

Les médicaments en urologie :

La pertinence des prescriptions, la pharmacovigilance et la sécurité du patient au cœur du rapport du congrès.

Lorsque l'on pense urologie, on pense souvent chirurgie. **En réalité, l'urologie est une spécialité médico-chirurgicale qui prend en charge les pathologies uro-génitales du diagnostic au traitement, qu'il soit médical ou chirurgical.** Cette spécialité a certes bénéficié des progrès de la chirurgie (chirurgie mini-invasive – endoscopie) mais les urologues ont su également tirer profit du développement des thérapeutiques médicamenteuses afin de mieux prendre en charge les patients dans les différents champs de leurs compétences :

- **Cancer ;**
- **Incontinence urinaire et statique pelvienne ;**
- **Infectiologie ;**
- **Andrologie**, avec l'arrivée des médicaments de la dysfonction érectile, de l'hypertrophie bénigne de la prostate, de l'éjaculation précoce, sans oublier les traitements hormonaux.

Si la multiplicité des traitements offre au médecin la possibilité de moduler la réponse thérapeutique en fonction de stade ou de la sévérité de la pathologie, mais également en fonction du patient, de son âge, de ses besoins et de ses souhaits (projets de vie), **il est important pour l'urologue d'avoir une excellente connaissance des médicaments, de leur mode d'action, de leurs effets secondaires. Cela inclut une implication très forte dans la surveillance des traitements (bilans pré-thérapeutiques ou suivi régulier), et de certaines populations spécifiques (personnes âgées, enfants, individus comportant certaines variations du métabolisme).**

Afin de fournir toutes les informations nécessaires aux urologues et aux autres prescripteurs, l'AFU a choisi de mandater 4 experts professeurs d'urologie (les professeurs Cyrille Bastide, Franck Bruyère, Laurent Guy et Gilles Karsenty) pour consacrer le rapport du congrès, cette année, à l'analyse des prescriptions médicales urologiques. **Ce travail important permet de synthétiser toutes les connaissances sur ce sujet. En effet, le rapport ne se contente pas de reprendre les données des bases de l'ANSM ou encore du Ministère de la Santé, il passe au crible l'analyse de la littérature internationale sur les médicaments en urologie, il fournit des informations sur la prescription et nourrit la réflexion des urologues quant à l'évaluation de l'efficacité des médicaments, avec notamment :**

- Des rappels du contexte législatif : Que doit mentionner l'ordonnance ? Quelle information délivrer au patient ? Peut-on prescrire hors Autorisation de Mise sur le Marché ? Et si oui, dans quelles conditions ?
- Une sensibilisation à la pharmacovigilance, essentielle à la sécurité du patient, le rapport rappelle des enjeux et des procédures menées en collaboration avec l'ANSM.
- Une réflexion déontologique sur les conflits d'intérêts : quel contexte légal ? Comment améliorer la transparence ?

Le rapport du congrès a pour vocation de devenir un outil de référence dans la pratique quotidienne des urologues, au service de la pertinence des prescriptions et de la sécurité des patients.

Présentation du rapport du congrès : Samedi 23 novembre, à 14 heures, amphi Bordeaux.

- Pr Cyrille Bastide (Marseille)
- Pr Franck Bruyère (Tours)
- Pr Laurent Guy (Clermont Ferrand)
- Pr Gilles Karsenty (Marseille)

1. Rappel du contexte législatif et déontologique qui définit la pertinence de la prescription.

Cette partie apporte des réponses aux questions suivantes :

- Le médecin est-il libre de sa prescription, malgré les contraintes légales et réglementaires ?
- Pourquoi le rapport bénéfice / risque doit-il être apprécié pour chaque patient et dans chaque situation ?
- Peut-on prescrire un médicament hors de son Autorisation de Mise sur le Marché ?
- Comment justifier une prescription hors AMM ?
- Quelle est la responsabilité du médecin prescripteur ?
- Les données médico-économiques doivent-elles entrer en compte dans le choix de la prescription ?

