Avec la participation et la validation des partenaires suivants

La Société Française de Cardiologie a aussi participé à cette expertise.

Rapport AFU – ICFuro 2018

Gestion des effets indésirables dans le parcours de soins

Patients atteints d'un cancer de la prostate,

traités par hormono-suppression

ARGUMENTAIRE - Octobre 2018

Document approuvé par le CPP AFU en juin 2018

En vue de la validation par :

la Commission Recommandations de bonnes pratiques HAS pour l'attribution du label HAS

la Commission Recommandations de bonnes pratiques INCa pour l'attribution du label INCa

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACORESCA	Association des COordinateurs de RESeaux de CAncérologie
AFDN	Association Française des Diététiciens Nutritionnistes
AFIC	Association Française des Infirmier(e)s de Cancérologie
AFIIU	Association Française des infirmières et infirmiers en Urologie
AFU	Association Française d'Urologie
AIUS	Association Interdisciplinaire post Universitaire de Sexologie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAMACaP	Association NAtionale des MAlades du Cancer de la Prostate
APA	Activité Physique Adaptée
ARS	Agence Régionale de Santé
BAC	Blocage Androgénique Complet
CCAFU	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CERHOM	Fin du canCER et début de l'HOMme
CPP-AFU	Comité des Pratiques Professionnelles de l'AFU
CPRC	Cancer de la Prostate Résistant à la Castration
DPI	Déclaration Publique d'Intérêts
EI	Evènements Indésirables
EIAS	Evènements Indésirables Associés aux Soins
ETP	Education Thérapeutique du Patient
Francim	Réseau français des registres de cancer
GETUG	Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAD-score	"Hospital Anxiety and Depression scale"
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
HT	Hormono-suppression / hormonothérapie
HTA	« Health Technology Assessment »
INCa	Institut National du Cancer
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
LHRH	« Luteinizing Hormone Releasing Hormone » Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
NCCN	« National Comprehensive Cancer Network »
NCI	« National Cancer Institute »
NICE	« National Institute for Health and Care Excellence »
ObservaPUr	Observatoire des Pratiques Urologiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPEPS	Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé
PEC	Prise en charge
PPS	Programme Personnalisé de Soins
PRO	« Patient Reported Outcomes »
PSA	« Prostate Specific Antigen »
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RESC	RRC Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes
RRC	Réseau Régional de Cancérologie

SFC	Société Française de Cardiologie
SFGG	Société Française de Gériatrie et Gérontologie
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO	Société Française de Psycho-Oncologie
SFR	Société Française de Rhumatologie
SIOG	Société Internationale d'Onco-Gériatrie
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie

SOMMAIRE

1 INTRODUCTION 7

1.1 EPIDEMIOLOGIE 7
1.2 LE TRAITEMENT HORMONAL DU CANCER DE LA PROSTATE 9
1.3 DENOMBREMENT DE LA FREQUENCE DE PRESCRIPTION DES TRAITEMENTS HORMONO-SUPPRESSEURS DE 1ERE GENERATION SELON LES DIFFERENTES SITUATIONS DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE 15
1.4 ENJEUX / JUSTIFICATION DU PROJET 18
1.5 METHODE 19

2 REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE 21

2.1 POPULATION CIBLE 21
2.2 QUESTIONS CLINIQUES 21
2.3 RESULTAT DE LA STRATEGIE BIBLIOGRAPHIQUE 22
2.4 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LE CARDIO-METABOLISME 26
2.4.1 Points clés sur la maladie cardiovasculaire 26
2.4.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 26
2.4.3 Recommandations du groupe de travail 32
2.4.4 Discussion - Axes de recherche 33
2.5 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LES FONCTIONS OSTEO-MUSCULAIRES 34
2.5.1 Points clés sur la fragilité osseuse 34
2.5.2 Risque fracturaire, mortalité 35
2.5.3 Prévalence de l'ostéoporose densitométrique et perte osseuse 36
2.5.4 Fonte musculaire et Sarcopénie 37
2.5.5 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 37
2.5.6 Recommandations du groupe de travail 38
2.5.7 Discussion - Axes de recherche 39
2.6 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA FATIGUE, LES SYMPTOMES ANXIEUX ET DEPRESSIFS ET LES TROUBLES COGNITIFS 40
2.6.1 Points clés sur la fatigue, les symptômes anxieux et dépressifs et les troubles cognitifs 40
2.6.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 41
2.6.2.1 Fatigue 41
2.6.2.2 Troubles cognitifs 43
2.6.2.3 Troubles de l'humeur 44
2.6.3 Recommandations du groupe de travail 49
2.6.4 Discussion – Axes de recherche 49
2.7 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA GYNECOMASTIE ET LES BOUFFEES DE CHALEUR 50
2.7.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 50
2.7.2 Recommandations du groupe de travail 51
2.7.3 Discussion – Axes de recherche 51
2.8 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA FERTILITE ET SUR LA FONCTION SEXUELLE 52
2.8.1 Points clés sur la fonction sexuelle 52

2.8.1.1 Fertilité 52
2.8.1.2 Sexualité 52
2.8.2 Santé sexuelle 52
2.8.3 Vie sexuelle 53
2.8.3.1 Modification de l'identité masculine 54
2.8.3.2 Impacts relationnels 55
2.8.4 Recommandations du groupe de travail 56
2.8.5 Discussion – Axes de recherche 56
2.9 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA DOULEUR 58
2.9.1 Points clés sur la douleur 58
2.9.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 58
2.9.2.1 Hormonothérapie de 1ère génération par agonistes ou antagonistes en association avec la chimiothérapie en situation métastatique 59
2.9.2.2 Hormonothérapie de nouvelles générations en cas de maladie métastatique 59
2.9.3 Recommandations du groupe de travail 60
2.9.4 Discussion – Axes de recherche 61
2.10 EFFETS INDESIRABLES DE L'HORMONO-SUPPRESSION EN FONCTION DE L'AGE 62
2.10.1 Points clés des aspects gériatriques 62
2.10.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 62
2.10.3 Recommandations du groupe de travail 63
2.10.4 Discussion – Axes de recherche 63
2.11 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA QUALITE DE VIE (CPRC EXCLUS) 64
2.11.1 Points clés sur les aspects de qualité de vie 64
2.11.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 64
2.11.3 Recommandations du groupe de travail 65
2.11.4 Discussion – Axes de recherche 66
2.12 IMPACT DE L'HORMONOTHERAPIE DE SECONDE GENERATION SUR LA TOXICITE ET LA QUALITE DE VIE – PATIENTS CPRC 67
2.12.1 Toxicité 67
2.12.2 Qualité de vie - Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 70
2.12.3 Recommandations du groupe de travail 72
2.12.4 Discussion – Axes de recherche 72
2.13 IMPACT DE L'ADJONCTION D'UNE CHIMIOTHERAPIE A L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA TOXICITE ET SUR LA QUALITE DE VIE 73
2.13.1 Points clés de l'adjonction de la chimiothérapie à l'hormonothérapie 73
2.13.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 73
2.13.3 Recommandations du groupe de travail 75
2.13.4 Discussion – Axes de recherche 75
2.14 COMPARAISON DE LA TOXICITE ET DE LA QUALITE DE VIE EN FONCTION DES PROTOCOLES (INTERMITTENT VS CONTINU) 76
2.14.1 Points clés des THi et THc 76
2.14.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 76
2.14.3 Recommandations du groupe de travail 79
2.14.4 Discussion – Axes de recherche 79
2.15 PARCOURS DE SOINS : GESTION DES COMPLICATIONS DE L'HORMONO-SUPPRESSION 81

2.15.1 Principes généraux du parcours de soins 81
2.15.2 Parcours de soins et hormono-suppression 81
2.15.3 Prévention des complications cardio-métaboliques 83
2.15.3.1 Prévention primaire du risque cardiovasculaire 83
2.15.3.2 Prévention secondaire du risque cardiovasculaire 85
2.15.4 Prévention médicamenteuse des effets indésirables osseux de l'hormono-suppression 86
2.15.4.1 Généralités sur le traitement de la perte osseuse 86
2.15.4.2 Efficacité des bisphosphonates sur la fragilisation osseuse induite par l'hormono-suppression 87
2.15.4.3 Efficacité du dénosumab sur la fragilisation osseuse induite par l'hormono-suppression . 88
2.15.4.4 Conclusion des données de la littérature 89
2.15.5 Prise en charge du bien-être « hormonal » et de la fonction sexuelle 89
2.15.5.1 Informer 91
2.15.5.2 S'informer 91
2.15.5.3 Rassurer 91
2.15.5.4 Prise en charge spécifique si indiquée, des différents troubles identifiés 92
2.15.6 Prévention des complications gériatriques 92
2.15.7 Bénéfice de l'activité physique chez les patients sous hormono-suppression 93
2.15.8 Evaluation, prévention et prise en charge de l'hormono-suppression : synthèse du parcours de soins dans les différents secteurs 97
2.15.9 Impact des préférences du patient sur le parcours de soins 100
2.15.10 Liaison du spécialiste avec les professionnels de premier recours 101
2.15.11 Liaison avec les autres professionnels 101
2.15.12 Rôle des infirmiers coordonnateurs du parcours – Socle minimum des missions 101
2.15.13 Informations à donner aux patients 102
2.15.14 Indicateurs de suivi du parcours 103

3 RESULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE 104

4 ANNEXES 107

4.1 ANNEXE 1. GROUPE DE PILOTAGE ET GROUPE DE TRAVAIL 107
1- GROUPE DE PILOTAGE 107
2- GROUPE DE TRAVAIL 107
3- GROUPE DE LECTURE 107
4.2 ANNEXE 2. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 109
4.2.1 **Recherche I** 109
4.2.2 **Recherche II** 109
4.2.3 **Recherche III** 110
4.3 ANNEXE 3. RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES NATIONALES ET INTERNATIONALES 111
4.4 ANNEXE 4. OUTIL SCORE 119
4.5 ANNEXE 5. THERAPIES COMPLEMENTAIRES ET ALTERNATIVES 120

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 122

1 Introduction

1.1 Epidémiologie

Cancer de la prostate : incidence, survie

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France. Il se situe pour les hommes devant le cancer colorectal et celui du poumon. Le cancer de la prostate représente à lui seul 16% des cas incidents de l'ensemble des cancers. En France, le nombre de nouveaux cas observés en 2009 s'élevait à plus de 53465 (Institut national du cancer, 2016). Après une forte augmentation de l'incidence entre 1980 (24,8/100 000) et 2005 (124,5/100 000) du fait de l'usage large du PSA et de l'amélioration des moyens diagnostiques, on observe une baisse très nette depuis (97,7/100 000, en 2011). Plus l'âge est élevé, plus la baisse est ancienne.

Les dernières publications de l'INVs et du réseau FRANCIM considèrent que toute projection d'incidence, même à 3 ans, est actuellement hasardeuse étant donné les fluctuations observées liées aux pratiques médicales sur la période la plus récente. L'estimation, pour l'année 2012 (56841 nouveaux cas), est fondée sur une hypothèse de stabilité de l'incidence entre 2009 et 2012 (INVs INCa Francim, 2010) (Rébillard et al., 2013) (Grosclaude et al., 2015). Cette estimation, évoquée avec réserve, ne peut être considérée comme un chiffre de référence.

L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans (Institut national du cancer, 2014).

Le cancer de la prostate se situe au 5ème rang des décès par cancer tous sexes confondus. Il représente 7,5 % de l'ensemble des décès par cancer et se situe au 3ème rang de décès par cancer chez l'homme (Institut national du cancer, 2016). En France, plus de 8900 décès par cancer de la prostate sont observés chaque année. Les taux de mortalité augmentent régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans (INVs INCa Francim, 2010) (Rébillard et al., 2013) (Grosclaude et al., 2015). L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisqu'on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 10,5/100 000 en 2011). La baisse est d'autant plus ancienne que les sujets sont jeunes (Grosclaude et al., 2015). Cette baisse est liée notamment à la pratique large du test PSA dans un objectif de détection précoce / dépistage individuel (72% des hommes ont au moins un dosage de PSA tous les 3 ans) (Tuppin et al., 2012) permettant de diagnostiquer des cancers à des stades relativement précoces et donc potentiellement de bon pronostic, à l'amélioration des prises en charge dont notamment celles récentes des formes évoluées résistant à la castration (Rébillard et al., 2013).

Si le suivi de la recommandation USPSTF de ne plus pratiquer de dosage du PSA aux États-Unis a entraîné une diminution nette du nombre d'hommes réalisant le test (Drazer et al. 2015), on a noté également en France une baisse du niveau de détection par le PSA, qui reste

néanmoins élevé par rapport aux pays comparables (Tuppin et al. 2016b). La proportion d'hommes de plus de 40 ans sans cancer connu ayant réalisé au moins un test du PSA était de 27% en 2014, contre 30% en 2009. Cette diminution est aussi retrouvée sur une période triennale, puisque 62% des hommes âgés de 50 à 69 ans avaient réalisé au moins un dosage du PSA entre 2012 et 2014, contre 77% dans la période 2008-2010 ; cette tendance semble avoir commencé à s'inverser en 2015 (Tuppin et al. 2016b). Concernant les hommes de plus de 75 ans, ils restent 68% à avoir réalisé au moins un dosage du PSA sur cette même période de 3 ans, 2012-2014, contre 77% entre 2008 et 2010, tranche d'âge où l'objectif de diagnostic précoce est jugé sans bénéfice.

L'analyse récente des informations provenant du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram), chez les hommes d'âge supérieur ou égal à 40 ans, suggère que la proportion des hommes sans CaP repérable dans le Sniiram et avec au moins un dosage de PSA dans l'année était stable, autour de 30%, entre 2009 et 2011, diminuait à 26,9% en 2014, puis remontait à 28,9% en 2015, représentant 3,4 millions d'hommes (Tuppin et al., 2016). Cette proportion demeurait toujours élevée (33%) pour les hommes de 85 ans et plus. Entre 2013 et 2015, 48% des hommes de 40 ans et plus avaient eu au moins un dosage du PSA ; ils étaient environ 90% entre 65 et 79 ans. La proportion d'hommes avec au moins une biopsie de la prostate diminuait de 0,57% en 2009 à 0,38% en 2014 et atteignait 0,41% en 2015, soit 48 700 hommes. La proportion d'hommes présentant un CaP nouvellement pris en charge demeurait stable, légèrement inférieure à 0,4% entre 2009 et 2015, mais le nombre d'hommes augmentait (41 704 en 2014, 45 046 en 2015). La proportion d'hommes ayant eu une IRM de l'abdomen et du petit bassin avec injection intraveineuse de produit de contraste et une biopsie augmentait entre 2013 (18%) et 2015 (27%) (Tuppin et al., 2016).

Un débat s'est instauré aux Etats-Unis suite à l'observation d'une augmentation des CaP diagnostiqués à un stade évolué ou métastatique, attribuée à la moindre prescription du PSA suite aux recommandations de l'USPSTF. En effet, l'un des bénéfices avéré de la détection précoce a été la diminution considérable des formes métastatiques au diagnostic, limitant la morbidité et les coûts des traitements des formes avancées. De plus, l'incidence des cancers métastatiques s'est accrue entre 2007 et 2013 de 72% par rapport à 2004, particulièrement dans la tranche 55-69 ans, patients les plus à même de bénéficier d'un traitement curatif (92% d'augmentation de 2004 à 2013) (Weiner, Matulewicz, Eggener, & Schaeffer, 2016).

L'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans (Rébillard et al., 2013).

L'étude de cohorte de « haute résolution » Francim (Jegu et al., 2010) a montré, à partir des données issues de plusieurs départements français couverts par un registre général de cancer, que la plupart des cancers de la prostate diagnostiqués en France en 2001 étaient de stade localisé. Parmi les 2181 cas étudiés, la proportion de personnes ayant un cancer de la prostate localement évolué (T3-4 N0 M0) atteignait 3% et celle de cancers métastatiques N+ ou M+ 10,4% (Jegu et al., 2010).

D'après Grosclaude et al. (Grosclaude et al., 2016), deux études réalisées sur des échantillons représentatifs des cas recensés par les registres et décrivant de façon plus détaillée les cas diagnostiqués en 2001 et 2008 en France permettent de comparer les stades au diagnostic à ces deux périodes. On observe que la proportion de tumeurs diagnostiquées en l'absence de signe clinique (T1N0M0) est passée de 26,8 à 45,3%. Dans le même temps, la proportion de

cas diagnostiqués à un stade évolué (atteinte extra-prostatique T3-4 ou atteinte ganglionnaire N+ ou métastatique M+) a diminué de 21,7 à 11,3%. Rapporté à l'incidence de ces deux années, le nombre de ces cas graves serait, respectivement, d'environ 7 000 en 2001 et un peu plus de 5 000 en 2008. On observe aussi que la proportion de cas diagnostiqués avec un taux de PSA inférieur à 4 ng/ml est passée de 4,9 à 7,9% et celle des cas compris entre 4 et 10 ng/ml de 30 à 54,9%.

TABLEAU 1. REPARTITION SELON LE STADE TUMORAL DES HOMMES ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE EN 2001 EN FRANCE (JEGU ET AL., 2010)

Stade tumoral	Effectif	Proportion (%)
T1 N0 M0	583	27,4
T2 N0 M0	1257	59,2
T3/T4 N0 M0	63	3,0
N+/M+	222	10,4
Inconnu	56	-

1.2 Le traitement hormonal du cancer de la prostate

Dans le traitement du cancer de la prostate, la stratégie thérapeutique dépend du stade TNM de la maladie mais aussi du niveau de risque notamment pour les tumeurs localisées (cf. Tableau 2.). En cas de maladie localement avancée ou métastatique, l'hormono-suppression a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/dl, bien que la testostéronémie totale médiane obtenue après orchidectomie soit de 15 ng/dl. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20 ng/ml (Rozet et al., 2016). Plusieurs modalités sont envisageables (cf. Tableau 3, Tableau 4).

TABLEAU 2. CANCER DE LA PROSTATE : STRATEGIES THERAPEUTIQUES (ROZET ET AL., 2016)

Stade non métastatique	
Tumeur localisée à faible risque[1]	Traitement hormonal non recommandé (niveau de preuve 4, grade A)
Tumeur localisée à risque intermédiaire[2]	- Surveillance simple de type watchful waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte (niveau 3, grade B). - Prostatectomie totale ± curage pour les patients ayant une espérance de vie > 10 ans (niveau 1, grade A). - Radiothérapie 74 à 78 Gy seule ou associée à une suppression androgénique courte (4-6 mois) (niveau 2, grade A). - Curiethérapie (niveau 3, grade B). - Cryothérapie et HIFU pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou radiothérapie ou hommes de plus de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU (niveau 4, grade C). - Le traitement focal ne peut pas être proposé en dehors d'essais cliniques (niveau 4, grade A). Traitement hormonal : Non recommandé (niveau 4, grade A).

[1] PSA ≤ à 10 ng/ml, et score de Gleason ≤ à 6, et stade clinique T1c ou T2a

[2] PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b

Tumeur localisée à haut risque[3]	- L'hormono-radiothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans (niveau 1, grade A). - L'HT en monothérapie ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une RT avec des polypathologies sévères (niveau 2). - L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récidive biochimique, la survie sans récidive clinique, la survie sans métastase et la survie globale (niveau 1, grade A). - La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé. Il faut l'envisager dans le cadre d'une approche multimodale (niveau 2, grade B). - L'hormonothérapie seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans polypathologie sévère associée (niveau 1, grade A).
Stade métastatique (N+ ou M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	Hormonothérapie immédiate (standard) (niveau1b, grade A) : - symptomatique : pour éviter les complications graves - asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications Hormonothérapie retardée (option) (niveau 2b, grade B) - asymptomatique volontaire et informé 2b B Hormonothérapie continue (standard) (niveau 1b, grade A) Hormonothérapie intermittente (option) (niveau 1b, grade B) - Paucimétastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/ml après 6 mois de BAC Hormono-chimiothérapie (standard) (niveau 1a, grade A) - Métastatique d'emblée en particulier en cas de forte masse tumorale, état général compatible avec une chimiothérapie Traitement local Non recommandé en dehors d'un protocole de recherche clinique (niveau 4, grade A) Médicaments ciblant l'os Non recommandé 1 A

TABLEAU 3 : LES DIFFERENTS TYPES DE MEDICAMENTS HORMONAUX DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROTATE

[3] PSA > 20 ng/ml, ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

Niveau 2	Niveau 3	Nom de Présentation
Agonistes de la GnRH	Buséréline	BIGONIST
		SUPREFACT
	Goséréline	ZOLADEX
	Histréline	VANTAS
	Leuproréline	ENANTONE
		LUCRIN
		ELIGARD
	Triptoréline	DECAPEPTYL
		GONAPEPTYL
Antagoniste de la GnRH	Dégarélix	FIRMAGON
Anti-androgènes	Bicalutamide	CASODEX
		BICALU
		ORMANDYL
	Cyprotérone	CYPRO
		ANDROCUR
		ACETATE DE CYPROTERONE
		ACET CYPROT
		KALIALE
	Flutamide	EULEXINE
		FLUTAMIDE
		PROSTADIREX
	Nilutamide	ANANDRON
	Abiratérone	ZYTIGA
	Enzalutamide	XTANDI
Estrogène	Diéthylstilbestrol	DISTILBENE

TABLEAU 4 : MODALITES D'OBTENTION DE LA CASTRATION CHEZ LE PATIENT HORMONO-NAÏF (ROZET ET AL., 2016)

Modalités	Castration	Limitations
Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible
Agoniste LHRH	2-4 semaines. Equivalence des différentes formes disponibles (avis d'experts)	- 10-15% de résistance primaire - flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes neurologiques préexistants)
Antagoniste LHRH	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles
Anti-Androgène	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : - moindre survie globale - moindre survie sans progression clinique - plus d'interruption pour effets secondaires
œstrogène	Idem orchidectomie Même à 1 mg/Kg	Toxicité cardiovasculaire

A ce jour, les hormonothérapies de nouvelle génération sont indiquées dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration. De nouvelles données préconisent notamment l'indication de l'abiratérone dans le cancer de la prostate hormono-naïf. Ces données seront considérées dans la prochaine actualisation des recommandations du CCAFU (Rozet et al., 2016). En effet, aujourd'hui, ce produit a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de 2 essais randomisés de phase III, STAMPEDE (N. D. James et al., 2017) et LATITUDE (Fizazi et al., 2017) soulevant la question de son utilité clinique dans le traitement de première ligne du cancer métastatique de la prostate. Conduit sur 1199 patients dans 34 pays, l'essai Latitude visait à établir l'efficacité de l'abiratérone (+ prednisone à 5 mg/j) combiné à la suppression androgénique (ADT) dans le cancer métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué. Avec un taux de survie à 3 ans de 66 %, contre 49 % dans le groupe contrôle (placébo + ADT), l'abiratérone a permis de réduire le risque de décès de 38 % (la médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de la publication, à 30 mois de suivi.) L'abiratérone a aussi permis de doubler la durée de survie sans progression radiologique, à 33 mois contre 14,8 mois. Ces résultats correspondent à la première analyse intermédiaire ; leur validité sera évaluée dans le cadre de cette expertise. Les résultats de l'essai britannique Stampede[4] viennent aussi confirmer les résultats de l'abiratérone, sur un profil de patients beaucoup plus hétérogène. Mené sur un groupe de 1917 patients avec une indication d'hormonothérapie, dont la moitié avec des métastases, l'essai a montré un gain en survie de 37% dans le groupe traité par ADT + abiratérone, par rapport à l'ADT seule. Les principaux troubles associés à ces molécules ainsi que leur impact sur la qualité de vie sont reportés dans le chapitre Impact de l'hormonothérapie de seconde génération sur la toxicité et la qualité de vie – patients CPRC2.12.

La suppression hormonale, par le biais de ces différentes actions biochimiques impactant la testostéronémie (cf. PARMI ces patients, 71% ont reçu un agoniste de la LHRH, 12% ont reçu un blocage androgénique complet, 13% un anti-androgène seul, 3,6% un agoniste de la LHRH et 0,5% ont eu une orchidectomie.

[4] http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702900

FIGURE 1), engendre des effets indésirables au niveau de différentes localisations de l'organisme (cf.

FIGURE 2). A noter que concernant les antagonistes LHRH, la Commission de Transparence de la HAS (cf. HAS février 2015) a analysé les données de tolérance, en particulier à partir de l'étude d'Albertsen (Albertsen et al., 2014). La HAS ajoute que compte tenu de la méthodologie de cette étude qui regroupe des essais cliniques avec des durées d'exposition au Dégarélix différentes, des schémas posologiques hors-AMM, ainsi que de la non exhaustivité des facteurs cardiovasculaires étudiés, ces résultats de tolérance ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Par ailleurs, une analyse d'une base de données médico-administrative d'envergure, conclut à une association non significative de l'hormono-suppression avec le risque d'évènement ischémique (HR=1,2 ; 95%IC [0,7-2,1]) (Scailteux et al., 2017). Parmi ces patients, 71% ont reçu un agoniste de la LHRH, 12% ont reçu un blocage androgénique complet, 13% un anti-androgène seul, 3,6% un agoniste de la LHRH et 0,5% ont eu une orchidectomie.

FIGURE 1 : MECANISME D'ACTION DES ANTI-ANDROGENES

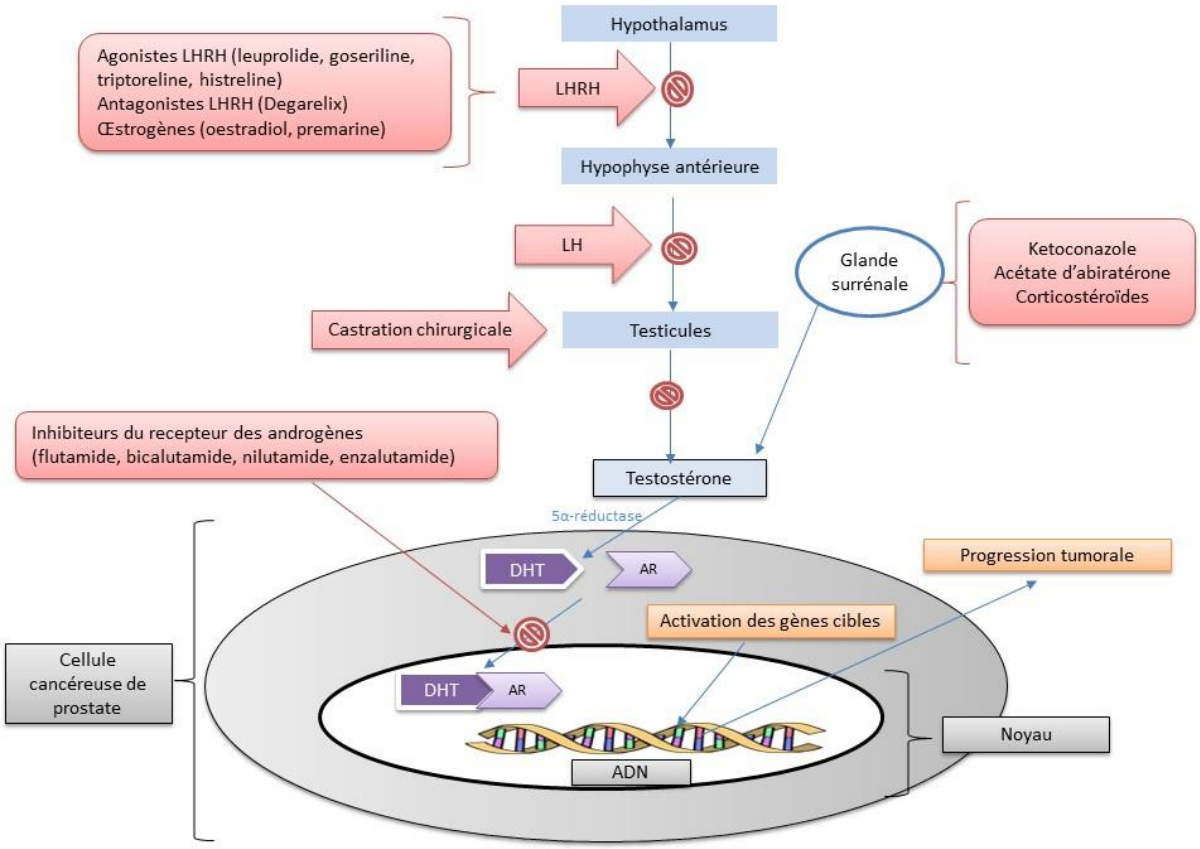


FIGURE 2 : SCHEMA TOPOGRAPHIQUE DES ACTIONS DES ANDROGENES

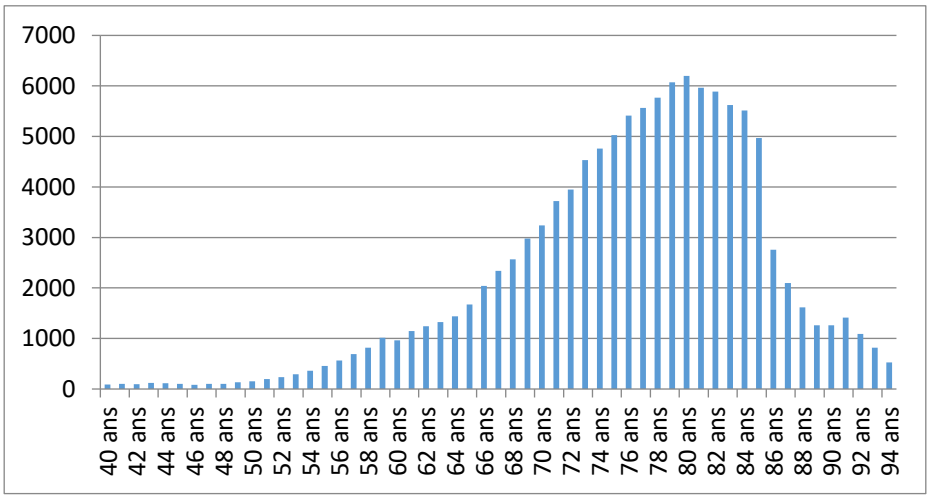
1.3 Dénombrement de la fréquence de prescription des traitements hormono-suppresseurs de 1ère génération selon les différentes situations de prise en charge du cancer de la prostate

Les données de l'Assurance maladie permettent relativement aisément de dénombrer les prescriptions de traitement hormono-suppresseur. Ces traitements sont chez l'homme quasi exclusivement prescrits à des patients atteints d'un cancer de la prostate.

L'étude ObservaPUr réalisée en 2009 (E Vicaut, B Lukacs) pour le rapport OPEPS[5] présentait des résultats sur les volumes de prescription des traitements hormono-suppresseurs et l'âge des patients sous traitement (cf. Figure 3) :

- En 2005, 122 282 hommes avaient reçu un traitement par hormonothérapie ;
- L'âge médian était de 77 ans ;
- Parmi eux, 2 234 avaient eu une prostatectomie avant le début de l'hormonothérapie.

FIGURE 3. NOMBRE DES HOMMES PAR CLASSE D'AGE RECEVANT UNE HORMONOTHERAPIE EN 2005[6]



Une enquête nationale exploitant une base de données française médico-administrative de grande envergure inclut des patients entre le 1er juillet 2010 et le 31 décembre 2011 qui sont suivis jusqu'au 31 décembre 2013 (Scailteux et al., 2017). Parmi 35118 « nouveaux » patients sous hormono-suppression, 71% recevaient un agoniste de la LHRH, 12% un blocage androgénique complet, 13% un anti-androgène, 3,6% un antagoniste de la LHRH et 0,6% ont eu une orchidectomie. Il n'est, en revanche, pas facile d'identifier les raisons de cette prescription d'hormono-suppression qui recouvre plusieurs situations cliniques :

- Maladie métastatique osseuse ou viscérale (traitement HTT continu *a priori*)
    - synchrone, révélée lors du diagnostic de cancer
    - métachrone, survenue au cours de l'évolution d'un cancer connu
- Maladie métastatique ganglionnaire
- Cancer localement avancé
    - traitement combiné à la radiothérapie pour une durée de 6 mois (risque intermédiaire faible) ou 18 mois à 3 ans (risque intermédiaire fort ou haut risque)

[5] lien de téléchargement du fichier de l'étude scientifique sur dépistage individuel et le traitement du cancer prostate pour l'OPEPS. http://www.urofrance.org/fileadmin/medias/afu-info/2009-05-n38/OPEPS-etude-cancer-prostate.pdf
[6] Analyse ObservaPUr pour l'OPEPS

- Cancer localisé : réduction volumique avant traitement par curiethérapie
- Homme âgé ou présentant des comorbidités significatives, non éligible à un traitement curatif et mis sous hormono-suppression à la place d'un « watchful waiting » (traitement intermittent le plus souvent).
- en intégrant par ailleurs les stratégies de traitement continu ou intermittent.

Ces motivations peuvent être extrapolées des études des bases médico-administratives et du travail des registres. A titre d'exemple, les situations de prescription d'une suppression androgénique dans les 6 mois suivant le diagnostic d'un cancer de la prostate, en 2014 (37641 hommes) permettent d'évaluer un certain nombre des situations de soins dans lesquelles sont prescrits les traitements hormono-suppresseurs (Données SNIIRAM – BEH novembre 2016) :

- Dès le diagnostic (cf. Tableau 5) :
  - En monothérapie pour les maladies métastatiques ± associées désormais à une chimiothérapie pour certains des patients ;
  - Combiné avec la radiothérapie pour les cancers localement évolués ;
  - En adjuvant d'une prostatectomie en cas de positivité des ganglions ou extension extra-capsulaire ou des vésicules séminales ;
- Dans une prise en charge différée :
  - en cas de ré-élévation du PSA en cas de récidive locale après traitement local
  - au décours d'une option de surveillance et traitement hormono-suppresseur lors de l'apparition d'une évolution significative de la maladie (watchful waiting).
- En intégrant là aussi les stratégies de traitement continu ou intermittent.

TABLEAU 5 : VOLUME GLOBAL DE PATIENTS RECEVANT UNE HORMONOTHERAPIE DE 1ERE GENERATION DÈS LE DIAGNOSTIC

Population	**37641 hommes**	Age (ans)	50 et plus
		Effectif	37641
% de patients recevant une hormono-suppression			**32,5**
Total traitements et prise en charge dans les 6 premiers mois:			65,9
Hormonothérapie en monothérapie		**Hormonothérapie** (total)	32,5
		HTT en monothérapie	21,2
		Pulpectomie + orchidectomie	0,3
		Chimiothérapie associée	0,7
HTT en traitement combiné	**HTT et traitement chirurgical**	**Prostatectomie totale** (total)	26,2
		+ HTT adjuvante	1,2
		+ Radio-hormonoTT adjuvante	0,2
		Curage ganglionnaire (total)	17,2
		Curage isolé suivi d'une HTT	0,3
		HIFU	0,6
		Cryothérapie	0,0
	HTT et radiothérapie	**Curiethérapie** (total)	1,1
		Radiothérapie (total)	15,4
		Traitement combiné radio-hormonoTT	8,5
Surveillance et observation pendant les 6 premiers mois: (délai, surveillance active ou watchfull waiting ?)			34,1

Les associations entre plusieurs traitements sont considérées comme sans aucun des autres traitements étudiés.

Une étude observationnelle, conduite entre octobre 2006 et mars 2007 chez 208 urologues et radiothérapeutes, suggère que l'hormonothérapie est prescrite en monothérapie chez 47,7% des patients (n= 566) (de la Taille, 2009). Elle était adjuvante ou néoadjuvante à une radiothérapie chez 29,5% (n= 350) et 13,5% (n= 160) des malades, et était adjuvante à la chirurgie chez 7,5% d'entre eux (n= 89). Les autres traitements associés sont les

bisphosphonates, une chirurgie ou une chimiothérapie par taxanes. Des anti-androgènes étaient associés aux analogues de GnRH dans 74,8% des cas (n= 888). Le blocage androgénique complet était alors majoritairement de courte durée chez 61,8% (n= 549) des patients concernés, contre 37,8% (n= 336) pour lesquels le BAC était à visée longue (de la Taille, 2009).

1.4 Enjeux / Justification du projet

Ce travail est justifié par la constatation d'une disparité des pratiques évaluées tant sur la prescription des traitements hormono-suppresseurs que les modalités du suivi des patients sous hormono-suppression (osseux, cardiologique, psychologique, sexuel), ou la définition des critères d'inefficacité des traitements.

En effet, des effets indésirables (EI) sont engendrés par la suppression hormonale nécessitant des prises en charge parfois lourdes. Ces effets secondaires de la suppression hormonale sont observés sur plusieurs niveaux en particulier sur le plan physique, psychique, métabolique, sexuel ... Ces EI ainsi que leurs traitements impactent de manière non négligeable la qualité de vie de ces patients et sont pris en charge de manière hétérogène engendrant des inégalités dans la prise en charge.

Ainsi, la prise en charge des patients sous hormonothérapie de première ligne (analogues ou antagonistes LH-RH, anti-androgènes) parfois associée à une chimiothérapie et de deuxième ligne (acétate d'abiratérone, enzalutamide), justifie une harmonisation du parcours de soins de ces patients, tant sur le plan des examens préalables et de contrôle à pratiquer, que sur la complémentarité qui doit être mise en place entre médecins spécialistes et généralistes, les soignants et personnels intervenant dans la prise en charge au sens large des patients atteints de cancer et de leurs proches. Le rôle du patient doit par ailleurs être redéfini en tant qu'acteur « éduqué » de sa prise en charge. A cet effet, ce rapport sera complété par un autre travail sur les « actions d'éducation thérapeutique » chez ces patients.

De plus, la pratique et les recommandations évoluent et de plus en plus de patients vont recevoir l'association de plus d'une chimiothérapie à l'hormono-suppression pour la prise en charge des cancers de la prostate métastatique hormono-naïfs. Il est important de mesurer l'effet que pourrait avoir cette nouvelle attitude.

Les documents produits par ce projet s'adresseront à toutes les personnes concernées par la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer de la prostate pouvant être soumis à un traitement hormono-suppresseur, associé ou non à une chimiothérapie, notamment :

- les médecins et soignants : urologues, oncologues, « médecins spécialistes en médecine générale », rhumatologues, cardiologues, psychiatres, endocrinologues, gériatres, sexologues, nutritionnistes, pharmaciens, psychologues, infirmier(e)s de coordination, infirmier(e)s, diététiciens, kinésithérapeutes, … ;
- les spécialistes en ETP, les spécialistes en médecine physique et de ré-adaptation, les spécialistes en activité physique adaptée.

Une version destinée aux patients et aux aidants sera rédigée.

1.5 Méthode

Ce rapport s'appuie sur la méthode de la HAS, éditée en avril 2012 (HAS, 2012). Son élaboration repose sur une analyse de la littérature et fait appel à un groupe de travail et un groupe de lecture. Le rapport est donc établi sur la base :

- d'une recherche systématique des preuves ; les études sont classées par question HTA[7] ;
- d'une analyse des données de la littérature
- de l'avis argumenté du groupe de travail.

Ce guide est accompagné :

- d'une synthèse des points critiques du parcours qui comporte également les principales figures et tableaux de la stratégie thérapeutique et du suivi ;
- d'un schéma du parcours du patient identifiant les professionnels concernés aux différentes étapes de la prise en charge.

Stratégie bibliographique

La recherche documentaire a porté sur :

- les recommandations de bonnes pratiques publiées sur les sites internet depuis moins de 5 ans ou de moins de 10 ans si un thème n'est pas traité dans les recommandations les plus récentes :
  - recommandations des principales agences d'évaluation, notamment Haute Autorité de Santé (HAS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM), National Institute for Clinical Excellence (NICE), etc.,
  - recommandations des sociétés savantes, en particulier françaises, européennes et nord-américaines ;
  - recommandations des organisations professionnelles.

  Les recommandations sont sélectionnées si elles comportent :
  - une description précise de la méthode utilisée pour leur élaboration ;
  - une recherche documentaire ;
  - une analyse critique de la littérature ;
  - une gradation des recommandations suivant les niveaux de preuve, explicitée et valide ;
  - la description des liens d'intérêts des auteurs.
- Les publications portant sur (cf. Annexe 2. Recherche bibliographique) :
  - l'analyse des pratiques et de l'organisation des soins en France ; recherche effectuée dans la base de données BDSP (Banque de données en santé publique) ;
  - sur les effets indésirables de l'hormono-suppression dans le cancer de la prostate ; recherche, dans la base de données Medline à partir des mots clés : « prostate cancer », « hormonotherapy OR hormone deprivation) », « adverse effects OR quality of life » ;
  - sur les mesures d'accompagnement, de prévention ou les mesures correctrices.

[7] Health Technology Assessment

Les revues générales, les éditoriaux et les communications à des congrès ne sont pas recherchés, ni retenus. Les membres du groupe de travail ont complété le corpus documentaire par les études qui n'étaient pas indexées sur Medline® à la date de la conduite de la recherche bibliographique qui ont été jugées d'intérêt.

Constitution de l'expertise

Le travail est réalisé de façon multidisciplinaire dans le cadre du champ d'activité de l'axe 5 de l'ICFuro : « Sciences humaines et sociales, qualité de vie avant, pendant et après le diagnostic d'un cancer » et dans celui de l'axe 4 de l'ICFuro « Médicaments et séquences thérapeutiques ». Il fait également appel à quelques analyses relevant de l'axe 2 de l'ICFuro « Épidémiologie intégrative et interventionnelle ».

Ce groupe de travail comprend principalement des représentants de l'Association Française d'Urologie (AFU), du Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-génitales (GETUG), de la Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO), des spécialistes cardiologues, rhumatologues, onco-gériatres, ainsi que des membres français ou francophones représentants des partenaires de l'ICFuro (AIUS, SFGG/SoFOG, SFPC, SFPO, SFRO, …).

Les membres du groupe de travail sont recrutés sur propositions de chaque société savante partenaire de l'ICFuro. Sont pris en compte la connaissance de la pratique urologique et des autres pratiques en lien avec la thématique, la capacité à juger de la pertinence clinique des études publiées, l'équilibre des modes d'exercice (libéral, public, universitaire ou non) et la répartition géographique.

Des représentants de patients (Ligue et ANAMACaP) et des représentants d'agences publiques (INCa, HAS, …) sont associés.

Les spécialistes du groupe de travail sont associés par leur établissement à un réseau régional de cancérologie (RRC). Les RRC seront par ailleurs sollicités via l'ACoResCa[8] pour proposer le nom d'autres experts qui rejoindront le groupe de lecture.

[8] Association des COordinateurs de RESeaux de Cancérologie - http://www.acoresca.fr/reseaux-regionaux/rr-carte

2 Revue systématique de la littérature

2.1 Population cible

Les patients concernés sont l'ensemble des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate, métastatiques ou non, candidats à un traitement par suppression hormonale dont le dossier doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-urologie pour déterminer s'ils sont susceptibles de bénéficier d'une telle prise en charge et si les complications potentielles attendues peuvent être évitées ou réduites.

2.2 Questions cliniques

Les principales questions qui ont été retenues ont porté sur l'impact de l'hormono-suppression sur :

- le cardio-métabolisme ;
- les fonctions ostéo-musculaires ;
- les fonctions supérieures, thymie, fatigue ;
- la gynécomastie et les bouffées de chaleur ;
- la fonction sexuelle ;
- la prise en charge gériatrique

Le bilan pré-thérapeutique, la surveillance et la prévention de ces effets indésirables ont été discutés.

D'autres questions ont porté sur :

- l'impact de l'hormono-suppression sur la qualité de vie ;
- l'impact sur la qualité de vie de l'adjonction à l'hormono-suppression d'une chimiothérapie, voire d'une radiothérapie tout en prenant en compte les suites chirurgicales ;
- la comparaison de la toxicité et de la qualité de vie en fonction des protocoles (intermittent vs continu, 6 mois vs plus long terme : 18 mois à 3 ans) ;
- la prévention de la survenue d'une complication potentielle en fonction du profil du patient et le rôle d'une activité physique et de la nutrition.

Pour chacun de ces effets indésirables, les particularités des populations sont identifiées afin de définir le choix thérapeutique adapté ainsi que la durée du traitement, les associations thérapeutiques et les conseils hygiéno-diététiques :

- patients âgés,
- cancer localisé, localement avancé, métastatiques ou CPRC,
- traitement avec ou sans chimiothérapie, …
- sujet symptomatique (douleur, si elle est mesurée, comorbidités, …)
- facteurs de risque de survenue de complications.

Les questions auxquelles les données de la littérature ne permettent pas de répondre font l'objet d'une discussion permettant d'identifier les axes de recherche potentiels. Les équipes de recherche à solliciter peuvent être identifiées via le travail de l'ICFuro avec la société La

Mètis[9]. Les bases de données clinico-biologiques peuvent être exploitées à cet effet (ObservaPur).

Au total, l'objectif de ce travail est de proposer, pour un patient avec un cancer de la prostate, les principaux éléments de prévention tertiaire et soins de support dans la prise en charge des effets secondaires de l'hormono-suppression qui alimenteront le Programme Personnalisé de Soins (PPS) type « cancer de la prostate sous hormono-suppression »

D'après l'Institut national du cancer[10], le PPS comporte une description du traitement particulier proposé à chaque patient. Ce programme est élaboré au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, puis proposé au patient lors d'une consultation spécifique dans le cadre du dispositif d'annonce. A l'issue de cette consultation, le médecin remet au patient un document, le programme personnalisé de soins, parfois abrégé en PPS, qui indique le ou les traitements à réaliser, leur durée, le lieu et les dates prévisibles auxquelles ils doivent se dérouler. Le programme personnalisé de soins est adapté ou interrompu en fonction de la réaction du patient aux traitements ou de leur efficacité, et de l'évolution de la maladie.

Ce travail répond à l'action 8.3 du plan cancer 2014-2019 : « Améliorer la prise en compte des séquelles physiques des traitements des cancers. »

2.3 Résultat de la stratégie bibliographique

La stratégie bibliographique (recherche Pubmed du 01/11/2016) a permis de retrouver 83 articles sur « Etat des lieux des EI/QoL engendrés par l'hormonothérapie pour cancer de la prostate métastatique, localement avancé ou localisé » dont 29 articles ont été retenus après lecture des abstracts et 91 autres articles suggérés par les membres du groupe de travail ou retrouvées par d'autres équations de recherche. Au total **120 études originales, synthèses méthodiques ou méta-analyses ont été analysées** (cf. Figure 4, Tableau 6).

