

2024-2025

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Cancer de la prostate et prise en charge des effets indésirables

-

Prostate cancer and management of adverse effects

OUTIL D'INFORMATION A DESTINATION DES EQUIPES OFFICINALES

Guiragossian Lucas

Né le 25 juillet 1998 à Mayenne (53)

Sous la direction de Mme Baglin Isabelle

Membres du jury

Clere Nicolas | Président
Baglin Isabelle | Directeur
Venier Marie-claire | Membre
Tome Julien | Membre

Soutenue publiquement le :
25 novembre 2025

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT ET DE RESPECT DE LA CHARTE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Je, soussigné(e) Lucas Guiragossian

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Je déclare également respecter la charte de la Faculté de Santé de l'Université d'Angers sur l'intelligence artificielle générative dans le cadre de la thèse d'exercice.

signé par l'étudiant(e) le **28 / 10 / 2025**

Lucas GUIRAGOSSIAN

REMERCIEMENTS

A **Isabelle Baglin**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour vos conseils constructifs et votre réactivité qui m'ont permis d'achever ce travail qui conclut mon parcours universitaire. Merci de toujours répondre présente quand nous en avons besoin.

A **Nicolas Clere**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour la qualité de vos enseignants, et la transmission de votre savoir. Je suis ravi de pouvoir vous compter parmi le jury de ce travail qui résonne avec vos travaux.

A **Marie-Claire Venier**, merci de faire partie de ce jury. Merci pour le temps que vous accordez à la filière industrie et à ces étudiants. Merci pour votre accompagnement.

A **Julien Tome**, merci de faire partie de ce jury. T'avoir à mes côtés pour conclure mes années universitaires est un réel plaisir. Je sais que tu seras faire preuve de professionnalisme dans cet exercice, comme à chaque fois.

A **Sébastien Faure** et **Frédéric Lagarce**, ainsi qu'à l'ensemble des enseignants et encadrants de la Faculté de pharmacie, merci pour la qualité de vos enseignements.

A **mes parents**, merci de votre soutien sans faille durant toutes mes études. Merci pour votre amour.

A **Andréa** et **Emma**, je ne vous remercie pas, je n'avais pas prévu de tout partager en 3. Je vous aime malgré cela.

A **mes grands-parents**, merci pour votre amour.

A tous **mes amis**, rencontrés durant la première année, durant mes études de pharmacie à Angers, durant mon parcours associatif et durant mon master à Paris. Merci pour ces moments sincères. Je sais pouvoir compter sur vous.

Enfin, merci à toi **Coline**. Merci d'être là à chaque instant. Merci de croire en moi. Je t'aime.

Liste des enseignants de la faculté de santé

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
DUVERGER Philippe	HOSPITALIERE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	PEDOPSYCHIATRIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOUQUET Olivier	ANATOMIE	Médecine
FURBER Alain	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	CARDIOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PNEUMOLOGIE	Médecine
GUARDIOLA Philippe	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	HOSPITALIERE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACCOURREYE Laurent	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LAGARCE Frédéric	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LANDREAU Anne	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEBDAI Souhil	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEGENDRE Guillaume	UROLOGIE	Médecine
LEGRAND Erick	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LEROLLE Nicolas	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	REANIMATION	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HISTOLOGIE	Médecine
MARCHAIS Véronique	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARTIN Ludovic	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	DERMATO-VENEROLOGIE	Médecine
MENEI Philippe	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MERCAT Alain	NEUROCHIRURGIE	Médecine
ORVAIN Corentin	REANIMATION	Médecine
PAISANT Anita	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAPON Nicolas	RADIOLOGIE	Médecine
PASSIRANI Catherine	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PETIT Audrey	PEDIATRIE	Médecine
PICQUET Jean	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PROCACCIO Vincent	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PRUNIER Delphine	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Fabrice	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PY Thibaut	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RINEAU Emmanuel	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RIQUIN Elise	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RODIEN Patrice	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
ROQUELAURE Yves	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUSSEAU Audrey	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Pascal	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROY Pierre-Marie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
SAULNIER Patrick	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SERAPHIN Denis	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SCHMIDT Aline	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
	MEDECINE GENERALE	Médecine

TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LE ROUX Gaël	TOXICOLOGIE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
ECER		
HASAN Mahmoud	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSÉ Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
AHU		
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

Sommaire

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE SANTE

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

LE CANCER DE LA PROSTATE

1. Rappels anatomiques et physiologiques

- 1.1. Anatomie de la prostate
- 1.2. Rôle et fonctions de la prostate
- 1.3. Vieillissement et modifications physiologiques

2. Épidémiologie

- 2.1. Prévalence et incidence
- 2.2. Facteurs de risques
 - 2.2.1. Antécédents familiaux et prédisposition génétique (mutation BRCA1/2, HOXB13, ATM)
 - 2.2.1.1. Antécédents familiaux
 - 2.2.1.2. Mutations génétiques associées
 - 2.2.2. Facteurs environnementaux : alimentation, obésité, syndrome métabolique, traitements hormonaux
 - 2.2.2.1. Alimentation
 - 2.2.2.2. Syndrome métabolique et obésité
 - 2.2.2.3. Traitements hormonaux exogènes
 - 2.2.2.4. Mode de vie et migration
 - 2.2.3. Facteurs ethniques et géographiques
- 2.3. Conclusion

3. Physiopathologie

- 3.1. Mécanismes tumoraux
 - 3.1.1. Origine cellulaire et voies de transformation
 - 3.1.2. Dépendance androgénique et résistance à la castration
 - 3.1.3. Hétérogénéité tumorale et microenvironnement
 - 3.1.4. Formes cliniques du cancer de la prostate
- 3.2. Stades d'évolution et évaluation clinique
 - 3.2.1. Stade d'évolution
 - 3.2.2. Symptomatologie clinique
 - 3.2.3. Évaluation clinique et calcul du risque
 - 3.2.3.1. Rôle du PSA dans l'évaluation du risque
 - 3.2.3.2. Classification TNM
 - 3.2.3.3. Le score de Gleason
 - 3.2.3.4. Score ISUP
 - 3.2.3.5. Stratification du risque selon les recommandations européennes

4. Diagnostic et prise en charge médicale

- 4.1. Dépistage et examens
 - 4.1.1. PSA et examen clinique
 - 4.1.2. IRM multiparamétrique (IRMmp)

- 4.1.2.1. Contexte et principes techniques
- 4.1.2.2. Indications et place dans la stratégie diagnostique
- 4.1.2.3. Système PI-RADS, outil de standardisation
- 4.1.2.4. Performances diagnostiques
- 4.1.2.5. Utilisations dérivées et limites de l'outil
- 4.1.3. Biopsies prostatiques
 - 4.1.3.1. Indications
 - 4.1.3.2. Réalisation et types
 - 4.1.3.3. Intérêt diagnostic
 - 4.1.3.4. Perspective d'évolution
- 4.1.4. Biomarqueurs urinaires et sanguins
- 4.1.5. Synthèse diagnostique et implications pronostiques
- 4.2. Bilan d'extension et évaluation de la maladie
- 4.3. Stratégies thérapeutiques selon le stade
- 4.4. Consultations oncogénétique en cas de suspicion de forme héréditaire
 - 4.4.1. Indication
 - 4.4.2. Objectifs de la consultation
 - 4.4.3. Implications cliniques et thérapeutiques
 - 4.4.4. Suivi et dépistage familial

5. Conclusion

ARSENAL THERAPEUTIQUE

- 6. **Traitements curatifs**
 - 6.1. Abstention de surveillance
 - 6.1.1. Indications
 - 6.1.2. Modalités et objectifs
 - 6.1.3. Données cliniques
 - 6.1.4. Synthèse
 - 6.2. Surveillance active
 - 6.3. Chirurgie : prostatectomie totale ou radicale
 - 6.3.1. Les différentes techniques chirurgicales
 - 6.3.2. Résultats oncologiques
 - 6.3.3. Effets indésirables et impacts fonctionnels
 - 6.3.4. Préservation nerveuse et curage ganglionnaire
 - 6.3.5. Suivi post-opératoire
 - 6.4. Radiothérapie
 - 6.4.1. Radiothérapie externe
 - 6.4.1.1. Définitions et principes
 - 6.4.1.2. Place dans la stratégie thérapeutique en fonction du stade clinique de la malade
 - 6.4.2. Fractionnement et dosimétrie
 - 6.4.2.1. Hypofractionnement
 - 6.4.2.2. Ultra-hypofractionnement et radiothérapie stéréotaxique
 - 6.4.3. Synthèse
 - 6.4.4. Techniques de radiothérapie externe dans le cancer de la prostate
 - 6.4.4.1. Radiothérapie conformationnelle 3D (3D-CRT)
 - 6.4.4.2. Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT)
 - 6.4.4.3. Arcthérapie volumétrique (VMAT)

- 6.4.4.4. Radiothérapie guidée par image (IGRT)
- 6.4.4.5. Radiothérapie stéréotaxique du corps entier (SBRT)
- 6.4.4.6. IRM-Linac
- 6.4.5. Conclusion
- 6.5. Curiethérapie
- 6.5.1. Définition et principes
- 6.5.2. Indications selon le stade de la maladie
- 6.5.3. Modalités de traitements
 - 6.5.3.1. Curiethérapie LDR
 - 6.5.3.2. Curiethérapie HDR
- 6.5.4. Avantages thérapeutiques et contre-indications
- 6.6. Thérapies focales (HIFU, cryothérapie, laser)
- 6.6.1. Introduction
- 6.6.2. Principe et technologies disponibles
- 6.6.3. Indications
- 6.6.4. Focus sur les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)
- 6.6.5. Autres techniques focales
- 6.6.6. Perspectives
- 6.7. Conclusion

7. Traitements palliatifs et avancés

- 7.1. Hormonothérapie
 - 7.1.1. Agonistes de la LHRH (GnRH)
 - 7.1.1.1. Mécanisme d'action
 - 7.1.1.2. Cinétique et modalités d'injection
 - 7.1.1.3. Gestion des risques
 - 7.1.2. Antagonistes de la LHRH (GnRH)
 - 7.1.2.1. Mécanisme d'action
 - 7.1.2.2. Avantages et inconvénients
 - 7.1.2.3. Indications préférentielles
 - 7.1.3. Blocage androgénique complet
 - 7.1.3.1. Modalités
 - 7.1.3.2. Utilisation actuelle
 - 7.1.4. Suivi et objectif thérapeutique
 - 7.1.5. Perspectives et évolutions des traitements
- 7.2. Thérapie anti-androgénique de seconde génération
 - 7.2.1. Mécanisme d'action et indications thérapeutiques
 - 7.2.2. Efficacité clinique des hormonothérapies de seconde génération
 - 7.2.2.1. Enzalutamide (XTANDI®)
 - 7.2.2.2. Apalutamide (ERLEADA®)
 - 7.2.2.3. Darolutamide (NUBEQA®)
 - 7.2.2.4. Abiratérone acétate (ZYTIGA®)
 - 7.2.3. Avantages comparatifs
- 7.3. Chimiothérapie
 - 7.3.1. Mécanisme d'action des taxanes
 - 7.3.2. Traitements disponibles
 - 7.3.2.1. Docétaxel
 - 7.3.2.2. Cabazitaxel
- 7.4. Thérapies ciblées innovantes

- 7.4.1. Inhibiteurs de PARP
- 7.4.2. Thérapies ciblant le PSMA
- 7.4.3. Inhibiteurs de l'Akt
- 7.5. Immunothérapie
- 7.6. Traitements des métastases osseuses
- 7.7. Conclusion

ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

8. Effets indésirables des traitements

- 8.1. Définition et classification
- 8.2. Présentation des catégories d'effets indésirables
 - 8.2.1. Effets urinaires et génitaux
Perspective officinale
 - 8.2.2. Effets digestifs
Perspective officinale
 - 8.2.3. Effets sexuels
Perspective officinale
 - 8.2.4. Effets cardiovasculaires
Perspective officinale
 - 8.2.5. Effets généraux et métaboliques
Perspective officinale
 - 8.2.6. Effets psychologiques et neurologiques
Perspective officinale
 - 8.2.7. Effets hématologiques et immunitaires
Perspective officinale
- 8.3. Impact sur la qualité de vie

9. Rôle du pharmacien d'officine dans la gestion des effets indésirables

- 9.1. Détection, sensibilisation et vigilance clinique
 - 9.1.1. Sensibilisation à la maladie et aux effets indésirables
 - 9.1.2. Un rôle de première ligne dans la surveillance des patients
 - 9.1.3. Outils et méthodes de détection
 - 9.1.4. Orientation d'urgence
- 9.2. Éducation thérapeutique et information
 - 9.2.1. Compréhension du traitement et adhésion
 - 9.2.2. Préparation aux effets indésirables
 - 9.2.3. Prévenir la mauvaise observance
 - 9.2.4. Créer un espace de parole
- 9.3. Accompagner et conseiller
 - 9.3.1. Conseils pratiques selon les effets indésirables
 - 9.3.2.
 - 9.3.2.1. Effets urinaires et génitaux
 - 9.3.2.2. Effets digestifs
 - 9.3.2.3. Effets sexuels
 - 9.3.2.4. Effets cardiovasculaires
 - 9.3.2.5. Effets généraux et métaboliques
 - 9.3.2.6. Effets psychologiques et neurologiques
 - 9.3.2.7. Effets hématologiques et immunitaires
 - 9.3.3. Intégration des soins de supports

- 9.3.3.1. Douleur et confort
- 9.3.3.2. Nutrition et métabolisme
- 9.3.3.3. Activité physique adapté
- 9.3.3.4. Soutien psychologique

9.4. Conseil et orientation du patient

9.4.1. Lien ville/hôpital

9.4.2. Orientation vers les spécialistes adaptés

9.4.3. Orientation vers les associations de patients

10. Développement d'un outil à destination des équipes officinales

10.1. Objectif de l'outil

10.1.1. Amélioration de la détection et de la gestion des effets indésirables

10.1.2. Faciliter la communication avec les patients et les professionnels de santé

10.2. Présentation de l'outil

10.2.1. Format

10.2.2. Contenu

CONCLUSION

ANNEXES

1. [**Annexe 1 – Tableau des effets indésirables**](#)

2. [**Annexe 2 – Fiche OMEDIT Enzalutamide\(165\)**](#)

3. [**Annexe 3 – Affiche du Cespharm sur le dépistage du cancer de la prostate\(166\)**](#)

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

GUIRAGOSSIAN LUCAS

Liste des abréviations

AANG	Anti-androgène de seconde génération
ADT	Androgen Deprivation Therapy
AFU	Association Française d'Urologie
AR	Récepteur aux androgènes
ARPI	Androgen Receptor Pathway Inhibitor
CaP	Cancer de la prostate
CRPC	Castrate Resistant Prostate Cancer
DHT	Dihydrotestosterone
EAU	European Association of Urology
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GnRH	Gonadotrophin-releasing hormone
HBP	Hypertrophie bénigne de la prostate
HTNG	Hormonothérapie de nouvelle génération
IGRT	Radiothérapie guidée par l'image
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMmp	Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique
IMRT	Radiothérapie avec modulation d'intensité
IPPS	International Prostate Score Symptom
LH	Hormone lutéinisante
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
mHSPC	Metastatic Hormono-Sensitive Prostate Cancer
nmCRPC	Non-Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer
PDE5	Phosphodiésterase 5
PSA	Prostate Specific Antigen
PT	Prostatectomie totale
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SA	Surveillance active
SBRT	Radiothérapie stéréotaxique du corps entier
VMAT	Arcthérapie volumétrique
3D-CRT	Radiothérapie conformationnelle 3D

Introduction

Le cancer de la prostate représente aujourd’hui un enjeu majeur de santé publique, avec environ 60 000 nouveaux cas déclarés chaque année en France métropolitaine.(1) Il représente le cancer le plus fréquent et la troisième cause de décès par cancer chez les hommes. Si les vingt dernières années ont permis d’améliorer considérablement la survie nette standardisée à 5 ans de 93 %, le cancer de la prostate reste une pathologie avec une dimension chronique. Une majorité des patients vivent désormais avec cette maladie et les traitements associés pendant plusieurs années. L’évolution positive de la maladie a profondément modifié les paradigmes de prise en charge, ce qui a permis de mettre la qualité de vie du patient au centre de la réflexion.

L’arsenal thérapeutique du cancer de la prostate est particulièrement développé. Il est divisé en deux catégories distinctes : les traitements curatifs (chirurgie, radiothérapie, traitements focaux) et les traitements systémiques (hormonothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées, etc.) Cette diversité thérapeutique illustre le besoin de personnalisation de la prise en charge, en lien avec la pluralité des profils évolutifs de la maladie. Cela impacte cependant la qualité de vie du patient, qui doit faire face à de nombreux effets indésirables (urinaires, sexuels, métaboliques ou encore psychologiques). Ces effets sont souvent méconnus ou sous-déclarés, et constituent un véritable défi dans le parcours de soins du patient.

Dans ce contexte, le pharmacien d’officine et son équipe occupe une position clé au sein du parcours de soins. En agissant comme professionnel de santé de proximité, il participe à la réalisation du suivi thérapeutique en continu, à la surveillance des effets indésirables et à l’accompagnement global du patient et de son entourage. Il agit sur la prévention des premiers signes alarmants, sur l’éducation thérapeutique, ou encore participe à la mise en œuvre des soins de support. Face à une maladie et des protocoles de soins qui se complexifient, l’équipe officinale doit renforcer ses connaissances cliniques et sa capacité à informer, soutenir, et orienter les patients.

L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux complet de la prise en charge du cancer de la prostate en France. Nous commencerons par analyser l'ensemble du parcours patient, depuis l'apparition des premiers signes évocateurs de la maladie, jusqu'à son diagnostic complet. Puis, nous détaillerons l'ensemble de l'arsenal thérapeutique (technique, mécanismes d'actions, impact sur le patient) pour en définir les principaux effets indésirables. Enfin, nous évaluerons les conséquences sur la qualité de vie du patient pour définir ou préciser la pratique officinale dans ce parcours de soins, en s'appuyant sur les recommandations des sociétés savantes.

Pour finir, ce travail aboutit à la réalisation d'un outil d'information à destination des équipes officinales, conçu pour accompagner chaque membre de l'équipe sur l'identification, la prévention et la prise en charge au comptoir des effets indésirables. Cette démarche a pour ambition de faire le pont entre les aspects cliniques, thérapeutiques et officinaux du parcours de soins pour améliorer la qualité de vie du patient et son accompagnement.

Le Cancer de la prostate

1. Rappels anatomiques et physiologiques

1.1. Anatomie de la prostate

La prostate est une glande neuromusculaire en forme de noix, située sous la vessie et en avant du rectum, traversée par l'urètre prostatique. Elle constitue un point de jonction entre voies urinaires et appareil reproducteur. La glande comprend trois zones : la zone de transition (au contact de l'urètre), la zone périphérique ($\approx 70\%$ du volume) et la zone centrale. Une capsule prostatique l'isole des structures pelviennes. Les faisceaux neurovasculaires cheminent en arrière et en latéral, éléments clés de la continence et la fonction érectile.

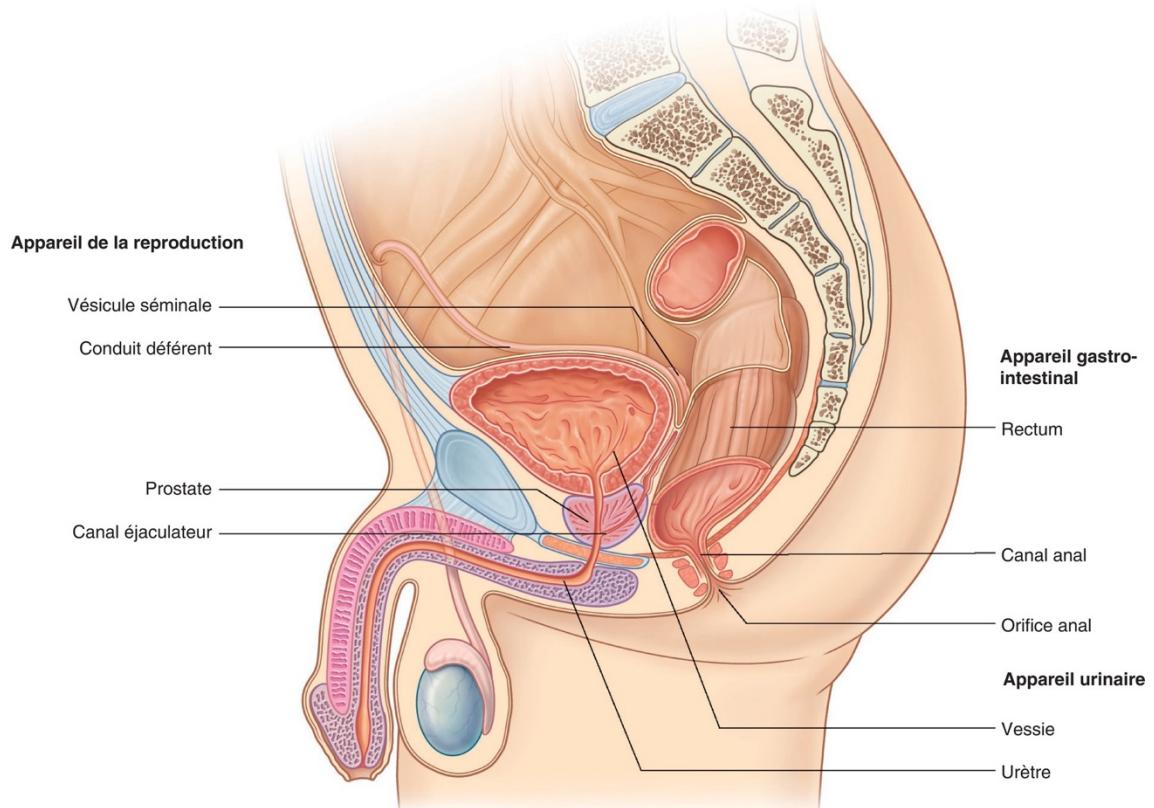


Figure 1 : Anatomie de l'appareil urogénital(2)

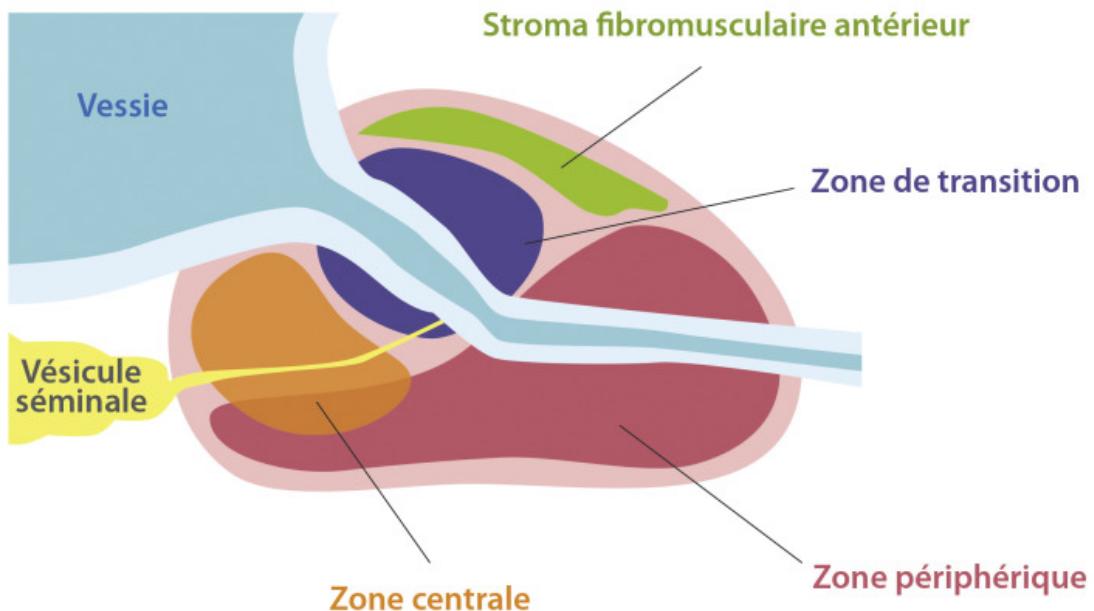


Figure 2 : Schéma des différentes zones tissulaires de la prostate(3)

1.2. Rôle et fonctions de la prostate

La prostate participe à la formation du liquide séminal en sécrétant un plasma riche en enzymes, ions et protéines qui fluidifient l'éjaculat, protègent les spermatozoïdes et optimisent leur mobilité. Une des enzymes, la *Prostate Specific Antigen* (= PSA) sera utilisée dans le suivi biologique du cancer. Sa composante musculaire lisse contribue au mécanisme éjaculatoire, en propulsant les sécrétions dans l'urètre au moment de l'orgasme.

Sur le plan biologique, il s'agit d'un organe androgéno-dépendant. La testostérone, convertie localement en dihydrotestostérone (DHT, forme plus active) par la 5-a-réductase, agit via le récepteur aux androgènes (AR) pour réguler croissance, activité sécrétoire et trophicité glandulaire. Cette dépendance androgénique explique à la fois la physiologie normale de la glande et la sensibilité des tumeurs prostatiques aux hormonothérapies ciblant l'axe androgénique.

La fonction prostatique s'inscrit dans l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Elle est sous l'influence d'un circuit hormonal : le cerveau (hypothalamus) envoie la Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH) à l'hypophyse, qui libère les gonadotrophines suivantes : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La LH stimule alors les testicules à produire la testostérone. La testostérone, dans la prostate, va se transformer partiellement en DHT. La

testostérone et la DHT effectuent un rétrocontrôle négatif au cerveau et à l'hypophyse pour maintenir l'équilibre hormonal.(4,5)

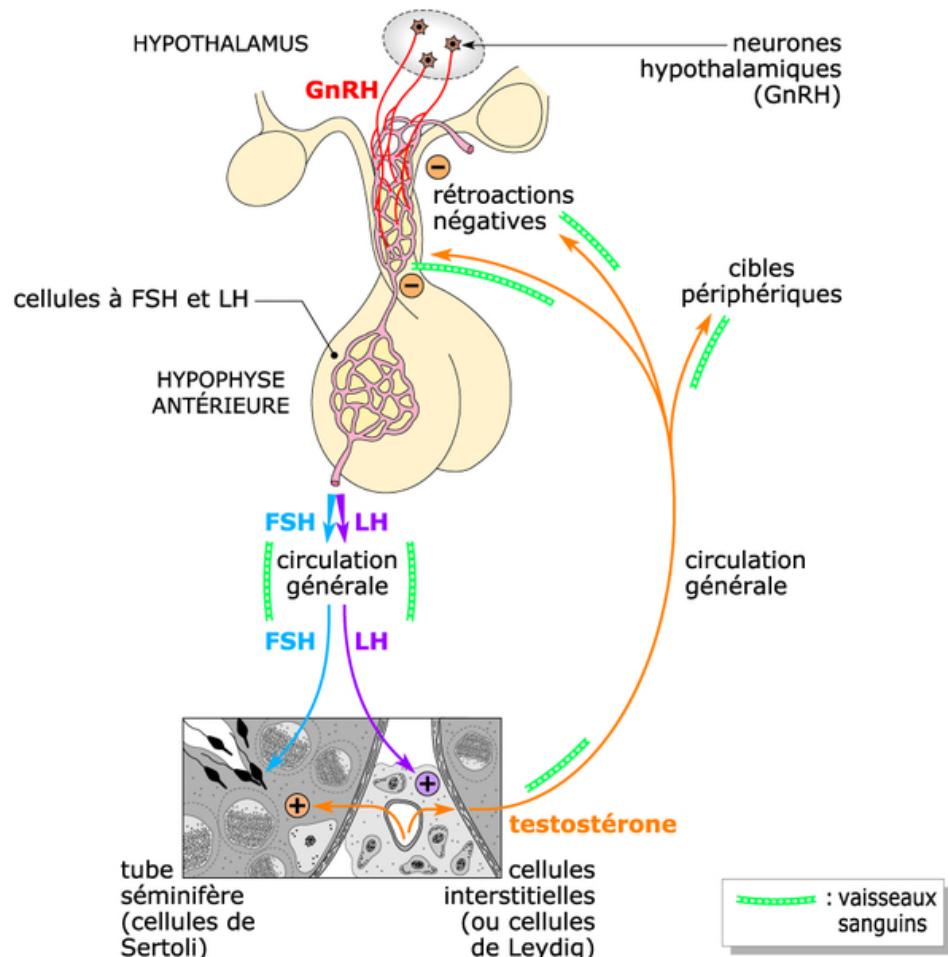


Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et sa régulation hormonale(6)

1.3. Vieillissement et modifications physiologiques

La prostate possède plusieurs cycles de prolifération. Avec l'âge, la zone de transition a tendance à s'hypertrophier, pouvant entraîner des symptômes urinaires par compression urétrale. C'est l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Les adénocarcinomes naissent majoritairement dans la zone périphérique.

Cette dissociation explique la fréquence des symptômes urinaires des patients sans cancer, et la possibilité inverse d'avoir un cancer silencieux, justifiant un diagnostic multimodal avec l'examen clinique, l'examen biologique et l'imagerie.

2. Épidémiologie

2.1. Prévalence et incidence

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent et la troisième cause de décès par cancer chez les hommes.(7) À l'échelle mondiale, il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et du quatrième tous sexes confondus(8).

Son incidence augmente nettement avec l'âge, le cancer étant rare avant 50 ans et principalement observé à partir de la soixantaine, en lien avec le vieillissement des cellules prostatiques et l'accumulation de mutations somatiques.(1)

En France, 59 885 nouveaux cas de cancer de la prostate sont déclarés en 2023, sur un total de 433 136 cas de cancer recensés toutes localisations confondues, dont 245 610 chez les hommes. Le cancer de la prostate représente plus de 13,8% des cas de cancer tous sexes confondus, et plus de 24,4% des cancers masculins en 2023.(9)

Sa prévalence reste très élevée en France, avec environ 643 000 hommes vivant avec la maladie en 2017, tandis que la mortalité est estimée à 9 200 décès en 2021. Ces chiffres traduisent la fréquence élevée de la pathologie et sa mortalité modérée, conséquence de la détection précoce et des progrès thérapeutique. La survie nette standardisée à cinq ans atteint 93%, confirmant un pronostic globalement favorable lorsque la maladie est diagnostiquée à un stade localisé.

L'âge médian du diagnostic est de 64 ans, contre 83 ans au moment du décès, illustrant un cancer typique des populations âgées, souvent d'évolution lente et compatible avec une bonne qualité de vie prolongée. Cependant, certaines formes demeurent agressives, soulignant la nécessité d'un diagnostic précis et d'une adaptation thérapeutique au profil évolutif.(1) Enfin, l'incidence est plus élevée dans les pays occidentaux, en particulier en Europe du Nord et en Amérique du Nord. Cette disparité reflète à la fois un meilleur accès au dépistage et des différences de susceptibilité génétique et environnementale entre populations.(8)

2.2. Facteurs de risques

Les facteurs de risques associent des déterminants non modifiables (âge, antécédents familiaux, prédisposition génétique) et des déterminants potentiellement modifiables (surpoids/syndrome métabolique, habitudes de vie).

2.2.1. Antécédents familiaux et prédisposition génétique (mutation BRCA1/2, HOXB13, ATM)

Deux facteurs de risques ressortent comme majeurs dans la littérature : les antécédents familiaux et certaines mutations germinales.(5,8,10) Ces mutations sont des mutations génétiques qui portent sur l'ADN des cellules souches d'un gamète.

2.2.1.1. Antécédents familiaux

Le risque de développer un cancer de la prostate est multiplié par 2 à 3 chez les hommes ayant des antécédents familiaux de premier degré. Ce risque augmente avec le nombre de parents atteints et la précocité du diagnostic. Plus le cancer est survenu tôt, plus le risque est important.(5,11)

Nous parlons alors de « forme familiale », qui représente environ 20% des cas aujourd'hui en France.(12)

2.2.1.2. Mutations génétiques associées

Plusieurs mutations germinales sont associées à un risque accru de cancer de la prostate. Elles concernent les mécanismes de réparation de l'ADN, favorisant ainsi l'accumulation d'altérations somatiques (mutations non héréditaires). Les mutations les plus connues pour être facteur de risque sont :

- Mutation BRCA2 : mutation très présente dans les dépistages d'autres pathologies, qui dans le cas du cancer de la prostate multiplie le risque par 2 jusqu'à 6 selon différentes études.(13,14)
- Mutation BRCA1 : plus rare que BRCA2, mais semble associée à un sur-risque.(13,14)

- Mutation HOXB13 (G84E) : mutation présente sur approximativement 5% des cas familiaux. C'est une mutation rare, mais à haut risque.(15)
- Mutations ATM, CHEK2, PALB2, MSH2, MLH1, etc. : ces nombreuses mutations sont toutes impliquées dans la réparation de l'ADN par différentes voies de réparation et sont maintenant inclus dans les tests oncogénétiques.(16)

De manière plus globale, certaines études estiment que les mutations génétiques contribuent à 57% de tous les cancers de la prostate.

2.2.2. Facteurs environnementaux : alimentation, obésité, syndrome métabolique, traitements hormonaux

2.2.2.1. Alimentation

Les données actuelles ne permettent pas de conclure à des liens causalité directs entre l'alimentation et l'apparition du cancer. Plusieurs hypothèses sont régulièrement citées : la consommation de produits transformés et de viande rouge liés aux graisses saturées, la surconsommation de calcium qui impactera le métabolisme de la vitamine D ou encore le tabac.(8)

2.2.2.2. Syndrome métabolique et obésité

Le syndrome métabolique (correspondant à des troubles liés à la présence d'excès de graisse au niveau de l'abdomen) n'est pas formellement associé à un risque plus élevé, mais deux composants de ce syndrome (l'hypertension artérielle et le périmètre abdominal) semblent corrélées à un risque accru.(17,18)

L'obésité est quant à elle, un facteur de risque reconnu dans le cancer de la prostate avancé. Cependant, le fait d'être en surcharge pondérale réduit le risque d'apparition de cancer à faible risque ou localisé.(19,20)

2.2.2.3. Traitements hormonaux exogènes

L'administration de testostérone exogène reste débattue par la communauté scientifique. Les sociétés savantes n'émettent aucune contre-indication générale.

Un patient peut avoir recours à une thérapie de remplacement de la testostérone (TRT), s'il ne persiste aucune suspicion clinique et aucun historique de cancer de la prostate.(5,11)

2.2.2.4. Mode de vie et migration

Un autre facteur, plus récemment mise en évidence, met en cause le mode de vie des populations et la migration.

Les dernières recommandations de la société savante d'urologie européenne (=EAU), montrent qu'un patient japonais présente moins de risque de développer un cancer de la prostate qu'un patient américain, mais que ce chiffre augmente dès lors qu'il s'installe aux États-Unis.(5) Cela suggère un effet environnemental et comportemental sur la survenue du cancer.

