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

SYNTHÈSE – 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

SOMMAIRE

1.1 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LE CARDIO-METABOLISME 5
1.1.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 5
1.1.2 Recommandations du groupe de travail 6
1.1.3 Discussion - Axes de recherche 7
1.2 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LES FONCTIONS OSTEO-MUSCULAIRES 7
1.2.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 8
1.2.2 Recommandations du groupe de travail 8
1.2.3 Discussion - Axes de recherche 9
1.3 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA FATIGUE, LES SYMPTOMES ANXIEUX ET DEPRESSIFS ET LES TROUBLES COGNITIFS 9
1.3.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 10
1.3.1.1 Fatigue 10
1.3.1.2 Troubles cognitifs 11
1.3.1.3 Troubles de l'humeur 11
1.3.2 Recommandations du groupe de travail 11
1.3.3 Discussion – Axes de recherche 11
1.4 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA GYNECOMASTIE ET LES BOUFFEES DE CHALEUR 12
1.4.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 12
1.4.2 Recommandations du groupe de travail 12
1.4.3 Discussion – Axes de recherche 13
1.5 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA FERTILITE ET SUR LA FONCTION SEXUELLE 13
1.5.1.1 Fertilité 13
1.5.1.2 Sexualité 13
1.5.1.3 Impacts relationnels 14
1.5.2 Recommandations du groupe de travail 14
1.5.3 Discussion – Axes de recherche 15
1.6 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA DOULEUR 16
1.6.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 16
1.6.2 Recommandations du groupe de travail 16
1.6.3 Discussion – Axes de recherche 16
1.7 EFFETS INDESIRABLES DE L'HORMONO-SUPPRESSION EN FONCTION DE L'AGE 16
1.7.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 17
1.7.2 Recommandations du groupe de travail 17
1.7.3 Discussion – Axes de recherche 17
1.8 IMPACT DE L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA QUALITE DE VIE (CPRC EXCLUS) 17
1.8.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 18
1.8.2 Recommandations du groupe de travail 18
1.8.3 Discussion – Axes de recherche 18
1.9 IMPACT DE L'HORMONOTHERAPIE DE SECONDE GENERATION SUR LA TOXICITE ET LA QUALITE DE VIE – PATIENTS CPRC 18
1.9.1 Toxicité 18
1.9.2 Qualité de vie - Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 19
1.9.3 Recommandations du groupe de travail 19

1.9.4 Discussion – Axes de recherche 19
1.10 IMPACT DE L'ADJONCTION D'UNE CHIMIOTHERAPIE A L'HORMONO-SUPPRESSION SUR LA TOXICITE ET SUR LA QUALITE DE VIE 19
1.10.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 19
1.10.2 Recommandations du groupe de travail 19
1.10.3 Discussion – Axes de recherche 20
1.11 COMPARAISON DE LA TOXICITE ET DE LA QUALITE DE VIE EN FONCTION DES PROTOCOLES (INTERMITTENT VS CONTINU) 20
1.11.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve 20
1.11.2 Recommandations du groupe de travail 21
1.11.3 Discussion – Axes de recherche 21
1.12 PARCOURS DE SOINS : GESTION DES COMPLICATIONS DE L'HORMONO-SUPPRESSION 21
1.12.1 Prévention des complications cardio-métaboliques 21
1.12.1.1 Prévention primaire du risque cardiovasculaire 21
1.12.1.2 Prévention secondaire du risque cardiovasculaire 22
1.12.2 Prévention médicamenteuse des effets indésirables osseux de l'hormono-suppression 22
1.12.3 Prise en charge du bien-être « hormonal » et de la fonction sexuelle 23
1.12.4 Prévention des complications gériatriques 23
1.12.5 Bénéfice de l'activité physique chez les patients sous hormono-suppression 24
1- GROUPE DE PILOTAGE 28
2- GROUPE DE TRAVAIL 28
3- GROUPE DE LECTURE 28

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 30

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 a été complété par un autre travail sur les « actions d'éducation thérapeutique » chez ces patients.

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. »

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[1] ;
- d'une analyse des données de la littérature
- de l'avis argumenté du groupe de travail.

Le travail est réalisé de façon multidisciplinaire ; des représentants de patients (Ligue et ANAMACaP) et des représentants d'agences publiques (INCa, HAS, …) sont associés.

[1] Health Technology Assessment

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

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).

1.1.1 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, Goncalves, & Sn, 2013) (Morgans et al., 2015).

