



# État des lieux des pratiques et pistes d'innovation dans la prise en charge officinale des patients atteints du cancer de la prostate

Simon Laloum

## ► To cite this version:

Simon Laloum. État des lieux des pratiques et pistes d'innovation dans la prise en charge officinale des patients atteints du cancer de la prostate. Sciences pharmaceutiques. 2022. <dumas-04127692>

**HAL Id: dumas-04127692**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04127692v1>**

Submitted on 14 Jun 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 - Attribution - Non-commercial use - ShareAlike - International License

**UNIVERSITE DE MONTPELLIER**  
**UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

**ETAT DES LIEUX DES PRATIQUES ET PISTES D'INNOVATION DANS LA  
PRISE EN CHARGE OFFICINALE DES PATIENTS ATTEINTS DU CANCER  
DE LA PROSTATE**

**Thèse**

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

en vue d'obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

*Simon LALOUM*

soutenue le 16 novembre 2022

Président M. Jean-Paul BROUILLET, Professeur des universités et Praticien  
Hospitalier, CHU de Nîmes et Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier

Directeur de thèse Mme Fanny LEENHARDT, Maître de conférences et Praticien  
Hospitalier, Institut du cancer de Montpellier et Faculté de Pharmacie, Université de  
Montpellier

Assesseurs Mme Marie VIALA, Docteur en médecine, spécialiste oncologue, Institut  
du cancer de Montpellier

Mme Mariem AKKARI, Docteur en pharmacie, pharmacien titulaire

## Remerciements

Au **Docteur Fanny Leenhardt**, ma directrice de thèse. Tout d'abord, merci pour m'avoir donné la passion de la pharmacie oncologique, au détour d'un TD de sixième année. Mille mercis pour vos innombrables conseils, pour votre disponibilité, pour m'avoir orienté et maintenu dans la bonne direction sur ce projet et pour le temps que vous m'avez accordé.

Au **Professeur Jean-Paul Brouillet**, merci pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, merci pour vos enseignements, indispensables à la bonne rédaction de cette thèse.

Au **Docteur Marie Viala**, un grand merci pour avoir accepté de faire partie du jury. Votre avis d'oncologue médical est pour moi essentiel afin d'optimiser ce travail dans l'intérêt des patients.

Au **Docteur Mariem Akkari**, un immense merci pour ta présence en ce moment si important. Je suis ravi de pouvoir avoir ton point de vue de pharmacien d'officine et de titulaire sur ce travail.

A **l'équipe de la pharmacie de la Chartreuse** à Montpellier : Susie, Véronique, Flore, Soline et Emmanuel, pour m'avoir fait le meilleur accueil que je puisse imaginer pour mon stage de sixième année. Grâce à vous, j'ai gagné en autonomie, en confiance... et des amis.

A **l'équipe de la pharmacie des Terreaux** à Lyon dans laquelle j'exerce aujourd'hui. Merci à Nicolas, Laure-Adeline, Christine, Caroline, Bérangère, Mr. Dulier pour votre soutien et vos conseils dans la rédaction de la thèse et de ses outils. Merci d'être une équipe avec qui on peut tout partager !

A **Florence Grévoul**, gestionnaire de scolarité de la 6<sup>ème</sup> année de pharmacie et au **Docteur Emmanuelle Jourdan**, Directrice à la CERP Rhin Rhône Méditerranée pour avoir pris le temps de partager le questionnaire de cette thèse. Sans votre aide, le projet n'aurait pas pu aboutir.

A **Estelle** dit « chaton », ma moitié, qui me supporte depuis des temps immémoriaux. Merci pour ton soutien inconditionnel et pour ton aide dans ce projet. Merci d'être là depuis ma première année d'études. Sans toi, aboutir à ce jour aurait été impossible. Merci pour tout ma chère et tendre !

A **mes parents**, Laurence, Laurent, Chantal et Stéphane, qui m'ont toujours poussé à réaliser mes rêves. Et bien ça y est, on y est ! Merci pour tout, pour votre amour et pour le bonheur que vous m'apportez. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées et les conseils que vous m'avez donnés. Cette thèse en est l'aboutissement et j'espère vous avoir rendu fiers.

A **ma petite sœur**, Lola, pour être la définition même d'une petite sœur idéale. Merci d'être là pour moi !

A **mon grand-père**, Marcel. Merci pour ta sagesse, ton écoute et ton soutien. Je suis fier de pouvoir te présenter le résultat de mon travail.

A **ma belle-famille**, Nathalie, Didier, Céline et Loïc pour votre soutien et votre enthousiasme concernant ce projet. Merci de me prêter « chaton » depuis si longtemps maintenant !

A **mes marraines de la fac**, Emeline, Estelle et Jennifer. Merci de m'avoir acheté lors de ma deuxième année. Merci d'avoir toujours été d'un soutien absolu ; pour les jours de l'an passés ensemble et les prochains !

A **Anthony**, mon binôme depuis qu'on a été voisin de chambre de cité U. Merci d'être là depuis plus de 9 ans maintenant, merci pour les soirées, pour les révisions, pour les délires et les resto U quotidiens ! A **Elise** également puisqu'à deux, vous formez la croute et la mie, vous êtes donc indissociables. Merci pour avoir embelli et rendu ces années d'études bien plus courtes qu'il n'y paraît.

A **Brice**, mon ami d'enfance. Quel plaisir de pouvoir se retrouver à Lyon ! Merci pour les sorties, les innombrables repaires de bonne graille que tu m'as fait découvrir, et pour tous ceux qu'on continuera de découvrir ensemble !

## Serment des apothicaires

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

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

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

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

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

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

## Table des matières

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Remerciements .....                                                     | 2  |
| Serment des apothicaires .....                                          | 4  |
| Liste des abréviations .....                                            | 8  |
| Introduction .....                                                      | 12 |
| Partie 1 : Le cancer de la prostate .....                               | 13 |
| 1. Définition .....                                                     | 13 |
| 2. Epidémiologie .....                                                  | 13 |
| a. Epidémiologie globale des cancers .....                              | 13 |
| b. Epidémiologie du cancer de la prostate .....                         | 14 |
| 3. Physiopathologie .....                                               | 15 |
| a. Carcinogenèse .....                                                  | 15 |
| i. Caractéristiques de la cellule tumorale .....                        | 16 |
| ii. Les trois phases de la cancérogenèse et tumorigenèse .....          | 17 |
| a) Initiation .....                                                     | 18 |
| b) Promotion .....                                                      | 19 |
| c) Progression .....                                                    | 20 |
| iii. Classifications .....                                              | 23 |
| b. Facteurs de risque du cancer de la prostate .....                    | 23 |
| i. Facteurs de risque avérés : .....                                    | 23 |
| ii. Facteurs de risque suspectés .....                                  | 24 |
| iii. Facteurs de risques professionnels et environnementaux .....       | 25 |
| c. Clinique .....                                                       | 26 |
| d. Pronostic .....                                                      | 27 |
| i. Classification TNM et stades du cancer de la prostate .....          | 28 |
| ii. Score de Gleason .....                                              | 29 |
| iii. Stades du cancer de la prostate et classification de D'Amico ..... | 31 |
| 4. Traitements du cancer de la prostate .....                           | 32 |
| a. Abstention surveillance (ou watchful waiting : WW) .....             | 32 |
| b. Surveillance active .....                                            | 32 |
| c. Radiothérapie .....                                                  | 34 |
| i. Curiethérapie .....                                                  | 34 |
| ii. Radiothérapie externe .....                                         | 36 |
| d. Prostatectomie totale .....                                          | 38 |
| e. Traitement focal .....                                               | 39 |
| f. Hormonothérapies .....                                               | 40 |
| i. Analogue LHRH (ou GnRH) .....                                        | 42 |

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                       |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ii.                                                                                                                                  | Antagoniste LHRH .....                                                                                                                | 43 |
| iii.                                                                                                                                 | Oestrogène .....                                                                                                                      | 45 |
| iv.                                                                                                                                  | Anti androgène de première génération et de nouvelle génération.....                                                                  | 46 |
| g.                                                                                                                                   | Thérapie ciblée .....                                                                                                                 | 48 |
| h.                                                                                                                                   | Immunothérapie .....                                                                                                                  | 49 |
| i.                                                                                                                                   | Vaccination .....                                                                                                                     | 49 |
| ii.                                                                                                                                  | Anti CTLA-4 et anti PD-1 .....                                                                                                        | 49 |
| i.                                                                                                                                   | Chimiothérapie.....                                                                                                                   | 51 |
| i.                                                                                                                                   | Apparenté aux anthracyclines.....                                                                                                     | 51 |
| ii.                                                                                                                                  | Taxanes.....                                                                                                                          | 52 |
| iii.                                                                                                                                 | Apparentés aux agents alkylants.....                                                                                                  | 53 |
| 5.                                                                                                                                   | Principaux effets indésirables des traitements du cancer de la prostate.....                                                          | 54 |
| a.                                                                                                                                   | Dermatologiques.....                                                                                                                  | 55 |
| b.                                                                                                                                   | Appareil uro-génital.....                                                                                                             | 59 |
| c.                                                                                                                                   | Endocrinologiques et métaboliques.....                                                                                                | 62 |
| d.                                                                                                                                   | Digestifs .....                                                                                                                       | 65 |
| e.                                                                                                                                   | Ostéo-articulaires.....                                                                                                               | 67 |
| f.                                                                                                                                   | Hématologiques .....                                                                                                                  | 69 |
| g.                                                                                                                                   | Neurologique .....                                                                                                                    | 71 |
| h.                                                                                                                                   | Psychiatriques.....                                                                                                                   | 74 |
| i.                                                                                                                                   | Généraux.....                                                                                                                         | 76 |
| j.                                                                                                                                   | Cardiovasculaires .....                                                                                                               | 79 |
| Partie 2 : Etude sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des effets indésirables du cancer de la prostate ..... |                                                                                                                                       | 83 |
| 1.                                                                                                                                   | Contexte et objectifs de l'étude .....                                                                                                | 83 |
| 2.                                                                                                                                   | Matériel / Méthode .....                                                                                                              | 84 |
| a.                                                                                                                                   | Type d'étude .....                                                                                                                    | 84 |
| b.                                                                                                                                   | Population cible.....                                                                                                                 | 84 |
| c.                                                                                                                                   | Elaboration et réalisation de l'enquête .....                                                                                         | 84 |
| 3.                                                                                                                                   | Résultats.....                                                                                                                        | 85 |
| a.                                                                                                                                   | Focus sur le cancer de la prostate .....                                                                                              | 85 |
| b.                                                                                                                                   | Questions pratiques et d'organisation de l'officine.....                                                                              | 92 |
| 4.                                                                                                                                   | Discussion .....                                                                                                                      | 95 |
| 5.                                                                                                                                   | Pistes d'innovation et outils d'aide à la délivrance :.....                                                                           | 99 |
| a.                                                                                                                                   | Poster sur la prise en charge officinale de l'HTA en tant qu'effet secondaire de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate..... | 99 |
| b.                                                                                                                                   | Fiches de conseils sur les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate .....                                         | 99 |

|                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| i. Fiches de conseils sur les effets indésirables dermatologiques .....                             | 100 |
| ii. Fiche de conseils sur les effets indésirables endocrinologiques.....                            | 102 |
| iii. Fiche de conseils sur les effets indésirables urologiques .....                                | 103 |
| iv. Fiche de conseils sur les effets indésirables digestifs.....                                    | 105 |
| c. Fiche destinée aux professionnels de la pharmacie sur les outils d'aide à la<br>délivrance ..... | 107 |
| Conclusion .....                                                                                    | 108 |
| Annexes .....                                                                                       | 109 |
| Bibliographie .....                                                                                 | 121 |

## Liste des abréviations

5-HTP : 5-HydroxyTryptoPhane

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSOS : Association Francophone de Soins Oncologiques de Supports

AFU : Association Française d'Urologie

ANAMACaP : Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate

AS : AndroStènedione

AUC : Area Under Curve (Aire sous courbe)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BNP : Brain Natriuretic Peptide (Peptide natriurétique de type B)

Gène BRCA1 : gène Breast Cancer 1

Gène BRCA2 : gène Breast Cancer 2

CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie

Cespharm : Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNO : Compléments Nutritionnels Oraux

CPS : Carte de Professionnel de Santé

CT : Cholestérol Total

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

DCC : Dossier Communicant en Cancérologie

DES : DiEthylStilbestrol

DHEA : DéHydroEpiAndrostérone

DHT : DiHydroTestostérone

DPE : Dénutrition Protéino-Energétique

DRO : Dérivé Réactif de l'Oxygène

EGFR : epidermal growth factor receptor

EMA : European Medical Agency

EMT : Transition Epithélio-Mésenchymateuse

FSH : Hormone de Stimulation Folliculaire

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone (= LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone)

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FLA : Focal Laser Ablation

HAA : Heterocyclic Aromatic Amine

HDL : High Density Lipoprotein

HDR : High Dose Rate (Haut débit de dose)

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2

HIFU : High Intensity Focalised Ultrasound

HTA : HyperTension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IFOP : Institut Français d'Opinion Publique

IL : InterLeukine

IDM : Infarctus Du Myocarde

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ISL : International Society of Lymphology

ISUP : International Society of Urological Pathology

IV : Intra-Veineuse

LDL : Low Density Lipoprotein

LDR : Low Dose Rate (bas débit de dose)

LH : Hormone Lutéinisante

MEC : Matrice Extra Cellulaire

MET : Transition Mésoenchymato-Epithéliale

MHD : Mesures Hygiéno-Diététiques

MMP9 : Métalloprotéase Matricielle 9

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

NCI-CTCAE : National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

NEJM : New England Journal of Medicine

NK1 : NeuroKinin-1

NOC : N-nitroso Compound

NT-proBNP : N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide

NYHA : New York Heart Association

OMEDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques

PAH : Polycyclic aromatic hydrocarbon

PCA3 : Prostate Cancer Antigen 3

PD-1 : Programmed Cell Death-1

PHI : Prostate Health Index

PSA : Prostate Specific Antigen

PTH : Parathormone

RA : Récepteur aux Androgènes

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SFHTA : Société Française d'HyperTension Artérielle

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SFRO : Société Française de Radiothérapie Oncologique

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SNC : Système nerveux central

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TG : Triglycéride

TNM : T = tumeur, N = node (ganglion lymphatique), M = métastase

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

TSM : taux standardisé monde ou proportion de personnes qui développent un cancer

UV : Ultraviolets

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VHC : Virus de l'Hépatite C

VICAN5 : La vie cinq ans après un diagnostic de cancer

VTP : Vascular-Targeted Photodynamic therapy

T : Testostérone

TAP : Thrombose Artérielle Profonde

TLR4 : Toll Like Receptor 4

TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

TSM : Taux Standardisé Monde

WW : Watchful Waiting

## Introduction

Le cancer de la prostate est non seulement le plus fréquent chez l'homme mais aussi l'un des cancers de meilleur pronostic. Avec le développement de nouvelles techniques et traitements, on évolue à chaque avancée vers une chronicisation de la maladie. La prise en charge des patients est plus souvent ambulatoire et leur qualité de vie ainsi que les soins de supports deviennent un sujet central.

Les patients atteints de cancer sont en nombre croissant en officine, pour une durée de plus en plus longue. Face à ce constat, le pharmacien doit adapter son discours, mais aussi prêter une oreille attentive à laquelle le patient peut se confier et, en retour, obtenir des conseils adaptés.

Le cancer de la prostate est traité de différentes manières : médicamenteuses, chirurgicales ou autres. Chaque technique implique de potentiels effets indésirables et pour chacun d'entre eux, le pharmacien doit savoir orienter, avoir une réponse, un début de solution ou une source d'information qu'il peut proposer grâce aux compétences acquises dans son cursus, dans sa pratique et en se spécialisant dans le milieu de la pharmacie oncologique.

Le travail réalisé dans cette thèse consiste tout d'abord à reprendre l'épidémiologie, la biologie cellulaire, la clinique, les traitements médicamenteux et non médicamenteux et surtout à décrire les principaux effets indésirables consécutifs à ces traitements. Dans un second temps, un état des lieux des connaissances, des motivations, des besoins et attentes des pharmaciens sur la prise en charge officinale du cancer de la prostate a été réalisé. C'est à travers l'analyse d'un questionnaire partagé avec les pharmaciens d'officine de la région Occitanie et Rhône-Alpes Auvergne que certains besoins ont été mis en évidence et des pistes d'innovation proposées en fonction de ceux sur lesquels il était possible d'agir.

Ces pistes d'innovation se composent de deux outils, réalisés en imaginant ce qui pourrait me paraître le plus pratique d'utilisation grâce à mon expérience au comptoir, mais aussi grâce aux retours du questionnaire.

Les objectifs de ces outils sont de favoriser l'accès à la connaissance pour le pharmacien, de structurer et de mettre en évidence le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients sous hormonothérapie en permettant de surcroît de mieux l'intégrer au sein de l'équipe soignante, et enfin de sécuriser le conseil associé à la plainte d'un patient atteint d'effets secondaires.

# Partie 1 : Le cancer de la prostate

## 1. Définition

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur : une métastase (Site de l'INCa, [1]).

## 2. Epidémiologie

### a. Epidémiologie globale des cancers

**Incidence** : En France, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2018 est de 382 000 : 204 600 hommes et 177 400 femmes. Les taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale (TSM) sont de 330,2 pour 100 000 personnes chez l'homme et 274,0 chez la femme.

L'âge médian au moment du diagnostic en 2018 est de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme.

Entre 2010 et 2018, le nombre de nouveaux cas augmente (6060 chez l'homme et 23 053 chez la femme) en raison d'un vieillissement de la population. Cependant, le taux d'incidence standardisé a baissé de 1.4% chez l'homme tandis qu'il augmente de 0.7% chez la femme. La légère augmentation de l'incidence chez la femme est due notamment à une évolution préoccupante (5%) de l'incidence du cancer du poumon.[2]

**Récidive et prévalence** : Les patients atteints d'un premier cancer ont un risque augmenté (environ 36% par rapport à la population générale) de déclarer un second cancer.

La prévalence totale des cancers (nombre de personnes en vie ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie) en 2017 est de 3,8 millions (1 844 277 hommes et 1 991 651 femmes). Une prévalence en hausse en raison d'une augmentation du nombre de nouveaux cas et de l'amélioration de la survie.[3]

**Mortalité :** Le nombre de décès associés au cancer en 2018 est de 157 400, avec 89 600 décès chez l'homme et 67 800 chez la femme. L'âge médian au moment du décès est de 73 ans chez les hommes et de 75 ans chez les femmes. Le TSM de mortalité est de 123.8 chez l'homme avec une diminution en moyenne de 2 % par an ; de 72.2 chez la femme avec une diminution moyenne de 0.7% par an (cf. annexe 1).

La diminution de la mortalité est due à une meilleure prévention permettant des diagnostics plus précoces, ainsi qu'une meilleure prise en charge avec un arsenal thérapeutique plus efficace[2], [4].

## **b. Epidémiologie du cancer de la prostate**

**Survie :** Le cancer de la prostate représente 25% des cancers masculins. Il fait partie des cancers avec les meilleurs pronostics et on assiste de plus en plus à une chronicisation de cette pathologie. L'âge médian au moment du diagnostic est de 68 ans, identique à l'âge médian du diagnostic chez l'homme tout cancer confondu.

Le taux de survie à cinq ans est de 93%, une statistique élevée. Le nombre de nouveaux cas est de 50 430, soit une diminution de 3.5% par rapport à 2010 [2]. Le taux d'incidence standardisé (TSM) est de 81,5.

**Prévalence :** La prévalence du cancer de la prostate est de 643 156 personnes en 2017, soit environ 34.9% de la prévalence totale des cancers chez l'homme. Cela illustre parfaitement le nombre potentiel de patients pouvant bénéficier d'une prise en charge personnalisée à l'officine.

**Mortalité :** Le nombre de décès dus au cancer de la prostate est de 8115 en 2018, ce qui représente une diminution de 3.7% par an depuis 2010 (cf. annexe 1). Le taux de mortalité standardisé (TSM) est de 7.9.

L'ensemble de ces données, quand on les oppose à l'épidémiologie globale des cancers, mettent en évidence une population importante touchée par le cancer de la prostate mais un meilleur pronostic : 25% des cancers masculins donnent 9% des décès totaux des cancers chez l'homme.

### 3. Physiopathologie

#### a. Carcinogénèse

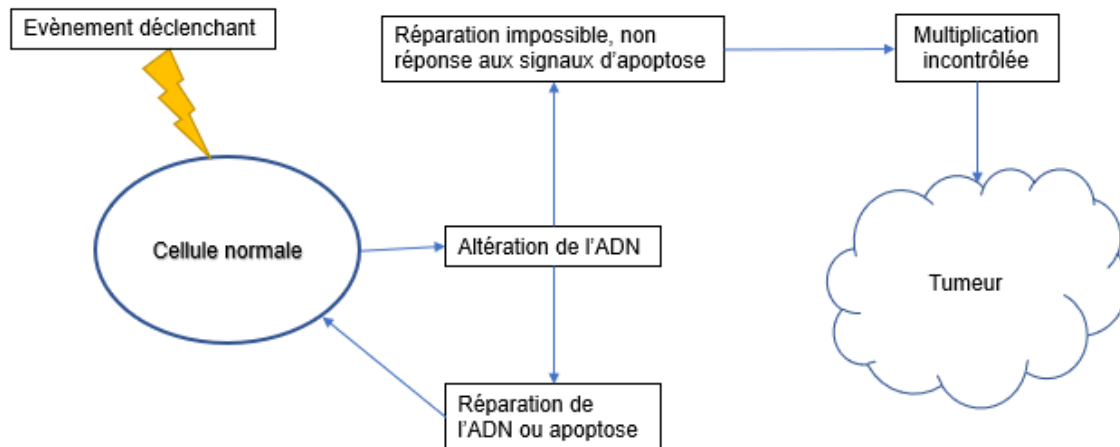
Dans cette partie, l'ensemble des mécanismes qui permettent le développement de cellules cancéreuses menant à la formation d'une tumeur maligne ainsi que les caractéristiques de ces cellules vont être détaillés.

Le corps humain est constitué de cellules (environ  $10^{14}$  voire plus si on compte le microbiote [5]), chacune d'entre elles ayant une ou des fonctions précises et permettant le bon fonctionnement de l'organisme. Elles ne sont toutefois pas éternelles et un renouvellement est nécessaire pour perpétuer leur activité et permettre une croissance du corps humain. Ce renouvellement est constant tout au long de notre vie et chaque cellule possède un rythme de renouvellement propre. Certaines se renouvellent particulièrement vite comme l'épithélium intestinal (4 à 5 jours [6]) et d'autres beaucoup plus lentement, comme les globules rouges dans l'érythropoïèse (environ 120 jours [7]). Certaines ne se renouvellent même quasiment pas, à l'instar des cellules cardiaques ou des neurones.

Les cellules se multiplient par un mécanisme : la mitose. Lors de cette étape qui se déclenche à la suite d'un signal de prolifération, il y a une réplication de l'ADN, régulée par différents mécanismes qui permettent d'éviter les erreurs de réplication. Mais parfois une erreur peut malgré tout avoir lieu et entraîner des changements dans la façon dont la cellule réagit. La plupart du temps, la cellule défectueuse bénéficie de processus de réparation et, si la réparation est impossible, elle reçoit des signaux de mort programmée : l'apoptose. Il y a un véritable équilibre entre les signaux de prolifération et de mort programmée [8].

Lorsque les signaux d'apoptose sont inefficaces sur la cellule cible : on assiste à une prolifération de la cellule problématique. Au cours de ces multiplications, elle peut accumuler les erreurs génétiques et gagner les caractéristiques d'une cellule tumorale, permettant l'envahissement localement puis des tissus environnants (cf. figure 1). Parfois, les cellules cancéreuses peuvent passer dans le sang ou la lymphe pour coloniser d'autres organes et si elles se développent sur des sites distants de la tumeur initiale, on parle de métastases.

Figure 1 : Processus de cancérogenèse : conséquence du déséquilibre entre l'apoptose et la prolifération d'une cellule. Quand la réparation et l'apoptose sont impossibles, il y a une augmentation de la prolifération aboutissant à la formation d'une tumeur pouvant devenir cancéreuse.



#### *i. Caractéristiques de la cellule tumorale*

**Immortelle** : Perte de la sensibilité aux signaux de régulation extérieurs. Dans une cellule normale, les télomères se raccourcissent après chaque division, ce qui induit un nombre de cycles limités et entraîne une apoptose à terme. Dans la cellule cancéreuse, il y a une enzyme, la télomérase, qui régénère les télomères après chaque division cellulaire, rendant la cellule « immortelle ».

**Résistance à l'apoptose** : La cellule cancéreuse perd également la sensibilité aux messages de mort programmée à cause de la mutation de gènes régulateurs tel que le gène p53 (l'apoptose étant contrôlée par les isoformes de la protéine p53).

**Diminution de l'inhibition de contact** : La cellule cancéreuse se développe sur plusieurs couches, les protéines de jonctions ne provoquent plus de blocage de la division cellulaire. Cette multiplication en plusieurs couches permet à la cellule de s'étendre en dehors du site initial.

**Perte de contrôle du cycle cellulaire** : perturbation des différentes phases (G1, S, G2, M) du cycle cellulaire. Des « points de contrôle » du cycle, notamment entre G1 et S, deviennent inefficaces ou inactifs.

**Diminution des besoins en milieu nutritif :** Elle peut réaliser en auto-suffisance ses propres facteurs de croissance (mode de sécrétion autocrine).

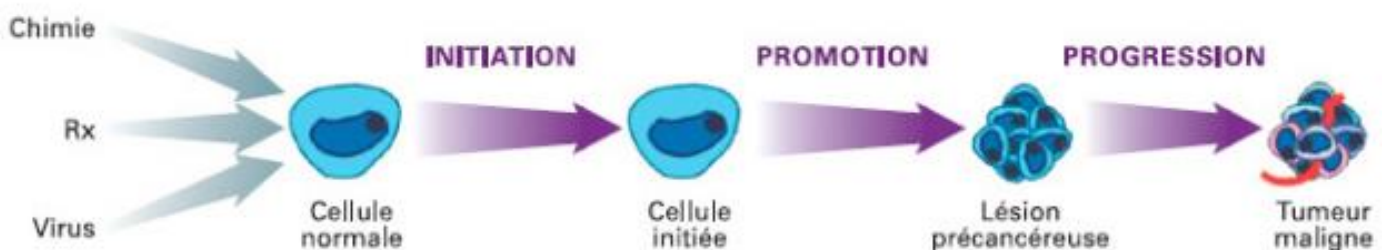
**Altération génique :** Atteinte des gènes dits « critiques » tels que les gènes suppresseurs de tumeur, les oncogènes, les gènes responsables de la réparation de l'ADN. C'est l'accumulation d'erreurs et d'altérations sur ces gènes qui va permettre le développement de la cellule cancéreuse.

**Néo-angiogenèse :** La cellule cancéreuse peut être amenée à produire des facteurs de croissance (tel que le VEGF, une cible de certains traitements anticancéreux) pour provoquer la formation de vaisseaux permettant l'approvisionnement de la cellule en oxygène et autres facteurs de croissance [8], [9].

## ii. Les trois phases de la cancérogenèse et tumorigenèse

Trois phases ont été identifiées dans le développement d'un cancer : L'initiation, la promotion et la progression (résumées dans la figure 2). La phase d'initiation consiste en une lésion sur l'ADN d'une cellule, ce qui provoque un changement de phénotype. La phase de promotion correspond à la multiplication de la cellule atteinte en un nombre plus important de cellules identiques comportant la même lésion sur l'ADN (voire en accumulant d'autres). La troisième phase, la progression, est l'acquisition des caractéristiques d'une cellule cancéreuse et une multiplication incontrôlée, anarchique.

Figure 2 : Processus de cancérogenèse : illustration des trois phases d'apparition d'une tumeur [10].



### a) Initiation

Il y a trois principaux agents carcinogènes provenant de l'environnement : les substances toxiques et autres polluants, les radiations ionisantes et les virus oncogènes. Cette phase est caractérisée par des **lésions irréversibles de l'ADN**.

**Les substances toxiques** peuvent être de deux types : directement cancérigènes et les pro-cancérigènes qui nécessitent une activation par voie métabolique.

Ces substances peuvent être détoxifiées et excrétées par l'organisme ou métabolisées en intermédiaires électrophiles pouvant interagir avec l'ADN en formant des adduits, des alkylations ou des radicaux libres qui vont provoquer des lésions de l'ADN qui seront transmises aux cellules filles en l'absence de réparation. Ce seront ces cellules filles que l'on qualifiera d'« initiées » [8], [9], [11].

**Les radiations** : L'exposition aux rayonnements tels que les UVA, B et C augmentent le risque de lésions de l'ADN : les bases pyrimidiques sont celles qui sont le plus réactives à l'excitation de l'ADN par les radiations UV en provenance du soleil. Ces rayonnements provoquent l'apparition de radicaux libres et entraînent des lésions simple brin ou double brin (les cassures doubles brins étant les plus rares mais aussi les plus néfastes) [12] .

D'autres types de rayonnements sont classés cancérigènes par le CIRC : les rayonnements ionisants (alpha, bêta, rayons X et gamma).

**Les pathogènes oncogènes** : Il existe différents agents infectieux oncogènes. On retrouve les virus à ARN tel que le VHC (*hepnaviridae*) pouvant entraîner un cancer du foie, les virus à ADN tel que l'EBV, pouvant provoquer un cancer des lymphocytes B : le lymphome de Burkitt. Ces virus s'insèrent à proximité des gènes sensibles et oncogènes puis synthétisent des protéines virales provoquant une suppression des anti-oncogènes [13].

Des bactéries telles que *Helicobacter Pylori*, responsables de gastrites et ulcères digestifs ont aussi un rôle dans l'apparition de cellules cancéreuses chez l'homme : 1% des personnes infectées déclarent un cancer gastrique invasif [14].

## **Les gènes impliqués dans l'apparition d'un cancer :**

### **- Les oncogènes ou proto-oncogènes**

Il s'agit de gènes qui, s'ils subissent une mutation, deviennent actifs et obtiennent un gain de fonction. Un seul allèle muté est nécessaire : le mode de transmission est autosomique dominant. Les mécanismes d'activation des oncogènes sont variés : cela peut résulter d'une amplification génique (augmentation du nombre de copie du gène, donc augmentation du nombre de protéines transcrites, comme HER2 dans le cancer du sein), ou encore par délétion dans la séquence d'ADN induisant une synthèse de protéine hyperactive telle que EGFR dans le cancer bronchique non à petite cellule.

Leur rôle est de gérer des fonctions essentielles à la vie de la cellule : signalisation cellulaire, prolifération et différenciation.

Ils sont classés en fonction des protéines pour lesquelles ils codent, au nombre de 4 : facteurs de croissance (VEGF), récepteurs de facteur de croissance (EGFR), protéines de transduction (protéines kinases : cible de nombreuses thérapies ciblées disponibles en officine), facteurs de transcriptions nucléaires.

### **- Les gènes suppresseurs de tumeurs**

Il s'agit de gènes qui, s'ils subissent une mutation, deviennent inactifs et sont sujet à une perte de fonction. Les deux allèles mutés sont nécessaires : le mode de transmission est récessif.

Ces gènes ont un rôle primordial dans le maintien de l'intégrité du génome cellulaire « caretakers » tel que BRCA1 (dont le rôle est de prévenir la prolifération anarchique des cellules mammaires) mais aussi dans la survie cellulaire et la régulation du cycle « gatekeepers » comme le gène p53 codant pour la protéine p53 qui est synthétisée en cas de détection d'une lésion de l'ADN et entraîne un blocage du cycle cellulaire en phase G1, une tentative de réparation de l'ADN et en l'absence de réparation une apoptose.

## *b) Promotion*

A ce stade, il n'y a pas encore de manifestation clinique d'un cancer. Les cellules commencent à se différencier des cellules normales et se multiplient de façon accrue tout en restant sous contrôle. L'apoptose est toujours présente. On parle d'hyperplasie cellulaire atypique.

Pour évoluer au stade de cancer in situ, la lésion provoquée par des substance ou autre facteur initiateur doit être entretenue de façon prolongée par des agents promoteurs qui peuvent être hormonaux, exogènes (alcool, tabac), infectieux (bilharziose, paludisme...).

Les anomalies accumulées peuvent être directement liées à des altérations des gènes clés ou encore à des modifications épigénétiques (désacétylation, hypométhylation...). Ces erreurs transmissibles s'accumulent avec les divisions cellulaires et l'amas cellulaire peut évoluer vers un cancer : perte de contrôle de la multiplication et perte de la sensibilité à l'apoptose.

### *c) Progression*

Il s'agit de la phase où l'accumulation de mutations au fil des multiplications des cellules initiées entraîne l'acquisition du caractère cancéreux de la tumeur. Il y a une perte complète de la sensibilité à l'apoptose, une autosuffisance en facteur de croissance, une inhibition des mécanismes antiprolifératifs cellulaires.

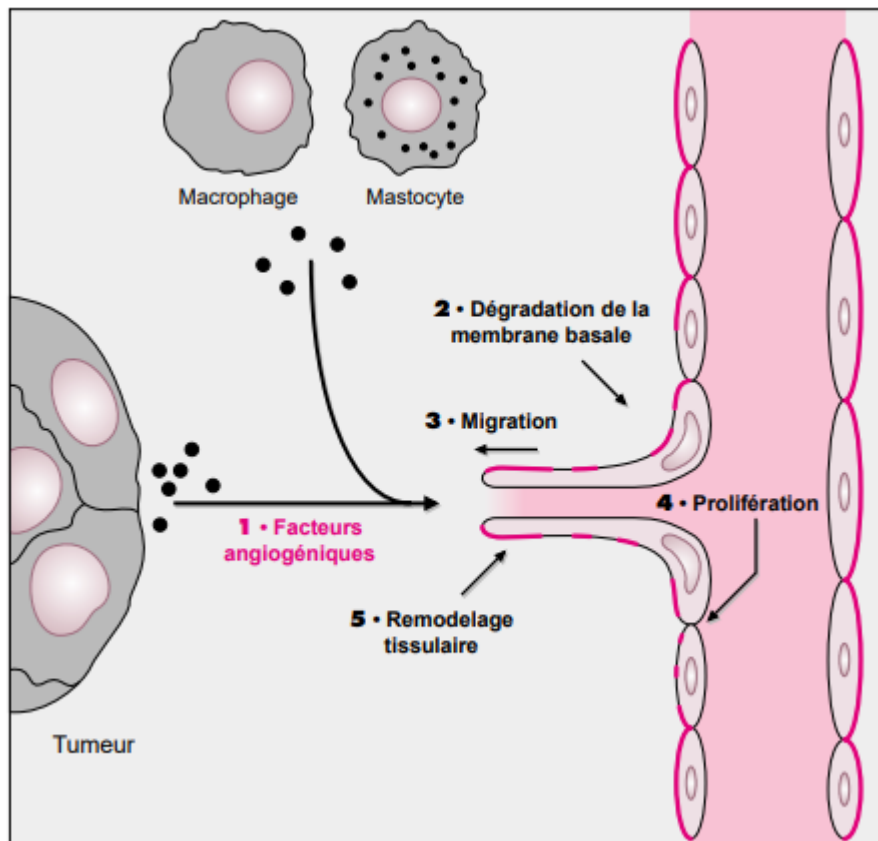
#### **Stimulation de la néo-angiogenèse** (cf. figure 3) [9], [15]–[17]

Afin de subvenir aux besoins d'apports d'oxygène, de métabolites et permettre l'élimination des déchets cellulaires, la cellule tumorale est capable de stimuler la formation de vaisseaux sanguins à son bénéfice à l'aide de la synthèse de facteurs de croissance endothéliaux : le VEGF, l'angiogénine,  $\alpha$ FGF... En l'absence de ces mécanismes, la tumeur reste en hypoxie et ne peut se développer.

Le mécanisme consiste tout d'abord en l'utilisation de vaisseaux préexistants : les capillaires proches de la tumeur sont sensibilisés aux facteurs qu'elle sécrète ou à des facteurs inflammatoires sécrétés par les macrophages et mastocytes. Il va y avoir une augmentation de la perméabilité de leur paroi puis une altération de la membrane basale qui va induire le recrutement de cellules endothéliales par chimiotactisme. Ces cellules endothéliales vont ensuite se multiplier et s'assembler pour former des vaisseaux lâches, en croissance continue et à l'architecture irrégulière et dilatée. Ces nouveaux vaisseaux sont plus facilement sujets aux fuites hémorragiques dans lesquelles s'immiscent les cellules tumorales.

Le VEGF est produit par toutes les cellules cancéreuses et est une cible de choix pour les traitements anticancéreux.

Figure 3 : Illustration de l'initiation de la néo-angiogenèse sous l'action de facteurs de croissance angiogéniques ou pro-inflammatoires [16].



### Mécanismes de propagation des métastases [9] :

Pour propager des métastases, la tumeur doit atteindre puis rompre la membrane basale.