Si la liberté de prescription du médecin est essentielle (lire l'encadré sur la liberté de prescription dans le code de la Santé publique), elle est encadrée par la loi ainsi que par des règles déontologiques, elle engage la responsabilité du médecin au plan déontologique, civil et pénal. Les contentieux liés à la prescription médicamenteuse représentent d'ailleurs 2,5 % des dossiers traités par les chambres disciplinaires du conseil National de l'Ordre des Médecins (toutes spécialités confondues), d'où l'importance du rappel des règles.

Le médecin doit prescrire conformément aux données du savoir médical : il est donc tenu de s'informer et de se former.

En accord avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et des sociétés savantes, le médecin doit :

- **Analyser, lors de sa prescription, le rapport bénéfice /risque pour chaque patient** auquel il s'adresse – intégrant les données individuelles de celui-ci, d'où l'importance de connaître les variations de réponse qui peuvent exister d'une population à l'autre, d'un individu à l'autre.
- **Prescrire par priorité les médicaments éprouvés** : en effet, lorsqu'un médicament arrive sur le marché, les études cliniques, aussi bien menées soient-elles, n'ont pas toujours permis de relever tous les effets indésirables de la spécialité (lire p. 6). La pharmacovigilance permet de faire remonter de nouvelles données sur le médicament. Et plus un médicament a été prescrit, mieux il est connu et plus il est éprouvé.

Tableau 1 Liberté de prescription dans le Code de Santé Publique.

Article R. 4127-8 du CSP : « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. »

Article L. 1110-5 du CSP dispose que toute personne : « a le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. »

Article R. 4127-40 du CSP : « Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il administre, de faire courir au patient un risque injustifié. »

La prescription d'un médicament est, en règle générale, conditionnée par l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché. **La prescription dans le cadre de l'AMM, doit se conformer aux indications de la spécialité, mais aussi à son dosage, ainsi qu'à la fréquence de la prescription.**

Cela signifie que lorsque le médicament est prescrit dans une **autre indication, à une autre posologie ou à une autre fréquence, on se situe dans une prescription hors AMM. Cette prescription est possible, mais elle doit être justifiée scientifiquement et médicalement.**

En effet, **la loi prévoit plusieurs situations dans lesquelles il est possible de prescrire un médicament hors AMM :**

- **L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)** qui permet de traiter, diagnostiquer ou prévenir des pathologies pour lesquelles on ne dispose encore de médicament, essentiellement des maladies rares. Dans cette situation, la délivrance du médicament (prescription et/ou retrait) se fait exclusivement dans les structures hospitalières, publiques ou privées. On distingue 2 types d'ATU :
 - **L'ATU de cohorte** (qui s'adresse à une population de patients) et donne lieu à une surveillance dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique, ainsi qu'au recueil des données.
 - **L'ATU nominative**, qui ne concerne qu'un seul malade (nominativement désigné et ne pouvant participer à la recherche biomédicale), et qui est engagée sous la responsabilité du médecin prescripteur¹.
- **La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)** dont l'encadrement est organisé par l'ANSM, lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée².

¹ [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation/(offset)/0)

² [http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Principes-generaux-des-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Principes-generaux-des-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation/(offset)/0)

- **La prescription hors AMM, hors ATU, hors RTU** : elle nécessite un grand discernement du prescripteur. Celui-ci ne doit y avoir recours que s'il le « ***juge indispensable au regard des données acquises par la science (...) pour stabiliser ou améliorer l'état clinique du patient*** » (Loi du 29 décembre 2011). La prescription hors AMM est sous la responsabilité du médecin ; elle est encadrée par l'article L 162-4 du Code de la Sécurité Sociale et nécessite une mention sur l'ordonnance : « ***Les médecins qui prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance Maladie doivent le spécifier sur l'ordonnance*** ».

Il arrive que la prescription hors AMM soit prise en charge par l'Assurance Maladie, dans le cadre de protocoles thérapeutiques temporaires.

La prescription du médicament est, par ailleurs, soumise à **d'autres obligations** :

- **L'information du patient** : explication du traitement, de ses bénéfices, de ses risques, afin de recueillir son consentement éclairé ; explication sur l'ordonnance des doses, heures de prise et durée du traitement (avec mention du renouvellement si nécessaire).
- La prise en compte de la **pertinence médico-économique** du traitement.

Le choix du traitement repose donc sur...