2.2.3. Facteurs ethniques et géographiques

Des disparités importantes existent selon l'origine ethnique et la région géographique.

Les populations noires des États-Unis et des Caraïbes présentent les taux les plus élevés d'incidence, avec un risque environ doublé par rapport aux populations caucasiennes.(5,8,10)

Un autre facteur géographique a été identifié aux Antilles françaises avec l'exposition au chlordécone, un pesticide perturbateur endocrinien. L'étude-témoin épidémiologique « *Étude Karuprostate* » a été menée pour étudier le lien causal possible entre l'exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate. Cet insecticide, possédant des propriétés œstrogéniques, a été utilisé entre 1973 et 1993 dans les plantations de bananes, ce qui a entraîné une pollution des sols et une contamination de la population. Cette étude, limitante par son protocole, permet malgré tout de mettre en lumière un lien probable entre l'exposition à ce pesticide et l'incidence augmentée dans ces populations antillaises.(21)

2.3. Conclusion

Le cancer de la prostate repose sur une étiologie multifactorielle, mêlant facteurs héréditaires, métaboliques et environnementaux. L'âge reste le principal facteur de risque, la maladie étant étroitement liée au vieillissement prostatique.

En France, malgré un dépistage bien structuré, une meilleure compréhension de ces facteurs demeure essentielle pour anticiper l'évolution individuelle et affiner la stratification pronostique.

3. Physiopathologie

3.1. Mécanismes tumoraux

Le cancer de la prostate est une affection maligne multifactorielle, dont le développement est étroitement lié à la régulation hormonale des androgènes. Dans plus de 90% des cas, il s'agit d'un adénocarcinome issu des cellules prostatiques épithéliales constituant le revêtement glandulaire.(22)

3.1.1. Origine cellulaire et voies de transformation

La zone périphérique représente environ 70% du volume glandulaire et constitue le principal siège d'origine tumorale.(7,23) Au sein de cette zone, l'accumulation progressive de mutations somatiques peut induire une transformation maligne, altérant les gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. (23)

Les gènes de la réparation de l'ADN (BRCA2, BRCA1, ATM) ou des gènes du cycle cellulaire (TP53, RIB) peuvent être impliqués dans le développement tumoral. D'autres gènes plus spécifiques comme ceux des récepteurs aux androgènes peuvent aussi subir des mutations.(24,25)

3.1.2. Dépendance androgénique et résistance à la castration

La croissance du tissu prostatique, bénin comme tumoral, est androgénodépendant. L'activation du récepteur des androgènes (AR, pour *Androgen Receptor*) se fait par la testostérone ou la dihydrotestostérone (DHT) et stimule l'expression de gènes responsables de la prolifération et de la survie cellulaire.

Ce mécanisme explique le principe de la thérapie de privation androgénique, ou ADT pour *Androgen Deprivation Therapy*, pierre angulaire du traitement du cancer de la prostate. Cette thérapie vise à bloquer la production ou l'action des androgènes pour induire une régression tumorale.

Avec le temps, la tumeur peut acquérir une résistance à la castration, définissant le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC). Ce phénomène résulte de mécanismes adaptatifs multiples :

- Surexpression ou mutation du récepteur des androgènes ;
- Activation de voies de signalisation alternatives ;

- Production intra-tumorale d'androgène.

Ces adaptations permettent à la cellule cancéreuse de maintenir l'activation de l'AR malgré la suppression hormonale systémique.(5,11,26-28)

3.1.3. Hétérogénéité tumorale et microenvironnement

Le cancer de la prostate se caractérise par une forte hétérogénéité, à la fois intra-tumorale (variations de grade au sein d'une même lésion) et inter-tumorale (diversité d'agressivité entre chaque patient).

Chaque individu présente un profil évolutif propre, influencé par son âge, ses antécédents, son mode de vie et ses variations génétiques. Cette hétérogénéité rend difficile l'établissement d'un pronostic uniforme et justifie la nécessité d'un diagnostic précis et multimodal, intégrant biologie, imagerie et données cliniques.

Elle souligne enfin l'importance d'une prise en charge personnalisée, adaptée aux caractéristiques moléculaires et cliniques de chaque patient, afin d'optimiser le bénéfice thérapeutique tout en limitant la toxicité.

3.1.4. Formes cliniques du cancer de la prostate

L'expression clinique de ces mécanismes se traduit par plusieurs phénotypes évolutifs.

Nous distinguons les formes **localisées**, confinées à la glande prostatique et souvent peu agressives ; les formes **localement avancées**, caractérisées par une extension capsulaire ou ganglionnaire ; et enfin les formes **métastatiques**, marquées par la dissémination tumorale à distance, notamment osseuse. Enfin, il existe les formes résistantes à la castration, qui représente un challenge thérapeutique.

Cette classification constitue la base de la stratification pronostique et guide l'ensemble des stratégies diagnostiques et thérapeutiques détaillées dans les sections suivantes.

3.2. Stades d'évolution et évaluation clinique

3.2.1. Stade d'évolution

Le cancer de la prostate présente une grande diversité évolutive, allant des formes localisées à faible risque à des formes résistantes à la castration. Cette distinction clinique, issue directement des mécanismes physiopathologiques décrits précédemment, conditionne à la fois le diagnostic, le pronostic et la prise en charge thérapeutique. Environ 80% des nouveaux diagnostics concernent des formes localisées, tandis que 20% sont identifiées à un stade avancé ou métastatique(29).

3.2.2. Symptomatologie clinique

Le cancer de la prostate évolue le plus souvent de manière silencieuse. Dans la majorité des cas, les formes localisées sont asymptomatiques et découvertes à l'occasion d'un dépistage organisé ou d'un dosage de PSA anormal.

Lorsque des signes apparaissent, ils restent peu spécifiques : troubles mictionnels (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle) ou hématuries légères, fréquemment confondues avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). (4,30)

Dans les formes avancées et métastatiques, les symptômes deviennent plus marqués, traduisant l'extension tumorale : altération de l'état général, amaigrissement, asthénie et surtout douleurs osseuses ou pelviennes. Ces dernières représentent le symptôme le plus caractéristique du cancer métastatique, la dissémination osseuse étant observée dans près de 85 à 90% des formes disséminées. Cette prédisposition pour le tissu osseux s'explique par le renouvellement cellulaire constant de la matrice osseuse, impliquant les ostéoblastes et ostéoclastes, qui favorise la fixation des cellules tumorales.(4,30,31)

Ainsi, si la clinique oriente, le diagnostic positif repose nécessairement sur une évaluation biologique (PSA) et morphologique (IRM, biopsies).

3.2.3. Évaluation clinique et calcul du risque

L'évaluation du stade d'évolution repose sur la combinaison de données biologiques, anatomo-pathologiques et radiologiques. Trois critères majeurs sont utilisés dans cette approche :

- Le taux de PSA, marqueur sérique de l'activité tumorale ;
- La classification TNM, décrivant l'extension anatomique ;
- Les scores histologiques (Gleason et ISUP), qui traduisent le degré d'agressivité cellulaire.

3.2.3.1. Rôle du PSA dans l'évaluation du risque

Le PSA occupe une place centrale tout au long de la prise en charge du cancer de la prostate. C'est une enzyme produite par la prostate qui servira de marqueur biologique principal. Au-delà de son intérêt diagnostique (dépistage, indication de biopsie, suivi post-thérapeutique), son taux sérique initial représente un critère pronostique essentiel. Il reflète à la fois le volume tumoral et l'activité biologique des cellules cancéreuse. Cette activité se mesure en ng/mL dans le sang.(11)

3.2.3.2. Classification TNM

La classification TNM est utilisée en oncologie pour faire un descriptif uniforme des tumeurs, en fonction de leur taille, leur impact ganglionnaire et le développement des métastases.

Le T permet de classifier l'évolution de la tumeur primitive.

Le N sert à évaluer l'impact sur les ganglions lymphatiques.

Le M est utilisé pour indiquer s'il y a une présence ou non de métastase dans l'organisme du patient.

	Tx	Tumeur primitive non évaluable
	T0	Tumeur primitive non retrouvée
	T1	Tumeur non palpable au toucher rectal et non visible à l'imagerie
		T1a : ≤ 5 % du tissu réséqué avec score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 T1b : > 5 % du tissu réséqué ou score de Gleason ≥ 7 ou présence de grade 4 ou 5 T1c : Découverte sur élévation du PSA
T	T2	Tumeur limitée à la prostate
		T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteinte des 2 lobes T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
	T3	Extension au-delà de la capsule
		T3a : Extension extracapsulaire uni ou bilatérale T3b : Extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
	T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter, rectum, muscle élévateur de l'anus, paroi pelvienne)
N	Nx	Ganglions régionaux non évaluables
	N0	Absence de métastase ganglionnaire
	N1	Atteinte ganglionnaire régionale
		N1mi : Métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)
M	Mx	Métastases à distance non évaluables
	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Métastase(s) à distance
		M1a : Ganglions non régionaux M1b : Os M1c : Autres sites

Figure 4 : Tableau de classification TNM datant de 2016, extrait des recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie(32)

3.2.3.3. Le score de Gleason

Le score de Gleason évalue le degré de différenciation cellulaire des adénocarcinomes prostatiques. Deux modèles histologiques prédominants sont notés de 1 à 5 selon leur architecture, additionnés pour obtenir le score final (exemple : 3+4=7).

Un score faible (≤6) traduit une tumeur bien différenciée et peu agressive, tandis qu'un score élevé (8-10) reflète une désorganisation glandulaire importante et une forte agressivité tumorale.(4)

Schéma de Gleason

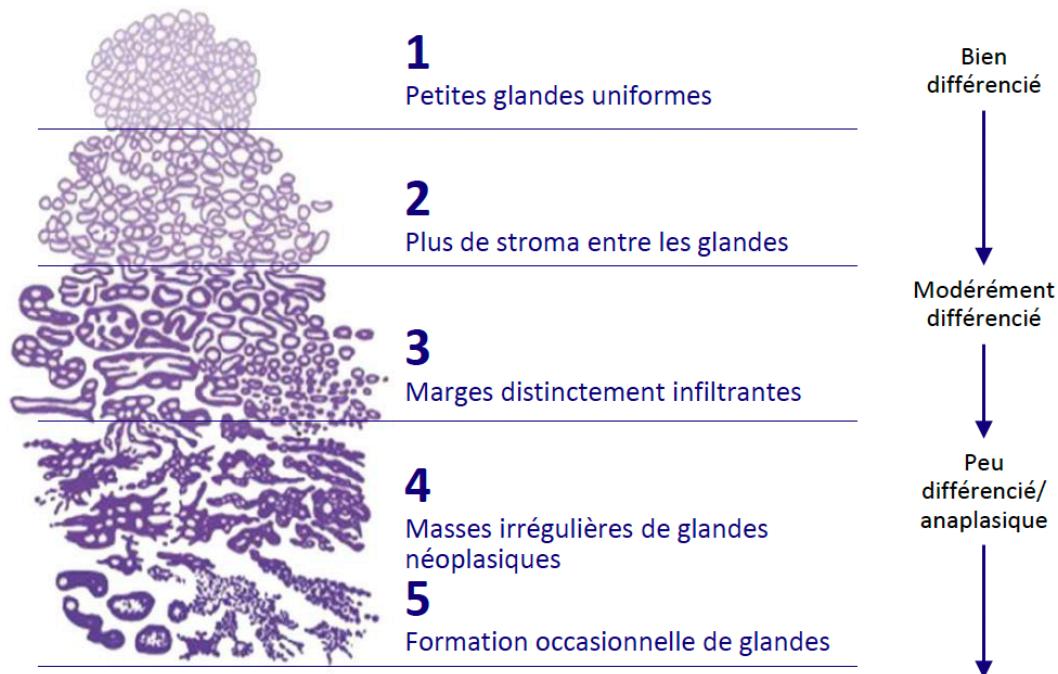


Figure 5 : Schéma de classification de la différenciation des cellules selon le score de Gleason, adapté de Medscape. Cancer de la prostate : Vue d'ensemble.(4)

3.2.3.4. Score ISUP

Le score ISUP, ou International Society of Urological Pathology, est un score dérivé du score de Gleason. Il vise à simplifier l'interprétation, et à améliorer la reproductibilité entre les médecins.

Score de Gleason	Score ISUP
3+3 / 6	1
3+4 / 7	2
4+3	3
4+4 ; 3+5 ; 5+3	4
4+5 ; 5+4 ; 5+5	5

Tableau 1:Interprétation du Score de Gleason en score ISUP

3.2.3.5. Stratification du risque selon les recommandations européennes

La stratification du risque combine les paramètres du PSA, ISUP/Gleason et TNM pour estimer la probabilité d'évolution ou de récidive de la maladie. Deux sociétés savantes ont établi des recommandations pour la stratification, l'EAU et l'ESMO :

	Sous-groupes en fonction du risque de récidive selon l'ESMO(10)			Sous-groupes en fonction du risque de récidive selon l'EAU(5)		
Risque	Faible	Intermédiaire	Élevé	Faible	Intermédiaire	Élevé
Taille de la tumeur	T1-2a	T2b	T2c	cT1-2a	cT2b	T2c
Score de Gleason/ISUP	≤6 (Gleason)	7 (Gleason)	8-10 (Gleason)	1 (ISUP)	2-3 (ISUP)	≥4 (ISUP)
PSA	<10	10-20	>20	<10	10-20	>20

Tableau 2: Stratification de l'évolution clinique de la tumeur selon les recommandations scientifiques européennes

La compréhension du stade évolutif et du niveau de risque du cancer constitue la base du diagnostic. Pour chaque patient suspecté, ces trois indicateurs sont utilisés afin de déterminer le niveau de risque associé à la maladie. En fonction de son niveau de risque, la stratégie thérapeutique sera adaptée. La partie suivante permet de faire une synthèse des examens réalisés pour obtenir ses indicateurs.

4. Diagnostic et prise en charge médicale

4.1. Dépistage et examens

Le dépistage du cancer de la prostate constitue la première étape de la prise en charge. Selon les recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie, à partir de 50 ans une surveillance doit être appliquée à la population de manière générale. Un test du PSA et un toucher rectal sont réalisés dans un premier temps. Si ces tests ne présentent aucune anormalité, le dépistage sera effectué régulièrement, sans vigilance complémentaire.

Pour un homme présentant des facteurs de risques (antécédents familiaux, origine ethnique, mutations), le dépistage peut commencer à partir de 40 ou 45 ans. Le dépistage est plus fréquent, bien que la majorité des patients concernés soient asymptomatiques au moment de la découverte.(11) Un test encore plus précoce est possible chez les patients avec un antécédent familial (10 ans avant l'apparition du cas familial).(11)

Il s'adresse uniquement aux hommes ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans, afin de garantir un bénéfice clinique réel. Chez les patients plus âgés ou polypathologiques, le risque lié aux traitements dépasse souvent les bénéfices attendus.(33)

4.1.1. PSA et examen clinique

Le PSA (= *Prostate Specific Antigen*), demeure le marqueur biologique de référence pour le dépistage, bien qu'il ne soit jamais interprété seul. Sécrété par l'épithélium prostatique, son taux peut être transitoirement augmenté dans des situations non tumorales (prostatite bactérienne ou sondage urinaire).(34) Ainsi, toute élévation doit être confirmée par un second dosage, réalisé à distance d'un évènement inflammatoire ou instrumental.

Le toucher rectal complète ce dépistage. Cet examen clinique reste le moyen le plus direct pour examiner la prostate, permettant d'évaluer son volume, sa consistance et de repérer une éventuelle induration suspecte. Un toucher rectal normal n'exclut pas la présence d'un cancer, et tout PSA élevé malgré un examen clinique normal doit conduire à un second test du PSA environ 10 jours après le premier.(5,10)

Les directives internationales recommandent les étapes suivantes en fonction du taux de PSA, à partir de 45 ans (10,35):

Niveau de PSA	Recommandations de l'EAU	Centre de cancérologie Memorial Sloan Kettering
PSA \geq 3 ng/L	Le dépistage est recommandé à des intervalles de 2 à 4 ans ; avec IRMp et calculateurs de risque	Envisager une biopsie
1 \leq PSA $<$ 3 ng/L	Le dépistage est recommandé à des intervalles de 2 à 4 ans ; avec IRMp et calculateurs de risque	Dépistage recommandé à des intervalles de 2 à 4 ans
PSA $<$ 1 ng/L	Test à des intervalles allant jusqu'à 8 ans	Refaire un test après 6-10 ans

Tableau 3: Recommandations des sociétés savantes d'urologie internationales sur la lecture du taux de PSA.

Lorsque l'élévation du PSA est confirmée, l'étape suivant consiste à caractériser la lésion suspecte par imagerie, afin de localiser et qualifier le risque tumoral.

4.1.2. IRM multiparamétrique (IRMmp)

4.1.2.1. Contexte et principes techniques

L'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique de la prostate, ou IRMmp, est l'examen de référence lors d'une suspicion de cancer de la prostate. L'imagerie intervient après le toucher rectal et le double-test PSA. Il va permettre de localiser la lésion, d'en évaluer la taille, la forme et le degré d'invasion capsulaire.

À la différence d'une IRM conventionnelle, l'IRMmp va combiner trois séquences :

- Une séquence T2 pondérée (T2W) : elle va permettre de différencier les trois zones de la prostate pour ensuite évaluer la localisation, la taille, la forme de la tumeur et d'éventuelles structures adjacentes (capsule, bandelette ou vésicules séminales).
- Une séquence de diffusion (DWI, pour *Diffusion Weighted Imaging*) : elle va permettre de mettre en évidence les zones suspectées qui sont à forte densité tissulaire.

- Une imagerie dynamique (DCE, pour *Dynamic Contrast-Enhanced imaging*) : elle est utilisée en complément pour étudier la perfusion tumorale et préciser des lésions suspectes.

La combinaison de ces trois techniques permet une précision accrue, surtout pour les tumeurs de petite taille ou localisés dans des zones difficiles d'accès.(5,11)

4.1.2.2. Indications et place dans la stratégie diagnostique

Les recommandations actuelles des sociétés savantes françaises et européennes placent l'IRMmp avant les biopsies prostatiques. Cette approche « IRM-First » permet de sélectionner les patients éligibles aux biopsies prostatiques, selon le système d'interprétation PI-RADS 2.1.(5,11)

L'essai PROMIS a démontré que l'IRMmp présentait une sensibilité de 93% et une valeur prédictive négative de 89%, contre 48% et 73% respectivement pour les biopsies systématiques.(36)

L'essai PRECISION a confirmé cette supériorité face aux biopsies systématiques, montrant une meilleure détection des cancers cliniquement significatifs (38% vs 26%) et une réduction du surdiagnostic de tumeurs non significatives (9% vs 22%).(37)

Enfin, l'étude française MRI-FIRST a mis en évidence que la combinaison de biopsies ciblées et IRMmp offrait la meilleure performance, détectant 95% des cancers significatifs.(38)

L'IRMmp permet également de calculer la densité du PSA, soit le ratio entre le taux sérique (ng/mL) et le volume prostatique (mL) mesuré. Une densité $> 0,15$ ng/mL/cm³ suggère un risque tumoral significatif et sera utile dans la caractérisation des lésions par le score PI-RADS(11)

4.1.2.3. Système PI-RADS, outil de standardisation

Le score PI-RADS v2.1 classe les lésions tumorales de 1 à 5 selon la probabilité de malignité.

Tous les scores PI-RADS 4 ou 5, justifient des biopsies ciblées. Pour les scores entre 1 et 2 et dans certains cas 3, une simple surveillance selon le profil patient sera

requise. L'association entre le score PI-RADS et la densité du PSA renforce la fiabilité du diagnostic.(39,40)

4.1.2.4. Performances diagnostiques

La sensibilité moyenne de l'IRMmp pour les cancers significatifs, soit ISUP ≥ 2 est estimée entre 85 et 95%(41), avec une spécificité de 70 à 80% selon la localisation tumorale.(42)

La valeur prédictive négative (VPN) peut atteindre 90% chez les patients à faible risque, permettant d'éviter de nombreuses biopsies inutiles.(36)

4.1.2.5. Utilisations dérivées et limites de l'outil

L'utilisation de l'IRMmp se développe et il permet notamment plusieurs usages, autre que celui du diagnostic. Elle permet de guider les biopsies prostatiques durant l'intervention et pour la planification des biopsies ciblées. Il est également utilisé pour évaluer l'extension locorégional d'un cancer, ou encore lors d'un suivi en surveillance active. Enfin, un patient peut refaire une IRMmp après un traitement par radiothérapie externe ou interne pour évaluer sa réponse aux traitements.(5,11,38)

Malgré ses performances scientifiques validées et une pratique largement acquise par les professionnels de santé, l'IRMmp présente plusieurs limites. Il existe encore une part significative des cancers qui peuvent être occultés, notamment ceux de faible volume ou situés dans la zone antérieure de la prostate.

Une autre limite, plus subjective celle-ci, est celle de l'interprétation des radiologues. Une discordance existe entre chaque professionnel, surtout sur les lésions PI-RADS 3.(43) Enfin, sa disponibilité reste inégale sur le territoire.

4.1.3. Biopsies prostatiques

4.1.3.1. Indications

Les biopsies prostatiques représentent le meilleur moyen pour confirmer le diagnostic du cancer.

Les critères de sélection des patients pour la réalisation des biopsies sont encadrés par les sociétés savantes et sont les suivants :

- PSA ≥ 3 ng/dL, qu'il soit en croissance ou stagnant ;
- Toucher rectal anormal ;
- Score de PI-RADS ≥ 3 , et dans certains cas particuliers 1 ou 2 ;
- Antécédents familiaux ou mutations génétiques à risque, comme une mutation sur BRCA2.(5,11)

4.1.3.2. Réalisation et types

Type de biopsie	Voie médical utilisée	Nombre de carottes	Spécificité
Biopsie systématique	Transrectale ou transpérinéale	10 à 12	Réalisée à l'aveugle, sur toute la prostate
Biopsie ciblée	Transpérinéale	2 à 5 par zone ciblée	Ciblage des lésions PI-RADS ≥ 3
Biopsie combinée	Transpérinéale	Environ 14-20	Association de la biopsie systématique et ciblée, pour les patients à haut risque

Tableau 4 : Résumé des techniques de biopsies prostatiques selon les recommandations actuelles(5)

Un entretien pré-biopsie peut être réalisé avec le patient pour lui expliquer la démarche qui va être réalisée, en fonction de ses critères de sélection. Une antibioprophylaxie est requise seulement quand les biopsies sont effectuées par voie transrectale.(11,44) Par voie transpérinéale, cette antibioprophylaxie n'est pas nécessaire.(45,46)

Les complications les plus fréquentes qui surviennent sont les hématuries et les hématospermies. Un risque de dysfonction érectile et des symptômes urinaires peuvent survenir chez 1 patient sur 4 environ. Enfin, la voie rectale est une voie où le risque d'infection urinaire est possible dans environ 5% des cas. L'approche transpérinéale est désormais privilégiée pour limiter les risques infectieux liés à la voie rectale.(11,47)

4.1.3.3. Intérêt diagnostic

L'intérêt diagnostic des biopsies est de pouvoir caractériser chaque carotte effectué dans le tissu prostatique pour caractériser la tumeur. Pour chaque carotte biopsique, un score ISUP lui est attribué. Par la suite, ce résultat est associé au taux du PSA du patient pour adapter la thérapeutique.

Dans le cas de biopsies négatives où un doute peut subsister, il est possible de réaliser de nouvelles biopsies ou une IRM de contrôle.(45)

4.1.3.4. Perspective d'évolution

Le diagnostic reste l'un des challenges les plus importants dans la prise en charge du cancer de la prostate. Pour améliorer le diagnostic, pouvoir détecter les zones les plus inaccessibles est crucial pour obtenir une vision complète de la clinique du patient. Pour se faire, une technique se démocratise de plus en plus dans les centres d'urologies, les biopsies guidées par fusion d'image IRM-échographie. Il permet d'obtenir au moment de la biopsie guidée par échographie un modèle en trois dimensions réalisées par une fusion des images obtenues par IRMmp. Ce modèle permet à l'urologue de réaliser l'examen avec une vue plus complète de l'organe et donc d'obtenir des informations complètes et représentatives. Un modèle français existe aujourd'hui et est présent dans les centres d'urologie de référence.(48)

4.1.4. Biomarqueurs urinaires et sanguins

Le PSA est le biomarqueur le plus utilisé et le plus performant pour diagnostiquer un cancer de la prostate (CaP). Cependant, l'utilisation de biomarqueurs complémentaires se développe dans le diagnostic de cancers significatifs.

Malgré cela, les études actuelles ne présentent pas un niveau de preuve très élevé, leurs usages restent encore faibles et dépendants des pays.

Nom	Type	Cible	Objectif	Avantages
PSA total	Sanguin	PSA	Première intention	Accessible et fiable
PSA Libre	Sanguin	PSA non lié	Aide au diagnostic si PSA entre 4-10 ng/mL	Augmentation de la spécificité
Prostate Health Index	Sanguin	Calcul sur 3 valeurs liés au SA	Améliorer la sélection des patients pour biopsie	Spécifique au CaP significatif
4Kscore®	Sanguin	4 mesures dont le PSA	Évaluation du risque de CaP significatif	Peu disponible en France
PCA3	Urinaire	ARN non codant spécifique au CaP	Doute diagnostique ou biopsies antérieures négatives	Peu de lien avec stade clinique
SelectMDx®	Urinaire	Expression des gènes HOXC6 et DLX1	Prédiction d'un CaP significatif avant biopsie	Moins diffusé et coût

Tableau 5 : Synthèse des biomarqueurs utilisés en France et en Europe(5)

Ils ne remplacent évidemment pas l'IRMmp mais permettent d'obtenir une vision complémentaire, utile pour toujours mieux sélectionner les patients à biopsier.

4.1.5. Synthèse diagnostique et implications pronostiques

Le pronostic du cancer de la prostate dépend de plusieurs facteurs : le stade de la maladie au moment du diagnostic, de l'agressivité histologique, du taux de PSA initial, ainsi que de l'état général du patient.

Les paramètres pronostiques retenus sont standardisés par les sociétés savantes et repris dans les classifications internationales. Les principaux facteurs sont les suivantes :

- Le taux de PSA : plus il sera élevé, plus le risque d'extension extra-capsulaire ou métastatique augmentera.
- Le score de Gleason/ISUP : évalue l'agressivité histologique de la tumeur.
 - ISUP 1-2 : formes peu agressives ;
 - ISUP 3 : risque intermédiaire ;
 - ISUP 4-5 : tumeurs agressives à fort potentiel évolutif.
- La classification TNM : décrit l'extension locale, ganglionnaire et métastatique.

Cette stratification, associée à l'espérance de vie et à l'état général du patient, constitue la base décisionnelle des stratégies thérapeutiques. Elle permettra de faire la différence entre les formes localisées à faible risque, les formes intermédiaires à haut risque et les formes métastatiques.

Grâce aux avancées diagnostiques (IRMmp, biopsies ciblées), et à la personnalisation thérapeutique, la survie globale et la survie spécifique du cancer ont considérablement progressé au cours des deux dernières décennies.

Selon les données de l'INCa 2023 et de l'EAU 2024, le pronostic global du cancer de la prostate reste aujourd'hui favorable : la survie nette standardisée à 5 ans pour les cancers localisés atteint 93%, tandis que celle des formes métastatiques se situe autour de 35-40%. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité pronostique de cette pathologie.(8,47,49)

Cette analyse pronostique conclut ainsi la phase diagnostique et ouvre la voie à la stratégie thérapeutique, adaptée à chaque stade d'évolution de la maladie.

En se fondant sur l'ensemble de ces paramètres (cliniques, biologiques et histologiques), le médecin peut désormais orienter le patient vers la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

4.2. Bilan d'extension et évaluation de la maladie

Le bilan d'extension dans le cadre d'un patient atteint d'un cancer de la prostate, a pour objectif de définir une éventuelle extension loco-régionale ou distanciel de la maladie. Cette extension peut être métastatique, ganglionnaire ou extra-capsulaire.

Cette évaluation plus précise, va permettre d'adapter la stratégie thérapeutique, en faisant la différence entre les patients qui devront subir uniquement un traitement curatif local et les patients qui relèveront d'un traitement systémique ou palliatif.

Concrètement, le bilan d'extension va chercher à évaluer 3 points :

- L'extension locale du cancer : atteinte des vésicules séminales, envahissement de la capsule prostatique, ou développement extra-capsulaire ;
- L'atteinte ganglionnaire pelvienne, qui indiquera ou non un curage partiel ou total ;
- La présence de métastases, le plus fréquemment osseuses, hépatiques ou pulmonaires.

De manière générale, ce bilan d'extension sera proposé obligatoirement au patient à risque élevé, selon les classifications de D'Amico, et dans certains cas de risque intermédiaire, si plusieurs facteurs de risques sont présents (antécédents, état général, indicateurs cliniques défavorables).(5,49)

Examen	Cible	Indication spécifique
IRM multiparamétrique pelvienne	Capsule prostatique, vésicules séminales et ganglions pelviens	Systématique pour le bilan loco-régional
Scintigraphie osseuse	Métastases osseuse	Si PSA > 10 ng/mL ou ISUP ≥ 3 ou symptômes osseux, douleur du rachis
TDM TAP (thorax-abdomen-pelvis)	Métastases viscérales et ganglionnaires	Métastases suspectées
TEP-PSMA (choline ou Ga68-PSMA)	Haute sensibilité aux atteintes secondaires	Optionnelle, vient en confirmation ou désaccord

Tableau 6 : Examens pratiqués dans le cadre du bilan d'extension(5,11)

La combinaison de ces examens permet d'obtenir une cartographie précise de la maladie et d'adapter la stratégie thérapeutique. Selon les résultats, le patient sera orienté vers une prise en charge curative, focale ou/et systémique.

4.3. Stratégies thérapeutiques selon le stade

La stratégie thérapeutique du cancer de la prostate repose avant tout sur le stade évolutif de la maladie et sur le niveau de risque défini lors de l'évaluation initiale. Chaque patient bénéficie ainsi d'une approche individualisée. Les stratégies thérapeutiques vont prendre en compte certains critères pour s'adapter au mieux à la maladie du patient : le score de Gleason/ISUP, le PSA, l'imagerie (IRMmp) ou encore l'espérance de vie.

Les recommandations principales distinguent cinq grands profils évolutifs (AFU, EAU, ESMO) :

- Le cancer localisé à faible risque ;
- Le cancer localisé à risque intermédiaire ;
- Le cancer localisé à haut risque ou localement avancé ;
- Le cancer métastatique ;
- Le cancer résistant à la castration.

Chaque catégorie implique une intensité thérapeutique différente, allant de la surveillance active aux traitements curatifs ou systématiques. Dans les formes avancées, le choix thérapeutique dépendra également de la réponse biologique antérieur et du profil de tolérance du patient.

Le cancer résistant à la castration correspond à une phase évolutive particulière, survenant après une période de suppression androgénique prolongée. Il traduit une résistance biologique aux traitements hormonaux instaurés en première ligne, marquant une reprise de la progression tumorale malgré un taux de testostérone associée à une castration chimique.

Ce stade constitue une entité clinique distincte, qui nécessite des thérapies innovantes et une réévaluation pluridisciplinaire.