[9] http://lametis-dev.azurewebsites.net/app/
[10] http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/programme-personnalise-de-soins

FIGURE 4 : FLOW-CHART

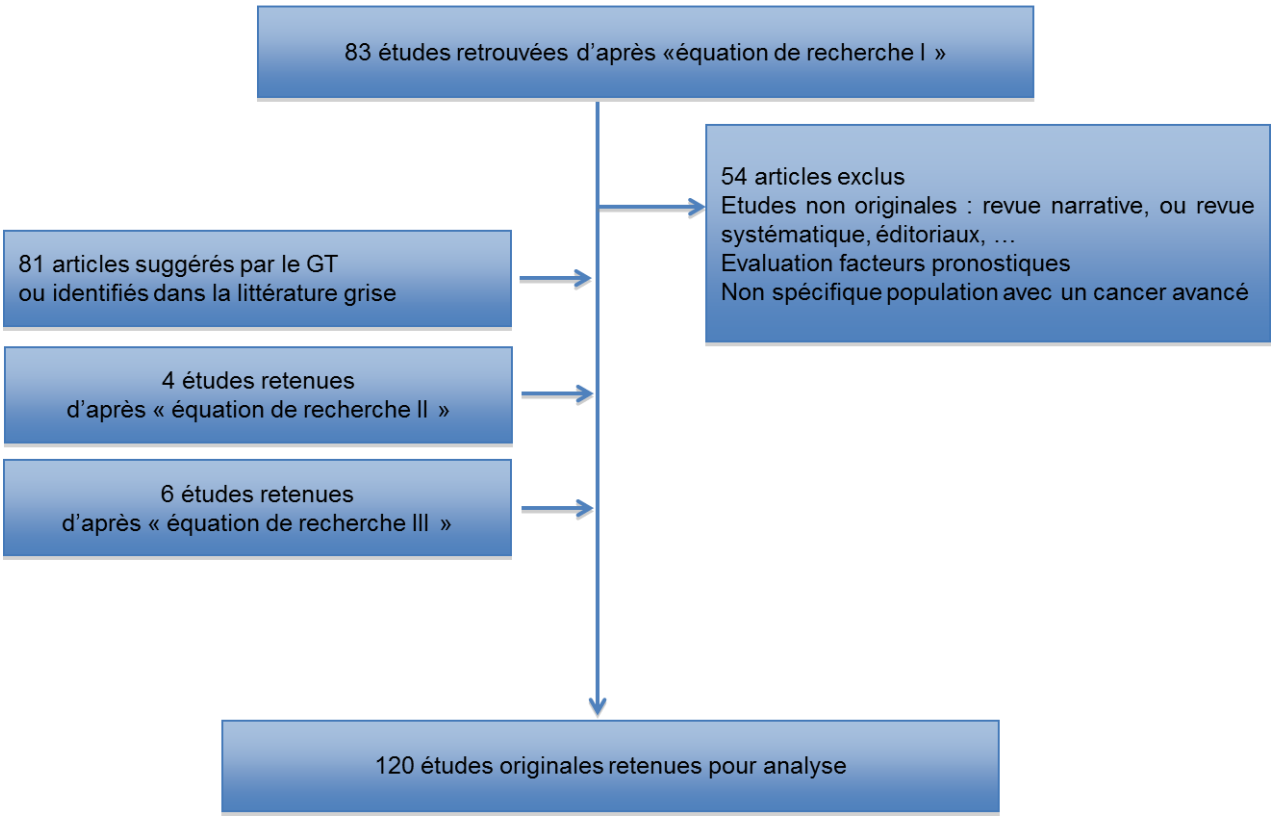


TABLEAU 6 : RESULTATS DE LA STRATEGIE BIBLIOGRAPHIQUE

Effets secondaires de l'hormono-suppression (x nb articles originaux, SM, MA)	Articles originaux, synthèses méthodiques (SM) et méta-analyses (MA) identifiés	Recommandations de qualité correcte identifiées
Cardio-métabolisme (x29)	(Keating, O'Malley, & Smith, 2006) (Saigal et al., 2007) (H. K. Tsai, D'Amico, Sadetsky, Chen, & Carroll, 2007) (Nanda, Chen, Braccioforte, Moran, & D'Amico, 2009) (Reis et al. 2009) (Taylor et al. 2009) (Keating, O'Malley, Freedland, & Smith, 2010) (Levine et al. 2010) (Van Hemelrijck et al., 2010) (Hamilton et al. 2011) (Hedlund et al., 2011) (Martín-Merino, Johansson, Morris, & García Rodríguez, 2011) (P.L. Nguyen et al., 2011) (Wilcox, Kautto, Steigler, & Denham, 2012) (Salvador et al. 2013) (Ziaran et al. 2013) (Albertsen et al., 2014) (Gandaglia et al., 2014) (Jespersen, Norgaard, & Borre, 2014) (Zhao et al., 2014) (Bosco et al., 2015) (D'Amico, Chen, Renshaw, Loffredo, & Kantoff, 2015) (O'Farrell et al., 2015) (Morgans et al. 2015) (Romo et al., 2015) (Teoh et al., 2015) (Scailteux, Naudet, Alimi, Vincendeau, & Oger, 2016) (Voog et al., 2016) (Scailteux et al., 2017)	(Parker, Gillessen, Heidenreich, Horwich, & Committee, 2015) (NCCN, 2016) (Rozet et al., 2016) (NCCN, 2016)
Fonctions ostéo-musculaires (x26)	(Diamond, Campbell, & Bryant, 1998) (Maillefert et al., 1999) (Daniell et al., 2000) (Smith et al., 2001) (Smith et al., 2002) (Smith et al., 2003) (Shahinian, Kuo, Freeman, & and Goodwin, 2005) (Smith et al., 2005) (Magno et al., 2005) (C. W. Ryan, Huo, Demers, Beer, & Lacerna, 2006) (Smith et al., 2006) (Greenspan, Nelson, Trump, & Resnick, 2007) (Michaelson et al., 2007) (Morote et al., 2007) (Bhoopalam et al., 2009) (Planas et al., 2009) (Smith et al., 2009) (Taylor et al. 2009) (Taxel et al., 2010) (Beebe-Dimmer et al., 2012) (Klotz et al., 2013) (Choo et al., 2013) (Shao et al., 2013) (Ziaran, Goncalves, & Sn, 2013) (Lassemillante et al., 2014) (O'Farrell et al., 2015)(Wang et al. 2015) (Kim et al., 2016)	Recommandation de la SFR (Briot, Paccou, Beuzeboc, & al., 2018) (Rozet et al., 2016) (Parker et al., 2015) (NICE, 2016) (Watts et al., 2012) (NCCN, 2016) (Institut national du cancer, 2017a)
fonctions supérieures, thymie et fatigue Cognitifs (mémoire, démence, …) Troubles d'humeur, anxiété, dépression (suicide) (x14)	(de Bono et al., 2011) (Scher et al., 2012) (Sternberg et al., 2013) (Gavin et al., 2015) (Colloca, Venturino, Governato, & Checcaglini, 2016) (Dinh et al., 2016) (Nead et al., 2016) (DiBlasio et al., 2008) (Pirl, Greer, Goode, & Smith, 2008) (Cherrier, Aubin, & Higano, 2009) (McGinty et al., 2014) (Gonzalez et al., 2015) (Nead, Sinha, Yang, & Nguyen, 2017) (Sharpley, Christie, Bitsika, & Miller, 2017)	(Rozet et al., 2016) (NICE, 2016)
Gynécomastie et bouffées de chaleur (x7)	(Frisk, 2010) (Irani, Salomon, Oba, Bouchard, & Mottet, 2010) (Badrising et al., 2014) (Sharpley, Bitsika, & Denham, 2014) (Gavin et al., 2015) (Fagerlund et al., 2015) (N. D. James et al., 2016)	(Rozet et al., 2016) (Parker et al., 2015) (NICE, 2016)
Fonction sexuelle (x4)	(Jim et al. 2012).(Benedict et al., 2014) (Sharpley et al. 2014) (Gavin et al., 2015)	(Rozet et al., 2016) (NICE, 2016) (White et al., 2015)
Douleur (métastases, arthrose, fractures vertébrales fragilité osseuse) (x7)	(Lindqvist, Rasmussen, & Widmark, 2008) (de Bono et al., 2011) (Fizazi et al., 2012) (Badrising et al., 2014) (Loriot et al., 2015) (James et al. 2016) (Caffo et al., 2015)	
Evaluation gériatrique si pt ≥75 ans (x3)	(Mulders et al., 2014).(Sternberg, de Bono, et al., 2014) (Smith et al., 2015)	(Droz et al., 2017)
Qualité de vie – CPRC exclus (x4)	(Sadetsky et al., 2011) (Benedict et al., 2014) (Cary, Singla, Cowan, Carroll, & Cooperberg, 2014) (Luo et al., 2014)	
Impact HT 2nde génération sur qualité de vie, fatigue et toxicité (x7)	(Basch et al., 2013) (Harland et al., 2013) (Beer et al., 2014) (Fizazi et al., 2014) (Rathkopf et al., 2014) (Cella et al., 2015) (Loriot et al., 2015)	(CADTH, 2013a) (CADTH, 2013b)

Adjonction CT à une HT QoL et toxicité (x7)	(de Bono et al., 2011) (Gravis et al., 2013) (Badrising et al., 2014) (Sternberg, Castellano, et al., 2014) (Caffo et al., 2015) (Joshua et al., 2015) (Nicholas D. James et al., 2016)	
THi vs THc QoL et toxicité (x11)	(Crook et al., 2012) (Mottet et al., 2012) (Yu et al., 2012) (Hussain et al., 2013) (Langenhuijsen et al., 2013) (Salonen et al., 2013) (H. T. Tsai et al., 2013) (F. Calais da Silva et al., 2014) (Salonen et al., 2014) (Magnan et al., 2015) (H. T. Tsai et al., 2017)	(Rozet et al., 2016)
Bilan pré-thérapeutique, choix thérapeutique et surveillance (x5)	(Ahmadi & Daneshmand, 2013) (Klotz et al. 2013) (Planas Morin et al., 2014).(Richard et al., 2015) (Schweizer et al., 2016)	(Rozet et al., 2016)
Intérêt de l'activité physique (x9)	(Galvao, Taaffe, Spry, Joseph, & Newton, 2010) (Spence, Heesch, & Brown, 2010) (Harrington, Schwenke, & Epstein, 2013) (Beydoun et al., 2014) (Buffart, Galvao, et al., 2014) (Galvao et al., 2014) (Keogh, Patel, MacLeod, & Masters, 2014) (Nilsen et al. 2015).(Bourke et al., 2016)	(Parker et al., 2015) (NICE, 2016) (Institut national du cancer, 2017a).
Impact des préférences patient sur le parcours de soins (x4)	(Rot, Ogah, & Wassersug, 2012) (Heidenreich, Witjes, Bjerklund-Johansen, Patel, & Foundation., 2012) (Fode et al., 2014) (Hauber et al., 2014)	

2.4 Impact de l'hormono-suppression sur le cardio-métabolisme

2.4.1 Points clés sur la maladie cardiovasculaire

La maladie cardiovasculaire représente la seconde cause de mortalité chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate, derrière la mortalité spécifique liée au cancer (Newschaffer, Otani, McDonald, & Penberthy, 2000). L'âge étant un facteur de risque prouvé de ces deux pathologies.
Les patients présentant un cancer de la prostate peuvent décéder de causes non cancéreuses et principalement de maladies cardiovasculaires du fait de la progression lente du cancer de la prostate d'autant plus qu'il existe souvent des comorbidités notamment cardiovasculaires (Epstein, Edgren, Rider, Mucci, & Adami, 2012)
Les effets indésirables de l'hormonothérapie sont attribuables à la carence d'androgènes responsables d'apparition ou d'aggravation de facteur de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie, insulino-résistance, obésité) (Collier, Ghosh, McGlynn, & Hollins, 2012).

2.4.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

La suppression androgénique provoque des modifications métaboliques, qui peuvent impacter la stabilité cardiovasculaire d'un patient donné : résistance à l'insuline et apparition d'un diabète, altération du profil lipidique. L'ensemble peut s'intégrer dans le cadre d'un syndrome métabolique.

Cette conclusion repose sur :
- 1 revue systématique : (Levine et al., 2010)
- 3 études prospectives : (Reis et al., 2009) (Hamilton et al., 2011) (Salvador et al., 2013).
- 2 études rétrospectives : (Ziaran et al., 2013) (Morgans et al., 2015).

Dans une évaluation réalisée par un panel d'experts de l'AUA (Levine et al., 2010), les études prospectives publiées entre 1990 et 2008 ainsi identifiées suggèrent que l'hormono-suppression peut entraîner une prise de poids, une augmentation de la résistance à l'insuline et/ou provoquer des dyslipidémies.

Dans une étude prospective suivant 26 hommes pendant 12 mois après mise en route d'une suppression hormonale, une augmentation de la graisse viscérale abdominale de 22% en moyenne a été constatée, ainsi qu'une augmentation de 13% de la graisse sous-cutanée (Hamilton et al., 2011). Une association significative était rapportée entre la castration (taux de testostérone) et la masse grasse intra-abdominale. La résistance à l'insuline était également augmentée de 12% environ, sans changement significatif des taux de glycémie et d'hémoglobine glyquée. Cette déstabilisation métabolique liée à la privation androgénique pourrait être accentuée chez les hommes âgés (Morgans et al., 2015).

Une étude prospective a mesuré l'impact de la castration chirurgicale sur la composition corporelle et le métabolisme lipoprotéique au repos chez 16 patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate âgés entre 63 et 96 ans (âge médian : 71 ans) (Reis et al., 2009). Au bout de 12 mois de suppression hormonale, les résultats indiquent une diminution

significative du poids corporel (p=0,01), de la masse maigre (0,004) et de l'oxydation lipidique (p=0,001). *A contrario,* il est rapporté une augmentation significative de l'oxydation des hydrocarbures (p=0,02), de la FSH (p=0,0001) et de la LH (p=0,0001). Aucun changement significatif en termes de masse adipeuse (p=0,06) n'a été rapporté.
Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude prospective à plus large effectif et dans laquelle les caractéristiques de base des patients seront identifiées (comorbidités, histoire médicale, stade et extension métastatique, …) (Reis et al., 2009).

Une troisième étude prospective non contrôlée a évalué les modifications de paramètres lipidiques des patients après instauration d'une HT (Salvador et al., 2013). Les 33 patients inclus (âge moyen 73,4 ans) recevaient une première ligne d'HT en raison d'un cancer de la prostate métastatique ou localement avancé. Environ un tiers d'entre eux étaient diabétiques, et deux tiers traités pour hypertension artérielle. Deux tiers recevaient un blocage complet avec bicalutamide. Le bilan lipidique était analysé au diagnostic, et après 6 mois et 12 mois de traitement. Les résultats ont montré une augmentation significative des taux de cholestérol total et des LDL à 6 mois, mais avec une normalisation à 12 mois. Aucune différence significative n'a été rapportée concernant les taux de HDL et de triglycérides. Le blocage complet ne modifiait pas ces résultats.
Il s'agit d'une étude de qualité méthodologique discutable incluant un faible nombre de patients (Salvador et al., 2013).

L'impact délétère de l'hormono-suppression sur la composition corporelle, le profil lipoprotéique et la glycémie à jeun a été confirmé dans une étude rétrospective comparative chez 95 patients avec un cancer localement avancé de la prostate (Ziaran et al., 2013). En effet, après 12 mois de traitement hormono-suppresseur, l'IMC, le tour de taille, les LDL, le cholestérol total et la glycémie à jeun étaient augmentés de manière statistiquement significative. Après 24 mois de traitement, 4,2% des patients sont nouvellement diagnostiqués pour un diabète (Ziaran et al., 2013).

Cette physiopathologie aurait des répercussions cliniques en particulier en termes de morbidités cardiovasculaires (HTA, coronaropathies, …). En revanche, en termes de mortalité cardiovasculaire, les études sont non concordantes ; elles ne permettent pas de conclure.

Cette conclusion repose sur :
- 4 méta-analyses non concordantes : (Taylor, Canfield, & Du, 2009) (P.L. Nguyen et al., 2011) (Zhao et al., 2014) (Bosco et al., 2015).
- 2 revues systématiques : (Levine et al., 2010) (Romo et al., 2015)
- 1 analyse post-hoc d'un essai randomisé : (D'Amico et al., 2015)
- 6 études rétrospectives observationnelles de population : (Saigal et al., 2007) (H. K. Tsai et al., 2007) (Keating et al., 2010) (Van Hemelrijck et al., 2010) (Wilcox et al., 2012) (Teoh et al., 2015)

En effet, l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de CaP traités par suppression androgénique a été mise en évidence dans deux grandes études de population, européenne et américaine (Keating et al., 2010) (Van Hemelrijck et al., 2010). Ce risque était estimé à 10-20% pour les coronaropathies, incluant notamment les hospitalisations pour syndrome coronarien aigu et les décès de cause cardiaque. L'analyse

de la base de données Medicare (22 816 hommes avec CaP entre 1992 et 1996) a démontré une augmentation de 20% du risque d'événements cardiovasculaires en cas de suppression androgénique (Saigal et al., 2007). L'analyse de la base de données CaPSURE a confirmé ces résultats à partir d'une cohorte de 3262 patients ayant subi une prostatectomie et de 1630 patients traités par radiothérapie (H. K. Tsai et al., 2007). La suppression hormonale semble majorer le risque d'infarctus aigu du myocarde (p=0,004) tel que rapporté dans une étude rétrospective de 452 patients d'origine chinoise (Teoh et al., 2015). En analyse multivariée, seuls la prise hormonale, les hyperlipidémies (HR=13,61 ; 95%IC [4,11–45,13) ; p<0,001) et un score de performance péjoratif (2 vs 1 : HR= 260,96 ; 95%IC [22,71–2998,83] ; p<0,001) étaient significativement associés à ce risque. Après un suivi médian court de 3,8 ans, l'utilisation d'une hormonothérapie était indépendamment et significativement associée à un risque augmenté de décès cardiovasculaire (HR=2,6 ; 95%IC [1,4-4,7] ; p=0,002) parmi les patients traités par chirurgie. Ce sur-risque était non significatif dans le sous-groupe de patients traités par radiothérapie. Une récente méta-analyse reprenant les 8 études observationnelles principales a conclu à une association positive entre suppression androgénique et risque cardiovasculaire (RR=1,38 ; 95%IC [1,29-1,48]) (Bosco et al., 2015). A l'inverse, une méta-analyse portant sur 4 141 patients inclus dans 8 essais randomisés n'a pas retrouvé de lien entre castration et mortalité cardiovasculaire (P.L. Nguyen et al., 2011). Dans une autre revue systématique récente analysant plus de 3200 publications relatives à la suppression androgénique (publiées entre 1900 et 2013), Romo et al. ont souligné l'absence d'essai contrôlé randomisé rapportant des données de facteurs de risque cardiovasculaire, et donc l'impossibilité de conduire une méta-analyse correcte pour statuer sur les liens entre suppression androgénique et risque cardiovasculaire (Romo et al., 2015). Une autre méta-analyse des études observationnelles de population a étudié le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire lié à la suppression androgénique (Zhao et al., 2014). Six études ont été incluses dans l'analyse représentant 129,802 patients traités et 165,605 patients témoins. Concernant la survenue de maladies cardiovasculaires, un risque augmenté de 10% mais non significatif (95%IC [1,00-1,21] ; p=0,06) a été mis en évidence dans le groupe traité lors de l'analyse globale. Cette différence était significative dans les sous-groupes de patients traités par agonistes de la GnRH associés ou non à un anti-androgène, mais non significative en cas de castration chirurgicale ou de monothérapie par anti-androgènes. Ces résultats confirment ceux qui ont été antérieurement rapportés dans une méta-analyse de données publiées dans laquelle le risque de mortalité cardiovasculaire liée à l'hormono-suppression était augmentée de 17%(HR=1,17 ; 95%IC [1,07-1,29]) (Taylor et al., 2009). En revanche, la morbidité cardiovasculaire était significativement associée à la suppression androgénique (HR=1,17, 95%IC [1,04-1,32] ; p=0,01). Néanmoins, malgré l'absence de niveau de preuve indubitable, la FDA a publié en 2010 un avertissement de sécurité sur les agonistes de la GnRH, soulignant le risque potentiel d'augmentation de la morbidité cardiovasculaire. La même année, un panel d'experts (AHA[11], ACS[12] et AUA[13]) a ainsi conclu à l'impact probable de la castration sur le risque cardiovasculaire (Levine et al., 2010).

Les données du registre SEER montrent une association entre l'hormono-suppression et l'augmentation du risque de maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde et de décès

[11] American Heart Association
[12] American Cancer Society
[13] American Urological Association

cardiaque ou d'arythmie ventriculaire mortelle. L'analyse de la base de données CaPSURE[14] montre une augmentation significative de décès cardiovasculaire chez les patients avec un cancer localisé de la prostate qui ont reçu un agoniste GnRH et/ou un anti-androgène en néoadjuvant par comparaison à ceux qui n'en ont pas reçu (HR=2,6 ; 96%IC [1,4-4,7]). *A contrario,* d'autres études n'ont pas montré d'association entre l'hormono-suppression et la mortalité cardiovasculaire notamment l'analyse de suivi à long terme de l'essai contrôlé RTOG 96.01, qui comparait radiothérapie versus radiothérapie avec hormonothérapie néo-adjuvante de 3 à 6 mois (Wilcox et al., 2012). Au total, 7,5% décès de cause cardiovasculaire étaient rapportés dans le bras radiothérapie seule, comparativement à 6,4% dans le bras HT et radiothérapie (p=0,65). Une analyse post-hoc de sous-groupes de patients inclus dans un essai randomisé a cependant démontré un risque de décès cardiovasculaire augmenté lors de l'association radio-hormonothérapie, comparativement à une radiothérapie seule, parmi le groupe de patients présentant des comorbidités modérées à sévères (D'Amico et al., 2015).

Les antécédents cardiovasculaires pourraient majorer le sur-risque potentiel lié à la suppression androgénique.

Cette conclusion repose sur :

- 1 essai randomisé : (Hedlund et al., 2011)
- 2 analyses post-hoc d'un essai randomisé : (D'Amico et al., 2015). (Voog et al., 2016).
- 1 études rétrospective : (Nanda et al., 2009).

Le risque grave d'événements cardiovasculaires sous castration est particulièrement rapporté parmi les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire ou une maladie cardiovasculaire préexistant à la castration. Les données de tolérance cardiovasculaire des patients sous antagonistes de la GnRH dans le cadre d'essais cliniques ont montré que le risque d'événements cardiovasculaires n'était pas augmenté par l'instauration d'un antagoniste en cas d'absence de maladie cardiovasculaire préexistante. En revanche, la fréquence de ces évènements était modifiée après initiation de la suppression androgénique en cas d'antécédent cardiovasculaire, particulièrement chez les patients âgés et obèses. Une étude randomisée a comparé la survenue d'évènements cardiovasculaires dans une population de 915 patients ayant un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, en fonction du traitement : œstrogènes versus blocage androgénique complet (Hedlund et al., 2011). La conclusion principale de l'étude a été de souligner le sur-risque cardiovasculaire lié à la prescription d'œstrogènes. Toutefois, dans le groupe traité par blocage androgénique, une augmentation significative (p=0,036) des événements cardiovasculaires a été constatée chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, accident cardiaque, thrombose veineuse) à l'initiation du traitement.
Dans une large étude rétrospective portant sur plus de 5000 patients traités par curiethérapie, Nanda *et al.* ont montré que l'association d'une hormonothérapie courte néo-adjuvante n'était associée à une augmentation du risque de décès global uniquement que chez les patients ayant un antécédent de coronaropathie compliquée (infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) (Nanda et al., 2009). Le risque relatif était quasiment doublé (HR=1,96 ; p=0,04). De même, le bénéfice oncologique de l'hormonothérapie courte (6 mois) en association avec la radiothérapie était significativement supérieur chez les patients sans comorbidités cardiovasculaires (D'Amico, Chen, Renshaw, & al, 2008).

[14] Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor

Plus récemment, une analyse rétrospective de l'essai contrôlé RTOG 94-08 de radiothérapie seule ou associée à une suppression androgénique a étudié la différence de mortalité cardiovasculaire entre les deux bras de traitement (Voog et al., 2016). Au total, 1979 patients ont été inclus entre 1994 et 2001, suivis pendant 9,1 ans pour les survivants, et randomisés sur la prescription concomitante à la radiothérapie d'une hormonothérapie de 4 mois. Au total, 191 évènements cardiovasculaires ont été recensés, 83 dans le bras radiothérapie seule, et 95 dans le bras radio-hormonothérapie. L'analyse statistique a confirmé que, dans cette population de patients à faible risque de décès (par cancer de la prostate ou par maladie cardiovasculaire), la suppression androgénique courte n'était pas associée à un risque augmenté de mortalité cardiovasculaire.

Le risque cardiovasculaire généré par la suppression androgénique n'est pas uniquement cumulatif.

Cette conclusion repose sur :
- 1 étude rétrospective de population : (O'Farrell et al., 2015).

Plusieurs études ont souligné que l'augmentation du risque était présente dès les premières semaines suivant la castration. Dans une récente étude, O'Farrell *et al.* ont analysé l'impact cardiovasculaire de divers traitements de suppression androgénique (anti-androgènes en monothérapie, agonistes de la GnRH, orchidectomie) à partir de données de 41 362 patients sous traitement hormonal (O'Farrell et al., 2015). Les auteurs ont comparé ces données à celles de 187 785 patients indemnes de CaP. L'étude a démontré un risque d'évènements cardiovasculaires significativement plus élevé durant les 6 premiers mois de traitement, chez les patients ayant au minimum deux antécédents d'évènements cardiovasculaires quel que soit le mode de suppression androgénique utilisé ($HR_{agoniste\ LHRH}$=1,91 ; 95%IC [1,66-2,20] – $HR_{anti\text{-}androgènes}$=1,60 ; 95%IC [1,24-2,06] et $HR_{orchidectomie}$=1,79 ; 95%IC [1,16-2,76]).

Le type de castration pourrait avoir une influence sur le risque cardiovasculaire lié à la suppression androgénique.
Agonistes / Orchidectomie : quatre études épidémiologiques concordantes ont conclu à un risque augmenté de décès ou d'événements cardiovasculaires dans le groupe « agonistes de la GnRH » vs « sans traitement » alors que ceci n'est pas le cas dans le groupe « orchidectomie » vs « sans traitement ».
Agonistes / Antagonistes : la méta-analyse d'Albertsen a conclu après une comparaison directe « agonistes » vs « antagonistes » à un risque augmenté de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Cette conclusion est à considérer avec prudence compte-tenu des limites méthodologiques (critère de jugement composite associant les deux indicateurs, durée de suivi non pertinente, …).

Cette conclusion repose sur :
- 2 méta-analyses : (Albertsen et al., 2014) (Scailteux et al., 2016)
- 4 études rétrospectives de population : (Jespersen et al., 2014) (Keating et al., 2006) (O'Farrell et al., 2015) (Gandaglia et al., 2014)
- 1 enquête nationale : (Scailteux et al., 2017)

Agonistes / Orchidectomie

A partir d'une étude de population danoise, un risque augmenté d'événements cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde) a été noté en cas de castration médicamenteuse (majoritairement par agonistes de la GnRH), à l'inverse d'une castration par orchidectomie (Jespersen et al., 2014). D'autres analyses de bases de données ou de registres nationaux comparant castration par agonistes de la GnRH à une castration chirurgicale ont également montré des résultats comparables (Keating et al., 2006) (O'Farrell et al., 2015) : risque augmenté de décès ou d'événements cardiovasculaires dans le groupe « agonistes de la GnRH » versus « orchidectomie ». Plus récemment, Gandaglia et al. ont publié une étude de cohorte rétrospective sur plus de 140 000 patients atteints d'un CaP (Gandaglia et al., 2014). La base SEER-Medicare a été interrogée, entre les années 1995 et 2009. Une comparaison du nombre d'évènements cardiovasculaires (maladie coronarienne, infarctus, décès d'origine cardiaque) a été stratifiée sur la réalisation ou non d'une suppression androgénique (orchidectomie ou agonistes). Globalement, 26% des patients présentaient une maladie coronarienne et 15% d'entre eux un infarctus ou un décès d'origine cardiaque. L'administration d'agonistes de la GnRH était significativement associée à une augmentation significative de l'ensemble des risques cardiovasculaires (p<0,001), par rapport aux patients sans suppression androgénique et aux patients subissant une orchidectomie bilatérale. La castration chirurgicale n'était pas associée à un risque accru cardiovasculaire (Gandaglia et al., 2014). Les agonistes de la LHRH semblent associés à une légère augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire (7%) par comparaison à la castration chirurgicale (OR=0,93 ; 95%IC [0,86-1,00]). De même, une réduction de 10% de la mortalité de toutes causes a été retrouvée lorsque le BAC a été comparé aux agonistes de la LHRH (OR=0,90 ; 95%IC [0,82-1,00] (Scailteux et al. 2016).

Agonistes / Antagonistes

Récemment, la méta-analyse d'Albertsen et al. a souligné la différence potentielle de tolérance cardiovasculaire en fonction du type de castration (Albertsen et al., 2014). Dans cette étude, parmi les hommes ayant une maladie cardiovasculaire préexistante, le risque d'événements cardiovasculaires (ischémie artérielle, AVC, syndrome coronarien aigu) était significativement réduit de moitié chez les patients sous antagoniste de la GnRH (risque relatif : 0,44 ; p=0,002) comparativement à un traitement par agonistes de la GnRH. Un tiers des patients avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire. Dans la population totale de l'étude, une réduction de 40% du nombre de premier événement cardiovasculaire était notée dans le groupe antagoniste. Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études, en dehors d'essais d'enregistrement et notamment en phase IV. Les informations complètes sur les durées d'exposition aux différents modes de suppression androgénique et leurs schémas posologiques ainsi que l'exhaustivité des facteurs cardiovasculaires étudiés, font actuellement encore défaut. Ces résultats ont été confirmés dans une méta-analyse d'essais randomisés et d'études observationnelles (Scailteux et al., 2016) ; ils sont à pondérer compte tenu d'une hétérogénéité des études.

Anti-androgènes BAC / Agonistes

Les anti-androgènes en monothérapie semblent associés à un moindre risque cardiovasculaire par comparaison aux agonistes de la LHRH. Prenant comme groupe référence les anti-androgènes, ont été observées avec les agonistes de la LHRH (Scailteux et al., 2016) :

- une augmentation significative du risque d'infarctus (RR=1,43 ; 95%IC [1,10-1,85]) ;
- une augmentation non significative d'AVC (RR=1,22 ; 95%IC [0,93-1,61]).

Une étude nationale exploitant une base de données française de l'assurance maladie (SNIIRAM) n'a montré aucune différence de risque d'évènements ischémiques entre les patients recevant un antagoniste de la LHRH et ceux recevant un agoniste de la LHRH (HR=1,2 ; 95%IC [0,7-2,1]) (Scailteux et al., 2017). Les patients étaient inclus entre le 1er juillet 2010 et le 31 décembre 2011 et suivis jusqu'au 31 décembre 2013 (Scailteux et al., 2017). Parmi 35118 « nouveaux » utilisateurs d'une hormonothérapie, 71% recevaient un agoniste de la LHRH, 13% un anti-androgène, 12% un blocage androgénique complet, 3,6% un antagoniste de la LHRH et 0,4% ont eu une orchidectomie. En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge et les comorbidités, par comparaison aux agonistes de la LHRH, le risque d'hospitalisations pour évènements ischémiques (infarctus du myocarde ou accident vasculaire ischémique) apparaît augmenté chez les « nouveaux » utilisateurs d'un blocage androgénique complet (HR=1,6 ; 95%IC [1,3-2,0]) et réduit chez les « nouveaux » utilisateurs d'anti-androgènes (HR=0,6 ; 95%IC [0,4-0,9]). En termes d'impact sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, il n'a pas été possible de différencier le type d'anti-androgènes utilisés.

L'impact d'une monothérapie par anti-androgènes reste inconnu.

Cette conclusion repose sur :

- 2 études rétrospectives de population : (Martín-Merino et al., 2011) (O'Farrell et al., 2015).
- 1 enquête nationale : (Scailteux et al., 2017)

Une étude anglaise a suggéré un risque cardiovasculaire accru en cas de blocage androgénique complet (agoniste et anti-androgènes), alors qu'une monothérapie anti-androgène n'était pas associée à un risque augmenté d'événements (Martín-Merino et al., 2011). En revanche, la publication du registre suédois démontrait une augmentation du risque après instauration d'agonistes de la GnRH, mais pas après traitement par anti-androgènes seuls ou orchidectomie (O'Farrell et al., 2015). De même, l'étude nationale sur la base de données de l'assurance maladie (SNIIRAM) (Scailteux et al., 2017) rapporte, en analyse multivariée après ajustement sur l'âge et les comorbidités, que par comparaison aux agonistes de la LHRH, le risque d'hospitalisations pour évènements ischémiques (infarctus du myocarde ou accident vasculaire ischémique) était réduit chez les « nouveaux » utilisateurs d'anti-androgènes (HR=0,6 ; 95%IC [0,4-0,9]).

2.4.3 Recommandations du groupe de travail

Le statut cardiovasculaire du patient atteint de cancer de la prostate est un élément majeur à prendre en compte, à la fois dans la prédiction du nombre d'années de vie restantes, et dans l'évaluation du bénéfice/risque lors de la mise en route d'un traitement oncologique.

Une évaluation cardiovasculaire pré-thérapeutique est à discuter en fonction de l'âge, du profil et des antécédents du patient. L'utilisation de l'outil SCORE (cf. Annexe 4. Outil SCORE) permet d'évaluer de façon plus précise le niveau de risque d'accidents cardiovasculaires dans les 5 à 10 ans (HAS).

La mise en route d'une hormonothérapie est un acte thérapeutique responsable qui nécessite une discussion préalable en détail avec le patient.

Pour le choix, l'indication, la modalité de cette hormonothérapie, il est particulièrement important de prendre en compte les données oncologiques mais aussi le profil de risque cardiométabolique des patients.

La prise en charge du risque cardio-métabolique du patient intègre (cf. chapitre 2.15.3 et chapitre 2.15.7) :

- La prévention primaire[15]
- La prévention secondaire
- Le travail en équipe

2.4.4 Discussion - Axes de recherche

A l'échelle d'une population, l'association entre suppression androgénique, hormonothérapie et sur-risque cardiovasculaire reste débattue. La plupart des études ayant évalué le risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients sous castration sont des études rétrospectives, ou des méta-analyses dans lesquelles tous les facteurs de risque potentiels (IMC, activité physique, tabagisme, …) ne sont pas considérés. Les résultats de ces études restent contradictoires. Cette discordance des résultats peut être expliquée par l'hétérogénéité des populations et de la conception de ces études ainsi que par les biais de sélection, parfois par le faible nombre d'évènements et surtout par d'éventuels facteurs confondants non contrôlables puisque non identifiés à ce jour. A noter que de récentes études (Albertsen et al., 2014) ont mis en évidence des biais potentiels qui n'étaient pas connus auparavant (ex : choix d'un antagoniste en cas d'antécédent cardiaque ou maladie métastatique évoluée et risque compression).

Certaines hypothèses physiopathologiques ont été évoquées dans des études exploratoires : déstabilisation de la plaque d'athérome, impact de la FSH et de son récepteur et inflammation. Ces données nécessitent d'être confirmées dans des études cliniques.

Les limites méthodologiques de certaines études soulèvent la nécessité de lancer des protocoles de recherche portant sur :

- les troubles métaboliques liés à l'hormono-suppression (études épidémiologiques, randomisées, …)
- l'impact des antécédents cardiovasculaires.

[15] • La prévention primaire a pour but d'empêcher l'apparition d'une maladie par des mesures à l'échelon de l'individu ou de la collectivité.
• La prévention secondaire a pour objet de diagnostiquer une pathologie et de la traiter à son stade de début pour en éviter la progression et comprend le dépistage, le diagnostic et le traitement.
• La prévention tertiaire a pour objectif d'amoindrir les effets et séquelles d'une pathologie ou de son traitement.

2.5 Impact de l'hormono-suppression sur les fonctions ostéo-musculaires

2.5.1 Points clés sur la fragilité osseuse

L'os est un tissu sensible aux hormones sexuelles (testostérone et estradiol provenant de la conversion périphérique par l'aromatase). L'hormono-suppression est responsable d'une fragilisation osseuse que ce soit dans un contexte de cancer métastatique ou non de la prostate. Cette fragilisation osseuse vient s'ajouter aux autres facteurs de fragilité osseuse de l'individu, que l'on désigne sous le terme générique de facteurs de risque d'ostéoporose, comme par exemple l'alcool, le diabète ou le patrimoine génétique du patient et augmente à terme le risque de fracture de fragilité.

Il faut, à ce stade, bien séparer les fractures de fragilité de l'os sain et les fractures survenant sur une métastase osseuse qui fragilise la pièce osseuse. On s'intéressera dans cette revue uniquement aux fractures de fragilité sur os sain. Les fractures pathologiques sur os métastatique qui nécessitent une prise en charge spécifique sont exclues du cadre de ce travail.

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par la diminution de la résistance osseuse entraînant un risque de fracture (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, 2001). Actuellement, il est aisé d'explorer la masse osseuse en réalisant une ostéodensitométrie lombaire et fémorale. Cet examen est remboursé par la sécurité sociale dans le contexte de la fragilisation osseuse induite par la castration. La densitométrie osseuse est un critère intermédiaire du risque fracturaire. Les résultats sont exprimés en g/cm² (valeurs brutes) et aussi en déviation standard (DS) par rapport à la moyenne d'une population de sujets sains de même sexe au pic de masse osseuse (entre 20 et 30 ans). On parle de T-score en DS. Le seuil OMS de l'ostéoporose densitométrique est fixé à -2,5 DS. Cependant la masse osseuse ne représente qu'un des paramètres de la fragilité osseuse et n'est pas capable d'appréhender la qualité osseuse expliquant la possibilité de survenue de fracture de fragilité chez des patients avec une masse osseuse normale ou subnormale. Enfin, il y a d'autres pathologies bénignes (diagnostics différentiels de l'ostéoporose) qui peuvent conduire à une fragilité osseuse et des fractures comme par exemple des troubles de la minéralisation (ostéomalacies), des intoxications au fluor, l'hyperparathyroidie, des mutations génétiques (ex : déficit en cathepsine K, ostéopétroses etc…). Il est aussi nécessaire d'éliminer un myélome multiple en cas de déminéralisation osseuse ; ceci justifie un bilan biologique minimal pour éliminer une autre cause d'ostéopathie fragilisante. Dans la littérature, les fractures du col du fémur et les fractures ostéoporotiques majeures sont associées au risque de mortalité dans la population générale (Bliuc, Nguyen, & Milch, 2009) (Kado et al., 1999). Ceci justifie un dépistage de l'ostéoporose en cas d'hormono-suppression et un traitement adapté si nécessaire.

Les études concernant le risque fracturaire et l'évolution de la densitométrie osseuse chez les patients subissant une hormono-suppression pour un cancer de prostate non métastatique sont peu nombreuses. Nous présenterons d'abord la synthèse des données disponibles pour les fractures puis celles des données densitométriques.

2.5.2 Risque fracturaire, mortalité

Ziaran et al. ont rapporté dans une étude rétrospective chez 95 patients avec un cancer localement avancé de la prostate, une prévalence 7 fois plus importante des fractures dans le groupe sous hormono-suppression par comparaison au groupe contrôle (Ziaran et al., 2013).

D'après une revue systématique de la littérature effectuée par le NCCN (recherche bibliographique jusqu'au 15 avril 2015) (NCCN, 2016), l'hormono-suppression était associée, dans de larges études de population, à une augmentation du risque de fractures qui varie entre 21% et 54% (Shahinian et al., 2005) (Smith et al., 2005) (Smith et al., 2006). Ces résultats confirment ceux qui avaient été antérieurement rapportés dans une méta-analyse de données dans laquelle le risque de fractures liées à l'hormono-suppression était augmenté de 23% (HR=1,23 ; 95%IC [1,10-1,38]) (Taylor et al. 2009). Parmi les facteurs associés à l'augmentation du risque de fractures, on observe logiquement l'âge et les comorbidités mais également la durée du traitement qui plus elle était longue, plus elle était associée à un risque fracturaire important.

Chez les patients non métastatiques, 6 mois après la survenue d'une fracture, le risque de mortalité était de 8,3% ; il était de 12,2%, 12 mois après la fracture. Le risque de mortalité était majoré en cas de fracture (HR=2,05; 95%IC [1,98–2,12]), et ce même après ajustement sur l'âge au diagnostic, l'année du diagnostic, l'origine ethnique, la présence de plus d'une comorbidité avant le diagnostic, le grade, le stade et le traitement initial. Ce risque est augmenté en cas de fractures nécessitant une hospitalisation (HR=2,82 ; 95%IC [2,68–2,97]) (Beebe-Dimmer et al., 2012). Ces résultats ont été confirmés dans une étude conduite à partir des données de la base Medicare du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Medicare) chez 75994 patients avec un cancer localisé de la prostate. Il ressort que la survenue de fracture est associée à une augmentation de la mortalité de 40% (OR= 1,38 IC 95% 1,34-1,43) (Shao et al., 2013).

Une analyse de registre de la Nouvelle-Zélande est également disponible mais le stade de la maladie (métastatique ou non) n'est pas connu dans une proportion importante de la population. Ceci est une des limites de cette étude par rapport à notre revue de la littérature en ne permettant pas de répondre à la question de l'impact direct de l'hormono-suppression sur le risque osseux. On notera que cette étude rapporte que parmi les patients recevant une hormono-suppression, 10,8% ont observé une fracture contre 3,2% chez ceux n'en recevant pas (p<0,0001), et ce même après ajustement sur l'âge et l'origine ethnique (OR=2,83 ; 95%IC [2,52-3,17]). Le risque le plus élevé était observé en cas de blocage androgénique combiné (OR=3,48; 95%IC [3,07-3,96]) ou d'orchidectomie associée à un anti-androgène (OR=4,32; 95%IC [3,34-5,58]). Le risque de mortalité était aussi augmenté notamment chez les patients avec des fractures pathologiques et des compressions médullaires. Cette association entre mortalité et fractures perdait sa significativité statistique après exclusion des fractures pathologiques et des compressions médullaires (Wang et al., 2015).

2.5.3 Prévalence de l'ostéoporose densitométrique et perte osseuse

L'hormono-suppression entraîne une augmentation du remodelage osseux et une réduction de la densité minérale osseuse qui est directement liée au risque de fractures chez les patients non métastatiques (Diamond et al., 1998) (Maillefert et al., 1999) (Daniell et al., 2000) (Smith et al., 2001).

Une revue systématique rapporte que, chez les patients avec un cancer de la prostate sous hormono-suppression, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique variait entre 9% et 53% en fonction des études (Lassemillante et al., 2014). Six études rapportent une prévalence inférieure à 15% ; après analyse de ces données « poolées », cette prévalence était de 9,0% ; 95%IC [6,0-12,0]. Quatre études rapportent une prévalence supérieure à 45% (53,0% ; 95%IC [48,0-57,0]). Les analyses de sensibilité suggèrent que cette variation entre les études peut être expliquée par la durée du traitement hormono-suppresseur, le stade de la maladie, l'origine ethnique et par les modalités de mesure de l'ostéoporose. Notons qu'il s'agit d'une méta-analyse sur données publiées et que la qualité des études considérées est discutable (rétrospectives pour la plupart). De plus, plusieurs facteurs confondants n'ont pas été pris en compte : comorbidités , état nutritionnel ou facteurs liés au mode de vie. Le « funnel plot » n'a pas été rendu possible compte tenu de l'hétérogénéité relativement importante entre les études (Lassemillante et al., 2014).
D'autres études rapportent que le risque d'ostéoporose densitométrique est d'autant plus important que la durée d'hormono-suppression était prolongée (NCCN, 2016) (Shahinian et al., 2005) (Smith et al., 2005) (Smith et al., 2006) (Taylor et al. 2009). En complément, l'étude de Kim réalisée chez des patients d'origine coréenne recevant une hormono-suppression a identifié, après analyse multivariée les facteurs de risque suivants d'ostéoporose densitométrique (Kim et al., 2016) :

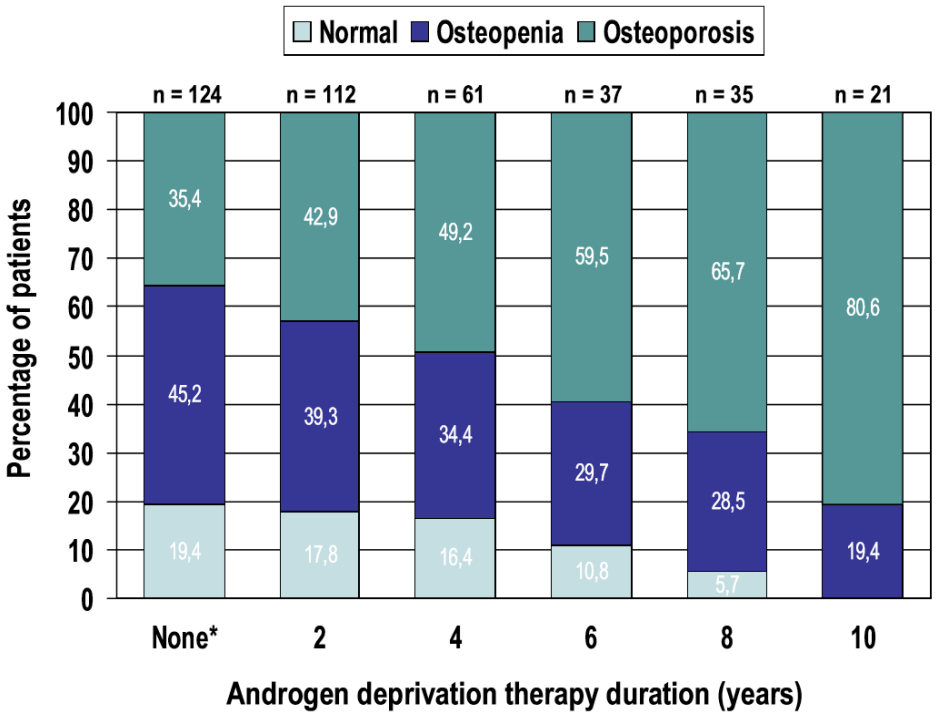
- l'IMC, le nombre de comorbidités et l'activité physique (corrélation positive)
- l'inactivité professionnelle, le statut économique (faible revenu) ainsi qu'à l'hormono-suppression à base de LHRH seule (corrélation négative)

Sur un plan quantitatif, l'ostéoporose densitométrique était directement corrélée au faible revenu (OR=4,33 ; p=0,011), à une radiothérapie antérieure (OR=4,69 ; p=0,018) ainsi qu'à une faible activité physique régulière (OR=2,63 ; p=0,035) (Kim et al., 2016).

