12/03/2018)
112. Bilusic M, Gulley JL, Madan RA. Immunotherapy of Prostate Cancer : Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2017;23(22):6764-70.
113. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration CSET 2503 [En ligne] Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cset-2503> (page consultée le 17/01/2018)
114. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration CSET 2529 [En ligne] Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cset-2529> (page consultée le 17/01/2018)
115. Pfizer. Talazoparib [En ligne] Disponible sur : https://www.pfizer.com/files/news/asco/Talazoparib_Fact_Sheet.pdf (page consultée le 31/01/2018)

116. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration CSET 2444 [En ligne] Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cset-2444> (page consultée le 17/01/2018)
117. Carreira S, Mateo J, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, Sandhu S *et al.* DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697-708.
118. Vidal. Olaparib [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/24252/olaparib/> (page consultée le 07/12/2017)
119. Chen AH, Martin GA, Parikh K. A Novel Use of Olaparib for the Treatment of Metastatic Castration-Recurrent Prostate Cancer. *Pharmacotherapy.* 2017;37(11):1406-1414.
120. Dantzer F, Héberlé E, Illuzzi G, Schreiber V. De la découverte du poly(ADP-ribose) aux inhibiteurs PARP en thérapie du cancer. *Bull Cancer (Paris)* 2015;102(10):863-73.
121. Albiges L, Fizazi K, Lortol Y, Massard C. ODM-201: a new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(9):1007-17.
122. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration IGR 2555 [En ligne] Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/igr-2555> (page consultée le 17/01/2018)
123. Alumkal JJ, Corn PG, Hammers HJ, Hussain M, Michaelson MD, Ryan CJ *et al.* Phase II study of single-agent orteronel (TAK-700) in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer and rising prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res.* 2014;20(16):4218-27.
124. Agus DB, Dreicer R, Gross ME, Hainsworth JD, Hamid O, Hart L, MacLean D, MacVicar GR, Shevrin DH, Stadler WM, Wang J, Webb IJ. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of the investigational agent orteronel (TAK-700) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) : Updated data from a phase I/II study. *J Clin Oncol.* 2012 (suppl 5; abstr 98)
125. Choi YJ, Kim B-S, Kim HS, Kim KH, Lee HJ, Park SH *et al.* Phase II Study of Dovitinib in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (KCSG-GU11-05). *Cancer Res Treat.* 2018. doi :10.4143/crt.2017.438.
126. Pubchem. Dovitinib [En ligne] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9886808> (page consultée le 15/02/2018)
127. Antonarakis ES, Bastos DA. Galeterone for the treatment of advanced prostate cancer: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2289-97.
128. Balk SP, Cai C, Gao S, Shen HC, Simon NI, Yu Z. Galeterone prevents androgen receptor binding to chromatin and enhances degradation of mutant androgen receptor. *Clin Cancer Res.* 2014;20(15):4075-85.
129. Meddispar. Accueil [En ligne] Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/> (page consultée le 09/05/2018)

130. Meddispar. Conditions de délivrance [En ligne] Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-initiale-hospitaliere/Conditions-de-delivrance#nav-buttons> (page consultée le 30/04/2018)
131. Paleyrie S. Le cancer à l'officine : connaissances nécessaires au pharmacien pour participer activement à la prise en charge du patient atteint de cancer. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2014, 268 p.
132. Meddispar. ZYTIGA 500mg [En ligne] Disponible sur : [http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZYTIGA-500-B-60/\(type\)/letter/\(value\)/Z/\(cip\)/3400930076279#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZYTIGA-500-B-60/(type)/letter/(value)/Z/(cip)/3400930076279#nav-buttons) (page consultée le 09/05/2018)
133. Meddispar. ZYTIGA 250mg [En ligne] Disponible sur : [http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZYTIGA-250-FL-120/\(type\)/letter/\(value\)/Z/\(cip\)/3400921749748#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZYTIGA-250-FL-120/(type)/letter/(value)/Z/(cip)/3400921749748#nav-buttons) (page consultée le 09/05/2018)
134. Meddispar. XTANDI [En ligne]. Disponible sur : [http://www.meddispar.fr/Medicaments/XTANDI-40-B-112/\(type\)/letter/\(value\)/X/\(cip\)/3400927432484#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/XTANDI-40-B-112/(type)/letter/(value)/X/(cip)/3400927432484#nav-buttons) (page consultée le 09/05/2018)
135. Meddispar. Mentions conditionnement externe [En ligne] Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-initiale-hospitaliere/Mentions-conditionnement-externe#nav-buttons> (page consultée le 30/04/2018)
136. Vidal. ZYTIGA 250 mg cp, désormais disponible en ville [En ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/5482/zytiga_250_mg_comprime_desormais_disponible_en_ville/ (page consultée le 31/05/2018)
137. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). ATU nominative - Liste des spécialités autorisées [En ligne] Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3) (page consultée le 15/06/2018)
138. Le Parisien. Cancer de la prostate : médecins et patients réclament l'accès à un traitement innovant [En ligne] Disponible sur : <http://www.leparisien.fr/societe/cancer-de-la-prostate-medecins-et-patients-reclament-l-acces-a-un-traitement-prometteur-28-12-2017-7473681.php> (page consultée le 31/05/2018)
139. Franceinfo. Cancer de la prostate : un patient lance une pétition pour le remboursement du radium 223 [En ligne] Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/cancer/cancer-de-la-prostate-un-patient-lance-une-petition-pour-le-remboursement-du-radium-223_2574107.html (page consultée le 31/05/2018)
140. Le Figaro. Cancer de la prostate : fausse polémique du radium 223 ? [En ligne] Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/article/cancer-de-la-prostate-fausse-polemique-du-radium-223/> (page consultée le 31/05/2018)
141. Dubuc M. La relation soignant-soigné : aspects psychologiques. 2016.