- **Des éléments scientifiques** : justification de la prescription par rapport aux données médicales et scientifiques disponibles ;
- **Des éléments individuels** : la connaissance du patient, des risques spécifiques auxquels il est exposé ; son information et son accord pour la mise en œuvre du traitement ;
- **Des éléments réglementaires** : respect de l'AMM ou des procédures dérogatoires ;
- **Des considérations médico-économiques.**

Tous ces éléments concourent ensemble à la pertinence de la prescription.

2. Le suivi du patient et la surveillance du traitement :

Cette partie apporte des réponses aux questions suivantes :

- Pourquoi les études cliniques préalables à l'obtention de l'AMM ne permettent-elles pas d'identifier tous les effets indésirables des médicaments ?
- Quels sont les principaux types d'effets indésirables ?
- Pourquoi certains patients sont-ils plus sujets que d'autres aux effets indésirables ?
- Comment éviter ou prévenir certains effets indésirables ?
- Comment déclarer un effet indésirable ?
- Doit-on déclarer un effet inattendu ? Comment ?

Le suivi du patient et la surveillance de son traitement permettent d'identifier et de faire remonter d'éventuels effets indésirables, et contribue à la gestion des risques tant sur le plan individuel que sur le plan collectif.

L'identification des risques est un enjeu majeur. En effet, les effets indésirables des médicaments sont à l'origine, chaque année, en France, de :

- **13 000 hospitalisations – soit 6 % de l'ensemble des hospitalisations et 10 à 20 % des lits d'hospitalisation au long cours ;**
- **3 millions de consultations par an ;**
- **Avec un coût estimé entre 4 120 euros et 5 305 euros pour chaque événement indésirable majeur³.**
- **Avec une mortalité de l'ordre de 2 % (hors thérapies anti-cancéreuses).**

2.1 Les effets indésirables :

Les effets indésirables peuvent être liés à :

- Un **surdosage** – ou un surdosage relatif, chez les personnes de faible poids ou bien avec un métabolisme altéré ;
- Une **hypersensibilité** individuelle ;
- Une **pathologie sous-jacente** : par exemple, la prescription de médicaments psychotropes comportant un effet anticholinergique (favorisant la rétention urinaire) chez un patient présentant une hypertrophie bénigne de la prostate non traitée, pourra conduire à un épisode de rétention urinaire aiguë, l'effet de la molécule s'ajoutant aux conséquences de la pathologie ;
- Des **effets immuno-allergiques**, difficiles à anticiper sauf si le patient a déjà reçu un médicament de la même famille ;
- Une **interaction** médicamenteuse, notamment en cas d'automédication du patient ;
- Ils peuvent aussi contribuer à l'apparition d'une pathologie : par exemple, la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour une colique néphrétique, peut contribuer à la survenue d'une insuffisance rénale dans, notamment chez les sujets hypertendus, ou bien chez les personnes âgées. Cette insuffisance rénale peut conduire à la réalisation d'une dialyse, dans les cas les plus graves.

Cependant, la plupart des effets indésirables peuvent être prévenus par une maîtrise des effets de chaque spécialité, une bonne connaissance du patient et une bonne communication avec celui-ci :

- **Un choix raisonné des prescriptions**, tenant compte des spécificités et antécédents de chaque patient ;
- **La surveillance**, notamment lors de l'initiation du traitement, **en relation avec le médecin traitant** ;
- **Des mesures préventives** : comme la prescription de protecteurs gastriques (inhibiteurs de la pompe à protons) lors de la prescription d'AINS ;
- **L'information du patient** : elle permet de lui apprendre à suivre son traitement dans les meilleures conditions possibles (**prises aux bonnes heures, en évitant les interactions médicamenteuses ou diététiques, information sur les signes qui doivent l'alerter et l'amener à consulter son médecin**).

³ Source : réseau CHU 2011 : <http://www.reseau-chu.org/les-articles/article/article/prevenir-les-effets-indesirables-lies-aux-medicaments-lille-developpe-un-projet-europeen/>

La prescription doit s'accompagner d'une **éducation thérapeutique** qui fait du patient un acteur de sa prise en charge.

C'est pourquoi le rapport du congrès sur le médicament insiste, pour chaque spécialité, sur la vigilance qu'impose la prescription, en général et dans certaines situations.