Concernant la perte osseuse, la densité minérale osseuse de la hanche et celle de la colonne vertébrale étaient réduites de 2% à 3% par an durant le traitement initial et continuaient de diminuer durant le traitement à long terme (Diamond et al., 1998) (Maillefert et al., 1999) (Daniell et al., 2000) (Smith et al., 2001).
L'étude de Ziaran, citée précédemment, a montré au bout de 12 mois de traitement hormono-suppresseur, une diminution significative de la densité minérale osseuse au niveau lombaire et de la hanche totale (Ziaran et al., 2013).

De plus l'intensité de la perte osseuse était la plus forte la première année. Ainsi, le taux d'ostéoporose densitométrique passait de 35,4% à 42,9% au bout de 2 ans de traitement hormono-suppresseur, à 49,2% au bout de 4 ans, 59,6% au bout de 6 ans, 65,7% au bout de 8 ans et 80,6% après 10 ans ou plus (cf. Figure 5) (Morote et al., 2007). Il faudra donc être vigilant pour dépister les patients présentant une perte osseuse particulièrement rapide après l'instauration de l'hormonothérapie.

FIGURE 5 : PREVALENCE DE L'OSTEOPOROSE DENSITOMETRIQUE (T-SCORE <-2,5DS) EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT HORMONO-SUPPRESSEUR (MOROTE ET AL., 2007)



2.5.4 Fonte musculaire et Sarcopénie

L'hormono-suppression entraîne une réduction significative de la masse musculaire (Smith et al., 2002) et de la fonction musculaire, ce qui semble contribuer à une augmentation du risque de chutes chez les hommes relativement âgés (NCCN, 2016).
La fonte musculaire peut conduire à une déterioration de la force musculaire et des performances physiques ; elles définissent la Sarcopénie qui est elle-même un facteur de risque indépendant de décès précoce, de chute, de perte d'autonomie, d'hospitalisations non programmées et d'infections nosocomiales (Cruz-Jentoft et al., 2014) ; d'où l'importance d'une activité physique adaptée. Deux types d'activité physique sont à distinguer : les exercices en endurance permettant d'améliorer l'équilibre et l'appétit et d'augmenter les capacités respiratoires et la synthèse protéique musculaire en ayant toutefois une action minime sur la force musculaire ; les exercices en force contre résistance permettent d'augmenter rapidement la force musculaire et la qualité musculaire et ainsi la masse des muscles (N. Latham, Anderson, Bennett, & Stretton, 2003) (N. K. Latham, Bennett, Stretton, & Anderson, 2004).

2.5.5 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

En situation non métastatique, il existe des complications osseuses liées à l'hormono-suppression correspondant à une fragilisation osseuse. Cette perte osseuse s'ajoute aux facteurs préexistants de fragilité osseuse du patient et conduit à un risque de fracture de fragilité augmenté.

La vitesse de perte osseuse sous hormono-suppression est plus importante en début d'hormono-suppression et chez les patients fragiles (état nutritionnel, faible mobilité etc…).
En complément, l'hormono-suppression est responsable d'une réduction de la masse musculaire qui est associée à une augmentation du risque de chute et donc du risque fracturaire.

Cette conclusion repose sur :

- 1 méta-analyse : (Taylor et al., 2009)
- 2 revues systématiques

- 1 revue issue d'une RBP : (NCCN, 2016) incluant 7 études rétrospectives de population : (Diamond et al., 1998) (Maillefert et al., 1999) (Daniell et al., 2000) (Smith et al., 2001) (Shahinian et al., 2005) (Smith et al., 2005) (Smith et al., 2006)
- 1 revue systématique : (Lassemillante et al., 2014)

- 1 analyse post-hoc d'un essai randomisé : (Smith et al., 2002)
- 1 analyse de registre : (Shao et al., 2013).
- 2 études rétrospectives de population : (Wang et al. 2015) (Beebe-Dimmer et al., 2012)
- 3 études rétrospectives (Morote et al., 2007) (Ziaran et al., 2013) (Kim et al., 2016)

2.5.6 Recommandations du groupe de travail

Le statut ostéo-musculaire du patient atteint de cancer de la prostate métastatique ou non est un élément majeur à prendre en compte, au moment de la mise en route de l'hormonothérapie.

Les patients doivent être informés des effets secondaires osseux liés à l'hormono-suppression et des modalités de leur prise en charge (cf. chapitre 2.15).

L'évaluation comme les mesures préventives doivent être systématiques tout au long de la prise en charge par hormonothérapie. L'analyse des facteurs de risques osseux et la densitométrie sont nécessaires pour évaluer le risque fracturaire du patient au moment de la mise en route de l'homono-suppression.

Les patients relevant d'un traitement spécifique osseux sont à référer au rhumatologue pour une prise en charge dédiée (Briot et al., 2018). Pour les patients âgés et fragiles, les gériatres sont un recours.

L'évaluation de la masse musculaire en situation pré-thérapeutique est recommandée.

Au vu du risque d'ostéoporose et du risque fracturaire sous traitement, même en l'absence d'ostéoporose lors du dépistage prétraitement, il est nécessaire de donner au patient les recommandations hygiéno-diététiques, de maintenir une activité physique adaptée ± supplémentation vitamino-calcique en fonction de ses apports évalués.

La prise en charge du risque ostéo-musculaire du patient intègre (cf. chapitre 2.15.4 et chapitre 2.15.7) :

- La prévention primaire
- La prévention secondaire
- La prévention tertiaire
- Le travail en équipe

2.5.7 Discussion - Axes de recherche

Plusieurs enjeux persistent pour la prise en charge des patients présentant un cancer de prostate non métastatique recevant une hormonothérapie.

Le premier est organisationnel et passe par la prise de conscience des conséquences ostéo-articulaires de l'hormono-suppression. La survenue de fracture de fragilité est un échec dans la prise en charge et est lourde de conséquences car elle s'accompagne de douleurs, de perte d'autonomie et d'une augmentation de mortalité. Il apparaît essentiel aujourd'hui de systématiser le dépistage, la prévention et la prise en charge des conséquences ostéo-articulaires de l'hormono-suppression.

Le deuxième enjeu est de progresser dans l'évaluation et les conséquences musculaires de l'hormono-suppression. La mesure en pré-thérapeutique de la Sarcopénie, par les différentes techniques d'imagerie, reste à valider.

Le troisième enjeu est, sous l'angle de la recherche, de mieux comprendre quelle est la forme de testostérone qui est à considérer pour l'os et pour le muscle (testostérone totale, biodisponible, libre) en plus des œstrogènes et quels seraient les seuils à utiliser. Il n'est pas non plus exclu qu'il existe une variation interindividuelle pour les seuils de testostérone.

2.6 Impact de l'hormono-suppression sur la fatigue, les symptômes anxieux et dépressifs et les troubles cognitifs

2.6.1 Points clés sur la fatigue, les symptômes anxieux et dépressifs et les troubles cognitifs

Dans ce chapitre sont évoquées les problématiques « fatigue » et celles des troubles des fonctions supérieures cognitives (troubles de la mémoire, démence ou troubles neurocognitifs mineurs et majeurs) ainsi que celles des troubles affectifs (anxiété, dépression, anhédonie/absence de plaisir, …).

Les troubles cognitifs peuvent être secondaires à un syndrome anxieux ou dépressif mais également à une atteinte cérébrale liée au cancer et / ou à son traitement. Par ailleurs, l'anxiété est à distinguer des troubles anxieux. L'anxiété devient un trouble lorsqu'elle est disproportionnée (voire sans raison) ou lorsqu'elle entraîne un retentissement clinique significatif. Il en est de même pour la dépression qui peut être une symptomatologie dépressive auto-rapportée mais aussi un diagnostic clinique qui suppose un nombre minimal de symptômes dépressifs et une présence de ces symptômes quasiment toute la journée, quasiment tous les jours pendant 15 jours ainsi qu'un retentissement fonctionnel significatif.

Fatigue et troubles cognitifs peuvent être liés directement au cancer ou à son traitement mais peuvent également être secondaires à des troubles affectifs, c'est-à-dire anxiété ou dépression, **ce qui justifie le regroupement de ces dimensions ici**. En revanche, l'hormonothérapie peut avoir des effets directs sur la fatigue et les troubles cognitifs sans passer par les symptômes anxieux ou dépressifs.

La fatigue chronique liée au cancer a généralement plusieurs causes : la maladie elle-même ou une dépression associée à la maladie, les traitements ou leurs effets indésirables, tels que les douleurs, l'anémie, les difficultés alimentaires, les nausées, la perte d'appétit ou des problèmes psychiques[16], l'activité diminuée, la dépression, les signes d'hypogonadisme et autres comorbidités. La fatigue est un symptôme prédominant dans le cancer métastatique de la prostate. Selon les critères du NCI-CTC[17], la fatigue est de :

- grade 1 si elle est diminuée par le repos ;
- grade 2 si elle n'est pas diminuée par le repos et si elle limite les activités « instrumentales »[18] du quotidien (ex : faire ses courses, laver son linge, ..) ;
- grade 3 si elle n'est pas diminuée par le repos et si elle limite les activités de prise en charge personnelle[19] du quotidien (mobilité, hygiène personnelle, …) (Chan, Yates, & McCarthy, 2016) ;
- grade 4 si elle engendre une incapacité totale.

[16] https://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-effets-secondaires/la-fatigue/
[17] National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 Published August 9, 2006. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf. Accessed March 14, 2014. http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/6.%20Fatigue%20and%20Anemia.pdf
[18] https://www.abramsoncenter.org/media/1197/instrumental-activities-of-daily-living.pdf
[19] https://www.caringhandsmatter.com/difference-activities-of-daily-living-and-instrumental-activities-daily-living/

2.6.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

2.6.2.1 Fatigue

Chez les survivants d'un cancer de la prostate ayant reçu ou recevant une hormono-suppression (tous stades et tous types de traitement), la fatigue est fréquemment rapportée (environ 30%).

Cette conclusion repose sur :

- 2 études rétrospectives de population : (Gavin et al., 2015) (Dinh et al., 2016)
- 1 enquête (A. D. Bouhnik et al., 2015)
- 1 analyse en sous-groupe d'un essai randomisé (Pirl et al., 2008)

Une analyse en sous-groupe d'un essai randomisé suggère que l'hormono-suppression a un impact négatif sur la fatigue. En effet, chez 50 patients avec un cancer de la prostate localement avancé recevant un traitement hormono-suppresseur (leuprolide ou bicalutamide), le score du questionnaire auto-administré FSS[20] augmentait significativement depuis l'initiation du traitement (24,43±11,75) jusqu'à 6 mois après (27,93±13,52). La différence moyenne était de 3,50±1,68 ; p=0,04 ; elle demeurait constante à 12 mois (3,36±1,59 ; p=0,04) (Pirl et al., 2008). Lorsque chacun des 2 traitements était considéré séparément, seul le bicalutamide était associé à une augmentation de la fatigue : les scores augmentaient significativement depuis l'initiation du traitement jusqu'à 6 mois après (différence moyenne=6,46±2,14 ; p=0,01) puis diminuaient à 12 mois tout en restant supérieurs à la valeur initiale (différence moyenne=3,46±1,39 ; p=0,02).
Malgré le faible effectif de patients et l'absence de comparateur, cette étude a l'avantage d'évaluer simultanément la fatigue et la dépression (cf. ci-après) ces 2 paramètres étant significativement corrélés aussi bien à l'initiation du traitement (r=0,34 ; p=0,02), qu'à 6 mois (r=0,69 ; p<0,001) et 12 mois après (r=0,58 ; p<0,001).

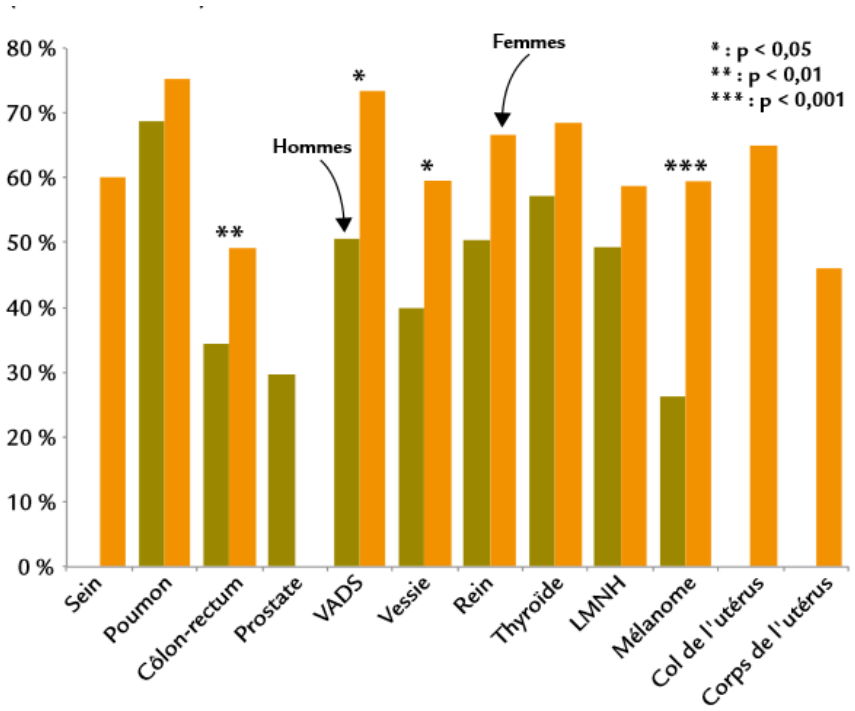
Cet impact de l'hormono-suppression sur la fatigue, observé chez les patients en cours de traitement, a été confirmé dans une étude rétrospective de population (Gavin et al., 2015).

Une enquête nationale de grande envergure (VICAN 2) conduite auprès de plus de 4300 survivants, 2-5 ans après le diagnostic du cancer (tous types) suggère que les niveaux de fatigue ressentis par les participants sont significativement différents entre les hommes et les femmes (A. D. Bouhnik et al., 2015) (INCa, 2014). Les femmes ressentent en effet des niveaux cliniquement élevés de fatigue bien plus fréquemment que les hommes, puisqu'elles sont près de six femmes sur dix contre moins de quatre hommes sur dix (59,8% versus 36,9%, p < 0,001). La prévalence de la fatigue semble également liée à la localisation du cancer. Tous genres confondus, les localisations pour lesquelles la fatigue était la plus observée sont le poumon (70,9 %), la thyroïde (66,0 %), le col de l'utérus (64,5 %) et le sein (60,4 %). Suivent ensuite le cancer du rein (56,0 %), les cancers des VADS (54,3 %) et les LMNH (53,3 %) qui sont associés à un niveau de fatigue cliniquement significatif dans plus d'un cas sur deux également. Les autres localisations présentent des taux de fatigue moins élevés (côlon-rectum (41,1 %), vessie (43,1 %), mélanome (44,0 %), corps de l'utérus (46,0 %) et prostate (29,9 %)). Chez les hommes, le seul facteur sociodémographique associé à la prévalence de la

[20] Fatigue Severity Scale

fatigue est la catégorie socioprofessionnelle au diagnostic ; on observe un gradient entre les hommes n'ayant jamais travaillé, qui présentent des taux de fatigue plus élevés par rapport à ceux qui avaient un métier d'exécution au diagnostic, eux-mêmes ayant des taux de fatigue plus élevés que ceux qui déclaraient avoir un métier d'encadrement. En revanche, ni la situation professionnelle au moment de l'enquête, ni l'âge au diagnostic n'impactent le ressenti de la fatigue.

FIGURE 6 : PRÉVALENCE DE LA FATIGUE CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES EN FONCTION DE LA LOCALISATION DU CANCER (VICAN2 2012) (INCA, 2014)



Certaines hormonothérapies de 2nde génération auraient un effet sur la fatigue.

Cette conclusion repose sur :

- 1 synthèse méthodique : (Colloca et al., 2016)
- 2 essais randomisés : (de Bono et al., 2011) (Scher et al., 2012)
- 1 analyse post-hoc d'un essai randomisé : (Sternberg et al., 2013)

L'abiratérone associée à la prednisone entraîne une augmentation des patients ayant observé une diminution cliniquement significative de la fatigue (58,1% vs 40,3% : p=0,0001) ainsi que celui des patients ayant observé une diminution de l'interférence de cette fatigue avec les activités quotidiennes (55,0% vs 38,0% ; p=0,0075) (Sternberg et al., 2013). Cette diminution de l'intensité de la fatigue était plus rapidement observée sous abiratérone (59 vs 194 jours ; HR=1,392 ; 95%IC [1,065-1,818] ; p=0,0117).

Une synthèse méthodique récente (Colloca et al., 2016) rapporte que la fatigue serait notée dans 20% à 50% des cas ; la fatigue de grade 3 ou 4 était limitée à 3% - 9% des cas (cf. Tableau 7). Contrairement à l'abiratérone (de Bono et al., 2011), l'enzalutamide (Scher et al.,

2012), entraînerait une augmentation de la fatigue par comparaison au placebo ou à la mitoxantrone ; la significativité statistique de cette comparaison est toutefois non rapportée.

TABLEAU 7 : IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FATIGUE (COLLOCA ET AL., 2016)

Intervention	Intervention Comparée	PS 0-1%	Fatigue	Fatigue grade 3-4
Abiratérone+Prednisone **(de Bono et al., 2011)** **(Fizazi et al., 2012)**	Placebo+Prednisone	90% vs 89%	44% vs 43%	8% vs 9%
Enzalutamide **(Scher et al., 2012)**	Placebo	91% vs 92%	34% vs 29%	6% vs 7%

2.6.2.2 Troubles cognitifs

L'hormono-suppression semble associée à des troubles des fonctions supérieures cognitives (troubles de la mémoire, troubles neurocognitifs mineurs et majeurs)

Cette conclusion repose sur :

- 1 méta-analyse (McGinty et al., 2014)
- 2 études prospectives (Cherrier et al., 2009) (Gonzalez et al., 2015)
- 1 étude rétrospective (DiBlasio et al., 2008)

Des **pathologies neuropsychiatriques** secondaires au traitement hormono-suppresseur sont identifiées chez environ 28% des patients tel que rapporté dans une étude rétrospective de 395 patients suivis durant 87,4 mois (DiBlasio et al., 2008). Les troubles neurocognitifs étaient parmi les troubles les plus observés (13,9%).

Une méta-analyse récente (McGinty et al., 2014) incluant 14 études rapporte l'effet de l'hormono-suppression sur la performance de 7 domaines cognitifs (attention/mémoire active, fonction exécutive, langage, mémoire verbale, mémoire visuelle, capacité visuo-motrice et capacité visuo-spatiale). Parmi les 7 domaines, seule la « capacité visuo-motrice » était significativement altérée sous hormono-suppression, par rapport aux valeurs initiales chez ces mêmes patients ou même par comparaison aux patients ne recevant pas d'HT ou les patients non atteints de cancer (g=−0.67, p=.008; n=193). L'analyse de l'impact des hétérogénéités entre les études (durée de l'HT et conception des études) suggère que seule la durée de l'hormonothérapie est délétère et que les troubles de la capacité visuo-motrice sont observés au début du traitement. Les résultats sont à considérer avec prudence puisque la plupart des études évalue les patients jusqu'à 9 mois de traitement. A noter qu'une autre étude rapporte que les troubles cognitifs sont observés dans les 6 premiers mois de traitement et qu'ils perduraient jusqu'au 12ème mois (Gonzalez et al., 2015).

La revue de McGinty et al. est réalisée selon les règles méthodologiques « PRISMA [21]». La méta-analyse étant conduite uniquement sur données publiées, les biais potentiels de

[21] Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151:264– 269.

publication ont été contrôlés. En revanche, les principaux facteurs confondants tels que l'âge, le niveau socio-éducatif et le traitement antérieur reçu n'ont pas été pris en compte dans la méta-analyse (McGinty et al., 2014).

Dans ce contexte, une autre étude a évalué la valeur pronostique potentielle des caractéristiques démographiques et génétiques (Gonzalez et al., 2015). Les performances cognitives ont été relevées 21 jours avant le début de l'hormonothérapie puis 6 et 12 mois après. Il en ressort que l'âge, la « réserve » cognitive, les symptômes dépressifs, la fatigue et les bouffées de chaleur n'interféraient pas avec les troubles cognitifs liés à l'hormonothérapie (p=0,09 pour toutes les comparaisons). En revanche, la forme rs1047776 du nucléotide GNB3[22] était associée à une augmentation de ces troubles cognitifs (p=0,001).

Le blocage androgénique combiné durant 9 mois entraînerait des **troubles cognitifs** dont certains étaient réversibles après arrêt du traitement (Cherrier et al., 2009). Ceci a été suggéré dans les résultats d'une étude prospective comparative de 40 patients avec un cancer de la prostate dont 20 patients traités par hormonothérapie intermittente (9 mois BAC leuprolide+flutamide, suivis par une période d'arrêt de traitement). Durant le traitement, par comparaison au groupe contrôle, on observe dans le groupe traité une déclinaison du raisonnement spatial, des aptitudes spatiales et de la mémoire active (working memoy). *A contrario,* la mémoire verbale et la mémoire spatiale, l'attention sélective ou le langage demeuraient inchangés.

2.6.2.3 Troubles de l'humeur

L'hormono-suppression semble associée à des troubles de l'humeur (anxiété, dépression, anhédonie ou absence de plaisir, …).

Cette conclusion repose sur :

- 1 méta-analyse (McGinty et al., 2014; Nead et al., 2017)
- 3 études prospectives (Pirl et al., 2008) (Cherrier et al., 2009) (Sharpley et al., 2017)
- 2 études rétrospectives de population : (Gavin et al., 2015) (Dinh et al., 2016)
- 1 étude rétrospective (DiBlasio et al., 2008)
- 1 enquête nationale (A.D. Bouhnik & Mancini, 2014) (INCa, 2014)

Dans une étude rétrospective de 395 patients suivis durant 87,4 mois (DiBlasio et al., 2008), la dépression et l'anxiété étaient parmi les troubles les plus observés (56,4% et 8n9%, respectivement). Ces pathologies dites *de novo* sont à distinguer des pathologies préexistantes qui sont de l'ordre de 8,6% (DiBlasio et al., 2008).

En ce qui concerne la symptomatologie anxieuse, lorsque plusieurs paramètres[23] ont été évalués dans une analyse multivariée, seule l'augmentation de la valeur du PSA était significativement associée à la survenue de l'anxiété[24] après un traitement hormono-

[22] Guanine Nucleotide-Binding protein G(I)/G(S)/G(T) sous-unité beta-3
[23] âge, origine ethnique, IMC, PSA, score de Gleason, stade clinique, type de suppression hormonale (medicale vs chirurgicale) et modalités (continue vs intermittente) et présence de pathologies psychiatriques (pré-HT vs *de novo*).
[24] L'anxiété liée au cancer n'est pas nécessairement pathologique. Elle devient un trouble lorsqu'elle est disproportionnée (voire sans raison) ou lorsqu'elle entraîne un retentissement clinique significatif.

suppresseur (p=0,01). Ces résultats ont été ensuite confirmés dans des études rétrospectives de population employant des questionnaires dédiés validés puis dans une méta-analyse.

Dans une analyse en sous-groupe d'un essai randomisé, d'après le questionnaire BDI[25] auto-administré chez 50 patients avec un cancer de la prostate localement avancé recevant un traitement hormono-suppresseur (leuprolide ou bicalutamide) (Pirl et al., 2008) :

- les taux de dépression modérée étaient de 10,4% à 16,3% au bout de 12 mois de traitement ;
- la variation moyenne du score BDI depuis l'initiation du traitement jusqu'à 6 mois après était constante (0,91±0,73) ; Il en est de même pour celle entre 6 et 12 mois de traitement (0,35±0,67) ;
- la dépression était similaire entre les 2 types de traitement.

Ces résultats étaient similaires après ajustement sur le score « fatigue ».

D'après les résultats d'une enquête et de ceux d'une analyse d'une base médico-administrative, la dépression est fréquemment rapportée (incidence cumulée à 3 ans : 7,1% vs 5,2% ; p<0,001) chez les patients avec un cancer de la prostate ayant reçu ou non une hormono-suppression (tous stades et tous types de traitement) (Gavin et al., 2015) (Dinh et al., 2016). La dépression semble dépendre de la durée du traitement (≤6 mois : 12% ; 7-11 mois : 26% ; ≥12 mois : 37% ; p<0,001) ; elle est majorée chez les patients relativement plus âgés, non mariés ou avec d'autres comorbidités (p<0,001) (Dinh et al., 2016).

Une méta-analyse récente (Nead et al., 2017), incluant 18 études dont 3 qui ont été retrouvées par notre stratégie bibliographique (Chipperfield et al., 2013) (Hervouet, Savard, Ivers, & Savard, 2013) (Lee et al., 2015), rapporte une augmentation de la dépression de plus de 40% chez les patients sous hormono-suppression par comparaison à ceux qui n'en reçoivent pas (RR=1,41; 95%IC [1,18-1,70] ; p=0,001). Cette augmentation est majorée en cas de cancer localisé (RR=1,85 ; 95%IC [1,20-2,85] ; p=0,005) (Nead et al., 2017). *A contrario,* cette association n'a pas été retrouvée en cas d'hormonothérapie continue, par comparaison à l'hormonothérapie intermittente (RR=1,00 ; 95%IC [0,50-1,99] ; p=0,992).
Il s'agit d'une revue réalisée selon les règles méthodologiques de la Cochrane. Les sources sont identifiées, la recherche bibliographique est récente et couvre une large période (1966 au 5 avril 2017) ; les données ont été extraites par 2 évaluateurs ; la validité interne des études et la significativité statistique des petites études ont été rapportées. L'hétérogénéité entre les études a été résolue lorsque le critère de jugement a été limité à la dépression « cliniquement diagnostiquée » (I2=16% ; 95%IC [0-60 ; p=0,310). Toutefois, quelques limites méthodologiques sont à soulever : appréciation subjective de la dépression par le clinicien liée notamment à des disparités culturelles et de pratique ; plusieurs études sont rétrospectives avec des facteurs confondants non pris en compte.

Le blocage androgénique combiné durant 9 mois entraînerait des troubles de **l'humeur** dont certains étaient réversibles après arrêt du traitement (Cherrier et al., 2009). Ceci a été suggéré dans les résultats d'une étude prospective comparative de 40 patients avec un cancer de la prostate dont 20 patients traités par hormonothérapie intermittente (9 mois BAC leuprolide+flutamide, suivis par une période d'arrêt de traitement). Durant le traitement, par

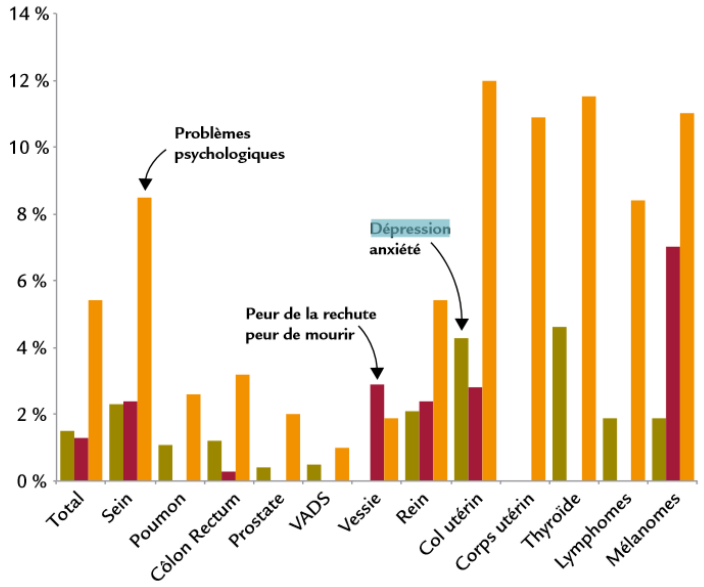
[25] Beck Depression Inventory

comparaison au groupe contrôle, on observe des modifications en termes de **dépression, tension, anxiété et irritabilité**.

L'association entre l'hormono-suppression et la survenue d'une **dépression** a été récemment rapportée dans une autre étude prospective conduite chez 102 patients avec un cancer de la prostate évaluant l'impact du traitement hormono-suppresseur (agoniste de la LHRH) durant 6 mois, sur la dépression et ses symptômes (Sharpley et al., 2017). Les résultats du questionnaire SDS (Zung Self-rating Depression Scale) indiquent une augmentation significative des scores depuis l'initiation du traitement jusqu'à 3 mois (p<0,001) ou 6 mois après (p<0,001). A noter que la différence des scores à 3 mois et 6 mois n'était pas statistiquement significative. Des scores élevés avant le traitement étaient significativement pronostiques d'une symptomatologie dépressive survenant durant le traitement. Parmi les 20 symptômes dépressifs évalués, 8 symptômes seraient majorés par l'hormono-suppression en particulier l'anhédonie sexuelle qui semble être la résultante de troubles de la performance sexuelle plutôt que de celle des troubles de l'érection. Cette augmentation de l'anhédonie (absence de plaisir) sexuelle est plus ressentie chez les patients qui ne présentaient pas ce type de troubles avant le traitement, par comparaison à ceux avec des troubles préexistants. Ces résultats restent à confirmer après considération de certains facteurs confondants tels que l'âge ou d'autres comorbidités .

L'enquête nationale VICAN-2 rapporte qu'une dépression ou de l'anxiété sont observées dans 1,5 % des répondants atteints de cancer (toutes localisations confondues) dont 67,6 % des cas, considérées comme des séquelles importantes ou très importantes (A.D. Bouhnik & Mancini, 2014) (INCa, 2014). Il apparaît également que les troubles psychologiques ou la dépression sont identifiés par les participants comme des séquelles à part entière de leur maladie et de leur traitement.

FIGURE 7 : TROUBLES PSYCHOLOGIQUES : SÉQUELLES DÉCLARÉES SELON LA LOCALISATION DU CANCER PARMI LES RÉPONDANTS AYANT DES SÉQUELLES DE LEUR PRISE EN CHARGE (VICAN2 2012) (INCA, 2014)



Plusieurs outils permettant l'évaluation de la détresse psychologique sont validés dans la littérature (Vodermaier, Linden, & Siu, 2009) tel que le Distress Thermometer (DT) (Roth et al., 1998) (cf. Figure 8).

FIGURE 8 : INSTRUMENT DE MESURE DE LA DETRESSE : DISTRESS THERMOMETER (DT) (ROTH ET AL., 1998)

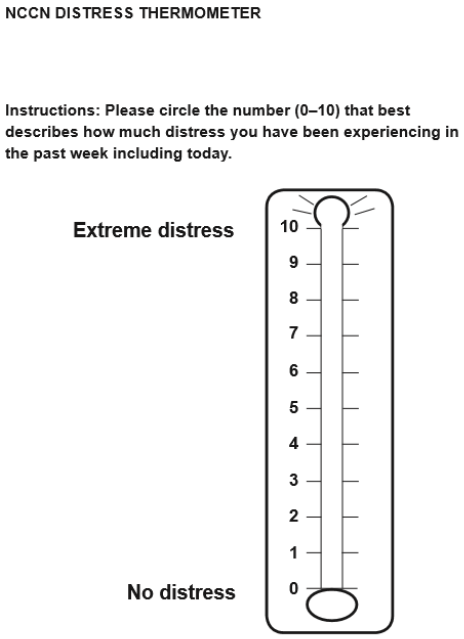


FIGURE 9 : OUTIL DE DEPISTAGE DE LA DETRESSE UTILISE A DIVERS MOMENTS DE LA TRAJECTOIRE DE SOINS[26]

[26] http://congres2011-prod.oiiq.org/sites/congres2011.oiiq.org/files/pdf/ateliers/A32.pdf

CHUL ☐
L'HDQ ■
HSFA ☐

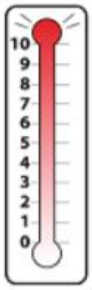
OUTIL DE DÉPISTAGE DE LA DÉTRESSE (ODD)

La **détresse** est une émotion désagréable qui diminue la qualité de vie et peut nuire au fonctionnement de la personne

1. COTE AU THERMOMÈTRE

Comment évaluez-vous votre détresse **durant la dernière semaine, incluant aujourd'hui ?**
SVP Encerclez un chiffre sur le thermomètre.

Détresse extrême



Aucune détresse

2. LISTE DE PROBLÈMES

SVP cochez tous les éléments qui ont été une source de préoccupation ou un **problème** pour vous **durant la dernière semaine, incluant aujourd'hui.**

Pratique
- ☐ Travail/études
- ☐ Finances
- ☐ Se rendre aux rendez-vous
- ☐ Logement

Social / familial
- ☐ Me sentir comme un fardeau
- ☐ Préoccupations envers la famille / les amis
- ☐ Me sentir seul(e)

Émotionnel
- ☐ Peurs / inquiétudes
- ☐ Tristesse
- ☐ Colère/ frustration
- ☐ Changement d'apparence
- ☐ Intimité / Sexualité
- ☐ Perte d'intérêt face aux activités habituelles
- ☐ M'adapter à la maladie

Spirituel
- ☐ Me questionner sur le sens ou le but de ma vie
- ☐ Me sentir ébranlé(e) dans mes croyances
- ☐ Me questionner dans ma relation à Dieu

Information
- ☐ Comprendre la maladie et les traitements
- ☐ Communiquer avec l'équipe soignante
- ☐ Prendre une décision face aux traitements
- ☐ Connaître les ressources disponibles

Physique
- ☐ Concentration / mémoire
- ☐ Sommeil
- ☐ Poids
- ☐ Constipation ou diarrhée

3. ÉCHELLE D'ÉVALUATION DES SYMPTÔMES D'EDMONTON (ESAS)

Pour chaque item suivant, encerclez le chiffre qui décrit le mieux votre état de santé au cours des **DERNIERES 24 HEURES.**

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pire douleur possible
Aucune fatigue	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pire fatigue possible
Aucune nausée	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pires nausées possibles
Aucune dépression	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pire dépression possible
Aucune anxiété	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pire anxiété possible
Aucune somnolence	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pire somnolence possible
Très bon appétit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pire appétit possible
Meilleure sensation de bien-être	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pire sensation de bien-être possible
Aucun essoufflement	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pire essoufflement possible
Autre problème	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Souhaitez-vous avoir de l'aide pour l'un des problèmes nommés ci-haut? Oui ☐ Non ☐

Indépendamment du traitement reçu, le cancer de la prostate serait associé, en plus de risque de troubles cognitifs, à une augmentation significative du risque de maladie d'Alzheimer qui pourrait être majoré par le traitement hormono-suppresseur.

Cette conclusion repose sur :

- 1 analyse rétrospective de population : (Nead et al., 2016)

Cette conclusion repose sur les résultats d'une analyse rétrospective d'une cohorte de 16888 patients avec un cancer de la prostate (14,2% avec traitement hormono-suppresseur) inclus dans une base de données américaine (HR=1,66 ; 95%IC [1,05-2,64] ; p =0,031) (Nead et al., 2016). Plus le traitement hormono-suppresseur était prolongé plus ce risque était important (<12 mois vs ≥12 mois : HR=1,62 ; 95%IC [0,82-3,21] ; p=0,165 vs HR=2,12 ; 95%IC [1,11-4,03] p=0,011).

2.6.3 Recommandations du groupe de travail

Une évaluation cognitive avec l'aide d'un gériatre et un suivi en cas de symptômes cliniques sont recommandés.

Il est important de prendre en compte l'état de l'humeur du patient et d'évaluer son évolution régulièrement lors du traitement et du suivi, d'informer le patient de la possibilité de survenue de ces effets indésirables (ex : possibilité de la fatigue comme effet secondaire du traitement) et enfin proposer un accompagnement spécifique si nécessaire (ex : consultation avec le psychologue).

La prise en charge des troubles des fonctions supérieures du patient intègre (cf. chapitre 2.15.5 et chapitre 2.15.7) :

- La prévention primaire
- La prévention secondaire
- La prévention tertiaire
- Le travail en équipe

2.6.4 Discussion – Axes de recherche

Il s'agit de données le plus souvent issues de registres dans lesquels les pathologies pouvaient être parfois « mal codées ». Les études sont limitées pour la plupart par leur caractère rétrospectif et par l'absence de prise en compte de toutes les variables pertinentes dans l'analyse multivariée (ex : comorbidités ou progression de la maladie, dyslipidémies, troubles cardiovasculaires …). Les effectifs sont souvent faibles, le traitement hormono-suppresseur ou le stade TNM sont souvent non reportés. Les performances psychométriques des questionnaires employés (reproductibilité, validité interne ou externe, …) ne sont pas toujours retrouvées. Les principaux domaines des questionnaires, notamment cognitifs spécifiques à l'hormonothérapie, ne sont pas pris en compte dans les études (Joly et al., 2015) (Jamadar, Winters, & Maki, 2012). Par ailleurs, les relations causales entre fatigue, troubles cognitifs et symptomatologie anxieuse ou dépressive sont rarement explorées. La contribution de chaque type de symptômes à l'ensemble de ces symptômes est ainsi difficile à déterminer. Par ailleurs, le rôle direct (par exemple sur la dépression) ou indirect (via la dépression) des troubles sexuels sur ces différentes dimensions n'est pas connu avec précision. De façon générale, l'isolement social est un facteur de vulnérabilité.

Une étude prospective comparative, évaluant l'impact des hormonothérapies de seconde génération (acétate d'abiratérone et enzalutamide) sur les aspects cognitifs chez les patients relativement âgés avec un cancer de la prostate résistant à la castration, est aujourd'hui en cours (Lange et al., 2017). L'objectif de cette étude consiste à comparer l'effet de ces 2 traitements et d'évaluer la relation entre les troubles cognitifs tel que objectivement rapportés et ceux qui sont rapportés par les patients, après prise en compte de l'état initial du patient, en termes d'anxiété, de dépression et de fatigue. Enfin, cette étude devra permettre d'évaluer la corrélation entre les comorbidités , les biomarqueurs plasmatiques et les troubles cognitifs.

2.7 Impact de l'hormono-suppression sur la gynécomastie et les bouffées de chaleur

2.7.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

Les bouffées de chaleur liées à l'hormono-suppression sont parmi les troubles les plus rapportés.

Cette conclusion repose sur :
- 1 analyse rétrospective de population : (Gavin et al., 2015).

Dans des registres nationaux anglais, des bouffées de chaleur ont été ressenties chez 41% des survivants d'un cancer de prostate (tous stades et tous types de traitement) qui ont reçu une hormono-suppression (Gavin et al., 2015). Cet effet est surtout observé chez les patients en cours de traitement (current). En effet, par comparaison au « traitement antérieur » (past) ou à « aucun traitement » (never), un traitement « actuel » par hormono-suppression était plus associé à des bouffées de chaleur (54% current vs 15% past vs 4% never) et à de la gynécomastie (23% current vs 14% past vs 2% never) (Gavin et al., 2015).

La gynécomastie et les bouffées de chaleur contribuent notamment au sentiment de perte de virilité et de détérioration de l'image de soi.

Cette conclusion repose sur :
- 1 essai randomisé : (Nicholas D. James et al., 2016)
- 1 analyse post-hoc d'un essai randomisé : (Sharpley, Bitsika, & Denham, 2014).
- 1 étude rétrospective : (Badrising et al., 2014).

Les bouffées de chaleur entraînent une détérioration importante de la qualité de vie et sont à l'origine d'une sensation de féminisation d'après 11 patients sur les 19 patients interrogés (Eziefula, Grunfeld, & Hunter, 2013). Cinq principaux impacts cognitifs furent identifiés : « ne plus se sentir soi-même », la gêne sociale, l'impuissance face à ces bouffées de chaleur, la résiliation et l'impact sur la masculinité (Eziefula et al., 2013). Chapple et al. (Chapple & and Ziebland, 2002) ont décrit également la perte de masculinité chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, allant jusqu'à la sensation de changement de genre. Cette perception était particulièrement forte chez les patients traités par hormonothérapie.

Une analyse rétrospective de patients avec un cancer localement avancé ou métastatique inclus dans l'essai TROG RADAR suggère que les bouffées de chaleur et la gynécomastie post-hormono-suppression étaient parmi les facteurs les plus puissants de prédiction de la perte de la masculinité, notamment à 36 mois après le diagnostic (facteur de corrélation = 0,137 ; $p<0,001$) (Sharpley et al., 2014).

Chez les patients avec un cancer localement avancé ou métastatique, l'étude anglaise STAMPEDE (James et al. 2016) vise à évaluer en objectif principal la survie globale ; elle

rapporte aussi des résultats de toxicité. Après adjonction du docetaxel à l'hormonothérapie, les bouffées de chaleur étaient parmi les effets indésirables les plus fréquents (Nicholas D. James et al., 2016).

Lorsque la toxicité de l'enzalutamide a été évaluée chez des patients qui ont reçu de l'abiratérone en plus du docetaxel, les bouffées de chaleur étaient parmi les effets indésirables de grade 1 les plus rapportés (65% des patients) (Badrising et al., 2014).

2.7.2 Recommandations du groupe de travail

L'impact de l'hormonothérapie sur la gynécomastie et les bouffées de chaleur doit être évalué systématiquement.

Un traitement est proposé en fonction de la gêne ressentie.

Pour construire son identité masculine, l'homme doit à la fois intégrer les représentations sociétales de la masculinité mais doit également rejeter les représentations féminines. Il est recommandé d'éviter la comparaison à la ménopause pour expliquer les effets du traitement ; cette comparaison peut être mal interprétée par les patients qui sont déjà en souffrance concernant la perception de leur corps, elle majore la confusion et crée un profond mal être.

La prise en charge des bouffées de chaleur et de la gynécomastie intègre (cf. chapitre 2.15.5) :
- La prévention primaire
- La prévention secondaire
- La prévention tertiaire
- Le travail en équipe

2.7.3 Discussion – Axes de recherche

L'hétérogénéité de la population notamment en termes d'âge des patients et du moment du traitement reçu par rapport au diagnostic pourrait induire un biais sur les taux de réponses et sur leur qualité. De plus, certains effets indésirables peuvent être liés à d'autres causes que le traitement hormonal (âge, comorbidités).

2.8 Impact de l'hormono-suppression sur la fertilité et sur la fonction sexuelle

2.8.1 Points clés sur la fonction sexuelle

Si les androgènes sont des hormones clés pour la sexualité, ils sont nécessaires mais pas suffisants pour une fonction sexuelle normale de l'homme (Dean et al., 2015) (Corona, Isidori, Aversa, Burnett, & Maggi, 2016). Schématiquement, la suppression androgénique affecte davantage la sexualité que les autres traitements du cancer de prostate (Sanda et al., 2008) car son action est beaucoup plus globale (périphérique et centrale sur le cerveau). Elle affecte ainsi la sexualité reproductive et non reproductive.

2.8.1.1 Fertilité

Compte tenu de l'âge moyen des malades sous traitement hormono-suppresseur et des traitements locaux antérieurs (RT, PT, ….), la **sexualité reproductive** est en règle générale peu concernée. Cependant, la fertilité peut être un problème chez les sujets les plus jeunes (35% de cancer de prostate avant 65 ans) (Grosclaude et al., 2016) (Institut national du cancer, 2016) (Institut national du cancer, 2017b) et/ou ayant une partenaire en âge de procréer du fait des modifications induites au niveau de la spermatogénèse, d'où l'importance de l'anticiper dès le diagnostic et de s'enquérir du statut « conjugal » (partenaire présente, âge…). Dans ce contexte, la recherche d'un éventuel projet parental doit faire partie du bilan préthérapeutique chez l'homme avant 65 ans.

2.8.1.2 Sexualité

En fait, c'est la **sexualité non reproductive** qui est avant tout impactée avec d'importantes variations interindividuelles liées au traitement hormonal (durée, intensité) mais aussi à de nombreux autres facteurs somatiques et psychosociaux dépendant du sujet malade et/ou de son environnement (partenaire et socioculturel notamment). En cas de cancer de prostate, les impacts négatifs du traitement hormonal sur la santé mais aussi sur la vie sexuelle, sont connus depuis longtemps (Schiavi & White, 1976) et sont régulièrement rapportés dans la littérature (Sanda et al., 2008) (Taylor et al., 2009) (Corona et al., 2012) (Gacci et al., 2014) (White et al., 2015) (P. L. Nguyen et al., 2015). Ils sont d'ailleurs parfaitement décrits et documentés dans l'hypogonadisme secondaire, qu'il soit d'origine iatrogène (cas du traitement hormonal du cancer de prostate) ou autre, notamment le déficit androgène lié à l'âge (DALA, présent chez environ 20% des hommes après 50 ans) (Dean et al., 2015).