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) (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, Chen, Renshaw, Loffredo, & Kantoff, 2015)
- 6 études rétrospectives observationnelles de population : (Saigal et al., 2007) (H. K. Tsai, D'Amico, Sadetsky, Chen, & Carroll, 2007) (Keating, O'Malley, Freedland, & Smith, 2010) (Van Hemelrijck et al., 2010) (Wilcox, Kautto, Steigler, & Denham, 2012) (Teoh 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, Chen, Braccioforte, Moran, & D'Amico, 2009).

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).

Le type de castration pourrait avoir une influence sur le risque cardiovasculaire lié à la suppression androgénique.

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

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

Cette conclusion repose sur :
- 2 études rétrospectives de population : (Martín-Merino, Johansson, Morris, & García Rodríguez, 2011) (O'Farrell et al., 2015).
- 1 enquête nationale : (Scailteux et al., 2017)

1.1.2 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 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 cardio-métabolique des patients.

La prise en charge du risque cardio-métabolique du patient intègre :

- La prévention primaire[2]
- La prévention secondaire
- Le travail en équipe

1.1.3 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.

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

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.

[2] • 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.

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.

1.2.1 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, Campbell, & Bryant, 1998) (Maillefert et al., 1999) (Daniell et al., 2000) (Smith et al., 2001) (Shahinian, Kuo, Freeman, & and Goodwin, 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)

1.2.2 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 1.12).

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, Paccou, Beuzeboc, & 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 :

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

1.2.3 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.

1.3 Impact de l'hormono-suppression 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[3], 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[4], 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 »[5] 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[6] du quotidien (mobilité, hygiène personnelle, …) (Chan, Yates, & McCarthy, 2016) ;
- grade 4 si elle engendre une incapacité totale.

1.3.1 Conclusions des données de la littérature et niveaux de preuve

1.3.1.1 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, Greer, Goode, & Smith, 2008)

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

Cette conclusion repose sur :

- 1 synthèse méthodique : (Colloca, Venturino, Governato, & Checcaglini, 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)

[3] https://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-effets-secondaires/la-fatigue/
[4] 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
[5] https://www.abramsoncenter.org/media/1197/instrumental-activities-of-daily-living.pdf
[6] https://www.caringhandsmatter.com/difference-activities-of-daily-living-and-instrumental-activities-daily-living/

1.3.1.2 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, Aubin, & Higano, 2009) (Gonzalez et al., 2015)
- 1 étude rétrospective (DiBlasio et al., 2008)

1.3.1.3 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, Sinha, Yang, & Nguyen, 2017)
- 3 études prospectives (Pirl et al., 2008) (Cherrier et al., 2009) (Sharpley, Christie, Bitsika, & Miller, 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)

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)

1.3.2 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 :

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

1.3.3 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.

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

1.4.1 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).

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

1.4.2 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 :
- La prévention primaire
- La prévention secondaire
- La prévention tertiaire
- Le travail en équipe

1.4.3 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).

1.5 Impact de l'hormono-suppression sur la fertilité et 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.

1.5.1.1 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) 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.

1.5.1.2 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.

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. 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.**

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. Les bouffées de chaleur et la gynécomastie sont de puissants facteurs prédictifs de perte de masculinité. 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.

1.5.1.3 Impacts relationnels

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.

1.5.2 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 :

- La prévention primaire
- La prévention secondaire

- La prévention tertiaire
- Le travail en équipe

1.5.3 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 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).

1.6 Impact de l'hormono-suppression 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.

1.6.1 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, Rasmussen, & Widmark, 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)

1.6.2 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[7].

1.6.3 Discussion – Axes de recherche

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

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

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 ;

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

- 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.

1.7.1 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).

1.7.2 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.

1.7.3 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) ?

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

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 ».

1.8.1 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, Singla, Cowan, Carroll, & Cooperberg, 2014).

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).

1.8.2 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 (associations sportives, associations de patients, relations sociales), avec l'implication des proches (cf. chapitre 1.12.3 et chapitre 1.12.5).

1.8.3 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, …).

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

1.9.1 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.

1.9.2 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.

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)

1.9.3 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.

1.9.4 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.

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

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.

1.10.1 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) (James et al., 2016)
- 1 étude prospective non comparative : (Joshua et al., 2015)
- 2 études rétrospectives : (Badrising et al., 2014) (Caffo et al., 2015).

1.10.2 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…).

1.10.3 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.

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

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).

1.11.1 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. 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.

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) (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)

1.11.2 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.

1.11.3 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.