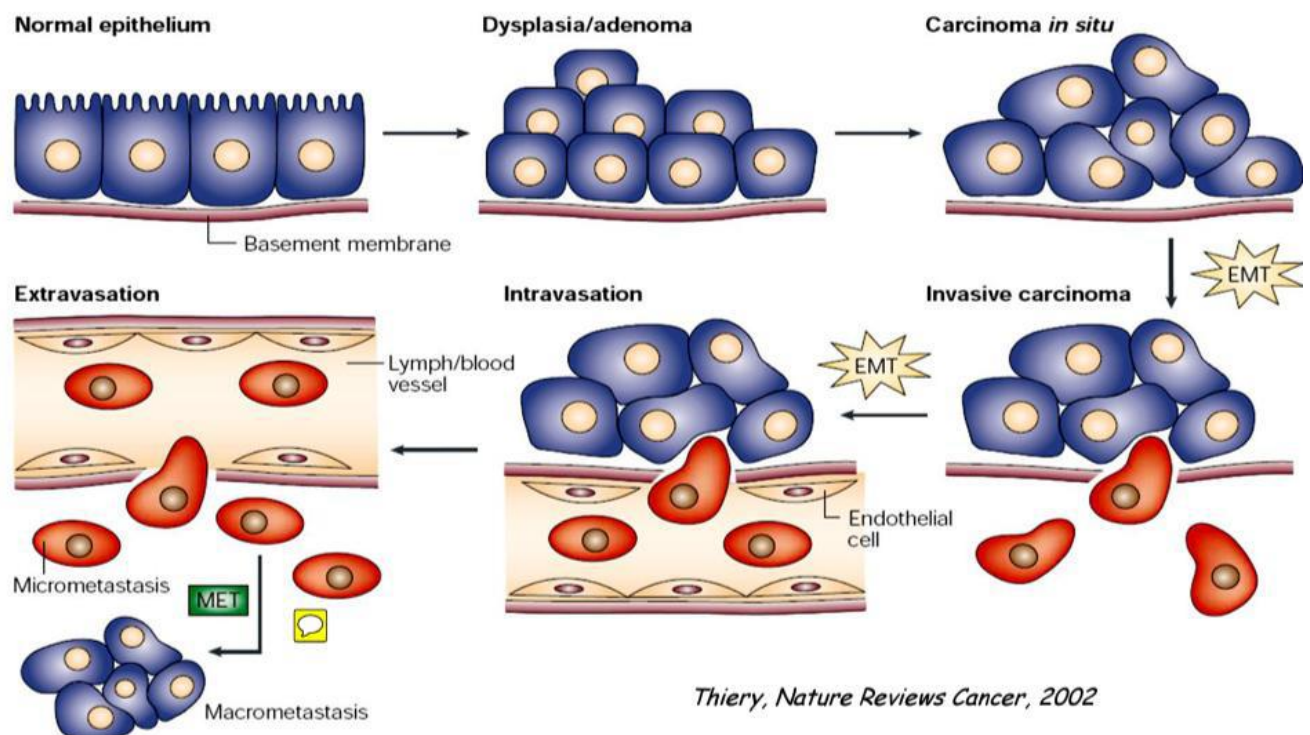
Elle sépare l'épithélium des capillaires sanguins du stroma. Lors de la phase de progression du cancer, les cellules tumorales activent le stroma à proximité par la sécrétion de facteurs de croissance/protéases agissant selon un mode paracrine ou autocrine : les fibroblastes s'activent et se différencient en myofibroblastes, le nombre de macrophages croît, les cellules épithéliales prolifèrent et la MEC est dégradée (rupture des faisceaux de collagène à cause de la sécrétion de MMP9 par les cellules du stroma tumoral).

La membrane basale rompue permet un accès plus simple aux capillaires et permet donc la propagation de cellules cancéreuses.

Le processus métastatique consiste en une invasion à distance par des cellules cancéreuses. Il se déroule selon 4 étapes (cf. figure 4) :

- Intravasation : passage des cellules cancéreuses depuis la tumeur initiale vers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques.
- « Homing » : affinité des cellules cancéreuses pour les tissus qui y sont attirés par chimiotactismes. La localisation est fonction des chémokines synthétisées par les tissus.
- Extravasation : passage des vaisseaux sanguins ou lymphatique vers les tissus ou organes cibles.
- « Seed and soil » : installation des métastases qui ne se développent qu'après un certain délai : phase de quiescence qui peut durer des années avant une réactivation

Figure 4 : Description de la rupture de la membrane basale suivie de la phase métastatique. Les cellules endothéliales cancéreuses subissent une transition épithélio-mésenchymateuse permettant l'acquisition des caractéristiques nécessaires à l'invasion et au développement de métastases. Les cellules ayant subi une première transition, une fois sur le site sur lequel elles ont été attirées par les chémokines (« homing ») vont se redifférencier par une transition mésenchymato-épithéliale [9].



### *iii. Classifications*

**Selon le type de tumeur** [9], [18], [19] :

- Bénigne : multiplication incontrôlée des cellules mais qui restent localisées à leur point d'origine, sans envahir les tissus adjacents. Par exemple : l'adénome prostatique ou l'ostéome ostéoïde.
- Maligne : elle envahit les tissus voisins et les tissus à distance.

**Selon la provenance des cellules** [9], [18], [19] :

- Cellules épithéliales : Il s'agit des carcinomes ou épithéliomas. Ils représentent 90% des cancers solides et touchent principalement la **prostate**, le sein, les poumons, le côlon...
- Cellules hématopoïétiques : à l'origine de 8% des cancers du sang tel que les leucémies, les lymphomes, myélomes...
- Les tissus conjonctifs : les sarcomes, ils peuvent atteindre le muscle, l'os, le cartilage...
- Les tissus neuro-ectoblastiques : ils donnent les cancers des méninges, du SNC, des nerfs
- Tumeurs embryonnaires ou placentaires

## **b. Facteurs de risque du cancer de la prostate**

### *i. Facteurs de risque avérés :*

- **Facteurs de risques individuels** [20] :

**L'âge** : Il s'agit du facteur de risque le plus important : de 1 à 7% entre 50 et 64 ans, de 14 à 26% entre 65 et 74 ans, un risque augmenté de 40% après 75 ans, et de 50% après 80 ans.

**Une grande taille** à l'âge adulte, probablement en raison de facteurs génétiques ou de croissances.

**Génétique** et antécédents : deux mutations sont impliquées dans le cancer de la prostate : HOXB13 (1.4% des patients atteints de cancer de la prostate ont le gène muté contre 0.1% dans la population générale [21]) et BRCA2 (associé à un diagnostic plus précoce et un plus mauvais pronostic [22]).

Les antécédents familiaux de cancer de la prostate sont également un facteur de risque (au premier et deuxième degré) avec une corrélation entre le nombre de parents atteints et le risque d'être atteint du cancer de la prostate.

**Origine ethnique** : Les patients originaires d'Afrique subsaharienne et antillaise ont un risque augmenté par rapport à la population mondiale [23].

**Surpoids et obésité** [24], [25] : Il s'agit de facteur de risques comportementaux avec un fort degré de preuve quant à leur rôle dans le cancer de la prostate. Le statut pondéral est mesuré par l'IMC et le risque augmente quand il dépasse 25.

## *ii. Facteurs de risque suspectés*

**Régime riche en graisse** : malgré des mécanismes incertains, il semblerait que l'alimentation riche en graisse favorise la formation d'un stress oxydatif, un état inflammatoire persistant ainsi qu'une perturbation de la signalisation cellulaire qui à leur tour augmentent le risque de cancer de la prostate. Les produits laitiers à forte teneur en matière grasse sont également suspectés, le risque n'étant prouvé que lors d'études in vitro [20].

**Calcium** : Lorsque les apports dépassent le seuil quotidien recommandé (environ 1g/jour) sur une longue période, le risque de cancer de la prostate est augmenté [26].

**Phosphore** : Un apport élevé en phosphore est associé à un risque plus élevé de développer la maladie à un stade avancé entre 0 et 8 ans après l'exposition [26].

**Vitamine D** : Un taux abaissé de vitamine D (responsable de la régulation du métabolisme du calcium et du phosphore notamment) est associé à un risque accru de développer un cancer de la prostate. La présence de vitamine D dans la cellule prostatique permettrait une diminution du stress oxydatif, une promotion de gènes pro-apoptotiques et aurait un effet anti-prolifératif [27].

**Sélénium** : Ici aussi les études ont des résultats contradictoires : certaines ont montré que la supplémentation de ce métalloïde a un effet protecteur voir préventif dans le cancer de la prostate [28], des résultats non confirmés par d'autres études qui n'ont pas mis en évidence de lien entre le sélénium et le risque de cancer de la prostate. Associé à la vitamine E, la supplémentation de sélénium serait même liée à un effet néfaste sur le risque de cancer de la prostate pour les patients qui ne sont pas en déficit de sélénium [29].

**Alcool** : Une relation dose-réponse entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de la prostate a été mise en évidence. Il n'y a pas de lien prouvé entre le cancer de la prostate de bas grade et la consommation d'alcool, mais si cette consommation commence à un jeune âge, il y aurait un risque potentiel en raison d'une perturbation du développement de la prostate pendant la puberté et l'adolescence [30].

**Viande rouge et transformée** : Certaines études tendent vers un effet néfaste des viandes rouges et transformées sur leur rôle dans le cancer de la prostate. L'hypothèse repose sur la présence d'agents génotoxiques (composés nitroso- ou « NOC » présents dans les viandes transformées, les hydrocarbures aromatiques polycycliques ou « HAP » présents dans les viandes fumées ou grillées et les amines aromatiques « HAA » présentes dans les viandes très bien cuites) [27].

**Fruits et légumes** : La consommation quotidienne de tomates permet un apport régulier de lycopène, une molécule qui protège contre les altérations de l'ADN dans la prostate [31]. Le mécanisme n'est toutefois pas encore clair et nécessite des investigations plus poussées [32].

**Activité sportive** : L'absence de sport pourrait être un facteur de risque du cancer de la prostate. Même s'il n'y a pas de preuve irréfutable des effets bénéfiques sur le cancer de la prostate, les avantages sur la santé globale des patients sont bien documentés [33].

### *iii. Facteurs de risques professionnels et environnementaux*

Aucune molécule impliquant une exposition professionnelle ou environnementale n'a été avérée cancérogène pour le cancer de la prostate, cependant certaines restent cancérogènes probables [34].

**Cadmium** : Il s'agit d'un métal lourd présent sous forme d'impuretés dans des minerais, comme le zinc. L'exposition se rencontre surtout en milieu professionnel où les particules sont projetées puis potentiellement ingérées [35].

**Arsenic et ses composés inorganiques** : Présent dans d'anciens sites miniers, une contamination de l'environnement est possible. L'exposition peut se faire par l'inhalation de sols contaminés, par ingestion (intoxication en pédiatrie surtout), dans le tabac. [20].

**Certaines professions** : Le métier de pompier, l'industrie de fabrication du caoutchouc font partie des facteurs de risque probables [20]. **Le travail de nuit posté** : l'altération du cycle lumière/obscurité est probablement associée à un risque accru de cancer. Des études sur le rat montrent une modification du métabolisme du glucose dans les cellules tumorales et une augmentation de la prolifération cellulaire [36].

**Pesticides et perturbateurs endocriniens** : L'exposition peut être de plusieurs types : population générale (aliments, boisson, air intérieur et extérieur) et professionnelle (l'ensemble du monde agricole est concerné, les personnels d'industrie des pesticides...). Ces pesticides sont impliqués en tant que perturbateurs endocriniens ayant donc un impact sur les cancers hormono-dépendants dont fait partie le cancer de la prostate. Les insecticides organophosphorés, herbicides de type carbamate butylate et la pyréthrinoloïde perméthrine sont fortement suspectés [37].

Un autre insecticide a fait l'objet d'investigation plus récentes : le chlordécone, avec un risque accru chez les personnes présentant également des antécédents familiaux au premier degré et une gravité de la maladie au diagnostic plus importante [38].

### c. Clinique

Au début de son évolution, le cancer de la prostate est le plus souvent asymptomatique et grâce à son évolution lente, il le reste plusieurs années. Des troubles mécaniques peuvent survenir plus tard dans la maladie, principalement associés à de la compression provoquée par la tumeur [39]–[41].

**Compression de l'urètre** : Elle est causée par une augmentation du volume de la prostate. Elle provoque un effort à la miction (difficulté à l'initier), un jet faible/lent, qui s'interrompt, un risque augmenté de cystite et de prostatite voire de pyélonéphrite (à cause de la rétention urinaire), de la pollakiurie (besoin d'uriner plus de 7 fois par jour et/ou plus d'une fois par nuit) avec une sensation de vessie incomplètement vidée, de l'incontinence urinaire (par impériosité notamment : un besoin pressant et soudain accompagné de fuites involontaires), de la dysurie (sensation de brûlure lors de la miction).

**Troubles liés à une altération de la fonction prostatique** et d'une compression de la région environnante : présence de sang dans les urines ou le sperme, troubles de la fonction érectile, douleur au moment de l'éjaculation.

La tumeur peut aussi progresser en postérieur et provoquer des troubles par compression du côlon : constipation, épreinte (faux besoin d'aller à la selle). Lors des stades avancés, le cancer de la prostate peut exercer une pression sur la moelle épinière provoquant une perte de contrôle de la vessie, de l'intestin, des membres inférieurs : il s'agit d'un trouble aigu nécessitant une prise en charge en urgence. En cas de compression des uretères, une insuffisance rénale aiguë peut survenir : il s'agit également d'un trouble nécessitant une prise en charge urgente.

Rarement, les cellules cancéreuses peuvent relarguer dans le corps des substances pouvant entraîner un trouble appelé **le syndrome paranéoplasique**. Les substances sécrétées perturbent le fonctionnement des organes. Ce trouble se manifeste principalement par une pression artérielle augmentée, de l'asthénie, un amaigrissement faisant redouter une DPE.

**En cas de métastases**, il peut y avoir une atteinte des ganglions lymphatiques à proximité ou à distance, caractérisée par une gêne et des douleurs. Lors d'une extension des métastases aux os, elles augmentent le risque de fracture. S'il y a une propagation aux organes vitaux, les métastases peuvent altérer leurs fonctions (trouble de la métabolisation et du rôle de détoxification du foie, difficulté à capter le dioxygène aux poumons) et, en cas de défaillance critique, entraîner la mort.

#### d. Pronostic

La classification TNM, associée au score de Gleason et au taux de PSA sanguin, permet d'établir le stade du cancer de la prostate. Ces indicateurs sont eux-mêmes catégorisés en fonction du risque dans la classification de D'Amico, permettant d'évaluer le pronostic du patient.

#### *i. Classification TNM et stades du cancer de la prostate*

Il s'agit d'un système de classification établi par l'AJCC. T correspond aux tumeurs, N à « node » qui est traduit par ganglion lymphatique, et M par métastase. T est classé selon 4 stades :

- T0 : absence de tumeur primitive
- T1 : tumeur non palpable ni visible à l'imagerie, détecté lors d'un prélèvement ou d'une biopsie réalisée au cours d'une chirurgie.
  - o T1a : Cancer présent dans moins de 5% du tissu prélevé.
  - o T1b : Cancer présent dans plus de 5% du tissu prélevé.
  - o T1c : Cancer détecté à l'aide d'une biopsie consécutive à une élévation du PSA.
- T2 : La tumeur est palpable et observable à l'aide d'examens d'imagerie médicale. Elle est localisée dans la prostate uniquement.
  - o T2a : La tumeur atteint moins de la moitié d'un lobe de la prostate.
  - o T2b : La tumeur atteint plus de la moitié d'un lobe de la prostate.
  - o T2c : La tumeur a atteint les deux lobes de la prostate.
- T3 : La tumeur s'est étendue en dehors de la capsule prostatique
  - o T3a : Sans invasion des vésicules séminales.
  - o T3b : Avec invasion des vésicules séminales
- T4 : Invasion locorégionale de la tumeur prostatique (vessie, rectum, muscles pelviens, paroi pelvienne, sphincter).

N permet d'explicitier l'extension du cancer aux ganglions lymphatiques voisins. Il n'y a que deux catégories pour cette section : N0 s'il n'y a pas de propagation et N1 s'il y a une propagation aux ganglions lymphatiques.

M est lui aussi réparti en deux catégories pour exprimer le degré de métastase à distance : M0 s'il n'y en a pas, M1 s'il y a une propagation avec M1a pour les ganglions non régionaux, M1b pour une atteinte sur les os, M1c pour les autres sites [19].

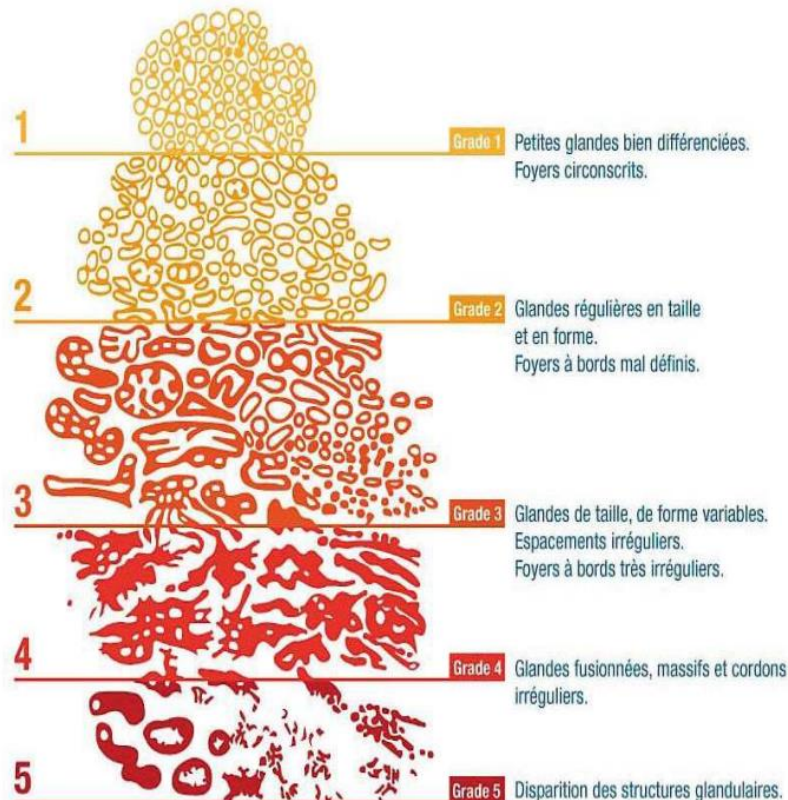
## ii. Score de Gleason

Il s'agit du facteur pronostic principal du cancer de la prostate. Il est fondé sur trois règles [42] :

- Il existe plusieurs types de cellules tumorales au sein de la prostate,
- Chacune de ces populations tumorales peut être d'un grade différent,
- Plus l'architecture de la prostate est altérée, plus le pronostic est sombre.

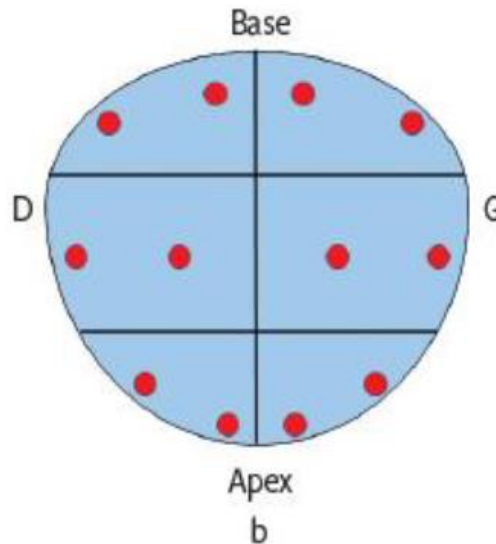
Le score de Gleason (cf. figure 5) comporte 5 grades en fonction du degré de différenciation cellulaire et d'altération de la structure de la prostate : de 1 correspondant à une structure quasiment identique à du tissu sain, à 5 avec une destruction du tissu glandulaire et la seule présence d'amas cellulaire tumoral.

Figure 5 : Grades de Gleason : 1 « petites glandes uniformes avec un tissu normalement différencié, 2 « présence de stroma entre les glandes », 3 « Mise en évidence d'infiltration de tissu tumoral » avec du tissu moyennement différencié, 4 « irrégularités dues à la présence de masses tumorales », à ce stade les cellules sont peu ou pas différenciées, 5 : « absence ou présence rare de cellule différenciée en tissu glandulaire » [43].



Afin de déterminer le score de Gleason, on réalise au moins 12 biopsies (cf. figure 6) pour réaliser une cartographie exhaustive de la prostate. On peut également réaliser un score de Gleason sur une pièce de prostatectomie totale ou sur des copeaux de résection de la prostate [44].

Figure 6 : Points de prélèvement des biopsies prostatiques [45].



Pour déterminer le score de Gleason, on identifie les deux groupes de Gleason les plus représentés dans les biopsies, puis on les additionne, sachant que le premier chiffre entre parenthèse correspond au type de cellule le plus présent tandis que le second chiffre correspond au deuxième groupe de cellule le plus présent. Il est présenté sous la forme suivante :

- Gleason 7 (3+4) noté 3-4
- Autre exemple Gleason 7 (4-3)

Si on compare ces deux exemples, le score de Gleason 7 (4-3) est de plus mauvais pronostic que le score de Gleason 7 (3-4) car dans le premier cas, les cellules de grade 4 sont plus nombreuses.

**Score de Gleason modifié :** La quasi-totalité des cancers de la prostate diagnostiqués avant 2005 étaient d'un score de Gleason d'au moins 6. Cela a généré du stress chez les patients qui pensaient que leur cancer était à un stade avancé quand un score de 6 reste de bon pronostic [46]. La classification a été revue en deux temps par l'ISUP avec des groupes pronostiques, en 2005 et en 2014.

Tableau 1 : Tableau des groupes pronostiques de la classification ISUP 2016 (association française d'urologie, 2020)

|          |                                       |
|----------|---------------------------------------|
| Groupe 1 | Anciennement score de Gleason 6 (3+3) |
| Groupe 2 | Score de Gleason 7 (3+4)              |
| Groupe 3 | Score de Gleason 7 (4+3)              |
| Groupe 4 | Score de Gleason 8 (3+5 ou 5+3)       |
| Groupe 5 | Score de Gleason 9 ou 10              |

### *iii. Stades du cancer de la prostate et classification de D'Amico*

En utilisant les données du score de Gleason, le taux sanguin de PSA et la classification TNM, on peut réaliser des « sous-classes » en fonction du risque d'extension associé au cancer de la prostate localisé [47], [48].

Tableau 2 : Tableau de la classification de D'Amico.

|               | Classification TNM | Score de Gleason | Taux de PSA (ng/ml) |
|---------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Risque faible | ≤ T2a              | Et ≤ 6           | Et ≤ 10             |
| Risque modéré | T2b                | Ou 7             | Ou ≥ 10 et ≤ 20     |
| Risque élevé  | T2c                | Ou ≥ 8           | Ou ≥ 20             |

Il existe également un outil récent pour prédire le risque de rechute après un traitement, le risque de développer des métastases et la mortalité spécifique : le score CAPRA. Il est basé sur le score de Gleason, l'âge, le PSA, l'évaluation au toucher rectal. Entre 0 et 2 le risque est faible, entre 3 et 5 le risque est intermédiaire et ≥ 6 correspond à un risque élevé. Ce score aurait de meilleures performances pronostiques que la classification de D'Amico. [49], [50].

## 4. Traitements du cancer de la prostate

### a. Abstention surveillance (ou watchful waiting : WW)

Il s'agit d'une possibilité proposée aux patients atteints d'un cancer de la prostate de mauvais pronostic avec une espérance de vie limitée associée à des comorbidités. La mise en place de traitement à visée palliative ne sera proposée qu'en cas de métastases ou de symptômes. Il s'agit d'une méthode différente de la surveillance active [48].

Globalement, les bénéfices attendus suite à un traitement localisé d'un cancer de la prostate ne sont significatifs qu'après 10 ans de survie des patients traités selon l'essai clinique PIVOT réalisé en 2020 (les patients ayant un suivi médian de 18,6 ans). Pour les patients ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans, la WW sera favorisée [51].

### b. Surveillance active

La surveillance active est une option thérapeutique **curative** qui convient aux patients atteints d'un cancer de la prostate localisé, avec un risque d'évolution faible (selon la classification de D'Amico et ISUP) et sans nécessité d'initier un traitement immédiat : on décale la mise en place d'un traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. Un protocole a été établi par le CCAFU (cf. figure 7) [48].

Les données récentes (2019) ont montré une mortalité légèrement plus faible mais sans différence significative sur la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate de bas grade entre le traitement radical et la surveillance active [52].

Les patients ont une probabilité de 59 à 67% de rester en protocole de surveillance active pendant 5 ans. C'est une option de traitement qui présente de nombreux avantages, en particulier en termes de qualité de vie.

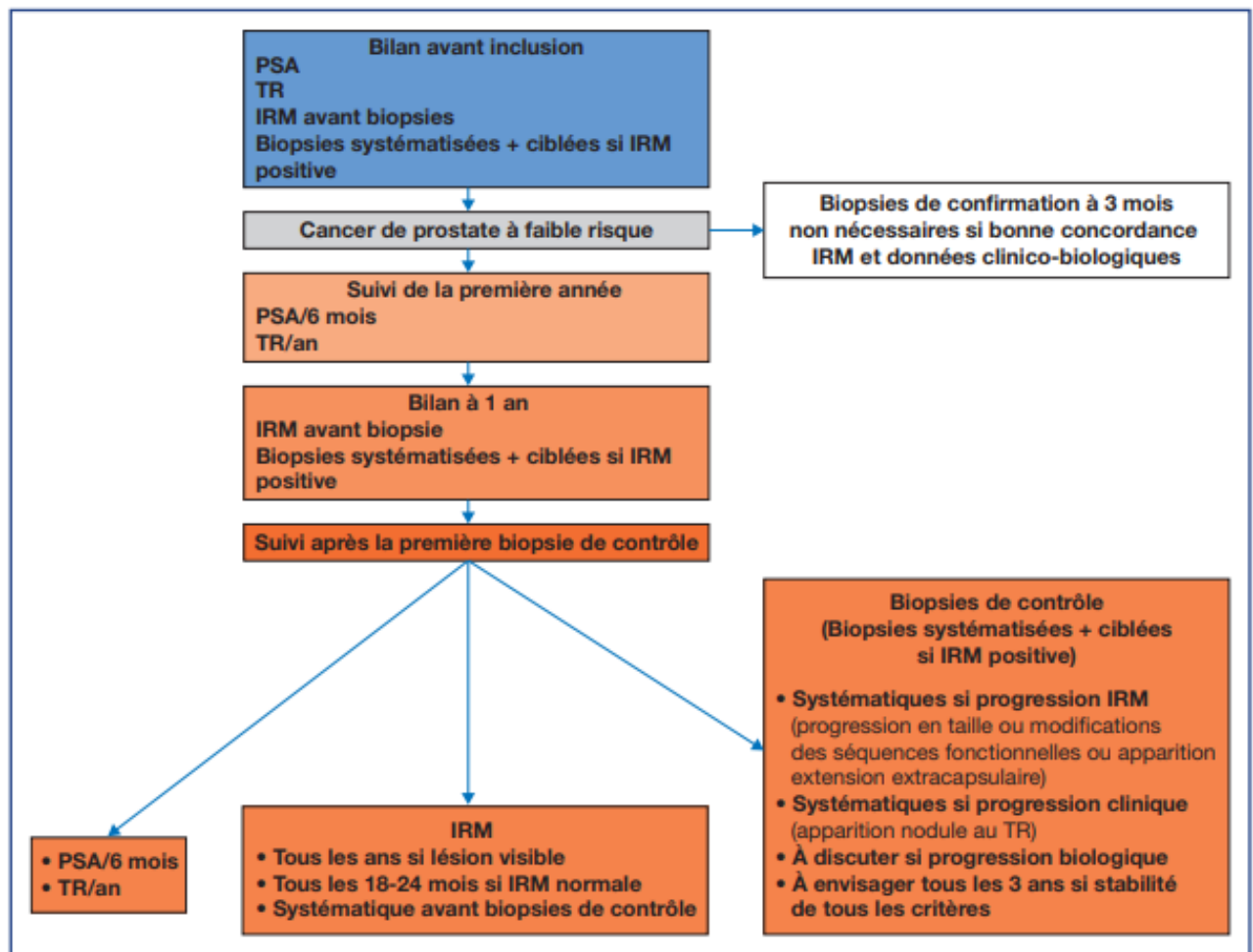
**Critères de sélection [53] :**

- Une IRM avec des biopsies ciblées sont indispensables avant d'inclure le patient dans un protocole de surveillance active. L'IRM permet de préciser le pronostic du cancer, associé aux biopsies ciblées, et diminue le risque de classer un patient hors du protocole de surveillance active. Il y a un meilleur ciblage des patients à faible risque.
- Une évaluation clinique, le PSA total et le groupe de classification ISUP sont utilisés également pour inclure le patient dans le protocole de surveillance active. Cependant, ces différents critères diffèrent selon les études. En Europe, les critères recommandés sont ceux du Johns Hopkins Hospital : PSA < 10, groupe 1 ISUP, 1 à 2 biopsies positives avec une invasion inférieure à 50% de l'échantillon.
- Il existe d'autres biomarqueurs qui ne sont pas encore utilisés en routine clinique (PCA3, kallikréines, PHI).

**Modalités de surveillance :**

- Un dosage de PSA tous les 3 à 6 mois avec calcul du temps de doublement du PSA (permet de calculer le temps que met la concentration du PSA sérique pour doubler, elle peut être linéaire ou exponentielle [54]).
- Un toucher rectal tous les 6 à 12 mois.
- La mise en place d'IRM dans le cadre d'une surveillance active est en cours d'évaluation, elle pourrait permettre d'éviter la réalisation de biopsie, un acte invasif, en mettant en évidence la stabilité de la lésion cancéreuse [55].
- Une réalisation de biopsie de contrôle 12 mois après le diagnostic, avec une IRM préalable. En cas d'IRM positive, la biopsie est obligatoirement réalisée. La fréquence des biopsies postérieures est fonction du profil de chaque patient. L'étude ASIST a montré un bénéfice avec une diminution du risque d'évolution (métastases, complications) et une diminution du risque d'échec de la surveillance active après deux ans de suivi de patients chez lesquels on a réalisé des biopsies de contrôle ciblées consécutives à une lésion visible à l'IRM [56].

Figure 7 : Protocole de surveillance active proposé par le CCAFU [48].



## c. Radiothérapie

### i. Curiethérapie

La curiethérapie est le traitement local du cancer qui a pour but de détruire les cellules cancéreuses au moyen de rayons produits par une substance radioactive placée à l'intérieur d'un organe ou à son contact. Cet implant, sous forme de grains ou de fils, est temporaire ou permanent. Seuls certains organes peuvent être traités par curiethérapie : utérus, prostate, sein, gorge, bouche... (Site de l'INCa, [57]).

Actuellement, il existe deux techniques de curiethérapie exclusive utilisées [48], [58] :

La première est la curiethérapie par implantation permanente de grains d'iode 125 (qui correspond à la **curiethérapie LDR** : low dose rate). L'iode 125 est un isotope de l'iode qui se désintègre par capture électronique et est un émetteur de rayon  $\gamma$  et X de faible énergie et étant absorbé dans le premier centimètre de tissu. La dose prescrite recommandée est de 140 à 160 Gy lorsqu'elle est utilisée en curiethérapie exclusive. Une IRM prostatique multiparamétrique est indispensable en amont de la curiethérapie afin de vérifier une éventuelle contre-indication ou une extension locale pouvant entraîner des difficultés techniques. Il s'agit de la technique qui expose à un risque de complication urinaire à court et long terme plus élevé, mais c'est aussi une technique qui permet de préserver la fonction érectile [59]. L'hormonothérapie associée n'est pas indiquée dans le cadre d'une curiethérapie exclusive d'après le RecoRad 2022.

**Critère de sélection** [60] : Stade T2a au maximum, PSA < 10 ng/ml, volume tumoral faible, score de Gleason < 7, volume de la prostate < 50 cm<sup>3</sup>, cancer à faible risque évolutif en monothérapie.

La seconde technique est la **curiethérapie HDR** (high dose rate) qui consiste en l'implantation temporaire d'aiguilles dans la prostate et l'utilisation de sources d'Iridium 192 ou de cobalt 60. Elle peut être utilisée seule en de rares occasions (à 19 Gy) ou associée à de la radiothérapie externe (boost de 15 Gy en curiethérapie puis 50 Gy en radiothérapie externe) et de l'hormonothérapie.

**Critère de sélection** : Un cancer à haut risque ou à risque intermédiaire (score de Gleason  $\geq$  7), une tumeur plus importante (bilatérale, avec un léger envahissement extracapsulaire), un PSA > 10 ng/ml [58].

Une autre utilisation de la curiethérapie est possible, en situation de rattrapage après une récurrence locale de radiothérapie externe associée à un bilan complet par IRM et TEP-scan. La curiethérapie focale quant à elle, est en cours d'étude et le traitement focal de première intention n'est pas validé.

**Contre-indications** à la curiethérapie selon le CCAFU et la SFRO : un volume prostatique > 50-60 ml, des problèmes de mobilité des hanches qui empêchent l'implantation, une contre-indication à l'anesthésie, des troubles mictionnels majeurs avant traitement ou un adénome obstructif, l'existence d'un lobe médian.

## *ii. Radiothérapie externe*

La radiothérapie externe est le traitement local du cancer dont le but est de détruire les cellules cancéreuses à travers la peau au moyen de rayons produits par un appareil de radiothérapie, un accélérateur de particules. Les rayons sont dirigés en faisceau sur la tumeur et parfois, sur certains ganglions voisins de l'organe atteint. Il existe différents types de rayons adaptés à la zone à traiter (Site de l'INCa, [61]).

Il existe trois techniques de radiothérapie externe utilisées dans la prise en charge du cancer de la prostate [62], [63] :

La **radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle** (RC3D) est la technique la plus fréquemment utilisée. Elle implique l'utilisation d'images 3D (habituellement scanner, mais peut être complétée par de l'IRM, ou TEP-scan) pour déterminer un volume auquel la dose délivrée sera adaptée. Cette technique est utilisée en association avec des logiciels permettant la simulation virtuelle de la forme des faisceaux d'irradiation ainsi que le détail de la dosimétrie, permettant une diminution de l'exposition des tissus sains adjacents. Les faisceaux sont uniformes ou modifiés par un filtre.

La **radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité** (RCMI ou IMRT) a pour intérêt de faire varier la forme du faisceau et son intensité **en temps réel** pour obtenir une conformation beaucoup plus précise de la distribution de dose à la configuration du volume cible. Cela permet une adaptation des doses élevées à des volumes complexes. Les organes à risques reçoivent donc une dose moins élevée.

La **radiothérapie stéréotaxique** est une technique extrêmement précise utilisant des microfaisceaux convergents permettant une forte irradiation de très faibles volumes. Il en existe deux types : la radiochirurgie stéréotaxique (une forte dose unique, sans incision chirurgicale) et la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (plusieurs doses plus faibles).

**Indication** : Tous les cancers de la prostate localisés quel que soit le groupe pronostique et pour les tumeurs à risque intermédiaire :

- De pronostique favorable (stade T1 à T2a, PSA  $\leq$  10 ng/ml, ISUP 1, volume < 60 ml) en alternative à la surveillance active, prostatectomie radicale ou curiethérapie.
- De risque intermédiaire favorable (ISUP 2, T2b, < 50 % de biopsies positives) en alternative à la prostatectomie radicale complétée par curage ganglionnaire pelvien ou à la curiethérapie exclusive.

- De risque intermédiaire défavorable (ISUP 3 et > 50 % de biopsies positives), elle est utilisée associée à une hormonothérapie courte (six mois), en alternative à la prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire et/ou curiethérapie.
- De haut risque (stade T3a à T4, PSA > 20 ng/ml, ISUP 4 et 5) associé à une hormonothérapie longue (de 18 mois à 3 ans), associée ou non à de la curiethérapie.

D'autres utilisations de la radiothérapie externe sont possibles, telle que l'irradiation palliative à visée antalgique en cas de métastases osseuses.

Trois principaux schémas d'irradiation sont utilisés en fonction du groupe pronostique et du fractionnement :

Le **fractionnement standard** consiste en la délivrance de 2 Gy par séance à un rythme de cinq fois par semaine. Pour la prostate, la dose totale est de 74 à 80 Gy. La RC3D est utilisée pour ce fractionnement, mais dans le cadre des cancers de la prostate présentant un risque élevé de récurrence locale, l'IMRT guidée par image est suggérée.

L'**hypofractionnement modéré** est devenu le standard thérapeutique. Il est utilisé pour la prostate et constitue une base en cas d'extension aux vésicules séminales en l'absence d'irradiation ganglionnaire. Son efficacité est similaire au fractionnement standard mais implique obligatoirement l'utilisation de l'IMRT. Les doses délivrées sont de 2,2 à 3 Gy par séance pour un total de 60 Gy en 20 séances. En cas d'irradiation ganglionnaire, un boost intégré simultané est efficace.

L'**hypofractionnement extrême** est utilisable pour traiter la prostate uniquement. Les doses délivrées sont de 35 à 40 Gy en cinq séances ce qui implique obligatoirement l'usage d'une technique de radiothérapie stéréotaxique. La toxicité est équivalente à l'hypofractionnement modéré.

**Contre-indications** : Un antécédent d'irradiation pelvienne, une pathologie inflammatoire rectale active sont des contre-indications absolues. L'existence préalable de trouble de la rétention urinaire sévère par obstruction augmente le risque de rétention vésicale pendant la séance de radiothérapie et donc le risque de complications. La prothèse de hanche n'est pas une contre-indication mais implique l'utilisation de technique et de dosimétrie adaptée.

#### d. Prostatectomie totale

Il s'agit d'un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé [48]. Ses résultats permettent un pronostic positif à long terme. L'objectif est l'ablation de la prostate et des vésicules séminales, les structures régulant la continence et l'érection étant préservées [51]. Les voies d'accès à la chirurgie sont multiples : par voie ouverte (rétropubienne principalement) ou mini-invasive (laparoscopie, et laparoscopie robot-assistée). Les avantages de la voie mini-invasive sont cependant modérés, il n'y a pas de bénéfices notables au niveau carcinologique, au niveau de la fonction érectile et de la continence ; la différence étant plutôt au niveau de la durée d'hospitalisation et d'une utilisation moindre de transfusion sanguine lors de l'intervention [64].

Les nerfs peuvent être préservés lors de l'intervention, mais ce n'est pas recommandé en cas de risque élevé de franchissement capsulaire. Pour évaluer ce risque de franchissement capsulaire, une IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires sont requis. Un curage ganglionnaire est recommandé pour les patients présentant un risque intermédiaire à élevé de métastases ganglionnaires [65].

Un étude du NEJM réalisée en 2014 [66] a montré que la prostatectomie totale est le seul traitement ayant entraîné une diminution de la mortalité spécifique de l'ordre de 44 % par rapport à la surveillance active dans le cadre d'un suivi de plus de 20 ans.

**Indications :** Traitement curatif du cancer de la prostate localisé à risque faible et intermédiaire, associé à un d'autres traitements pour les cancers de la prostate à haut risque. Il s'agit globalement de patients atteints de cancers avec une espérance de vie supérieure à 10 ans, la prostatectomie totale n'ayant pas montré de bénéfice en survie globale pour les patients atteints avec une espérance de vie inférieure à 10 ans.

## e. Traitement focal

La thérapie focale est un concept particulièrement récent, les données sont donc insuffisantes à ce jour et ce type de thérapie nécessite un meilleur niveau de preuve quant à sa place dans la routine clinique. Son utilisation se retrouve principalement dans le cadre d'étude cliniques ou hors protocole. Les critères d'éligibilité des patients varient selon les études. Les trois techniques principales sont HIFU, la cryothérapie et le laser VTP.