2.8.2 Santé sexuelle

Toutes les fonctions biologiques sexuelles masculines sont atteintes qu'il s'agisse de la capacité érectile (diminuée), du désir sexuel ou libido (diminué), de l'éjaculation (baisse du volume) et de l'orgasme (diminué) (cf. Tableau 8**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

TABLEAU 8 : IMPACT DU TRAITEMENT ANTI-ANDROGENE SUR LA BIOLOGIE SEXUELLE

Désir	diminution
Capacité érectile	diminution

Plaisir (orgasme)	diminution
Volume éjaculatoire	diminution
Spermatogénèse	diminution

Ces effets indésirables expliquent l'augmentation d'anhédonie (absence de plaisir) sexuelle, d'avantage ressentie en l'absence de troubles préexistants (Sharpley et al., 2017). Ces dysfonctionnements surviennent en quelques semaines après le début du traitement, plus ou moins intensément en fonction du taux de diminution de la testostéronémie (Corona et al., 2012) (Gacci et al., 2014) (P. L. Nguyen et al., 2015). L'hypogonadisme aigü expérimental chez l'homme jeune normal (Bagatell, Heiman, Rivier, & Bremner, 1994) (Schmidt et al., 2009) a montré que le taux de testostéronémie joue un rôle clé et que les modifications du comportement sexuel concernaient davantage la libido que l'érection ou l'orgasme. Si un déficit sévère en testostérone est obtenu en une semaine, les modifications de comportement sexuel se manifestent à partir de la 4e semaine. Le retour à l'état initial survient en trois semaines. Les déficits partiels en androgènes ne modifient pas le comportement sexuel. La fonction sexuelle peut être maintenue quoique les niveaux de testostérone soient en dessous des valeurs normales. Ainsi, il existe une valeur seuil de la testostéronémie (<15 nmol/l) au-dessous de laquelle le comportement sexuel est modifié, le désir étant altéré avant la capacité érectile (Zitzmann, Faber, & Nieschlag, 2006). Ce changement de comportement varie selon les individus, notamment en fonction de leur sexualité antérieure et de l'environnement psychoaffectif. Cette multifactorialité explique le maintien d'une activité sexuelle malgré la baisse de testostérone. L'effet moins marqué de la prise d'anti-androgènes oraux en comparaison à d'autres formes d'hormono-suppression injectables est probablement en lien avec une baisse moindre de la testostéronémie (Iversen et al., 1998). Le traitement hormonal n'implique donc pas obligatoirement la disparition de la sexualité. Ainsi, même en cas de blocage androgénique complet, une minorité d'hommes (< 20%) conserve encore une vie sexuelle (souhaits de rapport et/ou rapport) même si la rigidité érectile et le désir diminuent (Corona et al., 2012). Présents tout au long du traitement, la récupération après l'hormono-suppression survient habituellement à son arrêt mais plus ou moins rapidement (parfois en plusieurs mois) selon le retour ou non de la testostérone à un taux physiologique (Magnan et al., 2015) (Abrahamsson, 2017). Ce retour à la normale varie selon la durée et l'intensité du traitement mais aussi selon les individus (comorbidités, âge, niveau d'activité sexuelle antérieure …).

L'insuffisance érectile et la baisse du désir doivent être individualisées puisqu'elles figurent parmi les principaux responsables des modifications de la vie sexuelle et intime du couple (Corona et al., 2012) (Bondil, Habold, Damiano, & Champsavoir, 2012). Point souvent négligé, ces symptômes sexuels, facilement décelables par le seul interrogatoire, sont d'excellents marqueurs du diagnostic clinique non seulement d'hypogonadisme secondaire mais aussi, de dépression et, pour l'insuffisance érectile du risque cardiovasculaire (Bondil et al. 2012) (G. I. Hackett, 2016) (G. Hackett et al., 2018). A ce titre, ils peuvent être utilisés comme des marqueurs cliniques pertinents de l'efficacité du traitement hormonal puisqu'ils témoignent de la sévérité de l'hypogonadisme. Ces dysfonctionnements de la biologie sexuelle retentissent obligatoirement sur la vie sexuelle et intime du patient et/ou du couple.

2.8.3 Vie sexuelle

Contrairement aux idées reçues, l'intérêt pour la sexualité reste très présent chez une majorité de seniors (Bober & Varela 2012) (Bouhnik & Mancini, 2014) qui vivent beaucoup plus en couple que les femmes (Bondil et al. 2012). Cependant, la sexualité et le comportement sexuel ne peuvent en aucun cas se résumer à la seule biologie. Ils intègrent deux autres dimensions fondamentales: identitaire et relationnelle (Bober & Varela, 2012) (Bondil et al., 2012) (Higano, 2012) (Walker, Tran, Wassersug, Thomas, & Robinson, 2013) (INCa, 2014) (Benedict et al., 2014) (Sharpley et al., 2014). Très souvent intriquées, elles sont toutes impactées plus ou moins fortement par le traitement hormonal mais aussi par le cancer et les effets indésirables non sexuels (type fatigue, douleur, détresse psychologique …) des traitements. Il existe de multiples variations inter et intra-individuelles elles-mêmes dépendantes de l'intensité de la morbidité sexuelle ou d'autres causes, en fonction de l'évolution de la maladie, du temps et des souhaits et des priorités de vie du malade et du couple (Knight & Latini, 2009) (Nelson, Mulhall, & Roth, 2011) (Bondil et al., 2012) (Chung & Brock, 2013) (Benedict et al., 2014) (INCa, 2014) (P. L. Nguyen et al., 2015) (White et al., 2015).

La suppression androgénique affecte la vie sexuelle. D'une part, la diminution de la libido est fréquente, bien que cet effet soit moins marqué avec la prise d'anti-androgènes en comparaison à d'autres formes d'hormono-suppression (Iversen et al., 1998) (Seidenfeld et al., 2000) (Corona et al., 2012) ou avec le traitement intermittent (F. E. Calais da Silva et al., 2009) (Salonen et al., 2014) (Magnan et al., 2015). Cet effet peut persister après l'hormono-suppression surtout si le taux de testostérone n'est pas revenu à la normale. **D'autre part, la castration générée par l'hormono-suppression peut également provoquer une dysfonction érectile,** tel que rapporté dans des registres nationaux anglais (Gavin et al., 2015) et bien établi dans l'hypogonadisme clinique (Dean et al. 2015).

2.8.3.1 Modification de l'identité masculine

Certains facteurs seraient pronostiques des troubles sexuels

Cette conclusion repose sur :
- 1 analyse post-hoc d'un essai randomisé : (Sharpley et al., 2014).
- 1 étude prospective : (Jim et al., 2012).

La féminisation du corps (gynécomastie, bouffées de chaleur, perte de la masse musculaire, sensibilité mamelonnaire, perte de volume des organes génitaux externes, modification de la pilosité…) et le sentiment de perte de la virilité / masculinité (réelle ou perçue) sont des effets secondaires psychosociaux régulièrement rapportés dans toutes les enquêtes de qualité de vie qualitativement et quantitativement (Taylor et al., 2009) (Higano, 2012) (Corona et al., 2012) (Benedict et al., 2014) (Chambers, Chung, Wittert, & Hyde, 2017). Les bouffées de chaleur et la gynécomastie sont de puissants facteurs prédictifs de perte de masculinité (facteur de corrélation = 0,137 ; $p<0,001$) (Sharpley et al., 2014). Une étude qualitative sur l'impact de la dysfonction érectile avait montré que pour les hommes, la capacité d'avoir un rapport sexuel et de satisfaire leur partenaire étaient des marqueurs forts de masculinité et que la dysfonction érectile était vécue comme une émasculation (Tomlinson & Wright, 2004).

Le sentiment de dévalorisation (image et estime de soi) et la perte de repères (force symbolique du terme « castration » chimique) qui en résulte est souvent responsable d'une

conduite d'évitement des situations intimes/ sexuelles, de repli sur soi et d'isolement à l'origine de détresse et de syndromes anxio-dépressifs plus ou moins sévères, avec un impact souvent négatif sur la partenaire en l'absence d'information.

Une analyse rétrospective de patients avec un cancer localement avancé ou métastatique inclus dans l'essai TROG RADAR rapporte que la dépression-anxiété (notamment à 18 mois après le diagnostic) était le facteur le plus puissant de prédiction de la perte de la masculinité, notamment à 36 mois après le diagnostic (facteur de corrélation = 0,347 ; p<0,001) suivie des bouffées de chaleur et de la gynécomastie post hormono-suppression (facteur de corrélation = 0,137 ; p<0,001) puis de l'ensemble des EI liés à l'hormono-suppression (facteur de corrélation = 0,125 ; p<0,001). Ceci n'était pas le cas des troubles urinaires (facteur de corrélation = 0,051 ; p=0,135) (Sharpley et al., 2014). Cette prédiction de la perte de la masculinité par la dépression-anxiété était significativement majorée par les EI de l'hormono-suppression (p=0,007) et à moindre mesure par les troubles urinaires (p=0,033) ; ceci n'était pas le cas des bouffées de chaleur ni de la gynécomastie. *A noter que les questionnaires employés (EORTC QLQ C-30 ; EORTC PR 25 et IPCSS de l'AUA) ne permettent pas une évaluation complète de la dépression. Ces résultats sont difficilement extrapolables à une population « jeune » puisque l'âge moyen était de 68 ans. L'indépendance entre les différents paramètres n'est pas évaluée. Les caractéristiques de base des patients (score de Gleason, PSA, comorbidités , traitements antérieurs ou concomitants, …) ne sont pas précisées (Sharpley et al., 2014).*

Certains polymorphismes génétiques seraient pronostiques des troubles sexuels chez les patients avec un cancer de la prostate sous hormono-suppression tel que suggéré dans une étude prospective de 53 patients (Jim et al., 2012).

2.8.3.2 Impacts relationnels

Nombre d'hommes ayant des troubles sexuels en souffrent avec un repli sur soi qui peut être préjudiciable à la vie du couple (Walker & Robinson, 2010) (Benedict et al., 2014) (Bober & Varela, 2012) (A.D. Bouhnik & Mancini, 2014) (Katz & Dizon, 2016). Cependant, l'impact relationnel dépend pour beaucoup de la dynamique du couple, de la qualité de leur communication, de leur sexualité avant le traitement, de l'importance accordée à la vie sexuelle, des fragilités et des ressources de l'homme malade mais aussi du partenaire, et parfois, des accompagnants et des aidants.

Une analyse post-hoc d'un essai randomisé décrit, chez les patients de stade III ou IV, les troubles sexuels liés à la suppression hormonale et évalue leur impact sur le bien-être psycho-social et sur la qualité de vie (Benedict et al., 2014). Les principaux scores relevés étaient ceux des domaines « fonction sexuelle » et « souffrance sexuelle » du questionnaire EPIC, le domaine « Dépression » du questionnaire CES (Center for Epidemiologic Studies), le FACT-Général et le DAS (Dyadic Adjustment Scale). Après un traitement hormono-suppresseur en moyenne durant 18,7±17,3 mois, les dysfonctionnements sexuels et la souffrance sexuelle étaient hautement prévalents : 10,1±18,0 et 44,5±40,2, respectivement. Ces résultats étaient plus prononcés chez les plus jeunes (β=0,25 ; p=0,03) ou en cas de courte durée de prise d'hormono-suppresseur (β=0,22 ; p=0,05). En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, la durée de traitement et la fonction sexuelle avant et pendant le cancer, la souffrance sexuelle

était corrélée à une augmentation des symptômes dépressifs (β=-0,24 ; p=0,06) et à une diminution de la qualité de vie (β=0,25 ; p=0,05). En revanche, elle était corrélée à une meilleure satisfaction (β=-0,35 ; p=0,03) et à une meilleure cohésion dyadique[27] (β=-0,42 ; p=0,01). *L'hétérogénéité de la population notamment en termes d'âge des patients et du moment du traitement reçu par rapport au diagnostic pourrait induire un biais sur les taux de réponses et sur leur qualité. De plus, certains effets indésirables peuvent être liés à d'autres causes que le traitement hormonal (âge, comorbidités) (Gavin et al., 2015).*

Les résultats d'une étude qualitative sur le vécu de la rééducation érectile post prostatectomie radicale ont montré que les dysfonctions érectiles avaient un fort impact émotionnel négatif chez les hommes (Nelson et al., 2015).

2.8.4 Recommandations du groupe de travail

- Informer systématiquement sur la morbidité sexuelle, les modifications corporelles, les conséquences sur la vie de couple et les possibilités de prise en charge.

- S'informer sur la réalité de la vie sexuelle et des souhaits du patient dès la phase d'annonce puis tout au long du parcours de soins.

- Accompagner en vérifiant de façon régulière (tous les 6 mois) lors du parcours de soins les éventuelles demandes et / ou besoins concernant la vie sexuelle du patient (et du couple).

- Traiter de façon spécifique les dysfonctions sexuelles et/ou les troubles psycho-relationnels induits par le cancer et/ou son traitement par le professionnel de santé adapté au niveau de complexité.

- La prise en charge des troubles de la fonction sexuelle intègre (cf. chapitre 2.15.5) :

- La prévention primaire
- La prévention secondaire
- La prévention tertiaire
- Le travail en équipe

2.8.5 Discussion – Axes de recherche

La complexité de la sexualité et l'hétérogénéité de la population (notamment en termes d'âge des patients et du moment du traitement reçu par rapport au diagnostic) induisent un biais sur les taux de réponses et sur leur qualité. De plus, certains effets indésirables peuvent être liés à d'autres causes que le traitement hormonal (âge, comorbidités).

Malgré la gravité du stade métastatique, les progrès constants en termes de survie doivent inciter à se préoccuper d'avantage de qualité de vie en minimisant les effets indésirables de l'hormonothérapie. Dans cet objectif, il convient d'évaluer les traitements hormonaux (type 2e

[27] Satisfaction maritale

ligne) et/ou les schémas d'administration (continus ou non) qui préserveraient au mieux la santé sexuelle ainsi que la vie sexuelle et intime.

Le dépistage, le diagnostic et l'évaluation de la prise en charge des dysfonctions sexuelles masculines a grandement bénéficié du développement scientifique de questionnaires auto-administrés. Leur utilisation systématique lors d'essais cliniques ou d'études épidémiologiques n'est pas encore passée dans la pratique urologique quotidienne. Même si ces outils ne remplacent ni l'interrogatoire sur les antécédents médicochirurgicaux et le contexte psychosocial dans lequel les patient(e)s vivent leur sexualité, ni l'examen clinique, ils s'avèrent d'une grande fiabilité et constituent une aide réelle à la prise en charge (Giuliano, 2013). Il existe des instruments performants validés en français permettant le diagnostic et le suivi thérapeutique des dysfonctions sexuelles masculines :

- L'International Index of Erectile Function (15 questions) ainsi que deux versions abrégées, le domaine de la fonction érectile (six questions) et le Sexual Health Inventory for Men (cinq questions) sont essentiellement utiles pour les patients souffrant de dysfonction érectile.
- Le Premature Ejaculation Profile (quatre questions) permet de caractériser l'éjaculation prématurée dans les dimensions suivantes : délai pour éjaculer, contrôle de l'éjaculation, niveau de gêne.
- Le Men Health Sexual Questionnaire (25 questions) permet une approche plus complète de la sexualité masculine, il comprend les domaines suivants : érection, éjaculation, désir et satisfaction. Ce questionnaire est particulièrement intéressant pour l'exploration des troubles de l'éjaculation (Giuliano, 2013).

2.9 Impact de l'hormono-suppression sur la douleur

2.9.1 Points clés sur la douleur

Les douleurs surviennent essentiellement en cas de cancer de la prostate avancé. Elles se manifestent principalement par des douleurs osseuses. Environ 90% des patients au stade avancé présentent des métastases osseuses avérées qui sont une cause majeure de morbidités incluant principalement des douleurs, des fractures pathologiques, des compressions médullaires, des symptômes neurologiques et des hypercalcémies mais peuvent aussi refléter une compression. Il peut s'agir également de compressions viscérales notamment en cas d'évolution pelvienne.

Ces douleurs ont un impact majeur sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients.

L'hormono-suppression peut induire indirectement des douleurs osseuses en entraînant des fractures ostéoporotiques. Les patients décrivent également parfois des douleurs au niveau des points d'injections et des douleurs ostéo-articulaires.

2.9.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

Les hormonothérapies améliorent fréquemment les douleurs induites par le cancer.

Elles peuvent aussi générer des douleurs qui sont souvent modérées et mineures par rapport au bénéfice du traitement notamment en situation métastatique.

Cette conclusion repose sur :

- 1 enquête : (Lindqvist et al., 2008)
- 3 essais randomisés : (de Bono et al., 2011) (Fizazi et al., 2012) (James et al. 2016)
- 1 analyse post-hoc d'un essai randomisé : (Loriot et al., 2015)
- 2 études rétrospectives : (Badrising et al., 2014) (Caffo et al., 2015)

Une enquête qualitative par entretiens semi-dirigés réalisés auprès de 20 patients présentant un CPRCm et des métastases osseuses révèle que les symptômes les plus rapportés étaient un manque d'énergie et de la douleur (Lindqvist et al., 2008). Trois types de douleur ont été distingués :

- douleur pelvienne ou dorsale, s'empirant lors d'un mouvement, liée aux métastases osseuses ;
- douleur diffuse dans le corps notamment au niveau des articulations et des muscles ; difficilement attribuable (cancer de la prostate, RT ou HT, arthrite, …) ;
- et douleur non directement liée au cancer de la prostate (constipation, gastrite, claudication intermittente, ancienne douleur dorsale, …).

A noter que malgré les métastases osseuses, 25% des hommes ne présentent pas de douleur.

2.9.2.1 Hormonothérapie de 1ère génération par agonistes ou antagonistes en association avec la chimiothérapie en situation métastatique

Chez les patients avec un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique, l'étude anglaise STAMPEDE (James et al. 2016) vise à évaluer en objectif principal la survie globale mais rapporte aussi des résultats de toxicité. Après adjonction du docetaxel à l'hormonothérapie, les douleurs musculo-osseuses étaient parmi les effets indésirables les plus fréquents.

2.9.2.2 Hormonothérapie de nouvelles générations en cas de maladie métastatique

<u>En situation de pré-docetaxel</u>
Dans cette situation, il n'est pas décrit de douleurs induites par l'hormonothérapie.

En effet, dans une analyse prospective pré-planifiée de patients avec un CPRCm inclus dans l'essai PREVAIL, le temps médian de réduction du score BPI-SF jusqu'à la valeur la plus basse était en faveur de l'enzalutamide (5,7 mois ; 95%IC [5,6-5,7] vs 5,6 mois ; 95%IC [5,4-5,6] ; HR=0,62 ; 95%IC [0,53-0,74] ; p<0,0001). A la 13ème semaine, moins de patients dans le bras « enzalutamide » rapportaient une douleur majeure telle que traduite par un score BPI-SF au plus bas (29% vs 42% ; p<0,0001). En revanche, cette différence avec le bras placebo n'était pas significative à la 25ème semaine (32% vs 38% ; p=0,068) (Loriot et al., 2015).

L'essai COU-AA-302 est un essai de phase 3 randomisé en double aveugle évaluant l'abiratérone+prednisone chez 1088 patients avec un CPRC, asymptomatiques ou peu symptomatiques (C. J. Ryan et al., 2013). Son efficacité a été démontrée en termes de survie globale mais aussi pour d'autres critères de jugement secondaires, notamment en termes de délai médian jusqu'à (C. J. Ryan et al., 2013) (C. J. Ryan et al., 2015) :

- utilisation d'opiacés (non atteint vs 23,7 mois ; HR=0,69 ; 95%IC [0,57-0,83] ; p<0,001 ou 33,4 vs 23,4 mois ; HR=0,72 ; 95%IC [0,61-0,85] ; p<0,0001) suggérant que l'abiratérone prolonge le délai de survenue des symptômes ;
- augmentation de la douleur (26,7 vs 18,4 mois ; HR=0,82 ; 95%IC [0,67-1,00] ; p=0,049).

Une deuxième analyse intermédiaire pré-planifiée (333 décès) des patients inclus dans l'essai COU-AA-302 vise à évaluer la douleur (BPI-SF) (Basch et al., 2013). Ses résultats ont été confirmés dans le cadre d'une 3ème analyse intermédiaire (434 décès) (Rathkopf et al., 2014). En effet, l'abiratérone semble prolonger le délai jusqu'à progression de l'intensité moyenne de la douleur ; toutefois la différence était à la limite de la significativité (26,7 mois vs 18,4 mois ; HR=0,82 ; 95%IC [0,67-1,00] ; p=0,0490). Les résultats sont aussi en faveur de l'abiratérone en termes de délai médian jusqu'à (Basch et al., 2013) :

- progression de l'interférence de la douleur avec les activités quotidiennes (10,3 mois vs 7,4 mois ; 95%IC [5,4-5,6] ; HR=0,79 ; 95%IC [0,67-0,93] ; p<0,005) ;
- progression de la valeur la plus basse du score BPI-SF mais la différence n'était pas statistiquement significative (26,7 mois vs 19,4 mois ; HR=0,85 ; 95%IC [0,69-1,04] ; p=0,109)

<u>En situation de post-docetaxel</u>

L'essai AFFIRM est un essai de phase 3 incluant des patients avec un CPRC qui ont progressé sous chimiothérapie à base de docétaxel (n=1199) et qui ont été randomisés (2:1) en double aveugle pour recevoir de l'enzalutamide ou un placebo. Son efficacité a été démontrée en termes de survie globale (Scher et al., 2012) mais aussi pour d'autres critères de jugement secondaires notamment en termes de réduction à la 13ème semaine de l'intensité de la douleur (différence : -0,65 ; 95%IC [-0,89 ; -0,41] ; p<0,0001 et de l'interférence de la douleur avec les activités quotidiennes (différence : -0,74 ; 95%IC [-1,06 ; -0,43] ; p<0,0001). Il en est de même en termes de progression de la douleur (différence : -11,2% ; 95%IC [-18,1 ; -4,3] ; p=0,0018) et d'impact palliatif à la 13ème semaine (différence : 38,2% ; 95%IC [19,4 - 57,0] ; p=0,0079) (Fizazi et al., 2014).

L'essai COU-AA-301 est un essai de phase 3 randomisé en double aveugle incluant des patients avec un CPRC et un score ECOG ≤2, qui ont progressé après docétaxel. Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'abiratérone ou un placebo+prednisone (de Bono et al., 2011). Dans une analyse prospective pré-planifiée de cet essai, la douleur ne semble pas induite par l'abiratérone par comparaison au placebo+prednisone (cf. une diminution plus importante de l'intensité de douleur : 45,0% vs 28,8% ; p=0,0005

- une diminution pus rapide de la douleur : 5,6 mois ; 95% [3,7-9,2] vs 13,7 mois ; 95%IC [5,4-non estimable] ; HR=1,675 ; 95%IC [1,199-2,341] ; p=0,0018
- une augmentation de la durée médiane de diminution de la douleur : 7,4 mois ; 95%IC [5,6-10,2] vs 4,7 mois ; 95%IC [3,0-7,4] ; HR=0,717 ; 95%IC [0,557-0,922] ; p=0,0018

) :

- douleur dorsale (tous grades) : 30% vs 33% (de Bono et al., 2011) ou de grade 3-4 : 7% vs 10% (Fizazi et al., 2012)
- douleur osseuse (tous grades) : 25% vs 28% (de Bono et al., 2011) ou de grade 3-4 : 6% vs 8% (Fizazi et al., 2012).

D'autres données en faveur de l'abiratérone ont été rapportées (Logothetis et al., 2012) :

- une diminution plus importante de l'intensité de douleur : 45,0% vs 28,8% ; p=0,0005
- une diminution pus rapide de la douleur : 5,6 mois ; 95% [3,7-9,2] vs 13,7 mois ; 95%IC [5,4-non estimable] ; HR=1,675 ; 95%IC [1,199-2,341] ; p=0,0018
- une augmentation de la durée médiane de diminution de la douleur : 7,4 mois ; 95%IC [5,6-10,2] vs 4,7 mois ; 95%IC [3,0-7,4] ; HR=0,717 ; 95%IC [0,557-0,922] ; p=0,0018

2.9.3 Recommandations du groupe de travail

En cas de douleur, il convient de rechercher la cause.

Elles sont rarement liées ou attribuables à l'hormonothérapie en elle-même de 1ère ou de 2ème génération.

Elles doivent être recherchées et prises en charge selon les recommandations de l'AFSOS[28].

[28] http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-de-douleur-cancer-chez-ladulte/

2.9.4 Discussion – Axes de recherche

Le groupe de travail ne retient pas d'axe de travail particulier.

2.10 Effets indésirables de l'hormono-suppression en fonction de l'âge

2.10.1 Points clés des aspects gériatriques

Tout patient âgé de 75 ans ou plus doit avoir un dépistage des critères de fragilité (score G8) par le spécialiste référent. La prise en charge du patient âgé de 75 ans ou plus doit être considérée au regard de son score G8 tel que préconisé dans les recommandations de la SIOG (International Society of Geriatric Oncology) mais également en fonction des comorbidités qui vont impacter la prise en charge et les décisions thérapeutiques (Droz et al., 2017) :

- la prise en charge est donc réalisée en fonction de l'état de santé du patient et non pas en fonction de son âge ;
- un dépistage des troubles cognitifs est obligatoire (instrument mini-COG™) afin de déterminer les compétences du patient dans les prises de décision relative à sa prise en charge ;
- une évaluation initiale fondée sur l'outil G8 (instrument de dépistage validé et recommandé par l'INCa, le CCAFU, la SIOG, …) est recommandée ; elle amène à adresser le patient vers un gériatre pour une évaluation approfondie (cf. **TABLEAU 18**).

2.10.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

La toxicité sous hormono-suppression semble augmentée avec l'âge notamment en situation de pré-docetaxel.

Cette conclusion repose sur :

- 3 analyses post hoc d'essais randomisés : (Mulders et al., 2014) (Sternberg, de Bono, et al., 2014) (Smith et al., 2015).

Ces données ont été surtout rapportées dans des analyses post hoc d'essais randomisés évaluant l'enzalutamide et l'abiratérone dans le traitement du CPRCm (cf. Tableau 9).

En situation de pré-docetaxel, la toxicité sous abiratérone notamment en termes de fatigue de grade 3/4 et d'incidence d'œdème périphérique semble plus élevée chez les patients âgés de 75 ans ou plus, par rapport à celle des patients plus jeunes, inclus dans l'essai COU-AA-302 (Smith et al., 2015).

En situation de post-docetaxel, la toxicité de l'enzalutamide chez les patients âgés de 75 ans ou plus semble comparable à celle des patients plus jeunes ; notons l'absence de test de significativité statistique: œdème périphérique (22,1% vs 12,5%) ; fatigue (39,7% vs 31,6%) ; diarrhée (26,6% vs 19,6%) (Sternberg, de Bono, et al., 2014). Pour l'abiratérone, l'analyse de l'essai COU-AA-301 rapporte que des données de toxicité de grade 3 ou 4 similaires entre les 2 groupes d'âge ; les troubles cardiovasculaires étaient plus observés chez les patients plus âgés mais ne représentaient pas une cause d'arrêt de traitement ou de décès (Mulders et al., 2014).

TABLEAU 9 : PATIENTS AVEC UN CPRCM – IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA TOXICITE - EN FONCTION DE L'AGE

Référence	Résultats
Pré-docetaxel - Enzalutamide vs Placebo - Essai PREVAIL	
Aucune étude	
Pré-docetaxel - Abiratérone + Prednisone vs Placebo + Prednisone - Essai COU-AA-302	
(Smith et al., 2015) **< 75 ans vs ≥ 75 ans**	Toxicité : surtout fatigue différence entre les groupes d'âge notamment en termes de fatigue de grade 3/4, d'incidence d'oedème périphérique
Post-docetaxel - Enzalutamide vs Placebo - Essai AFFIRM	
(Sternberg, de Bono, et al., 2014) **< 75 ans vs ≥ 75 ans**	Toxicité sous enzalutamide identique pour les 2 groupes d'âge sauf chez les plus âgés, augmentation de : oedème périphérique (22,1% vs 12,5%) ; fatigue (39,7% vs 31,6% ; diarrhée (26,6% vs 19,6%)
Post-docetaxel - Abiratérone + Prednisone vs Placebo + Prednisone - Essai COU-AA-301	
(Mulders et al., 2014) **<75 ans vs ≥ 75 ans**	Toxicité de grade 3/4 ; bras abiratérone : 60% vs 62%

2.10.3 Recommandations du groupe de travail

La prise en charge thérapeutique des patients âgés de plus de 75 ans dépend des comorbidités, du statut fonctionnel (mobilité, niveau de dépendance), du statut nutritionnel, thymique et cognitif du patient précédant l'introduction d'une stratégie thérapeutique. L'ensemble de ces domaines sont le cœur de l'évaluation gériatrique. L'âge chronologique ne devrait pas être à lui seul un frein à la prise en charge thérapeutique.

Le score G8 doit être utilisé systématiquement après 75 ans.

Avant 75 ans, le score G8 est proposé au cas par cas en fonction des comorbidités et de l'appréciation clinique.

Une évaluation gériatrique est recommandée dès lors que le G8 retrouve un score inférieur ou égal à 14/17.

En cas de prescription d'une hormonothérapie de 2nde génération, une attention particulière sera apportée aux interactions médicamenteuses en particulier chez les personnes âgées.

2.10.4 Discussion – Axes de recherche

Le groupe de travail encourage le développement de protocoles de recherche chez les personnes âgées et identifie les principaux axes de recherche suivants :

- Comment réduire les difficultés de l'adhésion aux traitements chez les personnes âgées de plus de 75 ans ?
- Comment éviter le sous ou sur diagnostic et le sous ou sur traitement des personnes âgées (Mislang et al., 2017) ?

2.11 Impact de l'hormono-suppression sur la qualité de vie (CPRC exclus)

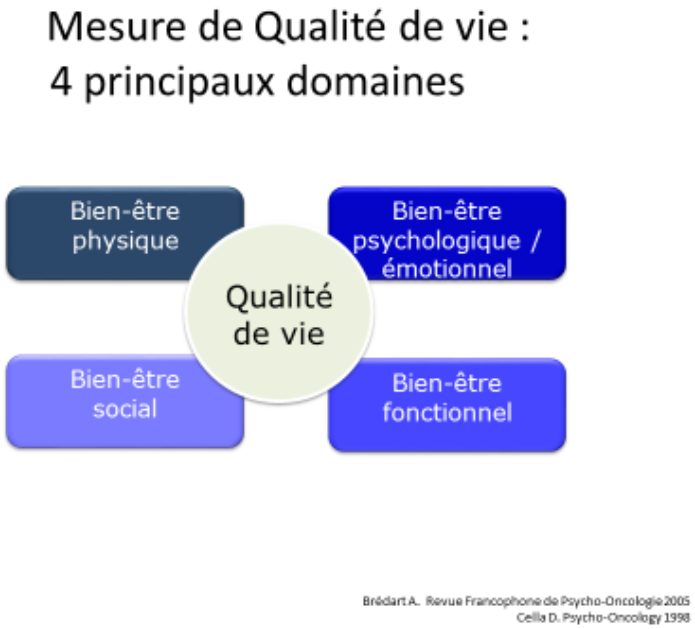
2.11.1 Points clés sur les aspects de qualité de vie

Le cancer de la prostate est une maladie qui devient de plus en plus chronique ; la survie globale étant multipliée par 3 en quelques années (médiane : 10,6 mois à 32,5 mois ; p<0,0001). Plusieurs lignes thérapeutiques vont se succéder. De ce fait, l'évaluation de l'impact des traitements sur la qualité de vie des patients devient un élément important dans le choix thérapeutique et des modalités et séquences de prescription successives.

L'altération de la qualité de vie des patients pourrait réduire l'observance et l'adhésion au traitement.

L'évaluation de la qualité de vie inclut les dimensions familiale, conjugale et sociale ainsi que les 4 domaines du « bien-être » (cf. Figure 10).

FIGURE 10 : QUALITE DE VIE – LES PRINCIPAUX DOMAINES



2.11.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

Chez les patients avec un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique, la qualité de vie semble altérée par les effets indésirables de l'hormono-suppression.

Cette conclusion repose sur :

- 1 étude prospective : (Luo et al., 2014).
- 1 étude rétrospective de population : (Sadetsky et al., 2011) (Cary et al., 2014).

Chez des patients sous radiothérapie couplée à une hormono-suppression, les scores des 4 domaines du questionnaire EPIC (Expanded Prostate cancer Index Composite) semblent diminués avec le temps (p<0,05) notamment le domaine « urinaire », « intestinal » et « hormonal »; cette différence n'était pas significative pour le domaine « sexuel » (Luo et al., 2014). Il en est de même pour le « bien-être physique » tel que rapporté dans une étude de cohortes issues du registre CaPSURE (Sadetsky et al., 2011). Cette diminution des scores de qualité de vie perdure jusqu'à 24 mois de traitement chez les patients sous suppression hormonale primaire et à moindre mesure chez les patients sous suppression hormonale adjuvante ou néoadjuvante. Certains paramètres semblent y contribuer tels qu'un nombre de comorbidités plus élevé, un IMC plus élevé et un revenu du foyer plus faible (p<0,001).

Chez les patients atteints d'un cancer non métastatique de la prostate inclus dans le registre CaPSURE, l'impact de l'hormono-suppression sur la qualité de vie a été évaluée via le questionnaire SF-36® (dimensions : fonction sexuelle, rôle émotionnel, vitalité et santé mentale) avant et 24 mois après traitement. Les patients étaient traités par prostatectomie radicale, radiothérapie externe ou curiethérapie associée ou non à une suppression hormonale (Cary et al., 2014). Les résultats suggèrent que la suppression hormonale était associée à une modification au cours du temps des dimensions « rôle émotionnel » (-8,4 points ; p = 0,01) et « vitalité » (-9,2 points ; p = 0,02).

Les troubles sexuels liés à la suppression hormonale auraient un impact sur le bien-être psycho-social et sur la qualité de vie.

Cette conclusion repose sur :

- 1 analyse post-hoc d'un essai randomisé : (Benedict et al., 2014).

En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, la durée de traitement hormono-suppresseur, et la fonction sexuelle avant et pendant le cancer, la souffrance sexuelle (questionnaire EPIC) était corrélée à une augmentation des symptômes dépressifs (questionnaire CES : Center for Epidemiologic Studies), (β=-0,24 ; p=0,06) et à une diminution de la qualité de vie (β=0,25 ; p=0,05). En revanche, elle était corrélée à une meilleure satisfaction (β=-0,35 ; p=0,03) et à une meilleure cohésion dyadique[29] (questionnaire DAS : Dyadic Adjustment Scale) (β=-0,42 ; p=0,01). (Benedict et al., 2014).

2.11.3 Recommandations du groupe de travail

Il est recommandé de discuter avec les patients les facteurs impactant leur qualité de vie ainsi que les prises en charge possibles en fonction de leur identification. Leur prise en charge par les professionnels de santé dépend de leur niveau de complexité.

A noter l'importance d'une prise en charge globale de la qualité de vie incluant les aspects médicaux, les aspects psychologiques, la médecine complémentaire et les aspects sociaux

[29] Satisfaction maritale. L'évaluation de l'ajustement marital repose sur quatre composantes : degré d'accord entre les partenaires (échelle de consensus), fréquence de conflits et d'interactions négatives (échelle de satisfaction), fréquence d'activités communes (échelle de cohésion) et problèmes affectifs ou sexuels (échelle d'expression affective).

(associations sportives, associations de patients, relations sociales), avec l'implication des proches (cf. chapitre 2.15.5 et chapitre 2.15.7).

2.11.4 Discussion – Axes de recherche

Parfois les questionnaires employés ne sont pas adaptés puisqu'ils n'ont pas été conçus pour mesurer des changements au-delà de 4 semaines de suivi (ex : EPIC). L'effectif était parfois faible et beaucoup de données étaient manquantes notamment au fur et à mesure du suivi. Les caractéristiques des patients n'étaient pas toujours disponibles et encore moins prises en compte dans l'analyse multivariée (ex : les modalités d'hormonothérapie, les traitements antérieurs ou concomitants, les comorbidités , le score de Gleason, le PSA, …).

2.12 Impact de l'hormonothérapie de seconde génération sur la toxicité et la qualité de vie – patients CPRC

2.12.1 Toxicité

Les principaux troubles liés à l'hormonothérapie de seconde génération sont rapportés dans les principaux essais randomisés évaluant l'abiratérone ou l'enzalutamide en situation de pré-docetaxel ou de post-docetaxel (cf. Figure 11 et Figure 12).

Dans l'essai de phase 3, **PREVAIL**, les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie ont été randomisés pour recevoir enzalutamide ou placebo. Dans cet essai, la fatigue et l'hypertension étaient plus élevées sous enzalutamide (Beer et al., 2014).

L'essai **COU-AA-302** est un essai de phase 3 randomisé en double aveugle évaluant l'abiratérone+prednisone chez 1088 patients avec un CPRC, asymptomatiques ou peu symptomatiques, en situation de pré-docetaxel (C. J. Ryan et al., 2013). Dans cet essai, les troubles hépatiques de grade 3 et 4 et les effets secondaires liés aux minéralocorticoïdes (rétention/œdème, hypokalémie, hypertension, troubles cardiovasculaires, fibrillation auriculaire, augmentation des ALT[30] et AST[31]) étaient plus enregistrés dans le bras « abiratérone+prednisone » par rapport à la prednisone seule (C. J. Ryan et al., 2013) (Rathkopf et al., 2014) (C. J. Ryan et al., 2015). Au bout de plus de 24 mois de traitement, de nouveaux effets indésirables inattendus ne sont pas rapportés (Rathkopf et al., 2014) (C. J. Ryan et al., 2015).

L'essai **AFFIRM** est un essai de phase 3 incluant des patients avec un CPRC qui ont progressé sous chimiothérapie à base de docétaxel (n=1199) et qui ont été randomisés (2:1) en double aveugle pour recevoir de l'enzalutamide ou un placebo. Dans cet essai, la fatigue, la diarrhée et les bouffées de chaleur ont été plus observées dans le bras « enzalutamide » par comparaison au placebo mais cette différence n'était pas statistiquement significative (Scher et al., 2012).

L'essai **COU-AA-301** est un essai de phase 3 randomisé en double aveugle incluant des patients, avec un CPRC et un score ECOG ≤2, qui ont progressé après docétaxel. Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'abiratérone ou un placebo+prednisone. Dans cet essai, certaines toxicités de grade 3-4 étaient plus fréquentes sous abiratérone (mais pas de « p value »), notamment la rétention (4% vs 1%), l'hypertension (1% vs 0%) et les troubles cardiovasculaires (4% vs 2%). Ces résultats positifs ont conduit à la levée d'insu avant la fin de l'essai et à l'administration de l'abiratérone à tous les patients (de Bono et al., 2011).

[30] Alanine aminotransférase
[31] Aspartate aminotransférase

FIGURE 11 : EFFETS INDESIRABLES DE L'ENZALUTAMIDE (SCHER ET AL., 2012)

Adverse Event	Enzalutamide (N=800)		Placebo (N=399)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	number of patients (percent)			
≥1 Adverse event	785 (98)	362 (45)	390 (98)	212 (53)
Any serious adverse event	268 (34)	227 (28)	154 (39)	134 (34)
Discontinuation owing to adverse event	61 (8)	37 (5)	39 (10)	28 (7)
Adverse event leading to death	23 (3)	23 (3)	14 (4)	14 (4)
Frequent adverse events more common with enzalutamide*				
Fatigue	269 (34)	50 (6)	116 (29)	29 (7)
Diarrhea	171 (21)	9 (1)	70 (18)	1 (<1)
Hot flash	162 (20)	0	41 (10)	0
Musculoskeletal pain	109 (14)	8 (1)	40 (10)	1 (<1)
Headache	93 (12)	6 (<1)	22 (6)	0
Clinically significant adverse events				
Cardiac disorder				
Any	49 (6)	7 (1)	30 (8)	8 (2)
Myocardial infarction	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Abnormality on liver-function testing†	8 (1)	3 (<1)	6 (2)	3 (<1)
Seizure	5 (<1)	5 (<1)	0	0

* Included in this category are adverse events that occurred in more than 10% of patients in the enzalutamide group and that occurred in the enzalutamide group at a rate that was at least 2 percentage points higher than that in the placebo group.
† Abnormalities on liver-function testing included hyperbilirubinemia and increased levels of aspartate aminotransferase

FIGURE 12 : EFFETS INDESIRABLES DE L'ABIRATERONE (FIZAZI ET AL., 2012)

	Abiraterone acetate plus prednisone (n=791)			Placebo plus prednisone (n=394)		
	All grades* N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	All grades* N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)
Haematological						
Anaemia	198 (25%)	53 (7%)	9 (1%)	110 (28%)	26 (7%)	6 (2%)
Thrombocytopenia	30 (4%)	8 (1%)	3 (<1%)	15 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Neutropenia	8 (1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Febrile neutropenia	3 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0
Non-haematological						
Diarrhoea	156 (20%)	8 (1%)	1 (<1%)	58 (15%)	5 (1%)	0
Fatigue	372 (47%)	70 (9%)	2 (<1%)	174 (44%)	38 (10%)	3 (<1%)
Asthenia	122 (15%)	26 (3%)	0	54 (14%)	7 (2%)	1 (<1%)
Back pain	262 (33%)	53 (7%)	3 (<1%)	141 (36%)	39 (10%)	1 (<1%)
Nausea	258 (33%)	16 (2%)	1 (<1%)	130 (33%)	11 (3%)	0
Vomiting	191 (24%)	20 (3%)	1 (<1%)	101 (26%)	12 (3%)	0
Haematuria	73 (9%)	12 (2%)	0	34 (9%)	9 (2%)	0
Abdominal pain	102 (13%)	18 (2%)	0	47 (12%)	8 (2%)	0
Pain in extremity	156 (20%)	23 (3%)	1 (<1%)	82 (21%)	20 (5%)	0
Dyspnoea	116 (15%)	12 (2%)	2 (<1%)	49 (12%)	7 (2%)	2 (<1%)
Constipation	223 (28%)	10 (1%)	0	126 (32%)	4 (1%)	0
Pyrexia	80 (10%)	3 (<1%)	0	36 (9%)	5 (1%)	0
Arthralgia	239 (30%)	40 (5%)	0	95 (24%)	17 (4%)	0
Urinary tract infection	105 (13%)	12 (2%)	0	29 (7%)	3 (<1%)	0
Pain	38 (5%)	7 (<1%)	0	21 (5%)	7 (2%)	1 (<1%)
Bone pain	216 (27%)	49 (6%)	2 (<1%)	117 (30%)	27 (7%)	4 (1%)
Adverse events of special interest						
Fluid retention or oedema	261 (33%)	18 (2%)	2 (<1%)	94 (24%)	4 (1%)	0
Hypokalaemia	143 (18%)	31 (4%)	4 (<1%)	36 (9%)	3 (<1%)	0
Cardiac disorders†	126 (16%)	32 (4%)	9 (1%)	46 (12%)	7 (2%)	2 (<1%)
Abnormalities in liver function tests	89 (11%)	28 (4%)	2 (<1%)	35 (9%)	11 (3%)	3 (<1%)
Hypertension	88 (11%)	10 (1%)	0	32 (8%)	1 (<1%)	0

Data are n (%).*Includes adverse events of grades 1–4. †Cardiac disorders associated with abiraterone acetate treatment as defined with the standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries included ischaemic heart disease, myocardial infarction, supraventricular tachyarrhythmias, ventricular tachyarrhythmias, cardiac failure, and possible arrhythmia-related investigations, signs, and symptoms.

Les toxicités de ces 2 molécules telles que reportées dans les RCP des produits sont décrites dans le Tableau 10.

TABLEAU 10 : HORMONOTHERAPIE DE 2NDE GENERATION – RCP DES PRODUITS

Modalités	Castration	Toxicité (selon RCP)
Acétate d'abiratérone[32] - Zytiga	Inhibiteur irréversible d'enzymes impliqués dans la biosynthèse des androgènes dans les tissus tumoraux et la glande surrénale (CYP33 17A1-20-lyase et 17-α-hydroxylase) ; il s'agit d'un dérivé de la pregnenolone	**Infections et infestations** : Très fréquent: infection du tractus urinaire Fréquent: sepsis **Affections endocriniennes :** Peu fréquent: insuffisance surrénalienne **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Très fréquent: hypokaliémie Fréquent: hypertriglycéridémie **Affections cardiaques** : Fréquent: insuffisance cardiaque*, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie Indéterminée: infarctus du myocarde, allongement de l'intervalle QT **Affections vasculaires** : Très fréquent: hypertension artérielle **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Rare alvéolite allergique **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent: diarrhée ; Fréquent: dyspepsie **Affections hépatobiliaires :** Fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase ; Rare: hépatite fulminante, insuffisance hépatique aigüe **Affections de la peau et du tissu souscutané** : Fréquent rash **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Peu fréquent: myopathie, rhabdomyolyse **Affections du rein et des voies urinaires** : Fréquent: hématurie **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent: œdème périphérique **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** Fréquent : fractures (toutes sauf pathologiques)
Enzalutamide[34] (initialement MDV3100) - Xtandi	Inhibiteur des récepteurs aux androgènes ayant une affinité de liaison relativement élevée par comparaison à celle d'autres anti-androgènes. Il se distingue par son activité inhibitrice de la translocation nucléaire du récepteur aux	**Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent : leucopénie, neutropénie ; Fréquence indéterminée : thrombopénie **Affections du système immunitaire :** Fréquence indéterminée * : œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé **Troubles généraux :** Très fréquent : asthénie/fatigue **Affections psychiatriques :** Fréquent : anxiété ; Peu fréquent : hallucinations visuelles **Affections du système nerveux :** Très fréquent : céphalées ; Fréquent : trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos ; Peu fréquent : troubles cognitifs, convulsions ; Fréquence indéterminée : Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible **Affections cardiaques :** Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent : Gynécomastie **Affections vasculaires :** Très fréquent : bouffées de chaleur, hypertension

[32] http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=66425614
RCP : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf
[33] Cytochrome P450
[34] http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60828932
RCP : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf

	androgènes, par le « recrutement » des co-activateurs du récepteur aux androgènes et par la liaison de ce dernier à l'ADN ; mécanismes clés dans la stimulation de la croissance cellulaire dans le cancer de la prostate	**Affections gastro-intestinales :** Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, diarrhée **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : sécheresse cutanée, prurit ; Fréquence indéterminée : rash **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : fractures (sauf fractures pathologiques) ; Fréquence indéterminée : myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : Fréquent : Chutes

2.12.2 Qualité de vie - Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

Plusieurs études ont évalué la qualité de vie sous hormonothérapie de 2nde génération chez les patients avec un CPRC ; elles ont conclu à un bon rapport bénéfice-risque (cf. Tableau 11).