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

1.12.1 Prévention des complications cardio-métaboliques

1.12.1.1 Prévention primaire du risque cardiovasculaire

Les actions de diminution du risque cardiovasculaire lié à l'HT incluent plusieurs actions dictées par l'algorithme **ABCDE**[8].

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).

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

D – Diabètes:

- Dépistage (dosage de la glycémie à jeun) et équilibration de la glycémie selon Hémoglobine glyquée.
- Traitement recommandé par Metformine (syndrome métabolique prédominant) (Harrison & Jones, 2014)
- Diététique selon les règles diététiques (HAS, 2017)

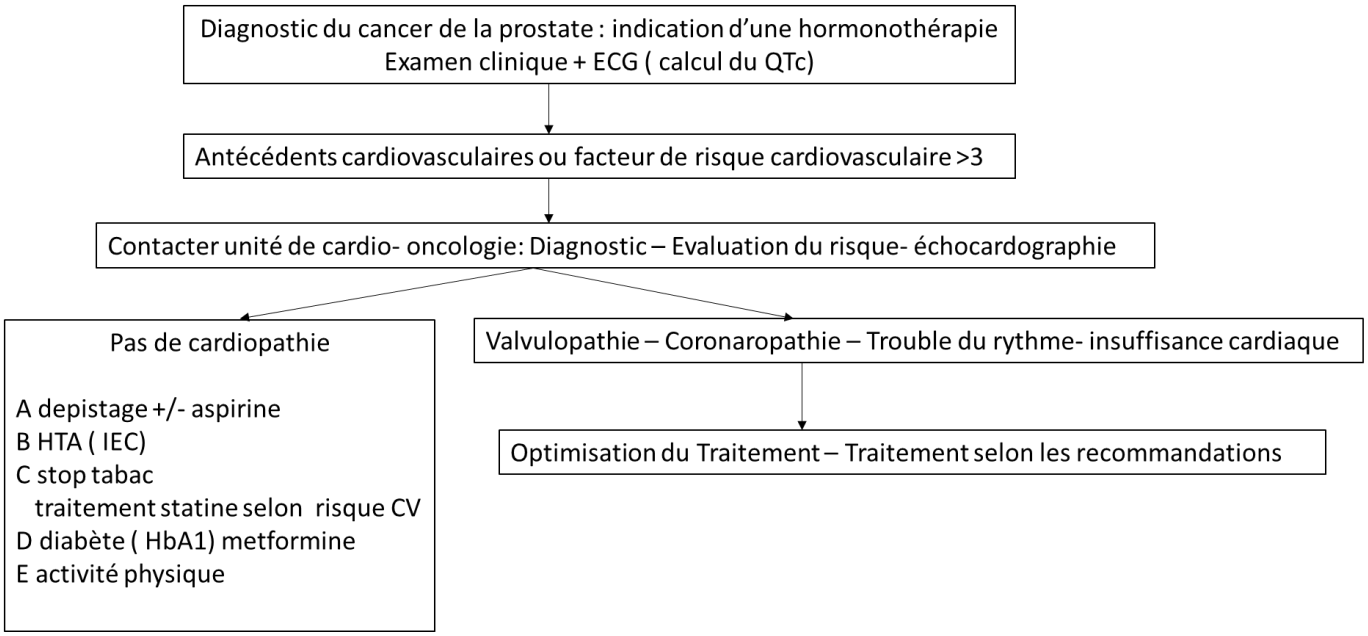
E : Exercice (Harrison & Jones, 2014)

- 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.

1.12.1.2 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 1.

FIGURE 1 : CONDUITE A TENIR AVANT UNE SUPPRESSION ANDROGENIQUE (BHATIA ET AL., 2016)



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

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" (Briot et al., 2018).

Cette conclusion repose sur :

- 8 essais randomisés : (Smith et al., 2001) (Smith et al., 2003) (Michaelson et al., 2007) (Greenspan, Nelson, Trump, & Resnick, 2007) (Smith et al., 2009) (Taxel et al., 2010) (Klotz et al., 2013) (Choo et al., 2013)
- 2 études prospectives : (Ryan, Huo, Demers, Beer, & Lacerna, 2006) (Bantis et al., 2011)

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

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 :

- Informer
- S'informer
- Rassurer
- 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).

1.12.4 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) :

- en cas de score du G8 anomal (≤14/17), elle devrait être complété par une évaluation gériatrique simplifiée incluant les comorbidités (échelle CISR-G[9]), la dépendance (ADL[10]) 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[11]).

1.12.5 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).