**HIFU** (High Intensity Focalised Ultrasounds ou ultrasons focalisés de haute intensité) [48], [67] : le principe consiste à utiliser par voie endorectale un émetteur d'ultrasons focalisés de haute intensité provoquant une fibrose secondaire de la prostate après la destruction de la tumeur : une nécrose des cellules cancéreuses est réalisée par effet thermique et un effet de cavitation focalisé bref. Une seule séance est nécessaire, réalisée sous contrôle échographique et comprend une IRM préopératoire.

Il s'agit d'une technique qui n'est pas indiquée pour les cancers de haut risque et de risque intermédiaire, ainsi que les tumeurs de l'apex de la prostate pour éviter le risque d'incontinence urinaire.

Les bénéfices de cette technique sont encore à confirmer, une étude de 2015 a comparé la curiethérapie à l'HIFU et a mis en évidence une meilleure survie sans récurrence biologique pour le bras curiethérapie [68].

**Cryothérapie** : Il s'agit d'une technique encore en cours d'évaluation [48]. Le mode d'action est la congélation à  $-40^{\circ}\text{C}$  du tissu cible aboutissant à une destruction des cellules cancéreuses. La congélation est réalisée à l'aide d'aiguilles de cryothérapie introduites par voie périnéale sous contrôle échographique transrectal.

Cette technique est indiquée pour les patients ayant une prostate d'un volume  $< 40$  ml, un PSA  $< 20$  ng/ml et un score ISUP  $\leq 2$  [69].

Les résultats à ce jour concernant cette technique montrent une survie sans récurrence à 1 an moins bonne que la radiothérapie et la chirurgie d'après une étude réalisée sur 4000 cryothérapies [70].

Pour la **photothérapie dynamique**, deux techniques de laser sont utilisées :

- Le **laser VTP** utilisant un photon sensibilisant d'une longueur d'onde de 753 nm. Il a été évalué dans le cancer de la prostate à faible risque en 2019 dans le cadre d'un traitement focal. Les résultats de l'étude réalisée sont prometteurs, le traitement bien toléré, les effets indésirables modérés et temporaires, et un taux de biopsies négatives à 6 mois de 80 % dans une étude de phase II [71].

- Le laser FLA possède encore très peu de données disponibles et n'est utilisé pour le moment que dans le cadre de la recherche clinique. Il utilise un laser interstitiel sans photo-sensibilisant avec une longueur d'onde de l'ordre de 900 à 1000 nm [72].

Electroporation : C'est une technique récente utilisant un courant électrique entraînant l'ouverture des pores de la cellule cancéreuse et entraînant sa mort. Cette technique est principalement recommandée en traitement focal et nécessite des études pour confirmer ses résultats carcinologiques [73].

Radiofréquence et micro-ondes [48] : Cette technique consiste en l'utilisation de champs électromagnétiques de fréquence 300 kHz à 300 MHz. Les micro-ondes agissent également par le biais d'ondes radio réalisant une élévation de la température provoquant un échauffement ablatif des tissus. Il n'y a pas de données suffisantes pour émettre un avis sur les résultats.

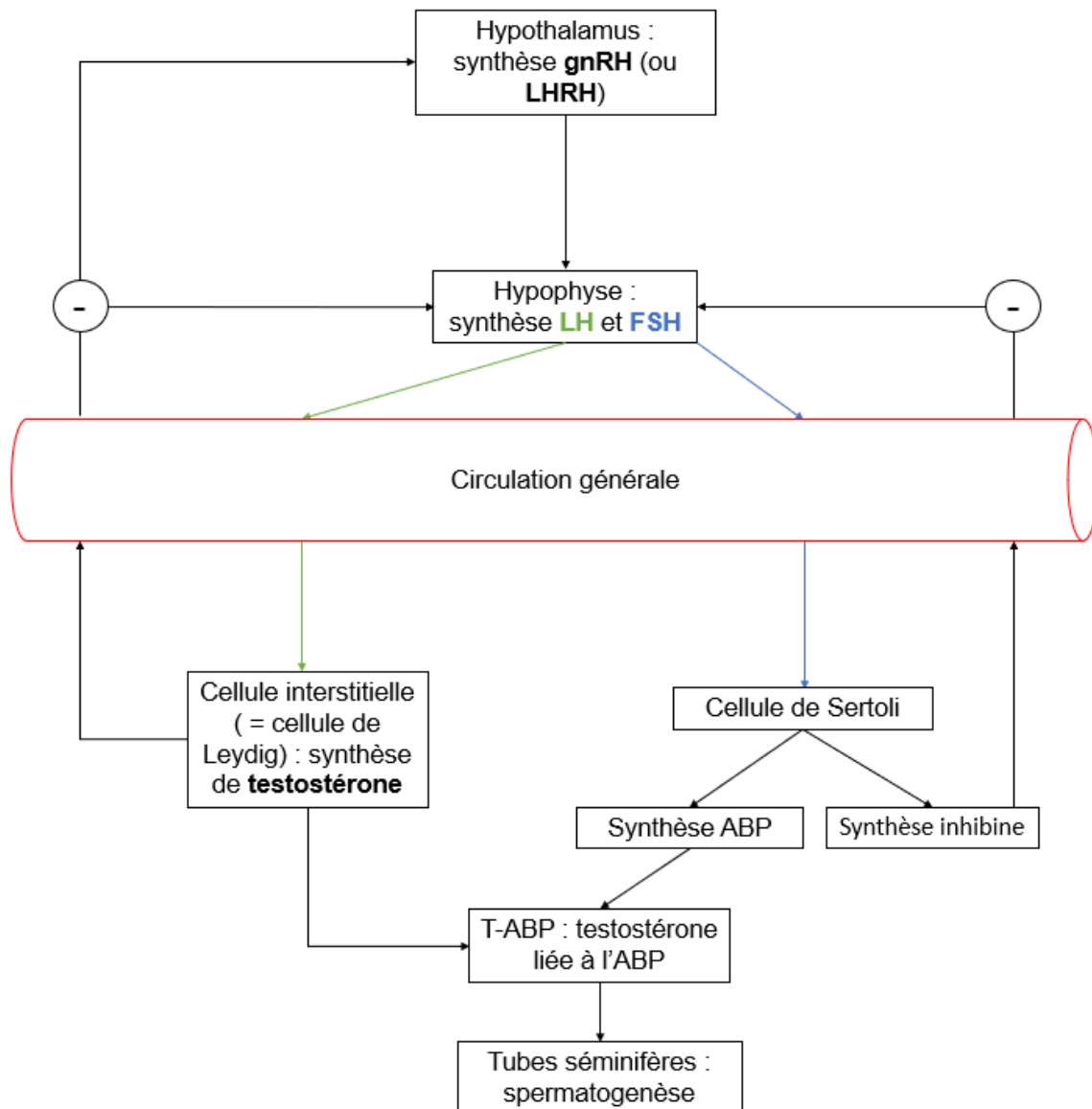
#### f. Hormonothérapies

L'objectif de l'ensemble de ces traitements est de réaliser une suppression androgénique. Il y a pour cela deux possibilités : la suppression de la synthèse d'androgène qui correspond à une castration chimique, et l'inhibition du récepteur aux androgènes.

Ce sont des traitements utilisés dans deux cas : en curatif (associé à de la radiothérapie pour les cancers à un stade avancé) et en palliatif pour les cancers qui présentent déjà une évolution avec un mauvais pronostic, des métastases, une extension ganglionnaire et autres complications. Pour l'ensemble de ces traitements, le seuil de détection cible de suppression androgénique, fixé par un comité d'experts, est de 20 ng/ml [74], même si dans la plupart des études, on recherche un seuil inférieur à 50ng/ml.

**Rappel physiologique :** Régulation hormonale chez l'homme (cf. figure 8) [75].

Figure 8 : L'hypothalamus synthétise la GnRH ou LHRH de façon pulsatile, ce qui induit une synthèse de LH et FSH par l'hypophyse. Ces hormones entrent dans la circulation générale puis vont avoir un effet sur les cellules des gonades mâles. Les cellules de Sertoli ayant un rôle de soutien et de nutrition des spermatozoïdes vont produire l'ABP et l'inhibine. L'ABP, associée à la testostérone vont être concentrées dans les tubes séminifères et favoriser la spermatogenèse. Il y a également une synthèse d'inhibine qui va avoir un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et la synthèse de FSH. La LH va agir sur les cellules interstitielles : les cellules de Leydig vont synthétiser la testostérone qui aura un rôle sur la spermatogenèse, une action positive sur les cellules de Sertoli, sur l'apparition de caractères sexuels secondaires. Elle aura également un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et la synthèse de LHRH ainsi que sur l'hypophyse.



#### *i.      Analogue LHRH (ou GnRH)*

##### **Liste des molécules :**

- **Goséréline** (Zoladex®) administré sous forme d'implant sous-cutané,
- **Leuproréline** (Enantone®, Eligard®) administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée,
- **Triptoréline** (Decapeptyl®) administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.
- Buséréline (Suprefact®) qui est en arrêt de commercialisation depuis 2016 [76],
- Nafaréline (Synarel®) qui est administré par pulvérisation nasale mais non indiqué dans le cancer de la prostate [77].

**Mécanisme d'action** [78] : Les analogues de la LHRH suppriment la sécrétion « cyclique » de LHRH par l'hypothalamus et stimulent de façon continue l'hypophyse qui augmente à son tour la production de LH et FSH. Cette augmentation de production explique l'augmentation, en début de traitement, de la concentration sanguine de testostérone. Une fois ce pic passé, les récepteurs de la LHRH vont être désensibilisés (il y a une réduction de leur nombre) et le taux de testostérone chute. Il s'agit d'un état réversible, un avantage non négligeable par rapport à l'orchidectomie et la pulpectomie.

A ce stade, la suppression androgénique est incomplète car les cellules des surrénales en synthétisent également. Si on veut obtenir une suppression androgénique complète, ce traitement doit être associé à un antiandrogène.

Lors de l'initiation du traitement, la concentration de LH et FSH augmente brusquement et de manière brève : « phénomène de flare-up », le plus souvent asymptomatique. S'il devient symptomatique, on peut administrer un antiandrogène sur une courte période de façon concomitante.

##### **Posologies :**

- Triptoréline : Une injection quotidienne de 0.1 mg en voie sous-cutanée de J1 à J7 avant un relais par une forme à libération prolongée [79].
- Leuproréline : Une injection par voie sous-cutanée de 3.75mg toutes les 4 semaines ou une injection de 11,25 mg tous les 3 mois ou encore une injection de 30 mg tous les 6 mois, à adapter selon le profil du patient [80]–[82].
- Goséréline : Administration de l'implant dans la paroi abdominale antérieure, tous les 28 jours pour l'implant de 3.6mg et tous les 3 mois pour l'implant de 10.8 mg [83].

Des équivalences sont possibles entre les différentes formes disponibles, selon les recommandations d'experts.

## *ii. Antagoniste LHRH*

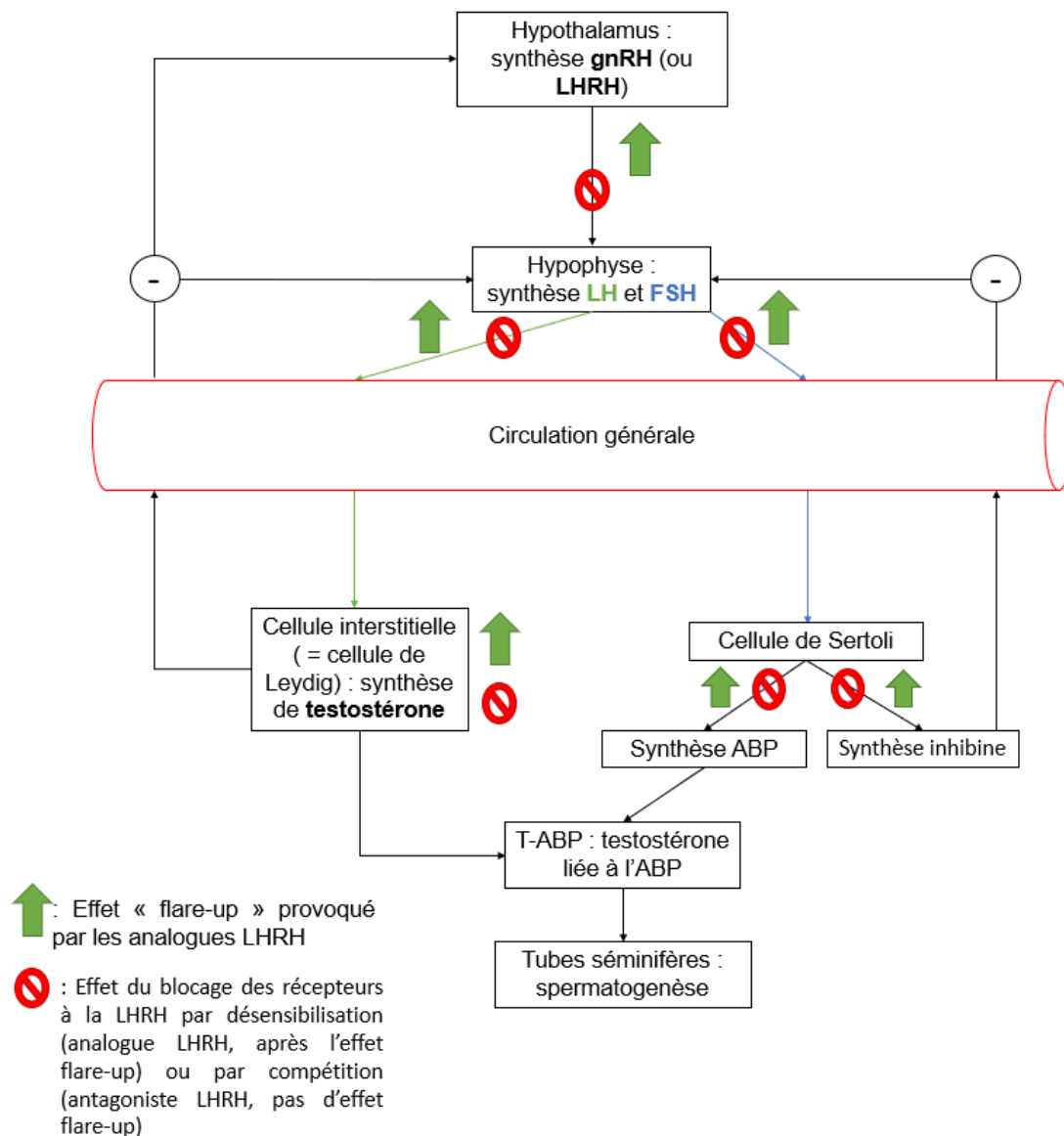
### **Liste des molécules :**

- **Degarelix** (Firmagon®) : Utilisable par voie injectable (poudre et solvant pour solution injectable, à reconstituer) [84].
- **Relugolix** (Orgovyx®) : Utilisable par voie orale. Il n'est pas encore autorisé en France mais a été autorisé dans la prise en charge du cancer de la prostate aux Etats-Unis en décembre 2020 [85] et a reçu un avis favorable de l'EMA le 25 février 2022 [86].

**Mécanisme d'action** [87] (cf. figure 9) : Les antagonistes de la LHRH ont la même finalité que les agonistes de la LHRH, une diminution de la sécrétion de LH et FSH aboutissant à une diminution du taux circulant de testostérone. La différence est qu'au lieu de provoquer une forte augmentation de la LHRH en début de traitement, l'antagoniste de LHRH va entrer en compétition avec les récepteurs hypophysaires de la LHRH, permettant d'éviter l'effet « flare-up », donc pas de nécessité d'utiliser un antiandrogène en simultané.

Leur effet est bien plus rapide que les analogues LHRH (48 à 72 heures contre 2 à 4 semaines) et ils sont également réversibles plus rapidement.

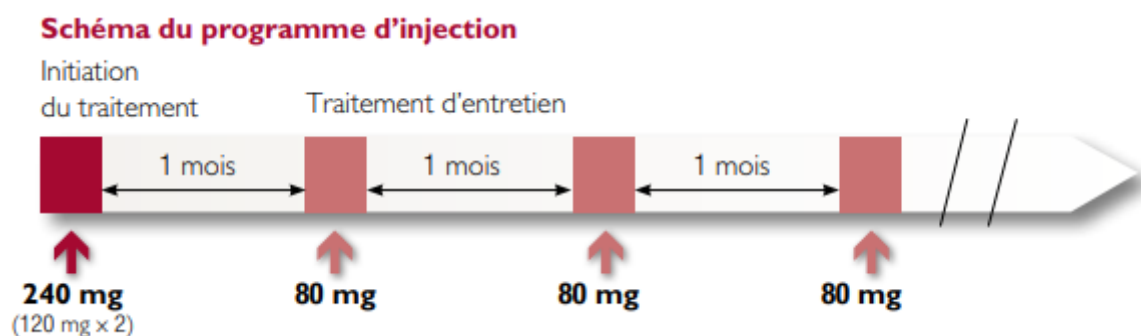
Figure 9 : Illustration des points d'action des analogues et antagonistes de la LHRH sur le schéma de régulation hormonale chez l'homme.



### Posologies :

- Degarelix (cf. figure 10) : Une phase d'initiation du traitement avec 240 mg administrés en deux injections sous-cutanées consécutives de 120 mg chacune en prenant deux points d'injection différents. Le traitement d'entretien consiste en une administration mensuelle de 80 mg, un mois après la dose d'initiation [88].

Figure 10 : Schéma posologique issu du guide d'utilisation du Firmagon®.



- Relugolix : Chaque comprimé contient 120 mg de produit, il y a une phase d'initiation avec 360 mg (soit 3 comprimés) le premier jour, suivi d'une phase d'entretien avec 120 mg par jour à horaire fixe.

### iii. Œstrogène

Il n'y a qu'une seule molécule pour cette classe : le **diéthylstilbestrol** (Distilbene®). Elle est en arrêt de commercialisation depuis le 30 novembre 2018 en France. Ce fut la première méthode de castration chimique réversible et la première hormonothérapie utilisée dans le cancer de la prostate [89]. C'est un traitement qui n'est quasiment plus utilisé en raison des complications cardiaques et thrombo-emboliques qu'il occasionne.

**Mécanisme d'action** [90] : Le diéthylstilbestrol agit en ayant une action apoptotique directe sur les cellules du cancer de la prostate. Il réalise également une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une diminution de la testostérone sérique. Cette diminution est complétée par l'inhibition de la production extra-testiculaire de testostérone par le diéthylstilbestrol.

**Posologie** [91] : Le Distilbene® était utilisé en comprimé à prendre par voie orale. Chaque comprimé était composé de 1 mg de principe actif et le traitement se déroulait en deux phases : une phase d'attaque avec un comprimé trois fois par jour soit 3 mg quotidiennement, suivie d'une phase d'entretien avec un comprimé par jour, soit 1 mg quotidien.

#### *iv. Anti androgène de première génération et de nouvelle génération*

Liste des molécules de première génération :

- **Bicalutamide** (Casodex®) : Il s'agit d'un comprimé rond et blanc dosé à 50 mg (il existe des formes génériques) [92].
- **Nilutamide** (Anandron®) : Il se présente sous la forme d'un comprimé enrobé, rond et blanc de 150 et 50 mg [93].
- **Cyprotérone** (Androcur®) : Il peut se présenter sous forme de comprimés blancs ronds de 50 mg pour le princeps et de 100 mg pour le générique [94].

Liste des molécules de nouvelle génération :

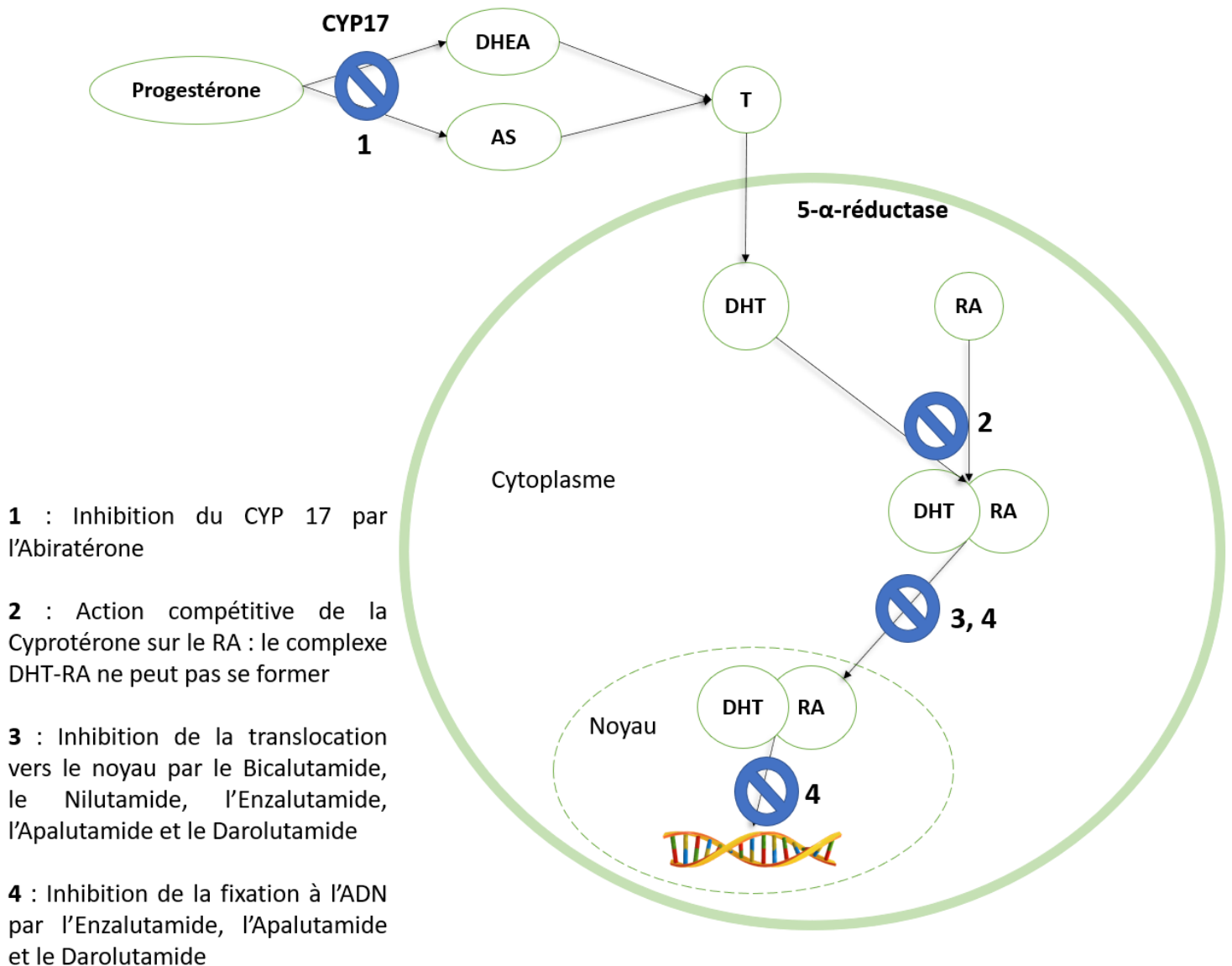
- **Acétate d'abiratérone** (Zytiga®) : Il existe sous forme de comprimés ovales et violets de 500 mg.
- **Enzalutamide** (Xtandi®) : Il se présente sous la forme de capsules molles blanches dosées à 40 mg.
- **Apalutamide** (Erleada®) : Il est présenté sous la forme d'un comprimé ovale, blanc et est dosé à 60 mg.
- **Darolutamide** (Nubeqa®) : Il s'agit de comprimés pelliculés blancs à blanc cassé dosés à 300 mg [95]

**Mécanisme d'action** (cf. figure 12) : La Cyprotérone possède principalement une activité antiandrogène en réalisant une inhibition compétitive de la 5-alpha-dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles [96]. Il s'agit d'un anti-androgène stéroïdien. Le Bicalutamide et le Nilutamide sont des agents anti-androgènes non stéroïdiens et n'a donc aucune action pour une autre activité hormonale ou anti-hormonale. Ils inhibent la translocation du cytoplasme vers le noyau en se fixant spécifiquement sur les récepteurs androgéniques.

L'acétate d'abiratérone est transformé en abiratérone, un inhibiteur de la synthèse des androgènes, il agit en inhibant de manière sélective la 17-alpha-hydroxylase/C17,20-lyase (le CYP17), une enzyme exprimée au niveau des gonades, des surrénales et au niveau de la tumeur prostatique. Le CYP17 catalyse la transformation de la prégénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone : le DHEA (déhydroépiandrostérone) et l'androstènedione [97].

Le darolutamide, l'apalutamide et l'enzalutamide se fixent au récepteur des androgènes (RA) avec une meilleure affinité que les molécules de première génération, il empêche la translocation (comme les anti-androgènes de première génération) ainsi que la fixation à l'ADN. Il a également une action inhibitrice sur les co-activateurs de la transcription. [48]

Figure 12 : Schéma récapitulatif du mécanisme d'action des anti-androgènes [98].



### Posologies :

- Bicalutamide : Elle est variable selon l'indication, 150 mg par jour (soit trois comprimés en une seule prise) pour le cancer de la prostate localement avancé pendant 5 ans, 50 mg par jour pour le cancer de la prostate métastasé.
- Nilutamide : Le traitement débute par une phase d'attaque à 300 mg par jour pendant 4 semaines suivies d'une phase d'entretien à 150 mg par jour.
- Cyprotérone : Les doses sont adaptables selon le profil de tolérance du patient. La posologie usuelle est de 200 à 300 mg deux à trois fois par jour, en continu.

- Abiratérone : Les doses peuvent être adaptées en fonction de troubles rénaux ou hépatiques. La posologie usuelle est de 1000 mg par jour (soit deux comprimés), en continu.
- Enzalutamide : En dehors d'une insuffisance rénale sévère, la posologie recommandée est la même pour toutes les situations : 160 mg une fois par jour (soit 4 capsules) en continu.
- Apalutamide : Les doses peuvent être adaptées en fonction du profil de tolérance du patient. La posologie usuelle recommandée est de 240 mg par jour (soit 4 comprimés en une seule prise) en continu.
- Darolutamide : La posologie usuelle recommandée est de 600 mg deux fois par jour (soit un total de 1200 mg par jour). Les doses peuvent être diminuées selon le profil du patient jusqu'à un minimum de 300 mg deux fois par jour [95].

#### g. Thérapie ciblée

Il n'existe qu'une seule molécule de thérapie ciblée dans le cancer de la prostate. Il s'agit de l'**Olaparib** (Lynparza®). Il se présente sous la forme de gélules (les gélules sont retirées du marché) [99] ou de comprimés jaunes dosés à 100 mg et verts à 150 mg (les gélules et comprimés ne sont pas substituables entre eux). Grâce à ses résultats impliquant une meilleure survie, une meilleure réponse du patient et une période plus longue sans aggravation ni progression du cancer, il est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les gènes BRCA1/2 mutés ainsi qu'une progression malgré un traitement antérieur comprenant une hormonothérapie de nouvelle génération [100].

D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans l'indication du cancer de la prostate : Niraparib, Talazoparib, Rucaparib.

**Mécanisme d'action :** L'Olaparib est un inhibiteur des PARP (poly(ADP-ribose) polymérase). Les PARP jouent un rôle important dans la réparation de l'ADN : elles détectent l'ADN monocaténaire, s'y lient, changent de conformation puis synthétisent une chaîne de poly(ADP-ribose) (PAR) pour que les autres enzymes de réparation de l'ADN interviennent [101]. L'Olaparib se lie au site actif de la PARP et la bloque sur l'ADN en empêchant sa dissociation. L'effet se caractérise, *in vitro* par une inhibition de la croissance de certaines lignées de cellules tumorales et *in vivo* par une diminution de la croissance tumorale [102].

**Posologie :** La posologie recommandée est de 300 mg deux fois par jour, soit deux comprimés de 150 mg par prise. Les doses peuvent être adaptées en fonction de la tolérance du patient, de la présence d'inhibiteur du CYP 3A4 ou d'une altération de la fonction rénale.

## h. Immunothérapie

### i. Vaccination

Le **Sipuleucel-T** (Provenge®) est le premier et unique vaccin thérapeutique indiqué dans la prise en charge du cancer de la prostate à un stade avancé avec présence de métastases, résistant à la castration. Malgré un avis positif de l'EMA en 2013, le produit n'est pas commercialisé en France et son autorisation a été retirée en 2015 sur demande du fabricant [103], [104].

Une étude clinique de phase 3 a démontré une augmentation de la survie globale moyenne de 4,1 mois comparée aux patients ayant bénéficié d'un placebo [105].

Le mécanisme d'action consiste en une utilisation des cellules immunitaires extraites du sang du patient qui sont conditionnées hors du corps du patient en les mélangeant avec une protéine de fusion composée de PAP (phosphatase acide prostatique) présente dans les cellules du cancer de la prostate. Une fois réinjectée dans le système sanguin du patient, elles vont aider le système immunitaire à lutter contre les cellules cancéreuses en présentant à leur surface l'antigène spécifique.

### ii. Anti CTLA-4 et anti PD-1

**Molécules utilisées :** L'immunothérapie est encore en cours d'évaluation au travers de différents essais cliniques de phase 3. Deux cibles sont privilégiées : CTLA-4 et PD-1. Les anticorps anti CTLA-4 utilisés sont l'**Ipilimumab** (Yervoy®) et **Tremelimumab** ; l'anti PD-1 est le **Durvalumab** (Imfinzi®).

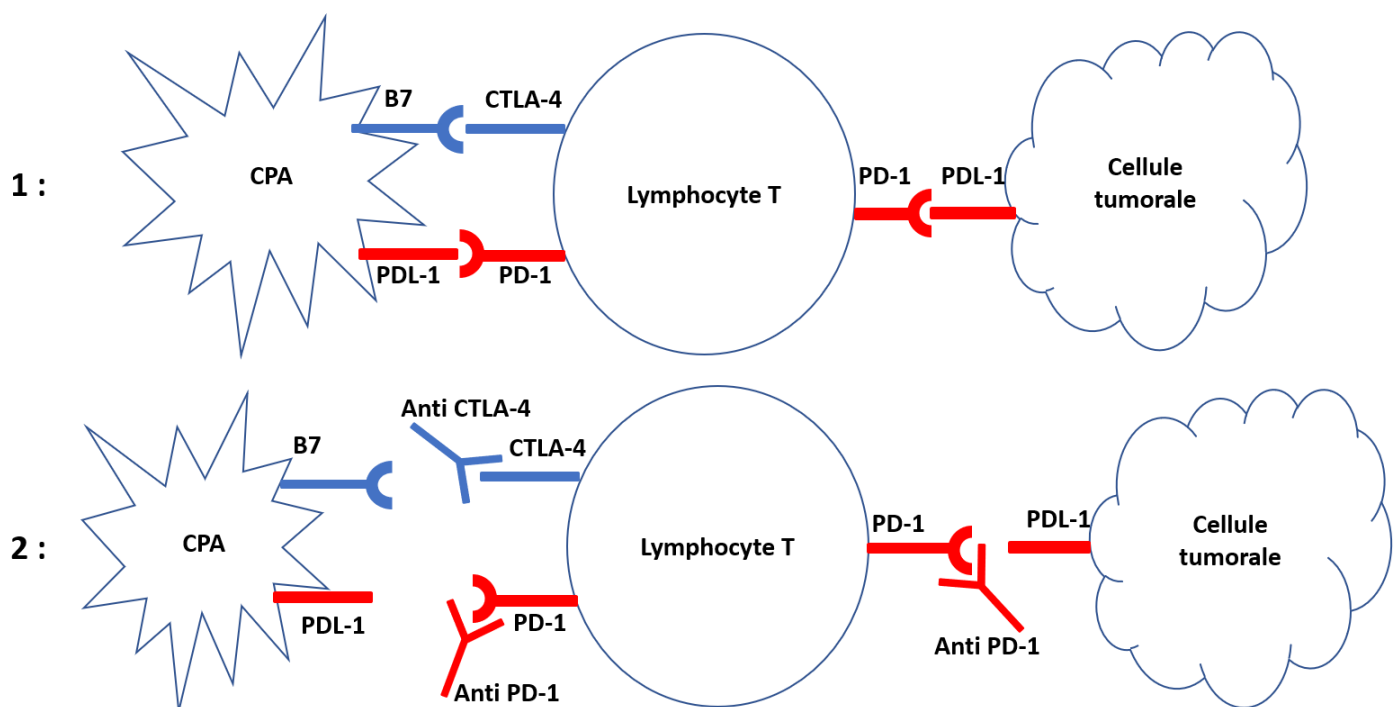
Dans une première étude de phase 3 réalisée en 2014 [106], l'Ipilimumab a été utilisé seul à une posologie de 10 mg/kg toutes les trois semaines. Les résultats, comparés à un placebo, n'ont pas montré de différence significative de la survie. Des signes d'activité du produit ont toutefois été notés et impliquent des recherches approfondies.

Une autre étude publiée en 2021 [107], réalisée sur un faible nombre de patients a mis en évidence que la combinaison de Tremelimumab et de Durvalumab dans le cancer de la prostate métastasé avec une extension osseuse ont montré une bonne tolérance et une activité marquée, en particulier sur les cibles osseuses. Les résultats sont prometteurs pour surmonter les mécanismes de résistance au sein des extensions osseuses du cancer de la prostate.

**Mécanisme d'action** (cf. figure 13) [108] :

- Anti CTLA-4 : La protéine CTLA-4, présente à la surface des lymphocytes T a pour rôle de limiter l'activation du système immunitaire en se liant avec le récepteur B7 présent à la surface des CPA. Le blocage de la protéine CTLA-4 empêche l'association avec le récepteur B7 et permet de maintenir l'action antitumorale du système immunitaire.
- Anti PD-1 : Le récepteur trans-membranaire PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes T. Il se lie avec son ligand : le PDL-1 qui est exprimé par les cellules du cancer et, lorsque la liaison se produit, entraîne une inactivation des lymphocytes T. Le blocage du récepteur PD-1 amplifie la réponse antitumorale du système immunitaire.

Figure 13 : Mécanisme d'action des anticorps utilisés en immunothérapie. 1 : la tumeur exprime PDL-1 et induit un blocage du lymphocyte, elle est invisible aux yeux du système immunitaire. 2 : les « points de contrôle » PD-1 et CTLA-4 sont bloqués par les anticorps, la tumeur devient une cible du système immunitaire.



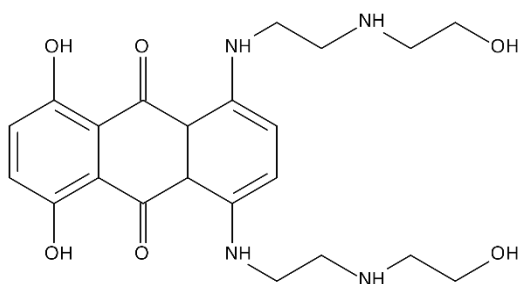
## i. Chimiothérapie

La chimiothérapie a principalement été évaluée en association avec la radio-hormonothérapie avec un intérêt pour l'absence de récurrence et l'amélioration la survie des patients atteints de formes à haut risque mais sans amélioration des autres paramètres cliniques. Elle n'est pas indiquée en routine clinique [109].

### i. Apparenté aux anthracyclines

La molécule utilisée et évaluée pour le cancer de la prostate est la **Mitoxantrone** (Novantrone®, cf. figure 14). Elle se présente sous forme injectable en perfusion, en solution à diluer de 10 mg/ 5ml ou 20 mg/ 10 ml. Elle est indiquée, associée à des corticostéroïdes, en palliatif dans le cancer de la prostate résistant à la castration [110].

Figure 14 : Structure chimique de la Mitoxantrone



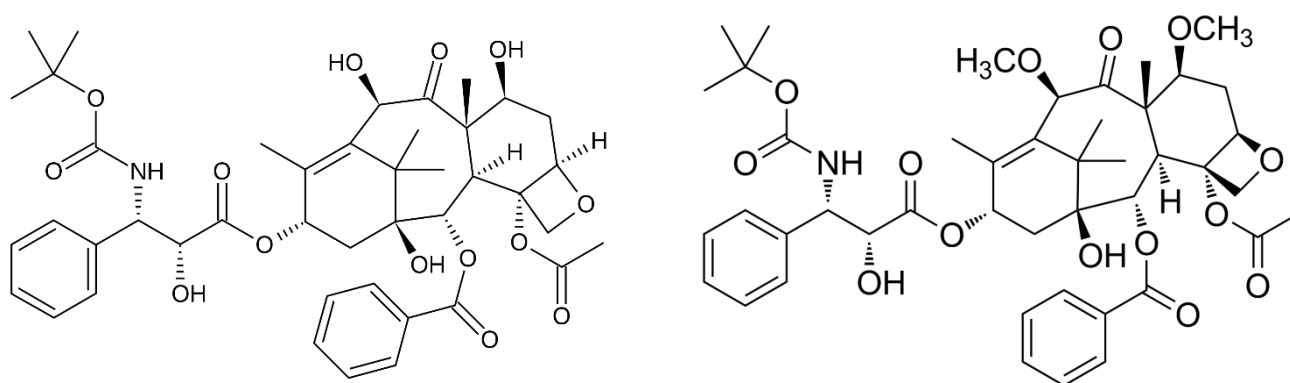
**Mécanisme d'action** [111] : La Mitoxantrone possède un noyau tricyclique hydroxyanthraquinone, ce qui permet de la classer en tant qu'apparentée aux anthracyclines. Son mécanisme d'action est similaire : un agent intercalant. Sa structure plane s'immisce dans l'ADN à l'aide de liaisons hydrogène et induit des liaisons transversales et des cassures de brins. C'est également un inhibiteur de la topoisomérase II, une enzyme responsable de la réparation de l'ADN altéré. *In vivo*, la molécule possède un effet cytotoxique et bloque le cycle cellulaire en phase G2.

**Posologie** [48] : La dose recommandée selon l'actualisation 2020-2022 du comité de cancérologie de l'AFU est de 12 mg/m<sup>2</sup> par voie IV tous les 21 jours, associé à une prise de corticostéroïdes per os à faible dose.

## ii. Taxanes

**Molécules utilisées** [112], [113] : Le **Docétaxel** (Taxotere®, cf. figure 15) est indiqué dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ou hormono-sensible ; il se présente sous la forme d'une solution stérile à diluer pour perfusion de 10 mg/ml. Le **Cabazitaxel** (Jevtana®, cf. figure 15) est indiqué dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration préalablement traitée par du Docétaxel. Il se présente sous la forme d'un flacon de 6 ml contenant une solution stérile à diluer pour perfusion de 10 mg/ml.