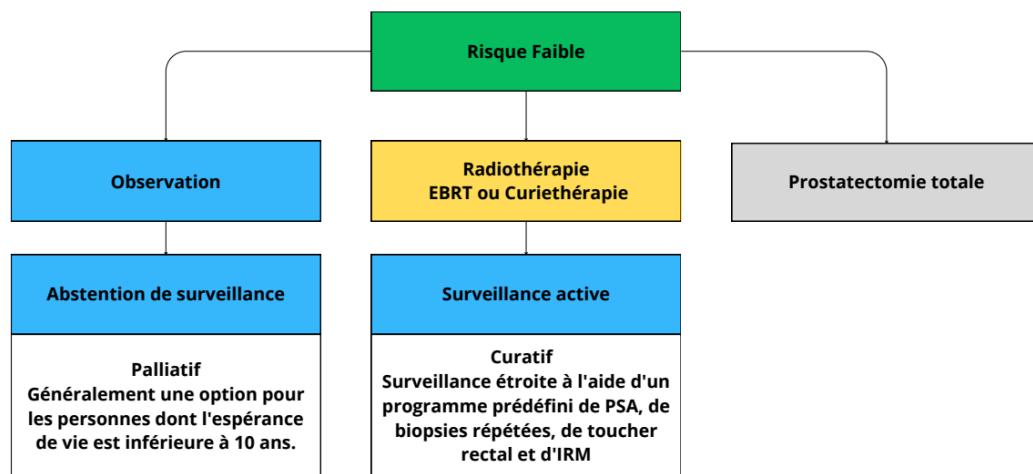


Figure 6 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate à faible risque(10)

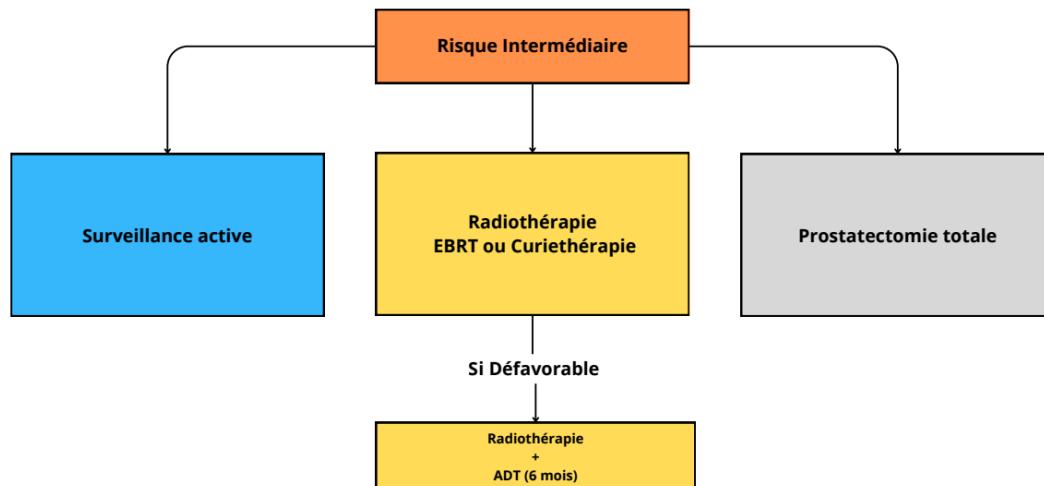


Figure 7 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate à risque intermédiaire(10)

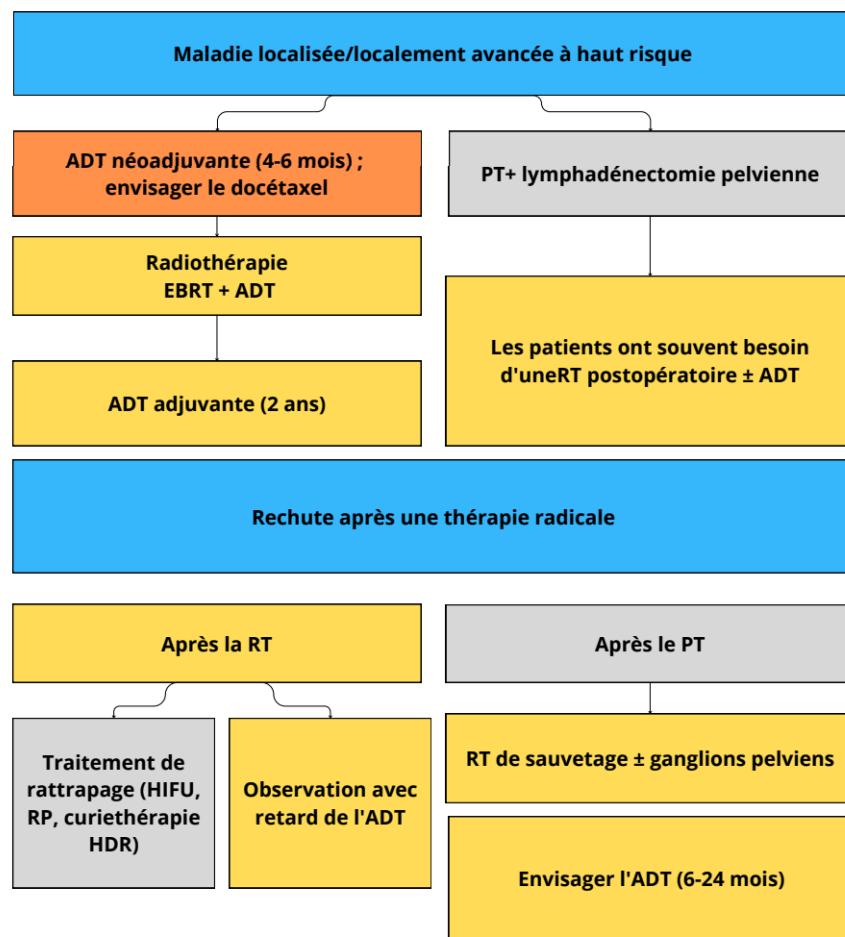


Figure 8 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate localement avancé ou à haut-risque(10)

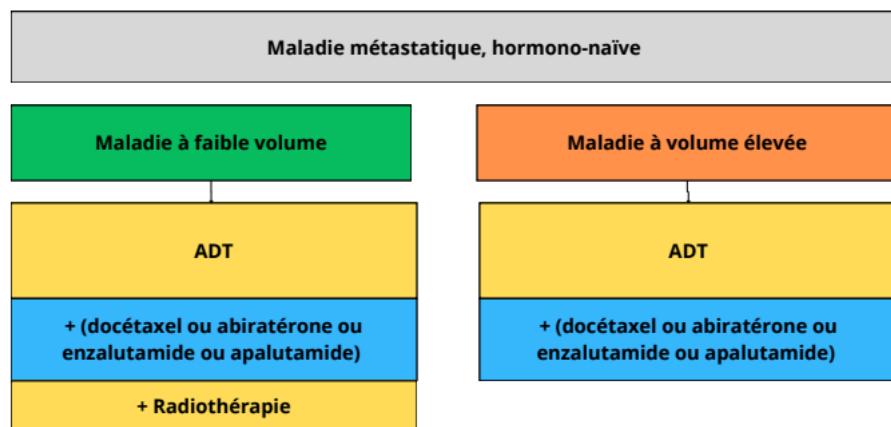


Figure 9 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate métastatique hormonosensible(10)

Maladie métastatique, résistance à la castration
Chez les patients atteints de mCRPC, L'ADT doit être poursuivie Le docétaxel est le traitement standard de première intention pour le cancer résistant à la castration

Figure 10 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration(10)

4.4. Consultations oncogénétique en cas de suspicion de forme héréditaire

La consultation d'oncogénétique occupe une place croissante dans la prise en charge du cancer de la prostate. Elle est indiquée lorsqu'un facteur de risque héréditaire est suspecté chez un patient : un antécédent familial ou une mutation germinale connue impliquée dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Son objectif est d'identifier les formes familiales de la maladie, d'adapter la stratégie thérapeutique et de proposer un dépistage ciblé aux membres apparentés.

4.4.1. Indication

Selon les recommandations de l'EAU et de l'AFU, la consultation oncogénétique est recommandée dans plusieurs situations :

- Cancer de la prostate métastatique ou résistant à la castration, quel que soit l'âge ;
- Forme localement avancée ou à haut risque, définie par un PSA > à 20 ng/mL, un score ISUP ≥ 4 ou une atteinte ≥ T3.
- Antécédents familiaux évocateurs de cancer du sein, de l'ovaire, du pancréas ou de la prostate ;
- Diagnostic précoce (avant 60 ans) ;
- Présence d'une mutation identifiée dans un gène de réparation de l'ADN : BRCA1/2, ATM, CHEK2, PALB2, HOXB13, etc.

Ces critères visent à dépister les formes héréditaires ou familiales du cancer de la prostate, qui représentent environ 20% des cas diagnostiqués en France.(50)

4.4.2. Objectifs de la consultation

La consultation oncogénétique a donc pour but d'identifier une mutation germinale héritée, grâce à un prélèvement sanguin d'ADN. Si une mutation est mise en évidence, cela permet d'adapter la stratégie thérapeutique.

La consultation sert aussi à informer et à accompagner les apparentés de premier degré via un dépistage prédictif encadré.

Enfin, un patient identifié contribue au développement de la recherche de corrélation entre génotype et réponse thérapeutique.(11)

4.4.3. Implications cliniques et thérapeutiques

L'intérêt de mettre en évidence une mutation génétique chez un patient atteint d'un cancer de la prostate est de mettre en place une thérapeutique de précision. Un phénotype tumoral associé à une mutation sera plus agressif. Le risque de métastases précoces est également accru.

Chez ce type de patients, l'utilisation d'inhibiteurs de PARP (Olaparib, Rucaparib) est désormais intégrée dans la prise en charge, car jugées plus efficaces.(5)

4.4.4. Suivi et dépistage familial

Chez les apparentés de premier degré d'un patient porteur d'une mutation pathogène, il est recommandé d'effectuer un dosage annuel du PSA dès 40 ans et une IRM multiparamétrique en cas d'anomalie du PSA ou d'antécédent familial multiple. Il est également important d'informer le patient sur les facteurs de risque et l'importance du suivi médical.

Les consultations d'oncogénétiques représentent aujourd'hui une étape incontournable du parcours de soins pour les formes avancées ou suspectes de cancer de la prostate. Elles participent à une meilleure stratification du risque, à l'individualisation du traitement et à la prévention familiale ciblée.

5. Conclusion

Grâce à cette première partie, nous avons pu réaliser une analyse rigoureuse du parcours de soins du patient atteint d'un cancer de la prostate. Ce parcours

présente de nombreuses étapes, où le patient est confronté à de nombreux examens avec différents professionnels de santé.

Ce parcours est coordonné par le médecin spécialiste en charge du patient (urologue, radiothérapeute ou oncologue médical) mais peut être facilité par d'autres professionnels de santé, comme le pharmacien d'officine. Chaque intervention, chaque nouvelle étape est une occasion pour le patient d'échanger avec son pharmacien et d'assurer un suivi quotidien. Ce suivi quotidien est également centré sur les traitements prescrits au patient, pour lesquels le pharmacien jouera le rôle plus important.

Arsenal thérapeutique

L'arsenal thérapeutique du cancer de la prostate s'organise autour de deux axes principaux :

- Les traitements à visée curative, destinés aux formes localisées,
- Les traitements systémiques ou palliatifs, visant à contrôler la maladie avancée et à préserver la qualité de vie.

Les traitements curatifs regroupent principalement la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe ou interne, et les thérapies focales.

À l'inverse, les traitements palliatifs mobilisent des stratégies hormonales, chimiothérapeutiques ou ciblées, souvent en association selon l'évolution tumorale et la tolérance patient.

L'hormonothérapie, en particulier, constitue un pivot thérapeutique : elle intervient aussi bien dans les formes localisées à haut risque que dans les formes métastatiques ou résistantes à la castration.

Cette dimension séquentielle illustre la complexité du parcours thérapeutique et la nécessité d'une concertation pluridisciplinaire à chaque étape.

6. Traitements curatifs

6.1. Abstention de surveillance

La surveillance simple, également appelée *watchful waiting*, correspond à une approche non interventionnelle réservée aux patients présentant un cancer de la prostate localisé inaptes à recevoir un traitement curatif.

Contrairement à la surveillance active, qui vise à différer un traitement curatif, la surveillance simple a pour objectif de prévenir et traiter uniquement les symptômes liés à une éventuelle progression clinique. C'est une approche compassionnelle et palliative.

6.1.1. Indications

Cette stratégie s'adresse aux patients porteurs d'un cancer localisé, quel que soit le niveau de risque, dès lors que l'espérance de vie est inférieure à 10 ans. Cette espérance est calculée en fonction de l'âge du patient, ces comorbidités

(antécédents médicaux, pathologies diverses) et le risque associé aux traitements curatifs.

Elle peut aussi être proposée lorsque le patient refuse un traitement radical après une information claire sur les risques encourus.(5,11)

6.1.2. Modalités et objectifs

La surveillance simple repose sur un suivi clinique et biologique allégé, sans visée curative.

Le contrôle médical est réalisé tous les 6 à 12 mois, avec dosage du PSA et examen clinique. Un traitement palliatif (généralement hormonothérapie) n'est introduit qu'en cas de symptomatologie évolutive : douleurs osseuses, hématurie, rétention urinaire ou altération de l'état général.(7)

Cette stratégie vise à préserver la qualité de vie du patient, en évitant les effets indésirables des traitements invasifs (incontinence, troubles sexuels, fatigue chronique).

6.1.3. Données cliniques

Les essais SPCG-4 et PIVOT ont montré qu'à 10 ans de suivi, la survie globale et la survie spécifique au cancer ne différaient pas significativement entre la surveillance simple et le traitement curatif chez les patients âgés atteints de cancers localisés à faible risque.(51,52)

6.1.4. Synthèse

La surveillance simple s'inscrit dans une démarche de prise en charge personnalisée, adaptée à la situation clinique et au pronostic global du patient atteint d'un cancer de la prostate localisé. Elle illustre la volonté d'individualiser les décisions thérapeutiques en fonction du rapport bénéfice/risque et de la qualité de vie du patient.

6.2. Surveillance active

La surveillance active (SA) est proposée aux patients présentant une tumeur à risque faible. Elle vise à retarder ou éviter l'utilisation de traitements curatifs invasifs, tout en maintenant une option de traitement si la maladie évolue en fonction des différents indicateurs (PSA, TNM, Gleason). Cette option est proposée aux patients présentant une espérance de vie supérieure ou égale à 10 ans.(53)

Les critères d'inclusion pour les patients sous SA se basent sur l'examen clinique. Initialement les critères devaient correspondre à un patient à faible risque :

- PSA < 10 ng/mL ;
- ISUP 1 ou Gleason ≤ 6, ou 3+4 favorable ;
- Stade clinique TNM T1c-T2a ;
- Volume tumoral faible, avec moins de 3 biopsies positives.(11)

Cependant, les résultats cliniques des principales études de cohortes démontrent un intérêt majeur pour la SA aussi dans les formes de cancer à risque intermédiaire, en comparaison à la prostatectomie radicale et la radiothérapie (externe ou curiethérapie). Parmi les nombreuses études de cohorte, l'étude de cohorte ProtecT(54) semble être l'étude avec les résultats les plus représentatifs. Selon un commentaire de l'AFU(55), c'est le seul essai qui compare directement les trois traitements sans biais de sélection.

Nous pouvons relever différents éléments utiles à notre réflexion :

- En termes de survie globale ou survie spécifique à 10 ans, il n'y a aucune différence entre les trois traitements, pour un patient à risque faible ;(54)
- Pour un patient à risque intermédiaire, dans un contexte de développement clinique, la prostatectomie totale (PT) et la radiothérapie (RT) présentent de meilleurs résultats, sur tous les paramètres testés.

La surveillance active présente donc des avantages cliniques importants pour un patient à faible risque éligible :

- Évite tout effet indésirable lié à des traitements invasifs (incontinence, troubles sexuels, douleurs) ;
- Retarde ou permet d'éviter un traitement curatif ;
- Permet de réagir rapidement si développement du tableau clinique grâce à un suivi rigoureux.(11)

Chaque prise en charge du cancer de la prostate est décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette option thérapeutique est réservée aux

patients à risque faible, ou intermédiaire dans certains cas de non-agressivité de la maladie. Dès lors que le patient présente un risque intermédiaire agressif, il ne sera plus éligible à la surveillance active et devra être traité par un traitement curatif. Le suivi va se faire selon plusieurs modalités, qui sont les mêmes indicateurs déjà utilisés pour la stratification.

PSA	Tous les 3 à 6 mois la première année
Toucher rectal	1 fois par an minimum
IRMmp prostatique	A l'inclusion, puis tous les 1-2 ans ou en cas de suspicion d'évolution clinique
Biopsies prostatiques	A 6-12 mois si IRM non normalisée, ou ciblées en cas d'anomalie à l'IRM

Tableau 7: Modalités de suivi de la surveillance active

La surveillance active présente des limites pour le patient. Il peut arriver qu'un patient devienne inquiet et soit stressé par cette surveillance régulière, lié à une incertitude d'une progression clinique. Il se peut aussi que le patient soit fatigué psychologiquement par ce suivi constant, qui peut durer plusieurs années. Enfin, ce suivi doit être strictement exécuté, car la maladie peut progresser très rapidement de manière silencieuse.

Le patient peut rester de nombreuses années dans cette surveillance active et ne sera éligible aux traitements curatifs que si les indicateurs (Score de Gleason, PSA, IRMmp) démontrent une agressivité du cancer, ou simplement à son désir.

Concernant l'amélioration possible de cette surveillance active, des discussions sont en cours autour de la précision que peut apporter l'IRMmp sur la sélection des patients, au bon stade. Cette intégration de l'IRMmp pose des questions financières et de surtraitement éventuels.

6.3. Chirurgie : prostatectomie totale ou radicale

Parmi les traitements curatifs indiqués dans le cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire ou haut-risque/localemement avancé, la prostatectomie totale est l'un des traitements de référence pour les patients avec une espérance de vie supérieure à 10 ans. Cette opération consiste en l'ablation complète de la prostate, des vésicules séminales, et dans certains cas d'un curage des ganglions lymphatiques

pelviens. Cette technique chirurgicale a pour but de retirer entièrement la tumeur localisée, et de réaliser une analyse histologique précise.

Cette technique chirurgicale s'est considérablement développée durant les dernières années, notamment grâce à l'avènement de la chirurgie robot-assistée.

Il existe aujourd'hui en France trois techniques utilisées dans les centres spécialisés.

6.3.1. Les différentes techniques chirurgicales

Technique	Description	Avantages	Inconvénients
Prostatectomie rétropubienne ouverte	Incision sus-pubienne, avec accès direct à la prostate	Contrôle direct, abord des ganglions facilité	Plus invasive, douleur post-op, récupération prolongée
Prostatectomie laparoscopique conventionnelle	Technique mini-invasive par trocarts sans robot	Moins de saignements, récupération plus rapide	Vision 2D, gestes techniques plus complexes
Prostatectomie assistée par robot (Da Vinci®)	Laparoscopie robot-assistée, haute précision	Vision 3D, précision des gestes, préservation nerveuse	Coût élevé, dépend du plateau technique et de l'expertise chirurgicale

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques des techniques chirurgicales pour le cancer de la prostate(5,11)

Aujourd'hui, la technique la plus utilisée est la prostatectomie assistée par robot, pour plusieurs raisons :

- Meilleure précision des gestes et réduction du risque de saignements ;
- Meilleure récupération post-opératoire des patients ;
- Réduction des risques de complications mécaniques.

Cette technique reste aujourd'hui la plus précise pour un service hospitalier. Malgré le coût supérieur du matériel, le bénéfice sur la récupération du patient permet un gain direct par une hospitalisation plus courte, et un gain indirect par une réduction des complications associés à la chirurgie dans le futur.



Figure 11 : Bloc opératoire schématique lors d'une prostatectomie assistée par robot Da Vinci®

L'avantage principale de ces techniques chirurgicales, c'est qu'elles permettent un contrôle total et immédiat sur la maladie, avec une suppression complète de la tumeur. Elle offre également la possibilité de thérapeutiques de rattrapages si une rechute survient.

6.3.2. Résultats oncologiques

Par la réalisation de cette opération, l'objectif est une éradication complète de la maladie. Selon l'étude PIVOT, il est observé pour la prostatectomie totale une amélioration de la survie globale, spécifique, sans métastase, en opposition à la surveillance active.(56) L'EAU affirme que le taux de survie spécifique à 10 ans est > à 90% pour les patients traités chirurgicalement.(5)

L'ablation de la prostate, des vésicules et des potentiels ganglions pelviens, permet également une stratification histologique extrêmement précise de la maladie. Cette analyse permettra d'adapter les traitements adjuvants au patient, et de savoir s'il y a une extension intra- et/ou extra-capsulaire de la tumeur, ainsi qu'une atteinte ganglionnaire. La présence de marges positives chirurgicales pourra indiquer l'utilisation d'une radiothérapie externe adjuvante.(57)

Enfin, la suppression complète de la prostate permet de supprimer la production de PSA, qui sera un indicateur utile pour l'analyse post-opératoire et pour le suivi de récidive biologique. Si la prostate et les tumeurs associées sont productrices de PSA, alors un PSA indétectable est un indicateur d'une bonne réponse au traitement. Et inversement, la détection post-opératoire du PSA indique que la maladie est sous-évaluée.

6.3.3. Effets indésirables et impacts fonctionnels

Avec l'amélioration des techniques chirurgicales, nous observons une diminution des complications post- et péri-opératoires non spécifiques. Les complications les plus fréquentes sont le saignement péri-opératoire, l'hématome pelvien et les lymphocèles.(58)

Nous observons cependant des effets indésirables, spécifiques et fonctionnelles. Les complications fonctionnelles les plus fréquentes sont l'anéjaculation (la disparition de la présence d'éjaculat lors des rapports sexuels, avec maintien de l'orgasme), une incontinence urinaire (liée à la réduction du sphincter urétral lors de l'ablation de la prostate) et une dysfonction érectile.(11,58-61)

L'incontinence urinaire est une incontinence d'effort, immédiate,(59) qui est facilement diminuée par une rééducation spécifique du périnée. En fonction des techniques chirurgicales, les résultats peuvent varier, mais à 12 mois il est observé une continence normale de 89 à 100% pour les patients traités par chirurgie laparoscopique sur robot-assistée, versus 80 à 97% chez les patients traités par chirurgie rétropubienne.(11,62)

L'étude ProtecT permet de comparer ces chiffres après 1 an, à ceux de patients suivis durant des années. Il est observé que 24% des patients présentent une incontinence urinaire 12 ans après leur prostatectomie totale.(54,63)

Au sujet de la fonction érectile, les chiffres présentent un impact plus important pour la vie du patient. A 12 mois, le maintien de la fonction érectile varie de 54% à 90%, alors qu'à 24 mois, il oscille entre 63% et 94%.(63) L'étude ProtecT révèle qu'après 12 ans de suivi, seulement 13% des patients présentent une absence de dysfonction érectile.(11,54,63)

Cette différence d'impact de la prostatectomie radicale sur ces complications fonctionnelles s'explique simplement. Dans le premier cas, la suppression de la

prostate et donc d'une partie de l'urètre, amène le patient à devoir rééduquer son appareil urinaire. Si cette rééducation est réalisée de manière rigoureuse, le patient retrouvera dans plus de 75% des cas une fonction normale. Concernant la fonction érectile, plusieurs mécanismes influent sa qualité et sa préservation.

6.3.4. Préservation nerveuse et curage ganglionnaire

La fonction érectile est liée à plusieurs mécanismes et sera plus directement impacté par le cancer.

Avant l'opération, il est discuté avec le patient de l'impact de la chirurgie sur sa fonction érectile. La discussion sur la préservation des bandelettes neurovasculaires (aussi appelées lames, elles contiennent les nerfs et vaisseaux prostatiques) est impérative, pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, la préservation des nerfs peut entraîner une réduction des complications intimes, même si c'est un facteur jugé indépendant par l'AFU.(11) Cette préservation se fait au détriment du résultat oncologique. Le fait de préserver les nerfs amène le chirurgien à laisser les bandelettes en place. Or, ces bandelettes sont situées à proximité de la capsule prostatique qui est sujet à un développement tumoral. Dans le cadre d'un cancer localement avancé, avec un développement intra- et extra-capsulaire, la question de conserver les bandelettes ne serait pas posé au patient, dans un but curatif.

Dans le cadre d'un cancer à risque faible ou intermédiaire, l'atteinte de la capsule n'est pas systématique. Il faudra cependant justifier du non-risque de cette préservation, via l'utilisation d'IRMmp par exemple. Un mauvais diagnostic amène un risque de marges positives, donc de tissus conjonctifs cancéreux encore présent, qui augmente le risque de récidive locale.(5)

La fonction sexuelle peut également être altérée dans le cadre d'une maladie à risque faible et intermédiaire, via la réalisation de curage ganglionnaire. Le curage ganglionnaire consiste à élargir l'exérèse réalisé lors de la prostatectomie totale aux ganglions loco-régionaux. Cela correspond aux ganglions iliaques internes et externes, et aux ganglions ilio-obturateurs.(64)(11)

Ce curage permet une qualité d'analyse histologique et de stratification de la maladie qu'aucune imagerie n'a la capacité de fournir.(11) Ce qui n'est pas mentionné par l'AFU, c'est que cette extension de la chirurgie amène à une

augmentation de la lésion chez le patient qui a un impact majeur sur sa fonction érectile. L'augmentation de la taille de la lésion aura comme conséquence la section probable des nerfs adjacents à la prostate, mais aussi à un remaniement vasculaire plus important et au développement de fibrose.(65)

Enfin, il est à noter que cette pratique, selon l'AFU, est peu recommandé sur les maladies à risque intermédiaire.(11) Les malades atteints d'un cancer de la prostate jugé à risque intermédiaire, font partie d'un groupe très hétérogène de malades. En fonction des nombreux facteurs précédemment évoqués, la stratégie thérapeutique peut être adaptée dans les prochaines années, en fonction de la primo-atteinte des tissus.

6.3.5. Suivi post-opératoire

Après l'ablation de la prostate, le patient sera suivi de manière quotidienne pour s'assurer du retour à la normal de la fonction urinaire, après retrait de la sonde après 7-10 jours. Les fonctions urinaires et sexuelles seront régulièrement évaluées par le chirurgien urologue après l'opération.

Concernant la surveillance biologique, un dosage du PSA sera effectué à 6 semaines. Ce premier test permet de s'assurer de la bonne réalisation de l'ablation. Un PSA indétectable ($<0,1$ ng/mL) sera attendu, et marquera un pronostic favorable. Le PSA sera évalué durant au moins les cinq années suivant l'opération, à raison de prise sang tous les 3 à 6 mois.(5) Ce suivi biologique est réalisé pour prévenir d'une rechute biologique, qui amènera le patient à être réintroduit dans un parcours de soins curatif, avec l'ajout d'éventuels traitements adjuvants, tel qu'une radiothérapie ou une hormonothérapie.

Ainsi, la prostatectomie totale est indiquée comme l'un des traitements de référence dans le cancer de la prostate à risque intermédiaire, mais aussi dans un cancer à haut risque avec la possibilité d'avoir un traitement adjuvant en complément. Ce traitement présente des effets indésirables impactant le patient et sa qualité de vie. Une vigilance quotidienne est nécessaire, et c'est dans ce cadre que nous commençons à dessiner le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer de la prostate.

Une alternative thérapeutique dans le cas d'un cancer localisé à risque intermédiaire, est l'utilisation de la radiothérapie, qui se présente sous différentes formes et différentes modalités pour le patient.

6.4. Radiothérapie

La radiothérapie constitue avec la prostatectomie radicale, les traitements curatifs de référence dans la prise en charge du cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire ou localement avancé. La radiothérapie utilise un rayonnement ionisant ciblé qui va induire des lésions de l'ADN tumoral, conduisant à l'apoptose cellulaire des cellules tumorales. Les techniques actuelles permettent un meilleur contrôle tumoral et une diminution de la toxicité sur les organes adjacents (vessie, rectum, urètre).

Pour la prise en charge du cancer de la prostate, deux techniques sont utilisées en radiothérapie :

- La Radiothérapie externe, qui consiste à irradier la prostate par un faisceau ionisant externe à travers la peau ;
- La Curiethérapie, ou radiothérapie interne, qui se différencie de la première technique par une action invasive, avec l'implantation de sources radioactives directement au sein de la prostate.

Ces techniques poursuivent un but curatif, mais se distinguent par leurs indications, leurs modalités pratiques et leurs tolérances par le patient.

6.4.1. Radiothérapie externe

6.4.1.1. Définitions et principes

La radiothérapie externe (= EBRT – *External Beam Radiotherapy*) consiste à produire et diriger un faisceau de rayons X depuis un accélérateur vers la prostate, selon un plan de traitement personnalisé.

Avec la chirurgie de prostatectomie radicale, il fait partie des traitements de première intention chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé ou localement avancé. Selon les guidelines de l'EAU 2024, ces deux traitements proposent un contrôle tumoral équivalent.(5)

A la différence de la chirurgie qui aura un effet quasi-immédiat, la radiothérapie administre une dose létale de rayons X pour les cellules tumorales, qui conduit à une apoptose cellulaire ciblée. Cela produira une réponse moins immédiate chez le patient, et le résultat final sera atteint après plusieurs semaines, voire plusieurs mois. La seconde différence majeure est la toxicité du traitement sur les organes et tissus proches du rayonnement, qui est un challenge pour les techniques d'irradiations.

En fonction du risque tumoral, la radiothérapie peut être délivrée seul, ou en association avec une hormonothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante.

6.4.1.2. Place dans la stratégie thérapeutique en fonction du stade clinique de la malade

La radiothérapie externe peut-être retrouvée à chaque stade clinique de la maladie, du stade localisé à risque faible, jusqu'à la récidive biologique.

Stade de la maladie	Indication
Localisée à faible risque	Option possible, beaucoup moins privilégié que la surveillance active ou la curiethérapie
Localisée à risque intermédiaire	Traitement de référence, avec possibilité d'associer une hormonothérapie courte (6 mois)
Localisée à haut risque ou localement avancée	Traitement de référence, obligatoirement associé à une hormonothérapie longue (18-36 mois)
Récidive biologique	Radiothérapie dite de rattrapage (avec possibilité d'exérèse des ganglions pelviens, ainsi qu'une possible hormonothérapie) car post-chirurgie
Adjuvante post-chirurgie	En discussion, dépend du risque de récidive

Tableau 9 : Indications de la radiothérapie externe dans la prise en charge du cancer de la prostate(10)

Ce tableau permet de prendre conscience de la place centrale de la radiothérapie dans la prise en charge globale. Il est aussi nécessaire de comprendre la complexité des techniques utilisées, et leurs évolutions depuis les dernières années pour comprendre sa place dans la thérapeutique actuelle.

6.4.2. Fractionnement et dosimétrie

Un principe fondamental en radiothérapie est la dose de rayons administrée et son fractionnement.

Cette dose suit évidemment des recommandations, qui historiquement estiment que la dose totale conventionnel de rayons à administrer est comprise entre 74 et 80 Gy, fractionnée en plusieurs séances de rayons, souvent entre 37 et 40 séances(5,11). Les Gy, ou Grays, représentent l'unité de mesure de la dose de radiation absorbée. Il est généralement délivré une dose proche de 2 Gy par séance. Ce format est certes historique, mais présente des contraintes temporelles et thérapeutiques majeures. Plus il y a de séances pour le patient, plus le risque de toxicité est augmenté, d'autant que les effets indésirables des radiothérapies sont directement liés à leur réalisation.(11) De nouvelles modalités de séances de radiothérapie se sont donc développées.

6.4.2.1. Hypofractionnement

Le modèle de fractionnement historique a été challengé par plusieurs sociétés savantes, dont l'AFU et un collectif français nommé GETUG (Groupe d'Études des Tumeurs Uro-Génitales). Un schéma d'hypofractionnement est ressorti de ces discussions. Le principe de ce plan de traitement est d'augmenter la dosimétrie à chaque séance, en la faisant passer de 2 à environ 3 Gy. Cela permet de réduire le nombre de séances à environ 20 pour une irradiation de la prostate.

Ils ont analysé trois essais de non-infériorité, et chaque essai conclut que l'hypofractionnement amène une réponse oncologique équivalente à celui du fractionnement standard historique. Le seul point de vigilance est sur l'augmentation du risque de toxicité rectale et urinaire.(66-68)

Le GETUG recommande désormais un schéma d'hypofractionnement modéré de 20 séances à 3 Gy par séance, pour un total de 60 Gy. Cette réduction de dosimétrie

s'explique par l'optimisation du ciblage via plusieurs techniques de radiothérapies qui aura pour effet de réduire de l'exposition des organes sains aux rayons.(69)

6.4.2.2. Ultra-hypofractionnement et radiothérapie stéréotaxique

Les innovations technologiques en radiothérapie, notamment la radiothérapie stéréotaxique du corps entier (SBRT), ont permis de franchir une nouvelle étape vers l'ultra-hypofractionnement.

Ce schéma consiste à délivrer des doses très élevées par séance (7-8 Gy, vs environ 3 Gy pour l'hypofractionnement) sur 5 séances ou moins, en concentrant l'irradiation sur la tumeur avec une précision millimétrique. L'essai PACE-B a montré que ce mode d'irradiation obtenait des taux de contrôle biochimiques équivalents au fractionnement standard, sans augmentation significatives des toxicités aiguës.

6.4.3. Synthèse

L'hypofractionnement modéré constitue une nouvelle norme validée, tandis que l'ultra-hypofractionnement stéréotaxique représente une option prometteuse dans les formes localisées ou localement avancées, sous réserve d'une expertise technique adaptée. Cette évolution du modèle se place dans une dynamique de personnalisation du fractionnement en fonction du profil patient en fonction des techniques disponibles. A la différence de la chirurgie, qui présente des résultats similaires entre une laparoscopie conventionnelle ou robot-assistée, le résultat de la radiothérapie dépend énormément des techniques disponibles dans les centres spécialisés, qui ne sont pas tous sur le même pied d'égalité.

6.4.4. Techniques de radiothérapie externe dans le cancer de la prostate

Cette partie sert à montrer l'évolution des techniques de radiothérapies externes, en synthétisant les principes de chaque technique et leurs associations potentielles. Cette évolution des techniques illustre la nécessité de proposer un traitement efficace au patient, en réduisant les risques d'effets indésirables associés.

6.4.4.1. Radiothérapie conformationnelle 3D (3D-CRT)

C'est la technique standard, qui a permis de rentrer dans l'ère de la radiothérapie 3D, en opposition à la radiothérapie 2D qui ne permettait pas une visualisation complète de ou des organes irradiés. Elle a été progressivement remplacée par la radiothérapie avec modulation d'intensité. Elle permettait une irradiation selon un contour tridimensionnel.

6.4.4.2. Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT)

La radiothérapie avec modulation d'intensité, ou *Intensity Modulated Radiotherapy* pour IMRT, est la technique actuelle de référence pour la plupart des centres. A la différence de la première technique, le faisceau de rayons va pouvoir être modulé à la forme de la tumeur, en utilisant un collimateur multi-lames, qui ajuste à différents points le volume traité.

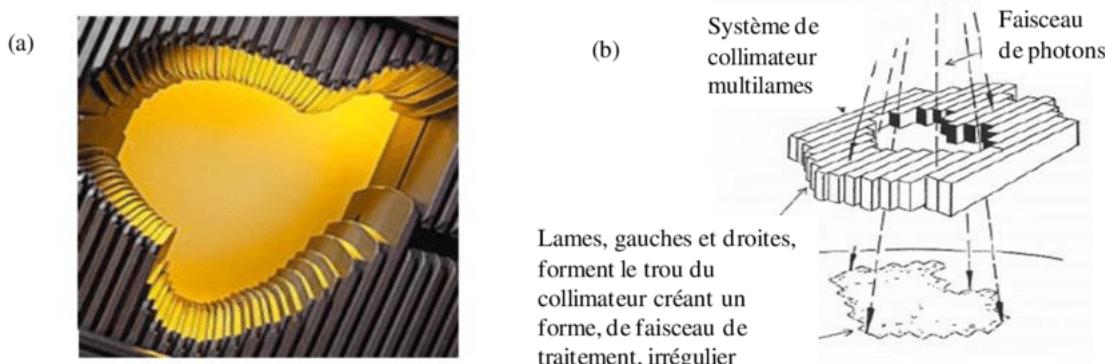


Figure 12 : (a) Un système de collimateur multilames (70); (b) Projection d'une ouverture sur un patient.(71)

Ce collimateur permet donc une irradiation plus efficace pour éliminer la tumeur, tout en réduisant l'impact cytotoxique sur les organes voisins (rectum, vessie).

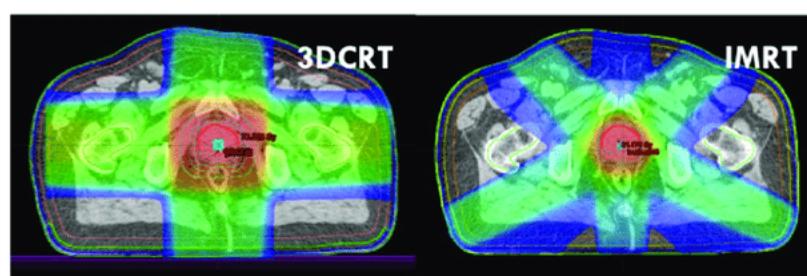


Figure 13 : Représentation des schémas d'irradiation des techniques de radiothérapies 3DCRT et IMRT(72)

6.4.4.3. Archérapie volumétrique (VMAT)

L'Archérapie volumétrique, ou VMAT pour *Volumetric modulated arc therapy*, est le standard moderne pour la prise en charge du cancer de la prostate. Cette technique représente l'évolution directe de l'IMRT.

Au lieu d'avoir plusieurs faisceaux qui vont être modulés par un collimateur, la VMAT utilise des arcs qui vont irradier plus rapidement, plus intensément. Cela aura pour résultat de réduire le temps d'irradiation direct avec les zones saines, tout en ciblant plus précisément la zone à irradier. Cela réduit également la durée des séances pour le patient, de 10-15 min à 2-3 min.