Cette conclusion repose sur :

- 7 analyses post-hoc d'essais randomisés : (Basch et al., 2013) (Harland et al., 2013) (Beer et al., 2014) (Fizazi et al., 2014) (Rathkopf et al., 2014) (Cella et al., 2015) (Loriot et al., 2015)

En situation de pré-docetaxel, dans une analyse prospective pré-planifiée des patients inclus dans l'essai PREVAIL, le temps jusqu'à la détérioration de la qualité de vie selon le score FACT-P était en faveur de l'enzalutamide (11,3 vs 5,6 mois ; HR=0,62 ; 95%IC [0,54-0,72] ; p<0,0001) ; il en est de même pour le temps médian de réduction du score BPI-SF jusqu'à la valeur la plus basse (5,7 mois ; 95%IC [5,6-5,7] vs 5,6 mois ; 95%IC [5,4-5,6] ; HR=0,62 ; 95%IC [0,53-0,74] ; p<0,0001). Un pourcentage significativement plus élevé de patients dans le bras « enzalutamide » observe une amélioration à tous les temps du score FACT-P, de la dimension spécifique du cancer de la prostate du score FACT-P et de toutes les autres dimensions du score FACT-P ainsi que de l'index d'utilité EQ-5D et du score EQ-5D VAS. A la 13ème semaine, moins de patients dans le bras « enzalutamide » rapportent une douleur majeure telle que traduite par un score BPI-SF au plus bas (29% vs 42% ; p<0,0001). En revanche, cette différence avec le bras placebo n'était pas significative à la 25ème semaine (32% vs 38% ; p=0,068) (Loriot et al., 2015). Une analyse intermédiaire pré-planifiée de l'essai COU-AA-302 (Basch et al., 2013) (Rathkopf et al., 2014) rapporte des résultats en faveur de l'abiratérone en termes de temps médian jusqu'à détérioration de la performance fonctionnelle selon le score FACT-P (12,7 vs 8,3 mois ; HR=0,78 ; 95%IC [0,66-0,92] ; p=0,003) ; il en est de même pour toutes les autres dimensions du score FACT-P (bien-être social/familial exclu).

En situation de post-docetaxel, une analyse prospective des données issues de l'essai AFFIRM rapporte que la détérioration de la qualité de vie globale, évaluée à 13 semaines selon le questionnaire auto-administré FACT-P, était plus prononcée sous placebo (59% vs

47% ; p=0,001) avec un temps médian jusqu'à cette détérioration plus élevé sous enzalutamide (9,0 mois ; 95%IC [8,3 - 11,1] vs 3,7 mois ; 95%IC [3,0 - 4,2] ; HR=0,45 ; 95%IC [0,37 - 0,55] ; p<0,0001) (Fizazi et al., 2014). Il en est de même pour chacune des 5 dimensions[35] de ce questionnaire. Ces résultats étaient indépendants de l'utilisation de bisphosphonates ou de corticoïdes ou de la progression ou non de la maladie. Des résultats similaires en faveur du bras « enzalutamide » ont été rapportés à 25 semaines (réduction du score FACT-P de 1,52 points vs 13,73 points ; p<0,001) (Cella et al., 2015). De même, dans une analyse exploratoire de l'essai COU-AA-301, une amélioration de la qualité de vie a été surtout observée dans le bras « abiratérone+prednisone » (48% vs 32% ; p<0,0001) avec un temps jusqu'à détérioration du score total FACT-P plus long pour le bras « abiratérone » (59,9 semaines vs 36,1 semaines ; p<0,0001). Il en est de même pour toutes les autres dimensions du questionnaire à l'exception de la dimension « bien-être social/familial » pour laquelle une amélioration statistiquement non significative entre les 2 bras a été observée (57,5% vs 49,2% ; p=0,1134). Le temps médian jusqu'à l'amélioration du bien-être physique était significativement plus court dans le bras « abiratérone+prednisone » par comparaison à la « prednisone seule » (24,0 semaines vs 60,2 semaines ; p=0,0088) alors que pour le score total FACT-P, la différence n'était pas statistiquement significative (p=0,1085) (Harland et al., 2013).

TABLEAU 11 : PATIENTS AVEC UN CPRC – IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA QUALITE DE VIE

Référence	Résultats
Pré-docetaxel - Enzalutamide vs Placebo - Essai PREVAIL	
(Beer et al., 2014) **(Loriot et al., 2015)**	Temps jusqu'à la déterioration de la qualité de vie (FACT-P) : 11,3 vs 5,6 mois ; HR=0,62 ; 95%IC [0,54-0,72] ; p<0,0001 Amélioration du score FACT-P : 40% vs 23% ; p<0,0001 Amélioration de l'index d'utilité EQ-5D : 28% vs 16% ; p<0,0001 Amélioration du score EQ-5D VAS : 27% vs 18% ; p<0,0001
Pré-docetaxel - Abiratérone + Prednisone vs Placebo + Prednisone - Essai COU-AA-302	
(Basch et al., 2013)	Temps médian jusqu'à : - déterioration de la performance fonctionnelle selon le score FACT-P : 12,7 vs 8,3 mois ; HR=0,78 ; 95%IC [0,66-0,92] ; p=0,003 - déterioration de la qualité de vie selon la dimension du score FACT-P spécifique du cancer de la prostate : 11,1 vs 5,8 mois ; HR=0,70 ; 95%IC [0,60-0,83] ; p<0,0001
(Rathkopf et al., 2014)	Déterioration de la performance fonctionnelle selon le score FACT-P : 12,7 vs 8,3 mois ; HR=0,79 ; 95%IC [0,67-0,93] ; p=0,005 Déterioration de la qualité de vie selon la dimension du score FACT-P spécifique du cancer de la prostate : 11,1 vs 5,8 mois ; HR=0,72 ; 95%IC [0,61-0,84] ; p<0,0001
Post-docetaxel - Enzalutamide vs Placebo - Essai AFFIRM	
(Fizazi et al., 2014)	Amélioration de la qualité de vie (FACT-P) : 42% vs 15% ; p<0,0001 Temps médian jusqu'à la déterioration de la qualité de vie : 9,0 mois ; 95%IC [8,3 - 11,1] vs 3,7 mois ; 95%IC [3,0 - 4,2] ; HR=0,45 ; 95%IC [0,37 - 0,55] ; p<0,0001
(Cella et al., 2015)	Réduction du score FACT-P à 25 semaines 1,52 points vs 13,73 points ; p<0,001 Réduction des scores des différentes dimensions de FACT-P à 25 semaines
Post-docetaxel - Abiratérone + Prednisone vs Placebo + Prednisone - Essai COU-AA-301	

[35] Physical well-being ; Social/family wellbeing ; Emotional wellbeing ; Functional wellbeing ; Prostate cancer subscale

(Harland et al., 2013)	Proportion de patients avec amélioration du score total FACT-P : 48% vs 32% ; p<0,0001 Temps jusqu'à amélioration du score total FACT-P : 16,3 semaines vs 24,2 semaines ; HR=1,213 ; 95%IC [0,950-1,550] ; p=0,1085 Temps jusqu'à déterioration du score total FACT-P : 59,9 semaines vs 36,1 semaines ; HR=0,607 ; 95%IC [0,50-0,74] ; p<0,0001

2.12.3 Recommandations du groupe de travail

La prise en charge de ces patients ne justifie pas une gestion spécifique et systématique de la qualité de vie.

2.12.4 Discussion – Axes de recherche

La définition de l'amélioration de la HRQOL selon le questionnaire FACT-P (Fizazi et al., 2014) est comparable à celle qui a été employée dans l'essai COU-AA-301 (Logothetis et al., 2012). Toutefois dans ce dernier essai, cette amélioration sous abiratérone est évaluée principalement chez les patients qui ont un score FACT-P de base altéré (≤122) alors que ce n'est pas le cas pour cette évaluation de l'enzalutamide.

Les études divergent sur la qualité de vie qui est évaluée en tant que critère d'efficacité dans l'abiratérone ; ce qui ne répond pas à l'objectif de cette expertise. Dans l'enzalutamide, les études ont l'avantage d'évaluer la qualité de vie en tant que critère de toxicité.

2.13 Impact de l'adjonction d'une chimiothérapie à l'hormono-suppression sur la toxicité et sur la qualité de vie

2.13.1 Points clés de l'adjonction de la chimiothérapie à l'hormonothérapie

Toutes localisations confondues, la chimiothérapie seule engendre des effets indésirables, de la fatigue, des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs tel que rapporté dans de nombreuses études (Fan et al., 2005) (Janelsins et al., 2016).

2.13.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

Chez les patients hormono-sensibles, la chimiothérapie potentialise les effets indésirables de l'hormono-suppression notamment chez les patients fragiles (niveau de preuve 1).

Cette conclusion repose sur :

- 4 essais randomisés (de Bono et al., 2011) (Gravis et al., 2013) (Sternberg, Castellano, et al., 2014) (Nicholas D. James et al., 2016)
- 1 étude prospective non comparative : (Joshua et al., 2015)
- 2 études rétrospectives : (Badrising et al., 2014) (Caffo et al., 2015).

Chez les patients avec un cancer localement avancé ou métastatique, deux grandes études cliniques, française GETUG-AFU 15 (Gravis et al., 2013) et américaine (CHAARTED, résultats définitifs en attente) et une étude anglaise STAMPEDE (Nicholas D. James et al., 2016) visent à évaluer en objectif principal, la survie globale, mais rapportent aussi des résultats de toxicité et de qualité de vie (cf. Tableau 12). Dans le GETUG-AFU 15, la toxicité sévère est surtout relevée en présence de docetaxel notamment des cas de neutropénie, de neutropénie fébrile et de troubles hépatiques. Deux décès « toxiques » ont été aussi relevés dans ce bras (Gravis et al., 2013).

TABLEAU 12 : RESULTATS DES TROIS ESSAIS RANDOMISES EVALUANT LA CHIMIOTHERAPIE ASSOCIEE A LA SUPPRESSION ANDROGENIQUE DANS LES CANCERS DE PROSTATE METASTATIQUES HORMONO-SENSIBLES

	Essai GETUG-AFU 15 (Gravis et al., 2013)	Essai CHAARTED[36] Fin recrutement, résultats en cours de traitement	Essai STAMPEDE (Nicholas D. James et al., 2016)
Stade	M+ : 100 % (71 % de M+ d'emblée)	M+ : 100 % (nb M+ d'emblée non précisé)	localement avancé, métastatique dont 94% nouvellement diagnostiqués M+ : 61 % (59 % de M+ d'emblée) N+ M0 : 15 % N0 M0 : 24 %

[36] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00309985?sect=X3156

Toxicité			
Nombre de participants / bras HT+docetaxel vs HT seule	189 vs 186	390 vs 392	SOC[37] (1128) vs SOC+ZOL[38] (593) vs SOC+DOC[39] (592) vs SOC+ZOL+DOC (593)
Résultats / bras	EI graves : 72 pts vs 0 pt Les plus fréquents dans le bras ADT+docetaxel : - neutropénie : 40 (21%) - neutropénie fébrile : 6 (3%) - troubles hépatiques : 3 (2%) - neutropénie+infection : 2 (1%) 4 décès	EI graves : 29,74% vs 3,06% Neutropénie fébrile : 6,15% vs 0,00%	EI grade 3-5 : 32% (SOC) vs 32% (SOC+ZOL) vs 52% (SOC+DOC) vs 52% (SOC+ZOL+DOC) Les plus fréquents dans les bras « docetaxel » : - Troubles hormonaux (impuissance, bouffées de chaleur) - neutropénie fébrile, neutropénie - fièvre, asthénie - douleurs musculo-osseuses - troubles gastro-intestinaux
Qualité de vie			
Nombre de participants / bras HT+docetaxel vs HT seule	192 vs 193	334 vs 229	SOC[40] (1128) vs SOC+ZOL[41] (593) vs SOC+DOC[42] (592) vs SOC+ZOL+DOC (593)
Résultats / bras **Moyenne ± écart-type**	**QLQ-C30 baseline** : 67,41±20,2 vs 65,38±21,9 ; p=0,405 **QLQ-C30 3 mois** : 63,95±18,5 vs 70,96±20,7 ; **p=0,005** **QLQ-C30 6 mois** : 61,84±20,2 vs 70,92±16,8 ; **p=0,001** **QLQ-C30 12 mois** : 67,62±18,4 vs 66,36±20,2 ; **p=0,696**	**FACT-P,** baseline à 3 mois -2,7 (0,9) vs -1,1 (1,0)	NP

Chez les patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, **en situation de post-docetaxel,** certaines toxicités de grade 3-4 étaient plus fréquentes sous abiratérone par comparaison au placebo+prednisone telles que la rétention (4% vs 1%), l'hypertension (1% vs 0%) et les troubles cardiovasculaires (4% vs 2%) (de Bono et al., 2011). Les résultats de l'essai positif COU-AA-301 ont justifié la conduite d'un programme d'accès précoce afin de générer des données de toxicité supplémentaires. Des EI de grade 3 ou 4 ont été enregistrés chez 41% des patients et des EI imputables au traitement chez 16% des patients. Il a été rapporté des EI potentiellement associés à une augmentation de minéralo-

[37] SOC : Standard Of Care
[38] ZOL : acide zolédronique
[39] DOC : Docetaxel
[40] SOC : Standard Of Care
[41] ZOL : acide zolédronique
[42] DOC : Docetaxel

corticoïdes due à l'inhibition du CYP17 notamment une toxicité hépatique (8%), de l'hypertension (4%), des troubles cardiovasculaires (2%), de l'ostéoporose (1%), une hypokalémie (1%) et de la rétention ou œdèmes (1%). Des décès ont été enregistrés chez 7% des patients parmi lesquels 4% étaient liés à une progression de la maladie, 3% EI non liés à la progression de la maladie dont<1% (18 pts) liés à l'abiratérone et 1% pour des raisons inconnues. Des arrêts de traitement pour EI ont été notés chez 7% des patients et 3% qui sont liés à l'abiratérone (Sternberg, Castellano, et al., 2014). Une étude italienne d'accès précoce de l'abiratérone rapporte que les EI de grade 3-4 les plus fréquents (>1%) étaient surtout l'anémie (4,2%), la fatigue (4,2%) et la douleur osseuse (1,5%). L'arrêt temporaire de traitement était observé chez 15,5% des patients. A la fin d'un suivi médian de 12 [1-33] mois, 234/265 patients ont arrêté l'abiratérone ; la toxicité représentant 2% des raisons d'arrêt de traitement (Caffo et al., 2015).
De même, en ce qui concerne l'enzalutamide en situation de post-docetaxel, les EI ont été rapportés chez 45,4% des patients ; les plus fréquents étaient la fatigue (39,1%), les nausées (22,7%) et l'anorexie (14,8%). Les EI liés à l'enzalutamide sont surtout les suivants : troubles cognitifs (4,5%), chutes (2,4%), hypertension (2,4%), hallucinations (1,6%), baisse des neutrophiles (1,4%), fractures non pathologiques (1,4%), convulsions (0,8%) et évanouissement (0,2%) (Joshua et al., 2015).

Lorsque la toxicité de l'enzalutamide a été évaluée chez des patients qui ont reçu de l'abiratérone en plus du docetaxel, la majorité des effets indésirables rapportés étaient de grade 1 (surtout des bouffées de chaleur, chez 65% des patients) et à moindre mesure de grade 2 ou 3 telle que la fatigue qui était observée respectivement chez 59% et 47% des patients, suivie de la douleur musculo-osseuse de grade 2 chez 27% et de grade 3 chez 20% des patients (Badrising et al., 2014).

2.13.3 Recommandations du groupe de travail

La prise en charge des effets indésirables des patients sous hormonothérapie associée à une chimiothérapie nécessite une évaluation du bénéfice-risque au moment de la décision thérapeutique et une surveillance clinique et hématologique rapprochée pour les populations fragiles (état nutritionnel, faible mobilité etc…).

2.13.4 Discussion – Axes de recherche

Ces résultats sont à considérer avec prudence compte tenu du caractère rétrospectif des études (biais de sélection, hétérogénéité de la population, données manquantes, …). Parfois, l'analyse est descriptive et ne rapporte pas de comparaison statistique ; les données de base des patients les plus pertinentes ne sont pas reportées notamment le score de Gleason, la valeur de PSA, le caractère symptomatique ou non des métastases ou le score ECOG-PS. Notons qu'une majorité des patients a reçu par ailleurs d'autres hormonothérapies, surtout de l'abiratérone ou d'autres chimiothérapies notamment le cabazitaxel dont les EI pourraient majorer les résultats observés.

2.14 Comparaison de la toxicité et de la qualité de vie en fonction des protocoles (intermittent vs continu)

2.14.1 Points clés des THi et THc

Le traitement hormono-suppresseur intermittent (THi) consiste en une administration intermittente d'agoniste ou d'antagoniste de la LHRH. Son objectif initial est de diminuer les effets indésirables de l'hormono-suppression. L'amélioration de la qualité de vie attendue est importante puisqu'elle traduit la récupération de la testostéronémie (valeur initiale ou au-delà de la valeur de castration) après arrêt du traitement par agoniste de la LHRH.

Le THi est une option thérapeutique pour les patients informés des incertitudes qu'il présente, volontaires, asymptomatiques, soit en récidive biologique après traitement local, soit ayant une maladie localement avancée, soit, avec beaucoup de précautions, pour les patients pauci-métastatiques (niveau 1b, grade B). L'interruption n'est réalisée qu'en cas de bonne réponse au traitement d'induction (PSA < 4 ng/ml) et la reprise est réalisée en cas de symptômes et envisagée en cas de PSA > 10-20 ng/ml (niveau 4, grade C) (Rozet et al., 2016).

2.14.2 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

Peu d'études ont pu rapporter de différences nettes en termes de qualité de vie globale (cf. Tableau 13). En revanche, une amélioration des effets indésirables en faveur du THi a été rapportée dans plusieurs études, notamment en termes de bouffées de chaleur, de gynécomastie et de fonction sexuelle bien que la significativité statistique ne soit pas atteinte pour toutes les études et que la méta-analyse de Magnan n'ait pas permis de montrer un bénéfice significatif du THi pour aucun des EI (cf. Tableau 14).

Cette conclusion repose sur :

- 2 méta-analyses : (H. T. Tsai et al., 2013) (Magnan et al., 2015)
- 6 essais randomisés : (Crook et al., 2012) (Mottet et al., 2012) (Hussain et al., 2013) (Langenhuijsen et al., 2013) (Salonen et al., 2013) (F. Calais da Silva et al., 2014)
- 2 analyses post-hoc d'essais randomisés : (Yu et al., 2012).(Salonen et al., 2014).
- 1 étude rétrospective de population : (H. T. Tsai et al., 2017)

En termes **d'évènements indésirables,** on observe un léger bénéfice du THi par comparaison au THc (93,6% vs 84,4% ; p=0,042), notamment en termes de bouffées de chaleur et de maux de tête. Le THi permet de réduire les effets secondaires de la suppression hormonale notamment ceux liés à la fonction sexuelle (Hussain et al., 2013). Chez les patients en rechute biologique, par comparaison au THc, le THi semble présenter un bénéfice significatif pour les dimensions "fatigue" (p=0,007), "troubles urinaires" (p=0,006), "bouffées de chaleur" (p<0,001) et "libido" (p<0,001), et ce malgré une récupération incomplète de la testostéronémie (35%). Seuls 29% des patients retrouvaient une érection en phase « sans traitement » (Crook et al., 2012). La méta-analyse de Tsai et al. incluant 3 essais (F. E. Calais da Silva et al., 2009; Langenhuijsen et al., 2013; Mottet et al., 2012), confirme le bénéfice du THi en termes de « bouffées de chaleur » (-0,09 [-0,15 ; -0,03] ; RR=0,82 ; 95%IC [0,67-1;01] ; test d'hétérogénéité I2 : 47% ; p=0,15) (H. T. Tsai et al., 2013).

Dans la FinnProstate Study VII[43], le THi était significativement plus favorable que le THc pour la limitation des activités, la capacité physique et la fonction sexuelle. En revanche, le THi n'améliorait aucun effet secondaire de la castration ; les troubles de l'érection (15,7% vs 7,9% ; p=0,0042) et la survenue d'une dépression (2,2% vs 0% ; p=0,038) étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité par THi (Salonen et al., 2013). L'essai SEUG 9901 compare le THi, pour la première fois en monothérapie, au THc chez les patients avec un cancer localement avancé ou métastatique. En termes de survenue d'évènements indésirables, les bouffées de chaleur (8,3% vs 24,9% ; p<0,0001), la gynécomastie (13,8% vs 37,3% ; p<0,0001), les maux de tête (8,0% vs 15,9% ; p=0,0005) ou les « troubles sexuels » (p=0,003) étaient significativement moins fréquents sous THi par comparaison au THc. En revanche, toutes les dimensions du questionnaire QLQ-C30 étaient similaires entre les deux bras à l'exception de la dimension « activité sexuelle » qui était significativement plus élevée dans le bras THi (24,9% vs 6,4% ; p<0,0001) (F. Calais da Silva et al., 2014).

Une analyse post-hoc de l'essai *NCIC-CTG PR7* montre que, sous THi, la densité minérale osseuse était significativement diminuée au niveau lombaire (-3,4% ; p<0,001) et au niveau de la hanche gauche (-1,2% ; p=0,001). La récupération était significative surtout pendant les premières périodes de traitement, notamment au niveau de la colonne vertébrale (changement +1,4% ; p=0,002). Le risque fracturaire était faible ; après une médiane de 5,5 ans (1,1-13,8), un patient (1,8%) avec une densité minérale osseuse a eu une fracture vertébrale traumatique, mais il faut noter que seulement 44,6% avaient eu au moins une radiographie du rachis lombaire (et pas d'ailleurs dorsale et lombaire) ; les autres fractures périphériques n'ont pas été rapportées (Yu et al., 2012).

En termes de **qualité de vie**, par comparaison au THc, le THi présente un bénéfice :

- chez les patients métastatiques, en termes de limitation de l'activité et en termes de fonction sociale ;
- chez les patients avec un cancer localement avancé, en termes de capacité physique ;
- chez les deux catégories de patients, en termes de fonction sexuelle (Salonen et al., 2014).

Néanmoins, deux autres études n'ont pas permis de montrer de différence cliniquement significative entre le THi et le THc, et ce pour aucune des dimensions du questionnaire QLQ-C30 employé (Langenhuijsen et al., 2013) ou du questionnaire Lukacs' sauf pour les scores relatifs à la « fonction sexuelle » (Mottet et al., 2012) ou pour les dimensions fonction physique, fonction émotionnelle, fonction cognitive, fonction sociale (Hussain et al., 2013). Ceci pourrait être expliqué par la normalisation incomplète de la testostéronémie durant la phase « Off » du THi. Notons une amélioration des dimensions « fonction érectile » (p<0,001) et « santé mentale » (p=0,003) (Hussain et al., 2013).

Par comparaison au THc, le THi semble associé à un moindre risque de survenue d'effets indésirables graves, tel qu'il a été rapporté dans une étude rétrospective de population de plus de 9700 patients âgés de 66 ans ou plus avec un cancer avancé de la prostate (H. T. Tsai et al., 2017). Les évènements cardiovasculaires graves sont réduits de moitié environ (HR=0,64 ;

[43] Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. J Urol 2012;187:2074-81.

95%IC [0,53-0,77] ; p<0,0001), en particulier l'insuffisance cardiaque (HR=0,62 ; 95%IC [0,49-0,78] ; p<0,0001). Il en est de même des fractures (HR=0,52 ; 95%IC [0,38-0,70] ; p<0,0001). Cette significativité statistique disparaît dans le sous-groupe de patients « avec comorbidités ».Cette réduction d'EI graves sous THi, notamment en termes d'insuffisance cardiaque, a été plus prononcée dans le sous-groupe de patients « avec un cancer métastatique » (HR=0.56 ; 95%IC [0,37-0,83] ; p=0,004) par comparaison aux patients « non métastatiques » (HR=0.65 ; 95%IC [0,49-0,86] ; p=0,003). Ces derniers présentaient aussi un risque de fractures sous THi plus faible que celui sous THc (HR=0,42 ; 95%IC [0,28-0,63] ; p<0,0001) (Tsai et al. 2017).
Certains résultats, telle que la survenue de diabète de type 2, n'ont pas atteint la significativité statistique probablement en raison du faible nombre d'évènements qui limite la puissance de l'évaluation. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans des études prospectives dédiées (Tsai et al. 2017).

TABLEAU 13 : TRAITEMENT HORMONAL INTERMITTENT (THI) VS TRAITEMENT HORMONAL CONTINU (THC) - QUALITE DE VIE ET TOXICITE

Essai	Population	Type d'essai	Questionnaire de qualité de vie	Suivi (années)	THi vs THc Qualité de vie	THi vs THc Toxicité
(Crook et al., 2012) Essai NCIC-CTG PR7	en rechute biochimique après radiothérapie	Non-infériorité		6,9	Bénéfice du THi non significatif en termes de "fonction physique" Bénéfice du THi significatif en termes de "fatigue" (p=0,007)	Bénéfice du THi significatif en termes de "troubles urinaires" (p=0,006), "bouffées de chaleur" (p<0,001), "libido" (p<0,001)
(Salonen et al., 2013) Essai Finn Prostate VII	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Cleary	5 ,4	En faveur de THi pour dimension : - limitation de l'activité - capacité physique - fonction sexuelle	THi n'améliorait aucun effet secondaire de la castration Troubles de l'érection en faveur du THc : 15,7% vs 7,9% ; p=0,0042
(Langenhuijsen et al., 2013) Essai TULP	Localement avancé Métastatique		QLQ-C30	2,6	Pas de différence significative, pour aucune des dimensions	Léger bénéfice inhérent au THi (91% vs 95%, p NS), notamment en termes de bouffées de chaleur, nausées, constipation, dyspnée et dépression Testostérone, taux de castration atteint sous THi : après le premier cycle, 8% des pts après le second cycle, 46% des pts
(F. Calais da Silva et al., 2014) Essai SEUG 9901	Localement avancé Métastatique	Non-infériorité	QLQ-C30	5,5	Pas de différence entre THi et THc à l'exception de la dimension « activité	EI moins fréquents sous THi Bouffées de chaleur : p<0,0001

					sexuelle » significativement plus élevée dans le bras THi (24,9% vs 6,4% ; p<0,0001	Gynécomastie : p<0,0001 Maux de tête : p=0,0005 Troubles sexuels : p=0,003
(Mottet et al., 2012) Essai TAP 22	Métastatique	Supériorité	QLQ-C30 et Lukacs (fonction sexuelle)	3,7	QoL -> Pas de différence pour les 2 questionnaires	Léger bénéfice inhérent au THi : 84,4% vs 93,6% ; p=0,042 notamment en termes de maux de tête et de bouffées de chaleur
(Hussain et al., 2013) Essai S 9346	Métastatique	Non-infériorité	Questionnaire « SWOG » : fonction de l'érection, libido, vitalité, santé mentale, fonction physique	9,8	Fonction érectile : meilleure sous THi vs THc (p<0,001) Santé mentale : meilleure sous THi vs THc (p=0,003)	Pas de différence en termes d'EI de haut grade

TABLEAU 14 : EVENEMENTS INDESIRABLES THI VS THC - META-ANALYSE (MAGNAN ET AL., 2015)

EI	Nombre d'études	Nombre de participants	RR 95% IC [ ]	I^2
Bouffées de chaleur	6	3778	0.76 [0.57-1.00]	93%
Gynécomastie	5	3588	0.63 [0.36-1.10]	91%
Troubles de l'érection	4	2182	1.03 [0.74-1.43]	80%
Mortalité cardiovasculaire	4	3490	0.86 [0.73-1.02]	0%
Maux de tête	4	3025	0.70 [0.48-1.02]	78%
Dépression	3	2139	0.91 [0.39-2.13]	56%

2.14.3 Recommandations du groupe de travail

La prise en charge des effets indésirables sous traitement hormonal intermittent doit-être similaire à celle des effets indésirables sous traitement hormonal continu.

2.14.4 Discussion – Axes de recherche

La plupart des études ont évalué la qualité de vie en employant le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC mais peu d'études ont rapporté les scores de qualité de vie pour chacun des 2 bras. Pour la majorité des études, l'évaluation de la qualité de vie est relevée à des cycles thérapeutiques du THi et non à des dates fixes. Les études incluent, pour la plupart, une population hétérogène : cancers localement avancés ou métastatiques, nouvellement diagnostiqués ou en rechute. Les cycles de THi ne sont pas comparables entre les études, voire même au sein d'une même étude, avec des périodes sans traitement relativement

courtes mimant ainsi le bras THc. De même, les approches du traitement d'induction sont différentes. Notons que cette population n'est pas représentative des patients vus en pratique clinique compte tenu du biais de sélection introduit pour chacun des essais. Le nombre d'évènements est souvent relativement faible, ce qui réduit la puissance statistique des essais. La testostéronémie n'est pas systématiquement et régulièrement suivie.

2.15 Parcours de soins : gestion des complications de l'hormono-suppression

2.15.1 Principes généraux du parcours de soins

Le parcours de soins concerne la prise en charge globale de l'individu :

- prévention, dépistage, diagnostic, traitement, suivi, gestion des effets secondaires et comorbidités, prévention tertiaire (effets indésirables précoces et tardifs),
- coût des pratiques, reste-à-charge pour le patient, et dimension familiale, psychologique et sociale.

Il s'agit d'un schéma coordonné qui nécessite :

- le respect des délais et conduite des soins dans des structures adaptées, selon les bonnes pratiques ;
- la collaboration entre les acteurs (médecins généralistes et spécialistes, médecins et soignants, médecine de ville et hôpital, actes externes et hospitalisation, ...) ;
- l'implication du patient et son accès à l'éducation thérapeutique.

Les principaux leviers pour agir sont[44] :

- l'amélioration de la connaissance des troubles potentiels de l'hormono-suppression et de leurs facteurs de risque et leur repérage précoce ;
- la mise en place d'actions ciblées sur des populations vulnérables ;
- la mise en place d'une action concertée sur les déterminants de santé : nutrition, activité physique, … ;
- la structuration de filières complètes de prises en charge, de la prévention à l'accompagnement médico-social, psychologique et social, en passant par la médecine de ville et les soins ambulatoires et hospitaliers ;
- le déploiement d'un « dossier de vie » informatisé pour suivre la trajectoire de chaque patient et offrir un outil de liaison et de communication entre les différents intervenants.

2.15.2 Parcours de soins et hormono-suppression

En pratique clinique, lors de la mise en route d'une hormono-suppression, le praticien doit être vigilant vis-à-vis d'un certain nombre de pathologies cibles qui sont le reflet des différents secteurs modifiés par l'hormono-suppression : cardio-métabolique, ostéo-articulaire, cognitif, hormonal, douleur, sexuel et gériatrique (cf. TABLEAU 15).

TABLEAU 15 : COMORBIDITES ET EFFETS SECONDAIRES DE L'HORMONO-SUPPRESSION

Secteurs	Pathologies cibles
Cardio/métabolisme	• Syndrome métabolique • Risque thromboembolique

[44] ARS : parcours de soins, parcours de santé, parcours de vie - *Pour une prise en charge adaptée des patients et usagers* – mai 2012 - http://slideplayer.fr/slide/518455/

Osseux et musculaires	• Ostéoporose • Sarcopénie
Fonctions supérieures	• Fatigue • Troubles cognitifs : mémoire et démence • Troubles d'humeur : anxiété et dépression • Altération image de soi
Hormonal	• Gynécomastie • Bouffées de chaleur
Fonction sexuelle	• Dysfonction érectile • Perte de libido
Douleur	• Arthrose • Fractures vertébrales
Gériatrique	• Iatrogénie • Autonomie • Syndrome de fragilité

Chacun de ces secteurs nécessite une évaluation particulière en vue d'une prise en charge spécifique tout au long de la durée de l'hormono-suppression. Cette évaluation clinique et paraclinique est résumée dans le Tableau 16. L'objectif à terme est de réduire autant que faire se peut chez les patients les effets secondaires liés à l'hormono-suppression pour améliorer leur qualité de vie sans pour autant renoncer aux bénéfices thérapeutiques de l'hormono-suppression. Ces recommandations s'appuient sur celles du CC-AFU (Rozet et al., 2016).

TABLEAU 16 : BILAN PRE-THERAPEUTIQUE AVANT SUPPRESSION HORMONALE (ROZET ET AL., 2016) :

Mode d'investigation	Bilan initial
Clinique	Interrogatoire sur - facteurs de risque cardio-vasculaires - facteurs de risque d'ostéoporose - facteurs de risque de chute - trouble de l'humeur (mini-GDS) - trouble de la sexualité (Urolife)
	Pression artérielle
	Poids
	Taille
	Périmètre abdominal et IMC
Paraclinique	Glycémie à jeun
	Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDH-Chol, LDL-Chol)
	Dosage de 25 hydroxy vitamine D, Ca, créatininémie, NFP, VS, CRP, TSH
	Densitométrie osseuse lombaire et fémorale Si densité minérale osseuse basse : bilan biologique minimal avec NFS, VS ou CRP, calcémie, phosphorémie, créatininémie, phosphatases alcalines, 25 hydroxy vitamine D, électrophorèse des protéines sériques.

Ce bilan pré-thérapeutique permet le dépistage des fragilités, l'identification des facteurs de risque de survenue de complications, l'identification des traitements concomitants et l'analyse de leurs éventuelles interactions, incluant traitements habituels, automédications, médecines complémentaires. Ce bilan doit enclencher d'autres actions de prévention en cas d'anomalies (consultations spécialisées, adaptation du suivi).

Les principaux axes thérapeutiques sont présentés et complétés par un tableau synthétique comportant les critères minimaux et les critères optionnels de la prise en charge médicale, psychologique et sociale qui alimenteront le PPS de ces patients.

2.15.3 Prévention des complications cardio-métaboliques

2.15.3.1 Prévention primaire du risque cardiovasculaire

Bien qu'il existe des preuves convaincantes sur les facteurs de risque, les différentes études rétrospectives, prospectives à grande échelle et des essais randomisés ont donné lieu à des résultats contradictoires quant à ces effets cardiovasculaires (Collins, Mohammed, Ahmad, & Basaria, 2012). En attendant la réalisation d'études prospectives évaluant en premier lieu les accidents cardiovasculaires et en l'absence de recommandations à niveau de preuve satisfaisant, un paradigme ABCDE a été proposé par l'American Heart Association en 2016 (Bhatia et al., 2016).

AINSI, LES ACTIONS DE DIMINUTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE LIE A L'HT INCLUENT PLUSIEURS ACTIONS DICTEES PAR L'ALGORITHME ABCDE[45] (CF. FIGURE 13 : NIVEAU DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE
Figure 13)

A -être Attentif aux situations ou facteurs de risque cardiovasculaire inconnus
Ou
Aspirine (entre 75 mg et 160 mg /jour) en prévention primaire (Jacobs et al., 2014)

B - Blood Pressure (Pression artérielle) dépistage ou équilibration de l'hypertension artérielle
(Chiffres cibles Pression artérielle systolique 140 mm de Hg, Pression artérielle diastolique 90 mm de Hg)
Un traitement par Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) est recommandé si cancer de prostate ou diabète (Mc Menamin, Murray, Cantwell, & Hughes, 2012).

C – Cigarette cessation du tabagisme.
Le tabagisme actif est un facteur de mortalité chez le patient cancéreux (Murta-Nascimento et al., 2015).
OU
Cholestérol : dépistage et traitement de la dyslipidémie en fonction du niveau de risque cardiovasculaire. Indication de statine (HAS, 2017).

D – Diabètes:
Dépistage (dosage de la glycémie à jeun) et équilibration de la glycémie selon Hémoglobine glyquée.

[45] http://www.cardiorisk.fr/

Traitement recommandé par Metformine (syndrome métabolique prédominant) (Harrison & Jones, 2014)

- Diététique
  - Règles diététiques (HAS, 2017) : participer à la réduction du risque cardio-vasculaire
    - alimentation de type méditerranéen tel consommation de poisson est bénéfique 2 ou 3 fois par semaine, dont une fois au moins du poisson gras ;
    - les aliments riches en polyphénols (fruits, légumes, thé, cacao, huile d'olive vierge et huiles non raffinées, soja), 5 fruits et légumes par jour, pour une quantité totale journalière de 400 g) ;
    - réduction des apports en sel ;
    - consommation d'alcool < 2 verres de vin / jour

si C-LDL[46] > valeur cible selon le risque cardio-vasculaire (cf. Figure 14

- Figure 14) :
  - réduire les excès d'acides gras saturés d'origine animale (produits carnés, fromage, beurre, etc.) ou végétale (huile de palme, palmiste, coprah, etc.) et les acides gras trans issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses (viennoiseries, pâtisseries, biscuits),
  - privilégier les acides gras insaturés d'origine animale (volaille, etc.) et végétale source d'acides gras oméga-9 (huile d'olive), oméga -6 et oméga-3 (huile de colza, soja, noix, etc., margarines avec oméga-9, 6 et 3),
  - accroître la consommation des aliments source de fibres alimentaires (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes, etc.) et de fibres solubles (pectines, bêta-glucanes de l'avoine et de l'orge).

- **E** : Exercice (Harrison & Jones, 2014)
  - Lutter contre la sédentarité et promouvoir l'activité physique :
    - au moins 30 min la plupart des jours de la semaine (comme la marche rapide)
    - cumuler au moins 150 min par semaine d'activités d'intensité modérée, ou 75 min d'activités aérobies d'intensité élevée, ou une combinaison des deux.

D'après la HAS, le risque cardio-vasculaire est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement cardio-vasculaire majeur (infarctus du myocarde, infarctus cérébral, décès cardiovasculaire) sur une période donnée (par exemple : à 5 ans, à 10 ans). Il est recommandé chez les personnes âgées de 40 ans à 65 ans d'évaluer le risque cardio-vasculaire en prévention primaire à l'aide de l'outil « *Systematic Coronary Risk Estimation* » (SCORE) qui évalue ce risque à 10 ans (cf. Annexe 4. Outil SCORE). Cet outil n'est pas adapté pour les patients hypertendus sévères, diabétiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'hypercholestérolémie familiale (cf.
Figure 13).

[46] Cholestérol des lipoprotéines de faible densité

FIGURE 13 : NIVEAU DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE[47]

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5% ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE ≥ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (**prévention secondaire**)

FIGURE 14 : INTERVENTIONS RECOMMANDEES PAR VALEUR CIBLE DE C-LDL CLASSEE EN FONCTION DU NIVEAU DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

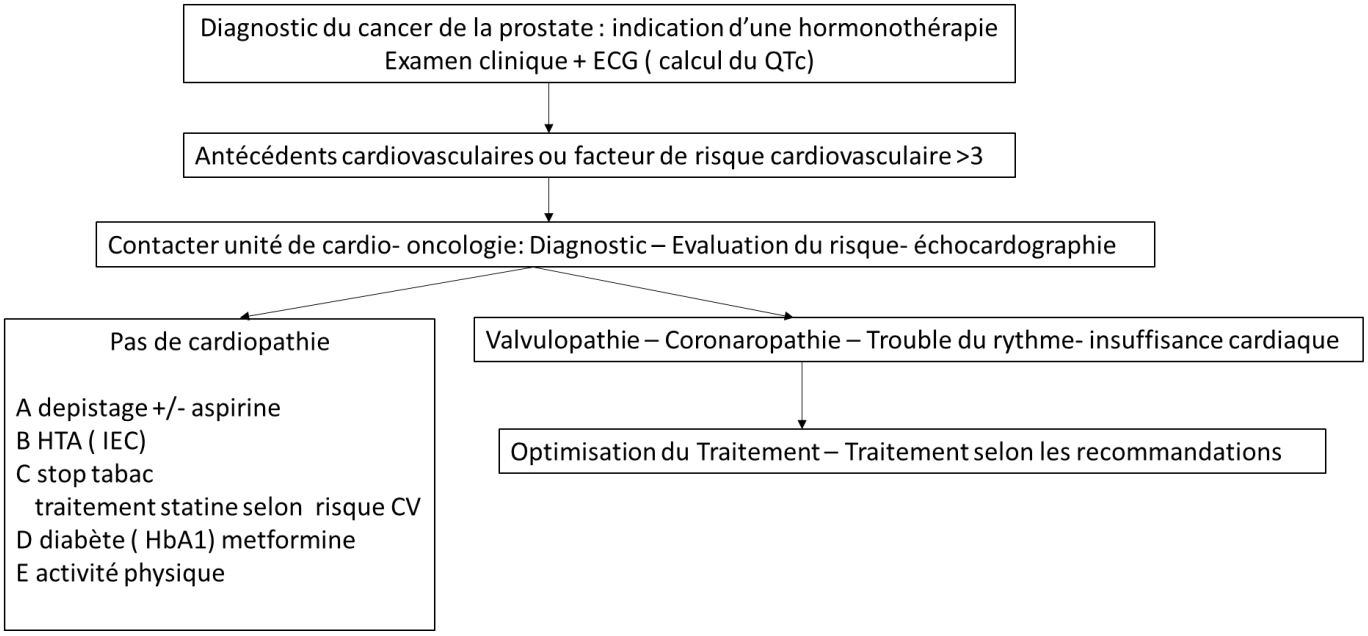
Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

2.15.3.2 Prévention secondaire du risque cardiovasculaire

En cas d'antécédent cardiovasculaire (infarctus du myocarde, stent coronarien, diabète de type 2, aspirine, atorvastatine, ramipril, …), la conduite à tenir avant suppression hormonale est résumée dans la Figure 15.

[47] Le score « SCORE » : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2754387/fr/evaluation-et-prise-en-charge-du-risque-cardio-vasculaire

FIGURE 15 : CONDUITE A TENIR AVANT UNE SUPPRESSION ANDROGENIQUE (BHATIA ET AL., 2016)



2.15.4 Prévention médicamenteuse des effets indésirables osseux de l'hormono-suppression

2.15.4.1 Généralités sur le traitement de la perte osseuse

Nous avons vu précédemment que l'hormono-suppression s'accompagnait d'une fragilisation osseuse qui s'ajoute à la fragilité osseuse préexistante du patient et peut conduire à des fractures de fragilité. Dans le domaine de l'ostéoporose, les médicaments utilisés pour la prévention de la perte osseuse et la réduction du risque fracturaire sont les anti-résorbeurs.

On distingue les molécules de la famille des **amino-bisphosphonates** qui bloquent l'action des ostéoclastes. Ils ont une forte affinité osseuse et restent piégés dans l'os pendant de nombreuses années expliquant l'effet osseux rémanent de ces médicaments après leur arrêt. La réponse densitométrique attendue avec les bisphosphonates est l'absence de perte osseuse. La prévention du risque fracturaire n'est pas liée à un gain densitométrique particulier.

L'autre famille est celle du **dénosumab,** qui est une biothérapie de type anticorps monoclonal bloquant le RANKL, molécule essentielle dans la fabrication des ostéoclastes. Contrairement aux bisphosphonates, il n'existe pas d'effet rémanent au niveau osseux ; la résorption osseuse reprend à l'arrêt de ce traitement. Le dénosumab a une action puissante antirésorptive tant qu'il est dans le corps imposant l'administration régulière tous les 6 mois du médicament. La réponse densitométrique attendue avec le dénosumab est un gain densitométrique régulier tant que le médicament est poursuivi.

Les anti-résorbeurs utilisés en situation métastatique à forte dose (traitement mensuel injectable) ont été responsables d'une fréquence élevée (entre 1 et 6%) d'ostéonécrose de la mâchoire. Dans un cadre de prévention de la perte osseuse, les doses utilisées sont beaucoup plus faibles et la fréquence des ostéonécroses est très rare (1/10 000), quasiment du niveau de celle dans la population générale. Cependant, il est de bonne pratique de procéder à une consultation chez son dentiste avant la mise en route d'un traitement anti-résorbeur pour une remise en état bucco-dentaire et d'assurer ensuite un suivi dentaire semestriel.
De même avant d'envisager un traitement anti-résorbeur, il est nécessaire de rechercher et corriger une carence en vitamine D et en calcium; et de réaliser un bilan biologique minimal afin d'éliminer les éventuelles autres ostéopathies fragilisantes.

2.15.4.2 Efficacité des bisphosphonates sur la fragilisation osseuse induite par l'hormono-suppression

Plusieurs aminobisphosphonates ont été évalués dans la prévention de la fragilité osseuse induite par l'hormono-suppression et sont disponibles en France : 2 formes orales, le risédronate et l'alendronate et 2 formes intraveineuses, le pamidronate et le zolédronate. A noter que le pamidronate n'a pas d'AMM dans cette indication.

Les critères de jugement portaient sur un critère intermédiaire, la masse osseuse évaluée par densitométrie. Le neridronate a aussi été évalué mais n'est pas disponible en France (Magno et al., 2005). Les études prospectives sont résumées dans le Tableau 17.

TABLEAU 17 : EFFET DES BISPHOSPHONATES DANS LA PREVENTION DE LA PERTE OSSEUSE INDUITE PAR L'HORMONO-SUPPRESSION DANS LE CANCER DE PROSTATE NON-METASTATIQUE

Molécules	Références	Posologies	Populations / Schémas	Critères	Résultats
Formes intraveineuses					
Pamidronate	(Smith et al., 2001)	60mg/3 mois pendant 48 semaines (=1 an)	A l'instauration de l'HT 21 PAM vs 22 PBO	DMO à 1 an	PAM +0,5% lombaire vs -3,3% PBO (p<0,001) PAM +0,2% col vs stable % PBO (ns) PAM +0,2% hanche totale vs -1,8% PBO (p<0,005)
Zolédronate	(Smith et al., 2003)	4mg/3mois pendant 1 an	Sous HT depuis 30 mois en moyenne 42 ZOL vs 37 PBO	DMO à 1 an	ZOL +5,6% lombaire vs -2,2% PBO (p<0,001) ZOL +1,2% col vs -2,1% PBO (p<0,001) ZOL +1,1% hanche totale vs -2,8% PBO (p<0,001)
	(C. W. Ryan et al., 2006)	4mg/3mois pendant 1 an	Dans la première année de castration 61 ZOL vs 59 Pbo	DMO à 1 an	ZOL +6,7% lombaire (p <0,0001) ZOL +3,6% col (p = 0,0004) ZOL +3,8% hanche totale (p <0,0001)
	(Michaelson et al., 2007)	5mg injection unique	T-score<-2,5DS ZOL vs PBO (n=40)	DMO à 1 an	ZOL +4,0% lombaire vs -3,1% PBO (p< 0,001). ZOL +0,7% hanche totale vs -1,9% PBO (p = 0,004).