Figure 15 : A gauche la structure du Docétaxel, à droite la structure du Cabazitaxel.



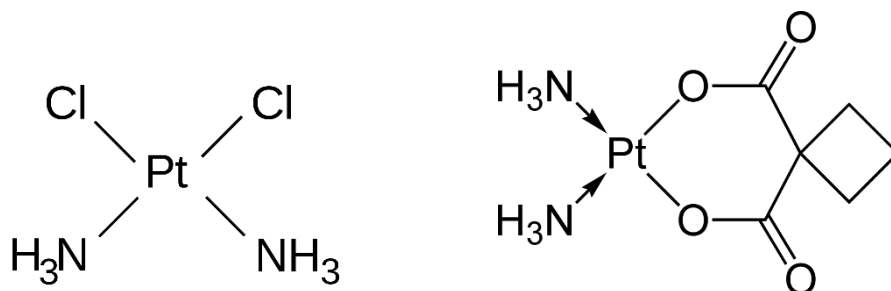
**Mécanisme d'action** [112], [113] : Les microtubules sont des structures du cytosquelette impliqués dans la mitose. Les taxanes favorisent l'assemblage de la tubuline en microtubule et se lient aux microtubules qui sont stabilisés grâce à l'inhibition de leur dépolymérisation : la cellule se rigidifie et est bloquée en métaphase avec une perturbation des fonctions cellulaires.

**Posologie** : La dose recommandée selon l'actualisation 2022 du CCAFU est de 75 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours pour le Docétaxel et de 20 à 25 mg/m<sup>2</sup> pour le Cabazitaxel. Les deux traitements sont associés à une prise de 10 mg de prednisolone par jour pendant toute la durée du traitement. Les doses peuvent être adaptées (diminuées ou reportées) en fonction de la tolérance et de l'état du patient : selon une éventuelle neutropénie, neuropathie ou diarrhée. Une prémédication par dexaméthasone (8 mg par voie orale) peut être utilisée pour diminuer le risque d'hypersensibilité [114], [115].

iii. Apparentés aux agents alkylants

**Molécules utilisées** [116], [117] : Le **Cisplatine** (Cf figure 16) et le **Carboplatine** (cf. figure 16) ne sont pas indiqués en France pour le cancer de la prostate, mais ils font partie des recommandations de l'AFU 2020-2022. Ils se présentent sous la forme d'un flacon contenant une solution injectable pour perfusion de 10 mg/ml. Les princeps ne sont plus commercialisés.

Figure 16 : A gauche la structure du Cisplatine, à droite la structure du Carboplatine.



**Mécanisme d'action** : Il est identique pour les deux molécules. Le médicament utilise des groupements électrophiles et forme des liaisons covalentes sur l'ADN avec apparition de ponts entre les deux chaînes d'ADN ou entre deux molécules d'ADN proches. Les conséquences sont une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN ainsi que la formation de radicaux libres provoquant des cassures des brins d'ADN.

**Posologie** : Le Cisplatine est utilisé soit en monothérapie à une posologie de 70 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours, soit en association en séparant les produits selon leur nature et toxicité. La posologie est adaptable selon la tolérance du patient et sa fonction rénale. Le Carboplatine est habituellement administré par perfusion IV de courte durée (15 à 60 minutes) à une posologie de 400mg/m<sup>2</sup>. Une autre façon de déterminer la posologie du Carboplatine est d'utiliser la formule de Calvert (cf. annexe 2) pour calculer une AUC cible. Pour le cancer de la prostate, selon les recommandations 2020-2022 du CCAFU, l'AUC cible est de 5 mg/ml.

De nombreuses études récentes sont en cours sur l'utilisation en association de produits de chimiothérapie et de produits dérivés du platine pour le cancer de la prostate résistant à la castration. L'une de ces études est une étude clinique où le Carboplatine à un AUC cible de 4 mg/ml associé au Cabazitaxel à une posologie de 25 mg/m<sup>2</sup> dans le cadre du cancer de la prostate résistant à la castration avec des métastases. Les résultats ont montré des effets indésirables plus fréquents mais une bonne tolérance générale et des résultats cliniques positifs ayant débouché sur de nouvelles investigations pour confirmer l'utilité de ce traitement dans cette indication [118].

## 5. Principaux effets indésirables des traitements du cancer de la prostate

Les effets indésirables présentés dans cette partie sont non exhaustifs, il s'agit des plus courants. Ils concernent l'ensemble des thérapies et traitements utilisés dans la prise en charge du cancer de la prostate (chirurgie, radiothérapie, thérapie focale, chimiothérapies, hormonothérapies, immunothérapie). Pour chaque partie : une description générale, l'étiologie, les symptômes, le mécanisme physiopathologique d'apparition de l'effet secondaire, le nombre de grades en fonction de la sévérité selon le NCI-CTCAE sont mentionnés et les conséquences sur la prise en charge et la qualité de vie du patient sont décrites.

Le NCI-CTCAE propose une classification allant de 1 à 5 grades en fonction de la sévérité des symptômes, le grade 5 étant le plus grave. Chaque grade implique une prise en charge différente. De façon générale :

- Le grade 1 correspond à des symptômes légers voire une forme asymptomatique, sans prise en charge médicale indiquée.
- Le grade 2 décrit des symptômes modérés, une intervention médicale peut être utile sans être nécessaire, l'autonomie du patient pourrait être altérée à partir de ce grade (diminution de la capacité à se préparer des repas, acheter des vêtements en magasin, gérer de l'argent, utiliser le téléphone...).
- Le grade 3 est associé à des symptômes sévères, sans mise en jeu du pronostic vital, avec l'indication d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation. Une perte importante d'autonomie du patient est possible à ce stade (difficultés à prendre un bain et entretenir son hygiène, s'habiller, se nourrir, utiliser les toilettes, prendre ses médicaments).
- Le grade 4 correspond à une mise en jeu du pronostic vital avec indication d'une prise en charge médicale en urgence.
- Le grade 5 décrit le décès du patient causé par l'effet indésirable.

Tous les effets indésirables ne vont pas jusqu'au grade 5. Pour chacun d'entre eux, le nombre de grade sera spécifié [119].

## a. Dermatologiques

**Syndrome main-pied** ou érythrodyesthésie palmo-plantaire : il en existe deux types, le syndrome main-pied diffus qui est une conséquence des chimiothérapies classiques (telle que les apparentés aux anthracyclines, taxanes) et le syndrome main-pied localisé induit par les thérapies ciblées (principalement les anti-VEGF) [120].

Les symptômes consistent en une atteinte cutanée plus ou moins sévère, avec des rougeurs, crevasses, douleurs, fourmillements, hypersensibilité/hyperesthésie, sécheresse, au niveau des mains et des pieds.

3 phases caractérisent l'apparition de cet effet indésirable [121] :

- La première phase (phase initiale) est d'une durée inférieure à 7 jours. Elle comprend des sensations de brûlure, un érythème pouvant être douloureux, avec une localisation sur les points de friction ou de pression (région palmaire, plantaire, pulpe des doigts et orteils).
- La deuxième phase est d'une durée de 7 à 15 jours avec apparition d'une hyperkératose (un épaissement de l'épiderme de couleur jaunâtre entouré d'une zone inflammatoire éventuellement douloureuse). Cette hyperkératose est centrée sur les points de pression ou de friction. D'autres manifestations peuvent apparaître dans cette phase telles que des fissures dans les zones de flexion, des bulles...).
- La troisième phase ou phase tardive consiste en un renouvellement de l'épiderme avec des desquamations (parfois en lambeau) conférant un aspect craquelé.

Il s'agit d'un effet indésirable réversible à l'arrêt du traitement (les symptômes s'atténuent progressivement). Ces manifestations cliniques sont dues à une atteinte des vaisseaux sanguins avec réaction inflammatoire et à une diminution de la multiplication cellulaire.

Il existe trois grades de gravité de l'atteinte du syndrome main-pied [122].

Le grade 1 n'a pas d'impact sur la vie quotidienne tandis que le grade 3 perturbe les activités quotidiennes : le patient ne peut plus correctement effectuer la préhension et la marche est également compliquée.

**Onycholyse** : Il s'agit d'un effet secondaire des chimiothérapies conventionnelles (surtout les taxanes comme le docétaxel) [120].

Les symptômes consistent en une atteinte unguéale de la structure et de l'intégrité de l'ongle qui peut devenir malléable, friable, cassant et peut tomber [123].

Il existe deux grades en fonction de l'atteinte (NCI-CTCAE, 2017) [119].

Les conséquences sont une diminution de la qualité de vie aux stades les plus avancés, une diminution de l'estime de soi et du perçu esthétique, une diminution de l'efficacité du traitement anticancéreux par diminution de l'observance.

**La paronychie** est un effet indésirable caractérisé par une inflammation péri-unguéale avec rougeur, chaleur, éventuellement présence du pus si la cuticule est infectée. Ces symptômes sont associés à un ongle fragilisé. Il a pour origine le plus souvent les thérapies ciblées anti-EGFR (non utilisé dans le cancer de la prostate) [120].

Trois grades selon la gravité sont définis par le NCI-CTCAE [119].

**La radiodermite** ou toxicité cutanée radio-induite : lésions cutanées post-exposition aux rayonnements ionisants. Le mécanisme d'apparition est l'atteinte des kératinocytes de la couche basale, qui sont radio-sensibles. Leur atteinte empêche le renouvellement de la couche superficielle de la peau (d'où l'apparition différée des symptômes) [124].

Deux types d'atteinte sont possibles :

- Aiguë : dose-dépendante, apparition dans les jours qui suivent la séance de radiothérapie, trois niveaux de sévérité (radiodermite sèche, exsudative et radionécrose aiguë)
- Chronique : Pas de lien avec la radiodermite aiguë, peut survenir plusieurs mois voire années après l'irradiation avec une intensification des symptômes au cours du temps. Différents types existent : radio-dystrophie, radionécrose tardive, cancer. Elle est favorisée par l'exposition solaire, les traumatismes...

Cinq grades sont définis par le NCI-CTCAE [119], [124]–[126], les conséquences sont présentes dès le grade 2 avec une limitation progressive de la capacité des patients à réaliser leurs activités quotidiennes. Au grade 4, une greffe de peau peut être indiquée, l'arrêt de la radiothérapie est indispensable avec une prise en charge dans un service de grands brûlés.

Les conséquences de la radiodermite peuvent être particulièrement néfastes sur le pronostic du patient avec un retard voire un arrêt des séances de radiothérapie selon le grade de sévérité. Cela implique une potentielle perte de chance dans la prise en charge du cancer.

**La xérose** ou xérodermie est une atteinte cutanée bénigne qui désigne un assèchement prononcé, une perte de souplesse de la peau avec des sensations de tiraillement, souvent du prurit et parfois des placards eczémateux, desquamations fines et blanches [127]. L'origine de cet effet indésirable peut être multiple : les hormonothérapies anticancéreuses, l'âge, le taux d'humidité de l'air, une peau à tendance atopique...

Trois grades sont définis par le NCI-CTCAE [119]. Il ne s'agit pas d'un effet indésirable grave mais qui peut gêner au quotidien, l'aspect physique et l'inconfort associé peuvent altérer la qualité de vie.

**La folliculite** est une atteinte cutanée parmi les effets secondaires les plus fréquents et les plus invalidants. Elle est caractérisée par une inflammation à la base du follicule pileux, avec ou sans douleur, du prurit, de la rougeur, de l'irritation. La base du poil peut être infectée avec apparition d'une pustule superficielle ou d'un nodule inflammatoire, permettant au patient d'enlever facilement le poil touché.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont principalement les inhibiteurs de l'EGFR, de mTOR et les anti-MEK, mais d'autres traitements tels les taxanes peuvent en être responsables [128]–[130]. Dans les cas les plus graves (inhibiteurs de l'EGFR en particulier), la clinique est celle d'un rash acnéiforme.

Trois grades de sévérité sont définis par le NCI-CTCAE [119]. Au grade 1, moins de 10% de la surface corporelle est atteinte. Au grade 3, plus de 30 % de la surface corporelle est touchée avec un impact néfaste sur les activités quotidiennes du patient.

Les conséquences sont une altération de la qualité de vie et une dégradation de l'image de soi avec des traces visibles dès le premier grade de sévérité.

**La photosensibilité chimique** ou photosensibilisation est un effet indésirable qui prédispose la peau à une réaction à la suite d'une exposition au soleil. Les médicaments pouvant induire une photosensibilisation sont nombreux et dans le cancer, les hormonothérapies et les chimiothérapies (dacarbazine, 5-FU, méthotrexate...) sont concernées.

Deux types de réactions liées à la photosensibilisation sont possibles [131] :

- La phototoxicité : les molécules actives absorbent la lumière et génère des radicaux libres à l'origine d'une atteinte tissulaire : érythème, douleur, desquamations, taches cutanées. Seule la peau exposée au soleil est atteinte et aucune exposition antérieure n'est nécessaire.
- La photoallergie est plus rare. Elle est causée par une réaction immunitaire de type IV, environ 24 à 72 heures après l'exposition au soleil. Le médicament subit des modifications structurales en absorbant la lumière. La molécule ainsi modifiée peut se lier à des protéines et se comporte alors en haptène. La peau non exposée au soleil peut être atteinte et une exposition antérieure est nécessaire.

Cinq grades sont définis par le NCI-CTCAE, une prise en charge médicamenteuse n'est nécessaire qu'à partir du grade 3 [119].

**L'alopécie** est l'un des effets secondaires les plus caractéristiques des traitements anticancéreux et peut avoir un grand impact sur la qualité de vie physique et psychologique des patients atteints, certains pouvant vivre l'alopécie comme un traumatisme étant donné son côté « spectaculaire » malgré sa faible gravité. Les symptômes sont une perte des poils du corps et du visage (cheveux surtout, cils et poils pubiens). La chute survient brutalement et rapidement après le premier cycle de chimiothérapie. La plupart du temps, il s'agit d'un effet indésirable réversible mais peut devenir permanente, en particulier avec les taxanes [132].

Le cycle de vie pileux est divisé en quatre phases successives [133] :

- Phase anagène (croissance du cheveu, dure 4 à 6 ans).
- Phase catagène (régression de la croissance avec un grand nombre d'apoptose sur le follicule, dure 3 semaines).
- Phase télogène (dure 3 mois et termine par l'expulsion du cheveu).
- Phase kénogène (Phase de latence du follicule qui dure 2 à 12 mois et abouti sur une nouvelle phase anagène).

Si l'enchaînement de ces phases est perturbé, une alopécie peut apparaître. L'alopécie dans les traitements anticancéreux peut avoir deux origines : destruction du follicule (les chimiothérapies telle que les taxanes, anthracyclines, la radiothérapie) et une miniaturisation du follicule (hormonothérapies et thérapies ciblées) [134].

Au-delà de 50 % de perte de cheveux par rapport à l'état normal, le port d'une perruque peut être indispensable pour le patient. Seuls deux grades de gravité sont définis par le NCI-CTCAE [119].

Les conséquences sont un retentissement psychologique fort avec une perception stigmatisante pour le patient. La qualité de vie peut être diminuée et entraîner une diminution de l'observance thérapeutique avec une perte de chance dans la prise en charge du cancer. Le risque de développer de l'anxiété et/ou de la dépression est également augmenté [135].

**Les mucites** sont une inflammation des muqueuses de la bouche ou du système digestif, qui se manifeste par une rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins nombreux (site de l'INCa, [136]).

Les cellules de la muqueuse buccale se multipliant rapidement, elles sont une cible privilégiée des agents chimiothérapeutiques. 5 phases définissent sa physiopathologie [137], [138] :

- Initialisation : Les traitements oncologiques génèrent des radicaux libres qui endommagent les cellules, tissus et vaisseaux, et activent des facteurs de transcription.

- Potentialisation : Apoptose déclenchée par les radicaux libres (dommages sur l'ADN), activation de différentes cascades de réactions aboutissant à des dommages cellulaires à tous les niveaux de la muqueuse.
- Signal et amplification : Un rétrocontrôle positif médié par le TNF $\alpha$  active différentes voies de signalisation cellulaire (voie de la céramide et de la caspase), conduisant à une ulcération de la muqueuse.
- Ulcération : La zone touchée subit une colonisation bactérienne avec l'intervention de macrophages aboutissant à une augmentation de cytokines pro-inflammatoires. Les bactéries contribuent aux dommages cellulaires.
- Cicatrisation : Un signal venant de la matrice extracellulaire entraîne une prolifération et différenciation épithéliale ainsi que le retour à la normale de la flore bactérienne buccale. Même si l'apparence de la zone cicatrisée est normale, elle reste une zone à risque de mucite grave en raison de sa plus grande fragilité.

Cinq grades de gravité sont définis par le NCI-CTCAE, la prise alimentaire n'étant vraiment perturbée qu'à partir du grade 3 [119].

Les conséquences sont multiples : difficultés d'alimentation associées à une perte de poids avec une perturbation de la poursuite du traitement anticancéreux [139], douleurs et brûlures aggravées par l'hyposialie, inobservance thérapeutique, dysgueusie, une extension systémique de *C. albicans* pouvant conduire à un sepsis grave en cas d'immunodépression avec mise en jeu du pronostic vital.

## b. Appareil uro-génital

**L'incontinence urinaire** est l'émission d'urines involontaire survenant en dehors des épisodes de miction. Différents symptômes sont possibles, la fuite goutte à goutte quasi systématique ou des mictions ponctuelles avec ou sans ressentir le besoin d'uriner. Les symptômes peuvent s'aggraver en fonction de l'activité du patient (toux, sport, activités qui augmentent la pression intra-abdominale) [140].

Il existe différents types d'incontinence urinaire :

- L'incontinence par impériosité consiste en des pertes urinaires incontrôlées à la suite d'une envie brutale et intense d'uriner. La nycturie est régulière dans ce cas. Elle est déclenchée principalement par la prise de diurétique et est aggravée par l'impossibilité d'accéder à des toilettes rapidement. Elle touche majoritairement le patient âgé.

- **L'incontinence d'effort** est caractérisée par des fuites simultanées à une augmentation de la pression intra-abdominale. Elle peut apparaître chez l'homme après une **prostatectomie radicale**.
- L'incontinence par regorgement est une fuite d'urine en faible quantité mais régulière consécutive à un remplissage de la vessie excessif (peut être provoqué par un obstacle vésical tel que le cancer de la prostate).
- L'incontinence fonctionnelle est une perte d'urine consécutive à une altération des fonctions cognitives (AVC, démences).
- L'incontinence mixte consiste en l'association d'au moins deux types d'incontinence précédemment cités.

Les cas d'incontinence urinaire postopératoire après une prostatectomie totale varient entre 5 et 20 % selon les études et se présentent dans la grande majorité des cas sous la forme d'incontinence d'effort. A ce stade, il s'agit d'un effet indésirable temporaire, la forme permanente n'étant présente que dans 2 à 3 % des cas [141]. La curiethérapie en traitement du cancer de la prostate peut être responsable d'incontinence urinaire en irritant la vessie (environ 1% des patients traités) [142]. Certains agents chimiothérapeutiques peuvent également endommager les nerfs contrôlant la vessie et entraîner une incontinence urinaire[143].

Le NCI-CTCAE définit trois grades selon la gravité de l'incontinence urinaire, les activités de la vie quotidienne commencent à être perturbées à partir du grade 2 [119].

Les conséquences sur la qualité de vie des patients sont nombreuses avec une dégradation au niveau social, physique et psychologique du patient et un risque accru d'anxiété et d'altération de santé mentale [144], [145].

**La dysfonction érectile** est « l'incapacité persistante ou récurrente à obtenir ou maintenir une érection permettant un rapport sexuel satisfaisant », AFU 2013 [146]. Il s'agit du trouble sexuel le mieux documenté car il est le plus étudié.

L'origine de la dysfonction érectile est variable et dans le cadre du cancer de la prostate, les causes suivantes sont possibles :

- Cause neurogénique : pour le fonctionnement de l'érection, plusieurs groupes de neurones, centres spinaux, neuromédiateurs ont un rôle prépondérant. L'altération de ce circuit peut être provoquée par la prise d'agoniste de la LH-RH et d'antiandrogènes qui auront un effet inhibiteur sur la modulation cérébrale de la fonction érectile.  
Les lésions du système parasympathique proérectile sont également la cause d'une perturbation à ce niveau, en entraînant une diminution de la libération de monoxyde

d'azote, responsable de la relaxation des cellules musculaires lisses caverneuses. Ces lésions nerveuses peuvent être la conséquence d'une prostatectomie totale ou d'une radiothérapie pelvienne ciblant la prostate.

- Causes vasculaires : Pour fonctionner, l'érection nécessite un afflux sanguin suffisant. La diminution de la perfusion pénienne entraîne une diminution de la rigidité du pénis et se traduit par une dysfonction érectile. La perfusion sanguine est notamment réalisée par les artères pudendales qui peuvent être touchées lors de prostatectomie totale.
- Les causes musculaires existent mais ne sont pas la conséquence du cancer de la prostate et de ses traitements.
- Cause hormonale : La testostérone a un rôle important dans le bon fonctionnement de la sphère génitale et le déficit de cette hormone peut entraîner différents troubles sexuels, en particulier la dysfonction érectile chez le patient âgé. La castration chimique réalisée par suppression androgénique dans le cadre du cancer de la prostate en est une cause.

Il s'agit d'un effet indésirable majeur, ayant un retentissement psychologique important chez les patients qui y sont sujets. Quel que soit le traitement, la dysfonction érectile modérée à sévère a touché 75,2 % des patients traités pour un cancer de la prostate [147]. Elle peut être temporaire ou permanente et plus le patient est jeune (moins de 50 ans), plus il a de chances de retrouver une fonction érectile normale. Être victime de dysfonction érectile n'empêche pas d'avoir un orgasme et d'être fertile [148], [149].

Trois grades de sévérité sont définis par le NCI-CTCAE, une prise en charge médicamenteuse ou mécanique est nécessaire à partir du grade 2 [119].

**Les troubles de l'éjaculation** peuvent être divers : précocité, rétrograde, douloureuse, absente (anéjaculation) ou sèche [149], [150].

Selon le type de traitement utilisé dans le cancer de la prostate, les conséquences sur l'éjaculation seront différentes. Lors d'une prostatectomie totale, l'éjaculation devient impossible car les vésicules séminales et la prostate sont des glandes responsables de la production de sperme et le patient se retrouve en situation d'anéjaculation. Dans ce cas, les troubles de l'éjaculation sont souvent associés à une dysfonction érectile car les nerfs responsables de l'érection ont pu être endommagés lors de l'intervention.

Lors des résections transurétrales de la prostate (RTUP), le sphincter de la vessie est élargi (la prostate est partiellement enlevée par l'urètre) et pendant l'éjaculation, le sperme va en partie ou en totalité dans la vessie, c'est une éjaculation rétrograde [151], [152].

Le NCI-CTCAE définit deux grades en fonction de la sévérité de cet effet indésirable. Le grade 2 (anéjaculation ou éjaculation rétrograde) est celui qui sera le plus présent dans le cancer de la prostate [119].

Les conséquences sont une stérilité et cela peut entraîner de l'inconfort chez le patient et avoir des conséquences dans le couple.

**Les troubles de la libido** sont un manque d'intérêt sexuel anormal associé à une diminution de l'intensité et de la régularité des pensées sexuelles, avec ou sans stimulation. Il s'agit concrètement d'une diminution du désir sexuel. La libido est sensible au taux de testostérone et peut être altérée si le patient est sous suppression androgénique. La diminution de la libido pour le patient traité par anti androgènes est donc souvent associée à une dysfonction érectile [150], [153].

Le NCI-CTCAE décrit deux grades selon la sévérité de la diminution de la libido avec la présence d'un impact négatif sur la vie du couple dans le grade 2 [119].

### c. Endocrinologiques et métaboliques

**La gynécomastie** est un effet indésirable classique des traitements hormonaux du cancer de la prostate tel que les agonistes de la LHRH (leuproréline, goséréline) et les antiandrogènes (cyprotérone, bicalutamide). Jusqu'à 70 % des patients traités par antiandrogènes sont concernés avec un impact sur la qualité de vie voire un arrêt du traitement dans 16,4 % des cas [154].

Il s'agit d'une hypertrophie du tissu mammaire (principalement tissu canalaire et conjonctif) avec les seins du patient atteint qui deviennent plus volumineux que la normale. Cette hypertrophie est due à un déséquilibre entre les œstrogènes et les androgènes dans le tissu mammaire. Les antiandrogènes bloquent la production de testostérone dont le précurseur est alors converti en œstrogène qui va à son tour stimuler la croissance du tissu mammaire [155], [156].

Le NCI-CTCAE décrit trois grades pour cet effet indésirable, avec la présence de douleur et un impact psychosocial négatif à partir du grade 2 [119].

Les conséquences sont un retentissement psychologique avec une altération de l'image de soi, un sentiment de honte, qui implique des difficultés à s'exposer dénudé (piscines, plages...) et pour s'habiller [157].

**Les bouffées de chaleur** sont une sensation de chaleur ressentie dans tout le corps et plus particulièrement la tête et le cou. De la rougeur et de la sudation peuvent également apparaître et, en fin de crise, des frissons peuvent survenir [158]. Elles apparaissent chez 75 % des patients traités avec une suppression androgénique et entraînent une forte gêne pour 30 à 40 % des patients [159].

Le mécanisme est complexe et multifactoriel, même chez les hommes et femmes qui ne sont pas atteints de cancer. Chez le patient ayant subi une castration chimique ou suppression androgénique dans le cadre d'une prise en charge du cancer de la prostate, une diminution du rétrocontrôle de la testostérone sur l'hypothalamus sur lequel est situé le centre de la thermorégulation est au moins en partie responsable des symptômes [160]. La diminution de la concentration de testostérone sanguine va entraîner une chute de la concentration centrale d'opioïdes qui va à son tour provoquer une baisse du taux intra-hypothalamique de catécholamines ce qui induit une bouffée de chaleur [159].

Le NCI-CTCAE définit trois grades selon la sévérité des symptômes avec un impact sur la vie quotidienne à partir du grade 2 [119].

Les conséquences sont variables selon l'intensité des bouffées de chaleur, elles peuvent perturber le sommeil, entraîner de l'inconfort et de la fatigue, rendre plus compliquées les activités de la vie quotidienne, provoquer de l'anxiété, de la nervosité, de l'irritabilité et à terme, diminuer la qualité de vie.

**Les dyslipidémies** sont des anomalies du bilan biologiques des valeurs du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), des lipoprotéines de haute densité (HDL) et des lipoprotéines de faible densité (LDL).

Le cholestérol est un lipide stéroïde utilisé dans les gonades et les glandes cortico-surrénales pour la synthèse de la testostérone [161]. L'inhibition de la synthèse de testostérone par suppression androgénique peut entraîner une augmentation du cholestérol total, de l'HDL et LDL. Différentes études ont montré que la suppression androgénique a entraîné chez les patients, après 12 mois de traitement, une augmentation du cholestérol total et des triglycérides [162]. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de 26 % des triglycérides, d'environ 10 % du cholestérol total et de 8 à 11 % du cholestérol HDL [163].

Le NCI-CTCAE définit 4 grades selon la concentration de cholestérol et 5 grades pour les triglycérides [119]. Pour rappel, les valeurs normales du cholestérol total sont de 4.1 à 5.2 mmol/L (ou 1.6 à 2 g/L) et pour les triglycérides, 0.4 à 1.70 mmol/L (soit 0.35 à 1.5 g/L).

Les conséquences des dyslipidémies sont une augmentation du risque cardiovasculaire, de la formation de plaques d'athérome (athérosclérose), de l'angor et des conséquences plus graves comme un AVC ou un IDM en cas de rupture d'une plaque d'athérome.

**Le syndrome métabolique** est défini par un ensemble de facteurs de risques aboutissant à une augmentation du risque cardiovasculaire, de l'apnée du sommeil, de troubles du foie et des reins et du risque de développer un diabète. Dans le cancer de la prostate, il peut être associé à un risque de développer une résistance à la castration chimique [164].

Les facteurs de risques comprennent un cholestérol total et des triglycérides élevés, de l'obésité, de la glycémie à jeun élevée, une résistance des tissus à l'insuline, une anomalie du fonctionnement des cellules adipeuses. Paradoxalement, le HDL est aussi augmenté en cas de suppression androgénique. C'est un effet indésirable fréquent avec les agonistes de la LHRH car ils augmentent et modifient la répartition de la masse grasse [163], [165].

**Le diabète de type 2** est une pathologie métabolique caractérisée par une diminution de la sensibilité à l'insuline et une augmentation de la glycémie associée à un surpoids ou une obésité.

Elle est associée à de nombreuses complications : micro-angiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), macrovasculaires (athérosclérose, IDM, angor, AVC, AOMI, pied diabétique) et immunitaires (trouble de l'immunité cellulaire avec de plus grandes sensibilités aux infections fongiques et bactériennes) [166].

Le mécanisme provoquant l'augmentation de risque d'apparition du diabète dans le cadre du cancer de la prostate serait dû aux agonistes de la LHRH et leur capacité à augmenter la concentration sanguine de cholestérol total et de triglycérides. De plus, la diminution de la testostérone est associée à une augmentation de la masse grasse et d'un changement dans la composition corporelle [167].

Une étude observationnelle de 2016 comparant 65 695 patients sous suppression androgénique à 91 893 patients sans suppression androgénique a mis en évidence une augmentation de l'incidence du diabète de type 2 de 39% chez les patients sous suppression androgénique. Une différence d'autant plus significative en cas de suppression androgénique d'une durée supérieure à 6 mois [168].

#### d. Digestifs

**Les nausées et vomissements** sont un effet indésirable classique des chimiothérapies (y compris celles utilisés dans le cancer de la prostate) et dans la radiothérapie.

La nausée est une sensation désagréable au niveau de l'estomac et de la gorge correspondant à une envie de vomir imminente, éventuellement associée à un étourdissement, une gêne s'étendant dans l'abdomen et des difficultés à réaliser une prise alimentaire [169]. Le vomissement est le rejet du contenu de l'estomac par la bouche. Il correspond à un réflexe mécanique, une forte contraction de l'estomac qui renvoie son contenu par l'œsophage qui est ensuite expulsé par la bouche. C'est un réflexe qui peut être assez violent et très désagréable [170].

Les mécanismes d'apparition des nausées et vomissements radio-induits sont complexes. La sérotonine serait impliquée dans cet effet indésirable, des métabolites de la sérotonine ayant été retrouvés en concentration élevée dans les urines des patients y étant sujet [171]. Dans les chimiothérapies, le médicament agit sur les neurones qui provoquent une libération de substance P qui se lie aux récepteurs NK1, surtout dans le tractus solitaire, ce qui induit le vomissement. La sérotonine et sa libération augmentée dans le tractus solitaire a également un rôle dans l'apparition des nausées et vomissements avec les chimiothérapies [172].

Le NCI-CTCAE définit 3 grades selon la sévérité de la nausée, le changement de comportement ou la diminution de prise alimentaire apparaissant à partir du grade 2 [119]. Il définit également 5 grades selon la sévérité du vomissement, les grades étant séparés en fonction de la fréquence à laquelle le patient vomit en 24 heures.

Les conséquences peuvent être néfastes, un patient y étant régulièrement exposé risque des désordres hydroélectrolytiques, une déshydratation, éventuellement une dénutrition qui peut être particulièrement délétère chez les patients en chimiothérapie et radiothérapie.

**Les diarrhées** sont un autre effet indésirable très fréquent que l'on retrouve dans la plupart des traitements anticancéreux utilisés dans le cancer de la prostate, médicamenteux ou non : radiothérapies, chimiothérapies, immunothérapies et hormonothérapies.

Les symptômes sont caractérisés par l'émission de selles liquides à une fréquence supérieure à 3 par jour. Les selles peuvent être mêlées à du sang ou des glaires et être également associées à une sensation de faiblesse générale, de la fièvre, des maux de ventre et des ballonnements [173].

Le mécanisme d'apparition des diarrhées dans les chimiothérapies est complexe et dépendant du type de chimiothérapie utilisé et de ses métabolites. Un état inflammatoire de la muqueuse provoqué par les traitements anticancéreux peut provoquer une altération du bon fonctionnement du tube digestif en perturbant les sécrétions digestives. La diminution du nombre de villosités, l'hypoplasie des cryptes et l'atrophie de l'épithélium sont les conséquences du mécanisme d'action des chimiothérapies qui ont un impact important sur les cellules intestinales qui se divisent rapidement. La présence d'ulcérations similaires aux mucites est également possible dans le tube digestif [174], [175]. La flore commensale intestinale aurait un rôle prépondérant dans l'apparition d'ulcération et leur entretien [176].

Le NCI-CTCAE définit 5 grades selon la fréquence des selles quotidiennes. L'apparition d'une incontinence ou une excrétion anormalement élevée au niveau de la stomie est mentionnée à partir du grade 3 [119].

Les complications des diarrhées sont un état de déshydratation, de dénutrition pouvant entraîner une hospitalisation. La persistance des symptômes peut également avoir un impact sur le moral, la qualité de vie du patient et entraîner une diminution de son observance thérapeutique.

**Le reflux gastro-œsophagien** ou RGO est un effet indésirable contraignant pouvant aggraver les symptômes d'inflammation de la muqueuse digestive et les ulcérations de l'œsophage. Les chimiothérapies et l'Olaparib (Lynparza®) sont une cause de cet effet indésirable dans la prise en charge du cancer de la prostate [177].

Les symptômes sont causés par la remontée d'une fraction du contenu gastrique dans l'œsophage. Cela entraîne des sensations de brûlures appelées pyrosis avec des douleurs dans la région épigastrique, des régurgitations acides sans nausée avec une aggravation des signes après une prise alimentaire ou en position penchée vers l'avant, l'apparition d'un hoquet est également possible. Une dyspepsie est souvent associée aux RGO.

Des manifestations pulmonaires et ORL peuvent survenir avec apparition d'une toux chronique, des épisodes de pharyngites/laryngites, des caries dentaires, des gingivites et des troubles du sommeil [178].

Le mécanisme d'apparition des RGO est similaire à celui des diarrhées dans les chimiothérapies, l'état inflammatoire induit par les traitements et la diminution du renouvellement des cellules gastriques ayant un impact néfaste sur le fonctionnement du tractus digestif.

Le NCI-CTCAE définit trois grades selon la sévérité des RGO avec une prise en charge médicale indiquée à partir du grade 2 [119].

Les conséquences sont une altération de la qualité de vie et une diminution de l'observance thérapeutique du patient en cas de symptômes persistants.

**La perte d'appétit** est un effet indésirable fréquent dans les traitements anticancéreux et une conséquence du cumul de différents symptômes provoqués non seulement par le cancer, mais aussi par les traitements. Les RGO, les mucites, l'altération du goût, les nausées, vomissements, une plus grande sensibilité aux odeurs fortes sont ensemble responsables d'une prise alimentaire plus difficile pour le patient [179].

Les conséquences sont une anorexie pouvant entraîner un état de dénutrition et dans les stades les plus avancés, provoquer une sarcopénie (perte de masse musculaire) voire un état de cachexie cancéreuse (anorexie, sarcopénie, asthénie). Cet effet secondaire est d'autant plus néfaste que le cancer entretient un état inflammatoire du corps augmentant les besoins nutritionnels du patient [180].

#### e. Ostéo-articulaires

**L'ostéoporose** est caractérisée par une diminution de la masse osseuse progressive avec une altération des structures du tissu osseux. Il s'agit d'un effet indésirable pouvant être causé par les hormonothérapies anticancéreuses ; l'ensemble de celles ayant pour objectif une suppression androgénique dans le cancer de la prostate étant concerné [181]–[183].

Une étude randomisée de 2005 réalisée sur exactement 50 613 hommes ayant un cancer de la prostate dont 31% sous agoniste LHRH ou castration chirurgicale a montré une prévalence plus importante de l'ostéoporose (6.92 %) chez les patients sous suppression androgénique contre 3.69 % dans le groupe contrôle [184].

La plupart du temps, les patients atteints sont asymptomatiques. L'apparition de symptômes est le résultat de complications comme des fractures. La compression vertébrale peut occasionner des fractures vertébrales à l'origine de douleurs dorsales s'aggravant lors du port de charges lourdes. Sans surveillance ni traitement, l'accumulation de fractures vertébrales peut entraîner une cyphose dorsale avec hyperlordose cervicale provoquant des tensions exacerbées sur les ligaments paravertébraux accompagnées de douleurs chroniques centrées sur le bas du dos [181].

Le mécanisme d'apparition de l'ostéoporose dans les hormonothérapies utilisées dans le cancer de la prostate est la diminution de la concentration d'androgènes qui entraîne une diminution du remodelage osseux et de l'action des ostéoblastes qui ne parviennent plus à

compenser l'activité des ostéoclastes. Les agonistes LHRH stimulent la sécrétion de PTH qui elle-même stimule les ostéoclastes, ce qui aggrave l'ostéoporose. Il s'agit d'un vieillissement physiologique précoce qui peut se cumuler avec l'état de santé des patients âgés atteints et aggraver la situation. [185].

Le NCI-CTCAE a défini 3 grades en fonction de la sévérité de l'ostéoporose de l'adulte, mise en évidence à l'aide d'une ostéodensitométrie avec calcul du t-score. L'altération de la qualité de vie et l'indication d'une prise en charge médicamenteuse sont présentes à partir du deuxième grade [119].

La classification pédiatrique est volontairement omise, les patients atteints du cancer de la prostate n'étant pas concernés.

**Les symptômes articulaires** en tant qu'effets indésirables ont plusieurs définitions selon les descriptions dans la littérature. Ils incluent les arthralgies, les désordres musculosquelettiques, en cas d'inflammation on retrouve les arthrites, raideurs...

Dans le référentiel de l'AFSOS de 2014, les différents syndromes sont différenciés : articulaire (arthralgie, raideur, épanchement), tendineux (atteinte des tendons et leur gaine, tendinite, rupture partielle ou totale), canalaire (manifestation neurologique avec compressions d'un nerf périphérique), musculaire (myalgie, crampes), rachidien (atteinte vertébrale et paravertébrale pouvant être associée à une contracture musculaire paravertébrale) [186].