En tout point, la VMAT surpassé l'IMRT, que ce soit en termes d'efficacité, de réduction de la toxicité des organes voisins ou de confort pour le patient.(5,73-75) Enfin, son fractionnement étant plus simple, elle répond aux challenges actuelles autour de la radiothérapie et le modèle d'hypofractionnement.

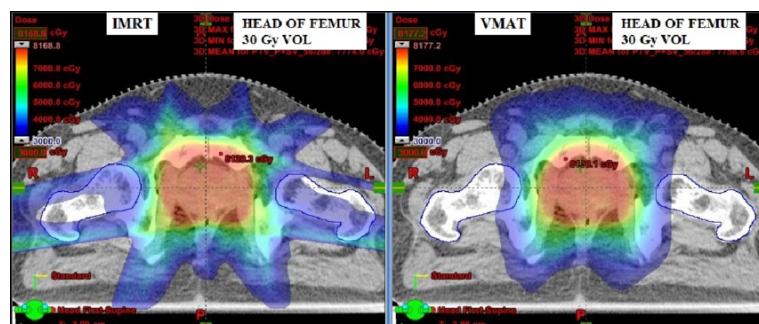


Figure 14 : Représentation des schémas d'irradiation des techniques de radiothérapie IMRT et VMAT(76)

6.4.4.4. Radiothérapie guidée par image (IGRT)

La radiothérapie guidée par image, ou IGRT pour *Image-Guided Radiotherapy*, utilise un système d'imagerie embarquée pour guider les faisceaux ionisants durant chaque séance. Entre chaque séance, les organes comme la vessie ou le rectum subissent des modifications physiologiques naturelles (remplissage de la vessie, vidange rectale) qui déplacent la prostate du patient. A chaque nouvelle séance, une imagerie du patient est donc réalisé pour repositionner correctement le patient et maintenir la précision du traitement.(77) L'imagerie utilisée en IGRT est appelée Cone Beam CT, ou CBCT(78).

Cette technique n'est pas directement curative, mais s'utilise en complément technologique de l'IMRT et de la VMAT pour guider le faisceau et réduire la toxicité rectale et urinaire.

6.4.4.5. Radiothérapie stéréotaxique du corps entier (SBRT)

La radiothérapie stéréotaxique corporelle, ou SBRT pour *Stereotactic Body Radiation Therapy*, fait partie des techniques en cours de développement et d'études dans les centres experts. Elle utilise l'imagerie de précision avec l'IRM ou le CBCT, pour suivre le mouvement quotidien de la prostate et donc guider le médecin dans sa thérapeutique. A la différence des techniques d'IMRT ou VMAT, elle peut utiliser l'IRM en guidage d'imagerie, ce qui augmente la précision du faisceau.

La SBRT utilise obligatoirement des marqueurs fiduciaires, souvent 2-3 grains d'or, car compatible avec les technologies d'IRM. Ils sont introduits par voie transrectale ou transpéritinéale, permettent un guidage par imagerie et délivrent un suivi plus précis lors de l'irradiation. (79)(80)

La SBRT permet de délivrer entre 35 et 40 Gy en cinq séances environ. Cela est permis par la précision extrême des appareils de radiothérapie, qui vont moduler en temps réel la dose sur presque 1200 faisceaux en temps réel. (81) Cela confère un avantage certain pour cette nouvelle technologie, qui deviendra un standard of care dans les prochaines années.

Les avantages sont directs pour le patient :

- Le nombre de séance passe d'au maximum 40 à 5, pour la même efficacité ;
- La précision est encore augmentée, au bénéfice des organes voisins qui seront moins impactés ;
- Le profil de toxicité est similaire, du moins non-supérieur aux autres techniques.(5,82,83)

Cependant, certaines limites sont à apporter à la technique. Premièrement, cette technologie de haute précision repose sur un plateau technique très important, que tous les centres aujourd'hui ne peuvent pas obtenir. Il nécessite un certain nombre d'installations et de personnes qualifiées, au-delà du coup financier. Cette rigueur technique est centrale dans la prise en charge par SBRT. L'intensité fait que la moindre erreur technique ou de sélection des patients peut amener une toxicité

plus importante.(5) Enfin, un manque de recul est évoqué par les sociétés savantes, ce qui est logique car c'est une technique encore très récente (première étude française autour de 2014).(84)

6.4.4.6. IRM-Linac

L'IRM-Linac représente une des technologies les plus récentes et les plus performantes. Elle va coupler un accélérateur de particules Linac qui va émettre des rayons ionisants, avec un guidage par IRM en tout réel. Dans le challenge que représente la radiothérapie moderne, cette avancée est majeure pour les patients. Cette IRM-Linac permet d'adapter en temps réel les faisceaux ionisants, et donc de réduire au maximum les marges de sécurité. Ce couplage permet l'utilisation de la SBRT à un guidage en temps réel avec le couplage par IRM, tout en réduisant les séances à 5 séances totales pour un patient. Cela s'oppose aux techniques plus classiques (VMAT+IGRT ou SBRT+IGRT/IRM) car l'imagerie intervient avant le rayonnement.

Cette association de technologie est la plus avancée car l'imagerie et le rayonnement sont effectués au même moment, mais elle est encore plus complexe à mettre en œuvre.(85) Le coût d'investissement est plus élevé que tous les autres appareils, et elle nécessite des personnes extrêmement qualifiées. Cette analyse en temps réel par IRM nécessite cependant plus de temps car chaque rayonnement est associé à une imagerie, ce qui augmente le temps des séances. Ce sont à ce jour les deux seules limites de cette technologie.

6.4.5. Conclusion

En conclusion, nous observons que la radiothérapie externe s'est considérablement développée depuis plusieurs années, avec toujours le même but : améliorer la performance des soins apportées aux patients, tout en réduisant les risques au maximum. Cependant, il n'existe pas de risque zéro, et la radiothérapie externe en comporte également.

Cela étant, la radiothérapie externe reste une option thérapeutique de première intention dans la prise en charge du cancer de la prostate, d'autant plus avec son association à l'hormonothérapie dans les formes agressives. Sa place dans le

parcours de soins d'un patient est discutée durant les réunions de concertation pluridisciplinaire, où urologues, radiothérapeutes et oncologues se retrouvent.

6.5. Curiethérapie

6.5.1. Définition et principes

La curiethérapie (CT), ou radiothérapie interne, ou encore brachythérapie (BT), en opposition à la radiothérapie externe, est une technique qui délivre une irradiation directement à l'intérieur de la prostate.

Cette irradiation ne se fait pas via des accélérateurs de particules et des faisceaux de rayons X, mais en utilisant des sources radioactives. Le radiothérapeute implante ces sources dans le tissu prostatique, ce qui permet une irradiation très ciblée de la glande, tout en préservant les organes voisins. Ce traitement est surtout indiqué dans les stratégies curatives des cancers localisés à faible risque ou risque intermédiaire, avec une efficacité comparable aux autres traitements de première intention que sont la prostatectomie totale et la radiothérapie externe.(86-88)

Deux techniques de curiethérapie sont pratiquées pour la prise en charge :

- La curiethérapie à bas débit de dose, ou LDR – Low Dose Rate ;
- La curiethérapie à haut débit de dose, ou HDR – High Dose Rate.(11)

La curiethérapie peut être utilisée en monothérapie, mais peut aussi être utilisée en association à de la radiothérapie externe.

6.5.2. Indications selon le stade de la maladie

Comme évoqué en introduction, la curiethérapie est surtout indiquée dans des cancers de la prostate à risque faible ou intermédiaire, selon la classification de D'Amico. Il est cependant possible dans certains cas très spécifiques, étudiés en RCP, d'utiliser la curiethérapie dans une approche multimodale.(88)

Classification du risque	Curiethérapie seule	HDR ± en association
Faible	Oui, en monothérapie (LDR)	Possible
Intermédiaire	Oui, LDR ou HDR, souvent associé à une radiothérapie externe	Oui, avec une hormonothérapie ± radiothérapie
Haut-risque/Localement avancé	Non recommandé seule	HDR en association pour booster, avec une hormonothérapie et après une radiothérapie externe

Tableau 10 : Indications de la curiethérapie selon le stade tumoral dans la prise en charge du cancer de la prostate(5,11)

6.5.3. Modalités de traitements

Cette curiethérapie interstitielle se réalise de deux façons, avec des objectifs curatifs communs mais des indications et des fonctions qui divergent :

6.5.3.1. Curiethérapie LDR

La première manière de réaliser une curiethérapie est appelée LDR, pour Low-Dose Rate.

Le principe est simple : le radiothérapeute introduit des implants radioactifs, très souvent d'Iode-125(11) par guidage échographique transrectale. Cela permet au radiothérapeute de pouvoir introduire les grains de manière à être répartis sur la majorité du tissu prostatique pour avoir une action généralisée.

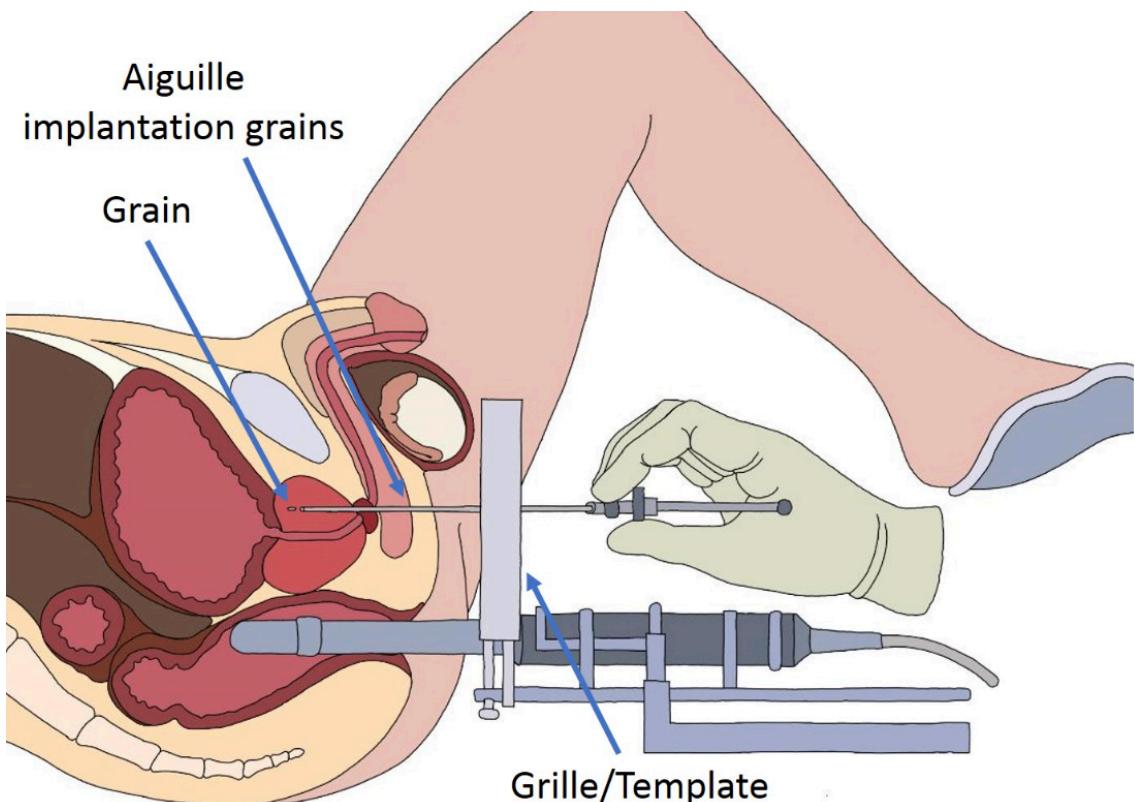


Figure 15 : Schéma anatomique de la réalisation d'une curiethérapie LDR, sous guidage par imagerie échographique transrectale (by B. Batard)(89)

Les grains implantés sont liés sous format de chaînettes à l'intérieur de la prostate par voie transpéritinéale, et non grain par grain. Cela permet d'éviter que des grains sortent de la prostate et finissent dans les urines. Les grains ainsi implantés, délivrent en continu une dose de radiation qui aura pour but de détruire les cellules tumorales sur plusieurs mois.

Les radiothérapeutes utilisent cette technique principalement en monothérapie sur des cancers au risque faible ou au risque intermédiaire « favorables ».

6.5.3.2. Curiethérapie HDR

La curiethérapie à haut débit de dose, ou HDR – High Debit Rate se différencie par la technique et ses indications.

A la différence de la LDR, la HDR ne s'utilise jamais en monothérapie. Elle va soit être indiquée dans le cancer à risque intermédiaire, en association avec une radiothérapie externe et/ou une hormonothérapie. Elle sera aussi utilisée comme booster dans la prise en charge du cancer de la prostate à haut-risque, avec

obligatoirement une radiothérapie externe et une hormonothérapie.(11) La HDR diffère aussi par sa modalité technique. Au lieu d'intégrer des grains radioactifs en une fois, la HDR va utiliser des cathéters radioactifs d'iridium-192. Les cathéters sont insérés temporairement dans le tissu prostatique, et branchés à un projecteur de source radioactive(11,89). Cette intervention se fait en 1 à 3 séances.

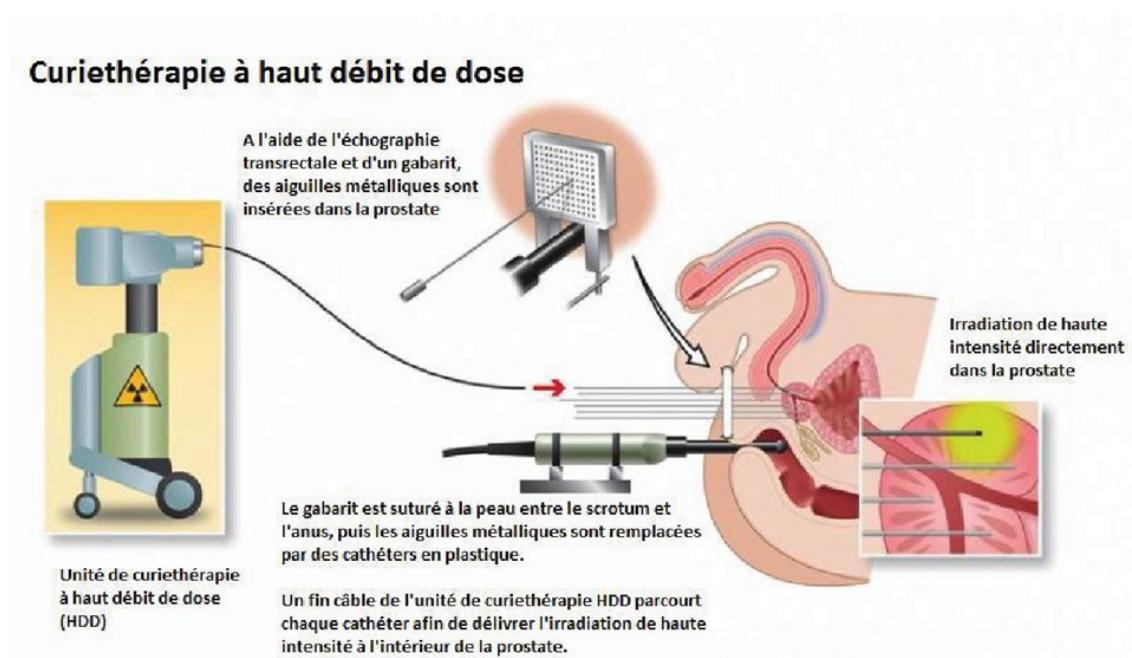


Figure 16 : Représentation graphique de la réalisation d'une HDR(90)

6.5.4. Avantages thérapeutiques et contre-indications

Ces techniques de curiethérapie présentent plusieurs avantages :

- Une réponse oncologique locale semblable à la chirurgie et à la radiothérapie externe ;
- Une tolérance urinaire supérieure à la chirurgie, notamment sur le risque d'incontinence d'effort ;
- Une irradiation moindre des tissus sains, limitant les effets secondaires au niveau digestif et urinaire.(86-88)

La curiethérapie ne peut cependant pas être délivrée à tous les patients. Des contre-indications formelles sont établies pour les patients avec un volume prostatique supérieur à environ 60 cm³, des symptômes urinaires sévères ou à des patients avec un historique de résection prostatique.(11) Pour l'évaluation des symptômes

urinaires, les professionnels de santé vont utiliser le score IPSS (= *International Prostate Score Symptom*). Ce score permet d'obtenir une analyse subjective quantifiée, pour indiquer ou non une curiethérapie. Ce score est aussi utilisé dans l'HBP, et plus globalement dans tout le suivi de la maladie du patient(91).

Nom : Prénom : Date :

IPSS : International Prostate Score Symptom							
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois	
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 7 = léger • 8 – 19 = modéré • 20 – 35 = sévère 						Total = IPSS : <input type="text"/>	

Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires								
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6	<input type="checkbox"/>

Figure 17 : Table de calcul du score IPSS, extraite de la fiche de l'AFU(91)

La curiethérapie se positionne comme une des références dans les traitements localisés de la prostate, à condition que les patients soient sélectionnés selon les bons critères.

6.6. Thérapies focales (HIFU, cryothérapie, laser)

6.6.1. Introduction

Les thérapies focales représentent une approche intermédiaire entre la surveillance active et les traitements curatifs radicaux. Elles visent à détruire sélectivement la zone tumorale identifiée, tout en préservant les structures anatomiques environnantes et les fonctions urinaires et sexuelles. Cette stratégie s'inscrit dans

le concept de médecine de précision, où le traitement est adapté à la topographie tumorale et au profil patient.

6.6.2. Principe et technologies disponibles

Les thérapies focales reposent sur la localisation précise de la lésion index grâce à l'IRMmp et aux biopsies ciblées fusionnées. La lésion index est considérée comme la lésion principale du cancer. Différentes sources d'énergie peuvent être utilisées pour induire une destruction tissulaire localisée : ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), cryothérapie, laser interstitiel, photothérapie dynamique (TOOKAD®) ou radiofréquence.

Toutes reposent sur un principe commun : éliminer la tumeur visible à l'IRMmp tout en préservant le reste du tissu prostatique sain.(5,11)

6.6.3. Indications

Les thérapies focales s'adressent aux cancers localisés unifocaux ou unilatéraux, de risque faible ou intermédiaire (ISUP ≤ 2, PSA < 15 ng/mL, T1c-T2b), chez des patients souhaitant éviter les séquelles fonctionnelles d'un traitement radical. Elles sont aussi utilisées dans le cadre de récidive strictement intra-prostatique comme traitement de rattrapage après la radiothérapie.(11)

6.6.4. Focus sur les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

L'HIFU (*High Intensity Focuses Ultrasound*) est la technique de référence des thérapies focales en France.

Elle consiste à focaliser des ondes ultrasonores sur un point précis du tissu prostatique afin d'élever la température locale au-delà de 80 °C et ainsi provoquer une nécrose par coagulation des cellules tumorales. Elle est réalisée sous anesthésie et guidé par échographie ou IRM, le traitement permet une destruction ciblée sans incision ni irradiation.

Les études multicentriques rapportent un contrôle local de 70-85% à 5 ans et une survie spécifique > 95% pour les formes localisées à faible risque(92).

Une étude national HIFI a également permis de ne montrer aucune différence de survie globale entre une prostatectomie radicale et le HIFU, tout en démontrant un bénéfice sur la continence urinaire en faveur du bras HIFU. (11,93)

Bien qu'encore limité par le manque d'essais comparatifs à long termes, le HIFU offre une option efficace, qui lui octroie une reconnaissance officielle dans les recommandations des sociétés savantes d'urologie.

6.6.5. Autres techniques focales

Les autres techniques (cryothérapie, laser interstitiel, photothérapie dynamique (TOOKAD®) et radiofréquence) reposent sur le même principe de destruction sélective. Elles sont aujourd'hui réservées à des centres experts ou à des protocoles d'évaluation clinique, en raison d'un recul encore limité mais prometteur en termes de préservation fonctionnelle.

6.6.6. Perspectives

Les résultats des récentes études soutiennent l'intérêt croissant des thérapies focales comme option thérapeutique intermédiaire entre abstention et traitement curatif radical, adapté à des patients soigneusement sélectionnés et suivis dans les centres spécialisés.

6.7. Conclusion

Les traitements curatifs du cancer de la prostate reposent aujourd'hui sur une approche personnalisée, adaptée au stade tumoral et au profil patient. La prostatectomie radicale et la radiothérapie demeurent les traitements de références pour les formes localisées, tandis que la surveillance (active ou simple) permet d'éviter des traitements inutiles dans les cancers à faible risque. Enfin, une alternative mini-invasive émerge afin de concilier le contrôle tumoral et la préservation fonctionnelle. Cette évolution vers une prise en charge graduée illustre la transition d'une médecine standardisée vers une médecin de précision, ouvrant la voie aux traitements systémiques et innovants des formes avancées.

7. Traitements palliatifs et avancés

Après avoir détaillé les traitements curatifs dans le cancer de la prostate, ciblant les stades localisés et/ou peu avancés quand utilisés seuls, nous allons voir maintenant l'ensemble des traitements pour les stades cliniques avancées et métastatiques.

7.1. Hormonothérapie

Le cancer de la prostate est une tumeur hormonosensible à la testostérone, l'androgène principal chez l'homme. Cet androgène stimule la croissance tumorale en se fixant directement aux récepteurs aux androgènes (AR).

L'hormonothérapie, aussi appelée privation androgénique (ADT, pour *Androgen deprivation therapy*) est une thérapie qui vise à supprimer et/ou bloquer la production de testostérone, ou son action directement ou indirectement.

Son utilisation est à visée palliative, et va être utilisée dans trois stratégies thérapeutiques différentes :

- Dans les protocoles d'association à la radiothérapie pour le cancer localisé à haut risque ;
- Dans le cancer localement avancé ou métastatique ;
- Dans la récidive biologique après traitement curatif (chirurgie ou radiothérapie).

Pour rappel, la testostérone est une hormone de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique. Cet axe est la cible des traitements agonistes/antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, ou *Gonadotrophin Releasing Hormone* (= GnRH), ou aussi appelée *Luteinizing Hormone Releasing Hormone* (= LHRH). La LHRH est une hormone produite par l'hypothalamus, qui se fixe sur les récepteurs aux androgènes au niveau de l'hypophyse antérieur qui libère à son tour les gonadotrophines LH et FSH. Ces récepteurs hypothalamiques sont donc une cible idéale pour les traitements médicamenteux.

7.1.1. Agonistes de la LHRH (GnRH)

Les agonistes sont les molécules les plus prescrites quand il s'agit de privation androgénique. Il existe plusieurs molécules sur le marché, qui représente la

majorité des traitements médicamenteux dispensés aux patients dans le cadre des traitements hormonaux dans la prise en charge du cancer de la prostate hormono-sensible.

Il existe trois molécules d'agonistes de la LHRH : la leuproréline qui est commercialisée sous trois noms de médicaments (ELIGARD® , ENANTONE® et LEPTOPROL®), la triptoréline qui est en France la molécule la plus utilisée (DECAPEPTYL®) et enfin la goséréline (ZOLADEX®).

7.1.1.1. Mécanisme d'action

Les agonistes, pour agir sur la production de testostérone, vont agir sur la voie de signalisation de la LHRH, plus précisément sur ces récepteurs. Ils vont se fixer de manière compétitive à ces récepteurs et les stimuler excessivement(24,94,95).(cf. Fig 2) Cette fixation va entraîner une augmentation initiale de la LH et de la FSH, et donc de la testostérone. Cette augmentation initiale aura un impact sur la pathologie.

A la suite de cette stimulation excessive, l'axe de production de la testostérone réagit en effectuant un rétrocontrôle négatif, qui aboutira à la réduction de production de la testostérone puis à son arrêt quasi complet.

7.1.1.2. Cinétique et modalités d'injection

Les agonistes fonctionnent donc sur une cinétique particulière, dû à leur mécanisme d'action. Au lieu de bloquer immédiatement l'action de la testostérone, la surstimulation initiale produit un effet « *flare-up* ».(96) L'effet flare-up a pour impact l'augmentation momentanée de la testostérone, et augmente ainsi momentanément la croissance cancéreuse maligne.

Cette augmentation entraîne un risque pour le patient, qui développera des effets indésirables supplémentaires, en plus de ceux procurés par l'hormonothérapie et/ou les traitements associés.

Les risques principaux sont un développement des douleurs osseuses et des compressions médullaires, notamment sur les formes localement avancées et métastatiques.(5,10)

Nous observons facilement cet effet flare-up grâce à l'étude HERO. Cette étude compare l'efficacité d'un antagoniste (rélugolix) et d'un agoniste (leuprolide).

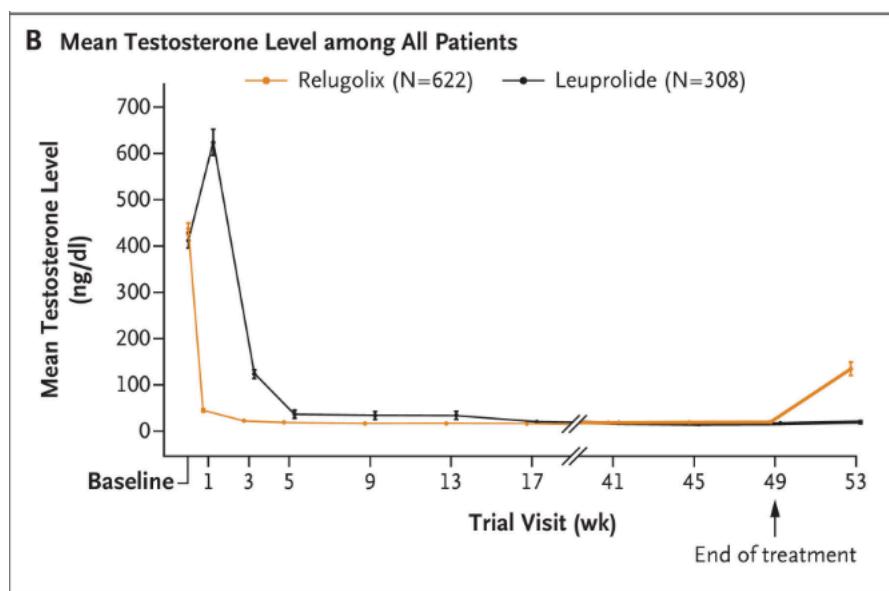


Figure 18 : Comparaison des cinétiques de castration des patients de l'étude HERO(97)

Nous observons deux différences majeures entre les agonistes de la LHRH et une autre classe d'hormonothérapie, les antagonistes de la LHRH.

La première se trouve sur la vitesse de castration initiale. La molécule antagoniste (rélugolix) bloque la production de testostérone de manière quasi immédiate.(97) C'est une première différence avec la molécule agoniste (leuprolide) car elle produit l'effet flare-up et donc augmente la testostérone pour ensuite la faire baisser.

En analysant l'étude HERO, il est possible d'observer un délai de castration d'environ 5 semaines pour les agonistes, contre 48h-72h pour les antagonistes.(97) La deuxième différence de cinétique s'observe à l'arrêt du traitement. La molécule antagoniste (rélugolix), après arrêt de traitement et donc arrêt du blocage des récepteurs androgéniques, permet un retour de testostéronémie plus rapide que celui de l'agoniste (leuprolide). Cette différence de cinétique aura aussi son impact dans la stratégie thérapeutique.(97)

Concernant les modalités d'injection, elles sont relativement communes à tous les agonistes. Le cancer de la prostate est un cancer décrit comme long, le patient est traité souvent sur plusieurs années. Les modalités de traitement s'adaptent à la pathologie. Ainsi, les traitements agonistes sont des formes longue durée, qui s'utilisent tous les 1, 3 ou 6 mois. Que ce soit en sous-cutanée ou intramusculaire,

les produits doivent être reconstitués avant injection par une infirmière. Le patient ne peut pas s'auto-injecter son traitement. (97-99)

7.1.1.3. Gestion des risques

Pour contrer l'effet flare-up des agonistes et prévenir des effets indésirables associés, les recommandations proposent l'utilisation d'un anti-androgène non stéroïdien. Ce blocage à l'initiation du traitement bloque l'action de la testostérone avant l'arrêt de sa production par rétrocontrôle négatif.

En France, c'est le CASODEX® qui est prescrit (DCI : bicalutamide). Cette molécule peut être prescrite jusqu'à 7 jours avant l'injection d'agoniste, et jusqu'à deux semaines après l'injection, pour contrer les effets du flare-up.

Ces traitements agonistes sont les plus anciens pour la privation androgénique. Ce sont les principaux traitements utilisés, mais comme nous avons pu le démontrer, ces traitements présentent des limites à la fois en termes de cinétique et de sécurité.

7.1.2. Antagonistes de la LHRH (GnRH)

Les antagonistes de la LHRH sont des molécules plus récentes, qui sont utilisées depuis la commercialisation en France du dégarelix (FIRMAGON®) en 2009(101), et du rélugolix en 2023 (ORGOVYX®).(102)

Le dégarelix, à l'image des agonistes, est un médicament injectable qui est renouvelé tous les mois. Le rélugolix est la première hormonothérapie de première génération à être administré par voie orale (comprimé pelliculé). Cette forme galénique lui confère des avantages et inconvénients, et apporte une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge du cancer de la prostate(102).

7.1.2.1. Mécanisme d'action

A la manière des agonistes de la LHRH, les antagonistes ciblent l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HHG) pour stopper la production de testostérone en bloquant les récepteurs à la LHRH situé au niveau de l'hypophyse antérieur. La différence de mécanisme d'action avec les agonistes se fera au niveau du récepteur.

Les agonistes se fixent de manière compétitive, alors que les antagonistes bloquent directement le récepteur, et stoppent immédiatement l'axe HHG après l'administration du traitement. Cela engendrera un arrêt de libération de GnRH, puis de LH/FSH, et donc un arrêt de production de la testostérone.

7.1.2.2. Avantages et inconvénients

L'avantage principal des antagonistes réside dans leur cinétique et leur mécanisme d'action car elles ne produisent pas d'effet *flare-up* chez le patient. Avec les agonistes, chaque patient doit être évalué, et l'ajout d'un anti-androgène peut être discuté en RCP si le patient présente un risque.

Le deuxième avantage clinique repose également sur la cinétique de la molécule. Les agonistes stimulent en excès les récepteurs à la LHRH et entraînent une désensibilisation de ces derniers.

Cette perte de sensibilité sera la raison pour laquelle le délai de retour à la normale de la testostéronémie après un traitement par agoniste est plus long que par antagoniste. Par antagoniste, le récepteur est seulement bloqué. À l'arrêt du traitement, les récepteurs sont de nouveau actifs sans perte de sensibilité et la testostérone peut revenir à des niveaux normaux plus rapidement et les effets indésirables liés à la castration chimique disparaissent (bouffées de chaleur, baisse de libido, fatigue). En fonction des études, le délai peut varier. La plus récente à ce sujet, l'étude HERO, démontre qu'après 90 jours d'arrêt de traitement, 54% des patients traités par antagoniste (rélugolix) ont retrouvé une testostéronémie supérieure à 280 ng/L. Cela correspond à des taux normaux de testostérone dans le sang. A contrario, seulement 3% du groupe agoniste (leuproréline dans l'étude) ont retrouvé des taux normaux.(97)

Selon une analyse de données long-termes après hormonothérapies sous agonistes, nous observons que le retour de la testostéronémie est une donnée multifactorielle. La durée du traitement impacte également le délai de retour à la normale. Dans ce cas, après 6 mois d'hormonothérapie, le délai de retour à des taux normaux (> 280 ng/L) est supérieur à 1 an et demi.(103) Aussi, un patient traité pendant 18 mois, mettra environ 3 ans à récupérer sa testostérone d'avant traitement.(103)

A titre de comparaison, un patient sous antagoniste selon l'étude HERO mettra environ 3 mois à récupérer sa testostéronémie basale.(97)

Ce sont ici deux avantages cinétiques à la prise d'antagonistes par rapport aux agonistes.

Il y a malgré tous des inconvénients à utiliser des antagonistes. Le premier vient de leurs formes galéniques respectives. Le premier antagoniste sur le marché, le dégarelix (FIRMAGON®) est un produit qui s'injecte mensuellement. Ce produit doit être injecté par une infirmière, cela nécessite donc un passage mensuel pour le patient. Plusieurs éléments nous permettent de démontrer que l'injection de FIRMAGON® est douloureuse pour les patients : douleur au site d'injection, érythème, induration, prurit.(101,104)

Concernant ORGOVYX®, deux éléments sont à relever concernant les limites du produit sous forme oral. La première est l'observance des patients, qui peut être un risque dans la prise en charge global. Il est souvent plus simple pour des patients peu encadrés d'avoir une injection trimestrielle ou semestrielle. La deuxième est le risque d'interactions médicamenteuse. Contrairement aux molécules injectables qui ne subissent pas d'interactions avec les autres médicaments que le patient peut administrer, le rélugolix est directement impliqué dans le passage hépatique. C'est un inducteur et inhibiteur enzymatique du cytochrome 3A4 et substrat direct de P-gp.

Ces éléments ont donc amené les communautés scientifiques à porter une vigilance supplémentaire sur le produit.

7.1.2.3. Indications préférentielles

Selon les recommandations actuelles et en prenant en compte les indications qui peuvent varier avec les molécules ciblant la LHRH, les antagonistes ont historiquement été utilisés pour se placer dans la prise en charge de manière ponctuelle et non systématique.

Les professionnels de santé privilégient les agonistes dans la majorité des cas sauf :

- Dans un cas d'urgence oncologique, où il est souhaité de bloquer dès que possible l'activité biologique cancéreuse, ce qui arrive plus souvent dans le cas d'un patient détecté au stade métastatique ;

- Dans le cadre de patients à risque de complications liées au flare-up (douleurs osseuses, compressions médullaire) ;
- Dans le cadre d'un patient ayant besoin d'un contrôle hormonal rapide.

La nouvelle arrivée d'ORGOVYX® sur le marché français met en avant 2 nouveaux cas où un antagoniste oral peut être utilisé. Le premier cas est lorsqu'un patient, pour raisons médicales ou personnels refusent l'injection (douleurs, organisation, psychologie). La prise orale offre une nouvelle alternative thérapeutique.

Enfin le rélugolix est la première molécule antagoniste, en opposition au dégarelix, à montrer une réduction du risque cardio-vasculaire chez le patient.(97) Nous détaillerons plus largement cette notion dans la partie dédiée aux effets indésirables. La notion de risque cardio-vasculaire peut faire débat dans les communautés scientifiques lorsqu'il est question d'hormonothérapie, et que le rélugolix apporte de nouvelles données qui suscitent une réévaluation des pratiques.

7.1.3. Blocage androgénique complet

7.1.3.1. Modalités

Les antiandrogènes, sont des molécules non-stéroïdiennes, bloquant aussi l'action de la testostérone.

A la différence des agonistes/antagonistes qui ciblent l'hypophyse et le centre déclencheur de la production de la testostérone (et donc sa régulation), les antiandrogènes non stéroïdiens agissent directement sur les récepteurs aux androgènes des cellules prostatiques.