142. Alimi J-C, Colson M-H, Faix A, Gravis G, Lechevallier E, Rambeaud J-J *et al.* Sexualité et cancer de la prostate. *Prog En Urol.* 2012;22:S72-92.
143. Bondil P, Carnicelli D, Habold D. Cancer et sexualité : le couple, un déterminant trop souvent négligé. *Sexologies.* 2016;25(2):61-68
144. La ligue contre le cancer. Sexualité et cancer : information destinée aux hommes 2016 [En ligne] Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/sexualite-cancer-homme_2016-03-.pdf (page consultée le 08/06/2018)
145. Vidal. Dysfonction érectile - Prise en charge [En ligne] Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1697/dysfonction_erectile/prise_en_charge/#d2304e146 (page consultée le 08/06/2018)
146. Ramseyer F. Les conditions d'une réhabilitation sexuelle de cancer, mise au point. Metz; 2016.
147. Institut National du Cancer (INCa). Plan cancer 2014-2019 [En ligne] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs> (page consultée le 08/06/2018)
148. Bondil P, Habold D. Développement de l'oncosexualité et de l'oncofertilité en France : pourquoi maintenant ? Aspects culturels et psychosociologiques. *Psycho-Oncol.* 2015;9(4):230-9.
149. Bouchnik, Mancini. La vie deux ans après un diagnostic de cancer : de l'annonce à l'après-cancer. *Inserm.* 2014 p. 456.
150. Université Paris Descartes. DIU Oncosexologie / Oncologie-Hématologie / Médecine / Formations / Formation continue Université Paris Descartes - Site de formation Descartes [En ligne] Disponible sur : [http://www.scfc.parisdescartes.fr/index.php/descartes/formations/medecine/oncologie-hematologie/diu-oncosexologie/\(language\)/fre-FR](http://www.scfc.parisdescartes.fr/index.php/descartes/formations/medecine/oncologie-hematologie/diu-oncosexologie/(language)/fre-FR) (page consultée le 14/07/2018)
151. Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL). Fiche sensibilisation oncosexualité 2018 [En ligne] Disponible sur : http://www.icl-lorraine.fr/images/PDF/enseignements/FICHE_SENSIBILISATION_ONCOSEXUALITE_2018.pdf (page consultée le 14/07/2018)
152. Mes Soins de Support. Développement de l'oncosexualité à l'institut de cancérologie de lorraine [En ligne] Disponible sur : <http://www.mes-soinsdesupport.com/initiatives/developpement-onco-sexologie-institut-cancerologie-lorraine> (page consultée le 14/07/2018)
153. Bondil P, Habold D. Expérience pilote ROSA-RESC-AFSOS (2006-2012): quels enseignements ? [En ligne] Disponible sur : <https://docplayer.fr/25151763-Experience-pilote-rosa-resc-afsos-quels-enseignements.html> (page consultée le 14/07/2018)
154. Belin N, Bontemps F. Dysfonction érectile. *Le Moniteur des pharmacies,* 2015, Cahier 2 du n° 3074, p 16
155. Vidal. YOCORAL 5 mg cp - Pharmacodynamie [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/yocoral-17989-pharmacodynamie.htm> (page consultée le 08/06/2018)