	(Bhoopalam et al., 2009)	4mg/3mois pendant 1 an	ZOL vs Pbo (n=93) chez des patients en HT précoce (<1an) ou non (>1an)	DMO à 1 an	HT<1 an: ZOL +5,95% lombaire vs PBO -3,23% (p = 0,0044). HT>1an: ZOL +6,08% vs +PBO 1,57% (p = 0,0005).
Formes orales					
Alendronate	(Greenspan et al., 2007)	70 mg/sem pendant 1 an	ALN vs PBO (N=112)	DMO à 1 an	ALN +3,7% lombaire vs PBO -1,4% (p<0,001) ALN +1,6% col vs PBO -0,7% (p<0,001)
	(Planas et al., 2009)	70 mg/sem pendant 1 an	T-score <-2 DS ALN vs PBO (n=61)	DMO à 1 an	ALN +0,05 g/cm² lombaire vs PBO +0,01 g/cm² (p<0,001) ALN +0,01 g/cm² col vs PBO +0,002 g/cm² (p=0,04) ALN +0,01 g/cm² hanche totale vs +0,01 g/cm² (p=0,001)
	(Klotz et al., 2013)	70 mg/sem pendant 1 an	ALN (n=84) vs PBO (n=102)	DMO à 1 an	ALN +1,7% lombaire vs -1,9% PBO (p<0,001) ALN +0,7% hanche totale vs -1,6% PBO (p<0,05) ALN + 0,85% fémoral vs -0,56% PBO (p<0,05)
Risédronate	(Taxel et al., 2010)	35 mg/sem pendant 6 mois	A l'instauration de l'HT RIS vs PBO (n total=40)	DMO à 6 mois	PBO a une perte osseuse RIS prévient la perte à la hanche et gagne en lombaire
	(Choo et al., 2013)	35 mg/sem pendant 2 ans	RT suivie de HT pendant 2/3 ans T-score normal (>-2,5DS) RIS (n=52) vs PBO (n=52)	DMO à 1 et 2 ans	RIS +0,12% (1 an) +0,85% (2 ans) lombaire vs -5,77% (1 an) et -13,55% (2 ans) PBO (ns à 1 an et p<0,05 à 2 ans) RIS +1,02% (1 an) -2,55% (2 ans) col fémoral vs -5,55% (1 an) -5,56 (2 ans) PBO (ns) 25% de perdus de vue à 2 ans

On mentionnera enfin une étude rétrospective qui compare l'impact de 4 traitements différents sur l'ostéoporose densitométrique chez 97 patients sous hormono-suppression (Planas Morin et al., 2014). Au bout d'un an de traitement, il est observé chez les patients ayant reçu du denosumab ou de l'alendronate une augmentation significative de la densité osseuse au niveau lombaire (+2,4% ; p=0,034 et +5,0% ; p<0,001 ; respectivement) alors qu'aucun effet significatif n'a été observé en cas d'absence de traitement par un anti-résorptif osseux ou lorsque l'alendronate a été remplacé par le denosumab (−1,4% ; p=0,113 et +2,9% ; p=0,05 ; respectivement). Il en est de même en termes d'augmentation de la densité osseuse au niveau du col du fémur (+3,7% ; p=0,002 et +3.6% ; p=0,036 ; respectivement). En revanche, l'alendronate ne présente pas une efficacité significative en termes d'augmentation de la densité osseuse de la hanche totale (Planas Morin et al., 2014).

2.15.4.3 Efficacité du dénosumab sur la fragilisation osseuse induite par l'hormono-suppression

Le denosumab (60 mg en sous cutané tous les 6 mois) a l'AMM[48] pour la prévention de la perte osseuse et de fractures liées à l'hormono-suppression sur la base des résultats d'un essai randomisé dans lequel le denosumab a été comparé au placebo chez 1468 patients avec un cancer non métastatique de la prostate sous hormono-suppression (Smith et al., 2009). A 24 mois, le denosumab entraînait une augmentation de la densité minérale osseuse

[48] Mais non remboursé à ce jour

d'environ 6,7% au niveau lombaire à 24 mois et une réduction des nouvelles fractures vertébrales à 36 mois (1,5% vs 3,9%), par comparaison au placebo.

Lettre de l'ANSM aux professionnels de santé, le 16 mai 2018
XGEVA[49] (denosumab) ▼– Risque de second cancer primitif
Information destinée aux oncologues, hématologues, urologues, radiothérapeutes, médecins internistes, rhumatologues, et aux pharmaciens hospitaliers et officinaux
« *En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, le laboratoire Amgen souhaite vous informer des points suivants :*
- Dans des études cliniques, des cas de second cancer primitif ont été rapportés plus fréquemment chez des patients présentant un cancer avancé traités par XGEVA (denosumab) que chez ceux traités par acide zolédronique.
- L'incidence cumulée des cas de second cancer primitif à un an était de 1,1 % chez les patients traités par denosumab contre 0,6 % chez ceux traités par acide zolédronique.
- Aucun profil particulier de type de cancer ou de groupe de cancer relié au traitement n'a été mis en évidence. »

2.15.4.4 Conclusion des données de la littérature

Les anti-résorbeurs (aminobisphosphonates et dénosumab) sont efficaces dans la prévention de la perte osseuse induite par l'hormono-suppression.
Ils sont efficaces quelle que soit la durée préalable de l'hormono-suppression et le statut densitométrique initial du patient.
Les études disponibles sont de courte durée (1 an voire 2 ans) et portent sur des critères intermédiaires densitométriques. Il est licite d'extrapoler la prévention de cette perte osseuse comme étant efficace sur la prévention/la réduction du risque fracturaire.
Les indications de prescription d'un traitement inhibiteur de la résorption sont précisées dans l'article "recommandations françaises pour la prévention des conséquences osseuses de la castration chez les patients ayant un cancer de prostate" (en cours d'édition).

Cette conclusion repose sur :
- 8 essais randomisés : (Smith et al., 2001) (Smith et al., 2003) (Michaelson et al., 2007) (Greenspan et al., 2007) (Smith et al., 2009) (Taxel et al., 2010) (Klotz et al., 2013) (Choo et al., 2013)
- 2 études prospectives : (C. W. Ryan et al., 2006) (Bantis et al., 2011)

2.15.5 Prise en charge du bien-être « hormonal » et de la fonction sexuelle

Chez les patients sous agoniste LH-RH, la méthylphenidate (amine sympathicomimétique de la famille des phénylpipéridines) permet de réduire la fatigue et d'améliorer la qualité de vie tel

[49] prescrit dans le cadre des métastases osseuses et non pas dans le cadre de l'ostéoporose (dose et fréquence d'administration non comparables).

que rapporté dans un essai randomisé de phase 2 (Richard et al., 2015).

Il a été rapporté dans une étude de cas que la testostérone pourrait dans le CPRCm augmenter la sensibilité aux traitements et surtout améliorer la qualité de vie ; cela reste à confirmer (Schweizer et al., 2016).

Concernant le traitement des bouffées de chaleurs, l'utilisation de l'acétate de cyprotérone (Androcur, 100 mg/ jour) semble efficace tel que rapporté dans un essai randomisé en double aveugle évaluant 3 traitements des bouffées de chaleur chez les patients avec un cancer de la prostate sous hormono-suppression (Irani et al., 2010). A un mois de la randomisation, la variation médiane du score « bouffées de chaleur » était la plus importante pour la cyprotérone (–94,5% [–100,0 à –74,5] suivie de la medroxyprogestérone (–83,7% [–98,9 à –64,3] et à moindre mesure pour la venlafaxine (-47,2% [–74,3 à –2,5]). Cette diminution était significative pour les 3 traitements (p<0,0001). La cyprotérone étant aussi indiquée dans le traitement du cancer de la prostate, son utilisation pour réduire les bouffées de chaleur pourrait interférer avec l'action de l'hormonothérapie. Dans ce cas, la medroxyprogestérone serait à privilégier.

Une revue systématique a comparé plusieurs traitements des bouffées de chaleur chez les hommes avec un cancer de la prostate sous hormono-suppression (Frisk, 2010). Parmi les produits évalués, le diéthylstilbestrol, l'acétate de megestrol et l'acétate de cyprotérone présentaient un effet thérapeutique le plus puissant avec une réduction des bouffées de chaleur de plus de 75%. Toutefois, des effets indésirables sévères ont été rapportés.

En ce qui concerne la prise en charge de la gynécomastie, une revue systématique de bonne qualité (stratégie bibliographique systématique) rapporte la synthèse de 11 études retenues sur la base des critères PICOS[50] (Fagerlund et al., 2015). Parmi ces études, certaines ont évalué l'impact préventif ou thérapeutique du tamoxifène et/ou de l'anastrozole sur la gynécomastie, d'autres celui de la radiothérapie préventive ou thérapeutique et enfin 2 études ont comparé le traitement médicamenteux à celui de la radiothérapie. Les auteurs concluent à un bon rapport bénéfice/risque du tamoxifène (10-20 mg/jour) et de la radiothérapie pour la prise en charge de la gynécomastie, avec une meilleure efficacité préventive et thérapeutique du tamoxifène. Cette conclusion est à considérer avec prudence compte tenu des biais méthodologiques dans la majorité des études retenues.

Dans une revue systématique de la littérature incluant les études prospectives et les méta-analyses publiées entre 2000 et 2012, dans le cadre de la prise en charge curative des effets indésirables de l'hormono-suppression (Ahmadi & Daneshmand, 2013) :

- La **garbapentine** présente une efficacité modérée dans le traitement à long terme des bouffées de chaleur ;
- Un programme **d'activité physique** associant à la fois exercices de résistance et exercices aérobiques entraîne une amélioration significative de la fatigue, de la fonction sexuelle et de la fonction cognitive. Un programme d'activité physique en groupe permet aussi d'améliorer la fatigue et de remédier aux troubles métaboliques ;
- La **metformine** associée à un bon mode de vie est bien tolérée pour le traitement des troubles métaboliques. La toremifène permet d'améliorer le profil lipidique ;

[50] Patients,Intervention,Comparator,Outcomes and Study design

- Le **THi** permet de réduire les effets indésirables précoces tels que les bouffées de chaleur, l'altération de la fonction sexuelle, la fatigue et la qualité de vie. Son effet à long terme reste à démontrer.

Le **THi** peut être recommandé pour réduire la survenue de bouffées de chaleur.
Le traitement des bouffées de chaleur le plus efficace est l'acétate de cyproterone (Androcur) à raison de 100 mg par jour (CCAFU2016).

Le tamoxifène est recommandé dans la **prévention** de la gynécomastie, notamment en cas d'utilisation du bicalutamide à forte dose.

Le tamoxifène est recommandé dans le **traitement** de la gynécomastie.

Un programme **d'activité physique** associant à la fois exercices de résistance et exercices aérobiques est recommandé pour réduire la fatigue, améliorer la fonction sexuelle et la fonction cognitive.

La prévention et la prise en charge des troubles de la santé sexuelle et de la vie sexuelle sont possibles et indispensables, elles passent par 4 étapes :

2.15.5.1 Informer

Une plainte constante des malades et de leur partenaire est le défaut d'information concernant la morbidité sur la santé sexuelle, les modifications corporelles et les impacts potentiels sur leur vie sexuelle (Sanda et al., 2008) (Bober & Varela, 2012) (Higano, 2012) (Walker et al., 2013) (Katz & Dizon, 2016). Elle fait régulièrement partie des besoins de supports considérés comme non satisfaite par les enquêtes auprès des patients (Etude Vican 2). Ce déficit d'information n'est pas propre à l'hormono-suppression du cancer de prostate puisque tous les cancers apparaissent concernés (INCa, 2014) (A. D. Bouhnik et al., 2015) (A.D. Bouhnik & Mancini, 2014).

2.15.5.2 S'informer

De façon similaire, toutes les enquêtes montrent qu'à l'exception d'une minorité, la demande est masquée (Knight & Latini, 2009) (Higano, 2012) (Bober & Varela, 2012) (Katz & Dizon, 2016). Les malades et leurs partenaires attendent que le médecin en parle en premier tandis que celui-ci attend que le malade en parle d'abord (Walker & Robinson, 2010). En s'informant sur leurs éventuelles demandes, craintes sur la sexualité, le médecin peut connaitre leurs besoins réels ou supposés ainsi que l'importance accordée à la sexualité pour la qualité de vie et le bien-être de la personne malade et du couple (Nelson et al., 2011). Elle s'intègre sans réserve dans l'approche plus personnalisée de la prise en charge. Elle est un des éléments pris en compte dans la décision thérapeutique (Bondil et al., 2012).

2.15.5.3 Rassurer

Le simple fait d'informer et de s'informer sur des points touchant à la vie intime et sexuelle, de leur montrer qu'ils peuvent en parler et qu'il existe des traitements suffit à rassurer une large

majorité d'hommes et de couples, même si leur vie sexuelle est faible ou absente (Bondil et al., 2012) (A.D. Bouhnik & Mancini, 2014). La demande sexuelle est loin d'être systématique car plus de la moitié des hommes ayant un cancer de prostate n'ont plus ou peu de vie sexuelle pour des motifs très divers (Corona et al., 2012) (A.D. Bouhnik & Mancini, 2014) (Chambers et al., 2017).

2.15.5.4 Prise en charge spécifique si indiquée, des différents troubles identifiés

Elle n'est indiquée qu'en cas de souffrance ou de demande du patient, c'est-à-dire en cas d'impact négatif sur la vie sexuelle (patient / partenaire). La prise en charge des difficultés sexuelles liées à l'hormono-suppression ne se différencie peu ou pas par rapport aux autres étiologies (Bober & Varela, 2012) (Chung & Brock, 2013) (White et al., 2015) (Chambers et al., 2017). Le traitement de l'insuffisance érectile suit les recommandations nationales et internationales avec les traitements oraux en première ligne (inhibiteurs de la PDE5), les traitements locaux pharmacologiques (prostaglandine E1 en intra-urétral ou intra-caverneux) ou mécaniques (vacuum) en 2nde ligne puis, les prothèses péniennes en 3ème ligne. Globalement, l'hypogonadisme peut modifier la réponse pharmacologique et nécessiter des doses plus fortes ou une association de traitements (notamment en cas de comorbidités cardio-métaboliques associées). La baisse de la libido pose des problèmes différents. Son mécanisme est habituellement multifactoriel et non uniquement lié au seul hypogonadisme. Le traitement substitutif hormonal étant contre-indiqué, l'indication d'un éventuel traitement intermittent peut être discutée en fonction des critères carcinologiques et des souhaits du patient et du couple (Abrahamsson, 2017). La demande sur les troubles de l'éjaculation est rarement rapportée.

2.15.6 Prévention des complications gériatriques

Les recommandations de la SIOG (International Society of Geriatric Oncology) (Droz et al., 2017) préconisent chez les patients avec un cancer de la prostate âgés de plus de 70 ans :

- une prise en charge en fonction de l'état de santé du patient et non pas en fonction de son âge ;
- un dépistage obligatoire des troubles cognitifs (instrument mini-COG™) afin de déterminer les compétences du patient dans les prises de décision relative à sa prise en charge ;
- une évaluation initiale fondée sur l'outil G8 (instrument de dépistage validé) (cf. TABLEAU 18**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).
    - en cas de score du G8 anomal (≤14/17), elle devrait être complété par une évaluation gériatrique simplifiée incluant les comorbidités (échelle CISR-G[51]), la dépendance (ADL[52]) et l'état nutritionnel (estimation de la perte de poids ; sévère si >10% durant les 3 derniers mois),
    - lorsque les patients sont fragiles (score G8 ≤14/17) ou invalides ou lorsqu'ils ont des comorbidités sévères, une évaluation gériatrique spécialisée est nécessaire ; elle pourrait nécessiter des interventions gériatriques supplémentaires (CGA[53]).

[51] Cumulative Illness Score Rating Geriatrics scale
[52] Activities of Daily Living
[53] Comprehensive Geriatric Assessment

Dans le cadre des programmes d'éducation thérapeutique (ETP, cf. projet complémentaire en cours), les retours des questionnaires PRO (Patient Reported Outcomes) sont des outils adaptés au suivi des patients sous hormono-suppression.

TABLEAU 18 : EVALUATION GERIATRIQUE ET PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Score G8 et évaluation gériatrique	Caractéristiques du patient	Prise en charge préconisée
>14/17	Tolérance habituelle à toute forme de traitement standard	Traitement standard, décision fondée sur le risque des EI potentiels et sur les souhaits du patient
≤14/17, fragilité, réversible	CIRS-G : comorbidités de grade 1-2 ADL : 1 ou 2 déficiences Malnutrition : perte de poids de 5-10%	Traitement standard adapté en fonction des données de l'évaluation gériatrique Réhabilitation gériatrique
≤14/17, avec comorbidités sévères ou invalidité (irréversible)	CIRS-G : plusieurs comorbidités de grade 3 ou toute comorbidité de grade 3-4 ADL : ≥2 déficiences Perte de poids >10%	Prise en charge symptomatique ou autres interventions gériatriques spécifiques dictées par l'évaluation « CGA »
≤14/17, phase terminale	-	Traitement palliatif

2.15.7 Bénéfice de l'activité physique chez les patients sous hormono-suppression

L'exercice physique a un impact positif sur le bien-être et la qualité de vie des patients sous hormono-suppression mais aussi sur le cardio-métabolisme et la densité osseuse (niveau de preuve 1).

Cette conclusion repose sur :

- 3 RBP : (Parker et al., 2015) (NICE, 2016) (Rozet et al., 2016)
- 1 fiche « repères » nationale : (Institut national du cancer, 2017a)
- 1 méta-analyse : (Bourke et al., 2016) –cancer de prostate
- 2 revues systématiques : (Spence et al., 2010) (Bouillet et al., 2015) – tous cancers
- 2 essais randomisés : (Galvao et al., 2010) (Nilsen et al. 2015) – ADT cancer prostate
- 1 étude prospective non comparative : (Beydoun et al., 2014) – ADT cancer prostate
- 2 analyses post-hoc d'essais randomisés : (Buffart, Galvao, et al., 2014) – tous cancers (Galvao et al., 2014) – ADT cancer prostate
- 2 enquêtes : (Harrington et al., 2013) (Keogh et al., 2014) - ADT cancer prostate

<u>Tous cancers</u>

Une revue systématique de la littérature portant sur 10 études a évalué des programmes d'exercices d'entraînement aérobie ou de résistance chez des patients durant la période de « réhabilitation » du cancer, qui suit la fin de la prise en charge thérapeutique (Spence et al., 2010). Le cancer du sein était représenté de façon prédominante. Ont été rapportées des améliorations du fonctionnement physique, de la force, du niveau d'activité physique, de la qualité de vie, fatigue, de la fonction immunitaire et des concentrations d'hémoglobine. Bien que les limites méthodologiques des études dans ce nouveau domaine soient reconnues, ces

résultats suggèrent que l'exercice physique semble faisable et peut fournir des avantages physiologiques et psychologiques pour les patients cancéreux en période de réadaptation.

Une revue systématique de la commission scientifique de la fédération nationale Sport et Cancer (CAMI) rapporte que l'activité physique a un impact positif sur la fatigue et sur la qualité de vie et induit un effet anti-inflammatoire systémique chez les patients atteints de cancer, et ce avant, pendant ou après leur traitement (Bouillet et al., 2015). Les auteurs soulignent l'importance de la prise en compte de contre-indications à l'activité physique chez certains patients. Ils identifient plusieurs types de barrières à l'exercice physique parmi lesquelles la crainte du mouvement et de ses conséquences en termes de fatigue et de douleur ostéo-articulaire ou musculaire induite. Toutefois, parmi les patients qui intègrent un programme d'exercice physique, plus de 80% y restent.

Une analyse post-hoc d'un essai randomisé vise à identifier les médiateurs de la santé physique et générale chez les hommes dans le cadre d'un programme de résistance et d'exercice aérobie (Buffart, Galvao, et al., 2014). Il en ressort que les exercices physiques de résistance et en aérobie amélioraient considérablement les facteurs physiques et la qualité de vie générale et diminuaient la fatigue. La force musculaire et la vitesse de marche amélioraient significativement la santé physique. Un programme personnalisé d'exercice physique permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant significativement l'impact de la suppression androgénique sur les fonctions ostéo-musculaires.

<u>Cancer de la prostate</u>
Une méta-analyse de 16 essais randomisés incluant plus de 1000 patients confirme l'hypothèse selon laquelle l'exercice physique améliore la qualité de vie spécifique au cancer, la fatigue spécifique au cancer, l'aptitude physique et la force physique (Bourke et al., 2016)

<u>Cancer de la prostate sous hormono-suppression</u>
Une première étude a séparé de façon non randomisée (selon le choix du médecin et du patient) les patients sous HT pour un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique, en trois bras : séances d'exercice physique avec coach deux fois par semaine, vidéo à domicile, ou programme de support pour les patients fragiles (Beydoun et al., 2014). Au total, 859 patients ont été inclus et suivis pendant 2 ans. Après mise en place de ce soutien physique, les mesures anthropométriques de tour de taille et de hanche étaient significativement diminuées, de 1,2 à 1,4 cm ($p<0,001$ et $p=0,015$, respectivement). La perte de poids était en moyenne de 1,4 kilogrammes (p non significatif). Les résultats chronométriques d'un test de marche sur 400 mètres étaient également améliorés ($p<0,001$) après le programme, ainsi que les critères de mesure de force. Environ 98% des patients se disaient satisfaits du programme. Notons que cette étude n'est pas comparative.

Un essai randomisé comparant l'activité physique (aérobie) vs standard (29 vs 28 patients) suggère un effet d'un programme d'exercice physique (résistance et aérobie) dans la lutte contre les effets secondaires liés à la suppression androgénique (Galvao et al., 2010). En effet, les patients subissant un exercice ont montré une augmentation de masse maigre par rapport aux soins habituels et une force musculaire similaire. Une exposition même relativement brève à l'exercice (12 semaines) a considérablement amélioré la masse musculaire et la force physique notamment. L'exercice a également amélioré plusieurs aspects de la qualité de vie incluant la qualité de vie globale, une fatigue réduite et la diminution des concentrations en

CRP. Aucun événement indésirable pendant le test ou le programme n'a été détecté. Ce programme d'exercice était bien toléré et pourrait être recommandé pour les patients en suppression androgénique en tant que contre-mesure efficace aux effets indésirables.

Chez les survivants d'un cancer de la prostate, l'activité physique surveillée semble plus efficace que l'activité physique s'appuyant sur des supports papier type « ETP ». Ceci a été rapporté dans une analyse post-hoc d'un essai randomisé incluant 100 survivants d'un cancer de la prostate qui ont été traités par radiothérapie et par hormono-suppression (Galvao et al., 2014). Les participants à l'exercice surveillé présentaient une amélioration de la performance cardiovasculaire à 6 mois (-19 s ; p=0,029) et à 12 mois (-13 s ; p=0,028) ainsi qu'une meilleure fonction physique de la partie corporelle inférieure à 12 mois (p<0,01). Il en est de même de la fonction physique « PRO » à 6 mois (p=0,006) et à 12 mois (p=0,002), du muscle squelettique appendiculaire à 6 mois (p=0,019) ainsi que des mesures objectives de la force musculaire à 6 et à 12 mois (p<0,050) (Galvao et al., 2014). *A noter le faible effectif et l'inclusion de patients avec une bonne performance physique qui pourrait entraîner un biais à l'interprétation des résultats (Galvao et al., 2014).*

L'exercice physique intense semble avoir un effet significatif au niveau de la masse maigre des membres supérieurs et inférieurs (0,49 kg ; p < 0,01 et 0,15 kg ; p < 0,05 ; respectivement) et de la fonction physique (Nilsen et al. 2015). En revanche, aucun effet significatif sur la masse corporelle grasse, sur la densité minérale osseuse ou sur la qualité de vie n'a été rapporté dans une étude randomisée chez 58 patients avec un cancer de la prostate sous hormono-suppression (28 patients qui suivent un exercice physique intensif durant 16 semaines vs 30 patients qui suivent leur activité habituelle) (Nilsen et al. 2015). Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans des études à plus larges effectifs.

Une autre étude confirme qu'un programme d'activité physique permet de diminuer la fatigue et le stress lié à la maladie et au traitement et d'améliorer la qualité de vie (Buffart, Ros, et al., 2014). Ces programmes nécessitent d'être développés, non seulement compte tenu de leur intérêt mais aussi en raison de leur acceptabilité par les patients, tel que rapporté dans une enquête structurée (Harrington et al., 2013). Environ 64% et 79% des patients interrogés accepteraient de participer à des exercices physiques aérobiques et de renforcement musculaire, respectivement ; 79% et 81% en seraient volontaires. Des préférences exprimées semblent privilégier le renforcement musculaire à domicile seul ou avec des proches ainsi que des programmes flexibles, spontanés et adaptés au rythme de chacun (Harrington et al., 2013).

L'Institut National du Cancer (INCa) a édité en mars 2017, des repères pratiques sur les « bénéfices de l'activité physique pendant et après le cancer », fondées sur un état des lieux et des connaissances. Ce rapport donne des clés pratiques aux professionnels de santé pour l'instauration ou le maintien d'une activité physique pendant et après un cancer (Institut national du cancer, 2017a). Ce rapport conclut à un bénéfice de l'activité physique sur :

- la prévention ou la correction d'un déconditionnement physique ;
- un maintien et/ou une normalisation de la composition corporelle ;
- une réduction de la fatigue liée aux cancers et une amélioration globale de la qualité de vie ;
- une amélioration de la tolérance des traitements et de leurs effets à moyen et long terme ;
- un allongement de l'espérance de vie et une réduction du risque de récidive.

Plus l'activité physique est initiée (ou préservée) tôt dans le parcours de soins, plus ses effets seront bénéfiques sur le patient. Ces bénéfices sont observés pour une pratique mixte (cardio-vasculaire/renforcement musculaire), comportant des exercices d'intensité modérée à élevée, 30 minutes par jour au moins 5 fois par semaine. Une pratique de faible niveau constitue toujours un acquis par rapport à l'état sédentaire. L'INCa rappelle que les professionnels de santé ont un rôle important à jouer concernant l'engagement des patients dans la pratique d'une activité physique régulière et adaptée à leur condition clinique et dans la réduction des temps de sédentarité. Sur la base de ces connaissances, l'Institut préconise notamment l'intégration de l'activité physique dans le panier de soins oncologiques de support.

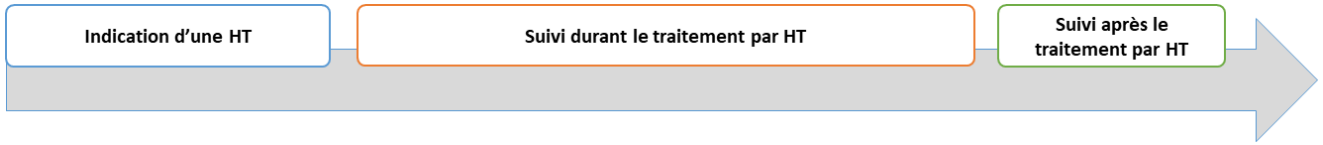
Sur les conséquences de l'hormonothérapie notamment dans le cancer de la prostate, les études confirment la faisabilité de l'activité physique et suggèrent un impact positif sur les éventuels effets indésirables des traitements hormonaux, à savoir un maintien ou une augmentation de la masse musculaire, une amélioration de la force et de l'endurance musculaires et la prévention de la perte osseuse (Institut national du cancer, 2017a).

Afin d'identifier les facteurs facilitateurs et les barrières à la réalisation d'une activité physique ainsi que l'impact de l'hormono-suppression sur ces facteurs, une expérimentation a été conduite chez deux groupes de patients (6 avec HT et 8 sans HT) (Keogh et al., 2014). Pour les 2 groupes, l'implication du clinicien et celle du partenaire étaient parmi les facteurs facilitateurs d'une activité physique, alors que les comorbidités préexistantes et l'âge représentaient une barrière à cette activité. Le groupe sous HT rapporte que l'implication personnelle permettait cette activité physique et réduirait la fatigue et que le manque de conseil du clinicien représentait une barrière supplémentaire.

Le parcours de soins, relatif à la prise en charge des effets indésirables induits par l'hormono-suppression chez les patients avec un cancer de la prostate, est synthétisé dans le Tableau 19. Il s'appuie sur les données de la littérature, sur les recommandations internationales existantes et sur l'avis des membres du groupe de travail.

2.15.8 Evaluation, prévention et prise en charge de l'hormono-suppression : synthèse du parcours de soins dans les différents secteurs

TABLEAU 19 : Synthèse du parcours de soins pour la prise en charge des effets secondaires liés à l'hormono-suppression chez les patients présentant un cancer de la prostate



Secteurs	Evaluation pré-thérapeutique	Mesures préventives pour toute la population	Suivi	Prise en charge	Place des acteurs
Cardio-métabolisme	Pression artérielle, cholestérol, diabète, tabagisme algorithme ABCDE **T**ransaminases, EAL (exploration des anomalies lipidiques) glycémie, poids, tour de taille, IMC	Mesure hygiéno-diététique (sport, poids, tabagisme) Médicaments réduisant le cholestérol Contrôle diabète et tension artérielle Exercice physique, diminution IMC	Evaluation régulière en fonction des données cliniques	Consultation spécialisée cardiologique (cf. Figure 15 : Conduite à tenir avant une suppression androgénique (Bhatia et al., 2016))	Urologue, oncologue, cardiologue, médecin généraliste
Ostéo-articulaire	<u>Evaluation du risque fracturaire</u> - Facteurs de risques de fragilité osseuse (cf. **TABLEAU 20, TABLEAU 21)** - Mesure de la taille et du poids - Densitométrie osseuse lombaire et fémorale <u>Evaluation du risque de chute</u> - Chute récente (<6 mois) - Chutes répétées - Score G8 - Test physique	- Correction de la carence en vitamine D - Apports calciques à la cible 800 à 1200mg/j (questionnaire de Fardellone sur le site www.GRIO) - Activité physique régulière (30 mn de marche rapide par jour, travail de l'équilibre) - Eviter alcool, tabac	Entre 12 et 24 mois pour dépister les pertes osseuses rapides : - Toise : recherche perte de taille ≥2 cm - Poids - Existence de chute - Densitométrie osseuse lombaire et fémorale (même appareil)	Si ostéoporose avérée, alors traitement par bisphosphonates pendant 3 à 5 ans : - Soit ZOL 5mgIV/an - Soit formes orales : ALN 70mg/sem, RIS 35mg/sem Densitométrie en fin de séquence thérapeutique Le DMAB n'est pas remboursé dans cette indication et est réservé en seconde ligne en cas	<u>Dépistage et prévention</u> : urologue, médecins généralistes ou filières uro-rhumatologue <u>Rhumatologue pour le traitement si :</u> - T-score ≤-2,5 DS - ATCD de fractures sévères <u>Rhumatologue pour approfondir l'évaluation (FRAX) si</u> : T-score entre -1,5 et -2,5 DS et existence

	Biologie initiale Ca, créatininémie, Vitamine D, TSH, NFP, VS, CRP Evaluation des apports vitamino-calciques ± supplémentation			d'échec ou d'intolérance des BP.	de 2 facteurs de risques osseux
Fonctions supérieures, thymie et fatigue Fonctions cognitives (mémoire, démence, …) Troubles d'humeur, anxiété, dépression (suicide) Fatigue	Entretiens semi-dirigés, interrogation pt si possible, sinon partenaire Score HAD Score GDS Thermomètre de détresse Consultation spécialisée psychologue et/ou psychiatre EVA Activité physique maintenue ? Recherche des causes : effets secondaires de ces traitements (anémie seuil <10, …), activité diminuée, malnutrition, dépression et comorbidités ?	Maintien vie sociale Activité physique, cognitive et sociale Place de l'entourage, des relations sociales, des activités associatives, jeux, lecture, exercices de mémoire, etc.	Evaluation de l'évolution thymique	Si symptôme thymique avéré à l'évaluation pré-thérapeutique ou au cours du suivi ou si demande du patient : orientation sur consultation spécialisée (psy) Selon situation, prise en charge médicamenteuse, anxyolitique, antidépresseur	**Pour thymie :** Dépistage : tout professionnel Psychologue et/ou psychiatre pour approfondir évaluation et proposer prise en charge adaptée Equipe soignante Oncogériatre Psychologue et psychiatre
Gynécomastie, bouffées de chaleur	Interrogatoire, dépistage	Information	Evaluation régulière	Traitement (Androcur pour les bouffées de chaleur, tamoxiène pour la gynécomastie, …)	Urologue, endocrinologue, médecin généraliste
Fonction sexuelle	Santé sexuelle Vie intime et sexuelle Partenaire Comorbidités à risque Avant 65 ans : situation/projet parental	Information/dépistage proactifs, (pour patient et partenaire) Information et formation des professionnels, - Identification des parcours de soins	Score dédié (IIEF-5, …) Thermomètre de détresse Evaluation régulière	Prise en charge en fonction des recommandations existantes sur dysfonctions sexuelles identifiées Ttt insuffisance érectile : inhibiteur de la PDE-5 par voie orale (1ère ligne) ; en 2nde ligne des ttt locaux (prostaglandines intra-urétrales ou intra	Orientation vers des consultations dédiées en fonction de la complexité du trouble (urologue, sexologue, psychologue, …)

		spécifiques (simples ou complexes)		caverneuses, vaccum) ; 3ème ligne (prothèses péniennes Ttt des troubles de la libido à adapter à l'étiologie. Ttt des troubles psycho-relationnels : PEC psychologique ou sexologique à adapter à la sévérité	
Douleur – qualité de vie	Interrogatoire et échelle visuelle EVA	Information Relations sociales, associations sportives, associations de patients Impliquer l'entourage	Evaluation régulière	Traitement médicamenteux selon les recommandations Orientation en fonction du degré du trouble, notamment vers un programme ETP	Tous les professionnels, aidants, associations de patients …, concernés par la prise en charge de ces patients
Evaluation gériatrique si pt ≥75 ans	**Score G8** Vulnérabilité-Fragilité Nb de médicaments >5 ?	- Si score ≤14/17 orientation gériatrique	Evaluation régulière	Réhabilitation si fragilité	Urologue, oncologue, oncogériatre, médecin généraliste

ALN (alendronate), RIS (risédronate), ZOL (acide zolédronique), DMAB (dénosumab)
Test physique : get-up and go test, test de l'appui unipodal, test de la poussée sternale.

TABLEAU 20 : CHECK-LIST DES FACTEURS DE RISQUES DE FRAGILITE OSSEUSE A RECHERCHER CHEZ UN PATIENT RECEVANT UNE HORMONO-SUPPRESSION

- Age >75 ans
- ATCD personnel de fracture de fragilité après 50 ans
- ATCD familial (1er degré) de fracture de l'extrémité supérieure du fémur
- IMC (kg/m²) < 19kg/m²
- Chute dans les 6 mois
- Corticothérapie en cours (durée > 3 mois)
- Trois comorbidités associées parmi démence, Parkinson, dépression, sclérose en plaques, diabète.

TABLEAU 21 : LISTE DES 7 FRACTURES DE FRAGILITE SEVERES

- Fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus
- Fracture vertébrale
- Fracture du bassin
- Fracture de l'extrémité supérieure du fémur
- Fracture de l'extrémité distale du fémur et proximale du tibia
- Fractures multiples de côtes (3 côtes adjacentes en une fois)

Fracture de fragilité = fracture survenant spontanément ou à la suite d'un faible traumatisme comme par exemple une chute de sa hauteur.
On parle de fracture de fragilité sévère pour les fractures qui sont associées à un excès de mortalité.

2.15.9 Impact des préférences du patient sur le parcours de soins

La prise en compte de la perception des patients des différentes options thérapeutiques permettrait d'optimiser le soin.

Une enquête a été adressée à des patients avec un cancer de la prostate sous hormono-suppression ou sous hormonothérapie depuis 3 ans ou plus, afin d'évaluer leur ressenti vis-à-vis d'un traitement pouvant (Hauber et al., 2014) :

- améliorer la survie mais qui engendrerait des troubles ostéo-musculaires ;
- retarder les complications osseuses mais qui entraînerait des ostéonécroses des mâchoires.

Considérant le rapport bénéfice / risque (efficacité du traitement / risque d'ostéonécroses des mâchoires), la majorité des patients semble accepter le traitement pour un niveau d'efficacité minimal (retarder de 5 mois le délai de survenue de métastases osseuses) et un risque maximal de 9% d'ostéonécroses des mâchoires. Les symptômes du cancer de la prostate et le traitement antérieur reçu semblent impacter les préférences des patients. Environ 80% des patients semblent « sacrifier » 3 mois de survie afin de prévenir la survenue de complications osseuses.

L'acceptabilité de l'hormono-suppression par le patient semble dépendre du langage adopté par le clinicien, d'après une enquête incluant 690 participants dont 62,7% de femmes (partenaires de patients avec un cancer de la prostate) (Rot et al., 2012). Les femmes et les hommes percevaient différemment l'impact sur la masculinité selon le vocabulaire employé (castration chimique vs hormonothérapie vs suppression androgénique ou de la testostérone).

D'après une enquête fondée sur un questionnaire spécifiquement construit pour répondre à la question, la réduction de la fréquence du traitement par suppression androgénique contribue

non seulement à diminuer la pression sur les systèmes de soins mais aussi à réduire les troubles liés à ce traitement chez une proportion importante de patients. Le choix de cette fréquence doit être discuté entre le clinicien et son patient (Fode et al., 2014). Les raisons de préférence évoquées par les patients, la satisfaction du traitement et les effets indésirables étaient aussi recherchés. Parmi 238 patients sollicités, 176 ont répondu (74%). Il en ressort que :

- 38,1% des participants semblent préférer le traitement fréquent (tous les mois ou tous les 3 mois) surtout les patients avec une progression de la maladie (OR=4,4 ; 95%IC [1,9-10,4]
- 32,4% semblent préférer des traitements moins fréquents (tous les 6 mois ou tous les 12 mois)
- 29,6% ne semblent pas avoir de préférence (p=0,37).

2.15.10 Liaison du spécialiste avec les professionnels de premier recours

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement le service de cancérologie référent ou de spécialité prenant en charge des cancers communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant et pharmacien d'officine) les contacts à joindre (et leurs coordonnées) durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde. Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin traitant.

2.15.11 Liaison avec les autres professionnels

Il est recommandé que les médecins spécialistes prenant en charge le patient pour d'autres pathologies que son cancer (notamment le cardiologue, le rhumatologue) soient informés que celui-ci reçoit une hormono-suppression. Compte tenu du profil de tolérance de ces médicaments, il est possible que le patient ait besoin :

- d'une consultation (ou avis) en cardiologie
- d'une consultation (ou avis) en rhumatologie
- d'une consultation (ou avis) en sexologie
- d'une évaluation onco-gériatrique
- d'une consultation en psychologie
- …
- de bénéficier d'un programme d'activité physique adaptée (APA).

Il est recommandé que ces besoins soient anticipés.

2.15.12 Rôle des infirmiers coordonnateurs du parcours – Socle minimum des missions

(cf. AAP INCA 2014)

- Articuler la prise en charge du malade entre l'hôpital et la ville pendant les traitements, en déclinaison du programme personnalisé de soins et en relais du dispositif d'annonce :

- entre deux référents médicaux, que sont le médecin cancérologue hospitalier et le médecin traitant, qu'il exerce en cabinet ou en maison de santé pluridisciplinaire ;
- entre les équipes soignantes hospitalières, y compris celles d'HAD, et les infirmiers libéraux ou autres professionnels de santé libéraux qui interviennent au domicile ainsi que les pharmaciens d'officine ;
- avec les structures existantes de coordination extra hospitalière, que sont les réseaux polyvalents de santé intervenant au niveau territorial ;
- avec les services de soins à domicile ;
- avec les intervenants médico sociaux ;
- avec les services sociaux ;
- et les associations de malades.

- Assurer l'interface entre les services de l'établissement de santé ou entre les établissements de santé pour garantir la cohérence des différentes phases de traitement, soit cliniques (radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie en particulier) soit des soins de support soit des soins de suite, sans se substituer aux équipes soignantes ;

- Suivre spécifiquement les personnes âgées, les personnes en situation de fragilité sociale ou de précarité, ou toute personne qui présenterait des difficultés personnelles lors du retour au domicile (lutte contre inégalités de santé) nécessitant une coordination renforcée ;

- Participer au dispositif de sortie de la maladie, en préparant avec les équipes hospitalières et extrahospitalières (social, médico-social et travail) et avec le médecin traitant les modalités de relais et de surveillance à domicile ;

- Assurer le lien en cas de démarche palliative avec les équipes spécialisées et le médecin traitant ;

- Suivre la qualité du parcours de soins à l'aide des indicateurs identifiés (type par ex. satisfaction des malades, avis des médecins généralistes, délais de prise de rdv…).

2.15.13 Informations à donner aux patients

D'une manière générale, les informations à donner aux patients vis-à-vis des effets indésirables sont d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

- informations générales
- ce qui peut gêner le patient
- informations des patients vis-à-vis d'éventuels troubles sexuels
- informations spécifiques du patient âgé (défini selon le score)
- ce que peut faire le patient : auto-surveillance et prévention
- ce que doit signaler sans délai le patient à son médecin

Ces éléments seront détaillés dans le 2nd volet de ce travail « Actions d'Education Thérapeutique du Patient sous hormono-suppression».

2.15.14 Indicateurs de suivi du parcours

1. **Indicateurs traceurs du parcours de soins**
   - PPS remis aux nouveaux patients
   - PPS transmis au médecin traitant
   - Lettres de sortie transmises au médecin traitant
   - Procédures écrites pour la surveillance à domicile (gestion effets secondaires, gestion urgences) transmises au médecin traitant et aux pharmaciens d'officine avant d'anticiper la prise en charge des effets indésirables
   - Volet social initial du PPS mis en place
   - Consultation sociale en cours de traitement
   - Consultation sociale en fin de traitement
   - Temps d'information dédié aux malades et à leurs proches
   - Temps de coordination du parcours de soins hospitalier
   - Temps de coordination avec les médecins traitants
   - Temps de coordination avec les intervenants de prise en charge au domicile
   - Temps de coordination avec des associations de malades
   - Temps de coordination avec des intervenants sociaux et médico-sociaux de proximité

2. **Indicateurs d'évaluation de l'impact de l'expérimentation du parcours de soins**
   - Patients nécessitant un accompagnement personnalisé tout au long du parcours de soins
   - Patients réadmis en urgence directement dans le service à la demande du médecin traitant
   - Patients pour lesquels le PPS a été réajusté à l'issue de la consultation sociale de mi-parcours
   - Situations de fragilité sociale détectées
   - Personnes âgées nécessitant un suivi spécifique
   - Malades ayant bénéficié de la mise en place d'un plan d'aide sociale
   - Malades ayant bénéficié de la mise en place d'un soutien psychologique dans l'après cancer
   - Malades ayant bénéficié d'une aide à la gestion des complications.

3. **Indicateurs d'impact pour les malades et les médecins traitants**
   - Résultats d'enquête de satisfaction auprès des patients sur la mise en place du parcours personnalisé « gestion des EI de l'hormono-suppression », en particulier le sentiment d'être mieux informé, mieux orienté ; sentiment d'une meilleure lisibilité du parcours de soin, d'une meilleure continuité dans le parcours de soin ;
   - Résultats d'enquête de satisfaction auprès des médecins traitants sur la coordination des soins, en particulier le sentiment d'être mieux informés sur le parcours de soin du patient, d'être mieux associés à ce parcours, de disposer de tous les éléments pour assurer la prise en charge globale de proximité.

3 Résultats de la relecture nationale

Parmi environ 60 relecteurs sollicités via les sociétés savantes partenaires, les RRC, les ARS et via les membres du groupe de pilotage, **31 personnes ont répondu**. Ce groupe de lecture a émis un avis formalisé sur le fond et la forme, notamment sur l'applicabilité, l'acceptabilité et la lisibilité des conclusions.

Les contributeurs ayant répondu ont été principalement des urologues, des oncologues médicaux, des rhumatologues, des gériatres, des médecins sexologues (« sexo-oncologues »), des pharmaciens, des psychologues (psycho-oncologues), des infirmières, des médecins de santé publique, des spécialistes en activité physique adaptée ainsi que des représentants de patients (cf. Figure 16).

Les principales remarques des contributeurs ont été discutées par le groupe de travail. L'argumentaire a été ajusté à la lumière des principaux commentaires, dans le cadre d'une réunion dédiée qui s'est tenue en mai 2018. Les différentes réponses apportées sont disponibles dans une version de travail.

En réponse à la grille de lecture, la majorité des relecteurs ont déclaré :

- approuver ces recommandations (médiane entre 7,5 et 9) pour toutes ; environ une donnée extrême <5 par chapitre (cf. Tableau 22) ;
- l'argumentaire répond aux critères de la grille AGREE-II (clarté, applicabilité, …) (cf. Tableau 23).