Les molécules responsables de l'apparition de cet effet secondaire sont nombreuses dans le cancer de la prostate : les chimiothérapies telles que les taxanes [187], les hormonothérapies telles que la goséréline, la leuproréline, le degarelix (Firmagon®) [188], les immunothérapies et les thérapies ciblées sont également concernées.

Pour les hormonothérapies, les symptômes articulaires sont similaires à des signes d'atteinte articulaires inflammatoire avec dérouillage matinal. Une aggravation d'un état préexistant est possible (arthrose). Des myalgies, tendinites, crampes peuvent également apparaître. Il s'agit d'une situation réversible avec une majorité de disparition des symptômes à l'arrêt du traitement [189].

Pour les taxanes, les douleurs diffuses principalement musculaires et crampes pouvant être particulièrement intenses, apparaissent plus rapidement (1 à 3 jours après l'injection) et durent entre 4 et 5 jours.

Les mécanismes d'apparition des symptômes articulaires sont multiples et dépendent du type de syndrome dont le patient est atteint. Un affaiblissement musculaire et une augmentation de la masse grasse causée par la suppression androgénique accroissent la pression sur les articulations et peut être à l'origine de douleurs et de l'aggravation d'une arthrose sous-jacente.

Le NCI-CTCAE définit 3 grades selon la sévérité des douleurs articulaires, crampes musculaires et myalgie avec une limitation de l'autonomie du patient à partir du grade 2 [119].

#### f. Hématologiques

**L'anémie** est caractérisée par une baisse des globules rouges dans le sang qui provoque une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine [190].

Les symptômes d'une anémie sont une pâleur mise en évidence sur les lèvres, les ongles et l'intérieur des paupières, un essoufflement associé à une fatigue persistante, des palpitations, des vertiges, des céphalées, des troubles de la concentration et de la mémoire, des troubles de la libido, une baisse de la capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne [191].

Les molécules pouvant causer une anémie sont nombreuses dans le cancer de la prostate, les chimiothérapies (tel que les taxanes) et les hormonothérapies ayant pour objectif une suppression androgénique (goséréline, enzalutamide...) [83], [192]. Une étude de 2017 menée sur 31 574 patients traités par suppression androgénique a montré l'apparition de 3651 cas d'anémies, mettant en évidence l'association du risque d'anémie et l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate [193].

Dans les chimiothérapies, la diminution de la multiplication des cellules perturbe le bon fonctionnement de l'érythropoïèse à l'origine de l'anémie.

Dans les hormonothérapies, l'anémie est provoquée par l'intermédiaire de l'hepcidine qui est une hormone sécrétée par le foie et a un rôle dans le métabolisme du fer : dans son absorption et son stockage hépatique. L'augmentation de la concentration sanguine de l'hepcidine a pour conséquence une diminution du taux sanguin de fer. La testostérone aurait un rôle dans la diminution du taux sérique d'hepcidine, la suppression androgénique aurait alors un effet inverse en permettant à la concentration sanguine d'hepcidine d'augmenter et provoquer ainsi une anémie ferriprive [194].

Le NCI-CTCAE a défini 5 grades selon la sévérité de l'anémie avec indication d'une transfusion sanguine à partir du grade 3 [119]. Pour rappel, les valeurs normales de l'hémoglobine chez l'homme sont de 130 à 170 g/L (soit 8.1 à 10.6 mmol/L).

Les conséquences sont une altération de la qualité de vie, un risque accru d'inobservance thérapeutique et donc de progression du cancer. Si l'anémie s'installe rapidement, des complications cardiaques ou une aggravation d'une pathologie cardiaque, ainsi que des conséquences pulmonaires (comme une aggravation d'une pathologie respiratoire préexistante) sont possibles.

**La leucopénie** est la diminution en dessous de la normale du taux sanguin de leucocytes ou globules blancs à moins de 4 G/L. Elle peut être due principalement à une baisse des polynucléaires neutrophiles et plus rarement par les lymphocytes et les monocytes [195].

L'origine de cet effet indésirable est multiple. Elle peut être causée par un traitement de type radiothérapie [196], par les chimiothérapies cytotoxiques comme des dérivés du platine et les taxanes (dans ce cas, ce sera surtout de la neutropénie). De rares cas de neutropénies fébriles ont été rapportés avec le dégarélix [197].

La neutropénie est asymptomatique jusqu'à ce qu'une infection apparaisse et dans ce cas, le seul symptôme est habituellement la fièvre [198]. La lymphopénie est également souvent asymptomatique mais quelques signes peuvent y être associés : anomalies cutanées (eczéma...), amygdales/ganglions lymphatiques diminués [199].

Le mécanisme d'apparition de la leucopénie est variable selon le traitement utilisé. Pour les hormonothérapies, l'origine est probablement idiosyncrasique. Dans le cas de la radiothérapie, c'est l'atteinte de la moelle osseuse où sont produites les lignées sanguines qui entraîne une leucopénie. Pour les chimiothérapies cytotoxiques anticancéreuse, la neutropénie est dose-dépendante et la conséquence du mécanisme d'action du médicament qui supprime la production médullaire des lignées sanguines.

Le NCI-CTCAE a défini 4 niveaux selon la sévérité de la neutropénie ou de la lymphopénie [119]. Les valeurs normales des polynucléaires neutrophiles sont de 2 à 7.5 G/L. Celles des lymphocytes sont de 1 à 4 G/L.

**La thrombocytopénie** consiste en une baisse du nombre de plaquettes dans le sang. C'est un effet indésirable qui peut être provoqué par les chimiothérapies cytotoxiques et la radiothérapie.

Les plaquettes ont un rôle prépondérant dans la coagulation sanguine. Leur diminution entraîne une capacité moindre à coaguler à l'origine des symptômes qui peuvent être des manifestations cutanées (ecchymoses, saignements) [200].

Le mécanisme d'apparition d'une thrombocytopénie en tant qu'effet indésirable des chimiothérapies et radiothérapies est une diminution de la production par la moelle osseuse en raison d'une toxicité médullaire.

Le NCI-CTCAE a défini 4 grades selon le taux sanguin de plaquettes pour caractériser une thrombocytopénie [119]. Pour rappel, les valeurs normales de plaquettes sanguines dans un bilan d'hémostase sont de 150 à 450 G/L.

#### g. Neurologique

**Les neuropathies périphériques** sont un effet indésirable fréquent et correspondent à l'atteinte des nerfs du système nerveux périphérique. Elles ne concernent pas le système nerveux central (encéphale et moelle épinière).

Les traitements à l'origine des neuropathies périphériques sont multiples. Ils peuvent être médicamenteux comme les chimiothérapies (taxanes, apparentés aux agents alkylants...), ou être les conséquences d'une chirurgie ou d'une radiothérapie [201].

Les symptômes sont essentiellement sensitifs. Ils peuvent comprendre des engourdissements, des sensations de brûlure dans les extrémités, des douleurs pouvant être intenses et une hyperesthésie. D'autres symptômes tels que des crampes, des pertes de l'orientation dans l'espace, des troubles de la vision, une dysfonction érectile ou urinaire sont possibles, une ototoxicité avec apparition d'acouphènes. En dehors d'une atteinte durable sur les nerfs (lors d'une chirurgie le plus souvent), les lésions aux nerfs peuvent être réversibles [202].

Le mécanisme d'apparition des neuropathies périphériques, figure 17 et 18, extrait H. Starobova et I. Vetter (2017, p. 5 - p. 7) est variable selon le type de traitement utilisé et n'est pas complètement élucidé selon la chimiothérapie.

Figure 17 : Mécanisme physiopathologique d'apparition des neuropathies périphériques en tant qu'effet indésirable des dérivés du platine [203].

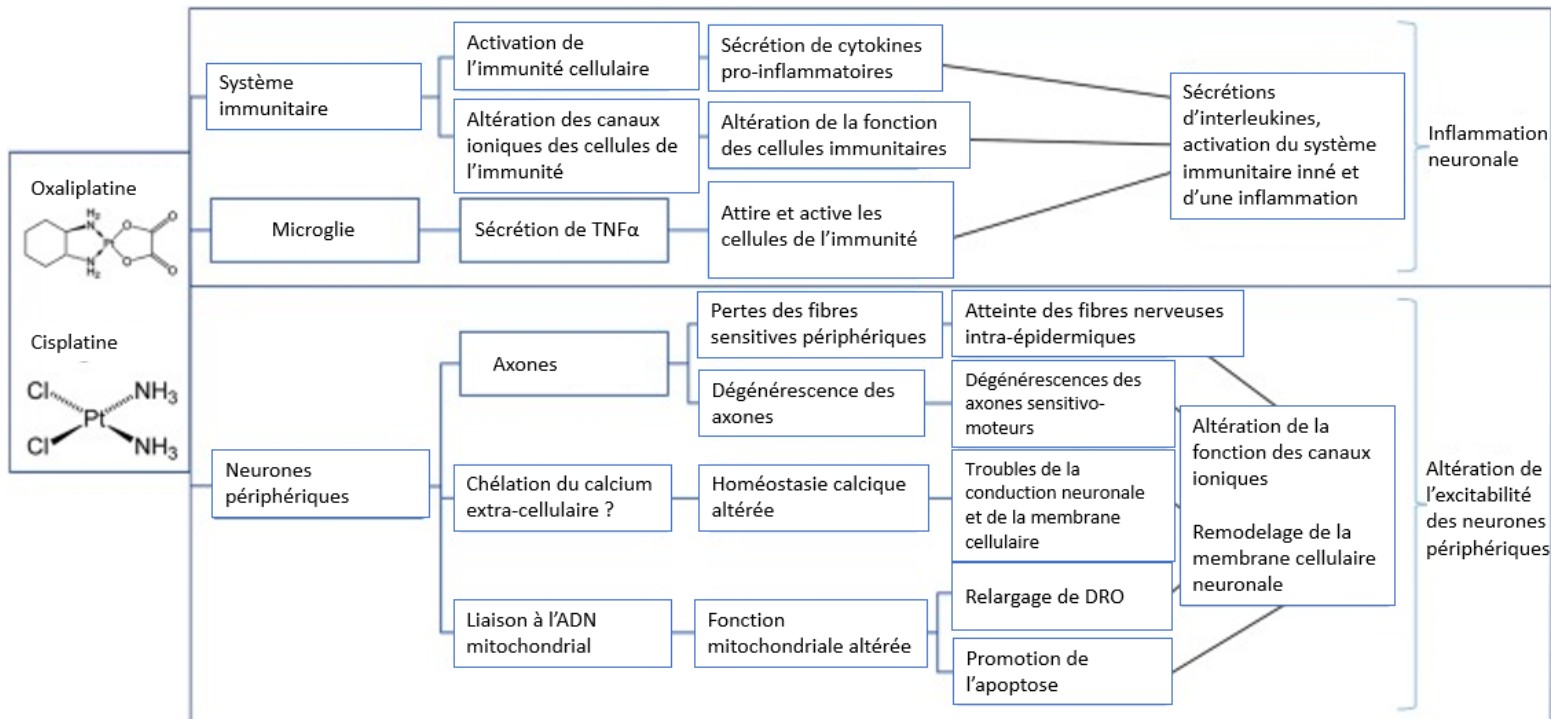
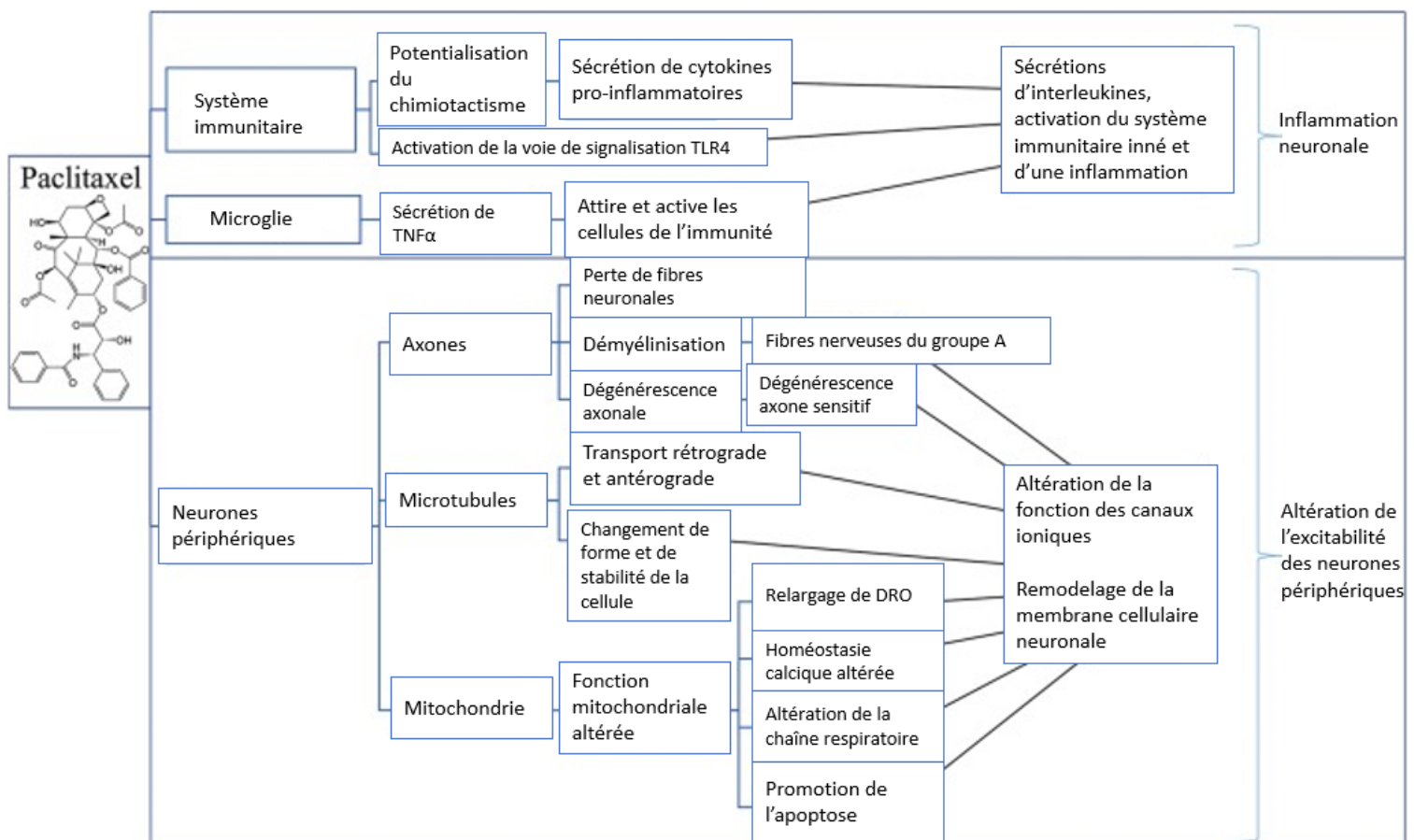


Figure 18 : Mécanisme physiopathologique d'apparition des neuropathies périphériques en tant qu'effet indésirable du paclitaxel (et par extension, des taxanes) [204], [205].



D'autres paramètres sont potentiellement à prendre en compte dans l'apparition de cet effet indésirable, notamment génétiques (polymorphisme du cytochrome P450) [206]. Seules les molécules pouvant être utilisées dans le cancer de la prostate sont traitées ici.

En résumé, les mécanismes participants au déclenchement de neuropathies périphériques par les chimiothérapies sont : le stress oxydatif potentialisant la voie d'activation de l'apoptose, une altération de l'homéostasie calcique, une dégénérescence axonale, des changements dans le seuil d'excitabilité neuronal et l'activation du système immunitaire et d'une réaction inflammatoire.

Le NCI-CTCAE a défini 5 grades selon la gravité de l'atteinte pour une neuropathie périphérique motrice et 4 grades pour la neuropathie périphérique sensitive. Les différents grades sont similaires pour les deux affections, le cinquième grade correspondant au décès du patient concerne uniquement les neuropathies périphériques motrices. Une diminution de l'autonomie est marquée dès le grade 2 pour les deux types de neuropathies [119].

Les conséquences de cet évènement indésirable sont une diminution de la qualité de vie du patient, une éventuelle perte d'autonomie pouvant être définitive, une diminution de l'observance au traitement, une nécessité d'adapter les doses de chimiothérapies voire de l'arrêter complètement en cas d'évènement au-delà du grade 2 de sévérité avec une perte de chance dans la prise en charge du cancer.

**La dysgueusie** ou altération du goût est un effet indésirable des traitements du cancer de la prostate, elle est parfois associée à de la **dysosmie** ou altération du bon fonctionnement de l'odorat.

Une étude de 2021 conduite sur 75 patients atteints d'un cancer de la prostate et étant traités par chimiothérapie, hormonothérapie et/ou molécules de prévention de l'ostéoporose ont montré un taux élevé de dysgueusie (8%) et dysosmie (5.3%). Dans le suivi des patients ayant duré 1.3 ans, 17% des patients ont été atteints de dysgueusie et 8% de dysosmie [207].

Le mécanisme d'apparition des dysgueusies et dysosmie n'est pas complètement élucidé mais serait lié à une atteinte des nerfs crâniens VII, IX et X [208].

Le NCI-CTCAE a défini 2 grades selon la sévérité de la dysgueusie (dans le référentiel, la dysosmie y est associée). La prescription de CNO est possible à partir du grade 2 [119].

Les conséquences sont une diminution de la qualité de vie du patient, un changement de régime alimentaire (significatif à partir du grade 2) pouvant entraîner une perte de poids ayant un impact négatif sur la prise en charge du cancer du patient avec une éventuelle perte de chance et un risque de dénutrition augmenté.

## h. Psychiatriques

**La dépression** est un nom générique qui est utilisé pour caractériser plusieurs types de troubles dépressifs classés selon les symptômes (comme les troubles dépressifs majeurs) ou par étiologie (comme les troubles dépressifs induits par une substance/traitement) [209].

Une méta-analyse réalisée en 2014 incluant 4494 patients a mis en évidence un taux élevé de dépression parmi les patients traités pour un cancer de la prostate avant traitement, pendant le traitement et après le traitement : 17.27% (IC de 95% : 15.06% à 19.72%), 14.70% (IC de 95% : 11.92% à 17.99%) et 18.44% (IC de 95% : 15.18% à 22.22%) respectivement [210].

Les symptômes sont caractérisés par « des perturbations de l'humeur (tristesse, perte de plaisir). L'humeur dépressive entraîne une vision pessimiste du monde et de soi-même. Elle dure plus de deux semaines et retentit de manière importante sur la vie quotidienne (perte du sommeil, troubles de l'appétit et du désir sexuel, perte des performances intellectuelles, isolement...) » (Ameli.fr, 2022, [211]). L'apparition d'une dépression peut être associée au cancer de la prostate même mais est plus souvent liée aux effets indésirables des traitements (chirurgie, hormonothérapie...) et à leurs conséquences sur l'identité de genre, les performances sexuelles, la libido, la fonction érectile et la fonction urinaire [212].

Les mécanismes d'apparition de cet évènement indésirable sont multiples et parfois mal compris. Une composante environnementale a un impact fort : annonce du cancer, évènements de la vie, relation conjugale perturbée par les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate... L'hormonothérapie ayant pour but une suppression androgénique est également susceptible d'augmenter le risque de présenter un syndrome dépressif [213].

Le NCI-CTCAE a défini 5 grades en fonction de l'intensité des symptômes de cet effet indésirable. La qualité de vie est altérée dès le grade 2. Au grade 4, il y a également un risque pour l'entourage du patient [119].

Les conséquences de la dépression sont nombreuses, l'entourage est affecté avec un sentiment d'impuissance et une impression que le patient manque de volonté pour améliorer la situation, un impact sur la santé somatique avec une tendance à négliger son hygiène de vie et un pronostic du cancer qui peut s'aggraver. Le risque suicidaire est également présent et à prendre en compte [214].

**Les troubles anxieux** ne sont pas des effets indésirables directs des traitements du cancer de la prostate mais plutôt la conséquence d'un contexte général stressant pour le patient associé à un ensemble d'évènements comprenant les symptômes du cancer et les effets indésirables des traitements. Ils sont répartis en six types et dans le cancer de la prostate le type le plus fréquent est l'anxiété généralisée qui est très souvent associée à de la dépression [215].

Une méta-analyse réalisée en 2014 incluant 4494 patients a mis en évidence un taux élevé de troubles anxieux parmi les patients traités pour un cancer de la prostate avant traitement, pendant le traitement et après le traitement : 27.04% (IC de 95% : 24.26% à 30.01%), 15.09% (IC de 95% : 12.15% à 18.60%) et 18.49% (IC de 95% : 13.81% à 24.31%) respectivement [210].

L'anxiété est caractérisée par une association de nervosité et d'inquiétude. Le trouble d'anxiété généralisé est associé à un sentiment permanent d'inquiétude et d'insécurité excessive ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne. Des symptômes somatiques peuvent accompagner les symptômes psychologiques tels que l'asthénie, des troubles du sommeil, des contractions musculaires, de la tachycardie, de la dyspnée, de l'agitation et de la nervosité. La présence d'une anxiété plus de la moitié du temps sur une période supérieure à 6 mois est nécessaire pour le diagnostic [216].

Le mécanisme exact d'apparition des troubles anxieux généralisés sont mal connus mais le contexte avec l'annonce de la maladie et les effets indésirables sur la sphère uro-génitale sont des facteurs favorisant de l'apparition de ces troubles.

Le NCI-CTCAE a défini 4 grades selon la sévérité des troubles anxieux [119]. La qualité de vie et l'autonomie sont diminuées à partir du grade 2.

Les conséquences de l'anxiété peuvent être immédiates : le patient subit une diminution de la qualité de vie voire même de son autonomie avec un impact négatif sur le pronostic de son cancer. Sur le long terme, une étude ayant suivi 365 patients atteints du cancer de la prostate pendant un an après avoir subi une prostatectomie a mis en évidence que l'anxiété de ces patients était associée à une fonction sexuelle altérée et un risque dépressif majoré [217].

## i. Généraux

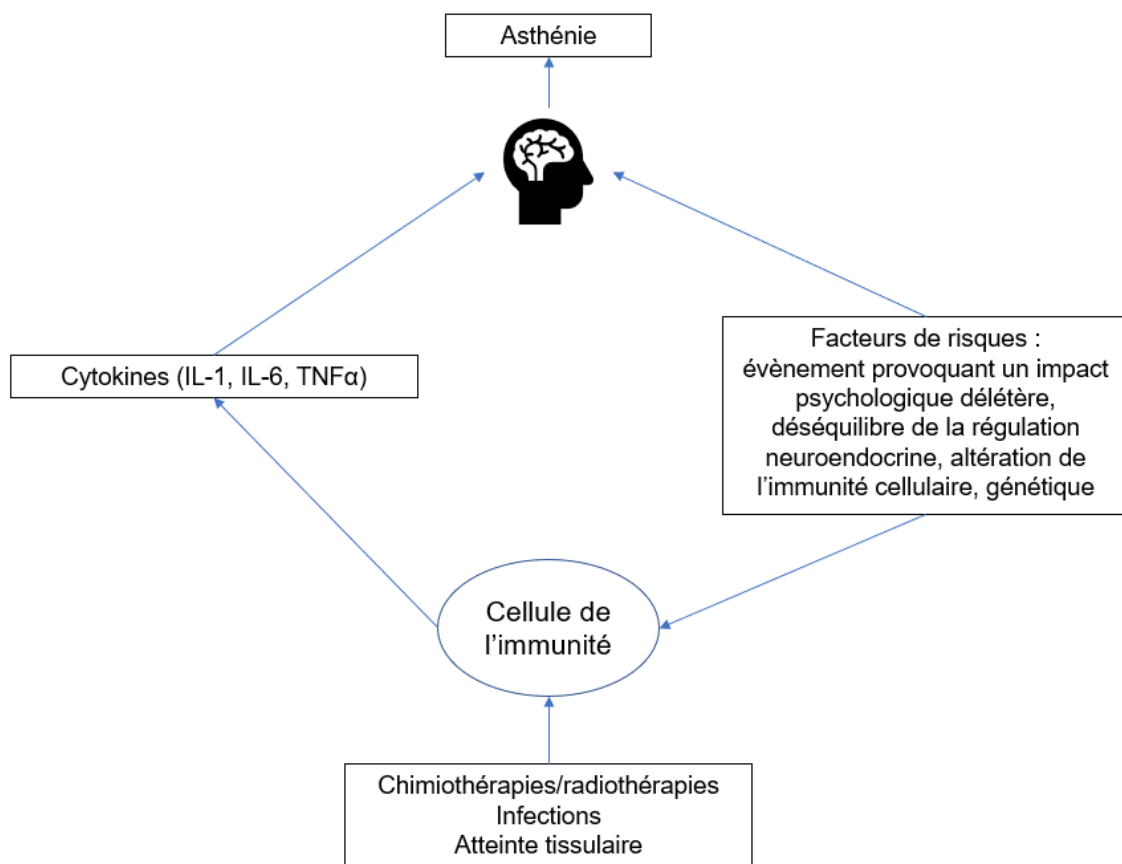
**L'asthénie** ou fatigue est un effet indésirable très fréquent de nombreux traitements du cancer de la prostate. Elle est définie par « un état qui se traduit par une difficulté à effectuer des efforts physiques et à maintenir une activité intellectuelle. Elle peut ne pas avoir de cause apparente ou être due à une maladie. Elle est généralement provoquée par de nombreux facteurs : physiques, psychologiques et sociaux » (Définition de l'Institut National du Cancer [218]).

Toutes les chimiothérapies, toutes les hormonothérapies et la radiothérapie utilisées dans le traitement du cancer de la prostate peuvent être responsables de l'apparition d'une asthénie. Une étude rétrospective menée en 2015 sur des patients atteints de cancer de la prostate ou de cancer du sein et traités par radiothérapie a mis en évidence un risque augmenté d'apparition d'asthénie pour les patients sous radiothérapie : 54% des patients avec un cancer de la prostate ont noté l'apparition d'une asthénie avec un score de 2/10 et une corrélation a été établie entre l'asthénie et la classification TNM [219].

Les symptômes sont une lassitude généralisée, un syndrome amotivationnel, une sensation d'épuisement mental et physique qui ne disparaît pas après le repos, des troubles de la concentration et de la mémoire, un état confus, des troubles de la libido, des troubles du sommeil, de l'irritabilité et de la frustration [220].

Les mécanismes d'apparition de la fatigue dans le cancer de la prostate sont multiples. De nombreux mécanismes biologiques ont été explorés avec la mise en cause de l'anémie, des troubles de la régulation de la neurotransmission de 5-HTP. Cependant, le mécanisme qui a été le plus mis en évidence est la perturbation des cytokines, en particulier les cytokines pro-inflammatoires (Figure 19) [221].

Figure 19 : Mécanisme physiopathologique d'apparition de l'asthénie. Les cellules de l'immunité peuvent libérer des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF $\alpha$  en réponse à une atteinte tissulaire ou une infection. Dans le contexte du cancer, les cellules cancéreuses elles-mêmes peuvent libérer des cytokines pro-inflammatoires sous l'effet de la radiothérapie ou des chimiothérapies cytotoxiques. Ces cytokines interagissent avec le SNC et peuvent être à l'origine de l'asthénie. Un déséquilibre de la régulation neuroendocrine, une influence des paramètres psychologiques, une altération de l'immunité cellulaire causée par les chimiothérapies et des facteurs de risques génétiques peuvent contribuer à intensifier l'état asthénique du patient.



Le NCI-CTCAE a défini 3 grades en fonction de la sévérité des symptômes dus à l'asthénie et selon la capacité du repos à soulager la fatigue [119].

Les conséquences pour le patient atteint de cancer sont une diminution de la qualité de vie sur le plan psychique, physique et socioprofessionnel. Si les symptômes persistent, l'asthénie peut mener à une diminution de l'observance thérapeutique du patient et une perte de chance dans la prise en charge du cancer [222].

**Le lymphœdème** est un effet indésirable plus rare dans le cancer de la prostate mais qui peut apparaître en cas de curage ganglionnaire s'il y a une extension locale de la tumeur. Il peut être primitif (hypoplasie lymphatique) ou secondaire (interruption des vaisseaux lymphatiques). Dans le traitement du cancer de la prostate, c'est le lymphœdème secondaire qui est concerné.

Les causes de lymphœdèmes secondaires sont la chirurgie avec retrait des ganglions lymphatiques dans certaines prostatectomies, la radiothérapie (inguinale dans le cancer de la prostate) ou une obstruction lymphatique par une tumeur (en l'absence de traitement) [223].

Les symptômes sont une sensation de lourdeur ou de pesanteur et de la douleur qui entrave la mobilité, la peau peut devenir rouge, rigide et un œdème des tissus mous pour lequel on distingue 3 stades selon l'ISL [224] :

- Stade I : Augmentation de volume s'atténuant à la surélévation du membre.
- Stade II : L'élévation ne réduit plus le volume et l'œdème est toujours dépressible.
- Stade III : Eléphantiasis avec disparition du caractère dépressible de l'œdème, apparition de troubles trophiques cutanés (vésicules...) et unguéaux.

Les symptômes peuvent apparaître à partir de 30 jours après l'intervention ou la radiothérapie et jusqu'à 30 ans (lymphœdèmes tardifs). Habituellement, les lymphœdèmes apparaissent entre 12 et 18 mois après l'atteinte du réseau lymphatique [225].

Le mécanisme d'apparition est la stagnation de protéines de haut poids moléculaire dans le liquide interstitiel en raison de l'impossibilité de les évacuer par le système veineux. Le réseau de système lymphatique est atteint en cas de prostatectomie totale avec curage ganglionnaire ou radiothérapie, à l'origine de l'accumulation de lymphes dans le membre inférieur [224].

Le NCI-CTCAE a défini 3 grades en fonction de la gravité de cet effet indésirable, de la couleur et la texture de la peau et de l'impact sur l'autonomie du patient [119].

Une étude de 2013 réalisée sur 26 patients traités pour un cancer de la prostate à risque de complication par curage ganglionnaire, suppression androgénique et radiothérapie. Six patients (27%) ont déclaré un lymphœdème de grade 1 et deux patients ont déclaré un lymphœdème de grade 2. Aucun n'a eu de lymphœdème d'un grade plus élevé [226].

Les complications du lymphœdème sont systématiquement une altération de la qualité de vie avec une modification de l'image corporelle pouvant être majeure induisant de l'anxiété, dépression, troubles du sommeil. Elles peuvent être infectieuses (bactérienne ou mycosiques), tumorales (rares mais très graves), artérielles et veineuses (TAP...) et radiculaires (rares également) [224].

## j. Cardiovasculaires

**L'insuffisance cardiaque** est définie par un dysfonctionnement ventriculaire. On en retrouve deux types en fonction du ventricule atteint : le droit qui entraîne une rétention hydrosodée, des œdèmes périphériques et une ascite (par hypertension portale) et le gauche qui provoque une asthénie, un essoufflement persistant s'aggravant à l'effort [227].

Elle est la conséquence d'une toxicité cardiaque dose dépendante provoquée dans le cas du cancer de la prostate par la mitoxantrone, une chimiothérapie pouvant être utilisée dans ce cadre [110].

La toxicité cardiaque associée à la mitoxantrone a comme forme la plus sévère l'insuffisance cardiaque congestive. Il s'agit d'un effet indésirable pouvant être irréversible et fatal, dont l'apparition peut se produire jusqu'à plusieurs années après le traitement [228]. Une étude de L. Wiseman et C. Spencer réalisée en 1997 a montré que sur 119 patients atteints du cancer de la prostate et traités par mitoxantrone, 16 ont subi une insuffisance cardiaque (soit 13 %) [229].

Le mécanisme d'apparition de cet effet secondaire est associé à une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Cela signifie que le débit cardiaque est moindre avec une augmentation de la pression des veines pulmonaires. Lorsque la pression des veines pulmonaires est supérieure à 24 mmHg, une fuite de liquide des capillaires vers la lumière alvéolaire se produit, la compliance du tissu pulmonaire diminue, le travail respiratoire augmente et les échanges gazeux se font de façon moins efficiente. Si le liquide s'accumule en grande quantité dans les poumons, on parle d'œdème pulmonaire.

Au niveau cellulaire, la mitoxantrone provoque sa toxicité cardiaque par deux mécanismes : une atteinte mitochondriale et une peroxydation des radicaux libres. Le réticulum endoplasmique se retrouve dilaté avec une dysfonction des myofibrilles dans les biopsies myocardiques [227], [228].

Le NCI-CTCAE a défini 5 grades selon la sévérité de l'insuffisance cardiaque [119]. Les différents grades prennent en compte des marqueurs biologiques (BNP, NT-proBNP) ou de l'imagerie. L'apparition de symptômes présents y compris au repos, est décrite à partir du grade 3.

Une autre classification de l'insuffisance cardiaque est celle de la NYHA qui comprend 4 niveaux, le niveau I (NYHA I) n'impliquant pas de symptômes jusqu'au niveau IV (NYHA IV) avec une impossibilité de réaliser une activité physique sans l'apparition de symptômes qui sont également présents au repos [230].

**La maladie thromboembolique veineuse** (MTEV) est un effet indésirable caractérisé par la formation d'un caillot (ou thrombus) dans le système circulatoire sanguin. Elle comprend deux formes : la **thrombose veineuse profonde** (TVP) qui peut évoluer en cas de complication en **embolie pulmonaire** (EP) [231].

La chirurgie, les chimiothérapies et les hormonothérapies ayant pour but une suppression androgénique chez le patient atteint du cancer de la prostate augmentent le risque de déclencher une maladie thromboembolique veineuse. Une étude de 2011 portant sur 154 611 patients atteints d'un cancer de la prostate, traités entre 1999 et 2005, a étudié le risque de développer un évènement thromboembolique chez les 58 466 patients ayant reçu une suppression androgénique. 15 950 sur les 154 611 ont subi au moins un évènement thromboembolique et 8829 (55 %) étaient traités par suppression androgénique. Le risque d'évènement thromboembolique augmenté par la suppression androgénique a donc été mis en évidence [232].

La TVP, lorsqu'elle est de petite taille, reste la plupart du temps asymptomatique. En cas de symptômes, une induration le long du trajet des veines, un œdème, des veines superficielles visibles, dilatées et palpables et un érythème peut également apparaître [231].

L'EP est la complication la plus fréquente de la TVP. Si le thrombus est minime, l'embolie peut être asymptomatique. Le plus souvent, les embolies provoquent une dyspnée aiguë, des douleurs thoraciques, de la tachycardie et de façon moins spécifique : de la toux avec crépitations, une possible hémoptysie en cas d'infarctus pulmonaire, de la confusion mentale chez le patient âgé et de l'hypotension [233].

L'apparition des MTEV dans les chimiothérapies serait composé de trois mécanismes : une lésion de l'endothélium vasculaire, une augmentation des agents pro-coagulants, une diminution des anti-coagulants et une suractivation plaquettaire [234].

Dans les hormonothérapies, la suppression androgénique entraîne une augmentation du risque cardiovasculaire et le taux diminué de testostérone perturberait l'activité fibrinolytique, à l'origine d'une augmentation de la coagulation et donc du risque de déclencher une MTEV [235].

Pour la chirurgie, le risque de déclencher un évènement thrombo-embolique (ETE) est minime en cas de prostatectomie par voie robot assistée sans curage mais plus élevée (3,9 à 15,7%) par voie ouverte avec curage étendu [236].

Le NCI-CTCAE a défini 5 grades selon la sévérité de la MTEV. Une intervention médicale est indiquée à partir du grade 2 [119].

Les complications de la TVP sont une insuffisance veineuse chronique, un syndrome post-phlébitique (œdème, dermite veineuse de stase voire même des ulcères de stase veineuse) [237] et une embolie pulmonaire avec un pronostic pouvant être mauvais [231].

**L'hypertension artérielle** est un effet indésirable classique des traitements utilisés dans le cancer de la prostate. « On définit l'HTA comme une élévation prolongée de la pression artérielle au repos, systolique ( $\geq 130$  mmHg) et/ou diastolique ( $\geq 80$  mmHg) », G. Bakris, 2021, [238]. Elle peut être primaire (85 % des cas) ou secondaire. Dans le cadre du cancer de la prostate et de ses traitements, ce sera une HTA secondaire.

L'ensemble des hormonothérapies ayant pour but une suppression androgénique dans le cancer de la prostate peuvent être responsables d'une hypertension artérielle [239]. Une étude de 2019 portant sur 5445 patients traités par abiratérone a mis en évidence un risque de déclencher une hypertension artérielle (tous grades confondus) augmenté par rapport au groupe témoin avec un risque relatif de 1.80 (IC 95% : 1.47–2.19%,  $p < 0.001$ ) [240]. Une autre étude rétrospective réalisée en 2020 sur 10 843 patients dont 3001 traités par hormonothérapie pour un cancer de la prostate. Les patients sous hormonothérapie ont montré une plus grande tendance à développer une hypertension par rapport au groupe sans hormonothérapie, avec un risque relatif de 1.78 (IC 95% : 1.61–1.96,  $p < 0.001$ ) et une incidence encore plus grande chez les patients ayant subi une castration chimique stricte avec un risque relatif de 1.93 (IC 95% : 1.71–2.18,  $p < 0.001$ ) [241].

La radiothérapie peut également être associée à un risque plus élevé d'HTA, une étude de 2019 réalisée sur 76 patients suivis entre 2014 et 2017 a montré que 36 patients ont développé de l'HTA (75% pendant le traitement et 25% en post-traitement) [242].

L'HTA est le plus souvent asymptomatique. Des symptômes peu spécifiques peuvent cependant apparaître en cas d'augmentation brusque de la tension ou de tension très élevée : céphalées à l'arrière du crâne ne cédant pas aux antalgiques mais diminuant en position debout, insomnie, nervosité, sueurs, mouches volantes, épistaxis [243].

Le mécanisme d'apparition de l'HTA chez les patients sous hormonothérapie par suppression androgénique serait dû non seulement à la perte de l'effet antihypertenseur des androgènes mais aussi à une augmentation de la rigidité vasculaire inhérente aux hormonothérapies et à une modification de la composition corporelle (hyperlipidémie) [244].

Le NCI-CTCAE a défini 5 grades selon la sévérité de l'hypertension en tant qu'effet indésirable. Seule la classification adulte sera explicitée [119] :

- Grade 1 : Systolique de 120 à 139 mmHg et diastolique de 80 à 89 mmHg.