156. Vidal. Alprostadil [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/250/alprostadil/> (page consultée le 08/06/2018)
157. EurekaSanté par Vidal. VITAROS [En ligne] Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5809-VITAROS.html> (page consultée le 08/06/2018)
158. EurekaSanté par Vidal. CIALIS [En ligne] Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp940-CIALIS.html> (page consultée le 07/06/2018)
159. Association Française d'Urologie. Implant pénien (prothèse d'érection) [En ligne] Disponible sur : <https://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/implant-penien-prothese-derection.html> (page consultée le 14/06/2018)
160. Institut National Du Cancer (INCa). Accueil [En ligne] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/> (page consultée le 07/08/2018)
161. Ligue contre le cancer. Accueil [En ligne] Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/> (page consultée le 07/08/2018)
162. Association Française d'Urologie. Accueil Urofrance [En ligne] Disponible sur : <http://www.urofrance.org/> (page consultée le 07/08/2018)
163. Urologie Santé. Questions-Réponses sur le cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <http://www.urologie-sante.fr/questions-reponses-sur-le-cancer-de-la-prostate> (page consultée le 07/08/2018)
164. ANAMACaP (Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate). Forums Archive [En ligne] Disponible sur : <https://www.anamacap.fr/forums/> (page consultée le 07/08/2018)
165. ANAMACaP (Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate). Accueil [En ligne] Disponible sur : <https://www.anamacap.fr/> (page consultée le 05/08/2018)
166. ANAMACaP (Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate). Présentation de l'association [En ligne] Disponible sur : <https://www.anamacap.fr/lanamacap/presentation-de-lassociation/> (page consultée le 07/08/2018)
167. A.P.C.L.P. (Association de Patients porteurs d'un Cancer Localisé de la Prostate). Informations légales [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cancer-prostate-patients.fr/informations-legales/> (page consultée le 07/08/2018)
168. A.P.C.L.P. (Association de Patients porteurs d'un Cancer Localisé de la Prostate). Nos objectifs [En ligne] Disponible sur : <https://www.cancer-prostate-patients.fr/nos-objectifs/> (page consultée le 07/08/2018)
169. A.P.C.L.P. (Association de Patients porteurs d'un Cancer Localisé de la Prostate). Flyers et Affiches [En ligne] Disponible sur : <https://www.cancer-prostate-patients.fr/qui-sommes-nous/flyers-et-affiches/> (page consultée le 07/08/2018)
170. Cerhom (Association cancer de l'homme - testicule - prostate) Accueil [En ligne] Disponible sur : cerhom.fr (page consultée le 05/08/2018)

171. Ouest France. (Vanweydeveltd L.) Le dépistage du cancer de la prostate fait débat [En ligne] Disponible sur : <https://www.ouest-france.fr/sante/le-depistage-du-cancer-de-la-prostate-fait-debat-5832640> (page consultée le 09/08/2018)
172. Ligue contre le cancer. Dépistage du cancer de la prostate [En ligne] Disponible sur : <https://www.liguecancer.ch/prevenir-le-cancer/depistage-et-prevention-du-cancer/depistage-du-cancer-de-la-prostate/> (page consultée le 09/08/2018)
173. Schwartz L. Cancer un traitement simple et non toxique. Thierry Souccar. 2016. 132 p.

N° d'identification :

TITRE

LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT D'UN CANCER DE LA PROSTATE ET TRAITÉ PAR THÉRAPIE ANTICANCÉREUSE ORALE DELIVRÉE A L'OFFICINE OU A L'HOPITAL.

Thèse soutenue le 10 septembre 2018

Par Natallène BECKER

RESUME :

Au premier rang en terme d'incidence des cancers masculins en France, le cancer de la prostate fait l'objet de nombreuses recherches pour améliorer la prise en charge du malade. Aujourd'hui il existe sur le marché huit molécules anticancéreuses orales, toutes dispensables à l'officine. De la classe des œstrogènes, des anti-androgènes stéroïdiens/non stéroïdiens et des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes, les médicaments d'hormonothérapie utilisés ont pour but de réaliser une castration chimique. L'estrามustine, unique molécule de chimiothérapie orale, possède quant à elle une double action : cytotoxique et anti-gonadotrope. Le rôle du pharmacien est de ce fait de plus en plus important. Il doit maîtriser ces nouveaux traitements pour accompagner au mieux son patient. Engendrant troubles urinaires et surtout troubles sexuels entre autres effets indésirables, les thérapies anticancéreuses peuvent être lourdes de conséquences dans la vie d'un homme. Le pharmacien se doit donc d'être à l'écoute face à des patients souvent en manque d'informations sur le sujet. Pour un meilleur suivi du traitement médicamenteux du malade, une application mobile est proposée à la fin du travail à l'état de projet.

MOTS CLES : « CANCER » « PROSTATE » « THÉRAPIE ANTICANCÉREUSE ORALE » « TROUBLES SEXUELS »

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Alexandre HARLE		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox" value="3&6"/>

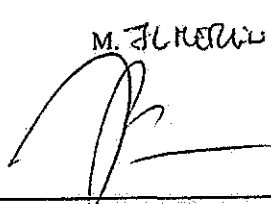
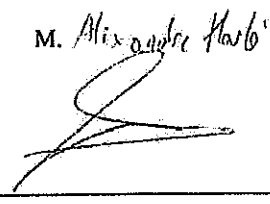
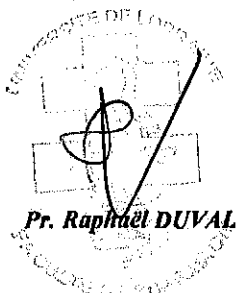

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
⑥ – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 septembre 2018

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : NATALENE BECKER</p> <p><u>Sujet</u> : La prise en charge du patient atteint d'un cancer de la prostate et traité par thérapie anticancéreuse orale délivrée à l'officine ou à l'hôpital.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur Directeur : M. Alexandre HARLÉ, Maître de Conférences Juges : Mme Anne-Laure WENNERT, Pharmacien M. Aurélien LAMBERT, Oncologue médical</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 9/8/2018</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">   </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 21.08.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pr. Raphaël DUVAL </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MÜTZENHARDT </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 10386</p>