FIGURE 16: RELECTURE NATIONALE - REPARTITION DES SPECIALITES AYANT REPONDU

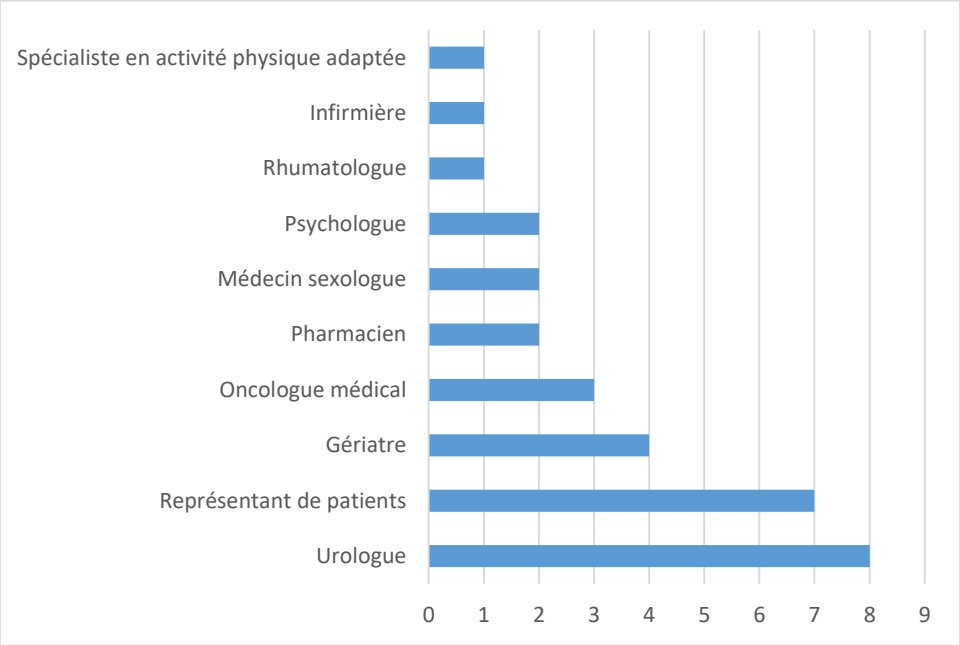


TABLEAU 22: EVALUATION PAR CHAPITRE : MEDIANE / DISTRIBUTION

	L'argumentaire vous paraît-il clair et sans ambiguïté ?	Etes-vous d'accord avec les conclusions issues des données de la littérature ?	Etes-vous d'accord avec les recommandations du groupe de travail ?
Chapitre 2.4 Impact de l'hormono-suppression sur le cardio-métabolisme	8	8	9
Chapitre 2.5 Impact de l'hormono-suppression sur les fonctions ostéo-musculaires	8	8	9
Chapitre 2.6 Impact de l'hormono-suppression sur la fatigue, les symptômes anxieux et dépressifs et les troubles cognitifs	8	8,5	8
Chapitre 2.7 Impact de l'hormono-suppression sur la gynécomastie et les bouffées de chaleur	8	9	9
Chapitre 2.8 Impact de l'hormono-suppression sur la fonction sexuelle	9	9	9
Chapitre 2.9 Impact de l'hormono-suppression sur la douleur	8	8	8
Chapitre 2.10 Effets indésirables de l'hormono-suppression en fonction de l'âge	8	9	9
Chapitre 2.11 Impact de l'hormono-suppression sur la qualité de vie (CPRC exclus)	9	8,5	7,5
Chapitre 2.12 Impact de l'hormonothérapie de seconde génération sur la toxicité et la qualité de vie - patients CPRC	8,5	9	9
Chapitre 2.13 Impact de l'adjonction d'une chimiothérapie à l'hormono-suppression sur la toxicité et sur la qualité de vie	8	8	8
Chapitre 2.14 Comparaison de la toxicité et de la qualité de vie en fonction des protocoles (intermittent vs continu)	8	8	8
Chapitre 2.15 Parcours de soins : gestion des complications de l'hormono-suppression	8	9	8,5

TABLEAU 23: EVALUATION GLOBALE DU DOCUMENT

Evaluation globale du document	Médiane
Objectif global de la RBP, questions cliniques abordées et groupes de patients cibles	
L'objectif global de ce travail est clair et sans ambiguïté	8
Les questions cliniques sont explicites	8
La population de patients cible est bien définie	9
Participation des groupes concernés	
Les points de vue des utilisateurs potentiels ont bien été considérés	9
Les disciplines concernées ont toutes été associées à ce travail	9
Clarté, présentation et rigueur de rédaction	
La présentation et rédaction de ce document est claire et sans ambiguïté	8
Le processus de recherche et de synthèse des preuves scientifiques est bien explicite	9
La méthode utilisée pour formuler les recommandations est bien décrite	8
Applicabilité	
Le document apportera des informations utiles aux professionnels : les différentes options pour la prise en charge de la situation clinique sont clairement présentées	8
Les messages clés sont facilement identifiables	8
Le document offre des conseils et/ou d'outils sur les façons de mettre la prise de position en pratique	8
Le document prend en compte l'impact des conclusions en termes d'organisation, de changement d'attitude et de coût lors de son application	8
Indépendance éditoriale	
La mise en œuvre du projet s'appuie sur un financement indépendant	9

4 Annexes

4.1 Annexe 1. Groupe de pilotage et groupe de travail

1- Groupe de pilotage

Coordination scientifique

Jean-Luc Descotes, urologue, AFU, CHU, Grenoble
Nadine Houédé, oncologue médicale, GETUG-ICFuro, CHU, Nîmes
Xavier Rébillard, urologue, AFU, Clinique BeauSoleil, Montpellier

Chargés de projet

Jean-Baptiste Beauval, urologue, Toulouse
Guillaume Ploussard, urologue, Toulouse

Chef de projet

Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste - chef de projet, AFU, Paris

2- Groupe de travail

- **Philippe Beuzeboc**, oncologue médical, GETUG, Institut Curie, Paris
- **Pierre Bondil**, urologue-oncologue-sexologue, AFSOS/AIUS, CH Chambéry
- **Cyrille Confavreux,** rhumatologue, SFR, Lyon
- **Florian Corréard**, pharmacien, SFPC, PUI Timone, Marseille
- **Tristan Cudennec,** oncogériatre, SoFOG/SFGG, Boulogne-Billancourt
- **Gwenaëlle Gravis**, oncologue médicale, GETUG, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Christophe Hennequin**, radiothérapeute, SFRO, Hôpital Saint Louis, Paris
- **Florence Joly,** oncologue médicale, GETUG, Caen
- **Cédric Lemogne**, psychiatre, SFPO, Paris
- **Franck Paganelli,** cardiologue, SFC, Marseille
- **Françoise Picard**, IDE, AFIIU, Paris
- **François Rozet,** urologue, responsable du comité de cancérologie « Prostate » - AFU, Institut Mutualiste Montsouris (IMM), Paris
- **Lucie-Marie Scailteux**, assistante Hospitalo-Universitaire, CHU Rennes
- **Guy Volk**, représentant des patients, ANAMACaP, Sarrebourg

3- Groupe de lecture

1. **Gilles Albrand,** Gériatre, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, SoFOG
2. **Céline Bihan,** Oncologue médicale, CHU, Amiens,
3. **Fabrice Bossaert,** Représentant de patients, Châtenay-Malabry, CERHOM
4. **Franck Bruyère,** Urologue, CHU, Tours, AFU
5. **Carol Burte,** Médecin sexologue, Cannes, AIUS
6. **Michel Charles,** Représentant de patients, Poisat, ANAMACaP
7. **Régine Chevrier,** Pharmacien, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand
8. **Dominique Chort,** Représentant de patients, Ste-Eulalie
9. **Luc Corbel**, Urologue, Hôpital Privé des Côtes d'Armor, AFU
10. **Jean-François Crohas,** Représentant de patients, Marat, ANAMACaP
11. **Gilles Cuvelier**, Urologue, CHIC de Cornouaille, AFU
12. **Françoise Debiais**, Rhumatologue, CHU Poitiers, Hôpital la Milétrie, Poitiers

13. **Anne Dory,** Pharmacien, CHU, Strasbourg, SFPC
14. **Georges Kouri,** Urologue, Polyclinique Francheville, Périgueux, AFU
15. **Cédric Lebâcle,** Urologue, CHU Bicêtre, Levallois Perret, AFUF
16. **Pierre Martin-Vauzour,** Médecin sexologue, CHU, Bordeaux, AIUS
17. **Eliane Marx,** Psycho-oncologue et onco-sexologue, CLCC Paul STRAUSS, Strasbourg, AIUS et SFPO
18. **Jean-Luc Moreau**, Urologue, Centre d'Urologie, NANCY, AFU, Collège Lorrain d'Urologie (CLU)
19. **Jean-François Moulin,** Oncologue médical, Institut Paoli Calmettes, Marseille
20. **Loïc Mourey**, Oncologue médical, Institut Claudius Regaud Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole, Toulouse, SoFOG
21. **Amel M'Sadek,** Infirmière, CEM, Rennes, AFIC
22. **Roland Muntz,** Représentant de patients, Saint Pierre d'Oléron, ANAMACaP
23. **Jonathan Olivier**, Urologue, CHRU Lille, AFUF
24. **Elena Paillaud,** Gériatre, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, SoFOG et SFGG
25. **Frédéric Pamkoudjian,** Gériatre, Hôpital Avicenne, Bobigny, SoFOG
26. **Cyrielle Rambaud-Collet,** Gériatre, CHU, Nice, SFGG
27. **Fanny Rochet,** Professeur d'activité physique adaptée, Siel Bleu, Paris
28. **Jean-Etienne Terrier**, Urologue, CHU Lyon Sud, AFU/ESSM/ISSM
29. **Charlotte Van Hespen,** Psychologue clinicienne, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, SFPO
30. **Benoit Vanfleteren,** Représentant de patients, Menneval, La Ligue Contre le Cancer
31. **Christian Wiltord,** Représentant de patients, Chatillon, CERHOM

4.2 Annexe 2. Recherche bibliographique

4.2.1 Recherche I

1/11/2016 -> 83 études retrouvées

((((prostate cancer AND (hormonotherapy OR hormone deprivation OR enzalutamide OR abiraterone)) AND (adverse effects OR quality of life))) NOT review[Publication Type])) NOT (((((("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields])) NOT (non-metastatic[All Fields] OR localised[All Fields] OR localized[All Fields]) AND (hormonotherapy[All Fields] OR (("hormones"[Pharmacological Action] OR "hormones"[MeSH Terms] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields]) AND deprivation[All Fields]) OR ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields]) OR ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields]))) AND (("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields]))) NOT review[Publication Type] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])))

((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND (hormonotherapy[All Fields] OR (("hormones"[Pharmacological Action] OR "hormones"[MeSH Terms] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields]) AND deprivation[All Fields]) OR ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields]) OR ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields]))) AND (("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields]))) NOT review[Publication Type]) NOT (((((("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields])) NOT (non-metastatic[All Fields] OR localised[All Fields] OR localized[All Fields]) AND (hormonotherapy[All Fields] OR (("hormones"[Pharmacological Action] OR "hormones"[MeSH Terms] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields]) AND deprivation[All Fields]) OR ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields]) OR ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields]))) AND (("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields]))) NOT review[Publication Type] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2011/11/04"[PDat] : "2016/11/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

4.2.2 Recherche II

1/11/2016 -> 188 études retrouvées

((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) NOT ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields])) AND (("health education"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "education"[All Fields]) OR "health education"[All Fields]) OR (("health services"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "services"[All Fields]) OR "health services"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "service"[All Fields]) OR "health service"[All Fields]) AND accessibility[All Fields])) AND ("2015/08/19"[PDAT] : "2016/11/01"[PDAT])) NOT review[Publication Type]) NOT comment[Publication Type] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))

4.2.3 Recherche III

1/11/2016 -> 48 études retrouvées

"delivery of health care"[MeSH Terms] AND (("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND (hormonotherapy[All Fields] OR (("hormones"[Pharmacological Action] OR "hormones"[MeSH Terms] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields]) AND deprivation[All Fields]) OR ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields]) OR ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields])))

4.3 Annexe 3. Recommandations de bonnes pratiques nationales et internationales

CCAFU - (Rozet et al., 2016) -> méthodologie correcte

Parmi les complications de l'HT, les **bouffées de chaleur** représentent la première cause de plainte, affectant 50 à 80 % des patients et durant plusieurs années pour la moitié d'entre eux. Le traitement le plus efficace est l'acétate de cyproterone (Androcur) à raison de 100 mg par jour [198]. Les patients perçoivent habituellement la **modification de leur sexualité** exclusivement au travers de la perte de leurs érections. L'utilisation d'un questionnaire (Urolife par exemple) peut être d'un appoint utile pour évaluer la situation. Le traitement de l'altération des érections ne présente aucune spécificité [199]. La castration s'accompagne d'une sensation **de fatigue** et de perte d'élan vital qui sont au mieux combattues par l'exercice physique : la marche ou des exercices spécifiques, dans une structure de soins de support, encadrés par un moniteur diplômé ; cette prise en charge a prouvé son bénéfice [200]. L'asthénie physique s'accompagne aussi d'une psychasthénie qui doit être combattue par des exercices intellectuels et par le maintien d'une vie sociale. Le risque de **détérioration cognitive** semble lui aussi majoré sous HT [201]. Il n'y a aucune modalité de prévention aujourd'hui validée. Il est hautement probable que la castration soit associée à un risque significatif de **syndrome dépressif** [202]. Il est indispensable de dépister régulièrement un trouble de l'humeur par des questions simples, voire un questionnaire comme la mini-GDS. La castration est responsable d'une **résistance précoce à l'insuline** et d'un **risque tardif de diabète** [203]. Elle est aussi responsable d'une **hyper-cholestérolémie,** mais avec augmentation conjointe du Low-density Lipoprotein (LDL) et du High-density Lipoprotein (HDL)-cholestérol [204]. L'ensemble de ces modifications s'accompagne d'une perte de la masse maigre et d'une augmentation de la masse grasse et constitue un **syndrome dit « pseudo-métabolique** ». Certains arguments plaident pour sa réelle nocivité et pour un surrisque de **complications cardio-vasculaires,** maximal dans les six premiers mois du traitement et chez les patients ayant plus d'un antécédent cardio-vasculaire [205]. Des recommandations de l'American Heart Association pour la prévention cardiovasculaire des patients devant recevoir une HT ont été récemment publiées [206]. **Il y est recommandé** de dépister les facteurs de risques cardio-vasculaires à l'initiation de l'HT, de prescrire un bilan lipidique et un dépistage de résistance à l'insuline (glycémie à jeun), puis d'optimiser précocement la prise en charge cardiologique en cas de besoin. Dans tous les cas, il est indispensable de rappeler les mesures de bonne santé cardio-vasculaire et d'assister le patient dans le respect de celles-ci. La modification potentiellement la plus importante pour l'état de santé des hommes traités par HT est la déperdition du capital osseux, qui est précoce (maximale dans les 6 à 12 premiers mois) et profonde (plus intense que chez la femme ménopausée). La modification potentiellement la plus importante pour l'état de santé des hommes traités par HT est la **déperdition du capital osseux**, qui est précoce (maximale dans les 6 à 12 premiers mois) et profonde (plus intense que chez la femme ménopausée). L'enjeu de l'**ostéopénie** réside dans le risque de fracture. Or, l'âge avancé (correspondant à l'âge médian des patients traités par HT) est un facteur de risque de fracture, qui, en particulier pour l'extrémité supérieure du fémur, représente un événement très significatif (mortalité propre chez un homme sur trois dans la première année en France). Ces éléments plaident pour le dépistage des facteurs de risque d'ostéopénie, rappelés par le score Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), et des facteurs de risque de chute. Il est indispensable de compléter

cette évaluation initiale par un dosage de la vitamine D et la réalisation d'une ostéodensitométrie. L'identification d'un facteur de risque de perte osseuse doit conduire à une consultation de rhumatologie pour discuter l'instauration d'un traitement anti-résorptif osseux, comme cela est rappelé dans les recommandations conjointes de l'AFU et de la Société française de rhumatologie (SFR). La mise en place de mesures préventives par exercices physiques, recharge puis supplémentation en vitamine D, normalisation des apports calciques, éviction des facteurs aggravant doit être systématique. L'identification d'un facteur de risque de chute doit déclencher les mesures préventives recommandées par la HAS ou l'orientation vers une consultation de gériatrie.

AUA - (Levine et al., 2010) -> méthodologie discutable

- Il est recommandé un suivi régulier par le médecin traitant avec mesure de la pression artérielle, du profil lipidique et de la glycémie, et ce dès le 3ème mois après initiation de l'HT. La périodicité de ce suivi n'est pas définie mais peut être au moins annuelle ;
- Une évaluation pré-thérapeutique par des endocrinologies, cardiologues ou médecins internes ne semble pa nécessaire ;
- Le rapport bénéfice de l'HT / risque cardiovasculaire devrait être estimé par le spécialiste prenant en charge le cancer de la prostate ;
- Les patients avec comorbidités cardiovasculaires sont pris en charge selon les recommandations habituelles.

Notons qu'il s'agit d'une recommandation par consensus d'experts et que ni la recherche systématique de la littérature ni la méthode de cotation ne sont rapportées.

ESMO - (Parker et al., 2015) –> méthodologie correcte

- Men starting ADT should be informed that regular exercise reduces fatigue and improves quality of life [I, A].
- ADT may cause hot flushes, lethargy, mood changes, osteoporosis, insulin resistance and muscleweakness. Men on long-term ADT should be monitored for side-effects including osteoporosis (using bone densitometry) and metabolic syndrome [IV, B].

(NICE, 2016) - cancer localisé ou localement avancé –> méthodologie correcte

Hot flushes

- Offer medroxyprogesterone (20 mg per day), initially for 10 weeks, to manage troublesome hot flushes caused by long-term androgen suppression and evaluate the effect at the end of the treatment period.
- Consider cyproterone acetate (50 mg twice a day for 4 weeks) to treat troublesome hot flushes if medroxyprogesterone is not effective or not tolerated.
- Tell men that there is no good-quality evidence for the use of complementary therapies to treat troublesome hot flushes.

Sexual dysfunction

- Before starting ADT, tell men and, if they wish, their partner, that long-term androgen deprivation will cause a reduction in libido and possible loss of sexual function.

- Advise men and, if they wish, their partner, about the potential loss of ejaculation and fertility associated with long-term androgen deprivation and offer sperm storage. For more information see *cryopreservation to preserve fertility in people diagnosed with cancer* in the NICE pathway on fertility .
- Ensure that men starting ADT have access to specialist erectile dysfunction services.
- Consider referring men who are having long-term ADT, and their partners, for psychosexual counselling.
- Offer PDE5 inhibitors to men having long-term ADT who experience loss of erectile function.
- If PDE5 inhibitors fail to restore erectile function or are contraindicated, offer a choice of intraurethral inserts, penile injections, penile prostheses, vacuum devices.

Osteoporosis

- Do not routinely offer bisphosphonates to prevent osteoporosis in men with prostate cancer having ADT.
- Consider assessing fracture risk in men with prostate cancer who are having ADT, in line with fragility fracture risk assessment in the NICE pathway on osteoporosis.
- Offer bisphosphonates to men who are having ADT and have osteoporosis.
- Consider denosumab for men who are having ADT and have osteoporosis if bisphosphonates are contraindicated or not tolerated.

Gynaecomastia

- For men starting long-term bicalutamide monotherapy (longer than 6 months), offer prophylactic radiotherapy to both breast buds within the first month of treatment. Choose a single fraction of 8 Gy using orthovoltage or electron beam radiotherapy.
- If radiotherapy is unsuccessful in preventing gynaecomastia, weekly tamoxifen should be considered.

Fatigue

- Tell men who are starting ADT that fatigue is a recognised side effect of this therapy and not necessarily a result of prostate cancer.
- Offer men who are starting or having ADT supervised resistance and aerobic exercise at least twice a week for 12 weeks to reduce fatigue and improve quality of life.

Exercice

Offer men who are starting or having androgen deprivation therapy supervised resistance and aerobic exercise at least twice a week for 12 weeks to reduce fatigue and improve quality of life (version janvier 2014).

UK 2015 – (White et al., 2015) -> méthodologie correcte

Pretreatment recommendations Pretreatment discussion with the man and his partner of the impact of RT/BT/ ADT on sexual function, delayed ED development timelines and rationale for ED rehabilitation programme Ensure men and couples are sufficiently prepared for disruption to their sexual lives and expectations of EF recovery are realistically managed The man and partner's current sexual function should be assessed as part of any ED management programme pre-and posttreatment. Partners may require medical/ psychosexual therapy if they have concurrent sexual difficulties that may jeopardise rehabilitation efforts Pretreatment assessment of a couple's readiness to engage in a ED rehabilitation programme is advisable Pretreatment assessment of any comorbidities or concurrent medication that would affect

sexual function Assess patients' contributory lifestyle factors (diet, BMI, alcohol/smoking and physical activity) Check baseline testosterone level to exclude an existing testosterone deficiency.
Posttreatment recommendations Discuss the implementation of an ED rehabilitation programme with men and partners
ED management initiation time Consider early initiation of PDE5-I (soon after start of RT/ADT) or within 3–6 months of treatment at least.

ED management algorithm (cf. FIGURE 17) Determine cause of ED – low sexual desire inability to get an erection? Are nocturnal/early morning erections occurring? Consider conservative approaches: pelvic floor exercise and lifestyle changes Consider first-line treatment with low-dose PDE5-I daily (with higher doses given, on demand 9 1 per week minimum if required) Combination therapy may be needed for some patients (generally PDE5-I + VED) Psychosexual therapy, especially for patients on ADT with persistent low desire + individual/couple distress Use the most effective PDE5-I at optimal dose level on at least eight occasions before switching drug/management strategy NB. sildenafil is now available in generic form Add VED to PDE5-I monotherapy as a second line option Add intraurethral alprostadil/ICI followed by implants if initial treatment strategies fail Referral to appropriate psychological/psychosexual therapy services Counselling to assist couples in adjusting to permanent changes in sexual function Timetable sexual intercourse once a week to assist management of low desire.

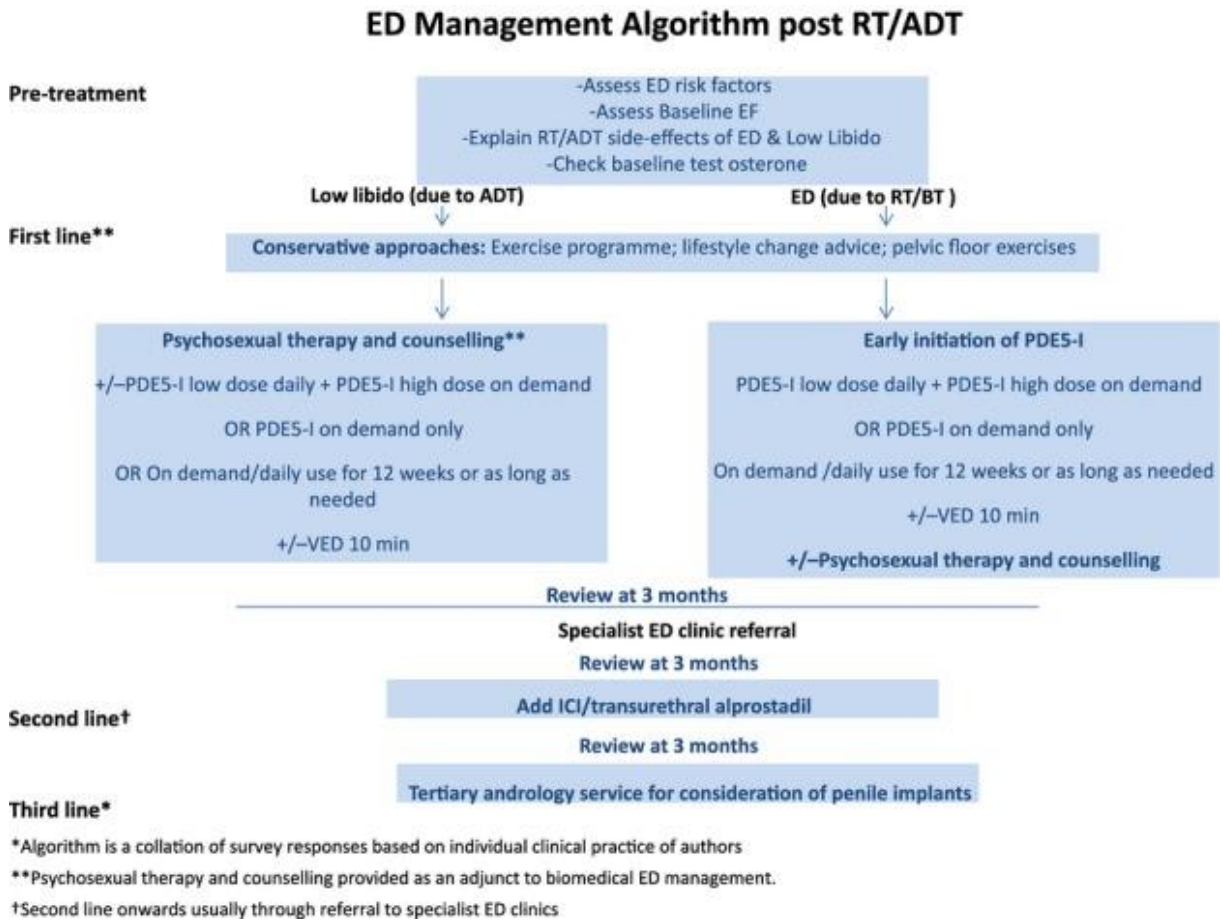
Re-assessment Once ED management is initiated, re-assess at regular intervals posttreatment preferably every 3 months.

ED management duration Recommend trying one strategy on at least eight occasions (or approximately 3 months) before switching to another strategy unless the patient experiences adverse events warranting an early switch Individualise duration of management for each man/couple as strict time limits are inappropriate in clinical practice Management duration can range from 3 months until the man no longer needs EF support

Predictive factors The recovery of EF is a multi-factorial process that depends on many variables identified within the literature review and through our clinician survey. These include: • Patient and partner age • Pretreatment EF and sexual activity level • Metabolic status • Cardiac/cardiovascular function • Other comorbidities in the patient/partner • Current medications • General lifestyle factors, e.g. smoking, obesity, exercise, etc. • Testosterone levels – normal levels are important for recovery of EF • The period of time taken for testosterone levels to return to normal after stopping ADT.

Il s'agit d'un recommandation s'appuyant sur une revue systématique des données de la littérature complétée des résultats d'une enquête de pratique auprès de 28 experts représentatifs de la pratique courante aux UK. Cette enquête cible la pratique courante en termes de prise en charge des troubles de l'érection après RT/hormono-suppression dans le cancer de la prostate.

FIGURE 17 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES TROUBLES ERECTILES LIES A L'HORMONO-SUPPRESSION



CADTH2013 – ZYTIGA – (CADTH, 2013a) -> méthodologie correcte

In general, abiraterone was well tolerated with the most common adverse events being fatigue, back pain, arthralgias, nausea and constipation which were all observed in the placebo arm. Adverse events of special interest related to mineralocorticoid associated events were also more commonly seen in the abiraterone group. Treatment related adverse events leading to treatment discontinuation was however similar between the abiraterone and placebo arms except for those discontinuations due hepatotoxicity.

CADTH2013 – XTANDI – (CADTH, 2013b) -> méthodologie correcte

Overall enzalutamide was well tolerated. The AE more commonly seen with enzalutamide were fatigue, diarrhea, hot flush, musculoskeletal pain and headache, however there were more AE leading to discontinuation in the placebo group than in the enzalutamide group. Seizures occurred in (5 pts) 0.9% of patients on enzalutamide while no patients on the placebo arm experienced seizures. In the clinical trial, patients experiencing a seizure were permanently discontinued from therapy and patients with a history of seizure, taking medications known to decrease the seizure threshold, or with other risk factors for seizures were excluded from the clinical trial. Therefore the safety of enzalutamide in patients with predisposing factors for seizures is unknown.

(CCO, 2017) - recommandations sur les principaux EI rapportés dans les domaines du questionnaire EPIC - dernière MAJ janvier 2017 -> méthodologie discutable car non transparente

The side effects of hormonal therapies to treat prostate cancer can include Hot flushes • Anemia; Fatigue • Gynecomastia (enlargement of a man's breasts sometimes causing tenderness i.e., mastodynia • Emotional distress i.e., depression

- Provide assurance that hormonal symptoms are normal and expected side effects of treatment
- Destigmatize depression framing it as a serious problem requiring treatment rather than a personal weakness or failure to cope
- Provide assurance that fatigue is a common side effect of androgen deprivation therapy

For mastodynia and/or gynecomastia

- Suggest camouflage apparel (gym clothing that is elastic in nature that can help camouflage enlarged breasts)
- Suggest use of antiandrogen therapy

Hot flushes:

- Suggest relaxation techniques e.g. yoga, deep breathing, acupuncture
- Suggest antidepressants

For depression:

- Screen patients to determine symptom severity.
- Refer patients for counselling if the severity of their depression demands specialized support and/or pharmacological treatment
- Refer to the depression symptom management guide for further details.
- Provide psychoeducation about the nature of depression in patients with cancer and consider providing handouts such as those published by the National Cancer Institute
- Discuss the importance and value of support groups
- Encourage family members' involvement and education, communication with family members regarding prognosis, and resolution of problems within the support network

For a lack of energy:

- Consider looking for reversible causes of lack of energy i.e. anemia and hypothyroidism
- Encourage good sleep habits, importance of relaxing body and mind (i.e. yoga), stress management (focus on what you can control) and healthy die

Endocrine Society - (Watts et al., 2012) -> méthodologie correcte

- recommande un traitement médicamenteux pour la prise en charge de l'ostéoporose à haut risque fracturaire (niveau de preuve modéré, recommandation forte) ;
- suggère un suivi de la réponse au traitement par mesure de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche par DEXA (Dual Energy X-Ray Absorpsiometry), tous les ans ou tous les 2 ans. En cas de stabilisation, les mesures peuvent être espacées (niveau de preuve modéré, recommandation faible) ;

- suggère la mesure du « turnover » osseux à 3-6 mois après initiation du traitement, en utilisant un marqueur de résorption osseuse et un marqueur de production osseuse (niveau de preuve modéré, recommandation faible).

La recommandation s'appuie sur 2 revues systématiques de bonne qualité (recherche facteurs de risque et traitement préventif de la fragilité osseuse). La recherche bibliographique est systématique, les grilles de niveau de preuve et de gradation des recommandations sont définies, la méthode explicite, les questions cliniques identifiées, critères de sélection des études précisés ; la qualité des études retenues est évaluée, relectures interne et externe. Les bénéfices et les freins à l'implémentation de la recommandation sont identifiés (WATTS2012).

(NCCN, 2016) -> méthodologie correcte

- ADT has a variety of **adverse effects** including hot flashes, loss of libido and erectile dysfunction, shrinkage of penis and testicles, loss of muscle mass and strength, fatigue, depression, hair loss, osteoporosis, greater incidence of clinical fractures, obesity, insulin resistance, alterations in lipids, and greater risk for diabetes and cardiovascular disease. Patients and their medical providers should be advised about these risks prior to treatment.
- Screening and treatment for **osteoporosis** are advised according to guidelines for the general population from the National Osteoporosis Foundation (www.nof.org). The National Osteoporosis Foundation guidelines include recommendations for : 1) supplemental calcium (1200 mg daily) and vitamin D3 (800-1000 IU daily) for all men > 50 y of age ; and 2) additional treatment for men when the 10-y probability of hip fracture is ≥3% or the 10-y probability of a major osteoporosis-related fracture is ≥20%. Fracture risk can be assessed using FRAX®, the algorithm recently released by WHO. ADT should be considered « secondary osteoporosis » when using **FRAX® algorithm.** Treatment options to increase bone density, a surrogate for fracture risk in men without metastases, include **denosumab** (60 mg SQ every 6 mo), **zoledronic acid** (5 mg IV annually), and **alendronate** (70 mg PO weekly).
- A baseline **DEXA** scan should be obtained before starting therapy in men at increased risk for fracture based on FRAX® screening. A follow-up DEXA scan after 1 year of therapy is recommended by the International Society for Clinical Densitometry, although there is no consensus on the optimal approach to monitoring the effectiveness of drug therapy. Use of **biochemical markers** of bone turnover to monitor response to therapy is not recommended.
- The serum level of 25-hydroxy vitamin D and average daily dietary intake of vitamin D will assist the nutrionist in making a patient-specific recommendation for **vitamin D supplementation**. There are currently no guidelines on how often to monitor vitamin D levels. However, for those who require monitoring with DEXA scans, it makes sense to check the serum vitamin D level at the same time.
- **Denosumab** (60 mg SQ every 6 mo), **zoledronic acid** (5 mg IV annually), and **alendronate** (70 mg PO weekly) increase bone mineral density, a surrogate for fracture risk, during ADT for prostate cancer. Treatment with either denosumab, zoledronic acid, or alendronate sodium is recommended when the absolute fracture risk warrants drug therapy.

- Screening for and intervention to prevent/treat **diabetes and cardiovascular** disease are recommended in men receiving ADT. These medical conditions are common in older men and it remains uncertain whether strategies for screening, prevention, and treatment of diabetes and cardiovascular disease in men receiving ADT should differ from the general population.

SIOG (International Society of Geriatric Oncology) (Droz et al., 2017)

Ces recommandations préconisent chez les patients avec un cancer de la prostate âgés de plus de 70 ans :

- une prise en charge en fonction de l'état de santé du patient et non pas en fonction de son âge ;
- un dépistage obligatoire des troubles cognitifs (instrument mini-COG™) afin de déterminer les compétences du patient dans les prises de décision relative à sa prise en charge ;
- une évaluation initiale fondée sur l'outil G8 (instrument de dépistage validé) (cf. **TABLEAU 24**).
    - en cas de score du G8 anomal (≤14/17), elle devrait être complété par une évaluation gériatrique simplifiée incluant les comorbidités (échelle CISR-G[54]), la dépendance (ADL[55]) et l'état nutritionnel (estimation de la perte de poids ; sévère si >10% durant les 3 derniers mois),
    - lorsque les patients sont fragiles (score G8 ≤14/17) ou invalides ou lorsqu'ils ont des comorbidités sévères, une évaluation gériatrique spécialisée est nécessaire ; elle pourrait nécessiter des interventions gériatriques supplémentaires (CGA[56]).

TABLEAU 24 : EVALUATION GERIATRIQUE ET PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Score G8	Caractéristiques du patient	Prise en charge préconisée
>14/17 : bonne santé	Tolérance attendue pour toute forme de traitement standard	Décision fondée sur le risque des EI potentiels et sur les souhaits du patient
≤14/17, fragilité, réversible	CIRS-G : comorbidités de grade 1-2 ADL : 1 ou 2 déficiences Malnutrition : perte de poids de 5-10%	Traitement standard
≤14/17, avec comorbidités sévères ou invalidité (irréversible)	CIRS-G : plusieurs comorbidités de grade 3 ou toute comorbidité de grade 3-4 ADL : ≥2 déficiences Perte de poids >10%	Prise en charge symptomatique ou autres interventions gériatriques spécifiques dictées par l'évaluation « CGA »
≤14/17, phase terminale	-	Traitement palliatif

[54] Cumulative Illness Score Rating Geriatrics scale
[55] Activities of Daily Living
[56] Comprehensive Geriatric Assessment

4.4 Annexe 4. Outil SCORE[57]

Le score SCORE (pour Systemic Coronary Risk Estimation) a été mis au point en Europe pour tenir compte des disparités géographiques (on dispose de modèles applicables à l'Europe du Nord et du Sud). Il évalue non pas le risque coronarien global à 10 ans comme Framingham mais le risque de décès d'origine CV à 10 ans. SCORE prend en compte les mêmes facteurs de risque que Framingham (à l'exception du taux de HDL-C, de l'existence d'un diabète et des âges inférieurs à 45 ans et supérieurs à 65 ans).

Table de SCORE
Risque à 10 ans de décès cardio-vasculaire (CV) en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total

SCORE

15 % et au-delà
10 % – 14 %
5 % – 9 %
3 % – 4 %
2 %
1 %
< 1 %

Âge	Pression artérielle systolique (mmHg)	FEMMES Non-fumeuses	FEMMES Fumeuses	HOMMES Non-fumeurs	HOMMES Fumeurs
65	180	4 5 6 6 7	9 9 11 12 14	8 9 10 12 14	15 17 20 23 26
	160	3 3 4 4 5	6 6 7 8 10	5 6 7 8 10	10 12 14 16 19
	140	2 2 2 3 3	4 4 5 6 7	4 4 5 6 7	7 8 9 11 13
	120	1 1 2 2 2	3 3 3 4 4	2 3 3 4 5	5 5 6 8 9
60	180	3 3 3 4 4	5 5 6 7 8	5 6 7 8 9	10 11 13 15 18
	160	2 2 2 2 3	3 4 4 5 5	3 4 5 5 6	7 8 9 11 13
	140	1 1 1 2 2	2 2 3 3 4	2 3 3 4 4	5 5 6 7 9
	120	1 1 1 1 1	1 2 2 2 3	2 2 2 3 3	3 3 4 5 6
55	180	1 1 2 2 2	3 3 3 4 4	3 4 4 5 6	6 7 8 10 12
	160	1 1 1 1 1	2 2 2 3 3	2 2 3 3 4	4 5 6 7 8
	140	1 1 1 1 1	1 1 1 2 2	1 2 2 2 3	3 3 4 5 6
	120	0 0 1 1 1	1 1 1 1 1	1 1 1 2 2	2 2 3 3 4
50	180	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2	2 2 3 3 4	4 4 5 6 7
	160	0 0 1 1 1	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2	2 3 3 4 5
	140	0 0 0 0 0	1 1 1 1 1	1 1 1 1 2	2 2 2 3 3
	120	0 0 0 0 0	0 0 0 1 1	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2
40	180	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 1 1 1 1	1 1 1 2 2
	160	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 1 1	1 1 1 1 1
	140	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 1 1 1 1
	120	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 1 1
	mmol/l	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8
	g/L	1,5 1,9 2,3 2,7 3,1			

Cholestérol total

Adapté de Massimo F. Piepoli *et al.* Eur Heart J 2016;37:2315–2381 ; traduit par la Haute Autorité de Santé.

© 2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

Février 2017

[57] https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952

4.5 Annexe 5. Thérapies complémentaires et alternatives

Le terme « thérapie complémentaire » est le plus justifié parmi tant d'autres car il évite l'appellation tout à fait injustifiée de "médecines" et implique que ces pratiques ne sont que de possibles compléments aux moyens de traitement qu'offre la médecine proprement dite, à laquelle elles ne sauraient se comparer ni se substituer, tel que rapporté par une commission de l'Académie Nationale de Médecine (ANM) (Bontoux, Couturier, Menkès, & XV, 2013). La terminologie employée pour désigner l'ensemble de ces pratiques est riche ; elle reflète des conceptions différentes : médecines douces, médecines naturelles, médecines alternatives, médecines complémentaires, thérapies complémentaires, soins de support, …

Dans ses recommandations, cette commission préconise (Bontoux et al., 2013) :
À l'adresse des usagers et des professionnels, et afin d'éviter tout retard de diagnostic et/ou perte de chances,
- d'en éviter l'usage en l'absence d'un diagnostic médical
- de ne les accepter qu'avec une extrême prudence comme traitement de première intention
- de ne pas y recourir lorsque la présentation clinique est inhabituelle ou persistante et en l'absence d'un avis médical.

À l'adresse des hôpitaux et établissements de soins, l'ANM recommande :
- de recenser les thérapies complémentaires en usage dans l'établissement ;
- de n'autoriser leur usage, ou la poursuite de leur usage, que dans une structure pratiquant des soins conventionnels, après avis motivé des instances médicales de l'établissement ; de ne pas affecter une structure autonome à une de ces pratiques ou à plusieurs regroupées ;
- de réserver, au moins dans un premier temps, les thérapies complémentaires aux patients hospitalisés ou l'ayant été, à ceux suivis en consultation et à ceux adressés de l'extérieur par un médecin dans le cadre d'un réseau de soins ;
- de ne confier leur mise en œuvre qu'à des médecins, sages-femmes ou professionnels de santé travaillant sous contrôle médical, tous préalablement formés à cet effet ;
- d'évaluer régulièrement ces pratiques ;
- d'exploiter dans toute la mesure du possible les résultats de ces traitements dans le cadre d'essais cliniques, uni ou multicentriques ; de déposer un protocole d'essai pour tout projet dans une indication inhabituelle ou controversée.

À l'adresse des facultés de médecine, l'ANM recommande :
- d'introduire dans le programme obligatoire des études médicales, au cours du deuxième cycle ou en fin d'études, une information sur les thérapies complémentaires, leur place, leurs limites et leurs dangers, destinée à permettre aux futurs praticiens de toutes disciplines et modes d'exercice d'éclairer leurs patients ;
- d'encourager l'investissement des équipes hospitalo-universitaires concernées dans la recherche.

À l'adresse des autorités de santé, l'ANM :
- préconise l'institution, sous une forme à définir, d'une base indépendante et actualisée d'information du public sur les thérapies complémentaires ;
- recommande que la Haute Autorité de santé, dans le cadre de sa mission "d'évaluation du service attendu des produits, actes ou prestations de santé", soit chargée tout particulièrement de veiller aux bonnes pratiques et à l'actualisation des contre-indications des thérapies complémentaires ;

- déconseille formellement l'institution d'un label ou la création d'un statut de praticien de thérapie complémentaire, qui n'est pas justifié compte tenu de l'hétérogénéité de ces techniques, dont chacune pose un problème spécifique.