Ces molécules empêchent la fixation de la testostérone et de la dihydrotestostérone (DHT). La DHT est une forme plus puissante de testostérone, qui est métabolisée par la 5α -réductase.(94,105)

Sans inhiber la production de LHRH, et donc potentialiser les effets centraux, les antiandrogènes non stéroïdiens inhibent les effets locaux périphériques et donc inhibent la croissance cellulaire dépendante des androgènes directement dans le tissu tumoral prostatique.

Une des différences qu'il est possible d'observer entre les molécules ciblant l'action central et celles ciblant les actions périphériques, est leur toxicité directe. Impacter

la production de testostérone induit évidemment des effets indésirables diversifiés et complexes. Cela étant, l'utilisation d'anti-androgène non stéroïdien ajoute à ces effets indésirables centraux d'autres conséquences directes pour le patient.

7.1.3.2. Utilisation actuelle

Ces molécules compensent le délai d'action des agonistes au niveau central, et réduisent le risque d'effets indésirables lié à l'effet flare-up. Elles bloquent aussi les effets biologiques dû à la surstimulation.

Ces molécules ont perdu de leur intérêt depuis les années 2010, notamment au vu des résultats cliniques qui démontrent un gain de survie global compris entre 2 et 5%, avec les effets indésirables évoqués précédemment(5). De plus, l'association agoniste/anti-androgène non stéroïdien perd de son sens lorsque des molécules comme les antagonistes sont présents sur le marché.

7.1.4. Suivi et objectif thérapeutique

Le suivi thérapeutique des patients traités par hormonothérapie est relativement simple, car seulement deux indicateurs biologiques suffisent à analyser la réponse aux traitements : le taux de PSA et la testostéronémie.

Objectif thérapeutique	Valeur cible
Testostéronémie	<50 ng/dL selon AFU(11) <20 ng/dL selon EAU (5)
Réponse du PSA	Baisse ≥ 90 %, pour réponse biologique complète
Réévaluation clinique	Tous les 3 mois, puis selon évolution de la pathologie

Tableau 11 : Évaluation et suivi clinique d'un patient traité par hormonothérapie(5,11)

Ces deux indicateurs sont les seuls qui permettent un suivi concret de la maladie, et sa réponse aux traitements.

Pour la testostéronémie, la valeur varie en fonction des sociétés savantes (France vs Europe). Cependant, la valeur de 20 ng/dL, appelée aussi castration

profonde(97), permet selon plusieurs études une meilleure survie globale et une résistance à la castration plus tardive que chez les patients castrés moins profondément.(26,103)

Le taux de PSA reste un indicateur pertinent, notamment pour les formes résistantes à la castration.

7.1.5. Perspectives et évolutions des traitements

Malgré une thérapeutique bien installée depuis bientôt 40 ans, des évolutions sont encore possibles, que ce soit sur les premières lignes de traitements, ou les suivantes :

- L'arrivée du rélugolix en 2023 illustre la possibilité d'améliorer les thérapeutiques actuelles, en proposant une alternative utile pour le patient, tout en questionnant le parcours de soins actuellement proposé, avec les limites qu'il présente (retour de la testostéronémie tardif, risque cardio-vasculaire, douleurs à l'injection).
- Une surveillance plus dynamique du taux de testostérone, avec des sociétés savantes qui tendent à parler de nouveau paradigme pour la castration profonde (<20ng/dL pour la testostérone). Les récentes études ont montré un meilleur contrôle de la maladie à ce taux.(5)
- L'arrivée d'hormonothérapie de nouvelle génération ou aussi appelée de seconde génération ont permis des actions plus puissantes sur l'axe androgénique, notamment pour les formes métastatiques ou résistantes.

7.2. Thérapie anti-androgénique de seconde génération

La prise en charge systématique du cancer de la prostate a reposé durant plusieurs décennies sur l'hormonothérapie dite de première génération (AMM du DECAPEPTYL® obtenu en 1986, aujourd'hui leader du marché). L'objectif de ces traitements visent à supprimer la testostéronémie circulante, en ciblant la LHRH. Ce traitement indique une castration efficace, mais ce n'est pas un traitement curatif. La majorité des patients évoluent vers un état de résistance à la castration ou CRPC, pour *Castrate Resistant Prostate Cancer*.(27)

Cette résistance à la castration provient de la voie des récepteurs aux androgènes qui reste activée par des mécanismes d'échappement tels que :

- Une surexpression des récepteurs aux androgènes (AR). Les cellules tumorales augmentent l'expression des récepteurs, et permettent une stimulation malgré des taux très faibles de testostérone.(28)
- Une mutation du gène AR, liés aux récepteurs aux androgènes. Cette mutation va modifier les possibilités d'activation du gène AR, et il ne sera plus uniquement stimuler par la testostérone mais aussi par des ligands non androgéniques (progesterone, cortisol, etc,...).(106)
- La réactivation de la stéroïdogenèse intratumorale. En raison de la castration chimique, certaines cellules tumorales vont augmenter l'expression des enzymes de la voie de biosynthèse des androgènes, notamment la CYP17, qui permettra de synthétiser localement de la testostérone et de la DHT(107). Initialement, cette voie métabolique agit au sein de la glande surrénale, et a besoin de l'action des testicules pour fournir les précurseurs utiles à la synthèse de la testostérone. Or, par cette réactivation, les enzymes CYP17 utilisent des précurseurs externes pour produire de la testostérone et ensuite de la DHT.(108)
- La présence de variants tronqués des récepteurs aux androgènes AR-V7. Ces variants apparaissent par épissage alternatif de l'ARNm, et sont exprimés à la surface des cellules prostatiques. La différence avec les récepteurs aux androgènes classiques, c'est que le site de fixation du ligand est tronqué, il ne peut donc pas être bloqué. Dès lors, ces récepteurs V7 vont activer la voie de signalisation intracellulaire, et résistés aux hormonothérapies de 1ère, et en partie à celles de 2nd génération (abiratérone et enzalutamide)(109).
- Certaines voies de signalisation intracellulaires externes participent également à la résistance aux hormonothérapies. La plus étudiée est la voie PI3K/AKT/mTOR, dont l'activation est souvent liée à la perte du gène suppresseur PTEN (environ 50% des formes métastatiques). Une rétroactivation croisée entre cette voie et celle des récepteurs a été démontrée : l'inhibition de l'une entraîne la compensation de l'autre.(5,110)

En conséquence de ces mécanismes d'échappements, des thérapeutiques innovantes ont dû être développées, pour protéger les patients. Ce sont les hormonothérapies de nouvelle génération (=HTNG), ou anti-androgènes de seconde génération (=AANG ou ARPI, pour *Androgen Receptor Pathway Inhibitor*).

7.2.1. Mécanisme d'action et indications thérapeutiques

Ces hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) ciblent plus précisément et plus efficacement la voie des androgènes. Au lieu d'agir sur le système nerveux central au niveau de l'hypophyse déjà ciblé les hormonothérapies de première génération, les HTNG ciblent directement la voie de signalisation au niveau des récepteurs aux androgènes, ou les enzymes surrénales et tumorales impliquées dans la voie de synthèse des androgènes.(5)

Elles ont progressivement trouvé leur place dans les différentes phases évolutives du cancer de la prostate, définies par des critères biologiques et cliniques précis :

- Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible ou mHSPC (*Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*) : cancer métastatique sensible à la castration, souvent traité par association d'hormonothérapie et d'un anti-androgène de seconde génération.
- Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration **ou mCRPC** (*Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*) : forme métastatique devenue résistante à la castration, malgré un taux de testostérone castré (< 50 ng/dL).
- Cancer de la prostate non-métastatique résistant à la castration **ou nmCRPC** (*Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*) : forme non métastatique mais caractérisée par une progression biologique (élévation du PSA) malgré un statut de castration.(5,11)

Molécules	Cible thérapeutique	Indications principales
Enzalutamide	Récepteur aux androgènes	mCRPC mHSPC nmCRPC
Apalutamide	Récepteur aux androgènes	nmCRPC mHSPC
Darolutamide	Récepteur aux androgènes	nmCRPC mHSPC mCRPC
Abiratérone	CYP17A1	mCRPC mHSPC, en association à la prednisone

Tableau 12 : Tableau synthétique des HTNG disponibles et leurs indications thérapeutiques

Contrairement aux agonistes ou antagonistes de la LHRH, dont l'efficacité repose sur un mécanisme hormonal compris depuis des décennies, les HTNG nécessitent la réalisation d'essais cliniques rigoureux pour démontrer leur intérêt dans des contextes spécifiques d'évolution tumorale.

Nous allons ainsi analyser pour chaque molécule disponible les différentes études qui ont permis de démontrer la sécurité et l'efficacité des HTNG dans les lignes de traitements actuelles.

Un élément à prendre en compte dans la nécessité d'analyser plus en profondeur ces molécules provient du fait que leur place dans les thérapeutiques actuelles se développent et que cette place thérapeutique a un coût.

7.2.2. Efficacité clinique des hormonothérapies de seconde génération

7.2.2.1. Enzalutamide (XTANDI®)

L'enzalutamide est un antagoniste compétitif du récepteur aux androgènes (AR), situé dans le tissu prostatique. Il se lie au domaine de liaison du récepteur pour empêcher sa translocation nucléaire.(111) Il bloque fermement la voie AR et induit une apoptose des cellules prostatiques cancéreuses, à la différence des molécules comme le bicalutamide qui présente une activité agoniste.

L'enzalutamide est utilisé dans trois indications, en association à une castration médicale de première génération :

- Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC), en association avec un traitement ADT (112);
- Cancer de la prostate non-métastatique résistant à la castration (nmCRPC), grâce aux résultats de l'étude PROSPER (113);
- Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC), avant(114) ou après chimiothérapie, en traitement de première ou deuxième intention(115).

Son efficacité a été étudiée dans plusieurs études :

- Dans l'essai PROSPER, ils ont analysé l'utilisation de l'enzalutamide en association avec un ADT dans la prise en charge du nmCRPC, versus un placebo. L'enzalutamide prolonge significativement la survie sans métastase (=MFS, *Metastatic Free Survival*) et a amélioré la survie global (=OS, *Overall*

Survival). Pour la MFS, la médiane des résultats est de 36,6 mois pour le bras Enzalutamide, vs 14,7 mois pour le bras placebo.

- Dans les études PREVAIL (mCRPC pré-chimio(114)) et AFFIRM (mCRPC post-chimio), l'enzalutamide améliore également la survie globale et la survie sans progression (=rPFS, *radiographic Progression-Free Survival*). Par exemple, dans l'étude AFFIRM, le bras enzalutamide améliore la survie globale de 18,4 mois, contre 13,6 mois pour le bras placebo.(116)
- Dans l'étude de phase III ARCHES, l'utilisation de l'association Enzalutamide + ADT a réduit le risque de progression de la maladie, notamment par réduction du risque de métastase, et a aussi réduit le risque de décès. Il a également réduit le risque de résistance à la castration, le risque de la progression du PSA ou encore les premiers symptômes d'événements osseux.(117)

En résumé, l'enzalutamide est une molécule centrale dans la prise en charge des cancers de la prostate résistant ou à haut-risque. C'est une molécule utilisée à de nombreux stades, mais elle comporte différentes limites, notamment au niveau de sa toxicité et ses effets indésirables.

7.2.2.2. Apalutamide (ERLEADA®)

Comme l'enzalutamide, l'apalutamide est un antagoniste du AR et n'a pas d'effet agoniste. Son métabolite N-désméthyl issu du métabolisme hépatique CYP2C8/CYP3A4 participe à 30% de son activité.(118)

L'apalutamide est indiquée dans deux stades du cancer de la prostate :

- Cancer de la prostate non-métastatique résistant à la castration non-métastatique (nmCRPC) à haut risque(119);
- Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC)(120).

Son efficacité a été démontré dans deux essais cliniques.

- L'essai SPARTAN, a permis à l'apalutamide d'obtenir son AMM pour la prise en charge du CRPC non-métastatique à haut risque. L'étude a démontré une différence significative de la survie sans métastase entre l'apalutamide et le placebo : 40,5 mois pour l'apalutamide versus 16,2 mois pour la placebo.
- Dans l'étude TITAN, l'apalutamide a obtenu son AMM dans le cancer métastatique hormonosensible. Les résultats ont montré que l'association

apalutamide + ADT permettait d'améliorer significativement la survie globale et la survie sans progression (=PFS, *Progression Free-Survival*).

A la différence de l'enzalutamide et des molécules de première génération, l'apalutamide est un inducteur puissant du métabolisme hépatique. Cela aura son importance dans la gestion des effets indésirables et dans la prise en charge globale.(121)

7.2.2.3. Darolutamide (NUBEQA®)

Comme les deux molécules précédentes, le darolutamide est un antagoniste du AR sans activité agoniste. A la différence de l'enzalutamide et de l'apalutamide, le darolutamide ne pénètre pas le système nerveux central, ce qui limite les effets neurologiques spécifiques des antagonistes de l'AR.(122)

Le darolutamide possède depuis peu trois indications pour le cancer de la prostate :

- CRPC non-métastatique (nmCRPC) à haut risque, en association à l'ADT ;
- Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC).
- Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (mCRPC).(123)

Les essais qui ont permis au darolutamide d'obtenir ces AMM sont les 2 suivants :

- L'essai ARAMIS, pour l'indication dans le nmCRPC, en démontrant une médiane de survie sans métastase (=MFS) à 40,4 mois pour le darolutamide, versus 18,4 mois pour les patients sous placebo.(122)
- L'essai ARASENS pour l'indication dans le mHSPC, où l'ajout du darolutamide à l'ADT et au docétaxel, a permis de prolonger significativement la survie globale et a réduit le risque de décès par 32,5%.(124)
- L'essai ARANOTE (phase III) montre une amélioration significative de la survie sans progression radiographique (rPFS) par rapport au placebo + ADT, dans le mCRPC.(125)

7.2.2.4. Abiratérone acétate (ZYTIGA®)

A la différence des autres molécules, l'abiratérone est un inhibiteur sélectif de l'enzyme CYP17A1, central dans la biosynthèse des androgènes. Le CYP17A1

participe à la conversion de la prégnénolone et progestérone en DHEA et androstènedione, précurseurs de la testostérone.(24,126) Son inhibition au sein de cette métabolisation localisée entre les glandes surrénales, la prostate et les testicules, aura pour conséquence directe l'arrêt de production de la testostérone. Elle aura également comme impact l'augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales.

Ainsi l'acétate d'abiratérone, une pro-droge de l'abiratérone, sera administrée en association avec de la prednisone pour contrer les effets indésirables liés à l'inhibition du CYP17A1.

L'abiratérone a obtenu en France l'AMM pour deux indications :

- Cancer de la prostate résistant à la castration avant chimiothérapie ou après chimiothérapie (mCRPC);
- Cancer de la prostate métastatique hormonosensible à haut risque (mHSPC), en association avec un ADT.(127)

L'efficacité de l'abiratérone + prednisone a pu être analysée et démontrée dans plusieurs études :

- L'étude COU-AA-301, pour l'utilisation de l'abiratérone + prednisone dans le cadre d'un mCRPC post-chimio, a démontré une amélioration de la survie globale. La médiane est de 14,8 mois pour le duo abiratérone + prednisone, versus 10,9 mois.(128)
- L'étude COU-AA-302, pour l'utilisation de l'abiratérone + prednisone dans le cadre d'un mCRPC pré-chimio, a lui aussi démontré une amélioration de la survie globale, avec une médiane à 34,7 mois versus 30,3 mois pour le bras placebo.(129)
- Enfin, l'étude LATITUDE a été menée pour définir l'efficacité du duo abiratérone + prednisone dans le cadre d'un cancer hormonosensible métastatique. Durant cette étude, il a été démontré que le triplet abiratérone + prednisone + ADT améliorait la survie globale versus l'ADT seul : respectivement une médiane à 53,32 mois versus 36,53 mois.(130)
D'autres résultats provenant du protocole/étude STAMPEDE, référence dans la prise en charge du cancer de la prostate, ont démontré des résultats similaires.(131)

L'abiratérone, en association avec la prednisone, complète la liste des traitements utilisés pour la prise en charge du cancer de la prostate à des stades plus avancés. Comme les antagonistes directs des récepteurs aux androgènes, c'est un traitement qui comporte des effets indésirables à prendre en compte dans la prise en charge du patient.

7.2.3. Avantages comparatifs

En synthèse, les HTNG se différencient par leur mécanisme d'action (antagoniste direct du AR ou inhibiteur enzymatique de la synthèse androgénique), ainsi que par leur efficacité selon le stade de la maladie. Tous ont démontré une amélioration nette de la survie globale et spécifique selon leurs études respectives.

Cependant, ce sont des molécules qui présentent des effets indésirables spécifiques à leur mécanisme d'action : neurologique pour les antagonistes des AR et métabolique pour les inhibiteurs enzymatiques dû à son association avec la prednisone.(127,132)

Le choix de la molécule sera d'autant plus lié au profil du patient, ce qui amène la réflexion de la personnalisation du traitement et la prise en charge des effets indésirables.

7.3. Chimiothérapie

Dans la prise en charge du cancer de la prostate avancée, la chimiothérapie reste un pilier. Cette prise en charge repose essentiellement sur les taxanes en association avec des corticostéroïdes.(133)

Les deux taxanes utilisés sont le docétaxel et le cabazitaxel. Ce sont les seules molécules à avoir démontré une amélioration en survie globale dans cette maladie. Plusieurs essais ont permis de démontrer leur efficacité et de les placer dans l'arsenal thérapeutique.

7.3.1. Mécanisme d'action des taxanes

Les taxanes sont des poisons du fuseau mitotique. Leur mécanisme d'action se repose sur les microtubules. Ils vont stabiliser les microtubules essentiels à la division cellulaire et à la répartition du matériel génétique. La stabilisation des

microtubules par les taxanes empêche donc la séparation des cellules et leur développement. Cela a comme impact d'induire l'apoptose des cellules tumorales.(134) Les taxanes auront également la capacité d'inhiber le transport du récepteur aux androgènes. Cela va potentialiser leur effet antitumoral.(135)

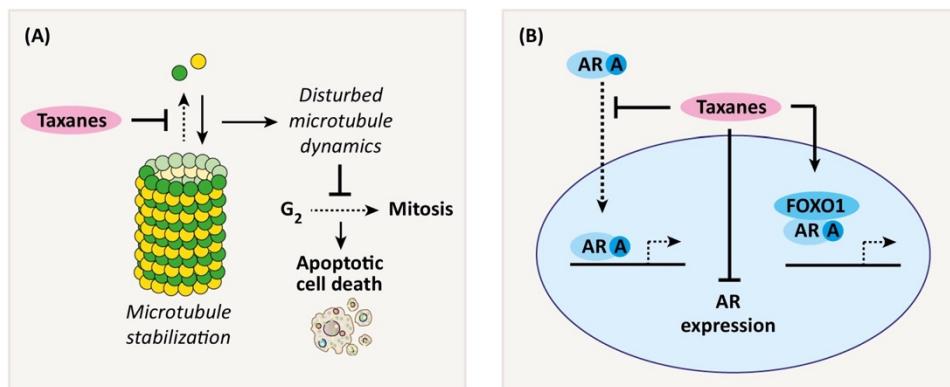


Figure 19: (a) Mécanisme d'action des taxanes dans l'apoptose cellulaire
(b) Mécanisme d'action des taxanes dans la signalisation de la voie des récepteurs aux androgènes.(136)

7.3.2. Traitements disponibles

7.3.2.1. Docétaxel

Le docétaxel est utilisé dans la prise en charge de deux indications :

- Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) : indiqué en première ligne en association à un ADT, surtout si volume très important. L'ajout de corticostéroïdes (prednisone/prednisolone) est envisageable.
- Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) : indiqué en 2^e ligne après échec de l'hormonothérapie. L'association avec un corticostéroïde est obligatoire.(137)

Le docétaxel a vu son efficacité validée par trois essais :

- L'essai CHAARTED, a démontré une amélioration de la survie globale médiane de 57,6 mois pour la combinaison docétaxel + ADT, versus 44 mois pour l'ADT seul, pour les patients atteints d'une maladie hormonosensible métastatique à haut volume.(138)
- L'essai STAMPEDE, a permis de démontrer une amélioration de la survie globale pour la population de patients atteints d'un

cancer hormonosensible métastatique à volume mixte. Cette amélioration a été démontrée en comparant le traitement de référence, et d'y ajouter pour le bras à analyser le docétaxel.(139,140)

- L'essai TAX 327, lui, démontre l'efficacité du docétaxel dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Deux protocoles ont été utilisés pour le docétaxel (toutes les 3 semaines ou toutes les semaines, versus le mitoxantrone). La prednisone était associée à chaque bras de l'étude. Pour chaque posologie de docétaxel, la survie globale médiane est supérieure au traitement par mitoxantrone : 18,9 mois pour le docétaxel toutes les 3 semaines, 17,4 mois pour le docétaxel hebdomadaire versus 16,6 mois pour le mitoxantrone.(141)

7.3.2.2. Cabazitaxel

Le cabazitaxel est indiqué dans les formes métastatiques résistantes à la castration après échec du docétaxel. Il conserve une efficacité thérapeutique malgré une résistance aux antiandrogènes de seconde génération (Enzalutamide, Abiratérone).(142,143)

Deux études permettent de justifier de son utilisation en seconde intention après échec du docétaxel :

- L'essai TROPIC, a démontré une amélioration de la survie globale médiane de 15,1 mois pour le bras cabazitaxel, versus 12,7 mois pour le bras mitoxantrone.(143)
- L'essai CARD permet à son tour de justifier de l'utilisation de cabazitaxel dans le cancer métastatique résistant à la castration après échec du docétaxel, mais aussi après utilisation de l'enzalutamide. La survie globale médiane est de 13,6 mois pour le cabazitaxel, versus 11,0 mois pour le bras enzalutamide/docétaxel.(142)

En conclusion, le docétaxel est aujourd'hui le traitement standard en première ligne dans le cancer métastatique hormonosensible à haut volume. Le cabazitaxel trouve aussi sa place, après échec du docétaxel ou des hormonothérapies de seconde génération.

La chimiothérapie peut parfois être préférée dans de rares cas, si les patients ont une progression rapide ou de forts symptômes.(142)

7.4. Thérapies ciblées innovantes

Il existe des altérations génétiques qui peuvent être mises en cause dans le développement de certaines formes de la maladie, en particulier la forme métastatique résistante à la castration.

Trois grandes cibles font l'objet d'un ciblage par de nouvelles thérapies, et s'intègrent de plus en plus dans les lignes de traitements :

- Les gènes de réparation de l'ADN (thérapeutiques PARP-dépendantes) ;
- Les antigènes membranaires spécifiques comme le PSMA ;
- Les voies de signalisation intracellulaires de type PI3K ou Akt.

Ces thérapies ciblées vont s'adresser à des sous-groupes de patients spécifiques, et vont nécessiter un profil génomique adapté. Ces profils sont déterminés grâce à la consultation oncogénétique.

7.4.1. Inhibiteurs de PARP

Les PARP, ou poly(ADP-ribose) polymérase, sont des enzymes impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison de type *base excision repair* ou Réparation par excision de base (BER).

Chez les patients porteurs d'altérations de la recombinaison homologue (= HRR, pour *homologous recombination repair*), l'inhibition des PARP provoque une forte accumulation de cassures double-brin sur l'ADN et entraîne l'apoptose des cellules tumorales.(144)

Cette thérapie ciblée nécessite donc qu'un test génétique soit réalisé pour rechercher ces mutations HRR (BRCA1/2, ATM, PALB2, ou CHEK2o).(144)

Il y a aujourd'hui une seule molécule disponible sur le marché Français depuis 2022 qui est indiquée dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, c'est l'olaparib (LYNPARZA®).(145)

Cette molécule a vu son efficacité prouvée lors de l'essai PROfound. Les patients mCRPC avec une mutation type HRR, voyaient leur survie sans progression médiane

être améliorée avec l'olaparib, en comparaison à l'enzalutamide ou l'abiratérone (7,4 vs 3,6 mois).

Une amélioration de la survie global médiane était aussi observée (18,5 vs 15,1 mois).(144)

Une autre molécule, le rucaparib (RUBRACA®) est actuellement à l'étude. Cette molécule a obtenu une AMM par la FDA pour le marché américain, en se basant sur les données de l'étude TRITONII et TRITONIII. Ces données sont jugées pour le moment insuffisantes par les autorités européennes et françaises pour obtenir un remboursement dans cette indication de mCRPC.(146)

7.4.2. Thérapies ciblant le PSMA

Le *Prostate-Specific Membrane Antigen*, ou PSMA, est une glycoprotéine transmembranaire surexprimée sur les cellules du cancer de la prostate, particulièrement dans les formes métastatiques ou résistantes à la castration. Cette surexpression en fait une cible thérapeutique majeure, exploitée dans les thérapies radioligandes (RLT) associant un ligand PSM à un isotope radioactif.

Le radioligand [177Lu] Lutécium-PSMA-617 (Pluvicto®), combinant un vecteur PSMA et un émetteur β Lutétium-177(147), a démontré son efficacité dans l'essai de phase III VISION. Chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) après hormonothérapie et chimiothérapie, le traitement a significativement amélioré la survie globale (15,3 vs 11,3 mois) et la survie sans progression radiologique (8,7 vs 3,4 mois).(148) Ces résultats ont été confirmés par l'essai TheraP qui rapportait une réponse PSA $\geq 50\%$ chez 46% des patients, contre 7% chez les patients sous cabazitaxel.

Les recommandations placent la thérapie PSMA comme une option validée de troisième ligne chez les patients mCRPC PSMA-positifs. Des essais en cours évaluent son intérêt à des stades plus précoce.(5,11)

7.4.3. Inhibiteurs de l'Akt

La voie PI3K/AKT/mTOR, activée dans près de 50% des cancers de la prostate avancée, joue un rôle central dans la résistance à la castration. La perte du gène

suppresseur PTEN, fréquente dans les formes métastatiques, entraîne une activation constitutive d'AKT favorisant la progression tumorale.(5)

L'inhibiteur Ipatasertib a été évalué dans l'essai IPATential150, en association avec l'abiratérone et la prednisone. Chez les patients porteurs d'une perte de PTEN, cette combinaison a significativement amélioré la survie sans progression radiologique (18,5 vs 16,5 mois), confirmant l'intérêt du blocage sélectif d'AKT.(149)

D'autres molécules sont en évaluation, avec des résultats primaires encourageants. Ces traitements s'inscrivent dans une stratégie de médecine moléculaire fondée sur le profil génétique tumoral, permettant de cibler des sous-groupes à haut risque évolutif. Ainsi, les inhibiteurs d'AKT, en association avec des hormonothérapies de seconde génération ou des inhibiteurs de PARP, représentent une voie d'avenir pour le contrôle des formes avancées du cancer de la prostate.(11)

7.5. Immunothérapie

L'immunothérapie vise à mobiliser le système immunitaire contre les cellules tumorales. Dans le cancer de la prostate, les résultats sont pour le moment décevants. Cela est en partie expliquée par un concept nommé *cold tumor*, ou tumeur froide. Le microenvironnement du cancer de la prostate est considéré comme immunosuppressif, avec une présence en lymphocytes T faible. Cela réduit considérablement l'impact d'une immunothérapie dans sa prise en charge.(150)

Trois molécules sont actuellement évaluées :

- Ipilimumab (Anti-CTLA-4) : aucun bénéfice montré dans l'étude CA184-043(151) ;
- Pembrolizumab (Anti PD-1) : bénéfice limité à certaines formes ;
- Vaccin thérapeutique Sipuleucel-T, qui est uniquement disponible aux États-Unis.(150)

De manière générale, c'est une classe thérapeutique encore en évaluation. Son utilisation seule a démontré peu d'intérêts pour le patient, mais des études sur des associations thérapeutiques sont en cours.

7.6. Traitements des métastases osseuses

Le premier site de métastase du cancer de la prostate résistant étant la matrice osseuse, la prévention de ces complications osseuses (compression médullaire, fractures pathologiques) rentre dans l'arsenal thérapeutique, et non pas comme une gestion d'effets indésirables.(5)

Le Dénosumab (XGEVA®)(152) et l'Acide zolédonrique (ZOMETA®) (153) vont être prescrits pour prévenir des complications osseuses. Ils vont servir à ralentir la survenue du premier évènement squelettique, soit par inhibition de la résorption osseuse (Dénosumab) soit par inhibition de l'activité ostéoclastique (Acide zolédonrique). Ces molécules ne modifient pas la survie, mais améliorent la qualité de vie. Une supplémentation en vitamine D est attendue pour soutenir la matrice osseuse. Une autre molécule, le Radium-223(XOFIGO®), est un analogue chimique α du calcium, qui mime son activité et cibler les sites osseux à forte activité ostéoblastique, synonyme d'une activité cancéreuse. Contrairement aux traitements dits de qualité de vie précédents, le radium-223 améliore aussi la survie globale médiane de 14 mois versus 11,2 pour le placebo (Étude pivot ALSHYMPCA).(154)

C'est donc la première thérapeutique radiopharmaceutique ciblée unique en France pour les cancers métastatiques osseux résistants à la castration. La seule vigilance à avoir pour ce traitement c'est de vérifier l'absence de métastases viscérales.(155)

7.7. Conclusion

L'arsenal thérapeutique du cancer de la prostate s'est considérablement enrichi au cours des deux dernières décennies, passant d'une approche centrée sur la privation androgénique et la chirurgie radicale à une stratégie intégrée, séquencée et personnalisée.

Le progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires, notamment ceux impliquant la voie des androgènes, ont permis l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques qui ont profondément transformé la prise en charge, en améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

En parallèle, l'émergence de ces nouvelles thérapies en faveur de la survie globale du patient s'accompagne d'une complexification des protocoles et d'une

augmentation des effets indésirables, qu'ils soient liés à des traitements locaux ou systémiques.

Les effets secondaires (bouffées de chaleur, fatigue, ostéoporose, troubles métaboliques, dysfonctions urinaires et sexuelles ou encore atteintes cardiovasculaires) impactent fortement la qualité de vie du patient et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire coordonnée.

C'est dans ce contexte que le rôle du pharmacien prend toute sa dimension. Professionnel de proximité, il devient un acteur clé de la surveillance, l'éducation thérapeutique et de l'accompagnement des patients traités pour un cancer de la prostate.

L'analyse des effets indésirables et leur gestion à l'officine constitueront donc la suite logique de cette étude, en explorant comment le pharmacien et son équipe peuvent contribuer à sécuriser et à optimiser la prise en charge de ces patients au long cours.

Rôle du pharmacien d'officine

La troisième et dernière partie de ce travail se tournera vers le patient, sa gestion de la maladie et le rôle du pharmacien d'officine dans cette prise en charge globale. Après avoir répertorié tous les effets indésirables liés au cancer de la prostate et sa prise en charge, nous verrons comment le pharmacien et son équipe peuvent répondre à certaines problématiques autour de cette maladie.

Puis, nous ferons un dernier travail de réflexion et de production pour un outil, à destination des équipes officinales. Nous espérons que cet outil sera un moyen de sensibiliser les équipes à cette maladie très présente au quotidien, mais aussi à ces effets plus globaux et donner l'opportunité aux patients de se tourner vers des professionnels de santé accessibles, au contact immédiat.

8. Effets indésirables des traitements

8.1. Définition et classification

Les effets indésirables d'un médicament sont définies comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament utilisé ».(156) Ces effets des traitements occupent une place centrale dans la prise en charge oncologique, car ils peuvent influencer l'efficacité d'un traitement mais surtout impacter la qualité de vie du patient et son acceptabilité.

En Europe, les effets indésirables sont classés par fréquence :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)
- Très rare ($< 1/100\ 000$)
- Fréquence indéterminée

A cette notion de fréquence peut être ajoutée la notion de gravité. Un effet indésirable fréquent ne signifie pas forcément un effet grave pouvant entraîner la mort du patient ou le mettre en danger.

La mise en évidence de ces deux notions en lien avec les effets indésirables est essentielle pour le pharmacien d'officine. Au comptoir, un effet très fréquent comme

les bouffées de chaleur ne se gérera pas de la même manière qu'un syndrome coronarien, bien que ces deux effets soient imputables au même traitement (hormonothérapie).

Au-delà de les énumérer simplement, nous allons travailler à rassembler tous les effets indésirables liés directement ou indirectement à la prise en charge multimodal de ce cancer, et expliquer comment ses effets indésirables peuvent être suivis dans un parcours de soins adapté à chaque stade clinique de la maladie.

Cette synthèse des effets indésirables imputables à l'arsenal thérapeutique sera une première manière de comprendre comment le pharmacien d'officine et son équipe pourront accompagner le patient dans cette maladie complexe. Cela posera aussi les limites de leur rôle.

8.2. Présentation des catégories d'effets indésirables

Les traitements du cancer de la prostate exposent les patients à une grande diversité d'effets indésirables. Ces effets, souvent plurifactoriels, touchent de nombreuses sphères. Ils conditionnent non seulement la qualité de vie du patient mais aussi son observance.

Pour en faciliter la lecture et la compréhension, cette partie sur les effets indésirables selon sept grandes catégories illustrées par des tableaux synthétiques centrés sur les manifestations les plus fréquentes et pertinentes en officine. Ces tableaux privilégient une approche clinique et pédagogique, mettant en lien les classes thérapeutiques, les mécanismes d'actions thérapeutiques, les mécanismes pharmacologiques et les impacts cliniques majeurs.

Les tableaux complets et détaillés, issus des recommandations de l'EAU, l'AFU et des RCP officiels, sont quant à eux regroupés en annexe. Ils offrent une vision exhaustive, utile à la formation et à la consultation scientifique.

Nous avons regroupé les effets indésirables en sept catégories :

- Effets urinaires et génitaux ;
- Effets digestifs ;
- Effets sexuels ;
- Effets cardiovasculaires ;
- Effets généraux et métaboliques ;
- Effets psychologiques et neurologiques ;
- Effets hématologiques et immunitaires.

8.2.1. Effets urinaires et génitaux

Les effets urinaires et génitaux constituent les complications les plus fréquentes et les plus impactantes du cancer de la prostate, quel que soit le stade de la maladie. Ils découlent directement du mécanisme d'action pharmacologique ou des effets tissulaires des traitements curatifs et systémiques. Ces effets concernent principalement la fonction vésico-sphinctérienne, la santé uro-génitale et la fonction érectile.

L'implication du pharmacien d'officine dans leur détection et leur suivi repose sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques associés à chaque classe thérapeutique.