2.2. La pharmacovigilance au service de la sécurité du patient :

La pharmacovigilance est la surveillance des effets indésirables : elle permet de faire remonter, après l'obtention de l'AMM (ou de l'ATU) des effets qui n'ont pas toujours été observés lors des études cliniques préalables au lancement des médicaments.

Pourquoi les études cliniques ne permettent-elles pas de faire remonter tous les effets indésirables des médicaments ?

Selon la loi statistique de Poisson, pour avoir 95 % de chances d'observer un effet indésirable, il faut que sa fréquence soit supérieure au tiers de la population sur laquelle le médicament a été testé. En clair, pour qu'un effet indésirable se manifestant 1 fois sur 1000 soit observé, il faut que le médicament ait été testé sur plus de $3 \times 1\,000$, soit plus de 3 000 patients. Partant de ce principe mathématique, il est évident que les effets indésirables les plus rares ont peu de chance d'être identifiés durant les études cliniques. De même, les effets indésirables de médicaments traitant des maladies rares, ne permettant pas de faire des études sur de larges cohortes de patients.

C'est pourquoi la pharmacovigilance est essentielle après l'AMM et la mise à disposition du produit.

Elle est l'œuvre :

- **des patients eux-mêmes ou de leurs représentants** (parents, associations de patients) : acteurs de la prise en charge, grâce à l'information qu'ils reçoivent de leur médecin et en relation avec celui-ci, ils peuvent directement signaler un effet indésirable⁴;
- **des médecins** : les médecins doivent surveiller le bon déroulement du traitement et interroger le patient afin d'identifier d'éventuels **effets indésirables ou inattendus, c'est-à-dire, non décrits dans le résumé des caractéristiques du produit**. L'identification d'un effet inattendu donne lieu à une déclaration **obligatoire** au centre régional de pharmacovigilance ;
- **des sociétés savantes** : Elles participent à la définition du bon usage, en relation avec les autorités réglementaires (HAS, ANSM); elles veillent à la formation des médecins, à leur information scientifique afin de permettre le meilleur usage des médicaments. **L'Association Française d'Urologie, structurée en comités scientifiques par type de pathologies, est organisée pour diffuser formation et information, et recueillir les données sur les médicaments issues de la pratique quotidienne des urologues.**
- **des industriels** ;
- **l'ANSM**, qui collige et analyse les données remontées.

⁴ [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/(offset)/4)

Les formulaires de déclaration sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/(offset)/4)

Par ailleurs certains médicaments font l'objet d'une surveillance renforcée :

- **Plan de gestion des risques (PGR)**, lorsque des risques ont été identifiés par analogie avec d'autres molécules de la même famille thérapeutique⁵ ;
- **Etudes réalisées par l'Assurance Maladie pour identifier la façon dont un produit est utilisé** du fait de sa prescription par les médecins ou de son utilisation par les patients : ces études permettent de déceler d'éventuels mauvais usages des produits et d'y remédier par des corrections.

Après l'obtention de l'AMM et la mise à disposition d'un médicament, la vigilance est nécessaire afin d'identifier d'éventuels risques, effets inattendus qui n'ont pas toujours été observés durant les études cliniques. **Cette vigilance est l'œuvre de tous.**

Elle repose sur :

- **Les médecins qui connaissent bien les médicaments et leurs effets attendus;**
- **Les patients à qui les médicaments ont été prescrits et qui ne doivent pas hésiter à signaler un effet inattendu à leur médecin et/ou à l'ANSM ;**
- **Les sociétés savantes comme l'Association Française d'Urologie qui réfléchissent à la pertinence des soins et aux meilleurs usages possibles des spécialités prescrites ;**
- Les industriels qui doivent remonter les informations dont ils disposent sur les spécialités qu'ils commercialisent ;
- Les agences (HAS, ANSM) et l'Assurance Maladie.

3. L'analyse des médicaments par le rapport du congrès.

Le rapport sur les médicaments en urologie fournit toutes les informations nécessaires à ces recommandations générales concernant la prescription et la vigilance, passant en revue tous les médicaments disponibles en France pour soigner des pathologies urologiques.