Références bibliographiques

1. Abrahamsson, P. A. (2017). Intermittent androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Connecting the dots. *Asian J Urol, 4*(4), 208-222. doi:10.1016/j.ajur.2017.04.001
2. Ahmadi, H., & Daneshmand, S. (2013). Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int, 111*(4), 543-548. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11774.x
3. Albertsen, P. C., Klotz, L., Tombal, B., Grady, J., Olesen, T. K., & Nilsson, J. (2014). Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol, 65*(3), 565-573. doi:10.1016/j.eururo.2013.10.032
4. Badrising, S., van der Noort, V., van Oort, I. M., van den Berg, H. P., Los, M., Hamberg, P., . . . Bergman, A. M. (2014). Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer, 120*(7), 968-975. doi:10.1002/cncr.28518
5. Bagatell, C. J., Heiman, J. R., Rivier, J. E., & Bremner, W. J. (1994). Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab, 78*(3), 711-716. doi:10.1210/jcem.78.3.8126146
6. Bantis, A., Zissimopoulos, A., Sountoulides, P., Kalaitzis, C., Giannakopoulos, S., Deftereos, S., . . . and Touloupidis, S. (2011). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategie. *Tumori, 97*, 479-483.
7. Basch, E., Autio, K., Ryan, C. J., Mulders, P., Shore, N., Kheoh, T., . . . Cleeland, C. (2013). Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol, 14*(12), 1193-1199. doi:10.1016/s1470-2045(13)70424-8
8. Beebe-Dimmer, J. L., Cetin, K., Shahinian, V., Morgenstern, H., Yee, C., Schwartz, K. L., & Acquavella, J. (2012). Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf, 21*(1), 70-78. doi:10.1002/pds.2258
9. Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Loriot, Y., Sternberg, C. N., Higano, C. S., . . . Tombal, B. (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med, 371*(5), 424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095
10. Benedict, C., Traeger, L., Dahn, J. R., Antoni, M., Zhou, E. S., Bustillo, N., & Penedo, F. J. (2014). Sexual bother in men with advanced prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *J Sex Med, 11*(10), 2571-2580. doi:10.1111/jsm.12645
11. Beydoun, N., Bucci, J. A., Chin, Y. S., Spry, N., Newton, R., & Galvao, D. A. (2014). Prospective study of exercise intervention in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol, 58*(3), 369-376. doi:10.1111/1754-9485.12115
12. Bhatia, N., Santos, M., Jones, L. W., Beckman, J. A., Penson, D. F., Morgans, A. K., & Moslehi, J. (2016). Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation, 133*(5), 537-541. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519
13. Bhoopalam, N., Campbell, S. C., Moritz, T., Broderick, W. R., Iyer, P., Arcenas, A. G., . . . Garewal, H. (2009). Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. *J Urol, 182*(5), 2257-2264. doi:10.1016/j.juro.2009.07.046

14. Bliuc, D., Nguyen, D., & Milch, V. E. e. a. (2009). Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA, 301*(5), 513-521.
15. Bober, S. L., & Varela, V. S. (2012). Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. *J Clin Oncol, 30*(30), 3712-3719. doi:10.1200/jco.2012.41.7915
16. Bondil, P., Habold, D., Damiano, T., & Champsavoir, P. (2012). [The personalized health care process in oncosexology: a new health care offer in the service of both patients and health carers]. *Bull Cancer, 99*(4), 499-507. doi:10.1684/bdc.2012.1551
17. Bontoux, D., Couturier, D., Menkès, C.-J., & XV, a. n. d. u. g. d. t. d. l. c. (2013). THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES - acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi - leur place parmi les ressources de soin. *ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE*

18. (http://therapies-complementaires.com/rapport-academie-nationale-medecine-2013/).
19. Bosco, C., Bosnyak, Z., Malmberg, A., Adolfsson, J., Keating, N. L., & Van Hemelrijck, M. (2015). Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol, 68*(3), 386-396. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.039
20. Bouhnik, A. D., Bendiane, M. K., Cortaredona, S., Sagaon Teyssier, L., Rey, D., Berenger, C., . . . members of, V. G. (2015). The labour market, psychosocial outcomes and health conditions in cancer survivors: protocol for a nationwide longitudinal survey 2 and 5 years after cancer diagnosis (the VICAN survey). *BMJ Open, 5*(3), e005971. doi:10.1136/bmjopen-2014-005971
21. Bouhnik, A. D., & Mancini, J. (2014). Sexualité, vie affective et conjugale. In: VICAN2 « La vie deux ans après un diagnostic du cancer: De l'annonce à l'après cancer ». *Collection Études et enquêtes, INCa*, 418-448.
22. Bouillet, T., Bigard, X., Brami, C., Chouahnia, K., Copel, L., Dauchy, S., . . . Zelek, L. (2015). Role of physical activity and sport in oncology: scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Crit Rev Oncol Hematol, 94*(1), 74-86. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.12.012
23. Bourke, L., Smith, D., Steed, L., Hooper, R., Carter, A., Catto, J., . . . Rosario, D. J. (2016). Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol, 69*(4), 693-703. doi:10.1016/j.eururo.2015.10.047
24. Briot, K., Paccou, J., Beuzeboc, P., & al., e. (2018). French Recommendations for Osteoporosis Prevention and Treatment in Patients with Prostate Cancer Treated by Androgen Deprivation. *Joint Bone Spine*. doi:10.1016/j.jbspin.2018.09.017
25. Buffart, L. M., Galvao, D. A., Chinapaw, M. J., Brug, J., Taaffe, D. R., Spry, N., . . . Newton, R. U. (2014). Mediators of the resistance and aerobic exercise intervention effect on physical and general health in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer, 120*(2), 294-301. doi:10.1002/cncr.28396
26. Buffart, L. M., Ros, W. J., Chinapaw, M. J., Brug, J., Knol, D. L., Korstjens, I., . . . May, A. M. (2014). Mediators of physical exercise for improvement in cancer survivors' quality of life. *Psychooncology, 23*(3), 330-338. doi:10.1002/pon.3428
27. CADTH. (2013a). pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report - Abiraterone Acetate (Zytiga) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer *https://www.cadth.ca/xtandi-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details, October 22*.
28. CADTH. (2013b). pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report - Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *https://www.cadth.ca/xtandi-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details, July 23, 2013*.
29. Caffo, O., De Giorgi, U., Fratino, L., Lo Re, G., Basso, U., D'Angelo, A., . . . Galligioni, E. (2015). Safety and clinical outcomes of patients treated with abiraterone acetate after docetaxel: results of the Italian Named Patient Programme. *BJU Int, 115*(5), 764-771. doi:10.1111/bju.12857

30. Calais da Silva, F., Calais da Silva, F. M., Goncalves, F., Santos, A., Kliment, J., Whelan, P., . . . Robertson, C. (2014). Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Uroncological Group. *Eur Urol, 66*(2), 232-239. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.055
31. Calais da Silva, F. E., Bono, A. V., Whelan, P., Brausi, M., Marques Queimadelos, A., Martin, J. A., . . . Robertson, C. (2009). Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Uroncological Group. *Eur Urol, 55*(6), 1269-1277. doi:10.1016/j.eururo.2009.02.016
32. Cary, K. C., Singla, N., Cowan, J. E., Carroll, P. R., & Cooperberg, M. R. (2014). Impact of androgen deprivation therapy on mental and emotional well-being in men with prostate cancer: analysis from the CaPSURE registry. *J Urol, 191*(4), 964-970. doi:10.1016/j.juro.2013.10.098
33. CCO. (2017). Prostate Cancer (EPIC patient questionnaire) Clinician Guides. https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=364477.
34. Cella, D., Ivanescu, C., Holmstrom, S., Bui, C. N., Spalding, J., & Fizazi, K. (2015). Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann Oncol, 26*(1), 179-185. doi:10.1093/annonc/mdu510
35. Chambers, S. K., Chung, E., Wittert, G., & Hyde, M. K. (2017). Erectile dysfunction, masculinity, and psychosocial outcomes: a review of the experiences of men after prostate cancer treatment. *Transl Androl Urol, 6*(1), 60-68. doi:10.21037/tau.2016.08.12
36. Chan, R., Yates, P., & McCarthy, A. L. (2016). Fatigue Self-Management Behaviors in Patients With Advanced Cancer: A Prospective Longitudinal Survey. *Oncol Nurs Forum, 43*(6), 762-771. doi:10.1188/16.ONF.762-771
37. Chapple, A., & and Ziebland, S. (2002). Prostate cancer: embodied experience and perceptions of masculinity. *Sociology of Health & Illness, 24*(6), 820-841.
38. Cherrier, M. M., Aubin, S., & Higano, C. S. (2009). Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology, 18*(3), 237-247. doi:10.1002/pon.1401
39. Chipperfield, K., Fletcher, J., Millar, J., Brooker, J., Smith, R., Frydenberg, M., & Burney, S. (2013). Predictors of depression, anxiety and quality of life in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Psychooncology, 22*(10), 2169-2176. doi:10.1002/pon.3269
40. Choo, R., Lukka, H., Cheung, P., Corbett, T., Briones-Urbina, R., Vieth, R., . . . Danjoux, C. (2013). Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 85*(5), 1239-1245. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.11.007
41. Chung, E., & Brock, G. (2013). Sexual rehabilitation and cancer survivorship: a state of art review of current literature and management strategies in male sexual dysfunction among prostate cancer survivors. *J Sex Med, 10 Suppl 1*, 102-111. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.03005.x
42. Collier, A., Ghosh, S., McGlynn, B., & Hollins, G. (2012). Prostate cancer, androgen deprivation therapy, obesity, the metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: a review. *Am J Clin Oncol, 35*(5), 504-509. doi:10.1097/COC.0b013e318201a406
43. Collins, L., Mohammed, N., Ahmad, T., & Basaria, S. (2012). Androgen deprivation therapy for prostate cancer: implications for cardiometabolic clinical care. *J Endocrinol Invest, 35*(3), 332-339. doi:10.3275/8284
44. Colloca, G., Venturino, A., Governato, I., & Checcaglini, F. (2016). Incidence and Correlates of Fatigue in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer, 14*(1), 5-11. doi:10.1016/j.clgc.2015.07.023

45. Corona, G., Gacci, M., Baldi, E., Mancina, R., Forti, G., & Maggi, M. (2012). Androgen deprivation therapy in prostate cancer: focusing on sexual side effects. *J Sex Med, 9*(3), 887-902. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02590.x
46. Corona, G., Isidori, A. M., Aversa, A., Burnett, A. L., & Maggi, M. (2016). Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med, 13*(3), 317-337. doi:10.1016/j.jsxm.2016.01.007
47. Crook, J. M., O'Callaghan, C. J., Duncan, G., Dearnaley, D. P., Higano, C. S., Horwitz, E. M., . . . Klotz, L. (2012). Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med, 367*(10), 895-903. doi:10.1056/NEJMoa1201546
48. Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S. M., Zuniga, C., Arai, H., Boirie, Y., . . . Cederholm, T. (2014). Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing, 43*(6), 748-759. doi:10.1093/ageing/afu115
49. D'Amico, A., Chen, M., Renshaw, A., Loffredo, M., & Kantoff, P. (2015). Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA, 314*(12), 1291-1293.
50. D'Amico, A. V., Chen, M.-H., Renshaw, A. A., & al, e. (2008). Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer - A Randomized Trial. *299*(3), 289-295.
51. Daniell, H. W., Dunn, S. R., Ferguson, D. W., Lomas, G., Niazi, Z., & Stratte, P. T. (2000). Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The Journal of Urology, 163*(1), 181-186.
52. de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., . . . Scher, H. I. (2011). Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med, 364*(21), 1995-2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618
53. de la Taille, A. (2009). [Circumstances of prescription of hormone therapy for patients with prostate cancer]. *Prog Urol, 19*(5), 313-320. doi:10.1016/j.purol.2009.01.009
54. Dean, J. D., McMahon, C. G., Guay, A. T., Morgentaler, A., Althof, S. E., Becher, E. F., . . . Zitzmann, M. (2015). The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med, 12*(8), 1660-1686. doi:10.1111/jsm.12952
55. Diamond, T., Campbell, J., & Bryant, C. L., W. (1998). The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer, 83*(8), 1561-1566.
56. DiBlasio, C. J., Hammett, J., Malcolm, J. B., Judge, B. A., Womack, J. H., Kincade, M. C., . . . Derweesh, I. H. (2008). Prevalence and predictive factors for the development of de novo psychiatric illness in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Can J Urol., 15*(5), 4249-4256.
57. Dinh, K. T., Reznor, G., Muralidhar, V., Mahal, B. A., Nezolosky, M. D., Choueiri, T. K., . . . Nguyen, P. L. (2016). Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol, 34*(16), 1905-1912. doi:10.1200/JCO.2015.64.1969
58. Droz, J. P., Albrand, G., Gillessen, S., Hughes, S., Mottet, N., Oudard, S., . . . Aapro, M. (2017). Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.025
59. Epstein, M. M., Edgren, G., Rider, J. R., Mucci, L. A., & Adami, H. O. (2012). Temporal trends in cause of death among Swedish and US men with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst, 104*(17), 1335-1342. doi:10.1093/jnci/djs299
60. Eziefula, C. U., Grunfeld, E. A., & Hunter, M. S. (2013). 'You know I've joined your club... I'm the hot flush boy': a qualitative exploration of hot flushes and night sweats in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Psychooncology, 22*(12), 2823-2830. doi:10.1002/pon.3355

61. Fagerlund, A., Cormio, L., Palangi, L., Lewin, R., Santanelli di Pompeo, F., Elander, A., & Selvaggi, G. (2015). Gynecomastia in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review. *PLoS One, 10*(8), e0136094. doi:10.1371/journal.pone.0136094
62. Fan, H. G., Houede-Tchen, N., Yi, Q. L., Chemerynsky, I., Downie, F. P., Sabate, K., & Tannock, I. F. (2005). Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol, 23*(31), 8025-8032. doi:10.1200/JCO.2005.01.6550
63. Fizazi, K., Scher, H. I., Miller, K., Basch, E., Sternberg, C. N., Cella, D., . . . de Bono, J. S. (2014). Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol, 15*(10), 1147-1156. doi:10.1016/s1470-2045(14)70303-1
64. Fizazi, K., Scher, H. I., Molina, A., Logothetis, C. J., Chi, K. N., Jones, R. J., . . . de Bono, J. S. (2012). Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol, 13*(10), 983-992. doi:10.1016/s1470-2045(12)70379-0
65. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., . . . Investigators, L. (2017). Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1704174
66. Fode, M., Nielsen, T. K., Al-Hamadani, M., Andersen, J. R., Jakobsen, H., & Sonksen, J. (2014). Preferred treatment frequency in patients receiving androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer. *Scand J Urol, 48*(2), 183-188. doi:10.3109/21681805.2013.820789
67. Frisk, J. (2010). Managing hot flushes in men after prostate cancer--a systematic review. *Maturitas, 65*(1), 15-22. doi:10.1016/j.maturitas.2009.10.017
68. Gacci, M., Baldi, E., Tamburrino, L., Detti, B., Livi, L., De Nunzio, C., . . . Serni, S. (2014). Quality of Life and Sexual Health in the Aging of PCa Survivors. *Int J Endocrinol, 2014*, 470592. doi:10.1155/2014/470592
69. Galvao, D. A., Spry, N., Denham, J., Taaffe, D. R., Cormie, P., Joseph, D., . . . Newton, R. U. (2014). A multicentre year-long randomised controlled trial of exercise training targeting physical functioning in men with prostate cancer previously treated with androgen suppression and radiation from TROG 03.04 RADAR. *Eur Urol, 65*(5), 856-864. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.041
70. Galvao, D. A., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., & Newton, R. U. (2010). Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol, 28*(2), 340-347. doi:10.1200/JCO.2009.23.2488
71. Gandaglia, G., Sun, M., Popa, I., Schiffmann, J., Abdollah, F., Trinh, Q. D., . . . Karakiewicz, P. I. (2014). The impact of androgen-deprivation therapy (ADT) on the risk of cardiovascular (CV) events in patients with non-metastatic prostate cancer: a population-based study. *BJU Int, 114*(6b), E82-89. doi:10.1111/bju.12732
72. Gavin, A. T., Drummond, F. J., Donnelly, C., O'Leary, E., Sharp, L., & Kinnear, H. R. (2015). Patient-reported 'ever had' and 'current' long-term physical symptoms after prostate cancer treatments. *BJU Int, 116*(3), 397-406. doi:10.1111/bju.13036
73. Giuliano, F. (2013). [Questionnaires in sexual medicine]. *Prog Urol, 23*(9), 811-821. doi:10.1016/j.purol.2013.01.006
74. Gonzalez, B. D., Jim, H. S., Booth-Jones, M., Small, B. J., Sutton, S. K., Lin, H. Y., . . . Jacobsen, P. B. (2015). Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol, 33*(18), 2021-2027. doi:10.1200/JCO.2014.60.1963
75. Gravis, G., Fizazi, K., Joly, F., Oudard, S., Priou, F., Esterni, B., . . . Soulie, M. (2013). Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic

prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology, 14*(2), 149-158. doi:10.1016/s1470-2045(12)70560-0

76. Greenspan, S. L., Nelson, J. B., Trump, D. L., & Resnick, N. M. (2007). Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med., 146*(6), 416-424.
77. Grosclaude, P., Belot, A., Daubisse Marliac, L., Remontet, L., Leone, N., Bossard, N., . . . reseau, F. (2015). [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Prog Urol, 25*(9), 536-542. doi:10.1016/j.purol.2015.04.011
78. Grosclaude, P., Remontet, L., Daubisse Marliac, L., Velten, M., Uhry, Z., Leone, N., & et le réseau, F. (2016). LE CANCER DE LA PROSTATE : INCIDENCE, SURVIE ET MORTALITÉ EN FRANCE. *Cancer de la prostate : actualité épidémiologique en France, BEH 39-40*, 693-699.
79. Hackett, G., Kirby, M., Wylie, K., Heald, A., Ossei-Gerning, N., Edwards, D., & Muneer, A. (2018). British Society for Sexual Medicine Guidelines on the Management of Erectile Dysfunction in Men-2017. *J Sex Med, 15*(4), 430-457. doi:10.1016/j.jsxm.2018.01.023
80. Hackett, G. I. (2016). Erectile dysfunction, diabetes and cardiovascular risk. *British Journal of Diabetes, 16*(2), 52. doi:10.15277/bjd.2016.076
81. Hamilton, E. J., Gianatti, E., Strauss, B. J., Wentworth, J., Lim-Joon, D., Bolton, D., . . . Grossmann, M. (2011). Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf), 74*(3), 377-383. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x
82. Harland, S., Staffurth, J., Molina, A., Hao, Y., Gagnon, D. D., Sternberg, C. N., . . . Scher, H. I. (2013). Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer, 49*(17), 3648-3657. doi:10.1016/j.ejca.2013.07.144
83. Harrington, J. M., Schwenke, D. C., & Epstein, D. R. (2013). Exercise preferences among men with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy. *Oncol Nurs Forum, 40*(5), E358-367.
84. Harrison, M. R., & Jones, L. W. (2014). Exercise as treatment for androgen deprivation therapy-associated physical dysfunction: ready for prime time? *Eur Urol, 65*(5), 873-874. doi:10.1016/j.eururo.2013.11.033
85. HAS. (2012). GUIDE MÉTHODOLOGIQUE - Élaboration du guide et des outils parcours de soins pour une maladie chronique. *http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/methode_parcours_de_soins_web.pdf*.
86. HAS. (2017). Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge Février 2017 *https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/fiche_memo_dyslipidemies_v2.pdf*.
87. Hauber, A. B., Arellano, J., Qian, Y., Gonzalez, J. M., Posner, J. D., Mohamed, A. F., . . . Body, J. J. (2014). Patient preferences for treatments to delay bone metastases. *Prostate, 74*(15), 1488-1497. doi:10.1002/pros.22865
88. Hedlund, P. O., Johansson, R., Damber, J. E., Hagerman, I., Henriksson, P., Iversen, P., . . . Spcg-5 Study, G. (2011). Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol, 45*(5), 346-353. doi:10.3109/00365599.2011.585820
89. Heidenreich, A., Witjes, W. P., Bjerklund-Johansen, T. E., Patel, A., & Foundation., E. R. (2012). Therapies used in prostate cancer patients by European urologists: data on indication with a focus on expectations, perceived barriers and guideline compliance related to the use of bisphosphonates. *Urol Int, 89*(1), 30-38. doi:10.1159/000338810)
90. Hervouet, S., Savard, J., Ivers, H., &, & Savard, M.-H. (2013). Depression and androgen deprivation therapy for prostate cancer: a prospective controlled study. *Health Psychology, 32*(6), 675-684.

91. Higano, C. S. (2012). Sexuality and intimacy after definitive treatment and subsequent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol, 30*(30), 3720-3725. doi:10.1200/jco.2012.41.8509
92. Hussain, M., Tangen, C. M., Berry, D. L., Higano, C. S., Crawford, E. D., Liu, G., . . . Thompson, I. M., Jr. (2013). Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med, 368*(14), 1314-1325. doi:10.1056/NEJMoa1212299
93. INCa, I. n. d. c. (2014). DEUXIÈME ENQUÊTE : La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après-cancer.
94. Institut national du cancer, I. (2014). Implication des urologues en cancérologie. *http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Implication-des-urologues-en-cancerologie*.
95. Institut national du cancer, I. (2016). Evolution de l'incidence et de la mortalité nationales par localisation cancéreuse entre 1980 et 2012. *http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Estimations-2012-incidence-mortalite-tendances-1980-2012/Evolution-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-nationales-par-localisation-cancereuse-entre-1980-et-2012*.
96. Institut national du cancer, I. (2017a). Bénéfices de l'activité physique pendant et après le cancer - Des connaissances scientifiques aux repères pratiques.
97. Institut national du cancer, I. (2017b). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. *http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique*.
98. INVs INCa Francim, e. a. (2010). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. *http://invs.santepubliquefrance.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf*.
99. Irani, J., Salomon, L., Oba, R., Bouchard, P., & Mottet, N. (2010). Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology, 11*(2), 147-154. doi:10.1016/s1470-2045(09)70338-9
100. Iversen, P., Tyrrell, C. J., Kaisary, A. V., Anderson, J. B., Baert, L., Tammela, T., . . . Blackledge, G. R. (1998). Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology, 51*(3), 389-396.
101. Jacobs, E. J., Newton, C. C., Stevens, V. L., Campbell, P. T., Freedland, S. J., & Gapstur, S. M. (2014). Daily aspirin use and prostate cancer-specific mortality in a large cohort of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol, 32*(33), 3716-3722. doi:10.1200/jco.2013.54.8875
102. Jamadar, R. J., Winters, M. J., & Maki, P. M. (2012). Cognitive changes associated with ADT: a review of the literature. *Asian J Androl, 14*(2), 232-238. doi:10.1038/aja.2011.107
103. James, N. D., de Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., . . . Investigators, S. (2017). Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1702900
104. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Spears, M. R., . . . Parmar, M. K. B. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet, 387*(10024), 1163-1177. doi:10.1016/s0140-6736(15)01037-5
105. Janelsins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Kamen, C., Mustian, K. M., Mohile, S. G., . . . and Morrow, G. R. (2016). Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An

Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *J Clin Oncol*, JCO2016707497.

106. Jegu, J., Tretarre, B., Velten, M., Guizard, A.-V., Danzonb, A., Buemi, A., . . . Grosclaude, P. (2010). Prostate cancer management and factors associated with radical prostatectomy in France in 2001. *Progrès en Urologie, 20*(1), 56-64.
107. Jespersen, C. G., Norgaard, M., & Borre, M. (2014). Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol, 65*(4), 704-709. doi:10.1016/j.eururo.2013.02.002
108. Jim, H. S., Park, J. Y., Permuth-Wey, J., Rincon, M. A., Phillips, K. M., Small, B. J., & Jacobsen, P. B. (2012). Genetic predictors of fatigue in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy: preliminary findings. *Brain Behav Immun, 26*(7), 1030-1036. doi:10.1016/j.bbi.2012.03.001
109. Joly, F., Giffard, B., Rigal, O., De Ruiter, M. B., Small, B. J., Dubois, M., . . . Castel, H. (2015). Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manage, 50*(6), 830-841. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019
110. Joshua, A. M., Shore, N. D., Saad, F., Chi, K. N., Olsson, C. A., Emmenegger, U., . . . Rathkopf, D. (2015). Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: expanded access in North America. *Prostate, 75*(8), 836-844. doi:10.1002/pros.22965
111. Kado, D., Browner, W., Palermo, L., Nevitt, M., Genant, H., & Cummings, S. (1999). Vertebral Fractures and Mortality in Older Women: A Prospective Study. *Arch Intern Med, 159*(11), 1215-1220.
112. Katz, A., & Dizon, D. S. (2016). Sexuality After Cancer: A Model for Male Survivors. *J Sex Med, 13*(1), 70-78. doi:10.1016/j.jsxm.2015.11.006
113. Keating, N. L., O'Malley, A. J., Freedland, S. J., & Smith, M. R. (2010). Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst, 102*(1), 39-46. doi:10.1093/jnci/djp404
114. Keating, N. L., O'Malley, A. J., & Smith, M. R. (2006). Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol, 24*(27), 4448-4456. doi:10.1200/JCO.2006.06.2497
115. Keogh, J. W., Patel, A., MacLeod, R. D., & Masters, J. (2014). Perceived barriers and facilitators to physical activity in men with prostate cancer: possible influence of androgen deprivation therapy. *Eur J Cancer Care (Engl), 23*(2), 263-273. doi:10.1111/ecc.12141
116. Kim, S. H., Seong do, H., Yoon, S. M., Choi, Y. D., Song, Y., Song, H., & Choi, E. (2016). Bone health and its correlates in Korean prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *Eur J Oncol Nurs, 21*, 197-204. doi:10.1016/j.ejon.2015.10.004
117. Klotz, L. H., McNeill, I. Y., Kebabdjian, M., Zhang, L., Chin, J. L., & Canadian Urology Research, C. (2013). A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. *Eur Urol, 63*(5), 927-935. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.007
118. Knight, S. J., & Latini, D. M. (2009). Sexual side effects and prostate cancer treatment decisions: patient information needs and preferences. *Cancer J, 15*(1), 41-44. doi:10.1097/PPO.0b013e31819764cc
119. Lange, M., Laviec, H., Castel, H., Heutte, N., Leconte, A., Leger, I., . . . Joly, F. (2017). Impact of new generation hormone-therapy on cognitive function in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer: Cog-Pro trial protocol. *BMC Cancer, 17*(1), 549. doi:10.1186/s12885-017-3534-8

120. Langenhuijsen, J. F., Badhauser, D., Schaaf, B., Kiemeney, L. A., Witjes, J. A., & Mulders, P. F. (2013). Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol, 31*(5), 549-556. doi:10.1016/j.urolonc.2011.03.008
121. Lassemillante, A. C., Doi, S. A., Hooper, J. D., Prins, J. B., Wright, O. R., Hooper, J. D., . . . Wright, O. R. (2014). Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine, 45*(3), 370-381. doi:10.1007/s12020-013-0083-z)
122. Latham, N., Anderson, C., Bennett, D., & Stretton, C. (2003). Progressive resistance strength training for physical disability in older people. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd002759. doi:10.1002/14651858.cd002759
123. Latham, N. K., Bennett, D. A., Stretton, C. M., & Anderson, C. S. (2004). Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 59*(1), 48-61.
124. Lee, M., Jim, H. S., Fishman, M., Zachariah, B., Heysek, R., Biagioli, M., & Jacobsen, P. B. (2015). Depressive symptomatology in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. *Psychooncology, 24*(4), 472-477. doi:10.1002/pon.3608
125. Levine, G. N., D'Amico, A. V., Berger, P., Clark, P. E., Eckel, R. H., Keating, N. L., . . . the American Urological, A. (2010). Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation, 121*(6), 833-840. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192695
126. Lindqvist, O., Rasmussen, B. H., & Widmark, A. (2008). Experiences of symptoms in men with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases. *Eur J Oncol Nurs, 12*(4), 283-290. doi:10.1016/j.ejon.2008.03.003
127. Logothetis, C. J., Basch, E., Molina, A., Fizazi, K., North, S. A., Chi, K. N., . . . de Bono, J. S. (2012). Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol, 13*(12), 1210-1217. doi:10.1016/s1470-2045(12)70473-4
128. Loriot, Y., Miller, K., Sternberg, C. N., Fizazi, K., De Bono, J. S., Chowdhury, S., . . . Tombal, B. (2015). Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol, 16*(5), 509-521. doi:10.1016/s1470-2045(15)70113-0
129. Luo, H. C., Cheng, L. P., Cheng, H. H., Fu, Z. C., Liao, S. G., Li, D. S., . . . Yu, Q. Y. (2014). Long-term quality of life outcomes in patients with locally advanced prostate cancer after intensity-modulated radiotherapy combined with androgen deprivation. *Med Oncol, 31*(6), 991. doi:10.1007/s12032-014-0991-7
130. Magnan, S., Zarychanski, R., Pilote, L., Bernier, L., Shemilt, M., Vigneault, E., . . . Turgeon, A. F. (2015). Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol, 1*(9), 1261-1269. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2895
131. Magno, C., Anastasi, G., Morabito, N., Gaudio, A., Maisano, D., Franchina, F., . . . Melloni, D. (2005). Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: early experience with neridronate. *Eur Urol, 47*(5), 575-580; discussion 580-571. doi:10.1016/j.eururo.2005.01.012
132. Maillefert, J. F., Sibilia, J., Michel, F., Saussine, C., Javier, R. M., & Tavernier, C. (1999). Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *Journal of Urology, 161*(4), 1219-1222.

133. Martín-Merino, E., Johansson, S., Morris, T., & García Rodríguez, L. (2011). Androgen deprivation therapy and the risk of coronary heart disease and heart failure in patients with prostate cancer: a nested case-control study in UK primary care. *Drug Saf., 34*(11), 1061-1077.
134. Mc Menamin, U. C., Murray, L. J., Cantwell, M. M., & Hughes, C. M. (2012). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in cancer progression and survival: a systematic review. *Cancer Causes Control, 23*(2), 221-230. doi:10.1007/s10552-011-9881-x
135. McGinty, H. L., Phillips, K. M., Jim, H. S., Cessna, J. M., Asvat, Y., Cases, M. G., . . . Jacobsen, P. B. (2014). Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer, 22*(8), 2271-2280. doi:10.1007/s00520-014-2285-1
136. Michaelson, M. D., Kaufman, D. S., Lee, H., McGovern, F. J., Kantoff, P. W., Fallon, M. A., . . . Smith, M. R. (2007). Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol, 25*(9), 1038-1042. doi:10.1200/JCO.2006.07.3361
137. Mislang, A. R., Wildes, T. M., Kanesvaran, R., Baldini, C., Holmes, H. M., Nightingale, G., . . . Biganzoli, L. (2017). Adherence to oral cancer therapy in older adults: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) taskforce recommendations. *Cancer Treat Rev, 57*, 58-66. doi:10.1016/j.ctrv.2017.05.002
138. Morgans, A. K., Fan, K. H., Koyama, T., Albertsen, P. C., Goodman, M., Hamilton, A. S., . . . Penson, D. F. (2015). Influence of age on incident diabetes and cardiovascular disease in prostate cancer survivors receiving androgen deprivation therapy. *J Urol, 193*(4), 1226-1231. doi:10.1016/j.juro.2014.11.006
139. Morote, J., Morin, J. P., Orsola, A., Abascal, J. M., Salvador, C., Trilla, E., . . . Reventos, J. (2007). Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology, 69*(3), 500-504. doi:10.1016/j.urology.2006.11.002
140. Mottet, N., Van Damme, J., Loulidi, S., Russel, C., Leitenberger, A., Wolff, J. M., & Group, T. A. P. I. (2012). Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int, 110*(9), 1262-1269. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11120.x
141. Mulders, P. F., Molina, A., Marberger, M., Saad, F., Higano, C. S., Chi, K. N., . . . Fizazi, K. (2014). Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol, 65*(5), 875-883. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.005
142. Murta-Nascimento, C., Romero, A. I., Sala, M., Lorente, J. A., Bellmunt, J., Rodero, N. J., . . . Macia, F. (2015). The effect of smoking on prostate cancer survival: a cohort analysis in Barcelona. *Eur J Cancer Prev, 24*(4), 335-339. doi:10.1097/cej.0000000000000075
143. Nanda, A., Chen, M.-H., Braccioforte, M. H., Moran, B. J., & D'Amico, A. (2009). Hormonal Therapy Use for Prostate Cancer and Mortality in Men With Coronary Artery Disease–Induced Congestive Heart Failure or Myocardial Infarction. *JAMA, 302*(8), 866-873.
144. NCCN. (2016). NCCN clinical pratice guideline - Prostate cancer. *file:///C:/Users/Diana/Desktop/AFU/IPSEN%20parcours%20soins%20KC%20Pr%20métast%20HT/HT-ETP_Guidelines.pdf/NCCN%20V3.2016.pdf, V3*.
145. Nead, K. T., Gaskin, G., Chester, C., Swisher-McClure, S., Dudley, J. T., Leeper, N. J., & Shah, N. H. (2016). Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol, 34*(6), 566-571. doi:10.1200/JCO.2015.63.6266
146. Nead, K. T., Sinha, S., Yang, D. D., & Nguyen, P. L. (2017). Association of androgen deprivation therapy and depression in the treatment of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. doi:10.1016/j.urolonc.2017.07.016

147. Nelson, C. J., Lacey, S., Kenowitz, J., Pessin, H., Shuk, E., Roth, A. J., & Mulhall, J. P. (2015). Men's experience with penile rehabilitation following radical prostatectomy: a qualitative study with the goal of informing a therapeutic intervention. *Psychooncology, 24*(12), 1646-1654. doi:10.1002/pon.3771
148. Nelson, C. J., Mulhall, J. P., & Roth, A. J. (2011). The association between erectile dysfunction and depressive symptoms in men treated for prostate cancer. *J Sex Med, 8*(2), 560-566. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.02127.x
149. Newschaffer, C. J., Otani, K., McDonald, M. K., & Penberthy, L. T. (2000). Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst, 92*(8), 613-621.
150. Nguyen, P. L., Alibhai, S. M., Basaria, S., D'Amico, A. V., Kantoff, P. W., Keating, N. L., . . . Smith, M. R. (2015). Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol, 67*(5), 825-836. doi:10.1016/j.eururo.2014.07.010
151. Nguyen, P. L., Je, Y., Schutz, F. B. A., Hoffman, K. E., Hu, J. C., Parekh, A., . . . Choueiri, T. K. (2011). Association of Androgen Deprivation Therapy With Cardiovascular Death in Patients With Prostate Cancer A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA, 306*(21), 2359-2366.
152. NICE. (2016). Radical treatment for localised or locally Radical treatment for localised or locally advanced prostate cancer advanced prostate cancer. *https://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer/radical-treatment-for-localised-or-locally-advanced-prostate-cancer#content=view-node%3Anodes-hormone-therapy*(Pathway last updated: 23 August 2016).
153. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, D., and Therapy (2001). Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA, 285*(6), 785-795.
154. O'Farrell, S., Garmo, H., Holmberg, L., Adolfsson, J., Stattin, P., & Van Hemelrijck, M. (2015). Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol, 33*(11), 1243-1251. doi:10.1200/JCO.2014.59.1792
155. Parker, C., Gillessen, S., Heidenreich, A., Horwich, A., & Committee, E. G. (2015). Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol, 26 Suppl 5*, v69-77. doi:10.1093/annonc/mdv222
156. Pirl, W. F., Greer, J. A., Goode, M., & Smith, M. R. (2008). Prospective study of depression and fatigue in men with advanced prostate cancer receiving hormone therapy. *Psychooncology, 17*(2), 148-153. doi:10.1002/pon.1206
157. Planas, J., Trilla, E., Raventos, C., Cecchini, L., Orsola, A., Salvador, C., . . . Morote, J. (2009). Alendronate decreases the fracture risk in patients with prostate cancer on androgen-deprivation therapy and with severe osteopenia or osteoporosis. *BJU Int, 104*(11), 1637-1640. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08622.x
158. Planas Morin, J., Celma Domenech, A., Placer Santos, J., Trilla Herrera, E., Salvador Lacambra, C., Lorente Garcia, D., . . . Morote Robles, J. (2014). Bone mass behavior after 1 year of different treatment strategies in prostate cancer patients subjected to androgen deprivation therapy. *Rheumatol Int, 34*(10), 1419-1425. doi:10.1007/s00296-014-2977-3
159. Rathkopf, D. E., Smith, M. R., de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Shore, N. D., de Souza, P., . . . Saad, F. (2014). Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol, 66*(5), 815-825. doi:10.1016/j.eururo.2014.02.056
160. Rébillard, X., Grosclaud, P., Leone, N., Velten, M., Coureau, G., Villers, A., . . . CCAFU, e. l. m. d. (2013). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012 - Incidence and Mortality of urological cancers in 2012 in France. *Progrès en Urologie, Suppl. 2*, S11-S20.

161. Reis, C., Liberman, S., Pompeo, A. C., Srougi, M., Halpern, A., & Filho, W. J. (2009). Body composition alterations, energy expenditure and fat oxidation in elderly males suffering from prostate cancer, pre and post orchiectomy. *Clinics (Sao Paulo), 64*(8), 781-784. doi:10.1590/S1807-59322009000800012
162. Richard, P. O., Fleshner, N. E., Bhatt, J. R., Hersey, K. M., Chahin, R., & Alibhai, S. M. (2015). Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy. *BJU Int, 116*(5), 744-752. doi:10.1111/bju.12755
163. Romo, M. L., McCrillis, A. M., Brite, J., Reales, D., Dowd, J. B., & Schooling, C. M. (2015). Pharmacologic androgen deprivation and cardiovascular disease risk factors: a systematic review. *Eur J Clin Invest, 45*(5), 475-484. doi:10.1111/eci.12431
164. Rot, I., Ogah, I., & Wassersug, R. J. (2012). The language of prostate cancer treatments and implications for informed decision making by patients. *Eur J Cancer Care (Engl), 21*(6), 766-775. doi:10.1111/j.1365-2354.2012.01359.x
165. Roth, A. J., Kornblith, A. B., Batel-Copel, L., Peabody, E., Scher, H. I., & Holland, J. C. (1998). Rapid Screening for Psychologic Distress in Men with Prostate Carcinoma - A Pilot Study. *Cancer, 15*(82), 1904-1908.
166. Rozet, F., Hennequin, C., Beauval, J.-B., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., . . . Méjean, A. (2016). Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer. *Progrès en Urologie, 27*(S1), S95–S143.
167. Ryan, C. J., Smith, M. R., de Bono, J. S., Molina, A., Logothetis, C. J., de Souza, P., . . . Rathkopf, D. E. (2013). Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med, 368*(2), 138-148. doi:10.1056/NEJMoa1209096
168. Ryan, C. J., Smith, M. R., Fizazi, K., Saad, F., Mulders, P. F., Sternberg, C. N., . . . Rathkopf, D. E. (2015). Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol, 16*(2), 152-160. doi:10.1016/s1470-2045(14)71205-7
169. Ryan, C. W., Huo, D., Demers, L. M., Beer, T. M., & Lacerna, L. V. (2006). Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol, 176*(3), 972-978; discussion 978. doi:10.1016/j.juro.2006.04.078
170. Sadetsky, N., Greene, K., Cooperberg, M. R., Hubbard, A., Carroll, P. R., & Satariano, W. (2011). Impact of androgen deprivation on physical well-being in patients with prostate cancer: analysis from the CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) registry. *Cancer, 117*(19), 4406-4413. doi:10.1002/cncr.26064
171. Saigal, C. S., Gore, J. L., Krupski, T. L., Hanley, J., Schonlau, M., Litwin, M. S., & Urologic Diseases in America, P. (2007). Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer, 110*(7), 1493-1500. doi:10.1002/cncr.22933
172. Salonen, A. J., Taari, K., Ala-Opas, M., Sankila, A., Viitanen, J., Lundstedt, S., . . . Finnprostate, G. (2014). Comparison of intermittent and continuous androgen deprivation and quality of life between patients with locally advanced and patients with metastatic prostate cancer: a post hoc analysis of the randomized FinnProstate Study VII. *Scand J Urol, 48*(6), 513-522. doi:10.3109/21681805.2014.901410
173. Salonen, A. J., Taari, K., Ala-Opas, M., Viitanen, J., Lundstedt, S., Tammela, T. L., & FinnProstate, G. (2013). Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol, 63*(1), 111-120. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.040
174. Salvador, C., Planas, J., Agreda, F., Placer, J., Trilla, E., Lopez, M. A., & Morote, J. (2013). Analysis of the lipid profile and atherogenic risk during androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Urol Int, 90*(1), 41-44. doi:10.1159/000342814

175. Sanda, M. G., Dunn, R. L., Michalski, J., Sandler, H. M., Northouse, L., Hembroff, L., . . . Wei, J. T. (2008). Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med, 358*(12), 1250-1261. doi:10.1056/NEJMoa074311
176. Scailteux, L. M., Naudet, F., Alimi, Q., Vincendeau, S., & Oger, E. (2016). Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore), 95*(24), e3873. doi:10.1097/MD.0000000000003873
177. Scailteux, L. M., Vincendeau, S., Balusson, F., Leclercq, C., Happe, A., Le Nautout, B., . . . Oger, E. (2017). Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. *Eur J Cancer, 77*, 99-108. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.002
178. Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M. E., Sternberg, C. N., Miller, K., . . . de Bono, J. S. (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med, 367*(13), 1187-1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506
179. Schiavi, R. C., & White, D. (1976). Androgens and male sexual function: a review of human studies. *J Sex Marital Ther, 2*(3), 214-228. doi:10.1080/00926237608405324
180. Schmidt, P. J., Steinberg, E. M., Negro, P. P., Haq, N., Gibson, C., & Rubinow, D. R. (2009). Pharmacologically induced hypogonadism and sexual function in healthy young women and men. *Neuropsychopharmacology, 34*(3), 565-576. doi:10.1038/npp.2008.24
181. Schweizer, M. T., Wang, H., Luber, B., Nadal, R., Spitz, A., Rosen, D. M., . . . Denmeade, S. R. (2016). Bipolar Androgen Therapy for Men With Androgen Ablation Naive Prostate Cancer: Results From the Phase II BATMAN Study. *Prostate, 76*(13), 1218-1226. doi:10.1002/pros.23209
182. Seidenfeld, J., Samson, D. J., Hasselblad, V., Aronson, N., Albertsen, P. C., Bennett, C. L., & Wilt, T. J. (2000). Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med, 132*(7), 566-577.
183. Shahinian, V. B., Kuo, Y.-F., Freeman, J.-L., & and Goodwin, J. S. (2005). Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cance. *N Engl J Med, 352*, 154-164.
184. Shao, Y. H., Moore, D. F., Shih, W., Lin, Y., Jang, T. L., & Lu-Yao, G. L. (2013). Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int, 111*(5), 745-752. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11758.x
185. Sharpley, C. F., Bitsika, V., & Denham, J. W. (2014). Factors associated with feelings of loss of masculinity in men with prostate cancer in the RADAR trial. *Psycho-Oncology, 23*(5), 524-530. doi:10.1002/pon.3448
186. Sharpley, C. F., Christie, D. R., Bitsika, V., & Miller, B. J. (2017). Trajectories of total depression and depressive symptoms in prostate cancer patients receiving six months of hormone therapy. *Psychooncology, 26*(1), 60-66. doi:10.1002/pon.4100
187. Smith, M. R., Boyceb, S. P., Moyneurb, E. K., Duhb, M. S., Rautc, M. K., & Brandmanc, J. (2006). Risk of Clinical Fractures After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Prostate Cancer. *The Journal of Urology, 175*(1), 136-139.
188. Smith, M. R., Eastham, J., Gleason, D. M., Shasha, D., Tchekmedyian, S., & Zinner, N. (2003). Randomized Controlled Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Urol., 169*(6), 2008-2012.
189. Smith, M. R., Egerdie, B., Hernandez Toriz, N., Feldman, R., Tammela, T. L., Saad, F., . . . Denosumab, H. P. C. S. G. (2009). Denosumab in men receiving

androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med, 361*(8), 745-755. doi:10.1056/NEJMoa0809003

190. Smith, M. R., Finkelstein, J. S., McGovern, F. J., Zietman, A. L., Fallon, M. A., Schoenfeld, D. A., & Kantoff, P. W. (2002). Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87*(2), 599-603.
191. Smith, M. R., Lee, W. C., Brandman, J., Wang, Q., Botteman, M., & Pashos, C. L. (2005). Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol, 23*(31), 7897-7903. doi:10.1200/JCO.2004.00.6908
192. Smith, M. R., McGovern, F. J., Zietman, A. L., Fallon, M. A., Hayden, D. L., Schoenfeld, D. A., . . . Finkelstein, J. S. (2001). Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*
193. *345*(13), 948-955.
194. Smith, M. R., Rathkopf, D. E., Mulders, P. F., Carles, J., Van Poppel, H., Li, J., . . . Ryan, C. J. (2015). Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naive Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol, 194*(5), 1277-1284. doi:10.1016/j.juro.2015.07.004
195. Spence, R. R., Heesch, K. C., & Brown, W. J. (2010). Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev, 36*(2), 185-194. doi:10.1016/j.ctrv.2009.11.003
196. Sternberg, C. N., Castellano, D., Daugaard, G., Geczi, L., Hotte, S. J., Mainwaring, P. N., . . . George, D. J. (2014). Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol, 15*(11), 1263-1268. doi:10.1016/s1470-2045(14)70417-6
197. Sternberg, C. N., de Bono, J. S., Chi, K. N., Fizazi, K., Mulders, P., Cerbone, L., . . . Scher, H. I. (2014). Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol, 25*(2), 429-434. doi:10.1093/annonc/mdt571
198. Sternberg, C. N., Molina, A., North, S., Mainwaring, P., Fizazi, K., Hao, Y., . . . Scher, H. I. (2013). Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol, 24*(4), 1017-1025. doi:10.1093/annonc/mds585
199. Taxel, P., Dowsett, R., Richter, L., Fall, P., Klepinger, A., & Albertsen, P. (2010). Risedronate prevents early bone loss and increased bone turnover in the first 6 months of luteinizing hormone-releasing hormone-agonist therapy for prostate cancer. *BJU Int, 106*(10), 1473-1476. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09329.x
200. Taylor, L. G., Canfield, S. E., & Du, X. L. (2009). Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer, 115*(11), 2388-2399. doi:10.1002/cncr.24283
201. Teoh, J. Y., Chan, S. Y., Chiu, P. K., Poon, D. M., Cheung, H. Y., Hou, S. S., & Ng, C. F. (2015). Risk of acute myocardial infarction after androgen-deprivation therapy for prostate cancer in a Chinese population. *BJU Int, 116*(3), 382-387. doi:10.1111/bju.12967
202. Tomlinson, J., & Wright, D. (2004). Impact of erectile dysfunction and its subsequent treatment with sildenafil: qualitative study. *BMJ, 328*(7447), 1037. doi:10.1136/bmj.38044.662176.EE
203. Tsai, H. K., D'Amico, A. V., Sadetsky, N., Chen, M. H., & Carroll, P. R. (2007). Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst, 99*(20), 1516-1524. doi:10.1093/jnci/djm168
204. Tsai, H. T., Penson, D. F., Makambi, K. H., Lynch, J. H., Van Den Eeden, S. K., & Potosky, A. L. (2013). Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs

conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology, 82*(2), 327-333. doi:10.1016/j.urology.2013.01.078

205. Tsai, H. T., Pfeiffer, R. M., Philips, G. K., Barac, A., Fu, A. Z., Penson, D. F., . . . Potosky, A. L. (2017). Risks of Serious Toxicities from Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Population Based Study. *J Urol., 197*(5), 1251-1257.
206. Tuppin, P., Leboucher, C., Dougé, M., Peyre-Lanquar, G., Gabach, P., Descotes, J.-L., & Rebillard, X. (2016). DÉPISTAGE INDIVIDUEL DU CANCER DE LA PROSTATE CHEZ LES HOMMES DE 40 ANS ET PLUS, FRANCE, 2009-2015. DONNÉES DU SYSTÈME NATIONAL D'INFORMATION INTER-RÉGIMES DE L'ASSURANCE MALADIE *Cancer de la prostate : actualité épidémiologique en France, 39-40*, 700-706.
207. Tuppin, P., Samson, S., Perrin, P., Ruffion, A., Millat, B., Weill, A., . . . Allemand, H. (2012). [Prostate-specific antigen use among men without prostate cancer in France (2008-2010)]. *Bull Cancer, 99*(5), 521-527. doi:10.1684/bdc.2012.1580
208. Van Hemelrijck, M., Garmo, H., Holmberg, L., Ingelsson, E., Bratt, O., Bill-Axelson, A., . . . Adolfsson, J. (2010). Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol, 28*(21), 3448-3456. doi:10.1200/JCO.2010.29.1567
209. Vodermaier, A., Linden, W., & Siu, C. (2009). Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst, 101*(21), 1464-1488. doi:10.1093/jnci/djp336
210. Voog, J. C., Paulus, R., Shipley, W. U., Smith, M. R., McGowan, D. G., Jones, C. U., . . . Efstathiou, J. A. (2016). Cardiovascular Mortality Following Short-term Androgen Deprivation in Clinically Localized Prostate Cancer: An Analysis of RTOG 94-08. *Eur Urol, 69*(2), 204-210. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.027
211. Walker, L. M., & Robinson, J. W. (2010). The unique needs of couples experiencing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Sex Marital Ther, 36*(2), 154-165. doi:10.1080/00926230903554552
212. Walker, L. M., Tran, S., Wassersug, R. J., Thomas, B., & Robinson, J. W. (2013). Patients and partners lack knowledge of androgen deprivation therapy side effects. *Urol Oncol, 31*(7), 1098-1105. doi:10.1016/j.urolonc.2011.12.015
213. Wang, A., Obertova, Z., Brown, C., Karunasinghe, N., Bishop, K., Ferguson, L., & Lawrenson, R. (2015). Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer, 15*, 837. doi:10.1186/s12885-015-1843-3
214. Watts, N. B., Adler, R. A., Bilezikian, J. P., Drake, M. T., Eastell, R., Orwoll, E. S., . . . Society., E. (2012). Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab, 97*(6), 1802-1822.
215. Weiner, A. B., Matulewicz, R. S., Eggener, S. E., & Schaeffer, E. M. (2016). Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis, 19*(4), 395-397. doi:10.1038/pcan.2016.30
216. White, I. D., Wilson, J., Aslet, P., Baxter, A. B., Birtle, A., Challacombe, B., . . . Kirby, M. (2015). Development of UK guidance on the management of erectile dysfunction resulting from radical radiotherapy and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Clin Pract, 69*(1), 106-123. doi:10.1111/ijcp.12512
217. Wilcox, C., Kautto, A., Steigler, A., & Denham, J. W. (2012). Androgen deprivation therapy for prostate cancer does not increase cardiovascular mortality in the long term. *Oncology, 82*(1), 56-58. doi:10.1159/000334999
218. Yu, E. Y., Kuo, K. F., Gulati, R., Chen, S., Gambol, T. E., Hall, S. P., . . . Higano, C. S. (2012). Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol, 30*(15), 1864-1870. doi:10.1200/JCO.2011.38.3745
219. Zhao, J., Zhu, S., Sun, L., Meng, F., Zhao, L., Zhao, Y., . . . Niu, Y. (2014). Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular

morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One, 9*(9), e107516. doi:10.1371/journal.pone.0107516

220. Ziaran, S., Goncalves, F. M., & Sn, J. B. (2013). Complex metabolic and skeletal changes in men taking long-term androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer, 11*(1), 33-38. doi:10.1016/j.clgc.2012.08.005

221. Zitzmann, M., Faber, S., & Nieschlag, E. (2006). Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab, 91*(11), 4335-4343. doi:10.1210/jc.2006-0401