Classe thérapeutique	Effets observés	Mécanisme pharmacologique / physiopathologique	Fréquence sévérité	Impact clinique
Prostatectomie radicale	Incontinence d'effort, troubles mictionnels, dysfonction érectile	Section du sphincter urétral, atteinte neurovasculaire	Fréquent à très fréquent	Gêne fonctionnelle, altération de la qualité de vie
Radiothérapie externe et curiethérapie	Pollakiurie, brûlures mictionnelles, cystite radique, hématurie	Inflammation urothéliale et fibrose tissulaire	Fréquent	Cystite chronique, inconfort pelvien
Hormonothérapie de 1 ^{ère} génération	Diminution de libido, atrophie musculaire pelvienne	Hypoandrogénie et hypoperfusion des tissus érectiles	Très fréquent	Baisse du désir, troubles sexuels
Hormonothérapie de seconde génération	Dysfonction érectile, anéjaculation, sécheresse	Blocage complet du récepteur androgénique	Fréquent	Retentissement psychosexuel
Thérapies focales (HIFU, cryo)	Irritation périnéale, brûlures urinaires transitoires	Effet thermique local sur l'urètre et la capsule prostatique	Modéré	Réversible

Tableau 13 : Effets indésirables urinaires et génitaux en fonction du traitement(11,97)

Les effets urinaires (pollakiurie, brûlures, rétention, incontinence) découlent en premier lieu de modifications anatomiques et tissulaires liées aux traitements locaux.

La prostatectomie radicale provoque mécaniquement une fragilisation du sphincter urétral et des fibres musculaires du plancher pelvien, à l'origine d'incontinences post-opératoires transitoires ou persistantes.

La radiothérapie externe agit quant à elle par lésion endothéliale et fibroses des tissus vésicaux et urétraux, créant une cystite radique caractérisée par des brûlures mictionnelles, une pollakiurie et parfois une hématurie retardée.

Les effets génitaux, notamment les troubles de l'érection et la baisse de libido, sont liées à la privation androgénique induite par les hormonothérapies (ADT, HTNG), qui réduit la testostérone circulante et altèrent la trophicité musculaire et vasculaire des organes génitaux.

Les hormonothérapies de seconde génération bloquent la voie de signalisation du récepteur androgénique, réduisant la stimulation sexuelle périphérique et centrale.

Perspective officinale

Ces manifestations uro-génitales représentent un motif fréquent de consultation officinale. Le pharmacien doit distinguer un effet attendu d'une complication pathologique. Par exemple, l'apparition de brûlures mictionnelles, d'hématuries ou de rétention urinaires doit alerter le pharmacien et conduire à une réévaluation médicale urgente.

Le pharmacien assure le suivi post-thérapeutique des symptômes urinaires. Il questionne le patient sur l'évolution des symptômes attendus (l'incontinence post-opération peut durer plusieurs mois).(11)

8.2.2. Effets digestifs

Les effets digestifs sont communs aux traitements systémiques du cancer de la prostate. Ils découlent soit d'une atteinte directe des muqueuses digestives, soit de désordres métaboliques induits par l'hormonothérapie ou les corticoïdes.

Classe thérapeutique	Effets observés	Mécanisme pharmacologique / physiopathologique	Fréquence / sévérité	Impact clinique
Chimiothérapie	Nausées, vomissements, diarrhées, mucites	Toxicité sur les cellules à renouvellement rapide	Fréquent à très fréquent	Déshydratation, dénutrition
Radiothérapie pelvienne	Rectite radique, douleurs abdominales, ténesme	Atteinte des muqueuses rectales et coliques	Fréquent	Gêne chronique
Abiratérone + prednisone	Troubles digestifs, hypokaliémie, rétention hydrosodée	Inhibition de la CYP17A1, déséquilibre corticoïde	Fréquent	Surveillance électrolytique nécessaire
Hormonothérapie de seconde génération	Nausées légères, perte d'appétit	Effets centraux sur l'appétit et la motilité	Modéré	Fatigue accrue
Hormonothérapies prolongées	Constipation, inconfort abdominal	Diminution du tonus intestinal liée à l'hypoandrogénie	Peu fréquent	Gêne modérée

Tableau 14 : Effets indésirables digestifs en fonction du traitement(5,97,98,157)

Les chimiothérapies (docétaxel, cabazitaxel) altèrent la division rapide des cellules muqueuses, provoquant nausées, vomissements, mucites et diarrhées. La radiothérapie pelvienne agit sur les muqueuses rectales et coliques, entraînant des rectites radiques et des douleurs abdominales persistantes. (11)

L'abiratérone, par inhibition de la CYP17A1, modifie la stéroïdogenèse et provoque nausées et hypokaliémie. Enfin, la privation androgénique prolongée ralentit le transit intestinal et favorise la constipation chronique.

Perspective officinale

Le pharmacien veille à prévenir la déshydratation, adapter la diététique, contrôler le potassium et la tolérance corticoïde. Une vigilance particulière s'impose pour les patients fragiles ou polymédiqués.

8.2.3. Effets sexuels

Les troubles sexuels (baisse de libido, dysfonction érectile, anéjaculation) constituent une conséquence majeure de la prise en charge du cancer de la prostate et affectent significativement la qualité de vie.

Classe thérapeutique	Effets observés	Mécanisme pharmacologique / physiopathologique	Fréquence / sévérité	Impact clinique
Prostatectomie radicale	Dysfonction érectile, anéjaculation	Section des nerfs caverneux et prostatiques	Fréquent	Atteinte durable de la fonction sexuelle
Radiothérapie externe	Fibrose érectile, sécheresse muqueuse	Lésions vasculo-nerveuses progressives	Fréquent à retardé	Troubles persistants
LHRH agonistes / antagonistes	Diminution de libido, infertilité	Suppression androgénique	Très fréquent	Partiellement réversible
Hormonothérapie de seconde génération	Baisse du désir, fatigue sexuelle	Blocage complet du récepteur AR	Fréquent	Impact psychologique

Tableau 15 : Effets indésirables sexuels en fonction du traitement(158,159)

La prostatectomie radicale entraîne une section partielle des bandelettes neuro-vasculaires responsables de l'érection. La radiothérapie provoque une fibrose progressive des tissus pénien et prostatique. L'hormonothérapie et les AANG suppriment la stimulation androgénique, perturbant les mécanismes neurovasculaires de l'érection et réduisant la production de NO (monoxyde d'azote).

Perspective officinale

Le pharmacien a un rôle d'écoute et d'accompagnement, notamment en expliquant la réversibilité partielle de certains effets et les options existantes (inhibiteurs de la PDE5, dispositifs médicaux, soutien psychosexuel).

8.2.4. Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires sont particulièrement observés sous hormonothérapie prolongée ou traitement par abiratérone, liés à la dérégulation métabolique induite par la suppression androgénique.

Classe thérapeutique	Effets observés	Mécanisme pharmacologique / physiopathologique	Fréquence / sévérité	Impact clinique
Hormonothérapie (LHRH)	Hypertension, dyslipidémie, prise de poids	Hypoandrogénie → insulinorésistance et remodelage lipidique	Fréquent	Risque cardiovasculaire accru
Abiratérone + prednisone	Rétention hydrosodée, HTA, œdèmes	Excès minéralocorticoïde	Fréquent	Surveillance tensionnelle
Hormonothérapie de seconde génération	Hypertension artérielle	Interaction sur le système rénine-angiotensine	Fréquent	Risque de complications
Chimiothérapie	Allongement QT, cardiotoxicité	Toxicité myocardique	Rare à modéré	Surveillance ECG

Tableau 16 : Effets indésirables cardiovasculaires en fonction du traitement(97,109,115,135)

Les agonistes/antagonistes de la LHRH favorisent l'insulinorésistance et la dyslipidémie(5). L'abiratérone augmente la rétention hydrosodée et la pression artérielle via l'excès de minéralocorticoïdes(127). Les HTNG (enzalutamide, apalutamide) peuvent accentuer l'hypertension artérielle.(160)

Perspective officinale

Le pharmacien a pour mission de renforcer la surveillance cardiovasculaire : contrôle tensionnel, poids, conseils hygiéno-diététiques et orientation en cas d'œdèmes ou dyspnée.

8.2.5. Effets généraux et métaboliques

Les effets généraux et métaboliques résultent de l'impact endocrinien global de la suppression androgénique. Ils regroupent des manifestations telles que la fatigue, la perte musculaire, la prise de poids et la diminution de la densité osseuse.

Classe thérapeutique	Effets observés	Mécanisme pharmacologique / physiopathologique	Fréquence / sévérité	Impact clinique
Hormonothérapie prolongée	Ostéoporose, sarcopénie, fatigue	Déficit androgénique, diminution DHT	Très fréquent	Risque de fractures
Hormonothérapie de seconde génération	Prise de poids, hyperglycémie	Blocage AR → résistance à l'insuline	Fréquent	Surveillance métabolique
Corticothérapie associée	Œdèmes, troubles glycémiques	Excès corticoïde exogène	Fréquent	Surveillance diabétique
Chimiothérapie	Alopécie, asthénie, fièvre	Toxicité systémique non spécifique	Fréquent	Altération qualité de vie

Tableau 17 : Effets indésirables généraux et métaboliques en fonction du traitement

L'hormonothérapie prolongée induit un déficit androgénique profond responsable d'ostéoporose et de sarcopénie. Les HTNG accentuent la résistance à l'insuline, entraînant hyperglycémie et prise de poids. La corticothérapie associée à l'abiratérone provoque des troubles glycémiques et des œdèmes. Enfin, la chimiothérapie induit fatigue, alopécie et asthénie générale.(11,98,102,131)

Perspective officinale

Le pharmacien contribue à la prévention de ces effets par un accompagnement nutritionnel, la promotion de l'activité physique et la prévention de l'ostéoporose (vitamine D, calcium).

8.2.6. Effets psychologiques et neurologiques

Ces effets, souvent sous-estimés, découlent à la fois de la privation hormonale et de l'action centrale de certains traitements. Ils impactent fortement la qualité de vie et l'observance.

Classe thérapeutique	Effets observés	Mécanisme pharmacologique / physiopathologique	Fréquence / sévérité	Impact clinique
Hormonothérapies prolongées	Dépression, irritabilité, troubles du sommeil	Chute androgénique → baisse dopamine/sérotonine	Fréquent	Altération morale
Hormonothérapie de seconde génération	Fatigue, céphalées, troubles de concentration	Passage partiel BHE, inhibition centrale	Fréquent	Fatigue persistante
Corticothérapie	Agitation, insomnie	Excès glucocorticoïde central	Modéré	Troubles du sommeil
Chimiothérapie	Neuropathies périphériques	Toxicité axonale cumulative	Fréquent	Douleurs neuropathiques

Tableau 18 : Effets indésirables psychologiques et neurologiques en fonction du traitement(5,102,158)

L'hormonothérapie prolongée modifie la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique, entraînant irritabilité, dépression et troubles du sommeil. Les AANG peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique, causant fatigue et ralentissement cognitif. La corticothérapie majore agitation et insomnie. Enfin, les chimiothérapies à base de taxanes induisent des neuropathies périphériques responsables de douleurs ou de paresthésies.

Perspective officinale

Le pharmacien identifie les signes précoce de détresse psychologique et participe à l'orientation vers les professionnels adaptés.

8.2.7. Effets hématologiques et immunitaires

Les effets hématologiques et immunitaires résultent de la toxicité médullaire des chimiothérapies et de la stimulation excessive du système immunitaire sous certaines thérapies ciblées.

Classe thérapeutique	Effets observés	Mécanisme pharmacologique / physiopathologique	Fréquence / sévérité	Impact clinique
Chimiothérapie	Neutropénie, anémie, thrombopénie	Inhibition médullaire	Fréquent à très fréquent	Risque infectieux majeur
Radiothérapie pelvienne	Cytopénies modérées	Irradiation médullaire locale	Modéré	Fatigue, baisse des défenses
Hormonothérapie de seconde génération	Lymphopénie légère	Effet sur l'hématopoïèse	Rare	Surveillance hématologique
Immunothérapies / PSMA	Réactions inflammatoires, auto-immunes	Activation excessive du système immunitaire	Variable	Surveillance clinique rapprochée

Tableau 19 : Effets indésirables hématologiques et immunitaires en fonction du traitement

Les taxanes (docétaxel, cabazitaxel) entraînent une neutropénie, une anémie et une thrombopénie. La radiothérapie pelvienne provoque des cytopénies modérées. Les AANG induisent parfois une lymphopénie, tandis que les radioligands PSMA peuvent causer des réactions auto-immunes.(45,134)

Perspective officinale

Le pharmacien doit alerter en cas de fièvre, fatigue inhabituelle ou saignement et veiller à la prévention du risque infectieux.

8.3. Impact sur la qualité de vie

Les effets indésirables ne sont pas de simples complications médicales : ils modifient profondément la qualité de vie du patient dans sa maladie. Cette qualité de vie est un sujet d'autant plus central que pour une grande partie des patients

atteints de cancer de la prostate, le parcours de soins peut durer de très nombreuses années. Ces toxicités deviennent chroniques pour le patient, et façonnent son quotidien dans la maladie.

L'incontinence ou la dysfonction érectile peuvent affecter la vie intime, l'image de soi et l'autonomie. La prise de poids et le syndrome métabolique ajoutent une charge mentale supplémentaire dans le quotidien. Nous pouvons aussi citer toute la sphère psychologique comme la fatigue chronique, l'anxiété et la dépression qui vont fragiliser l'observance jusqu'à amener à l'abandon thérapeutique. Plusieurs études montrent d'ailleurs que les effets indésirables et la perception que le patient peut en avoir, impactent directement l'adhésion au traitement, jusqu'à en sortir. C'est souvent le cas des hormonothérapies de première et deuxième génération.(5,11)

9. Rôle du pharmacien d'officine dans la gestion des effets indésirables

Après avoir synthétiser les informations disponibles sur la littérature scientifique, notre travail va maintenant se tourner sur le rôle du pharmacien et de son équipe dans la prise en charge à l'officine. Sa prise en charge ne se limite pas seulement à l'environnement hospitalier spécialiste. Une majeure partie du suivi repose sur une médecine de proximité, dont le pharmacien d'officine joue le rôle de premier maillon car en contact direct.

Dans ce cadre, le rôle du pharmacien d'officine et de son équipe peut être structuré autour de quatre missions principales :

1. Déetecter et sensibiliser le patient à sa maladie, en identifiant rapidement les effets indésirables et en alertant le patient sur des changements cliniques importants.
2. Informer et éduquer, en fournissant une information médicale claire et adaptée aux traitements délivrés.
3. Accompagner au quotidien en proposant des conseils pratiques pour soutenir l'observance du patient tout en participant aux soins de support.

4. Coordonner et orienter le patient dans son parcours de soins, pour faciliter la communication entre chaque professionnel de santé et guider le patient dans les structures adaptés.

9.1. Détection, sensibilisation et vigilance clinique

La détection précoce des effets indésirables du cancer de la prostate est une mission essentielle de l'équipe officinale dans sa prise en charge. Sa position d'acteur de proximité permet un suivi attentif et continu, souvent plus fréquemment qu'avec les autres professionnels de santé.

Cette vigilance clinique constitue un premier levier dans la sécurité du patient : elle va permettre de reconnaître rapidement des signaux associables à des effets indésirables et par la suite orienter vers une prise en charge adaptée.

Cette vigilance permet également aux patients de faire la différence entre un effet indésirable attendu (incontinence d'effort à la suite d'une chirurgie) et un effet indésirable associable à une évolution clinique (douleurs osseuses).

9.1.1. Sensibilisation à la maladie et aux effets indésirables

Contrairement à d'autres cancers (sein, colon, col de l'utérus), le cancer de la prostate ne fait pas l'objet d'un dépistage systématique organisé en France. Les autorités sanitaires comme l'HAS privilégient plutôt un dépistage individuel. Ce dépistage individuel va se baser sur les facteurs de risque individuel comme les mutations génétiques ou l'origine ethno-géographique du patient pour baser sa décision. (11)

Le pharmacien peut alors rappeler à tous les patients, ainsi ceux plus à risque, de l'importance d'avoir un suivi urologique régulier. Il est également possible d'informer le patient de l'existence d'examen simple comme le dosage du PSA, pour en discuter avec son médecin traitant ou son spécialiste. L'information n'incite pas le patient à rentrer dans une démarche diagnostique. Il peut également utiliser des supports d'informations validés comme les affiches du Cespharm ou l'INCa pour relayer des messages clairs et nuancés. (Annexe 3)

A ce jour, aucun projet officiel de dépistage systématique est en cours en France. Les principales raisons évoquées sont un risque de sur-traitement ou sur-diagnostique.

9.1.2. Un rôle de première ligne dans la surveillance des patients

L'un des atouts majeurs de l'équipe officinale est sa capacité à recueillir des éléments cliniques précocement, soit par le biais d'une délivrance ou d'un simple conseil.

Sans forcément tous les énumérer, il sera pertinent de relever différents types de signes :

- Symptômes urinaires : incontinence, nycturie, brûlures mictionnelles
- Symptômes digestifs : diarrhées post-radiothérapie
- Douleurs osseuses : progression métastatique
- Troubles psychologiques : Sommeil, dépression, anxiété.

Ces signes seront détectables au comptoir. Ils pourront se manifester simplement par une demande répétée de protections urinaires, ou encore un changement de comportement. Il sera également possible de suivre l'observance du patient, et de traduire un effet indésirable mal vécu.

Les recommandations européennes (5) relèvent que les effets indésirables sont souvent sous-déclarés, particulièrement quand ils concernent la sphère intime ou qu'ils sont perçus comme normaux. L'exemple de l'hypertrophie bénigne de la prostate est révélateur. Chaque homme sera amené à développer des symptômes urinaires au cours de sa vie. Il sera utile de rester vigilant sur ces symptômes pour s'assurer qu'ils ne proviennent pas d'un développement malin.

9.1.3. Outils et méthodes de détection

Cette détection à l'officine est simple à mettre en place car elle repose sur des actions d'ores et déjà quotidiennes.

L'écoute active et le dialogue lors de chaque dispensation peut permettre de découvrir de nouveaux évènements cliniques chez le patient. Ces informations recueillies sont notées dans le dossier patient pour favoriser la continuité du suivi et la communication avec le médecin traitant. Cette vigilance apparaît également sur des achats répétés de produits associés à des effets indésirables (protections, antalgiques, etc.)

Il est aussi possible de développer des entretiens pharmaceutiques oncologiques au sein de l'officine pour structurer le suivi. Cet entretien peut prendre une importance majeure à partir de plusieurs années de traitements. Le patient peut

être amené à réduire sa vigilance face à de nouveaux symptômes, dû à plusieurs années d'inconforts liés aux effets indésirables déjà présents(161).

Pour donner suite à la Loi Hôpital Patient Santé Territoire (loi HPST) du 21 juillet 2009, la Convention Nationale Pharmaceutique élargit les entretiens pharmaceutiques aux patients sous traitements anticancéreux par voie orale. Ces entretiens se déroulent en trois temps. Un entretien initial a pour objectif de regrouper des informations générales sur le patient et son ressenti par rapport à son traitement. Un second entretien est centré sur les habitudes de vie quotidienne et la gestion des effets indésirables. Enfin, un dernier entretien permet d'évaluer l'observance au traitement. Les années suivantes, le pharmacien proposera des entretiens de suivi sur la gestion des effets indésirables et l'observance, pour s'assurer de la bonne continuité de la thérapie.(162)

9.1.4. Orientation d'urgence

Enfin, il sera obligatoire pour le pharmacien d'officine dans cette détection de déterminer les signes nécessitant un avis médical rapide :

- Fièvre supérieure à 38°C sous chimiothérapie ;
- Hématurie persistante ou rétention urinaire ;
- Douleur osseuse aiguë et/localisé qui peut être liée à une progression métastatique ou une fracture d'ostéoporose ;
- Douleur thoracique ou dyspnée sous hormonothérapie ;
- Dépression.

Ces quelques cas relèvent d'une prise en charge immédiate pour le patient, car peuvent mettre en danger sa vie.

La détection et la sensibilisation constituent une première étape du rôle officinal dans la gestion des effets indésirables. En l'absence de dépistage organisé, le pharmacien devient un relais essentiel entre le patient et l'équipe médical. Il permet de prévenir les complications, améliorer la tolérance thérapeutique et renforcer la sécurité du parcours de soins. Les récentes recommandations ont appuyé la nécessité d'avoir un suivi ambulatoire renforcé pour les traitements oraux et thérapies ciblées. Elles évoquent explicitement le rôle du pharmacien de ville comme acteur de vigilance, sécurisation et orientation.(5,11)

9.2. Éducation thérapeutique et information

L'éducation thérapeutique et l'information constituent une dimension centrale dans le rôle du pharmacien de ville. Dans le cancer de la prostate, elles visent à renforcer la compréhension des traitements, à favoriser l'adhésion thérapeutique et à prévenir les risques de rupture de suivi. Le pharmacien est un relais éducatif indispensable pour les patients, en particulier pour les thérapies chroniques administrés en ambulatoire comme les hormonothérapies.

9.2.1. Compréhension du traitement et adhésion

De nombreux patients ne saisissent pas toujours l'objectif exact de leur traitement nouvellement prescrit. Dans le cadre d'une prise en charge multimodale comme celle du cancer de la prostate, il peut être difficile d'appréhender toutes les spécificités des traitements administrés ou prescrits. Le pharmacien et son équipe peuvent accompagner le patient dans la compréhension de son traitement : intention curative ou palliative, durée prévue, schéma d'administration, objectif. Il rappelle à son patient que l'absence de symptômes ne signifie pas une guérison complète et que le rôle du traitement peut parfois être plus complexe.

Dans le cas d'un patient qui va se voir prescrire un traitement induisant une castration chimique (ADT, HTNG), il est essentiel d'informer le patient sur les effets à attendre de cette castration. Le PSA, indicateur d'efficacité du traitement, va chuter lors de la castration chimique. Cependant, la chute du PSA ne signifie pas une guérison complète. De surcroît, la chute du PSA implique une chute de la testostérone et donc des effets indésirables supplémentaires (bouffées de chaleur, diarrhées, douleurs osseuses). Reformuler les objectifs clairs avec le patient est essentiel pour une bonne adhésion :

- Type de traitement (hormonothérapie, radiothérapie, chimio) ;
- Objectif (contrôle tumoral, survie, prévention des métastases) ;
- Modalités d'administration (orale, injectable, à domicile ou à l'hôpital) ;
- Importance de la continuité.

9.2.2. Préparation aux effets indésirables

Prévenir des effets attendus d'un traitement permet au patient de pouvoir relativiser et de se les approprier plus facilement. Il faut cependant savoir amener l'information de manière claire, tout est rassurant le patient.

Dans le cas d'un cancer de la prostate, plusieurs modalités de traitements seront possibles (chirurgie, radiothérapie, traitements hormonaux, ...). Pour chaque traitement, il sera de rigueur de différencier les effets indésirables attendus, les effets indésirables passagers et les effets indésirables non souhaités qui nécessiteront un avis médical d'urgence.

Prenons l'exemple du relugolix, une hormonothérapie de 1^{ère} génération sous forme orale. Ces effets sont évidemment communs à toute la classe des hormonothérapies de première génération.

A l'instauration du traitement, des effets indésirables permanents et transitoires seront attendus :

- Les effets passagers sont les effets digestifs et gastriques comme la diarrhée ou les vomissements. Ces effets sont transitoires, de grade 1 ou 2, et peuvent très bien être accompagnés de conseils associés. Étant donné qu'ils sont transitoires à l'instauration, il est attendu que le patient après quelques jours ou semaines d'instauration n'est plus à s'en plaindre.
- Les effets permanents sont eux liés non pas à l'instauration mais à l'action du traitement. Le patient pourra souffrir de bouffée de chaleur, de fatigue ou encore de douleurs musculosquelettiques. La préparation à ces effets est plus importante car le patient sera très probablement impacté dans sa qualité de vie.(97,102)

Dans ces deux cas précis, la situation doit être expliquée au patient par son médecin et possiblement son pharmacien. Plus un patient est conscient de sa maladie, plus facile il est pour lui d'accepter les impacts sur son quotidien.

9.2.3. Prévenir la mauvaise observance

Cette préparation aux effets indésirables est une étape cruciale, qui fait écho à une autre mission du pharmacien, qui est de s'assurer de la bonne observance du patient, à la fois sur les traitements oraux mais également traitements injectables.

Une étude de cohorte rétrospective a permis d'évaluer les schémas thérapeutiques des patients sous hormonothérapie de première génération, ou ADT. Elle a aussi permis d'analyser et comparer la persistance et l'observance des patients atteints d'un cancer de la prostate chez qui le médecin initiait les trois sous-classes d'ADT (agoniste injectable, antagoniste injectable et antagoniste orale). Cette étude de cohorte a démontré que l'observance des patients sous ADT, quel que soit la forme qui soit reste un défi. (163)

Le pharmacien peut jouer un rôle complémentaire aux équipes hospitalières pour répondre à ce défi. Il doit rappeler les informations essentielles à une bonne délivrance : posologie, fréquence de prise, conduire à tenir en cas d'oubli. Il a également la capacité d'identifier les éventuels freins à la bonne observance : anxiété, mauvais encadrement, effets indésirables mal tolérés, surcharge mentale). Le pharmacien et son équipe peuvent aussi développer d'autres outils pratiques, autre que la délivrance. Par exemple, la mise en place de pilulier est facilement actionnable dans le cadre de traitements oraux. Elle peut soit directement être effectuée à la pharmacie par l'équipe officinale, soit par une infirmière libérale.

9.2.4. Créer un espace de parole

Enfin, l'éducation du patient et sa bonne information passe par la capacité du patient à se sentir en confiance avec son pharmacien. Le pharmacien a certes les compétences de transmettre des données scientifiques, médicales, pratiques et des conseils, mais le patient doit pouvoir s'exprimer à son aise dans sa relation de soin. Cette confiance permettra de créer un espace d'échange pour le patient, afin qu'il puisse exprimer des effets indésirables jugées encore tabous par une majorité de patients

En combinant un discours clair et nuancé, quelques outils pédagogiques et une écoute active, l'équipe officinale contribue à sécuriser davantage les traitements du cancer de la prostate et à améliorer la qualité de vie du patient.

9.3. Accompagner et conseiller

Une des missions clés du pharmacien d'officine est l'accompagnement des patients atteints d'un cancer de la prostate. En tant que qu'acteur de proximité, il intervient à plusieurs niveaux : gestion des effets indésirables, accompagnement thérapeutique, prévention des complications et maintien de la qualité de vie. Cette

mission d'accompagnement s'appuie sur les tableaux récapitulatifs des effets indésirables et sur les outils de conseils officinal, permettant de guider le pharmacien dans la prise en charge quotidienne des patients.

9.3.1. Conseils pratiques selon les effets indésirables

9.3.1.1. Effets urinaires et génitaux

Les effets urinaires et génitaux constituent les complications les plus fréquentes après une prostatectomie ou une radiothérapie. Ils résultent de lésions du sphincter urétral ou du réseau neurovasculaire pénien, ainsi que de la privation androgénique induite par les hormonothérapies. Au comptoir, le pharmacien a un rôle central de repérage (fuites urinaires, brûlures, baisse de libido). Les conseils portent sur la rééducation périnéale, l'hydratation, la limitation des irritants urinaires et la prévention des infections. La dysfonction érectile, souvent transitoire, doit être abordée sans tabou ; le pharmacien rappelle la possibilité d'un suivi sexologique et l'importance d'éviter les produits androgéniques non autorisés.

Ce que je vois	Ce que je fais	A délivrer	J'alerte/J'oriente	Vigilance
Incontinence post-PT/RT	Rassurer, expliquer rééducation périnéale, calendrier mictionnel	Protections adaptées, crèmes barrières	Kiné/urologue si persistance >6 mois	Limiter caféine, alcool
Pollakiurie / brûlures (RT)	Hydrater, éviter irritants, évaluer douleur	Gel intime neutre, solution apaisante	Urologue si hématurie ou fièvre	Cystite radique ≠ infection : pas d'antibiotique
Dysurie / rétention	Évaluer délai de miction, douleur, globe palpable	—	Urgence urologique si impossibilité d'uriner >6 h	Ne pas retarder orientation
Dysfonction érectile / baisse de libido	Expliquer cause hormonale, favoriser communication	Lubrifiant neutre, PDE5 si prescrit	Sexologue/urologue si détresse	PDE5 avec dérivés nitrés contre-indiqués

Tableau 20 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables urinaires et génitaux

9.3.1.2.**Effets digestifs**

Les troubles digestifs (nausées, diarrhées, constipation) sont fréquents sous hormonothérapie, abiratérone ou radiothérapie. Ils résultent de la toxicité muqueuse ou d'une altération du microbiote intestinal. Le pharmacien doit identifier les situations urgentes (diarrhées sanguinolentes, vomissements persistants) et proposer des mesures adaptées : réhydratation orale, fractionnement des repas, surveillance des interactions. Les conseils alimentaires simples et la prévention de la constipation sous opioïdes complètent cette approche.

Ce que je vois	Ce que je fais	A délivrer	J'alerte/J'oriente	Vigilance
Nausées / vomissements	Repas fractionnés, froids, hydratation	Antiémétique prescrit	Médecin si >48 h ou perte de poids	Abiratérone à jeun, prudence QT
Diarrhées	Réhydratation, régime doux	Soluté réhydratation, lopéramide si validé	Médecin si sang ou fièvre	Surveillance déshydratation
Constipation	Hydratation, fibres, marche	Laxatif doux (macrogol)	Médecin si >5 jours	Anticiper la conséquence de la prise d'opioïdes
Mucite / stomatite (chimiothérapie)	Hygiène buccale douce, éviter irritants	Bain bicarbonaté, gel protecteur	Dentiste si ulcères étendus	Éviter bains alcoolisés

Tableau 21 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables digestifs

9.3.1.3. Effets sexuels

Les effets sexuels regroupent les troubles de la libido, de l'érection et de l'éjaculation. Ils ont une dimension à la fois physiologique et psychologique. Le pharmacien doit aborder ces questions avec tact et neutralité, favoriser la communication du couple et relayer si besoin vers un sexologue ou un médecin référent.

Ce que je vois	Ce que je fais	A délivrer	J'alerte/J'oriente	Vigilance
Baisse de libido	Faciliter la parole, expliquer lien avec traitement	Lubrifiants, brochures d'information	Sexologue si détresse	Éviter compléments hormonaux non prescrits
Anéjaculation / sécheresse	Informier sur la cause, favoriser communication de couple	Lubrifiant longue durée	Sexologue	Langage neutre et bienveillant
Douleurs éjaculatoires	Rassurer, conseiller antalgiques simples	Paracétamol si besoin	Urologue si persistance	Rechercher cause infectieuse

Tableau 22 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables sexuels

9.3.1.4. Effets cardiovasculaires

Les thérapies hormonales, notamment les ADT et HTNG, peuvent entraîner des perturbations cardiovasculaires (hypertension, œdèmes, risque thrombo-embolique). Ces complications exigent un suivi rigoureux de la tension artérielle et des interactions médicamenteuses. Le pharmacien participe activement à la surveillance de ces effets, en renforçant les mesures hygiéno-diététiques et en repérant les situations à risque.

Ce que je vois	Ce que je fais	A délivrer	J'alerte/J'oriente	Vigilance
Hypertension	Mesurer TA, conseils hygiéno-diététiques	Carnet tensionnel	Médecin si TA >140/90 répétée	Interactions anti-HTA / corticoïdes
Œdèmes des jambes	Surélever jambes, encourager mobilité	Bas de contention si prescrit	Médecin si prise de poids rapide	Évaluer cause médicamenteuse
Palpitations / dyspnée	Repos, surveillance, vérifier médicaments	—	Urgence si douleur thoracique ou malaise	Surveiller allongement QT
Risque thrombo-embolique	Hydratation, marche, vigilance douleur jambe	—	Urgence si dyspnée ou jambe gonflée	Connaître traitement anticoagulant en cours

Tableau 23 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables cardiovasculaires

9.3.1.5. Effets généraux et métaboliques

La fatigue, les bouffées de chaleur, la prise de poids ou la perte osseuse sont des effets fréquents des hormonothérapies prolongées. Ils traduisent l'impact global des traitements sur le métabolisme et la composition corporelle. Le pharmacien accompagne ici le patient dans l'adaptation du mode de vie, le maintien d'une activité physique adaptée et la prévention des désordres métaboliques.

Ce que je vois	Ce que je fais	A délivrer	J'alerte/J'oriente	Vigilance
Fatigue	Planifier activités, siestes courtes, activité douce	Brochure APA	Médecin si fatigue intense	Rechercher anémie ou dénutrition
Prise de poids / syndrome métabolique	Pesée, conseils diététiques simples	Brochure nutrition	Médecin si dérive rapide	Surveillance glycémie et TA
Bouffées de chaleur	Vêtements légers, éviter café/épices	Brumisateur, conseils d'hygiène de vie	Médecin si invalidant	Éviter phytoestrogènes
Perte osseuse / ostéoporose	Prévenir chutes, activité physique adaptée	Calcium + vitamine D si prescrits	Médecin si douleur osseuse	Éviter tabac et alcool, supplémentation calcique

Tableau 24 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables

généraux et métaboliques

9.3.1.6. Effets psychologiques et neurologiques

La dimension psychologique du cancer de la prostate est souvent sous-estimée. L'anxiété, la tristesse, les troubles du sommeil ou cognitifs nécessitent une écoute attentive et une vigilance officinale. Le pharmacien doit savoir repérer les signes de détresse ou d'isolement et proposer des relais vers des ressources spécialisées ou associatives.

Ce que je vois	Ce que je fais	A délivrer	J'alerte/J'oriente	Vigilance
Anxiété / tristesse	Écoute active, rassurer, ressources locales	Brochures associations	Psychologue si détresse	Éviter automédication sédatrice
Insomnie	Hygiène du sommeil, éviter écrans	Tisane douce, mélatonine courte durée	Médecin si chronique	Somnolence possible (AANG)
Troubles cognitifs	Simplifier traitement, impliquer proches	Pilulier, aide-mémoire	Médecin si gêne fonctionnelle	Vigilance conduite
Irritabilité / isolement	Encourager lien social, dialogue	—	Psychologue / groupe de parole	Dépistage dépressif

Tableau 25 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables psychologiques et neurologiques

9.3.1.7. Effets hématologiques et immunitaires

Les traitements systémiques exposent à des risques infectieux et hématologiques parfois sévères (neutropénie, thrombopénie, anémie). La fièvre, les saignements ou une fatigue intense doivent alerter le pharmacien, qui doit orienter sans délai vers une prise en charge médicale. Le rôle officinal est ici essentiel dans l'éducation du patient à la vigilance infectieuse et à la prévention des automédications dangereuses.