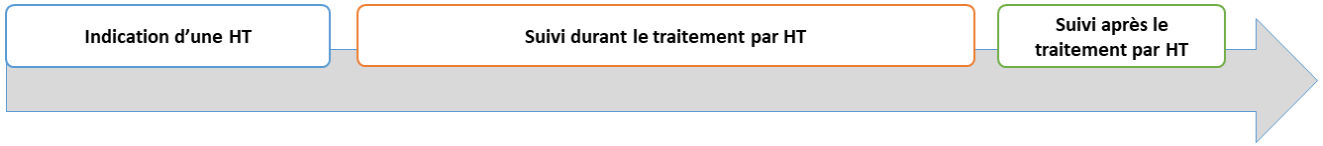
Cette conclusion repose sur :

- 3 RBP : (Parker, Gillessen, Heidenreich, Horwich, & Committee, 2015) (NICE, 2016) (Rozet et al., 2016)
- 1 fiche « repères » nationale : (Institut national du cancer, 2017)
- 1 méta-analyse : (Bourke et al., 2016) –cancer de prostate
- 2 revues systématiques : (Spence, Heesch, & Brown, 2010) (Bouillet et al., 2015) – tous cancers
- 2 essais randomisés : (Galvao, Taaffe, Spry, Joseph, & Newton, 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 et al., 2014) – tous cancers (Galvao et al., 2014) – ADT cancer prostate
- 2 enquêtes : (Harrington, Schwenke, & Epstein, 2013) (Keogh, Patel, MacLeod, & Masters, 2014) - ADT cancer prostate

Le parcours de soins, relatif à la prise en charge des effets indésirables induits par l'hormono-suppression chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, est synthétisé dans le Tableau 1. Il s'appuie sur les données de la littérature, sur les recommandations internationales existantes et sur l'avis des membres du groupe de travail.

[9] Cumulative Illness Score Rating Geriatrics scale
[10] Activities of Daily Living
[11] Comprehensive Geriatric Assessment

Tableau 1 : Evaluation, prévention et prise en charge de l'hormono-suppression : synthèse du parcours de soins dans les différents secteurs



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 1 : 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 - 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 <u>Biologie initiale</u> Ca, créatininémie, Vitamine D, TSH, NFP, VS, CRP	- 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 d'échec ou d'intolérance des BP.	<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 de 2 facteurs de risques osseux

	Evaluation des apports vitamino-calciques ± supplémentation				
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 spécifiques (simples ou complexes)	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 caverneuses, vaccum) ; 3ème ligne (prothèses péniennes	Orientation vers des consultations dédiées en fonction de la complexité du trouble (urologue, sexologue, psychologue, …)

				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.

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

Références bibliographiques

1. 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

2. 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

3. 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.

4. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 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

12. 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.

13. 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

14. 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

15. 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

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

20. 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

21. 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

22. 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

23. 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

24. 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

25. 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

26. 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

27. 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

28. 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.

29. 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.

30. 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

31. 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

32. 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.

33. 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.

34. 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

35. 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

36. 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

37. 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

38. 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

39. 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

40. 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

41. 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

42. 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

43. Giuliano, F. (2013). [Questionnaires in sexual medicine]. *Prog Urol, 23*(9), 811-821. doi:10.1016/j.purol.2013.01.006

44. 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

45. 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

46. 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.

47. 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

48. 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

49. 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.

50. 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

51. 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*.

52. 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*.

53. 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

54. 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

55. INCa, I. n. d. c. (2014). DEUXIÈME ENQUÊTE : La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après-cancer.

56. Institut national du cancer, I. (2017). Bénéfices de l'activité physique pendant et après le cancer - Des connaissances scientifiques aux repères pratiques.

57. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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

62. 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

63. 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

64. 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

65. 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

66. 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

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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)

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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

76. 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

77. 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

78. 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.

79. 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.

80. 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

81. 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

82. 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

83. 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

84. 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

85. 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

86. 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

87. 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

88. 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.

89. 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*.

90. 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

91. 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

92. 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.

93. 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.

94. 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).

95. 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

96. 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

97. 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

98. 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

99. 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

100. 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

101. 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.

102. 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

103. 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

104. 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

105. 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

106. 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

107. 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

108. 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

109. 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

110. 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

111. 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.

112. 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

113. 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

114. 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

115. 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.

116. 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.

117. 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

118. 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.

119. 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

120. 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*

121. *345*(13), 948-955.

122. 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

123. 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

124. 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

125. 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

126. 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

127. 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

128. 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

129. 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

130. 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

131. 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

132. 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.

133. 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

134. 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

135. 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

136. 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

137. 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

138. 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