Il permet aux médecins de mettre à jour leurs connaissances, notamment en ce qui concerne les spécialités récentes ou bien les nouvelles indications ou recommandations relatives à certaines classes de médicaments.

Cette partie propose d'illustrer à travers 3 exemples l'importance de la mise à jour des connaissances :

- **L'usage des antibiotiques de la famille des quinolones ;**
- **L'utilisation des toxines botuliques dans le traitement de l'incontinence urinaire ;**
- **Les indications de l'acétate d'abiratéron et de l'enzalutamide dans le traitement du cancer de la prostate.**

3.1. Du bon usage des antibiotiques de la famille des quinolones pour éviter les résistances :

Les antibiotiques de la famille des quinolones ne sont pas des médicaments nouveaux, puisqu'ils sont apparus au début des années 60. Ces antibiotiques à spectre large (qui combattent de nombreuses bactéries)

⁵ [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2)

sont utilisés dans les infections urologiques (infections de la prostate, du rein, de la vessie), mais **leur utilisation massive a donné lieu à l'apparition de résistances** :

- **Résistances des bactéries aux quinolones** ;
- Puis **résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération** utilisées à la place des quinolones, afin de contourner les résistances, avec l'apparition d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE), c'est-à-dire d'enzymes qui neutralisent l'ensemble des β -lactamines (famille d'antibiotique comprenant les pénicillines et les céphalosporines), à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes ;
- Puis **résistance aux carbapénèmes** de bactéries produisant la carbapénémase, une enzyme neutralisant cette famille d'antibiotiques, **avec pour conséquence l'apparition de germes résistant à tous les antibiotiques**⁶.

L'apparition de ces résistances constitue un **problème de santé publique préoccupant, et nécessite la vigilance des médecins** qui doivent veiller à une juste prescription des antibiotiques, notamment des quinolones, **trop souvent utilisées pour couvrir certains gestes d'exploration**, et dont l'usage doit être réduit, tant chez l'humain que chez l'animal.

Ainsi, les quinolones ne doivent pas être prescrites :

- **En prévention d'infections** dans le cadre de la réalisation de cystoscopies ;
- Lorsqu'un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) révèle la présence de bactéries, **sans que le patient souffre de symptômes** : on ne parle pas, alors d'infection mais de **colonisation**, la colonisation ne devant pas donner lieu à un traitement.
- **Lors d'infections du bas appareil urinaire (cystites) non compliquées** : on leur préférera en première intention la fosfomycine.

3.2. La place des toxines botuliques dans le traitement de l'incontinence urinaire par impériosité :

L'apparition des toxines botuliques dans le traitement de l'incontinence urinaire est emblématique des progrès des thérapeutiques médicamenteuses en urologie.

Les toxines botuliques, injectées dans la paroi de la vessie, ont permis de traiter certaines formes complexes d'incontinence urinaire, pour lesquelles on avait auparavant recours à des traitements chirurgicaux lourds (agrandissements de la vessie, cystectomie). Elles ont constitué une révolution dans le champ de la neuro-urologie. Les toxines botuliques ont d'abord été utilisées **chez les sujets incontinents pour des raisons neurologiques (blessés médullaires, patients souffrant de sclérose en plaques)** : en effet, en paralysant la vessie, la toxine empêche les pertes d'urines intempestives, mais nécessite que le patient se sonde⁷.

⁶ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC>

⁷http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/injection_de_toxine_botulique_dans_la_muscleuse_vesicale_par_uretroscopie_-_etude_sur_les_actes_2012-10-22_10-00-30_558.pdf

A ces indications dans l'AMM, s'ajoutent des indications hors AMM, renseignées par la littérature scientifiques depuis 10 ans, chez le patient non neurologique présentant une hyperactivité vésicale Cette indication dispose d'une autorisation de mise sur le marché de la FDA, aux Etats-Unis.