Ce que je vois	Ce que je fais	A délivrer	J'alerte/J'oriente	Vigilance
Fièvre sous chimiothérapie	Mesurer T°, expliquer urgence $\geq 38^{\circ}\text{C}$	SRO en attendant	Urgence hospitalière	Pas d'AINS/aspirine
Anémie	Repérer fatigue, limiter efforts	Conseils alimentation riche en fer	Médecin pour NFS	Pas de fer sans prescription
Ecchymoses / saignements	Conseils hémostase	Pansements hémostatiques	Hématologue si saignements persistants	Pas d'AINS sans avis
Risque infectieux	Hygiène stricte, vaccins à jour	SHA, masques	Médecin si symptômes	Pas d'automédication antibiotique

Tableau 26 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables

hématologiques et immunitaires

9.3.2. Intégration des soins de supports

Les soins de support complètent l'action du pharmacien en assurant une prise en charge globale et coordonnée : activité physique adaptée, nutrition, gestion de la douleur et accompagnement psychologique. Ils constituent une continuité du suivi officinal lorsque les besoins dépassent la prise en charge ponctuelle. Chaque tableau précédent renvoie à ces relais de soins de support lorsque nécessaire, évitant ainsi les doublons tout en garantissant la cohérence du parcours patient.

9.3.2.1. Douleur et confort

La douleur est un symptôme fréquent, qu'elle soit liée à la tumeur, aux métastases osseuses ou aux traitements (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie). Le pharmacien intervient dans la gestion pharmacologique et non pharmacologique de la douleur :

- Vérification de l'observance et de la tolérance des antalgiques (palier OMS)
- Surveillance des effets secondaires (constipation, somnolence, nausées)
- Conseils d'hygiène de vie (hydratation, activité douce, rythme de sommeil).

Il accompagne également le patient sous morphine ou dérivés en prévenant la constipation et en ajustant la posologie en lien avec le médecin. Enfin, il doit détecter toute douleur osseuse ou pelvienne évocatrice d'une progression métastatique et orienter rapidement le patient vers son oncologue.

9.3.2.2. Nutrition et métabolisme

La dénutrition et la sarcopénie sont des complications fréquentes, aggravées par l'hormonothérapie, la chimiothérapie ou la fatigue chronique. Le pharmacien joue un rôle actif dans la prévention et la correction des déséquilibres nutritionnels :

- Repérage d'une perte de poids significative,
- Conseil sur la consommation protéique et calorique suffisante,
- Orientation vers des compléments nutritionnels oraux (CNO) et vigilance sur la tolérance digestive.

Un lien régulier avec le médecin traitant et le diététicien permet d'adapter la prise en charge et d'éviter la dénutrition secondaire.

9.3.2.3. Activité physique adapté

L'activité physique adaptée (APA) est désormais considérée comme un soin de support à part entière par l'INCa et les recommandations de l'AFU et de l'EAU. (5,11) Elle permet de réduire la fatigue, d'améliorer la masse musculaire, de limiter

la prise de poids et d'atténuer les effets métaboliques de la suppression androgénique.

Le pharmacien encourage une activité régulière (marche, vélo, gymnastique douce), relaye les programmes régionaux d'APA et informe sur la progressivité de la reprise après chirurgie ou radiothérapie. Cette promotion de l'activité physique contribue directement à l'observance et au bien-être global du patient.

9.3.2.4. Soutien psychologique

La dimension psychologique est centrale dans le vécu du cancer de la prostate. Les effets sur la sexualité, la fatigue chronique et la perte de repères peuvent générer anxiété, repli ou dépression.

Le pharmacien, par sa proximité, joue un rôle clé dans l'écoute active et la coordination du soutien psychologique : repérage des signes de dépression, orientation vers un psychologue ou une association de patients (AFU, Ligue contre le Cancer), valorisation du rôle de l'entourage et accompagnement dans la gestion de l'image corporelle. Sur le plan social, il peut orienter vers les dispositifs d'aide (ALD, soutien à domicile, transport).

9.4. Conseil et orientation du patient

La prise en charge du cancer de la prostate repose sur une approche pluridisciplinaire impliquant de nombreux professionnels de santé : urologues, oncologues, radiothérapeutes, médecins généralistes, infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciens et associations de patients.

Dans ce réseau complexe, le pharmacien d'officine et son équipe joue un rôle déterminant dans la coordination de ce réseau, et dans l'orientation du patient. Il facilite le dialogue entre les différents acteurs du parcours de soins et guide le patient vers les dispositifs adaptés à ses besoins.

9.4.1. Lien ville/hôpital

Un patient atteint d'un cancer de la prostate sera amené, au cours de son parcours de soins, à alterner entre rendez-vous à l'hôpital (chirurgie, radiothérapie,

chimiothérapie, initiation et/ou injection de l'hormonothérapie) et retour au domicile. Le pharmacien d'officine sera le trait d'union essentiel au bon suivi du patient.

Il assure la continuité des traitements hospitaliers en officine, notamment les molécules orales ou les traitements pour les troubles osseux. Il réalise pour cela un entretien pharmaceutique avec le patient, qui permet de faire le point sur les thérapeutiques nouvellement instaurées, les problématiques rencontrés les mois précédents ou simplement un temps donné pour recueillir le sentiment du patient. Lors de ces entretiens, ou durant un échange au comptoir, le pharmacien peut remettre la fiche omédit (Annexe 2) du ou des traitements cancéreux du patient. Cette fiche construite par les structures régionales, mais utilisable par tous les pharmaciens sur le territoire, regroupe des informations utiles au bon usage du médicament.

Il veille également à la transmission de la bonne information entre l'équipe hospitalière et le médecin traitant, en cas d'adaptation posologique, de modification et/ou d'arrêt de traitement, mais encore lors de l'apparition d'effets indésirables.

Enfin, il participe à la sécurisation de la dispensation grâce aux dispositifs de suivi électronique (logiciels métiers, messagerie sécurisée).

Avec le développement des thérapies anticancéreuses orales, des initiatives nationales et régionales ont été mise en place afin de structurer le parcours de soins du patient atteint d'un cancer, dont le cancer de la prostate. En 2018, lors de la mise en place de la loi de financement de la sécurité sociale, l'expérimentation du dispositif Onco'Link a été mise en place. Ce projet vise à améliorer le suivi des patients sous chimiothérapie par voie orale. Le pharmacien d'officine joue un rôle central dans ce programme. Il accompagne le patient dans le suivi de son traitement, vérifie la bonne observance et la tolérance au traitement et assure la coordination entre la ville et l'hôpital.

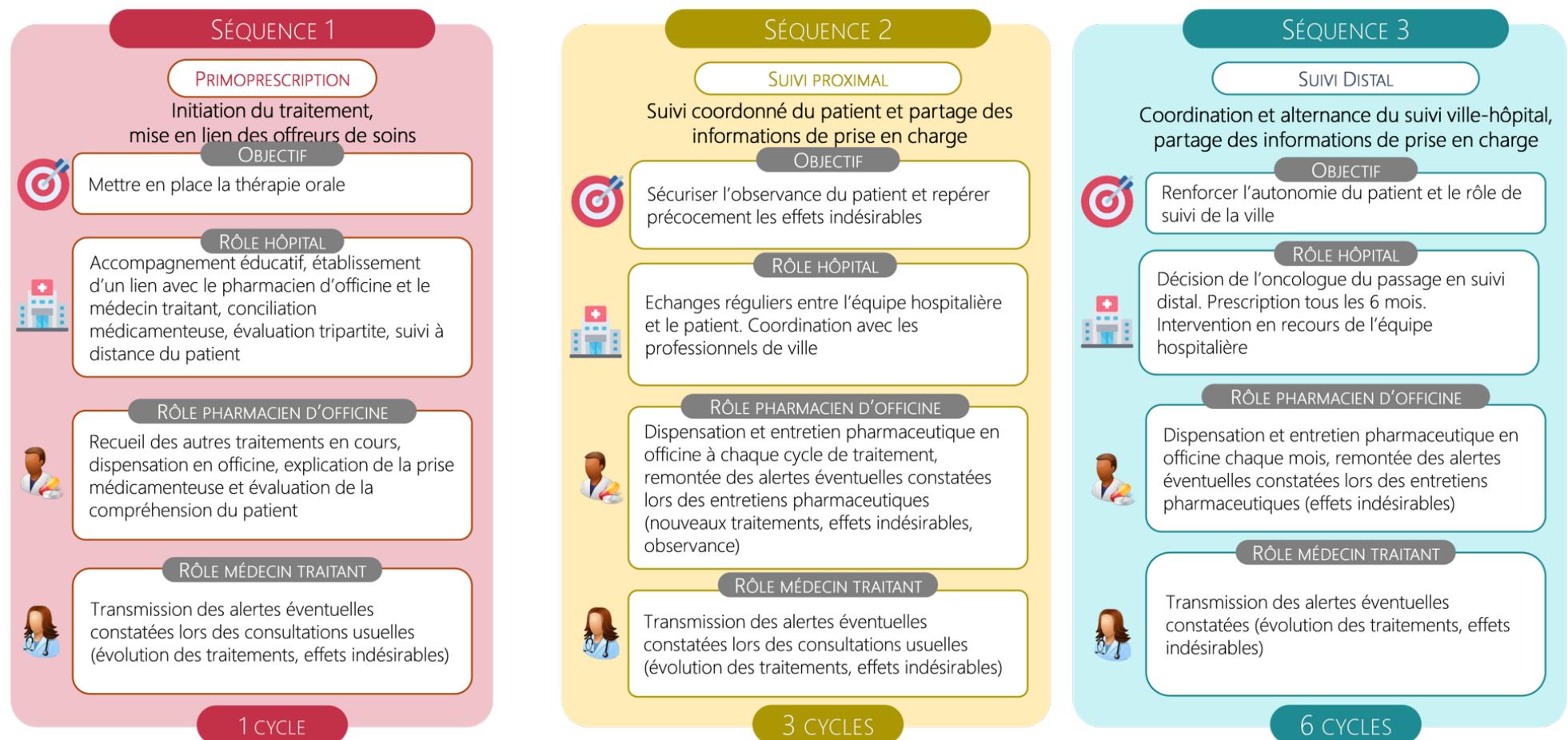


Figure 20 : Parcours d'accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux sous Onco'Link(164)

9.4.2. Orientation vers les spécialistes adaptés

Face à des besoins évoqués par le patient, ou par le biais d'apparition d'effets indésirables spécifiques aux traitements, le pharmacien doit être en mesure de rediriger le patient vers le professionnel le plus compétent :

- Kinésithérapeutes spécialisés : rééducation périnéale pour réduire l'incontinence ou pour la rééducation fonctionnelle après une chirurgie.
- Médecins spécialistes : l'urologue pour les complications urinaires, le radiothérapeute pour des effets indésirables immédiats ou tardifs dû au traitement.
- Psychologues et psychiatres : pour le soutien en cas de trouble psychiques associé à certains traitements (hormonothérapie) ou en cas de trouble lié à la prise en charge globale (dépression, anxiété, altération de l'image corporelle).
- Diététiciens : dans le cas de trouble métabolique ou perte de poids liés aux traitements.

Dans ces cas précis, le pharmacien ne peut pas remplacer directement le professionnel de santé mais peut fluidifier le parcours et les démarches pour le patient. Le pharmacien peut par exemple faire partie d'une maison de santé ou d'un groupe de professionnels au niveau local, qui prend en charge les patients atteints de cancer de la prostate.

9.4.3. Orientation vers les associations de patients

L'orientation ne concerne pas seulement les soins médicaux et les structures de soins. Il existe des associations de patients en activité en France qui jouent un rôle fondamental : Ligue contre le cancer, ANAMACaP.

Elles apportent une information fiable et vulgarisée sur la maladie et ses traitements.

La mission de coordination et d'orientation du pharmacien se distingue des autres professionnels de santé. Il n'est pas question uniquement d'accompagnement direct mais de faciliter le parcours de soins du patient et le placer dans un réseau organisé. Il est également important de rappeler le lien entre les aidants et le pharmacien. Il est possible pour l'équipe officinale d'échanger avec un aidant ou un membre de la famille du patient, qui pourra aussi participer à cette orientation. Cela sera pertinent

dans le cas de patients mal encadrés, qui ne pourront pas être autonome complètement.

10. Développement d'un outil à destination des équipes officinales

10.1. Objectif de l'outil

L'objectif de cet outil d'information est double. Premièrement, il servira à sensibiliser chaque membre de l'équipe officinal au cancer de la prostate. Il permet d'apporter des notions fondamentales sur le dépistage ou le diagnostic, mais aussi des informations spécifiques à leur métier et leur activité au comptoir.

Deuxièmement, l'outil servira à développer le relationnel entre le patient et sa pharmacie d'officine. En favorisant une meilleure compréhension des traitements, un dialogue de confiance peut se mettre en place. Cela permet d'améliorer la qualité de l'accompagnement et de valoriser le rôle de proximité du pharmacien.

10.1.1. Amélioration de la détection et de la gestion des effets indésirables

L'outil vise à faciliter l'identification des effets indésirables liés aux traitements du cancer de la prostate. Il met en avant les évènements les plus fréquents, observables à l'officine, et fait le lien avec les classes thérapeutiques responsables. L'objectif final est de rendre proactive l'équipe officinale sur ces sujets de prise en charge pour l'intégrer pleinement au suivi du patient.

10.1.2. Faciliter la communication avec les patients et les professionnels de santé

L'outil constitue également un support de communication interprofessionnel avec les autres médecins inclus dans ce parcours de soins (médecin traitant, oncologue, urologue). Il harmonise le vocabulaire et synthétise les grandes familles d'effets indésirables.

En officine, il peut être utilisé lors des entretiens pharmaceutiques, comme un outil de formation interne ou bien comme support directement à utiliser au comptoir pour toujours suivre le patient avec les bons réflexes.

10.2. Présentation de l'outil

10.2.1. Format

L'outil se présente sous la forme d'un flyer recto-verso A4 en papier glacié, directement consultable depuis le comptoir ou la salle d'entretien pharmaceutique. Le format compact et visuel permet une utilisation rapide et quotidienne. La charte graphique est sobre, neutre et reprend des touches de couleur associées au mouvement *Movember*.

10.2.2. Contenu

Le contenu est structuré autour de quatre grandes rubriques :

1. Rappels essentiels sur le cancer de la prostate : définition, dépistage, facteurs de risque et rôle du PSA.
2. Les principales classes thérapeutiques.
3. Les effets indésirables les plus fréquents et leur prise en charge officinale.
4. Conseils pratiques et orientation du patient : conseils hygiéno-diététiques, gestion de la fatigue, soins de supports, coordonnées utiles.

Cet outil constitue un support pédagogique et clinique pour l'équipe officinale. Il permet de lier la rigueur scientifique et une utilisation quotidienne au comptoir.

EFFETS INDÉSIRABLES FRÉQUENTS :

-  **Urinaires et génitaux**
Brûlures, incontinence, douleurs périnéales.
-  **Digestifs**
Nausées, diarrhée, constipation, muces.
-  **Sexuels**
Baisse de libido, érection difficile, anéjaculation post-chirurgie.
-  **Cardiovasculaires**
Hypertension artérielle, œdèmes, essoufflements.
-  **Métaboliques**
Fatigue, bouffées de chaleur, prise de poids, ostéoporose.
-  **Psychologiques**
Troubles du sommeil, dépression, anxiété.
-  **Hématologiques**
Infections, anémie.

REPÉRER ET ORIENTER SANS DÉLAI, LES SITUATIONS URGENTES :

- Fièvre > 38°C
- Urgence immédiate
- Hématuries et/ou rétention douloureuse
- Avis urologique
- Douleurs thoraciques et/ou essoufflements
- Avis cardiologique; suspicion cardiaque
- Gonflement de jambe
- Risque de thrombose
- Fatigue extrême / perte d'appétit
- Réévaluation sous 48h.



CANCER DE LA PROSTATE

Informier



Repérer



Accompagner

—

GUIDE PRATIQUE

Quelques chiffres

1er cancer chez l'homme

3ème cause de décès par cancer chez les hommes

60 000 nouveaux cas par an

Le dépistage peut être recommandé dès **45 ans**

Rôle du pharmacien

- Sensibiliser**
Repérer les hommes à risque
Bonnes pratiques de dépistage
- Informier**
Traitements
Effets indésirables
- Accompagner**
Dans le parcours thérapeutique
- Orienter**
Identifier les signes d'alertes

Les conseils pratiques pour vos patients

URINAIRES ET GÉNITAUX

- Rééducation périnéale précoce
- Protections masculines pour gérer les fuites
- Surveiller les brûlures urinaires ou le sang, avis médical si persistance

DIGESTIFS

- Traiter les troubles transitoires d'instauration de traitements
- Adapter l'alimentation en fonction du troubles
- Hydrater au maximum

CARDIOVASCULAIRES

- RHD : arrêt du tabac, réduction de la consommation d'alcool
- Activité physique cardiaque adapté
- Surveiller la tension
- Rappeler l'importance d'un contrôle sanguin

MÉTABOLIQUES

- Supplémentation Vit. D + Ca pour les troubles osseux
- Alimentation équilibrée
- Activité physique type musculation adapté

PSYCHOLOGIQUES

- Laisser le patient exprimer ses anxiétés, son ressenti, sa tristesse
- Impliquer les proches
- Orienter vers un soutien adapté

HÉMATOLOGIQUES

- Vigilance si apparition de fièvre ou de saignements
- Pas d'AINS sans avis médical

SEXUELS

- Libérer la parole sur des potentiels troubles consécutifs aux traitements
- Informer sur les solutions existantes (PDE5, injections, vacuum)
- Communiquer avec son/sa partenaire de manière ouverte sur le changement
- Informer délicatement le patient sur les changements physiques hormonaux (gynécomastie, taille)

Conclusion

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent aujourd’hui et reste un enjeu majeur de santé publique. Son évolution est marquée par une grande hétérogénéité clinique, justifiant une prise en charge personnalisée multimodale fondée sur la stratification du risque et la coordination des professionnels de santé.

Les progrès récents réalisés dans le diagnostic de la maladie (IRM multiparamétrique, biomarqueurs, biopsies ciblées) et dans les traitements (chirurgie robot-assistée, radiothérapie externe, thérapies focales, hormonothérapies de seconde génération et thérapies ciblées) ont profondément transformé le pronostic et la qualité de vie des patients.

Cette évolution s’accompagne d’une complexification du parcours de soins et d’une diversification des effets indésirables, souvent chroniques et multifactoriels. Ces éléments soulignent la nécessité d’un suivi continu et coordonné entre les professionnels de santé, dans lequel le pharmacien d’officine occupe une place centrale.

Le pharmacien intervient désormais à chaque étape du parcours : il identifie les effets indésirables, optimise la prise en charge médicamenteuse, informe sur la bonne observance et soutient le patient dans la gestion des complications fonctionnelles et psychologiques. Son rôle repose sur une connaissance fine des mécanismes pharmacologiques et des interactions entre traitements systémiques, hormonaux et de support.

L’ensemble des tableaux et outils présentés dans ce travail illustre cette approche : transformer la connaissance scientifique en actions officinales concrètes, accessibles et adaptées au terrain. Cette méthodologie vise à renforcer la qualité de la prise en charge ambulatoire, à améliorer l’adhésion thérapeutique et à réduire l’iatrogénie.

L’avenir de la prise en charge du cancer de la prostate reposera sur la médecine de précision, la génomique et l’intégration des soins de support au long cours. Dans ce contexte, la formation continue et la spécialisation des pharmaciens dans le domaine oncologique seront déterminantes pour maintenir la cohérence du parcours thérapeutique.

Ainsi, le pharmacien d’officine se positionne aujourd’hui comme un acteur clé du suivi en oncologie, garant du bon usage, de la continuité des soins et du soutien quotidien des patients. Son rôle, à la croisée des sciences pharmaceutiques et de l’accompagnement humain, constitue un levier essentiel pour améliorer durablement la qualité de vie des hommes atteints d’un cancer de la prostate.

Annexes

1. Annexe 1 – Tableau des effets indésirables

Afin d'uniformiser au mieux les données médicamenteuses des RCP officielles, et les données extraites des différents études cliniques, la légende comporte trois catégories :

- En vert (●), ce sont les effets indésirables fréquents et/ou majeurs ;
- En jaune (○), ce sont les effets indésirables catégorisés comme peu fréquent ou occasionnel ;
- En blanc (○), ce sont les effets indésirables qui n'apparaissent pas dans le cadre du traitement.

Annexe 1.A – Effets indésirables urinaires et génitaux selon les traitements

Effets indésirables	Chirurgie	Thérapies focales	Radiothérapie	Agoniste LHRH	Antagoniste LHRH	HTNG	Abiratérone	Taxanes	PSMA
Incontinence urinaire	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Rétention urinaire	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pollakiurie	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cystite radique	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Douleurs périnéales	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Annexe 1.B – Effets indésirables digestifs selon les traitements

Effets indésirables	Chirurgie	Thérapies focales	Radiothérapie	Agoniste LHRH	Antagoniste LHRH	HTNG	Abiratérone	Taxanes	PSMA
Nausées / Vomissement	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Diarrhée	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Constipation	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Douleurs abdominales	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Rectite radique	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mucite	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Annexe 1.C – Effets indésirables sexuels selon les traitements

Effets indésirables	Chirurgie	Thérapies focales	Radiothérapie	Agoniste LHRH	Antagoniste LHRH	HTNG	Abiratérone	Taxanes	PSMA
Dysfonction érectile	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Baisse de libido	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anéjaculation	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Orgasme douloureux	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Infertilité	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fibrose pénienne	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Annexe 1.D – Effets indésirables cardiovasculaires selon les traitements

Effets indésirables	Chirurgie	Thérapies focales	Radiothérapie	Agoniste LHRH	Antagoniste LHRH	HTNG	Abiratérone	Taxanes	PSMA
Hypertension artérielle	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Insuffisance cardiaque	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Thromboembolie	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Troubles du rythme	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Œdèmes périphériques	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Annexe 1.E – Effets indésirables généraux et métaboliques selon les traitements

Effets indésirables	Chirurgie	Thérapies focales	Radiothérapie	Agoniste LHRH	Antagoniste LHRH	HTNG	Abiratérone	Taxanes	PSMA
Fatigue / Asthénie	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Bouffées de chaleur	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ostéoporoses	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Prise de poids	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hépatotoxicité	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Xérostomie	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Annexe 1.F – Effets indésirables psychologiques et neurologiques selon les traitements

Effets indésirables	Chirurgie	Thérapies focales	Radiothérapie	Agoniste LHRH	Antagoniste LHRH	HTNG	Abiratérone	Taxanes	PSMA
Dépression / Anxiété	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Irritabilité	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Troubles du sommeil	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fatigue cognitive	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Convulsions	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Neuropathies périphériques	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Annexe 1.G – Effets indésirables hématologiques et immunitaires selon les traitements

Effets indésirables	Chirurgie	Thérapies focales	Radiothérapie	Agoniste LHRH	Antagoniste LHRH	HTNG	Abiratérone	Taxanes	PSMA
Neutropénie	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anémie	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Thrombopénie	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lymphopénie	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Réactions auto-immunes	●	●	●	●	●	●	●	●	●

2. Annexe 2 – Fiche OMEDIT Enzalutamide(165)

Enzalutamide XTANDI®

Fiche Professionnels de santé
V3, février 2025

Anti-androgène

MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹

- Hormonothérapie : **anti-androgène** par puissante inhibition de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Il inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, et inhibe donc la translocation nucléaire des récepteurs activés et leur fixation à l'ADN.
- Indications : **Traitement du cancer de la prostate**
 - hormonosensible métastatique** (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique
 - résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque** chez les hommes ;
 - CPRC métastatique** chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par traitement par suppression androgénique (ADT) et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
 - métastatique** chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

Une autre indication AMM existe mais sans prise en charge définie à ce jour.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES¹

- Comprimé pelliculé jaune rond, dosé à **40 mg** avec la mention « E40 »
- Boîte de 112 comprimés, en 4 plaquettes de 28 comprimés
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

Posologie usuelle recommandée : 160 mg/jour, 1 prise/jour

La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : En cas de toxicité de grade ≥ 3 ou d'effet indésirable intolérable, suspension du traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2 , puis reprise du traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE^{1,1}

- IR légère à modérée** : aucun ajustement posologique
- IR sévère ou de stade terminal** : prudence recommandée
- IH légère, modérée ou sévère** : aucun ajustement posologique

Modalités de prise : 1 prise/jour à heure fixe, pendant ou en dehors du repas

- En cas d'oubli d'une prise à l'heure habituelle** : prendre la dose manquée dès que possible le jour même. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain (ne pas doubler la dose). Le noter dans le carnet de suivi⁴
- En cas d'oubli pendant toute une journée** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴

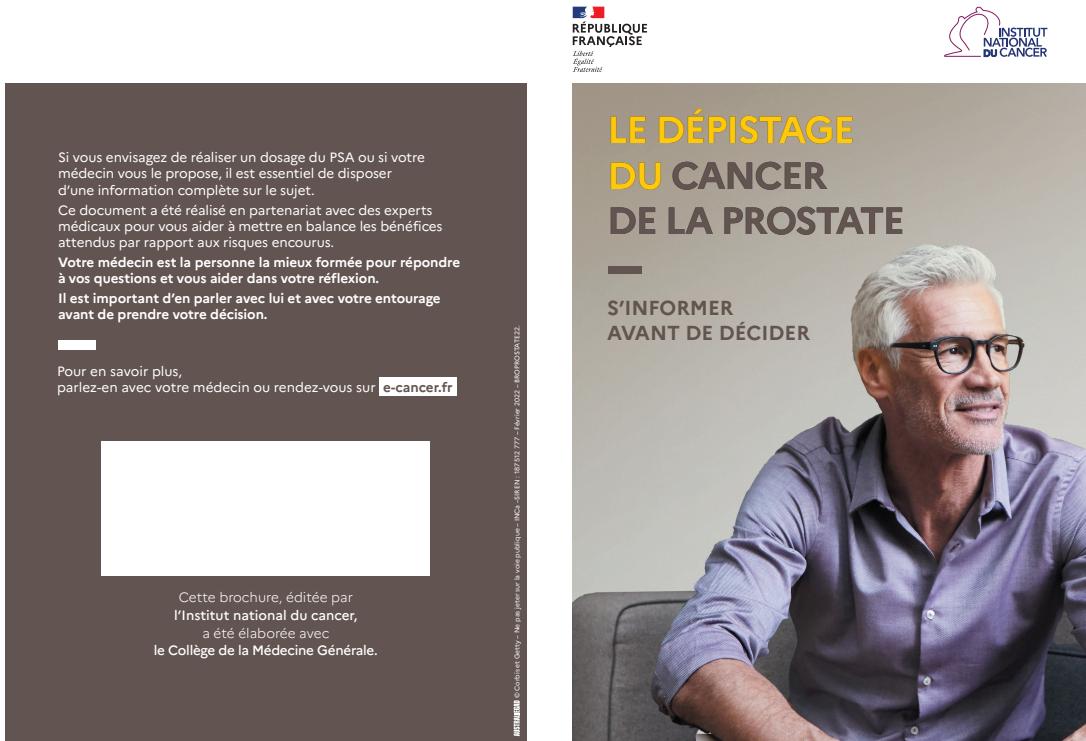
SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES^{1,5}

◆ NFS	Surveillance régulière (risque de leucopénie et neutropénie)
◆ Fonction cardiaque - <i>Tension artérielle</i> - <i>ECG</i>	Surveillance par un cardiologue 1 à 2 fois par an. Surveillance régulière de la TA et de l'ECG, particulièrement lors de l'instauration du traitement, d'une modification de dose, de situations à risque de perturbation électrolytique, et lors d'association à d'autres médicaments susceptibles d'allonger le QTc.
◆ Ostéodensitométrie	Surveillance régulière de la fragilité osseuse
◆ Contraception	En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatif associé à une autre méthode), pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière prise

Fiche Professionnels de santé - Enzalutamide – V3 – Février 2025
©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

omedit BRETAGNE NORMANDIE PAYS DE LA LOIRE 1/2

3. Annexe 3 – Affiche du Cespharm sur le dépistage du cancer de la prostate(166)



Si vous envisagez de réaliser un dosage du PSA ou si votre médecin vous le propose, il est essentiel de disposer d'une information complète sur le sujet.

Ce document a été réalisé en partenariat avec des experts médicaux pour vous aider à mettre en balance les bénéfices attendus par rapport aux risques encourus.

Votre médecin est la personne la mieux formée pour répondre à vos questions et vous aider dans votre réflexion.

Il est important d'en parler avec lui et avec votre entourage avant de prendre votre décision.

Pour en savoir plus, parlez-en avec votre médecin ou rendez-vous sur e-cancer.fr

Cette brochure, éditée par l'Institut national du cancer, a été élaborée avec le Collège de la Médecine Générale.

REPUBLICHE FRANÇAISE
Liberté
Egalité
Fraternité

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

LE DÉPISTAGE
DU CANCER
DE LA PROSTATE

S'INFORMER
AVANT DE DÉCIDER

INSTITUT NATIONAL DU CANCER • Collège de Gérald • Ne passez pas à côté de la vie. 097502777 - 58042022 - INCI-2022

Bibliographie

1. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
2. Urofrance | Chapitre 10 - Hypertrophie bénigne de la prostate - Urofrance [Internet]. [cité 16 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-du-urologie-5eme-edition/chapitre-10-hypertrophie-benigne-de-la-prostate/>
3. Colls P, Buxeraud J. La prostate, rôles et dysfonctionnements. Actual Pharm. 1 janv 2020;59(592):18-9.
4. Prostate Cancer: Practice Essentials, Background, Anatomy. 29 oct 2024 [cité 11 mars 2025]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1967731-overview?reg=1&form=fpf>
5. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 1 août 2024;86(2):148-63.
6. La régulation physiologique de l'axe hypothalamo-hypophysaire - Assistance scolaire personnalisée et gratuite - ASP [Internet]. [cité 16 oct 2025]. Disponible sur: https://www.assistancescolaire.com/enseignant/lycee/ressources/base-documentaire-en-svt/la-regulation-physiologique-de-l-axe-hypothalamo-hypophysaire-t_t204i04/print?print=1&printSheet=1
7. Cancer IND. Cancer de la prostate [Internet]. 2024 [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-de-la-prostate>
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
9. Le cancer en chiffres (France et monde) | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
10. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1 sept 2020;31(9):1119-34.

11. Urofrance | Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – Actualisation 2024–2026 : cancer de la prostate – diagnostic et prise en charge de la maladie localisée - Urofrance [Internet]. [cité 24 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2024-2026-cancer-de-la-prostate-diagnostic-et-prise-en-charge/>
12. Urofrance | Les facteurs héréditaires du cancer de la prostate - Urofrance [Internet]. 2021 [cité 30 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/2021/12/06/les-facteurs-hereditaires-du-cancer-de-la-prostate/>
13. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4 août 2016;375(5):443-53.
14. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Olama AAA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol.* janv 2014;11(1):18-31.
15. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. *N Engl J Med.* 12 janv 2012;366(2):141-9.
16. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol.* 1 avr 2019;5(4):523-8.
17. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control.* 19 sept 2015;26(11):1603-16.
18. Hammarsten J, Högstedt B. Hyperinsulinaemia: A prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer.* 1 déc 2005;41(18):2887-95.
19. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr, Freedland SJ. Obesity Increases the Risk for High-Grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2 déc 2014;23(12):2936-42.
20. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 1 juill 2012;23(7):1665-71.
21. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlорdecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2010;28(21):3457-62.

22. Cancer IND. L'essentiel [Internet]. 2022 [cité 30 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/prostate/comprendre-la-maladie/l-essentiel>
23. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. mai 2018;8(5):a030346.
24. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen Signaling in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. sept 2017;7(9):a030452.
25. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 1 sept 2018;32(17-18):1105-40.
26. ASCO GU 2025: Impact of Testosterone Recovery After Androgen Deprivation Therapy on Overall Survival in Patients with High-Risk Prostate Cancer: Long-Term Data from a Phase III Trial [Internet]. [cité 21 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/asco-gu-2025-prostate-cancer/158204-asco-gu-2025-impact-of-testosterone-recovery-after-androgen-deprivation-therapy-on-overall-survival-in-patients-with-high-risk-prostate-cancer-long-term-data-from-a-phase-iii-trial.html>
27. Morote J, Aguilar A, Planas J, Trilla E. Definition of Castrate Resistant Prostate Cancer: New Insights. *Biomedicines*. 17 mars 2022;10(3):689.
28. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*. janv 2004;10(1):33-9.
29. Ritch C, Cookson M. Recent trends in the management of advanced prostate cancer. *F1000Research*. 21 sept 2018;7:F1000 Faculty Rev-1513.
30. nhs.uk [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2025]. Prostate cancer - Symptoms. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/prostate-cancer/symptoms/>
31. Camuzard O, Santucci-Darmanin S, Carle GF, Pierrefite-Carle V. L'autophagie, un processus clé dans l'homéostasie osseuse. *médecine/sciences*. 33(3):221-4.
32. Urofrance | TNM 2016 - Urofrance [Internet]. [cité 15 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/outils/recommandations-des-cancers-urologiques/prostate/classifications/tnm-2016/>
33. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol*. 1 août 2019;76(2):142-50.
34. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test - NCI [Internet]. 2024 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet>

35. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 mars 2020;58(3):326-39.
36. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. févr 2017;389(10071):815-22.
37. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 10 mai 2018;378(19):1767-77.
38. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 1 janv 2019;20(1):100-9.
39. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 1 sept 2019;76(3):340-51.
40. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*. 2021;127(2):175-8.
41. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*. 1 sept 2018;74(3):294-306.
42. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 1 déc 2015;68(6):1045-53.
43. Lebastchi AH, George AK, Polascik TJ, Coleman J, de la Rosette J, Turkbey B, et al. Standardized Nomenclature and Surveillance Methodologies After Focal Therapy and Partial Gland Ablation for Localized Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Consensus. *Eur Urol*. 1 sept 2020;78(3):371-8.
44. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*. 1 juin 2017;104:11-21.
45. Urofrance | Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – Actualisation 2024–2026 : cancer de la prostate – diagnostic et prise en

charge de la maladie localisée - Urofrance [Internet]. [cité 26 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2024-2026-cancer-de-la-prostate-diagnostic-et-prise-en-charge/#bib1200>

46. Lee DS, Lee SJ, Kim SJ, Yoo JM, Choi YH, Kim HY. Use versus nonuse of antimicrobial prophylaxis prior to transperineal prostate biopsy: a propensity score-matched analysis. *Prostate Int.* 1 juin 2025;13(2):107-11.
47. Bruyère F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Prosbiotate: A Multicenter, Prospective Analysis of Infectious Complications after Prostate Biopsy. *J Urol.* janv 2015;193(1):145-50.
48. Biopsies prostatiques ciblées par fusion d'images échographie/IRM (Koelis®) | Urologie Foch [Internet]. [cité 1 août 2025]. Disponible sur: <https://www.urologie-foch.fr/fr/actualites/biopsies-prostatiques-ciblees-par-fusion-dimages-echographie-irm-koelis/>
49. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary Evaluation of the D'Amico Risk Classification of Prostate Cancer. *Urology.* 1 nov 2007;70(5):931-5.
50. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 7 oct 2025]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html
51. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 13 juill 2017;377(2):132-42.
52. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 13 déc 2018;379(24):2319-29.
53. Prostate Cancer - Uroweb [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment?utm_source=chatgpt.com
54. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 13 oct 2016;375(15):1415-24.
55. Rozet F, Hennequin C. Commentaires sur l'essai ProtecT. *Prog En Urol.* déc 2016;26(16):1143-5.
56. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 13 juill 2017;377(2):132-42.