- Grade 2 : Systolique de 140 à 159 mmHg et diastolique de 90 à 99 mmHg. Si le patient était dans les valeurs normales précédemment, une intervention médicale est requise. S'il s'agit de valeurs persistantes pour le patient, une monothérapie est indiquée.
- Grade 3 : Systolique > 160 mmHg et diastolique > 100 mmHg nécessite une intervention médicale et une prise en charge médicamenteuse au moins en bithérapie est indiquée.
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital (hypertension maligne, atteinte neurologique permanente), prise en charge en urgence indiquée.
- Grade 5 : Décès du patient.

Les complications d'une hypertension artérielle entraînent une augmentation du risque de coronaropathie et d'IDM, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale avec cardiomyopathie dilatée, d'AVC (hémorragique surtout) et une diminution de l'espérance de vie. Le développement et l'accélération de l'athérosclérose inhérents à l'HTA peut entraîner une atteinte des artéioles au niveau des reins et de la rétine. Une dissection aortique est également la conséquence fréquente d'une HTA [238].

## Partie 2 : Etude sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des effets indésirables du cancer de la prostate

### 1. Contexte et objectifs de l'étude

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé polyvalent et de premier recours. Ses compétences et son expertise sur le médicament et la maladie font de lui un choix évident pour suivre et conseiller les patients atteints de cancer. Sa grande amplitude horaire, son accessibilité gratuite et simple, sa grande proximité avec ses patients sont autant de paramètres importants pour toucher le plus de patients possible.

D'après une enquête IFOP, 97 % des français ont confiance en leur pharmacien, 79 % considèrent que la pharmacie d'officine est un lieu de santé où les patients sont pris en charge et traités efficacement et 74 % ont un sentiment d'attachement à leur pharmacie (ce qui peut grandement faciliter le travail du pharmacien qui prendra mieux en charge un patient dont il connaît le dossier) [245].

Cependant, afin d'optimiser au mieux la prise en charge des patients cancéreux (qu'ils soient sous traitement oral ou non), le pharmacien a besoin de différents outils pour parvenir à un résultat ayant un réel impact positif sur le patient. Sa formation, son accès au dossier du patient, les outils d'aide à la délivrance, une bonne communication entre la ville et l'hôpital sont une nécessité dans cet objectif.

Dans le cancer de la prostate, certains effets indésirables des traitements sont plus facilement pris en charge dans le milieu officinal. Le questionnaire qui a été réalisé et partagé aux pharmaciens d'officine permet de mettre en évidence les besoins des pharmaciens d'officine qui sont impliqués - ou le souhaiteraient - dans le domaine de l'oncologie, d'auto-évaluer leurs connaissances sur le cancer de la prostate et ses effets indésirables, de savoir s'ils utilisent des outils d'aide à la délivrance (et si oui, lesquels ?) et de compiler les principales demandes et attentes du pharmacien pour favoriser son implication dans cette nouvelle mission.

Mettre en lumière les différentes attentes du pharmacien d'officine à propos du cancer de la prostate et d'un des principaux effets indésirables de ses traitements, l'hypertension artérielle, permettrait de proposer des outils qui faciliteraient l'accès à la connaissance par le pharmacien et pourrait non seulement permettre d'améliorer la prise en charge des patients et leur entourage, sécuriser la délivrance mais aussi de promouvoir l'image du pharmacien en tant que professionnel de santé auprès de la population générale.

## 2. Matériel / Méthode

### a. Type d'étude

Pour évaluer les besoins, attentes et décrire les pratiques du pharmacien d'officine sur le thème du cancer de la prostate, une enquête par questionnaire a été réalisée, il s'agit d'une étude **descriptive**.

### b. Population cible

La population cible est constituée des **pharmaciens d'officine** exerçant dans la région Occitanie et Rhône-Alpes Auvergne.

### c. Elaboration et réalisation de l'enquête

Le questionnaire a été réalisé par Google Forms®, un moyen de partager le questionnaire rapidement et au plus grand nombre par internet.

Deux axes ont été réalisés dans ce questionnaire : une première partie qui traite du cancer de la prostate et qui permet d'évaluer la pertinence de s'intéresser à cette mission, de voir quels sont les habitudes et besoins du pharmacien dans ce cadre et de faire un focus sur l'effet indésirable d'hypertension artérielle.

La deuxième partie est plus « pratique » et permet de visualiser comment la pharmacie s'organise pour gérer cette mission, si elle est remplie et quels sont les points qui pourraient entraver la mise en place d'une telle prise en charge.

Pour atteindre un maximum de pharmaciens, le questionnaire a été communiqué par deux organismes :

- Le secrétariat de la faculté de pharmacie de Montpellier qui l'a partagé sur une liste de diffusion des anciens étudiants.
- La directrice d'établissement CERP Rhin Rhône Méditerranée qui l'a partagé à plus d'une centaine de pharmacies partenaires.

Le questionnaire est en annexe 3.

### 3. Résultats

Un total de 47 pharmaciens a répondu au questionnaire qui a été mis à disposition du 21 juillet 2022 au 30 septembre 2022. (18% des pharmaciens d'officine récemment diplômés contactés par la scolarité de la faculté de pharmacie de Montpellier ont répondu et en émettant l'hypothèse que 1 réponse = 1 pharmacie, 24.2% des pharmacies contactées par la CERP Rhin-Rhône Méditerranée ont répondu).

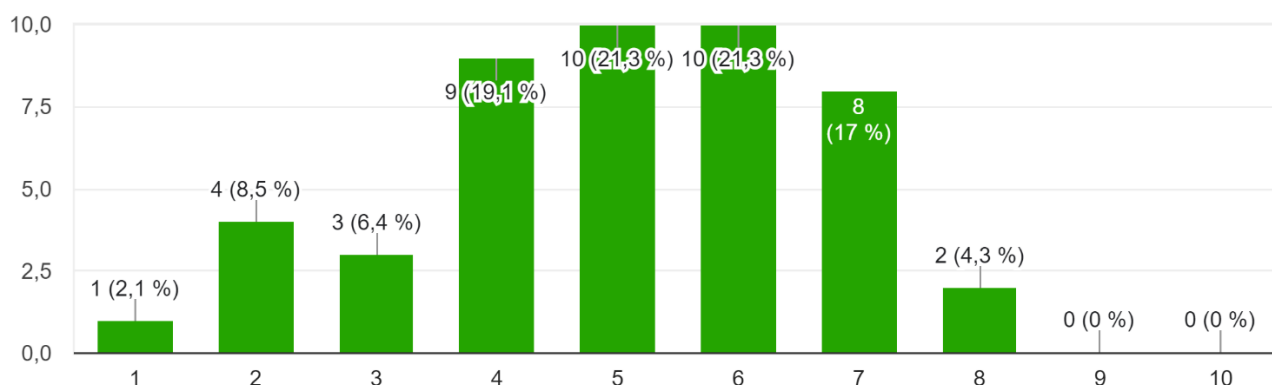
#### a. Focus sur le cancer de la prostate

##### L'auto-évaluation des connaissances (figure 20) :

La première question est une auto-évaluation subjective et personnelle avec un système allant de 1 (aucune connaissance) à 10 (excellentes connaissances). On constate que les pharmaciens sont relativement sévères sur leurs propres connaissances du cancer de la prostate et de ses traitements. Sur les 47 pharmaciens ayant répondu, 26 (57,4 %) s'accordent 5/10 ou moins, plus de la moitié.

Figure 20 : Répartition sur une échelle de 1 à 10 d'auto-évaluation sur le thème du cancer de la prostate.

Comment évaluez-vous votre connaissance du cancer de la prostate et ses traitements ?  
47 réponses



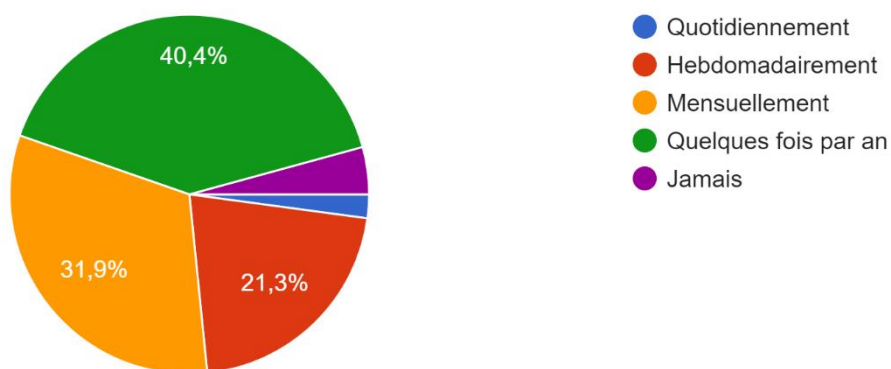
### La fréquence de délivrance des traitements du cancer de la prostate (figure 21) :

La question ici est de visualiser à quel point le pharmacien d'officine est confronté à la situation d'un patient atteint d'un cancer de la prostate afin d'évaluer la pertinence d'investir du temps et de l'énergie dans cette mission. Sur les 47 pharmaciens ayant répondu, 26 (55,3%) délivrent mensuellement ou plus fréquemment des traitements du cancer de la prostate et 19 (40,4%) en délivrent au moins quelques fois par an. Au total, 95,7 % des pharmaciens ayant répondu à l'enquête sont concernés par la délivrance de ces traitements soit une écrasante majorité.

Figure 21 : Diagramme circulaire décrivant la fréquence de délivrance de traitement du cancer de la prostate par les pharmaciens d'officine.

#### Délivrez-vous régulièrement des traitements pour le cancer de la prostate

47 réponses



### Les outils d'aide à la délivrance connus par les pharmaciens et leur fréquence d'utilisation (figure 22 et 23).

Peu de pharmaciens consultent systématiquement les outils d'aide à la délivrance (8.5% pour les fiches de la SFPO, 2.1% pour les fiches OMEDIT Pays de la Loire), et régulièrement (4.2% pour le DCC, 8.5% pour les fiches de la SFPO, 10.6% pour les fiches de l'OMEDIT Pays de la Loire, 2.1% utilisent régulièrement d'autres sources d'informations). De façon ponctuelle, assez peu de pharmaciens utilisent ces outils (10.6% accèdent au DCC, 23.4% les fiches de la SFPO, 21.3% les fiches de l'OMEDIT Pays de la Loire, 4.2% l'application Thécitox®, 14.9% utilisent ponctuellement d'autres sources d'informations).

La majorité pharmaciens n'utilisent pas d'outil d'aide à la délivrance (au moins 63.8% pour les fiches SFPO et 85.1% n'utilisent pas ou n'ont pas accès au DCC).

Les autres outils d'aide à la délivrance utilisés par les pharmaciens sont principalement le Vidal® (17%), Meddispar (2.1%) et le site de l'INCa (2.1%).

Figure 22 : Répartition et fréquence d'utilisation des outils d'aide à la délivrance les plus courants des traitements anticancéreux.

Utilisez-vous les différents outils d'aide à la délivrance de traitement anticancéreux à l'officine ?

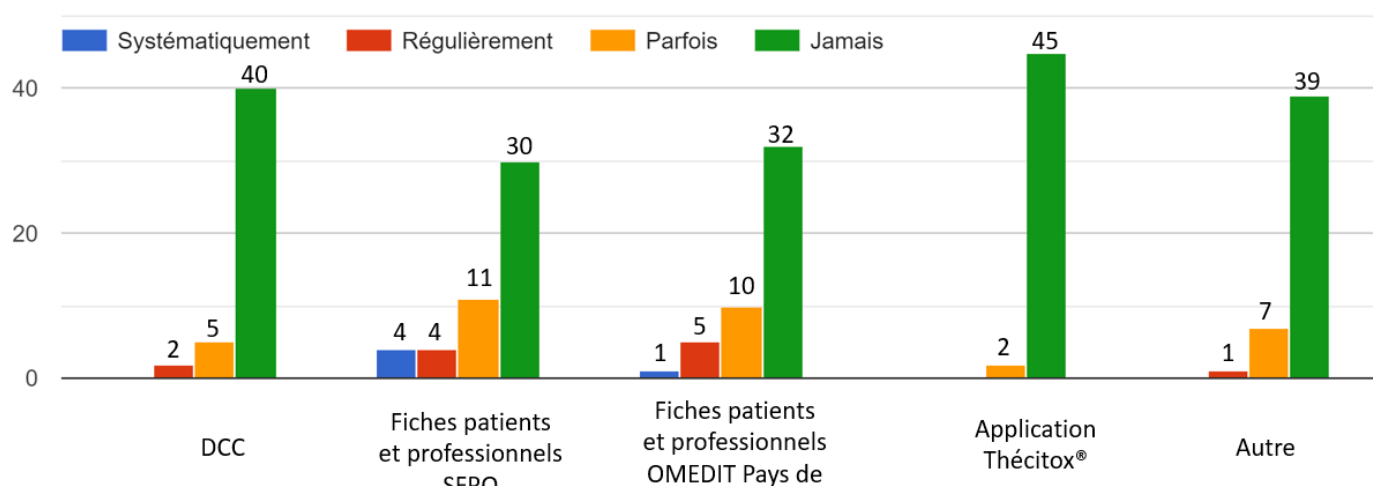
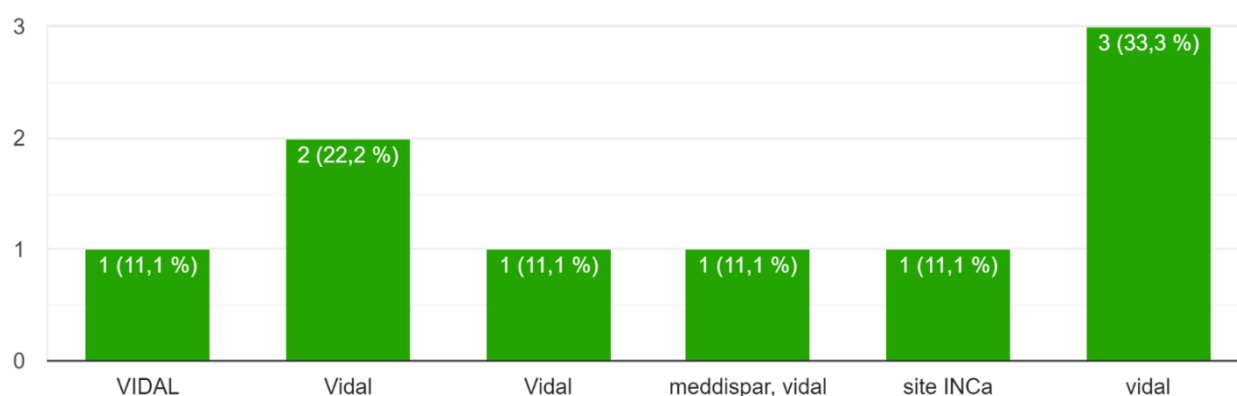


Figure 23 : Répartition des autres outils d'aide à la délivrance mentionnés par les pharmaciens dans le questionnaire.

Si vous utilisez d'autres outils d'aide à la délivrance, lesquels ?

9 réponses



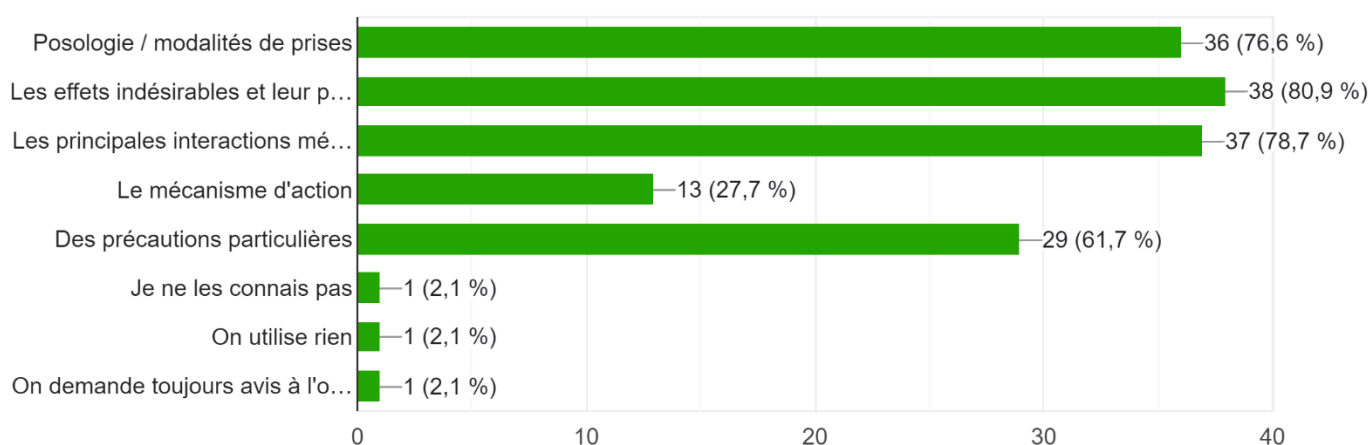
**Informations recherchées dans les outils d'aide à la délivrance** (figure 24) : Il s'agit ici d'un point qui nous permet de mettre en évidence à la fois les plus grandes demandes des patients et les données les plus importantes pour le pharmacien lors de la délivrance au comptoir. Avoir ce type de statistique permet de mieux orienter les points sur lesquels insister lors d'une éventuelle formation.

Les informations les plus recherchées dans les outils d'aide à la délivrance sont d'abord les effets indésirables et leur prise en charge/prévention à 80.9%, les principales interactions à 78.7% suivi par les posologies et modalités de prises à 76.6%. Viennent ensuite les précautions particulières à 61.7% et dans une moindre mesure, le mécanisme d'action à 27.7%. Une part infime ne recherche pas d'informations (2.1%).

Figure 24 : Classification et répartition des informations recherchées dans les outils d'aide à la délivrance.

Que recherchez-vous dans les outils d'aide à la délivrance précédemment cités ?

47 réponses

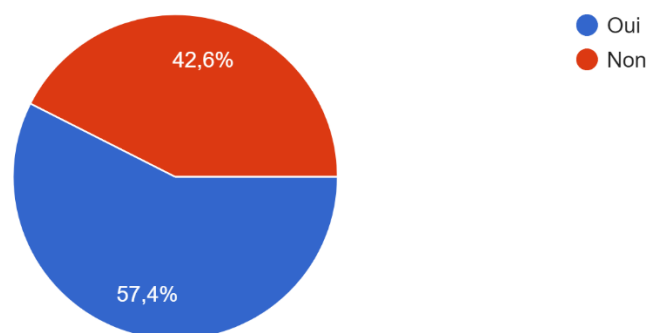


**Evaluation de la confiance du patient pour son pharmacien et de la fréquence des effets indésirables** (figure 25) : Une majorité des pharmaciens prenant en charge des patients atteints du cancer de la prostate et étant traités dans cette indication ont reçu au moins une plainte de ces patients sur un effet indésirable (57.4%).

Figure 25 : Diagramme circulaire décrivant la propension des patients à se confier à leur pharmacien sur les effets indésirables de leur traitement.

Des patients traités ou ayant été traités pour le cancer de la prostate (radiothérapie / hormonothérapie / chirurgie / thérapie ciblée) se s...éjà confiés sur des éventuels effets indésirables ?

47 réponses

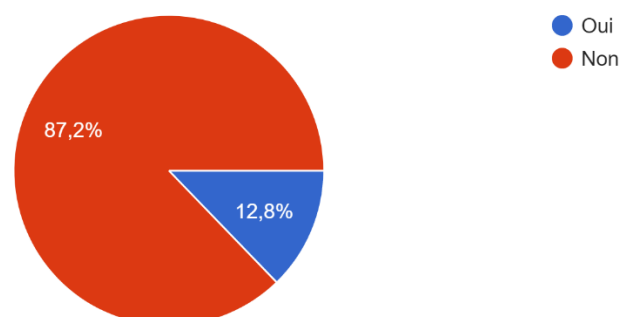


**Prise de contact avec l'oncologue ou le médecin traitant** (figure 26) : une donnée nécessaire à comparer avec la plainte du patient sur les effets indésirables qui évalue la facilité d'accès au médecin. Une grande majorité de pharmaciens n'ont jamais pris contact avec l'oncologue ou le médecin traitant sur ce sujet (87.2%).

Figure 26 : Diagramme circulaire sur l'accès au médecin oncologue ou traitant par le pharmacien.

Avez-vous déjà pris contact avec le médecin d'un patient atteint d'un cancer pour un effet indésirable de traitement (médecin traitant ou oncologue) ?

47 réponses

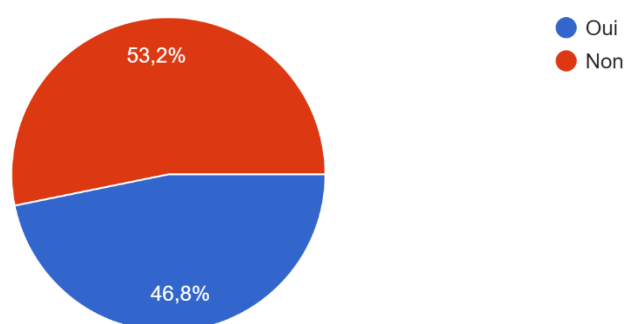


**Question sur le temps de délivrance** (figure 27) et sur la possibilité de l'adapter à la situation. Cela permet de voir si le pharmacien considère qu'une posture pédagogique peut mieux convenir à une dispensation dans le cadre du cancer de la prostate. Les résultats sont partagés avec 46.8% des pharmaciens qui prennent plus de temps avec les patients concernés contre 53.2% qui estiment qu'il n'y a pas de différence nécessaire.

Figure 27 : Diagramme circulaire sur l'adaptation du temps de délivrance à la situation d'un patient sous hormonothérapie.

Accordez-vous au patient sous hormonothérapie un temps de dispensation différent ?

47 réponses

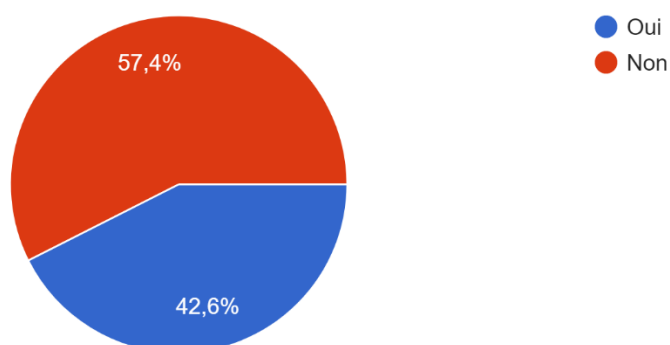


**Point plus précis sur l'HTA** en tant qu'effet indésirable des hormonothérapies (figure 28). Ici, l'objectif est de voir s'il s'agit d'un point que le pharmacien vérifie lors de la délivrance d'hormonothérapie ayant pour but une suppression androgénique. Une majorité de pharmaciens ne connaissaient pas l'HTA comme effet indésirable classique des hormonothérapies (57.4%).

Figure 28 : Diagramme circulaire mettant en évidence le nombre de pharmaciens au point sur un des effets indésirables les plus fréquents des hormonothérapies.

Savez-vous que l'hypertension artérielle est un effet indésirable fréquent des patients sous hormonothérapie ?

47 réponses



**La prise en charge officinale de l'HTA**, la disponibilité du matériel (figure 29) et le point de vue des pharmaciens sur le suivi de cet effet indésirable à la pharmacie (figure 30) sont évalués dans ces deux questions. Une grande majorité de pharmaciens disposent d'un appareil d'automesure tensionnelle pour les patients (85.1%) et une majorité également pensent que le schéma classique de mesure tensionnelle est réalisable en pharmacie (72.3%).

Figure 29 : Taux de possession d'un appareil d'automesure tensionnelle.

Possédez-vous un appareil d'automesure tensionnelle homologué destiné à un usage sur les patients ?

47 réponses

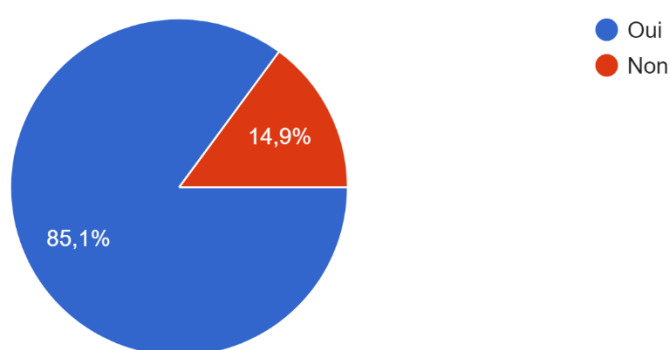
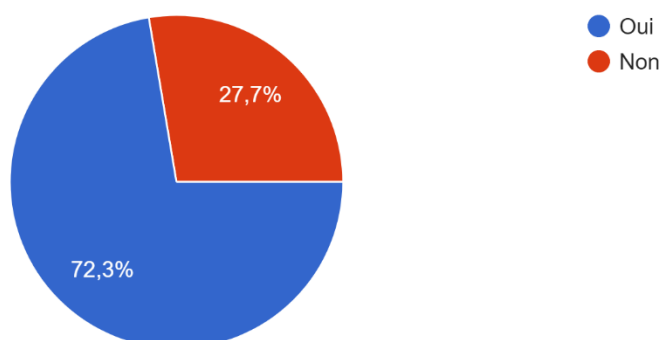


Figure 30 : Avis des pharmaciens sur la possibilité de réaliser un suivi tensionnel au sein de l'officine.

Pensez-vous que la réalisation d'un suivi tensionnel à l'officine est envisageable ? (3 mesures le matin, 3 le soir, pendant 3 jours, et une mesure à chaque renouvellement d'ordonnance)

47 réponses



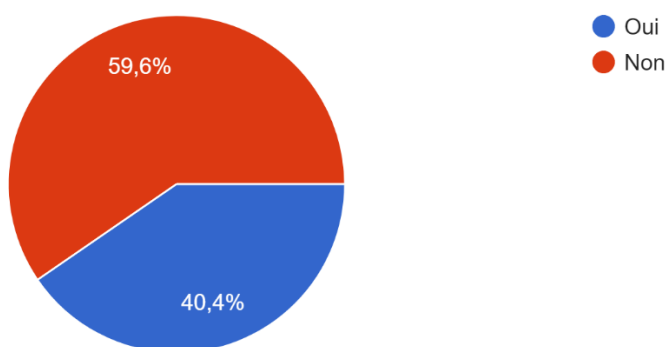
## b. Questions pratiques et d'organisation de l'officine

**Avis des pharmaciens sur la rentabilité** du temps dédié à la prise en charge des patients atteints de cancer (figure 31). La question est à mettre en relation avec le temps de dispensation adapté en cas de délivrance d'hormonothérapie. 59.6% des pharmaciens pensent qu'il s'agit d'une activité non rentable.

Figure 31 : Diagramme circulaire interrogeant sur la rentabilité du temps accordé à la prise en charge des patients atteints de cancer.

Pensez-vous que le temps dédié à la prise en charge des patients traité pour un cancer de façon générale à la pharmacie reste une activité rentable pour l'officine ?

47 réponses

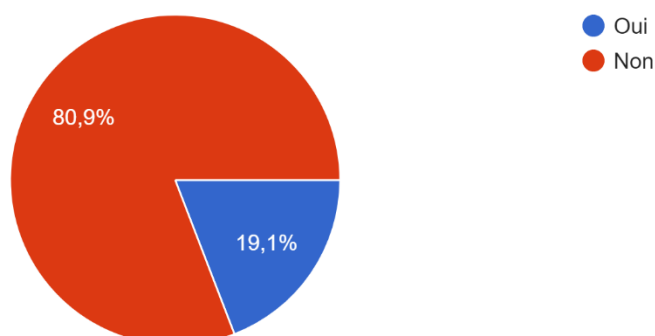


**Question sur la proportion de pharmacies réalisant les entretiens pharmaceutiques sur le thème du cancer** (figure 32) dont l'objectif est de mettre en évidence le faible taux de pharmaciens participant à cette nouvelle mission (19.1% les pratiquent).

Figure 32 : Diagramme circulaire sur le taux de pharmacies réalisant les entretiens pharmaceutiques sur le cancer.

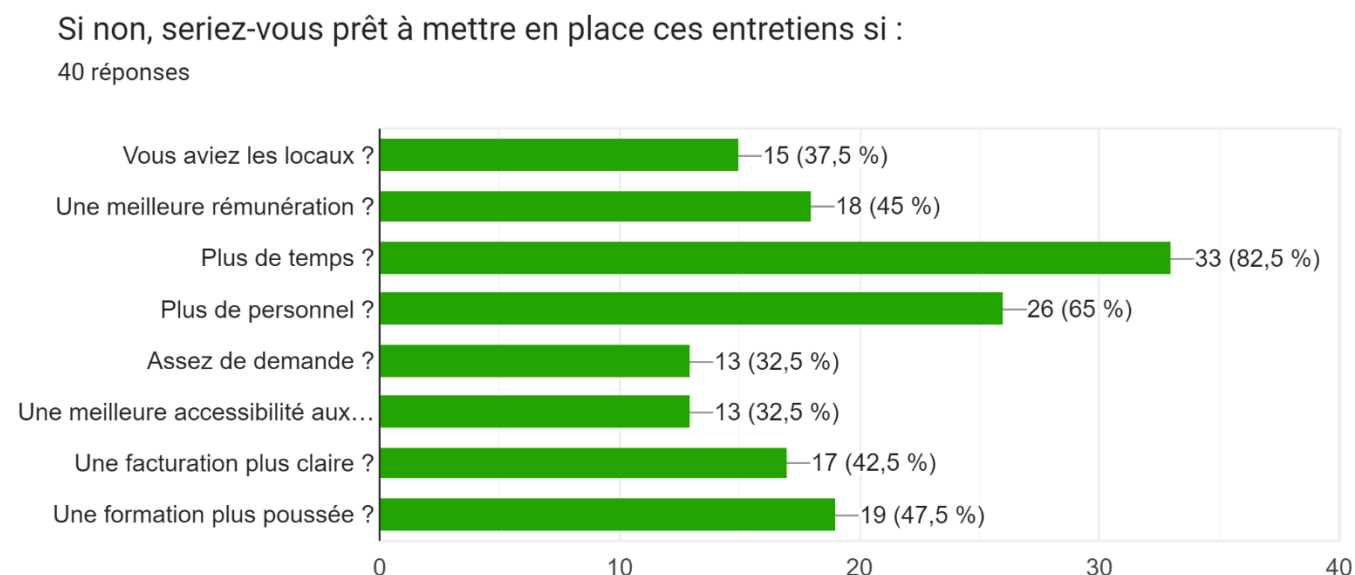
Réalisez-vous des entretiens pharmaceutiques pour accompagner les patients traités par anticancéreux oraux ?

47 réponses



Question visant les pharmaciens ne réalisant pas les entretiens pharmaceutiques sur le thème du cancer dont le but est d'**identifier les causes empêchant la mise en place de cette nouvelle mission** (figure 33). L'objectif est d'identifier de façon claire les problèmes sur lesquels une action est possible et de faciliter leur mise en place. Un total de 40 pharmaciens a répondu à ces questions. Le point le plus marquant est le manque de temps (82.5%), suivi par le manque de personnel (65%) puis une formation pas assez poussée (47.5%). La question de la rémunération est problématique pour 45% des pharmaciens, la facturation de l'acte est trop complexe pour 42.5%. Le manque d'un local adapté concerne 37.5% des répondants et enfin le manque de demande ou les difficultés à la préparation des entretiens ne sont problématiques que pour 32.5% des pharmaciens.

Figure 33 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens ont des difficultés à mettre en place les entretiens pharmaceutiques pour le suivi des ACO.



**Une question ouverte** (figure 34) pour toute autre demande a été également proposée. Trois réponses sont à enregistrer avec une récurrence sur la difficulté de mise en place (organisationnelle et financière) des entretiens sur les anticancéreux. Une suggestion sur l'accès au DCC est également présente.

Figure 34 : Question ouverte sur le thème de la prise en charge du cancer à l'officine.

### Autres idées (ouvert)

3 réponses

Avoir accès aux bilans et aux Comptes Rendus (autres que le DCC) serait un plus

Pas plus de temps accordé en moyenne pour ces patients : temps nécessaire toujours accordé, pour tous les profils de patients, pas spécialement dans le cas du cancer de la prostate

Entretiens pharmaceutiques : non rentables, mais néanmoins nécessaires dans la qualité de la prise en charge

En t'en qu'adjoint et récemment diplômé, je suis motivée à réaliser un entretien pour les patients. Malheureusement, dans la réalité de travail, le manque de temps et de gains financier freine la mise en place des EP

## 4. Discussion

Le cancer de la prostate est une pathologie qui, si elle est prise en charge précocement est de bon pronostic. Cependant, des séquelles existent (consécutives à la prise en charge ou à la pathologie). Dans les cinq ans qui suivent le diagnostic, on retrouve :

- Une dégradation de la qualité de vie mentale (estimée à 20%) et physique (21.8%)
- Une diminution de l'activité professionnelle à cause de la douleur chez 23.7% des patients de 53 à 82 ans
- Une survenue de troubles cardiaques et d'hypertension (respectivement 26.8 et 19.5%)
- Troubles de la rétention urinaire (impériosité nocturne : 38.7%) voire fuites urinaires (15,4%)
- Troubles intestinaux (diarrhée : 12.8%)
- Troubles associés aux effets des hormonothérapies : bouffées de chaleur (42,6%), douleurs/gonflement des mamelons (10,6%)
- Dysfonction érectile (57.5%)
- Fatigue (16.5%)

De plus, 54.8% des patients ayant eu un cancer de la prostate 5 ans auparavant réalisent un suivi régulier et 12.6% occasionnel avec le médecin généraliste.

Ces données issues de l'enquête VICAN5 réalisée en 2015 [246] mettent en lumière la grande fréquence de survenue des effets indésirables. De nombreuses solutions existent en pharmacie pour conseiller les patients, prévenir ou mieux gérer ces désagréments et ainsi, participer à la prise en charge globale du patient et améliorer sa qualité de vie.

Si on considère les données de 2018 sur le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate (50 430) et que l'on y associe les données d'hypertension artérielle cinq ans après le diagnostic : on retrouve un potentiel d'environ 13500 patients atteints de cet effet indésirable (diagnostiqué ou non). Il y a un véritable enjeu ici pour le pharmacien d'officine. Cela implique toutefois une meilleure information et des connaissances plus approfondies.

Le pharmacien tient une place privilégiée pour prendre en charge les patients atteints du cancer de la prostate. C'est un sujet qui concerne l'immense majorité des pharmaciens avec 97,9% qui délivrent au moins quelques fois par an des traitements de cette maladie (40.4% en délivrent quelques fois par an, 31.9% mensuellement, 21.3% en délivrent de façon hebdomadaire et même 2.1% en délivrent quotidiennement). Etant donné l'ampleur de la pathologie et le nombre de professionnels concernés, il est indispensable que le pharmacien soit correctement informé. Or une grande majorité de pharmaciens n'utilisent pas les outils

d'aide à la délivrance à disposition : 95.7% n'utilisent jamais Thécitox® (une application dédiée aux thérapies ciblées), 68.1% n'utilisent jamais les fiches patients et professionnels de l'OMEDIT Pays de la Loire, 63.8% n'utilisent jamais les fiches patients et professionnels Oncolien® de la SFPO et 83% n'utilisent pas d'autres sources d'aide à la délivrance dans ce cas-là (comme le Vidal®, Meddispar®, le site de l'INCa).

Les patients, qui ont toute confiance en leur pharmacien et avec lequel ils entretiennent une relation de proximité, n'hésitent pas à se confier quant à la présence d'effets indésirables potentiellement dus à leur traitement (57.4% des pharmaciens ont eu des patients traités pour le cancer de la prostate qui se sont plaints des effets secondaires). Le pharmacien, en tant qu'expert du médicament et à l'aide des antécédents (DP, DCC et historique du patient) peut identifier et devrait être qualifié pour trouver l'origine de ces effets indésirables. Un point important est que les effets indésirables sont justement l'information la plus recherchée dans les outils d'aide à la délivrance précédemment cités (80.9% des pharmaciens qui utiliseraient ces outils le font pour identifier les effets secondaires, leur prise en charge et leur prévention).

Il faut prendre en compte que, de façon de plus en plus courante au comptoir, le pharmacien peut recevoir la demande de produits naturels (phytothérapie ou aromathérapie) et de compléments alimentaires pour mieux supporter les effets secondaires des traitements. Il est essentiel que le pharmacien ne soit pas désemparé à ce moment précis. La création d'un recueil de petit format (A6) comportant **des fiches détachables sur chaque effet indésirable** pour non seulement aider à la délivrance mais aussi à donner au patient pour que les conseils associés se retrouvent dans une trace écrite et soient plus faciles à respecter, pourrait être d'un intérêt notable. Le pharmacien sécurise son conseil avec des données concises et vérifiées et le patient conserve des informations utiles pouvant améliorer sa qualité de vie. Ces fiches sont à délivrer idéalement à la suite d'une discussion ou d'un conseil spécifique au comptoir.

Le conseil pharmaceutique est d'autant plus important étant donné la difficulté à joindre un médecin par téléphone, en particulier les médecins hospitaliers (malgré un nombre de plaintes élevé des patients, seuls 13% des pharmaciens ont réussi ou pris le temps d'appeler le médecin traitant ou oncologue, ce qui met en évidence leur difficulté d'accès).

L'hypertension est un effet indésirable la plupart du temps asymptomatique. Le patient ne s'en rend pas compte, ce qui rend son dépistage important. Ce dépistage permet d'optimiser la prise en charge du patient et d'éviter les complications que cet état peut engendrer en réalisant une prise en charge précoce et une dispensation de conseils adaptés. Dans l'enquête, une majorité de pharmaciens (53.2%) dispensent les hormonothérapies du cancer de la prostate de façon conventionnelle (sans entretiens ni conseils spécifiques). Ce n'est pas un point

négalif mais cette dispensation est très probablement associée à des connaissances incomplètes des effets indésirables de ces traitements (57,4% des pharmaciens interrogés s'auto-évaluent à 5/10 ou moins sur leurs connaissances des traitements du cancer de la prostate et autant ne savaient pas que l'HTA était un effet indésirable des hormonothérapies).

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans le dépistage et la prise en charge de l'HTA. D'après le questionnaire, une grande majorité de pharmaciens disposent d'un appareil d'automesure tensionnelle homologué destiné à un usage sur les patients (85.1%) et 72.3% des répondants sont disposés et motivés à mettre en place un suivi tensionnel à la pharmacie sous la forme d'un schéma « 3 mesures le matin, 3 mesures le soir, pendant 3 jours, plus une mesure à chaque renouvellement d'ordonnance ». Ils ont donc les moyens et l'envie de réaliser ce suivi, il ne manque qu'une aide à la mise en place. Plusieurs notions entrent dans ce cadre avec de la pédagogie au comptoir, une idée omniprésente d'éducation thérapeutique et d'autonomisation du patient au travers de l'automesure.