Chez ces patients, l'injection n'a pas pour but de bloquer totalement les mictions, mais d'agir sur les besoins urgents responsables de fuites : les patients voient une diminution de leurs besoins, mais continuent d'uriner, sans avoir à se sonder. La recherche a d'ailleurs montré que, **la toxine botulique n'agissait pas véritablement en bloquant les muscles de la vessie mais en modulant la sensation d'urgence.** L'arrivée prochaine de cette nouvelle option thérapeutique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale élargit la palette de l'urologue pour soigner ce trouble urinaire très handicapant :

- **Les anticholinergiques muscariniques**, bien connus et utilisés de longue date, qui agissent sur les récepteurs muscarinique : oxybutinine, toltérodine, chlorure de trospium, solifénacine, fésotérodine, auxquels on associe le flavoxate, bien qu'il soit dépourvu d'une action anticholinergique aux doses thérapeutiques ;
- **Les beta-3-agonistes (ou beta-3- mimétiques)** : une nouvelle classe de médicaments qui agit sur de récepteurs bêta-3 adrénergiques, une cible thérapeutique récemment identifiée : le mirabegron a obtenu une AMM européenne en décembre 2012 ; il est disponible en ATU nominative ;
- **Les injections de toxine botulique, à faible dose, afin de moduler les besoins** : l'injection est réalisée, le plus souvent en ambulatoire, sous anesthésie locale. Elle doit être renouvelée tous les 6 à 9 mois.

En fonction du profil, des besoins et de la réponse thérapeutique du patient, l'urologue opte pour l'une ou l'autre des solutions, voire pour une combinaison de solutions afin d'obtenir un résultat satisfaisant pour le patient.

3.3 Les « super » anti-androgènes, un espoir dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration :

La prostate étant une glande sous la dépendance de la testostérone, il est possible d'agir sur l'évolution du cancer de la maladie en bloquant la production de cette hormone :

- de manière chimique, grâce à l'association d'analogues ou d'antagonistes de la LH-RH, et de molécules anti-androgènes ;
- de manière chirurgicale, par l'ablation de la pulpe testiculaire (rare).

L'hormonothérapie est prescrite depuis 20 ans par les urologues pour ralentir la progression d'un cancer qui a dépassé le stade localisé. Elle fonctionne bien tant que le cancer est androgéno-dépendant. Mais naturellement, plus ou moins vite selon les cancers et selon les patients, la maladie devient résistante à la castration, tout en demeurant hormonodépendante. Schématiquement, les traitements hormonaux de 1ère ligne cités ci-dessus ne suffisent plus, car le peu de testostérone qui parvient aux récepteurs des androgènes suffit à nourrir la progression de la tumeur : il devient alors nécessaire de bloquer totalement les récepteurs aux androgènes. **L'abiratérone et l'enzalutamide. (anciennement dénommé MDV3100)** agissent comme de véritables « super » anti-androgènes permettent de prolonger les effets de l'hormonothérapie.

- **L'acétate d'abiratéronne est un nouvel inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes** indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. L'acétate d'abiratéronne est indiqué prioritairement dans plusieurs situations :
 - **chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore indiquée ;**
 - **chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.**
 - **très bientôt**, compte tenu des résultats extrêmement positifs des dernières études, l'acétate d'abiratéronne devrait être prescrite **avant la chimiothérapie, c'est-à-dire dès le début du stade de la résistance à la castration.**

L'efficacité de l'acétate d'abiratéronne avec une amélioration de la survie globale a été établie à partir de deux études cliniques multicentriques de phase III (COU-AA 301 et 302) chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration⁸.

- **L'enzalutamide. (anciennement dénommé MDV3100) est le seul antagoniste des récepteurs aux androgènes de nouvelle génération disponible en France.** La molécule a la particularité unique de bloquer la voie de signalisation dépendant des récepteurs aux androgènes, en plusieurs étapes.⁹ Dans Les études précliniques, l'enzalutamide n'a pas montré d'activité agoniste sur les récepteurs aux androgènes.

L'indication actuelle concerne des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant progressé après au moins une chimiothérapie préalable contenant du docétaxel. L'efficacité a été établie lors de l'étude de phase III (étude AFFIRM)¹⁰.

Il est prescrit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte délivrée par l'ANSM le 20 décembre 2012.

Très rapidement, l'enzalutamide devrait trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique avant la chimiothérapie. On suivra également son développement en première ligne (étude de phase II sur la prescription en première ligne d'hormonothérapie).

⁸Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. N Engl J Med 2013;368:138—48.

Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. N Engl J Med 2011;364:1995—2005.

⁹Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187—97. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al.