57. Staerman F, Soulié M, Tostain J, de FROMONT M, Davin JL, Coulange C. Prise en charge des marges positives après prostatectomie totale pour cancer localisé de la prostate. *Prog En Urol.* 2006;
58. Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, et al. Comprehensive Standardized Report of Complications of Retropubic and Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 1 mars 2010;57(3):371-86.
59. Pourquoi des problèmes d'incontinence après prostatectomie ? - ANAMACaP [Internet]. [cité 15 juin 2025]. Disponible sur: <https://anamacap.fr/vivre-avec-un-cancer-de-prostate/les-troubles-de-la-continence-urinaire/apres-prostatectomie/>
60. Alibhai SMH, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, et al. 30-Day Mortality and Major Complications after Radical Prostatectomy: Influence of Age and Comorbidity. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 19 oct 2005;97(20):1525-32.
61. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2013 [cité 19 oct 2025]. Long-Term Functional Outcomes after Treatment for Localized Prostate Cancer. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209978>
62. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Potency Rates After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 1 sept 2012;62(3):418-30.
63. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 13 oct 2016;375(15):1425-37.
64. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 1 juill 2007;52(1):29-37.
65. Cancer de prostate: causes de la dysfonction érectile - ANAMACaP [Internet]. [cité 15 juin 2025]. Disponible sur: <https://anamacap.fr/vivre-avec-un-cancer-de-prostate/sante-intime/causes-dysfonction-erectile/>
66. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10 juin 2017;35(17):1884-90.
67. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10 juill 2016;34(20):2325-32.

68. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1047-60.
69. Langrand-Escure J, de Crevoisier R, Llagostera C, Créhange G, Delaroche G, Lafond C, et al. Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito-urinary group (GETUG) recommendations. *Cancer/Radiothérapie.* 1 avr 2018;22(2):193-8.
70. Phipps S, Yang THJ, Habib FK, Reuben RL, McNeill SA. Measurement of tissue mechanical characteristics to distinguish between benign and malignant prostatic disease. *Urology.* 1 août 2005;66(2):447-50.
71. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol.* 1 févr 2001;58(2):105-20.
72. What Is Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and How It Works? Pros and Cons - OncoDaily [Internet]. 2025 [cité 23 oct 2025]. Disponible sur: <https://oncodaily.com/oncolibrary/radiotherapy/intensity-modulated-radiation-therapy>
73. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol.* nov 2011;84(1007):967-96.
74. Mirzaei S, Paskeh MDA, Okina E, Gholami MH, Hushmandi K, Hashemi M, et al. Molecular Landscape of LncRNAs in Prostate Cancer: A focus on pathways and therapeutic targets for intervention. *J Exp Clin Cancer Res.* déc 2022;41(1):214.
75. Salembier C, Villeirs G, De Bari B, Hoskin P, Pieters BR, Van Vulpen M, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* avr 2018;127(1):49-61.
76. (PDF) Comparative dosimetric analysis of IMRT and VMAT (RapidArc) in brain, head and neck, breast and prostate malignancies. ResearchGate [Internet]. 8 août 2025 [cité 23 oct 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/287698220_Comparative_dosimetric_analysis_of_IMRT_and_VMAT_RapidArc_in_brain_head_and_neck_and_prostate_malignancies
77. Lagrange JL, de Crevoisier R. La radiothérapie guidée par l'image (IGRT). *Bull Cancer (Paris).* 1 juill 2010;97(7):857-65.
78. Maund IF, Benson RJ, Fairfoul J, Cook J, Huddart R, Poynter A. Image-guided radiotherapy of the prostate using daily CBCT: the feasibility and likely benefit of implementing a margin reduction. *Br J Radiol.* déc 2014;87(1044):20140459.

79. Cordoba A, Pasquier D, Nickers P, Lacornerie T, Lartigau É. Fiduciels intraprostatiques dans le cadre de la radiothérapie stéréotaxique du cancer de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. 1 déc 2016;20(8):815-9.
80. Darmon DI. La radiothérapie stéréotaxique: Définition, principes et intérêts [Internet]. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2020 [cité 20 juin 2025]. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/technologies/la-radiotherapie-stereotaxique-definition-et-interets-dans-les-traitements-contre-le-cancer/>
81. Hartmann R. CyberKnife® : traitement de radiothérapie de pointe [Internet]. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2021 [cité 20 juin 2025]. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/traitements/cyberknife-radiotherapie/>
82. ASCO GU 2023: PACE-A: An International Phase 3 Randomised Controlled Trial (RCT) Comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) to Surgery for Localised Prostate Cancer (LPCa)—Primary Endpoint Analysis [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2023/asco-gu-2023-prostate-cancer/142476asco-gu-2023-pace-a-an-international-phase-3-randomised-controlled-trial-rct-comparing-stereotactic-body-radiotherapy-sbrt-to-surgery-for-localised-prostate-cancer-lpca-primary-endpoint-analysis.html>
83. ASTRO 2023: 5-Year Outcomes from PACE B: An International Phase III Randomised Controlled Trial Comparing Stereotactic Body Radiotherapy vs Conventionally Fractionated or Moderately HypoFractionated External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/astro-2023/astro-2023-prostate-cancer/147133astro-2023-5-year-outcomes-from-pace-b-an-international-phase-iii-randomised-controlled-trial-comparing-stereotactic-body-radiotherapy-sbrt-versus-conventionally-fractionated-or-moderately-hypo-fractionated-external-beam-radiotherapy-for-localised-prostate-cancer.html>
84. Quero L, Hennequin C. Radiothérapie stéréotaxique des cancers de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. 1 juill 2014;18(4):332-6.
85. Radiothérapie stéréotaxique de prostate guidée par Imagerie par Résonance Magnétique [Internet]. [cité 21 juin 2025]. Disponible sur: <https://reseauprosante.fr/articles/show/radiotherapie-stereotaxique-de-prostate-guidee-par-imagerie-par-resonance-magnetique-3026>
86. Goy BW, Burchette R, Soper MS, Chang T, Cosmatos HA. Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology*. 1 févr 2020;136:180-9.
87. Tom MC, Reddy CA, Smile TD, Zhang RX, Ciezki JP, Stephans KL, et al. Validation of the NCCN prostate cancer favorable- and unfavorable-

intermediate risk groups among men treated with I-125 low dose rate brachytherapy monotherapy. Brachytherapy. 1 janv 2020;19(1):43-50.

88. Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An Analysis of Health-Related Quality of Life for a Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost With Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol. 1 juill 2017;98(3):581-9.
89. Curiethérapie Prostatique [Internet]. prostatherapy. [cité 24 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.prostatherapy.com/fr/traitements-cancer-prostate/traitements-valides/curietherapie-prostatique/>
90. curiethérapie radioprotection des soignants [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.hopital-sante-travail.fr/radiotherapie-interne.html>
91. score-IPSS.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/scores/score-IPSS.pdf>
92. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, et al. Multicentric Oncologic Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer in 803 Patients. Eur Urol. 1 oct 2010;58(4):559-66.
93. Ploussard G, Coloboy P, Chevallier T, Occéan BV, Houédé N, Villers A, et al. Whole-gland or Subtotal High-intensity Focused Ultrasound Versus Radical Prostatectomy: The Prospective, Noninferiority, Nonrandomized HIFI Trial. Eur Urol. 1 mai 2025;87(5):526-33.
94. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019;22(1):24-38.
95. Cha HR, Lee JH, Ponnazhagan S. Revisiting Immunotherapy: A Focus on Prostate Cancer. Cancer Res. 15 avr 2020;80(8):1615-23.
96. Ploussard G, Bruyère F, Culine S, De La Taille A, Hennequin C, Oudard S, et al. Modalités de castration dans la prise en charge du cancer de la prostate : sont-elles toutes équivalentes ? Prog En Urol. avr 2016;26(5):319-28.
97. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med. 4 juin 2020;382(23):2187-96.
98. Decapeptyl (triptorelin) 3-month | SPC | medicines.ie [Internet]. [cité 19 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.medicines.ie/medicines/decapeptyl-triptorelin-3-month-31796/spc>

99. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 juill 2025]. Disponible sur: <https://agence-prd.anse.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232173.htm>
100. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 juill 2025]. Disponible sur: <https://agence-prd.anse.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227900.htm>
101. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 juill 2025]. FIRMAGON (degarelix). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242183/fr/firmagon-degarelix
102. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 juill 2025]. ORGOVYX (relugolix) - Cancer de la prostate avancé hormonodépendant. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3434157/fr/orgovyx-relugolix-cancer-de-la-prostate-avance-hormonodependant
103. Ma TM, Sun Y, Malone S, Roach M, Dearnaley D, Pisansky TM, et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy of Short Duration With Radiotherapy for Nonmetastatic Prostate Cancer (SANDSTORM): A Pooled Analysis of 12 Randomized Trials. *J Clin Oncol.* févr 2023;41(4):881-92.
104. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(11):1531-8.
105. Cannarella R, Condorelli RA, Barbagallo F, La Vignera S, Calogero AE. Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts. *Front Endocrinol.* 22 févr 2021;12:554078.
106. (PDF) Selection for Androgen Receptor Mutations in Prostate Cancers Treated with Androgen Antagonist1. ResearchGate [Internet]. 6 août 2025 [cité 26 oct 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/12934975_Selection_for_Androgen_Receptor_Mutations_in_Prostate_Cancers_Treated_with_Androgen_Antagonist1
107. Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, Fazli L, Coleman IM, True LD, et al. Intraprostatic Androgens and Androgen-Regulated Gene Expression Persist after Testosterone Suppression: Therapeutic Implications for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Res.* 15 mai 2007;67(10):5033-41.
108. Audenet F, Murez T, Ripert T, Villers A, Neuzillet Y. Inhibiteurs de CYP17A1 dans le cancer de la prostate: mécanismes d'action indépendants de la voie de signalisation androgénique. *Prog En Urol.* oct 2013;23:S9-15.
109. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 11 sept 2014;371(11):1028-38.

110. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Bryce AH, Shapiro J, Bambury RM, et al. Rucaparib for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with a DNA Damage Repair Gene Alteration: Final Results from the Phase 2 TRITON2 Study. *Eur Urol*. 1 sept 2023;84(3):321-30.
111. VIDAL [Internet]. [cité 25 juill 2025]. Enzalutamide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/enzalutamide-23639.html>
112. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2018;378(26):2465-74.
113. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Giorgi UD, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 4 juin 2020;382(23):2197-206.
114. Rathkopf DE, Beer TM, Loriot Y, Higano CS, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 mai 2018;4(5):694-701.
115. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 31 juill 2014;371(5):424-33.
116. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med*. 27 sept 2012;367(13):1187-97.
117. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 10 nov 2019;37(32):2974-86.
118. VIDAL [Internet]. [cité 25 juill 2025]. Apalutamide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/apalutamide-25590.html>
119. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. nov 2019;30(11):1813-20.
120. Chung BH, Huang J, Uemura H, Choi YD, Ye ZQ, Suzuki H, et al. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer: final analysis of the Asian subpopulation in the TITAN trial. *Asian J Androl*. 6 juin 2023;25(6):653-61.
121. SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/apalutamide-erleada>

122. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28 mars 2019;380(13):1235-46.
123. Wahner A. FDA Approves Darolutamide for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer | OncLive [Internet]. 2025 [cité 9 oct 2025]. Disponible sur: https://www.onclive.com/view/fda-approves-darolutamide-for-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer?utm_source=chatgpt.com
124. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 24 mars 2022;386(12):1132-42.
125. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira De Santana Gomes AJ, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol.* 20 déc 2024;42(36):4271-81.
126. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, et al. A Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix: Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Antagonist Effect on Prostate Cancer. *J Urol.* 1 sept 2011;186(3):889-97.
127. VIDAL [Internet]. [cité 25 juill 2025]. Abiratérone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/abiraterone-23420.html>
128. (PDF) Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. ResearchGate [Internet]. 6 août 2025 [cité 24 oct 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/281272467_Abiraterone_and_Increased_Survival_in_Metastatic_Prostate_Cancer
129. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol.* 1 juill 2018;74(1):17-23.
130. Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNPC) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 janv [cité 28 juill 2025]. Report No.: NCT01715285. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01715285>
131. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Sachdeva A, Jones C, Hoyle A, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Oncol.* 1 mai 2023;24(5):443-56.

132. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 27 juill 2017;377(4):338-51.
133. Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):221-9.
134. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 28 juill 2025]. LES POISONS DU FUSEAU, TAXANES. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-taxanes.html>
135. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, Levy BP, Escuin D, Zhou XK, et al. Taxane-Induced Blockade to Nuclear Accumulation of the Androgen Receptor Predicts Clinical Responses in Metastatic Prostate Cancer. *Cancer Res.* 15 sept 2011;71(18):6019-29.
136. Kroon J, Kooijman S, Cho NJ, Storm G, Pluim G van der. Improving Taxane-Based Chemotherapy in Castration-Resistant Prostate Cancer. [cité 23 oct 2025]; Disponible sur: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/abstract/S0165-6147\(16\)00057-2](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/abstract/S0165-6147(16)00057-2)
137. CT-18416_TAXOTERE_prostate_PIC_EI_AvisDef_CT18416.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18416_TAXOTERE_prostate_PIC_EI_AvisDef_CT18416.pdf
138. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 20 août 2015;373(8):737-46.
139. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* déc 2019;30(12):1992-2003.
140. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 19 mars 2016;387(10024):1163-77.
141. Tannock IF, Wit R de, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 7 oct 2004;351(15):1502-12.
142. Wit R de, Bono J de, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 26 déc 2019;381(26):2506-18.

143. (PDF) Re: Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomized Open-Label Trial. ResearchGate [Internet]. 30 mai 2025 [cité 24 oct 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/47299535_Re_Prednisone_Plus_Cabazitaxel_or_Mitoxantrone_for_Metastatic_Castration-Resistant_Prostate_Cancer_Progressing_After_Docetaxel_Treatment_A_Randomized_Open-Label_Trial
144. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28 mai 2020;382(22):2091-102.
145. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 juill 2025]. LYNPARZA (olaparib). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982939/fr/lynparza-olaparib
146. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 juill 2025]. RUBRACA (rucaparib) - Cancer de l'ovaire. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3506437/fr/rubraca-rucaparib-cancer-de-l-ovaire
147. Bolek H, Yazgan SC, Ceylan F, Esteban-Villarrubia J, Arslan C, Kuş T, et al. Comparison of two alternative sequences with cabazitaxel and 177Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective multicenter study (LuCaS). *Eur J Cancer.* 25 févr 2025;217:115226.
148. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 15 sept 2021;385(12):1091-103.
149. de Bono JS, He M, Shi Z, Nowicka M, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Final Overall Survival and Molecular Data Associated with Clinical Outcomes in Patients Receiving Ipatasertib and Abiraterone in the Phase 3 IPATential150 Trial. *Eur Urol.* 1 juin 2025;87(6):672-82.
150. Rathi N, McFarland TR, Nussenzveig R, Agarwal N, Swami U. Evolving Role of Immunotherapy in Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer. *Drugs.* 28 déc 2020;81(2):191-206.
151. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJM, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2014;15(7):700-12.
152. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 30 juill 2025]. XGEVA 120 mg sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xgeva-120-mg-sol-inj-108977.html>

153. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 30 juill 2025]. ZOMETA 4 mg/100 ml sol p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zometa-4-mg-100-ml-sol-p-perf-109803.html>
154. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 18 juill 2013;369(3):213-23.
155. CT-17454_XOFIGO_PIC_REEV_Avis3_CT17454.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17454_XOFIGO_PIC_REEV_Avis3_CT17454.pdf
156. Qu'est-ce qu'un effet indésirable ? - CRPV [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-question/quest-ce-quun-effet-ind%C3%A9sirable>
157. Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée - Urofrance [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-duurologie-actualisation-2022-2024-cancer-de-la-prostate-diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-maladie-localise/?date=&themes=&search=prostate>
158. Urofrance | CHAPITRE 16 Item 310 – Tumeurs de la prostate - Urofrance [Internet]. [cité 25 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-duurologie-6eme-edition/chapitre-16-item-310-tumeurs-de-la-prostate/>
159. Urofrance | CHAPITRE 6 Item 58 – Sexualité normale et ses troubles - Urofrance [Internet]. [cité 25 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-duurologie-6eme-edition/chapitre-6-item-58-sexualite-normale-et-ses-troubles/>
160. Cassinello J, Domínguez-Lubillo T, Gómez-Barrera M, Hernando T, Parra R, Asensio I, et al. Optimal treatment sequencing of abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 1 févr 2021;93:102152.
161. CNOP [Internet]. [cité 25 oct 2025]. Anticancéreux oraux : les officines initient de nouveaux accompagnements pharmaceutiques. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/anticancereux-oraux-les-officines-initient-de-nouveaux-accompagnements-pharmaceutiques>

162. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
163. Hafron J, Hong A, Ryan MJ, Romdhani H, Kinkead F, Flanders SC, et al. Study of persistence and adherence to ADT in prostate cancer: relugolix, degarelix, and GnRH agonists in the US. Future Oncol. 21(10):1219-30.
164. Présentation du projet [Internet]. Oncolink. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: <https://therapiesorales-onco-link.fr/presentation-du-projet/>

Table des matières

.....	1
LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE SANTE	4
SOMMAIRE	8
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
LE CANCER DE LA PROSTATE	16
1. Rappels anatomiques et physiologiques	16
1.1. Anatomie de la prostate.....	16
1.2. Rôle et fonctions de la prostate.....	17
1.3. Vieillissement et modifications physiologiques.....	18
2. Épidémiologie	19
2.1. Prévalence et incidence	19
2.2. Facteurs de risques	20
2.2.1. Antécédents familiaux et prédisposition génétique (mutation BRCA1/2, HOXB13, ATM)	20
2.2.1.1. Antécédents familiaux	20
2.2.1.2. Mutations génétiques associées	20
2.2.2. Facteurs environnementaux : alimentation, obésité, syndrome métabolique, traitements hormonaux	21
2.2.2.1. Alimentation	21
2.2.2.2. Syndrome métabolique et obésité	21
2.2.2.3. Traitements hormonaux exogènes	21
2.2.2.4. Mode de vie et migration	22
2.2.3. Facteurs ethniques et géographiques	22
2.3. Conclusion	23
3. Physiopathologie	24
3.1. Mécanismes tumoraux	24
3.1.1. Origine cellulaire et voies de transformation	24
3.1.2. Dépendance androgénique et résistance à la castration	24
3.1.3. Hétérogénéité tumorale et microenvironnement	25
3.1.4. Formes cliniques du cancer de la prostate	25
3.2. Stades d'évolution et évaluation clinique	26
3.2.1. Stade d'évolution	26
3.2.2. Symptomatologie clinique	26
3.2.3. Évaluation clinique et calcul du risque	26
3.2.3.1. Rôle du PSA dans l'évaluation du risque	27
3.2.3.2. Classification TNM	27
3.2.3.3. Le score de Gleason	28
3.2.3.4. Score ISUP	29
3.2.3.5. Stratification du risque selon les recommandations européennes	30
4. Diagnostic et prise en charge médicale.....	31
4.1. Dépistage et examens	31
4.1.1. PSA et examen clinique	31
4.1.2. IRM multiparamétrique (IRMmp)	32
4.1.2.1. Contexte et principes techniques	32

4.1.2.2.	Indications et place dans la stratégie diagnostique	33
4.1.2.3.	Système PI-RADS, outil de standardisation	33
4.1.2.4.	Performances diagnostiques.....	34
4.1.2.5.	Utilisations dérivées et limites de l'outil	34
4.1.3.	Biopsies prostatiques.....	34
4.1.3.1.	Indications	34
4.1.3.2.	Réalisation et types	35
4.1.3.3.	Intérêt diagnostic	36
4.1.3.4.	Perspective d'évolution.....	36
4.1.4.	Biomarqueurs urinaires et sanguins.....	36
4.1.5.	Synthèse diagnostique et implications pronostiques	37
4.2.	Bilan d'extension et évaluation de la maladie	38
4.3.	Stratégies thérapeutiques selon le stade	40
4.4.	Consultations oncogénétique en cas de suspicion de forme héréditaire	43
4.4.1.	Indication	43
4.4.2.	Objectifs de la consultation	44
4.4.3.	Implications cliniques et thérapeutiques.....	44
4.4.4.	Suivi et dépistage familial	44
5.	Conclusion	44
ARSENAL THERAPEUTIQUE		46
6.	Traitements curatifs	46
6.1.	Abstention de surveillance.....	46
6.1.1.	Indications.....	46
6.1.2.	Modalités et objectifs.....	47
6.1.3.	Données cliniques	47
6.1.4.	Synthèse	47
6.2.	Surveillance active	48
6.3.	Chirurgie : prostatectomie totale ou radicale.....	49
6.3.1.	Les différentes techniques chirurgicales	50
6.3.2.	Résultats oncologiques	51
6.3.3.	Effets indésirables et impacts fonctionnels.....	52
6.3.4.	Préservation nerveuse et curage ganglionnaire	53
6.3.5.	Suivi post-opératoire	54
6.4.	Radiothérapie	55
6.4.1.	Radiothérapie externe	55
6.4.1.1.	Définitions et principes	55
6.4.1.2.	Place dans la stratégie thérapeutique en fonction du stade clinique de la malade	56
6.4.2.	Fractionnement et dosimétrie	57
6.4.2.1.	Hypofractionnement	57
6.4.2.2.	Ultra-hypofractionnement et radiothérapie stéréotaxique	58
6.4.3.	Synthèse	58
6.4.4.	Techniques de radiothérapie externe dans le cancer de la prostate	58
6.4.4.1.	Radiothérapie conformationnelle 3D (3D-CRT)	58
6.4.4.2.	Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT)	59
6.4.4.3.	Arcthérapie volumétrique (VMAT)	60
6.4.4.4.	Radiothérapie guidée par image (IGRT)	60
6.4.4.5.	Radiothérapie stéréotaxique du corps entier (SBRT)	61
6.4.4.6.	IRM-Linac.....	62

6.4.5. Conclusion	62
6.5. Curiethérapie	63
6.5.1. Définition et principes	63
6.5.2. Indications selon le stade de la maladie	63
6.5.3. Modalités de traitements	64
6.5.3.1. Curiethérapie LDR	64
6.5.3.2. Curiethérapie HDR	65
6.5.4. Avantages thérapeutiques et contre-indications	66
6.6. Thérapies focales (HIFU, cryothérapie, laser)	67
6.6.1. Introduction	67
6.6.2. Principe et technologies disponibles	68
6.6.3. Indications	68
6.6.4. Focus sur les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)	68
6.6.5. Autres techniques focales	69
6.6.6. Perspectives	69
6.7. Conclusion	69
7. Traitements palliatifs et avancés	70
7.1. Hormonothérapie	70
7.1.1. Agonistes de la LHRH (GnRH)	70
7.1.1.1. Mécanisme d'action	71
7.1.1.2. Cinétique et modalités d'injection	71
7.1.1.3. Gestion des risques	73
7.1.2. Antagonistes de la LHRH (GnRH)	73
7.1.2.1. Mécanisme d'action	73
7.1.2.2. Avantages et inconvénients	74
7.1.2.3. Indications préférentielles	75
7.1.3. Blocage androgénique complet	76
7.1.3.1. Modalités	76
7.1.3.2. Utilisation actuelle	77
7.1.4. Suivi et objectif thérapeutique	77
7.1.5. Perspectives et évolutions des traitements	78
7.2. Thérapie anti-androgénique de seconde génération	78
7.2.1. Mécanisme d'action et indications thérapeutiques	80
7.2.2. Efficacité clinique des hormonothérapies de seconde génération	81
7.2.2.1. Enzalutamide (XTANDI®)	81
7.2.2.2. Apalutamide (ERLEADA®)	82
7.2.2.3. Darolutamide (NUBEQA®)	83
7.2.2.4. Abiratérone acétate (ZYTIGA®)	83
7.2.3. Avantages comparatifs	85
7.3. Chimiothérapie	85
7.3.1. Mécanisme d'action des taxanes	85
7.3.2. Traitements disponibles	86
7.3.2.1. Docétaxel	86
7.3.2.2. Cabazitaxel	87
7.4. Thérapies ciblées innovantes	88
7.4.1. Inhibiteurs de PARP	88
7.4.2. Thérapies ciblant le PSMA	89
7.4.3. Inhibiteurs de l'Akt	89
7.5. Immunothérapie	90

7.6.	Traitements des métastases osseuses.....	91
7.7.	Conclusion	91
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	93	
8.	Effets indésirables des traitements.....	93
8.1.	Définition et classification.....	93
8.2.	Présentation des catégories d'effets indésirables	94
8.2.1.	Effets urinaires et génitaux	95
	Perspective officinale	97
8.2.2.	Effets digestifs.....	98
	Perspective officinale	98
8.2.3.	Effets sexuels	99
	Perspective officinale	99
8.2.4.	Effets cardiovasculaires	100
	Perspective officinale	100
8.2.5.	Effets généraux et métaboliques	101
	Perspective officinale	101
8.2.6.	Effets psychologiques et neurologiques	102
	Perspective officinale	102
8.2.7.	Effets hématologiques et immunitaires.....	103
	Perspective officinale	103
8.3.	Impact sur la qualité de vie	103
9.	Rôle du pharmacien d'officine dans la gestion des effets indésirables	104
9.1.	Détection, sensibilisation et vigilance clinique	105
9.1.1.	Sensibilisation à la maladie et aux effets indésirables.....	105
9.1.2.	Un rôle de première ligne dans la surveillance des patients.....	106
9.1.3.	Outils et méthodes de détection.....	106
9.1.4.	Orientation d'urgence	107
9.2.	Éducation thérapeutique et information.....	108
9.2.1.	Compréhension du traitement et adhésion.....	108
9.2.2.	Préparation aux effets indésirables	109
9.2.3.	Prévenir la mauvaise observance	109
9.2.4.	Créer un espace de parole.....	110
9.3.	Accompagner et conseiller.....	110
9.3.1.	Conseils pratiques selon les effets indésirables.....	112
9.3.1.1.	Effets urinaires et génitaux	112
9.3.1.2.	Effets digestifs	113
9.3.1.3.	Effets sexuels	114
9.3.1.4.	Effets cardiovasculaires	115
9.3.1.5.	Effets généraux et métaboliques.....	116
9.3.1.6.	Effets psychologiques et neurologiques.....	117
9.3.1.7.	Effets hématologiques et immunitaires	118
9.3.2.	Intégration des soins de supports.....	118
9.3.2.1.	Douleur et confort	119
9.3.2.2.	Nutrition et métabolisme	119
9.3.2.3.	Activité physique adapté.....	119
9.3.2.4.	Soutien psychologique	120
9.4.	Conseil et orientation du patient	120
9.4.1.	Lien ville/hôpital	120
9.4.2.	Orientation vers les spécialistes adaptés	123

9.4.3. Orientation vers les associations de patients	123
10. Développement d'un outil à destination des équipes officinales	124
10.1. Objectif de l'outil	124
10.1.1. Amélioration de la détection et de la gestion des effets indésirables	124
10.1.2. Faciliter la communication avec les patients et les professionnels de santé.....	124
10.2. Présentation de l'outil	125
10.2.1. Format	125
10.2.2. Contenu	125
CONCLUSION	2
ANNEXES.....	3
1. Annexe 1 – Tableau des effets indésirables	3
2. Annexe 2 – Fiche OMEDIT Enzalutamide(165).....	1
3. Annexe 3 – Affiche du Cespharm sur le dépistage du cancer de la prostate(166)	2
BIBLIOGRAPHIE.....	3
TABLE DES MATIERES	19
TABLE DES ILLUSTRATIONS	24
TABLE DES TABLEAUX	25
GUIRAGOSSIAN LUCAS	1

Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie de l'appareil urogénital(2).....	16
Figure 2 : Schéma des différentes zones tissulaires de la prostate(3)	17
Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophysogonadique et sa régulation hormonale(6)	18
Figure 4 : Tableau de classification TNM datant de 2016, extrait des recommandations du Comité de Cancérologique de l'Association Française d'Urologie(32)	28
Figure 5 : Schéma de classification de la différenciation des cellules selon le score de Gleason, adapté de Medscape. Cancer de la prostate : Vue d'ensemble.(4)	29
Figure 6 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate à faible risque(10)	41
Figure 7 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate à risque intermédiaire(10).....	41
Figure 8 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate localement avancé ou à haut-risque(10)	42
Figure 9 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate métastatique hormonosensible(10).....	42
Figure 10 : Stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration(10).....	43
Figure 11 : Bloc opératoire schématique lors d'une prostatectomie assistée par robot Da Vinci®	51
Figure 12 : (a) Un système de collimateur multilames (70); (b) Projection d'une ouverture sur un patient.(71).....	59
Figure 13 : Représentation des schémas d'irradiation des techniques de radiothérapies 3DCRT et IMRT(72)	59
Figure 14 : Représentation des schémas d'irradiation des techniques de radiothérapie IMRT et VMAT(76)	60
Figure 15 : Schéma anatomique de la réalisation d'une curiethérapie LDR, sous guidage par imagerie échographique transrectale (by B. Batard)(89).....	65
Figure 16 : Représentation graphique de la réalisation d'une HDR(90)	66
Figure 17 : Table de calcul du score IPSS, extraite de la fiche de l'AFU(91)	67
Figure 18 : Comparaison des cinétiques de castration des patients de l'étude HERO(97)	72
Figure 19: (a) Mécanisme d'action des taxanes dans l'apoptose cellulaire (b)Mécanisme d'action des taxanes dans la signalisation de la voie des récepteurs aux androgènes.(136)	86
Figure 20 : Parcours d'accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux sous Onco'Link(164)	122

Table des tableaux

Tableau 1:Interprétation du Score de Gleason en score ISUP.....	29
Tableau 2:Stratification de l'évolution clinique de la tumeur selon les recommandations scientifiques européennes.....	30
Tableau 3:Recommandations des sociétés savantes d'urologie internationales sur la lecture du taux de PSA.....	32
Tableau 4 : Résumé des techniques de biopsies prostatiques selon les recommandations actuelles(5)	35
Tableau 5 : Synthèse des biomarqueurs utilisés en France et en Europe(5)	37
Tableau 6 : Examens pratiqués dans le cadre du bilan d'extension(5,11)	39
Tableau 7:Modalités de suivi de la surveillance active.....	49
Tableau 8 : Résumé des caractéristiques des techniques chirurgicales pour le cancer de la prostate(5,11)	50
Tableau 9 : Indications de la radiothérapie externe dans la prise en charge du cancer de la prostate(10)	56
Tableau 10 : Indications de la curiethérapie selon le stade tumoral dans la prise en charge du cancer de la prostate(5,11)	64
Tableau 11 : Évaluation et suivi clinique d'un patient traité par hormonothérapie(5,11)	77
Tableau 12 : Tableau synthétique des HTNG disponibles et leurs indications thérapeutiques	80
Tableau 13 : Effets indésirables urinaires et génitaux en fonction du traitement(11,97)	96
Tableau 14 : Effets indésirables digestifs en fonction du traitement(5,97,98,157).....	98
Tableau 15 : Effets indésirables sexuels en fonction du traitement(158,159)	99
Tableau 16 : Effets indésirables cardiovasculaires en fonction du traitement(97,109,115,135)	100
Tableau 17 : Effets indésirables généraux et métaboliques en fonction du traitement.....	101
Tableau 18 : Effets indésirables psychologiques et neurologiques en fonction du traitement(5,102,158)	102
Tableau 19 : Effets indésirables hématologiques et immunitaires en fonction du traitement	103
Tableau 20 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables urinaires et génitaux	112
Tableau 21 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables digestifs	113
Tableau 22 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables sexuels	114

Tableau 23 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables cardiovasculaires	115
Tableau 24 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables généraux et métaboliques	116
Tableau 25 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables psychologiques et neurologiques	117
Tableau 26 : Conduire à tenir et conseils associés en cas d'effets indésirables hématologiques et immunitaires.....	118

RÉSUMÉ

GUIRAGOSSIAN Lucas

Cancer de la prostate et prise en charge des effets indésirables : outil d'information à destination des équipes officinales

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France. Les progrès diagnostiques et thérapeutiques ont permis d'améliorer la survie globale, mais la diversité des traitements disponibles s'accompagne d'effets indésirables nombreux et parfois chronique, altérant la qualité de vie des patients.

Par sa proximité et son rôle de professionnel de santé de premier recours, le pharmacien d'officine occupe une place centrale dans le suivi de ces patients. Il intervient dans la détection précoce, la prévention et la prise en charge des effets indésirables, tout en participant à la coordination du parcours de soins avec les équipes hospitalières et les autres acteurs de santé.

Ce travail propose un état des lieux complet de la prise en charge du cancer de la prostate et de son arsenal thérapeutique, s'appuyant sur les recommandations récentes des sociétés savantes compétentes. Il met en lumière la contribution du pharmacien d'officine à l'amélioration du suivi et de la qualité de vie des patients, et permet la création d'un outil d'information destiné aux équipes officinales pour les accompagner dans la gestion quotidienne de la maladie et ses effets indésirables.

Ainsi, cette thèse illustre la nécessité d'une approche globale et coordonnée du patient, dans laquelle le pharmacien devient un acteur clé du parcours de soins en oncologie.

Mots-clés : cancer de la prostate, pharmacien d'officine, effets indésirables, parcours de soins, accompagnement, coordination

Prostate cancer and management of adverse effects: An informational tool for community pharmacy teams

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common malignancy in men in France. Diagnostic and therapeutic advances have significantly improved overall survival, yet the diversity of available treatments is accompanied by numerous and sometimes chronic adverse effects that can alter patients' quality of life.

Through their proximity and role as primary healthcare professionals, community pharmacists occupy a central position in the follow-up of these patients. They are involved in the early detection, prevention, and management of adverse effects, while contributing to the coordination of the care pathway with hospital teams and other healthcare professionals.

This work provides a comprehensive overview of prostate cancer management and its therapeutic arsenal, based on the latest recommendations from relevant scientific societies. It highlights the contribution of community pharmacists to improving patient monitoring and quality of life and leads to the creation of an informational tool designed to support pharmacy teams in the daily management of the disease and its adverse effects.

Thus, this thesis illustrates the need for a comprehensive and coordinated approach to patient care, in which the pharmacist becomes a key actor within the oncology care pathway.

Keywords : Key words: prostate cancer, community pharmacist, adverse effects, care pathway, patient support, coordination