Afin d'aider le pharmacien à mettre en place un suivi efficace et un dépistage de l'HTA chez les patients sous hormonothérapie, un **poster scientifique** est envisageable. Il permettrait d'explicitier les modalités de suivi et d'inciter à le réaliser, au moins dans les trois premiers mois du traitement qui constituent la période dans laquelle les toxicités se déclarent. Ce poster pourrait être affiché en back-office.

Il serait intéressant d'intégrer au mieux le pharmacien à cette prise en charge globale et multidisciplinaire du patient. Pour ce faire, il faut que le résultat de ce suivi soit tracé et accessible à l'ensemble de l'équipe soignante. Pour les patients atteints de cancer, un tel dossier partagé existe déjà : le DCC. Cependant, la grande majorité des pharmaciens (85.1%) n'utilisent jamais cet outil qui est pourtant d'une importance primordiale pour connaître l'historique (pas seulement médicamenteux) du patient. Une promotion de **l'utilisation du DCC** dans la délivrance des traitements anticancéreux et l'écriture d'une trace du suivi tensionnel du patient **est donc une priorité**. L'information pourrait également être partagée par téléphone directement avec le médecin traitant si le patient est un habitué de la pharmacie et avec son accord.

La réalisation et la mise en place d'entretiens pharmaceutiques restent malgré tout problématiques, même si la formation est plus poussée. Le manque de temps (82.5% des pharmaciens) et le manque de personnel (65% des pharmaciens) constituent un obstacle majeur à leur mise en place. La rémunération est également un point bloquant (pour 45% des répondants). La conjoncture actuelle et l'arrivée d'un grand nombre de nouvelles missions pour le pharmacien d'officine (tests antigéniques d'orientation diagnostic pour le coronavirus, la vaccination grippe et COVID, les TROD angine...) sont une charge de travail pour le

pharmacien et son équipe, qui ne sont malheureusement pas extensibles. L'objectif est donc de faire le maximum pour les patients et leur prise en charge tout en disposant de moyens réduits et d'une équipe déjà sous tension. Il est donc normal qu'au vu de la situation, les entretiens pharmaceutiques, malgré leurs effets extrêmement bénéfiques pour le patient, ne soient pas une priorité pour une majorité de pharmaciens.

Des limites existent cependant dans cette étude. Le nombre de pharmaciens à avoir répondu est relativement faible (18 pharmaciens sur une centaine d'officinaux récemment diplômés soit 18%, 29 pharmaciens sur 120 pharmacies partenaires de la CERP Rhin-Rhône Méditerranée soit 24.2%). Donc ces statistiques doivent être confirmées par une étude touchant plus de pharmaciens en France, des disparités territoriales étant possibles. Un biais de sélection est envisageable : lors du partage, le mail contenant la description du questionnaire était explicite sur son contenu en relation avec le thème du cancer, il est donc possible que seuls les pharmaciens se sentant les plus concernés par le sujet aient pris le temps de répondre à l'enquête.

## 5. Pistes d'innovation et outils d'aide à la délivrance :

### a. Poster sur la prise en charge officinale de l'HTA en tant qu'effet secondaire de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

**Projet n°1 :** Ce poster au format A3 a pour intérêt de sensibiliser les pharmaciens d'officine à l'HTA pour les patients sous suppression androgénique dans le cadre du cancer de la prostate. Un fil directeur y est présent et permet d'appréhender le document dans le bon ordre.

Les informations qui y sont synthétisées permettent de donner les bases requises à la mise en place d'un suivi tensionnel à l'officine ainsi que les documents pouvant aider à transcrire les mesures (le Cespharm a mis à disposition une fiche à compléter, en annexe 4) Il permet également d'avoir une trace écrite (non exhaustive) des mesures hygiéno-diététiques de l'HTA.

Enfin, la dernière bulle du poster illustre les principaux points nécessaires à la mise en place des entretiens pharmaceutiques sur le thème de l'HTA, qui pourraient être combinés aux entretiens sur les ACO. La bibliographie mentionne notamment un guide de leur mise en place réalisée par la SFHTA [247]–[250].

Le poster est disponible en annexe 5.

### b. Fiches de conseils sur les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate

**Projet n°2 :** Un recueil de fiches destiné au patient et au pharmacien a été créé dans l'objectif d'optimiser le conseil délivré au comptoir, d'avoir une trace écrite rédigée à l'aide de sources d'informations vérifiées et fiables pour le patient. Des exemples de fiches selon les effets indésirables les plus fréquents ont été rédigés.

Au recto, chaque fiche traite d'un effet secondaire en particulier. Elles comportent une description sommaire des symptômes, permettant d'orienter sur le type d'effet secondaire ressenti par le patient. Un ensemble de mesures hygiéno-diététiques à visée préventive et de mesures pour soulager en cas de symptômes déjà déclarés y est rédigé. Enfin, un rappel sur la nécessité de contacter le médecin selon le type d'effet indésirable est présent.

Le verso des fiches mentionne deux sites d'une importance capitale pour le patient : l'ANAMACaP et le site de l'INCa. Les liens et QR code redirigeant vers ces sites sont affichés. L'ANAMACaP est l'association nationale des malades du cancer de la prostate et permettrait au patient d'avoir un type de soutien différent de ce que l'équipe soignante peut lui apporter ainsi que différents témoignages. Le lien de l'INCa redirige vers une page expliquant les points clés du cancer de la prostate ainsi qu'un lien de téléchargement d'un guide complet sur cette maladie destiné au patient. Des espaces libres pour noter le numéro du médecin traitant et de la pharmacie sont présents avec de la place pour d'éventuelles remarques [251], [252].

Concernant la forme, le recueil de fiche est cartonné avec une reliure spirale, détachable (au niveau des pointillés). Les fiches sont au format A6, permettant une taille « de poche », imprimées recto-verso.

La première de couverture, la structure générale des fiches ainsi que le verso sont disponibles en annexe 6.

#### *i. Fiches de conseils sur les effets indésirables dermatologiques*

**Le syndrome main-pied** est différemment pris en charge selon le stade et la gravité des symptômes [120], [121]. La prévention est résumée dans la fiche patient en annexe 7.

Lors de la phase initiale du syndrome main-pied le référentiel AFSOS préconise l'utilisation de crème émollientes (type Dexeryl®), cicatrisantes (Cicaplast®, Cicabio®, Cicalfate®...), les MHD usuelles précisées sur la fiche patient, l'utilisation de dermocorticoïdes : Diprosone® ou Dermoval® 1 à 2 applications par jour pendant 1 semaine avec une diminution progressive de la posologie.

Lors de la phase d'état, les MHD sont identiques, l'utilisation de crème émollientes (Dexeryl®), des dermocorticoïdes, 1 à 2 fois par jusqu'à amélioration sans dépasser 3 semaines sans avis dermatologique avec décroissance de la posologie sur 1 semaine, des crèmes cicatrisantes, (Cicaplast®...), des kératolytiques sous surveillance dermatologique sur l'hyperkératose.

Pour la phase tardive, l'AFSOS préconise l'utilisation de crème émolliente, de bain tiède et des consultations podologiques avec la réalisation de soins de pédicure.

**L'onycholyse** est principalement prise en charge grâce à des mesures hygiéno-diététiques (listées sur la fiche patient en annexe 7). Dans les recommandations de la HAS de 2020 [120], en prévention ainsi qu'en cas d'apparition d'une onycholyse, un suivi podologique est recommandé. L'utilisation d'une antibiothérapie pour traiter l'onycholyse n'est pas forcément nécessaire.

**La paronychie** est traitée de façon différente selon son état : chronique ou aiguë. La prévention sera identique et les MHD sont listées dans la fiche patient de l'annexe 7 [120].

Pour la paronychie aiguë, le drainage du pus et l'utilisation d'antibiotiques efficaces contre les staphylocoques et les streptocoques est indiquée. L'application de compresses chaudes associée à de la clindamycine 300 mg 4 fois par jour est recommandée [253].

Dans le cas de la paronychie chronique, il n'y a pas d'accumulation de pus, donc pas de drainage nécessaire. Les dermocorticoïdes ou le tacrolimus topique peuvent être utilisés selon la situation. Plus rarement, des corticostéroïdes ou des antifongiques peuvent être administrés en intra-lésionnel. Les cas graves et récidivants peuvent être éligibles à une prise en charge chirurgicale [254], [255].

**La radiodermite** est traitée en fonction du grade de sévérité selon ceux décrits par le NCI-CTCAE. Les mesures préventives sont précisées dans la fiche patient en annexe 7 [256]–[258].

Pour la dermite de grade 1, la prise en charge est principalement le respect des MHD, l'éventuelle utilisation d'une crème émolliente (type Dexeryl®) ainsi qu'un possible usage de dermocorticoïde. Si l'érythème est très marqué, un pansement protecteur de type hydrogel ou hydrocellulaire mince est envisageable mais il faut être vigilant à ce que ça n'interagisse pas avec la séance de radiothérapie.

Pour la dermite de grade 2, l'AFSOS recommande d'utiliser une crème à base d'acide hyaluronique (laluset®) ou un pansement absorbant hydrocolloïde ou hydrocellulaire voire hydrogel en fonction de l'exsudation, idéalement sans adhésif. Les produits asséchants ne sont pas recommandés.

Pour la dermite de grade 3, la recherche d'un facteur aggravant est indiquée et l'arrêt temporaire de la radiothérapie est à discuter. Le recours à des pansements absorbants de type irrigo-absorbants (Hydroclean®) est systématique, à associer à un alginat en cas de plaie hémorragique.

Pour la dermite de grade 4 (très rare), les recommandations sont une interruption définitive de l'irradiation, la recherche d'un facteur aggravant et une prise en charge en service de chirurgie plastique ou de grands brûlés.

La prise en charge en fonction du grade est résumée dans un tableau (cf. figure 35) réalisé par l'AFSOS dont le groupe de travail comporte des radiothérapeutes, des dermatologues et des pharmaciens.

Figure 35 : Synthèse des prises en charge de la radiodermite en fonction du grade selon le référentiel AFSOS du 12/12/2014 [258].

|                                                        | Dermo-épidermite sèche                    |                                                                                                                      |                              | Dermo-épidermite exsudative                                                                                       |                                                                                                                                  |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Description                                            | Erythème léger                            | Erythème intense                                                                                                     | Petites zones de suintements | Suintements par plaques                                                                                           | Suintements sur tout le champ                                                                                                    | Ulcération, nécrose                                                                                       |
| Classification                                         | GRADE I                                   | GRADE II                                                                                                             |                              | GRADE III                                                                                                         |                                                                                                                                  | GRADE IV                                                                                                  |
| Produits utilisés<br><i>Sauf patients sous oxygène</i> | Crèmes émollientes et/ou dermocorticoïdes | Crèmes émollientes topiques et/ou dermocorticoïdes et/ou pansement hydro- colloïde hydrocellulaire mince non adhésif | Topiques et/ou asséchant     | Nettoyage de la plaie au sérum physiologique<br>Pansement hydrocellulaire non adhésif<br>Topiques et/ou asséchant | Discuter l'arrêt de la radiothérapie<br>Topiques et/ou asséchant et choix du pansement le plus approprié en fonction de la plaie | ARRET DE LA RADIOTHERAPIE<br>Prise en charge spécifique par équipe spécialisée (service de grands brûlés) |
| Fréquence des soins                                    | Au minimum 1 fois par jour                | 1 fois par jour : après les séances et le soir au coucher                                                            |                              | 1 fois par jour                                                                                                   | 1 à 2 fois par jour                                                                                                              |                                                                                                           |

## ii. Fiche de conseils sur les effets indésirables endocrinologiques

**Les bouffées de chaleur** ont une prise en charge principalement basée sur le respect de mesures hygiéno-diététiques et sur des habitudes à prendre (listées sur la fiche patient en annexe 8) [158], [159], [259].

Dans la revue de littérature de 2010 [260], 32 études ont été sélectionnées et les traitements utilisables ont été mis en évidence. Le diéthylstilbestrol, le megestrol (non utilisé en France dans le cancer de la prostate) et la cyprotérone ont induit une diminution de 75% des bouffées de chaleur, voire plus selon les études. Cependant, c'est également avec ces traitements que les effets secondaires sont les plus gênants. Les effets de la gabapentine sont encore controversés et ceux de la clonidine n'ont pas été prouvés. Enfin, les antidépresseurs ISRS et

IRSNA ont moins d'effets secondaires et sont susceptibles d'améliorer les symptômes mais aucun essai randomisé contrôlé n'a mis en évidence leur efficacité. L'acupuncture n'a pas encore d'effet prouvé par un essai randomisé contrôlé également.

### *iii. Fiche de conseils sur les effets indésirables urologiques*

Le traitement de l'**incontinence urinaire** dépend de son étiologie et de son mécanisme. Après une prostatectomie totale, le risque est de développer une incontinence urinaire d'effort. Différents modes de prise en charge existent : médicamenteux, chirurgical et d'autres solutions pour améliorer la qualité de vie [140], [261]–[263].

Dans un premier temps, la rééducation va être favorisée. Les exercices de Kegel (précisés dans la fiche patient sur l'incontinence urinaire en annexe 8) permettent un renforcement du plancher pelvien. Il faut y associer les MHD sur les apports liquidiens pour une efficacité optimale (également détaillées dans la fiche patient).

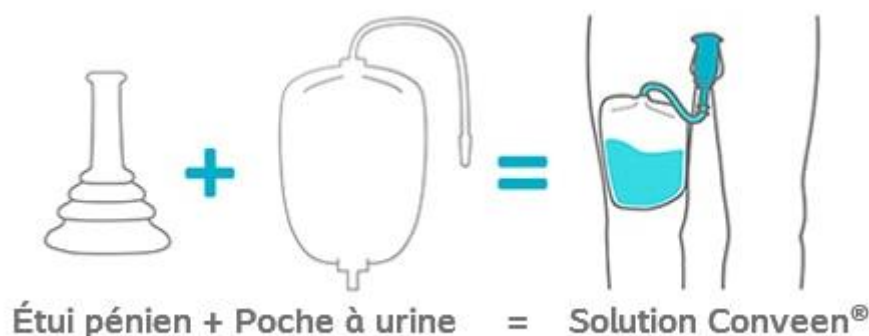
Deux médicaments sont utilisables dans cette situation. L'imipramine, un antidépresseur tricyclique qui agit par ses effets anticholinergiques et  $\alpha$ -agonistes, est indiquée en cas d'incontinence d'effort pouvant être associée à une hyperactivité vésicale (incontinence mixte) à une posologie de 25 mg par voie orale le soir. La dose peut être augmentée par palier de 25 mg jusqu'à un maximum de 150 mg. L'autre molécule utilisable est la duloxétine, un IRSNA qui augmente le tonus du sphincter strié, traitement sur lequel on a peu de recul mais qui donne des résultats positifs. Elle est utilisée *per os* à une posologie de 20 à 40 mg deux fois par jour ou 80 mg en une prise unique.

Le traitement chirurgical est utilisé uniquement en dernier recours, après échec des autres modes de prise en charge. Deux techniques sont recommandées en post-prostatectomie [264] :

- Pour les incontinenances faibles à modérées, les bandelettes rétro-urétrales sont indiquées. Elles consistent en l'insertion d'une bandelette synthétique de polypropylène en profondeur afin de soutenir l'urètre. La guérison est complète dans 70% des cas.
- Pour les incontinenances sévères, le sphincter artificiel sera utilisé. Il s'agit d'un mécanisme actif nécessitant une activation par le patient (la pompe d'activation est située au niveau du scrotum, sous la peau). Cela implique une bonne coordination pour une utilisation régulière. Les résultats sont bons, avec un rétablissement complet dans 75% des cas.

Si les traitements sont inefficaces et qu'il y a une contre-indication à la chirurgie, d'autres méthodes existent pour soulager le patient et améliorer sa qualité de vie. Une solution assez peu répandue, sous-utilisée et pourtant prise en charge par la sécurité sociale est l'étui pénien [265] (cf. figure 36). Il s'agit de dispositifs qui n'ont besoin d'être changé qu'une seule fois par jour. L'étui (dont la taille peut s'adapter à beaucoup de morphologies différentes) est placé sur le pénis du patient. Il est relié à une poche elle-même attachée à la jambe ou au mollet du patient. L'avantage est une absence d'odeurs et de contact avec l'urine. Il est important de présenter la chose au patient qui pourra à son tour en discuter avec son médecin qui décidera d'une éventuelle prescription.

Figure 36 : Exemple de la marque Conveen® du laboratoire Coloplast® sur le système d'étui pénien [265].



Une autre solution est l'utilisation de protection absorbante, utilisable pour les incontinences faibles à modérées (cf. figure 37). Il s'agit d'une méthode de protection non prise en charge par l'assurance maladie, mais des aides existent (comme mentionnée dans la fiche patient en annexe 8) telle que l'APA (allocation personnalisée d'autonomie). Ces protections ne sont cependant pas une solution idéale, avec un risque au niveau des odeurs et un contact pouvant être prolongé avec les urines.

Figure 37 : Exemples de la marque Confiance® du laboratoire Hartmann® des protections absorbantes pour homme [266].

**Confiance® MEN 5G**

Protections absorbantes pour fuites urinaires masculines légères



**Confiance® MEN 5G – Taille M**

Sous-vêtements absorbants pour fuites urinaires masculines légères à moyennes



**Confiance® MEN 5G – Taille L**

Sous-vêtements absorbants pour fuites urinaires masculines légères à moyennes.



*iv. Fiche de conseils sur les effets indésirables digestifs*

**Les nausées et vomissements** auront une prise en charge différente selon le type de produit utilisé dans le traitement du cancer du patient. Les médicaments utilisés seront également différents en fonction de niveau émettant du médicament. Les MHD de prévention et de gestion des nausées et vomissements seront valables dans toutes les situations, détaillées sur une fiche à destination des patients (disponible en annexe 8) [170], [267], [268].

Pour les nausées et vomissements chimio-induits, les antiémétiques seront utilisés selon le tableau réalisé par le site régional de cancérologie : OncoOccitanie (cf. figure 38). La classification des molécules anticancéreuses selon leur émetogénicité est disponible en annexe 10 (certaines ayant une indication dans le cancer de la prostate y sont présentes) [269].

Figure 38 : Tableau récapitulant les différentes posologie et molécules antiémétiques utilisées en prophylaxie des nausées et vomissements chimio-induits. Il est issu d'une fiche à destination des professionnels de ville réalisée par le Dr. Druel V. et le Pr. Rouget-Bugat M.E et publiée sur le site régional de cancérologie OncoOccitanie [269].

### Utilisation des anti-émétiques :

| Prophylaxie                                      | Phase aiguë                                                                                                                                                                           | Phase retardé                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Très faiblement émétisante (&lt;10%)</b>      | Rien<br>+/- Anti Dopaminergique* (PRIMPERAN® ou VOGALENE®)                                                                                                                            |                                                                                                                                                                             |
| <b>Faiblement émétisante (entre 10 et 30 %)</b>  | Méthylprednisolone 40 mg ou anti Dopaminergique<br>+/- Setron <sup>⌘</sup> *(Ondansétron 8 mg ou Granisétron 3 mg)                                                                    |                                                                                                                                                                             |
| <b>Moyennement émétisante (entre 30% et 90%)</b> | - Aprepitant 125 mg per os<br>- & Méthylprednisolone 60 mg<br>- & Ondansétron 8 mg ou Granisétron 3 mg<br>+/- Anti Dopaminergique*<br>+/- TRANXENE <sup>®</sup> * 20 mg 1 heure avant | Aprépitant 80 mg à J2 et J3<br>+/- Prednisolone* (SOLUPRED®) 40 mg le matin de J2 à J4<br>+/- Anti Dopaminergique* en si besoins.                                           |
| <b>Hautement émétisante (&gt;90 %)</b>           | - Aprepitant 125mg per os<br>- & Méthylprednisolone 60 mg<br>- & Ondansétron 8 mg ou Granisétron 3 mg<br>+/- Anti Dopaminergique*<br>+/- TRANXENE <sup>®</sup> * 20 mg 1 heure avant  | - Aprepitant 80 mg à J2 et J3<br>- & Prednisolone 40 mg* le matin de J2 à J4<br>+/- Anti Dopaminergique* en systématique<br>+/- Benzodiazépines* 2 fois par jour de J2 à J4 |

\* Prophylaxie secondaire

⌘ Setrons : en dernier recours pourra être discuté la prolongation du Sétron 8 mg matin et soir pour 3 jours (jusqu'à 5 jours si insuffisant).

Pour les nausées induites par les hormonothérapies du cancer de la prostate, les antiémétiques à base de dompéridone, de métoclopramide ou métopimazine sont indiqués mais ils seront prescrits à la suite d'une réflexion et en l'absence d'alternative en raison de leurs effets secondaires cardiaques et leurs éventuelles interactions avec d'autres traitements du patient.

### c. Fiche destinée aux professionnels de la pharmacie sur les outils d'aide à la délivrance

Une dernière fiche a été réalisée avec pour cible les pharmaciens d'officine ayant un intérêt et l'envie de s'investir dans la prise en charge des patients atteints de cancer (disponible en annexe 9). Il s'agit d'une liste des différents sites internet et outils à disposition, d'un grand intérêt pour la délivrance de traitements anticancéreux. Chaque partie est brièvement décrite et, quand cela est possible, mentionne un lien URL pour un accès rapide [251], [270]–[274] :

- Le contenu mentionne l'application Thécitox® réalisée par les membres du site régional d'oncologie OncoNormandie,
- Le site de l'OMEDIT Pays de la Loire qui comprend un ensemble de fiches très complet, destiné aux patients et aux professionnels sur les anticancéreux oraux et hormonothérapies dispensables en ville,
- L'Oncoguide® réalisé par le laboratoire Pierre Fabre® qui comporte de nombreux conseils sur la psychologie du patient atteint de cancer, l'aménagement de l'officine dans le cadre de cette activité, la gestion des effets indésirables...,
- Le DCC et son accès (l'utilisation d'une CPS est obligatoire) qui est primordial pour la communication et l'échange d'information au sein de l'équipe soignante,
- L'Oncolien® réalisé par la SFPO qui présente des fiches patients et professionnels ainsi que des vidéos sur les anticancéreux oraux,
- Le site de l'AFSOS qui est une référence et réalise des référentiels sur les soins de supports en oncologie. Les conseils sur la prise en charge des effets indésirables y sont très fiables et un guide pour devenir pharmacien référent en oncologie en officine y est présent.
- Le site de l'INCa qui met à disposition de nombreuses informations pour le grand public sur le cancer et plus spécifiquement dans ce cas, un guide patient très complet sur la prise en charge du cancer de la prostate.

À l'aide de ces différents outils, de temps, de locaux appropriés et des connaissances adaptées, le pharmacien peut renforcer son rôle d'acteur incontournable dans la prise en charge des patients atteints du cancer de la prostate et, par extension, des patients atteints de cancer dans l'officine.

## Conclusion

Avec 50 400 nouveaux cas, le cancer de la prostate est le premier en terme d'incidence en 2015 en France métropolitaine [275]. Cependant, la mortalité est en baisse depuis 1990. Ces données mettent en évidence une meilleure prise en charge de la maladie et un dépistage permettant un accès au traitement précoce.

Les traitements médicamenteux du cancer de la prostate (principalement des produits disponibles en pharmacie d'officine) et les effets indésirables de ces traitements sont nombreux. Il y a donc un réel potentiel pour le pharmacien qui peut accentuer son rôle auprès des patients. Cette activité est également une opportunité dans le développement personnel du pharmacien et pour l'image de la profession.

Face à ce type de patient plus fréquemment présent en officine, le pharmacien est motivé à adapter son mode d'exercice, son conseil, son rôle auprès d'eux. Cependant, plusieurs contraintes pèsent sur le développement d'une activité officinale centrée sur le cancer. Parmi elles : l'accès aux connaissances et une structuration du suivi des patients.

Le contexte actuel avec la mise en place de nouvelles missions liées à la COVID19 et la pénurie de personnel (83% des recrutements sont jugés compliqués en officine [276]) qui entraînent un manque de temps pour des équipes officinales déjà sous tension, ne favorise pas le développement d'innovations officinales sur le thème du cancer.

Les outils développés dans cette thèse ne sont que des pistes dans l'élargissement des compétences du pharmacien et dans l'amélioration du suivi en ville des patients atteints de cancer. Les fiches rédigées ici ne concernent que les principaux effets indésirables et pour seulement un type de cancer. L'objectif a posteriori est de compléter ces fiches pour qu'elles comprennent l'ensemble des effets indésirables décrits dans cette thèse et réaliser un recueil bien plus exhaustif. Il serait également envisageable d'étendre cet outil à d'autres cancers que celui de la prostate. Le poster permet de structurer un type de suivi et d'améliorer l'implication du pharmacien au sein de l'équipe soignante, mais beaucoup d'autres effets indésirables des traitements du cancer de la prostate peuvent bénéficier d'un suivi officinal. Pour favoriser le développement et l'intérêt pour ce type d'exercice, la question pourrait se poser à propos d'une rémunération par l'assurance maladie, une fois que les contours de cette pratique seront bien définis. La mise en place et la valorisation de ce suivi en officine pourraient également être conditionnées par la présence d'un pharmacien référent en oncologie (dont les rôles et missions sont explicités dans un référentiel de l'AFSOS d'avril 2022 [277]) et dont la formation spécifique (DU, certifications...) pourrait être qualifiante.

# Annexes

## Annexe 1 : Epidémiologie des tumeurs solides :

**TABLEAU 1 | Tumeurs solides : Cas incidents/décès estimés, taux d'incidence/de mortalité (TSM<sup>(1)</sup>) par localisation en 2018 et tendances évolutives (1990-2018 et 2010-2018) en France métropolitaine, chez l'homme**

|                                                  | Incidence              |                                 |                                            |                                   | Mortalité         |                                  |                                            |                    |
|--------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Situation en 2018      |                                 | Variation annuelle moyenne (%) et [IC 95%] |                                   | Situation en 2018 |                                  | Variation annuelle moyenne (%) et [IC 95%] |                    |
|                                                  | Nombre de nouveaux cas | Taux d'incidence <sup>(1)</sup> | 1990-2018                                  | 2010-2018                         | Nombre de décès   | Taux de mortalité <sup>(1)</sup> | 1990-2018                                  | 2010-2018          |
| Lèvre-bouche-pharynx <sup>(2)</sup>              | 10 055                 | 18,3                            | -2,6 [-2,8 ; -2,5]                         | -1,9 [-2,4 ; -1,4]                | 2 898             | 4,9                              | -3,5 [-3,7 ; -3,4]                         | -2,8 [-3,2 ; -2,5] |
| Œsophage <sup>(2)</sup>                          | 4 251                  | 6,8                             | -2,7 [-3,0 ; -2,5]                         | -1,9 [-2,5 ; -1,2]                | 2 851             | 4,3                              | -3,4 [-3,5 ; -3,3]                         | -2,9 [-3,3 ; -2,5] |
| Estomac                                          | 4 264                  | 6,3                             | -2,3 [-2,5 ; -2,1]                         | -2,3 [-2,7 ; -1,9]                | 2 794             | 3,9                              | -2,9 [-3,0 ; -2,8]                         | -2,3 [-2,6 ; -2,0] |
| Intestin grêle <sup>(2)</sup>                    | 974                    | 1,6                             | 2,3 [1,8 ; 2,8]                            | 2,2 [1,6 ; 2,8]                   | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Côlon-rectum <sup>(2)</sup>                      | 23 216                 | 34,0                            | -0,6 [-0,7 ; -0,5]                         | -1,4 [-1,7 ; -1,1]                | 9 209             | 11,5                             | -1,6 [-1,7 ; -1,6]                         | -1,8 [-2,1 ; -1,6] |
| Côlon                                            | 14 597                 | 20,7                            | -0,3 [-0,4 ; -0,2]                         | -1,1 [-1,5 ; -0,8]                | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Rectum                                           | 8 249                  | 12,7                            | -1,0 [-1,2 ; -0,9]                         | -1,9 [-2,3 ; -1,5]                | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Anus                                             | 479                    | 0,8                             | 1,5 [0,7 ; 2,2]                            | 3,3 [1,5 ; 5,1]                   | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Foie                                             | 8 150                  | 12,5                            | 1,6 [1,4 ; 1,8]                            | 0,4 [-0,1 ; 0,9]                  | 6 303             | 9,0                              | -0,5 [-0,6 ; -0,4]                         | -0,7 [-1,0 ; -0,4] |
| Vésicule et voies biliaires <sup>(2)</sup>       | 1 533                  | 2,1                             | 1,1 [0,7 ; 1,5]                            | 1,1 [0,7 ; 1,5]                   | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Pancréas                                         | 7 301                  | 11,0                            | 2,7 [2,5 ; 2,9]                            | 2,6 [2,0 ; 3,1]                   | 5 790             | 8,2                              | 0,3 [0,2 ; 0,4]                            | 0,4 [0,2 ; 0,7]    |
| Fosses nasales, sinus et oreilles <sup>(2)</sup> | 552                    | 1,0                             | -0,7 [-1,4 ; -0,1]                         | -0,7 [-2,2 ; 0,9]                 | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Larynx                                           | 2 753                  | 4,8                             | -3,1 [-3,4 ; -2,8]                         | -2,8 [-3,5 ; 2,1]                 | 819               | 1,2                              | -6,3 [-6,5 ; -6,1]                         | -5,5 [-6,0 ; -4,9] |
| Poumon <sup>(2)</sup>                            | 31 231                 | 50,5                            | -0,1 [-0,2 ; 0,0]                          | -0,3 [-0,6 ; 0,0]                 | 22 761            | 34,7                             | -1,2 [-1,2 ; -1,1]                         | -1,6 [-1,8 ; -1,5] |
| Adénocarcinomes                                  | 15 293                 | 26,2                            | 3,9 [3,7 ; 4,1]                            | 2,4 [2,0 ; 2,9]                   | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Carcinomes épidermoïdes                          | 7 331                  | 11,3                            | -2,9 [-3,1 ; -2,7]                         | -2,4 [-2,9 ; -1,9]                | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Cancers à petites cellules                       | 3 363                  | 5,5                             | -0,9 [-1,2 ; -0,6]                         | -0,9 [-1,5 ; -0,2]                | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Mélanome de la peau                              | 7 886                  | 14,2                            | 4,0 [3,7 ; 4,2]                            | 3,4 [2,7 ; 4,0]                   | 1 135             | 1,7                              | 0,9 [0,7 ; 1,1]                            | 0,1 [-0,4 ; 0,7]   |
| Sarcome <sup>(2), (3)</sup>                      | 2 658                  | 5,2                             | 0,1 [-0,3 ; 0,4]                           | -1,2 [-2,1 ; -0,2]                | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Pénis <sup>(2)</sup>                             | 449                    | 0,7                             | 0,0 [NC]                                   | 0,0 [NC]                          | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Prostate <sup>(2)</sup>                          | 50 430 <sup>(4)</sup>  | 81,5 <sup>(4)</sup>             | 2,2 <sup>(4)</sup> [2,1 ; 1,3]             | -3,5 <sup>(4)</sup> [-3,9 ; -3,1] | 8 115             | 7,9                              | -2,8 [-2,8 ; -2,7]                         | -3,7 [-3,9 ; -3,5] |
| Testicule <sup>(2)</sup>                         | 2 769                  | 8,7                             | 2,6 [2,2 ; 2,9]                            | 2,7 [1,8 ; 3,5]                   | 86                | 0,2                              | -2,2 [-2,7 ; -1,6]                         | -1,1 [-2,4 ; 0,3]  |
| Rein <sup>(2)</sup>                              | 10 254                 | 17,1                            | 1,7 [1,5 ; 1,9]                            | 1,8 [1,4 ; 2,2]                   | 3 818             | 5,0                              | 0,3 [0,2 ; 0,4]                            | 1,3 [0,9 ; 1,6]    |
| Vessie                                           | 10 626                 | 14,3                            | -0,7 [-0,8 ; -0,5]                         | -0,3 [-0,7 ; 0,1]                 | 4 112             | 4,7                              | -1,4 [-1,5 ; -1,3]                         | -1,5 [-1,8 ; -1,2] |
| Mélanome de l'uvée <sup>(2)</sup>                | 240                    | 0,4                             | -0,1 [-1,0 ; -0,8]                         | -1,3 [-3,3 ; 0,7]                 | -                 | -                                | -                                          | -                  |
| Système nerveux central <sup>(2)</sup>           | 3 280                  | 6,7                             | 0,8 [0,6 ; 1,1]                            | 0,6 [0,2 ; 1,1]                   | 2 346             | 4,3                              | 0,3 [0,2 ; 0,5]                            | 0,9 [0,5 ; 1,3]    |
| Thyroïde <sup>(2)</sup>                          | 2 600                  | 5,6                             | 4,4 [3,9 ; 4,8]                            | 2,3 [1,3 ; 3,3]                   | 159               | 0,2                              | -1,9 [-2,2 ; -1,5]                         | -1,6 [-2,4 ; -0,9] |
| Tous cancers                                     | 204 583                | 330,2                           | 0,1 [0,1 ; 0,2]                            | -1,4 [-1,6 ; -1,3]                | 89 621            | 123,8                            | -1,8 [-1,8 ; -1,8]                         | -2,0 [-2,1 ; -2,0] |

Sources : Incidence : Données des registres des cancers du réseau Francim ; Mortalité : Données du CépiDc - Inserm. Pour chaque site, sous-site et sous-type, la liste des codes sélectionnés est présentée dans le chapitre matériel et méthode du rapport.

<sup>(1)</sup> TSM : Taux standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années.

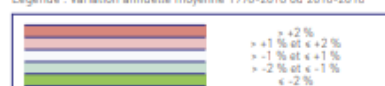
<sup>(2)</sup> Site présentant des subdivisions par sous-sites topographiques/sous-types histologiques (avertissement : la somme des estimations des sous-sites/sous-types peut différer légèrement de celle du site - voir méthode).

<sup>(3)</sup> Nouveau site par rapport à la précédente étude 1980-2012 [1].

<sup>(4)</sup> L'estimation pour l'incidence du cancer de la prostate porte sur l'année 2015 et les variations annuelles moyennes recouvrent les périodes 1990-2015 ou 2010-2015 [voir méthode].

IC 95% : Intervalle de confiance à 95 %  
NC : Non calculé

Légende : Variation annuelle moyenne 1990-2018 ou 2010-2018



## Annexe 2 : La formule de Calvert, extrait de la base de données publique des médicaments.

### Formule de Calvert

La formule de Calvert tient compte du débit de filtration glomérulaire (GFR en ml/min) et de l'aire sous la courbe (AUC en mg/ml x min) :

Dose (mg) = AUC x (GFR + 25) (la formule de Calvert calcule la dose totale en mg et non en mg/m<sup>2</sup>).

La méthode de référence pour déterminer le débit de filtration glomérulaire (GFR) est la mesure de la clairance à l'EDTA marqué au chrome 51 qui implique la manipulation de produits radioactifs. En pratique, on estime que le débit est correctement évalué par la clairance de la créatinine (Cl<sub>cr</sub>) elle-même estimée grâce à la méthode prédictive de Jelliffe qui tient compte de l'âge, du sexe et de la créatininémie plasmatique (P<sub>cr</sub>) :

Annexe 3 : Questionnaire « Evaluation des besoins et attentes du pharmacien d'officine dans la prise en charge des effets indésirables des traitements du cancer de la prostate ».

Lien URL :

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSf1zjq0DZGwtee4PyUMXH3cWZTQQsMJzhR\\_1cJ\\_G6DJNezOtQ/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSf1zjq0DZGwtee4PyUMXH3cWZTQQsMJzhR_1cJ_G6DJNezOtQ/viewform)



## Evaluation des besoins et attentes du pharmacien d'officine dans la prise en charge des effets indésirables des traitements du cancer de la prostate

Questionnaire proposé dans le cadre de la thèse d'exercice en pharmacie de Simon Laloum : "Etat des lieux des pratiques et pistes d'innovation dans la prise en charge officinale des patients atteints du cancer de la prostate"

### Focus sur le cancer de la prostate

Comment évaluez-vous votre connaissance du cancer de la prostate et ses traitements ? \*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Aucune ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Complète

Délivrez-vous régulièrement des traitements pour le cancer de la prostate \*

- ☐ Quotidiennement
- ☐ Hebdomadairement
- ☐ Mensuellement
- ☐ Quelques fois par an
- ☐ Jamais

Utilisez-vous les différents outils d'aide à la délivrance de traitement anticancéreux à l'officine ? \*

|                                                           | Systématiquement         | Régulièrement            | Parfois                  | Jamais                   |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Dossier communicant en cancérologie (DCC)                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fiches patients et professionnels Oncolien® (SFPO)        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fiches patients et professionnels OMEDIT Pays de la Loire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Application Thecitox® (Onco Bretagne)                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Si vous utilisez d'autres outils d'aide à la délivrance, lesquels ?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Que recherchez-vous dans les outils d'aide à la délivrance précédemment cités ? \*

- ☐ Posologie / modalités de prises
- ☐ Les effets indésirables et leur prise en charge ou prévention
- ☐ Les principales interactions médicamenteuses
- ☐ Le mécanisme d'action
- ☐ Des précautions particulières
- ☐ Autre : \_\_\_\_\_

Des patients traités ou ayant été traités pour le cancer de la prostate (radiothérapie / hormonothérapie / chirurgie / thérapie ciblée) se sont-ils déjà confiés sur des éventuels effets indésirables ? \*

- ☐ Oui
- ☐ Non

Avez-vous déjà pris contact avec le médecin d'un patient atteint d'un cancer pour un effet indésirable de traitement (médecin traitant ou oncologue) ? \*

- ☐ Oui
- ☐ Non

Accordez-vous au patient sous hormonothérapie un temps de dispensation différent ? \*

- ☐ Oui
- ☐ Non

Savez-vous que l'hypertension artérielle est un effet indésirable fréquent des patients sous hormonothérapie ? \*

- ☐ Oui
- ☐ Non

Possédez-vous un appareil d'automesure tensionnelle homologué destiné à un usage sur les patients ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Pensez-vous que la réalisation d'un suivi tensionnel à l'officine est envisageable ? \*  
(3 mesures le matin, 3 le soir, pendant 3 jours, et une mesure à chaque renouvellement d'ordonnance)

- ☐ Oui
- ☐ Non

[Retour](#)

[Suivant](#)

[Effacer le formulaire](#)

### Questions pratiques / organisation de l'officine

Pensez-vous que le temps dédié à la prise en charge des patients traité pour un cancer de façon générale à la pharmacie reste une activité rentable pour l'officine ? \*

- ☐ Oui
- ☐ Non

Réalisez-vous des entretiens pharmaceutiques pour accompagner les patients traités par anticancéreux oraux ? \*

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si non, seriez-vous prêt à mettre en place ces entretiens si :

- ☐ Vous aviez les locaux ?
- ☐ Une meilleure rémunération ?
- ☐ Plus de temps ?
- ☐ Plus de personnel ?
- ☐ Assez de demande ?
- ☐ Une meilleure accessibilité aux informations nécessaire à sa préparation ?
- ☐ Une facturation plus claire ?
- ☐ Une formation plus poussée ?
- ☐ Autre : \_\_\_\_\_

Autres idées (ouvert)

Votre réponse

[Retour](#)

[Envoyer](#)

[Effacer le formulaire](#)

Annexe 4 : « Feuille de relevé d'automesure tensionnelle » réalisée par le Cespharm, disponible au lien : <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/Feuille-de-releve-d-automesure-tensionnelle-outil-educatif>

|                                                                                           |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Nom : ..... Prénom : .....<br>Période du relevé : du ..... au .....<br>Traitement : ..... | Cachet de l'officine |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|

**Important : Montrer ce document**  
 - au pharmacien lors de votre venue à l'officine  
 - au médecin à la prochaine consultation

## RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

- 3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le matin avant de prendre ses médicaments
- 3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le soir entre le dîner et le coucher
- 3 jours de suite

Inscrire tous les chiffres qui apparaissent sur l'écran du tensiomètre

| Jour 1   | Matin      |             |       | Soir       |             |       |
|----------|------------|-------------|-------|------------|-------------|-------|
|          | systolique | diastolique | pouls | systolique | diastolique | pouls |
| Mesure 1 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |
| Mesure 2 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |
| Mesure 3 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |

| Jour 2   | Matin      |             |       | Soir       |             |       |
|----------|------------|-------------|-------|------------|-------------|-------|
|          | systolique | diastolique | pouls | systolique | diastolique | pouls |
| Mesure 1 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |
| Mesure 2 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |
| Mesure 3 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |

| Jour 3   | Matin      |             |       | Soir       |             |       |
|----------|------------|-------------|-------|------------|-------------|-------|
|          | systolique | diastolique | pouls | systolique | diastolique | pouls |
| Mesure 1 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |
| Mesure 2 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |
| Mesure 3 | ---        | ---         |       | ---        | ---         |       |

|                         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MOYENNE<br>SYSTOLIQUE * | MOYENNE<br>DIASTOLIQUE * | <div style="text-align: center;">Autotensiomètre</div> Marque : ..... Modèle : .....<br><div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span><input type="checkbox"/> poignet</span> <span><input type="checkbox"/> bras</span> </div> |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\* additionner toutes les mesures, systoliques ou diastoliques, et diviser par 18

CESPHARM - Novembre 2017

Annexe 5 : Poster sur la prise en charge officinale de l'hypertension artérielle des patients atteints d'un cancer de la prostate et traité par hormonothérapie dans le cancer de la prostate.

## Prise en charge officinale de l'hypertension artérielle en tant qu'effet secondaire de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

### Pourquoi réaliser un suivi tensionnel à l'officine pour les patients sous suppression androgénique ?

Les patients sous suppression androgénique ont **1,78 fois plus de risques de développer de l'HTA** par rapport aux patients sans ces traitements. Le risque de développer des complications cardiovasculaires à 5 ans pour les patients ayant eu un cancer de la prostate est de **26,8%**. Il est essentiel de dépister et prendre en charge au plus tôt une HTA pour éviter la survenue de complications cardiovasculaires<sup>1, 2</sup>.

#### Quels sont les facteurs de risques ?

Age > 55 ans, obésité, alcool, tabac, manque d'activité physique, alimentation riche en sel, hypercholestérolémie, régime alimentaire inadapté

#### Quand réaliser les mesures tensionnelles ?

Réaliser une prise de mesure complète lors de la première délivrance et une nouvelle mesure à chaque renouvellement d'ordonnance

#### Comment réaliser les mesures tensionnelles ?

Lors de la première mesure, il faut la prendre aux deux bras avec un brassard de taille adaptée puis conserver la plus haute



Schéma recommandé : 3 prises le matin, 3 le soir, 3 jours consécutifs. Le patient doit être mis au repos pendant au moins 5 minutes au préalable (chaque prise est espacée de 2 minutes)<sup>3</sup>

#### Que faire des données recueillies ?

Compléter la feuille de relevé d'automesure tensionnelle du Cespharm, Communiquer avec l'équipe soignante est essentiel, **tracer les résultats obtenus dans le DCC** systématiquement et, si possible, communiquer avec le médecin traitant du patient

#### Quelles sont les cibles tensionnelles (ESC 2018) ?

120-130 / 70-79 mmHg (< 65 ans)  
130-140 / < 80 mmHg (Insuffisants rénaux et patients âgés)

#### Quelles mesures hygiéno-diététiques ?

Pratiquer une activité sportive adaptée et régulière. Elle peut être prescrite et certaines mutuelles prennent parfois en charge les frais associés,  
Diminuer l'apport en sucres et en graisses, favoriser les graisses végétales, 5 fruits et légumes par jours, Manger lentement, Être vigilant sur les aliments riches en sel, diminuer son apport (< 6g), remplacer par des épices si le plat est fade, Pas plus de 3 verres d'alcool par jour, boire de l'eau pendant le repas, éviter les sodas, Ne pas hésiter à se faire accompagner par un professionnel pour l'arrêt du tabac<sup>4</sup>

#### Des entretiens pharmaceutiques ?

- **Prérequis** : Avoir du personnel formé, un temps dédié, disposer d'un appareil d'automesure, utiliser des supports pédagogiques
- **Mise en place** : Sélectionner les patients, les modalités, l'entretien doit être préparé et complété avec le DP et le déroulement expliqué au patient
- **Contenu** : Discuter de l'HTA du patient, ses représentations et croyances, évaluer ses connaissances, comment il vit sa maladie, ce qui motive le patient, réaliser un suivi et une synthèse<sup>5</sup>
- Les entretiens HTA ne sont pas encore pris en charge : possibilité d'associer les entretiens ACO avec HTA pour non seulement bénéficier d'une valorisation mais aussi prendre en compte tous les aspects de la suppression androgénique<sup>5</sup>

1 : Y.-H. Wu et al., « Risk of developing hypertension after hormone therapy for prostate cancer: a nationwide propensity score-matched longitudinal cohort study », *Int J Clin Pharm*, vol. 42, n° 6, p. 1433-1439, déc. 2020, doi: 10.1007/s11096-020-01143-9.

2 : « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer », *INCa*, juin 2018. »

3 : Y. Audurier, PHARMACIE-CLINIQUE, « Hypertension Artérielle », *Pharmacie-clinique.fr*, 2 mars 2020. <http://pharmacie-clinique.fr/hypertension-arterielle/>

4 : A. Tambekou, « L'hypertension artérielle: rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi », p. 125

5 : D. Lupau et al., « Les entretiens pharmaceutiques dans l'hypertension artérielle à l'officine », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 66, n° 3, p. 119-122, juin 2017, doi: 10.1016/j.ancard.2017.05.001.

Annexe 6 : Première de couverture, structure générale et verso des fiches du recueil créé pour optimiser la délivrance et le conseil au patient atteint du cancer de la prostate



**Classification**

**Type d'effet indésirable**



**Classification**

**Type d'effet indésirable**

### **Quels sont les symptômes ?**

Description sommaire destinée au patient.

### **Comment le prévenir/le gérer ?**

Recommandations hygiéno-diététiques



Conseils sur la prise en charge

Conseils sur d'éventuels compléments alimentaire ou produits de phytothérapie

**Point important** en cas de déclaration ou d'aggravation des symptômes 

**Dermatologie**

**Le syndrome main-pied**



**Dermatologie**

**Le syndrome main-pied**

### **Quels sont les symptômes ?**

Sur la plante des mains et/ou des pieds : rougeurs, fourmillements, hypersensibilité, sécheresse, crevasses, squames, douleur, sensation de brûlure.

### **Comment le prévenir ?**



Consulter un podologue avant d'initier le traitement contre le cancer,



Utiliser quotidiennement une crème hydratante (Likipar AP®, Xeracalm AD®...),



Eviter les chocs, les frottements, la station debout et la marche prolongée,



Pas de bains/douches à plus de 32°C,



Toilette biquotidienne à l'huile de douche, savon sans savon ou pain surgras,



Porter des gants/chaussettes en coton,

Eviter le contact avec les produits ménagers.

**Contactez votre médecin** dès l'apparition des symptômes, il peut vous prescrire des traitements pour vous soulager ! 

Annexe 7 : Fiche patient sur les MHD associée à la prévention et la PEC du syndrome main-pied (à gauche), fiche patient sur les MHD pour la prévention et la PEC de l'onycholyse et de la paronychie (à droite), fiche patient sur les MHD pour la prévention et PEC de la radiodermite (en bas)

|                     |                              |
|---------------------|------------------------------|
| <b>Dermatologie</b> | <b>Le syndrome main-pied</b> |
| <b>Dermatologie</b> | <b>Le syndrome main-pied</b> |

#### Quels sont les symptômes ?

Sur la plante des mains et/ou des pieds : rougeurs, fourmillements, hypersensibilité, sécheresse, crevasses, squames, douleur, sensation de brûlure.

#### Comment le prévenir ?

-  Consulter un podologue avant d'initier le traitement contre le cancer,
-  Utiliser quotidiennement une crème hydratante (Likipar AP®, Xeracalm AD®...),
-  Eviter les chocs, les frottements, la station debout et la marche prolongée,
-  Pas de bains/douches à plus de 32°C,
-  Toilette biquotidienne à l'huile de douche, savon sans savon ou pain surgras,
-  Porter des gants/chaussettes en coton,
- Eviter le contact avec les produits ménagers.

**Contactez votre médecin** dès l'apparition des symptômes, il peut vous prescrire des traitements pour vous soulager ! 

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| <b>Dermatologie</b> | <b>L'onycholyse et la paronychie</b> |
| <b>Dermatologie</b> | <b>L'onycholyse et la paronychie</b> |

#### Quels sont les symptômes ?

L'onycholyse est une atteinte de l'ongle. Celui-ci peut devenir friable, cassant, se décoller, malléable et peut même tomber.

La paronychie est une inflammation autour de l'ongle, la peau peut devenir rouge, chaude et du pus peut apparaître s'il y a une infection. Souvent associée à l'onycholyse.

#### Comment les prévenir ?

-  Consulter un podologue avant d'initier le traitement contre le cancer,
-  Utiliser quotidiennement une crème hydratante (Likipar AP®, Xeracalm AD®...) autour des ongles,
-  Eviter les dissolvants avec acétone, utiliser des vernis adaptés (ils peuvent être prescrits !),
-  Eviter les chocs et frottements,
-  Eviter les bains de pieds prolongés dans l'eau,
-  Pas de bains/douches à plus de 32°C,
-  Réaliser une coupe soigneuse des ongles,
- Porter des gants/chaussettes en coton.

**Contactez votre médecin** en cas d'aggravation ou apparition d'un abcès autour de l'ongle malgré l'utilisation d'un antiseptique. 

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| <b>Dermatologie</b> | <b>La radiodermite</b> |
| <b>Dermatologie</b> | <b>La radiodermite</b> |

#### Quels sont les symptômes ?

Sur la zone sujette à la radiothérapie (surtout les plis) : peau rouge, irritée, démangeaisons, desquamation, lésions éventuellement suintantes, croutes, saignements.

#### Comment la prévenir ?

-  Pas de bains/douches à plus de 32°C,
-  Eviter d'exposer la peau de la zone irradiée au soleil (couvrir surtout, sinon protection SPF 50+),
-  Utiliser en couche mince après chaque séance (pas avant !) une crème hydratante (Likipar AP®, Xeracalm AD®...),
-  Se laver à l'huile de douche ou savon sans savon,
-  Porter des vêtements amples en coton,
-  Eviter les frottements sur la zone traitée (ceinture de sécurité),
-  Eviter le contact avec les produits caustiques.

**Contactez votre médecin** dès l'apparition des symptômes, il peut vous prescrire des traitements pour vous soulager et des pansements pour cicatriser 

Annexe 8 : Fiche patient sur les MHD de prévention et de gestion des bouffées de chaleur (à gauche), fiche patient sur la gestion de l'incontinence urinaire (à droite), fiche patient avec des MHD sur la prévention et la gestion des nausées et vomissements (en bas).

|                       |                                |                 |                                |
|-----------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| <b>Endocrinologie</b> | <b>Les bouffées de chaleur</b> | <b>Urologie</b> | <b>L'incontinence urinaire</b> |
| <b>Endocrinologie</b> | <b>Les bouffées de chaleur</b> | <b>Urologie</b> | <b>L'incontinence urinaire</b> |

**Quels sont les symptômes ?**

Sensation de chaleur, surtout au niveau du visage et du cou. Un épisode de transpiration intense, des frissons peuvent apparaître, généralement d'une durée de 2 à 30 minutes.

**Comment les prévenir et les gérer ?**

-  Rester dans un endroit bien aéré ou climatisé,
-  Porter plusieurs couches de vêtements amples en coton, faciles à retirer en cas de besoin,
-  Boire des boissons froides peu sucrées en cas de crise, éviter les boissons chaudes et à base de caféine ainsi que les boissons alcoolisées,
-  Eviter les aliments trop épicés,
-  Pratiquer une activité sportive régulière adaptée peut aider à atténuer les symptômes,
-  Des compléments alimentaires ou produits de phytothérapie sont possibles, mais parlez-en d'abord à votre médecin ou votre pharmacien pour éviter les interactions avec votre traitement.

**Contactez votre médecin** si les symptômes sont trop intenses, il peut vous prescrire des médicaments pour vous soulager.

**Quels sont les symptômes ?**

Perte d'urine en dehors de la miction. Les pertes peuvent être au « goutte à goutte » de façon persistante, des envies brutales d'uriner ou des pertes lors du sport ou d'une toux.

**Comment la gérer ?**

-  Diminuer la prise de liquide avant d'aller dormir,
-  Eviter l'alcool, les boissons avec de la caféine et les aliments trop épicés qui peuvent irriter la vessie,
-  Réaliser les exercices de Kegel (un kinésithérapeute peut optimiser la rééducation périnéale) :
  - Contracter les muscles (comme si vous vous reteniez d'uriner) pendant 3 à 5 secondes
  - Relâcher pendant 3 à 5 secondes
  - Faire 10 séries 3 à 4 fois par jour
  - Essayer de passer à des contractions de 10 secondes pour améliorer l'efficacité de l'exercice
-  Des protections sont disponibles en pharmacie, des aides existent également pour leur prise en charge (APA), n'hésitez pas à en parler à votre pharmacien !

**Contactez votre médecin** dès l'apparition des symptômes pour réaliser un bilan et optimiser votre prise en charge.

|                           |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| <b>Gastro-entérologie</b> | <b>Nausées et vomissements</b> |
| <b>Gastro-entérologie</b> | <b>Nausées et vomissements</b> |

**Quels sont les symptômes ?**

La nausée est une sensation désagréable d'envie de vomir éventuellement associée à un étourdissement, une gêne dans l'abdomen et entraînant des difficultés à manger.

Le vomissement est un réflexe mécanique violent d'expulsion du contenu de l'estomac par la bouche.

**Comment les prévenir et les gérer ?**

-  Fractionner les repas peut améliorer les symptômes (au lieu de 2 repas, prendre 5 petits repas), manger lentement et seulement ce qui vous fait envie,
-  Favoriser les aliments froids/tièdes, sans odeur forte et éviter les aliments frits ou trop épicés,
-  Boire plutôt avant ou après le repas, des boissons gazeuses fraîches peut aider à diminuer les nausées,
-  En cas de vomissement, se rincer la bouche avec de l'eau froide et attendre 2 heures avant de manger,
-  Les boissons riches en électrolytes ou les solutés de réhydratation (en pharmacie sans ordonnance) peuvent aider à lutter contre la déshydratation.

**Contactez votre médecin** si les symptômes sont trop intenses, il peut vous prescrire des médicaments pour vous soulager.

Annexe 9 : Fiche pharmacien regroupant les principaux outils d'aide à la délivrance et sources d'informations pour optimiser la prise en charge officinale des patients atteints de cancer

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Pharmacien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Outils d'aide à la délivrance | Pharmacien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Outils d'aide à la délivrance |
| Pharmacien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Outils d'aide à la délivrance | Pharmacien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Outils d'aide à la délivrance |
|  <b>Thécitox®</b> : Application Android® et Apple® sur les thérapies ciblées, leurs interactions et effets secondaires. Destinée aux professionnels de santé.                                                                                                                                                                                                                               |                               |  <b>Oncolien®</b> : Site internet de la SFPO (société française de pharmacie oncologique) comprenant des fiches patients et professionnels sur les anticancéreux oraux, des modules vidéos (Oncotutos®) avec les messages essentiels. <a href="https://oncolien.sfpo.com/">https://oncolien.sfpo.com/</a>                                                                                                                                         |                               |
|  <b>OMEDIT Pays de la Loire</b> : Fiches patients et professionnels sur les anticancéreux oraux et hormonothérapies, fiches d'aide à la gestion des effets indésirables. <a href="https://www.omedit-paysdelaloire.fr">https://www.omedit-paysdelaloire.fr</a>                                                                                                                              |                               |  <b>L'AFSOS</b> (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support) comporte du contenu pour patients et professionnels sur les soins de supports en oncologie. Des recommandations et référentiels y sont présents et permettent de mieux conseiller les patients sur les soins de supports dont ils peuvent bénéficier. <a href="https://www.afsos.org/">https://www.afsos.org/</a>                                                     |                               |
|  <b>Oncoguide®</b> : Guide réalisé par le laboratoire Pierre Fabre®, contient des détails sur la PEC du cancer, le rôle du pharmacien, la psychologie du patient, les traitements et EI et l'aménagement de l'officine pour cette activité. Une demande au laboratoire suffit pour l'obtenir et un site associé existe : <a href="https://www.oncoguide.com">https://www.oncoguide.com</a> |                               |  <b>L'INCa</b> (Institut National du Cancer) est un site officiel regroupant diverses informations pour les patients et les professionnels sur le cancer. Une grande majorité des différents types de cancers y sont décrits, notamment sur le cancer de la prostate. <a href="https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate">https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate</a> |                               |
|  <b>Le DCC</b> (dossier communicant en cancérologie) est accessible par les sites de réseaux régionaux de cancérologie. Pour la région Occitanie : <a href="https://www.onco-occitanie.fr/">https://www.onco-occitanie.fr/</a>                                                                                                                                                            |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |

Annexe 10 : Classement des chimiothérapies en fonction leur niveau émettant selon la fiche destinée aux professionnels de ville disponible sur OncoOccitanie.

### Émétogénicité des médicaments anti-tumoraux, en l'absence de prophylaxie antiémétique.

| Très faiblement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Faiblement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Moyennement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Hautement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risque de NVCI < 10 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Risque de NVCI entre 10 et 30 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Risque de NVCI entre 31 et 90 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Risque de NVCI > 90 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Avastin</i><br><i>Erbix</i><br><i>Bléomycine</i><br><i>Melphalan-Prednisone</i><br><i>Navelbine I.V.</i><br><i>Nexavar</i><br><i>Sutent</i><br><i>Torisel</i><br><i>Vectibix</i><br><br><i>Alemtuzumab</i><br><i>Interféron alpha</i><br><i>L-asparaginase</i><br><i>Bévacizumab</i><br><i>Bléomycine</i><br><i>Bortézomib</i><br><i>Busulfan</i><br><i>Cétuximab</i><br><i>Chlorambucil</i><br><i>Cladribine</i><br><i>Dasatinib</i><br><i>Décitabine</i><br><i>Denileukin diftitox</i><br><i>Erlotinib</i><br><i>Fludarabine i.v.</i><br><i>Gefitinib</i><br><i>Gemtuzumab - ozogamycine</i><br><i>Hydroxyurée</i><br><i>Lapatinib</i><br><i>Lénalidomide</i><br><i>Melphalan per os</i><br><i>Méthotrexate &lt; 50 mg/m<sup>2a</sup></i><br><i>Nélarabine</i><br><i>Panitumumab</i><br><i>Pentostatine</i><br><i>Rituximab</i><br><i>Sorafenib</i><br><i>Sunitinib</i><br><i>Temsirolimus</i><br><i>Thalidomide</i><br><i>Thioguanine</i><br><i>Trastuzumab</i><br><i>Vinblastine</i><br><i>Vincristine</i><br><i>Vinorelbine i.v.</i> | <i>Alimta</i><br><i>CYTA-BOM</i><br><i>Hycantin</i><br><i>LV5FU2</i><br><i>LV5FU2-Navelbine</i><br><i>5FU-Navelbine</i><br><i>Gemzar</i><br><i>Gemzar -navelbine</i><br><i>Gemzar-taxotère</i><br><i>Herceptin</i><br><i>Méthotrexate</i><br><i>Muphoran</i><br><i>Mitoxantrone</i><br><i>Navelbine-xeloda</i><br><i>Paclitaxel</i><br><i>Taxol-avastin</i><br><i>Taxotère</i><br><i>Taxotère-Navelbine</i><br><i>Xeloda</i><br><i>Xeloda-avastin</i><br><br>Bexarotène<br>Capécitabine<br>Cytarabine 100-200 mg/m <sup>2a</sup><br>Docétaxel<br>Doxorubicine liposomale<br>Étoposide i.v.<br>Fludarabine per os<br>5-fluorouracile<br>Gemcitabine<br>Ixabépilone<br>Méthotrexate 50-250 mg/m <sup>2a</sup><br>Mitomycine C<br>Mitoxantrone<br>Nilotinib<br>Paclitaxel<br>Pemétréxed<br>Topotécane i.v. et per os<br>Vorinostat | ACVPB<br><i>AI standard et Intensifié</i><br><i>Alimta-Eloxatine</i><br><i>Campto</i><br><i>Campto-Eloxatine</i><br><i>CAPOX-Erbix</i><br><i>Carboplatine AUC 6 &amp; 7</i><br><i>Carboplatine( Etoposide, Gemzar, LV5FU2, Navelbine, Taxol ou Taxotère)</i><br><i>CHOP ou RCHOP</i><br>CMF<br>COP<br>COPADEM<br>EC ou AC<br>Eloxatine-endoxan<br>Eloxatine-paclitaxel<br>EOX<br>Etoposide-Holoxan<br>FEC ou FAC<br>Folfiri<br>Folfiriniox<br>Folfox<br>Gemox<br>Holoxan<br><i>Navelbine-Doxorubicine</i><br>NAVOX<br><i>Taxotère-Doxorubicine</i><br>TC ou TAC<br>TOPOX<br>VAD<br>XELOX<br><br>Aldesleukine > 12-15 MU <sup>b</sup> /m <sup>2a</sup><br>Azacitidine<br>Bendamustine<br>Busulfan > 4 mg/j<br>Carboplatine<br>Carmustine < 250 mg/m <sup>2a</sup><br>Cisplatine < 50 mg/m <sup>2a</sup><br>Cyclophosphamide < 1,5 g/m <sup>2a</sup><br>Cyclophosphamide per os<br>Cytarabine > 1 g/m <sup>2a</sup><br>Dactinomycine<br>Daunorubicine<br>Doxorubicine<br>Épirubicine<br>Étoposide per os<br>Idarubicine i.v. et per os<br>Ifosfamide<br>Irinotécane<br>Imatinib<br>Lomustine<br>Melphalan i.v. > 50 mg/m <sup>2a</sup><br>Méthotrexate 250-1 000 mg/m <sup>2a</sup><br>Oxaliplatine > 75 mg/m <sup>2a</sup><br>Témozolomide<br>Trioxys d'arsenic<br>Vinorelbine per os | <i>5-FU-strptozotocine</i><br>ABVD<br>API-AI<br>BEACOPP<br>BEAM<br>BEP<br>BEP-paclitaxel<br>CBV<br><i>Cisplatine-(étoposide, gemzar, LV5FU2, 5FU-taxotère, navelbine, alimta, taxol, taxotère ou xeloda)</i><br>Déticène<br>Doxorubicine hautes doses<br>Doxorubicine-Steptozocine<br>ECF<br>ECX<br>EP<br>Holoxan hautes doses<br>ICE<br>IVAP-IVA<br>Méthotrexate hautes doses<br>VIP<br>VIDE<br><br>Altrétamine<br>Carmustine > 250 mg/m <sup>2a</sup><br>Cisplatine > 50 mg/m <sup>2a</sup><br>Cyclophosphamide > 1,5 g/m <sup>2a</sup><br>Dacarbazine<br>Méchloréthamine<br>Procarbazine<br>Streptozocine |

NVCI : nausées et vomissement chimio-induits ; i.v. : intraveineux.

<sup>a</sup> mètre carré de surface corporelle. <sup>b</sup> millions d'unités. \*Aprépitant est contre indiqué avec la Trabectedine (YONDELIS).

Méthotrexate = Protocole



## Bibliographie

- [1] « Définition cancer ». <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer> (consulté le 24 mai 2022).
- [2] « Panorama des cancers en France\_2021.pdf ». Consulté le: 8 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/pdf\\_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France\\_2021.pdf](https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf)
- [3] M. Colonna *et al.*, « Time trends and short term projections of cancer prevalence in France », *Cancer Epidemiology*, vol. 56, p. 97-105, oct. 2018, doi: 10.1016/j.canep.2018.08.001.
- [4] « Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales> (consulté le 8 mars 2022).
- [5] E. Bianconi *et al.*, « An estimation of the number of cells in the human body », *Ann Hum Biol*, vol. 40, nov. 2013, doi: 10.3109/03014460.2013.807878.
- [6] G. Nigro, A. Levy, A. Stedman, et P. J. Sansonetti, « Microbiote et régénération de l'épithélium intestinal : des signaux cryptiques décryptés dans la crypte », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 202, n° 7, p. 1393-1400, sept. 2018, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30205-5.
- [7] D. Peixoto, D. Dingli, et J. M. Pacheco, « Modelling hematopoiesis in health and disease », *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 53, n° 7, p. 1546-1557, avr. 2011, doi: 10.1016/j.mcm.2010.04.013.
- [8] M. Tubiana, « Généralités sur la cancérogenèse », *Comptes Rendus Biologies*, vol. 331, n° 2, p. 114-125, févr. 2008, doi: 10.1016/j.crv.2007.03.003.
- [9] J. P. Brouillet, « "La cellule tumorale", UE cancérologie, DFGSP3, faculté de Pharmacie de Montpellier ». 9 février 2015.
- [10] N. Ruaux, « Cancer et environnement : Les Cahiers de la Recherche (Santé, Environnement, Travail). 2014. anses-01569337 », p. 69.
- [11] V. J. Coglianò *et al.*, « Preventable Exposures Associated With Human Cancers », *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 103, n° 24, p. 1827-1839, déc. 2011, doi: 10.1093/jnci/djr483.
- [12] J. Khalifa, S. Boyrie, et É. Moyal, « Réparation des lésions de l'ADN radio-induites et radiosensibilité », p. 7, 2012.

- [13] « List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans ». <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications> (consulté le 18 mars 2022).
- [14] J. Parsonnet *et al.*, « *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Gastric Carcinoma », *N Engl J Med*, vol. 325, n° 16, p. 1127-1131, oct. 1991, doi: 10.1056/NEJM199110173251603.
- [15] D. Cosgrove et N. Lassau, « Évaluation de l'angiogénèse tumorale à l'aide de l'échographie de contraste », *Journal de Radiologie*, vol. 90, n° 1, Part 2, p. 156-164, janv. 2009, doi: 10.1016/S0221-0363(09)70094-0.
- [16] D. Gingras et R. Béliveau, « L'angiogénèse tumorale : une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse », *Med Sci (Paris)*, vol. 13, n° 12, p. 1428, 1997, doi: 10.4267/10608/574.
- [17] B. Faivre, « L'angiogénèse tumorale: thérapie anti-angiogénique et risque thrombotique, problème d'actualité », p. 135.
- [18] S. Lee, « Classification histologique du cancer », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/stage-and-grade/grading> (consulté le 15 mars 2022).
- [19] S. Lee, « Stades du cancer de la prostate », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/staging> (consulté le 15 mars 2022).
- [20] « Facteurs de risque du cancer de la prostate | Cancer et environnement ». <https://www.cancer-environnement.fr/318-Prostate.ce.aspx> (consulté le 22 mars 2022).
- [21] C. M. Ewing *et al.*, « Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk », *New England Journal of Medicine*, vol. 366, n° 2, p. 141-149, janv. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1110000.
- [22] L. Stone, « The IMPACT of BRCA2 in prostate cancer », *Nat Rev Urol*, vol. 16, n° 11, Art. n° 11, nov. 2019, doi: 10.1038/s41585-019-0249-4.
- [23] E. D. Crawford, « Epidemiology of prostate cancer », *Urology*, vol. 62, n° 6, p. 3-12, déc. 2003, doi: 10.1016/j.urology.2003.10.013.
- [24] C. Lavalette, B. Trétarre, X. Rebillard, P.-J. Lamy, S. Cénée, et F. Menegaux, « Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study », *Oncotarget*, vol. 9, n° 77, p. 34485-34494, oct. 2018, doi: 10.18632/oncotarget.26128.
- [25] « Prostate cancer | World Cancer Research Fund International », *WCRF International*. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/prostate-cancer/> (consulté le 22 mars 2022).

- [26] K. M. Wilson, I. M. Shui, L. A. Mucci, et E. Giovannucci, « Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study », *Am J Clin Nutr*, vol. 101, n° 1, p. 173-183, janv. 2015, doi: 10.3945/ajcn.114.088716.
- [27] M. Bellamri et R. J. Turesky, « Dietary Carcinogens and DNA Adducts in Prostate Cancer », *Adv Exp Med Biol*, vol. 1210, p. 29-55, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-32656-2\_2.
- [28] N. E. Allen *et al.*, « Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies », *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 108, n° 11, p. djw153, nov. 2016, doi: 10.1093/jnci/djw153.
- [29] A. R. Kristal *et al.*, « Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk », *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 106, n° 3, p. djt456, mars 2014, doi: 10.1093/jnci/djt456.
- [30] J. Zhao, T. Stockwell, A. Roemer, et T. Chikritzhs, « Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis », *BMC Cancer*, vol. 16, n° 1, p. 845, nov. 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2891-z.
- [31] S. Ellinger, J. Ellinger, et P. Stehle, « Tomatoes, tomato products and lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer: do we have the evidence from intervention studies? », *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 9, n° 6, p. 722-727, nov. 2006, doi: 10.1097/01.mco.0000247470.64532.34.
- [32] E. M. Grainger *et al.*, « A comparison of plasma and prostate lycopene in response to typical servings of tomato soup, sauce or juice in men before prostatectomy », *Br J Nutr*, vol. 114, n° 4, p. 596-607, août 2015, doi: 10.1017/S0007114515002202.
- [33] R. J. Shephard, « Physical Activity and Prostate Cancer: An Updated Review », *Sports Med*, vol. 47, n° 6, p. 1055-1073, juin 2017, doi: 10.1007/s40279-016-0648-0.
- [34] « Classification du CIRC par localisations cancéreuses | Cancer et environnement ». <https://www.cancer-environnement.fr/479-Classification-par-localisations-cancereuses.ce.aspx#g%C3%A9nitaux%20masculins> (consulté le 22 mars 2022).
- [35] A. E. Sahmoun, L. D. Case, S. A. Jackson, et G. G. Schwartz, « Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis », *Cancer Invest*, vol. 23, n° 3, p. 256-263, 2005, doi: 10.1081/cnv-200055968.
- [36] « Monographies du CIRC Cancérogénicité du travail de nuit posté | Cancer et environnement ». Consulté le: 22 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/597-Vol-124--Cancerogenicite-du-travail-de-nuit-poste.ce.aspx>
- [37] « Pesticides : Effets sur la santé · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-effets-sur-sante/> (consulté le 22 mars 2022).

- [38] L. Multigner *et al.*, « Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer », *JCO*, vol. 28, n° 21, p. 3457-3462, juill. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.27.2153.
- [39] « Cancers de la prostate : les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/symptomes-diagnostic-cancer> (consulté le 29 mars 2022).
- [40] S. Lee, « Symptômes du cancer de la prostate », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/signs-and-symptoms> (consulté le 29 mars 2022).
- [41] « Reconnaître le cancer de la prostate ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-prostate/symptomes-diagnostic> (consulté le 29 mars 2022).
- [42] L. Salomon, « Le score de Gleason pour les nuls », *Progrès en Urologie - FMC*, vol. 24, n° 1, p. F13-F15, mars 2014, doi: 10.1016/j.fpurol.2013.06.004.
- [43] a R. Valom, « Identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans le cancer de la prostate », p. 167.
- [44] A. Qarro *et al.*, « Score de Gleason des biopsies prostatiques et celui des pièces de prostatectomies: Quelle corrélation? », *African Journal of Urology*, vol. 18, n° 4, p. 183-188, déc. 2012, doi: 10.1016/j.afju.2012.06.006.
- [45] « Biopsies de la prostate en 2015 : quelle biopsie pour quel patient ? », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-497/biopsies-de-la-prostate-en-2015-quelle-biopsie-pour-quel-patient> (consulté le 19 septembre 2022).
- [46] J. I. Epstein *et al.*, « The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System », *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 40, n° 2, p. 244-252, févr. 2016, doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
- [47] « Urofrance | Classification de d'Amico - Urofrance », 2 juillet 2021. <https://www.urofrance.org/outils/recommandations-des-cancers-urologiques/prostate/classifications/classification-de-damico/> (consulté le 29 mars 2022).
- [48] « Urofrance | Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate - Urofrance ». <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-cancer-de-la-prostate/> (consulté le 22 février 2022).

- [49] R. Zelic *et al.*, « Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study », *European Urology*, vol. 77, n° 2, p. 180-188, févr. 2020, doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.027.
- [50] V. Krishnan, G. Delouya, J.-P. Bahary, S. Larrivée, et D. Taussky, « The Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) score predicts biochemical recurrence in intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy (EBRT) dose escalation or low-dose rate (LDR) brachytherapy: Capra predicts outcome », *BJU Int*, vol. 114, n° 6, p. 865-871, déc. 2014, doi: 10.1111/bju.12587.
- [51] T. J. Wilt *et al.*, « Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) », *European Urology*, vol. 77, n° 6, p. 713-724, juin 2020, doi: 10.1016/j.eururo.2020.02.009.
- [52] D. E. Neal *et al.*, « Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received », *European Urology*, vol. 77, n° 3, p. 320-330, mars 2020, doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.030.
- [53] A. Heidenreich *et al.*, « EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013 », *European Urology*, vol. 65, n° 1, p. 124-137, janv. 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
- [54] A. Ruffion, X. Rebillard, et F. Grima, « Temps de doublement du PSA et son calcul », *Progrès en Urologie*, p. 7, 2005.
- [55] A. Amin *et al.*, « The Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance (MRIAS) Trial: Use of Baseline Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Saturation Biopsy to Reduce the Frequency of Surveillance Prostate Biopsies », *Journal of Urology*, vol. 203, n° 5, p. 910-917, mai 2020, doi: 10.1097/JU.0000000000000693.
- [56] L. Klotz *et al.*, « Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up », *European Urology*, vol. 77, n° 3, p. 311-317, mars 2020, doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.007.
- [57] « Définition curiethérapie ». <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/curietherapie> (consulté le 24 mai 2022).
- [58] P. Pommier, S. Guérif, D. Peiffert, G. Créhange, J.-M. Hannoun-Lévi, et R. de Crevoisier, « Curiethérapie des cancers de la prostate », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 20, p. S210-S215, sept. 2016, doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.038.
- [59] K. E. Hoffman *et al.*, « Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without

- Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer », *JAMA*, vol. 323, n° 2, p. 149-163, janv. 2020, doi: 10.1001/jama.2019.20675.
- [60] « Avis HAS Intersource 125 / Interstrand 125 », *Haute Autorité de Santé*.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/fc\\_2875171/fr/resultat-de-recherche](https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche) (consulté le 24 mai 2022).
- [61] « Définition radiothérapie externe ». <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/radiotherapie-externe> (consulté le 24 mai 2022).
- [62] « Techniques - Radiothérapie ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Techniques#toc-la-radioth-rapie-conformationnelle-3d> (consulté le 14 juin 2022).
- [63] D. S. Roux-Palobart, « Nouvelles techniques en Radiothérapie », p. 38.
- [64] C. Ramsay *et al.*, « Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer », *Health Technol Assess*, vol. 16, n° 41, p. 1-313, 2012, doi: 10.3310/hta16410.
- [65] K. Touijer *et al.*, « Standard Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer in Patients With a Predicted Probability of Nodal Metastasis Greater Than 1% », *Journal of Urology*, vol. 178, n° 1, p. 120-124, juill. 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.03.018.
- [66] A. Bill-Axelson *et al.*, « Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer », *N Engl J Med*, vol. 370, n° 10, p. 932-942, mars 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1311593.
- [67] « HAS - Rapport d'évaluation technologique : Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate ». Consulté le: 22 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/rapport\\_hifu.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/rapport_hifu.pdf)
- [68] F. Aoun *et al.*, « High Intensity Focused Ultrasound versus Brachytherapy for the Treatment of Localized Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis », *Adv Urol*, vol. 2015, p. 350324, 2015, doi: 10.1155/2015/350324.
- [69] A. Mohammed, S. Miller, J. Douglas-Moore, et M. Miller, « Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers », *Urol Oncol*, vol. 32, n° 1, p. 39.e19-27, janv. 2014, doi: 10.1016/j.urolonc.2013.04.004.
- [70] « Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation », *Health Technology Assessment*, vol. 19, n° 49, juill. 2015, doi: 10.3310/hta19490.

- [71] E. Masson, « Photothérapie dynamique dans le cancer de la prostate à faible risque. Revue de la littérature », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1308486> (consulté le 22 juin 2022).
- [72] A. van Luijckelaar *et al.*, « Focal laser ablation as clinical treatment of prostate cancer: report from a Delphi consensus project », *World J Urol*, vol. 37, n° 10, p. 2147-2153, oct. 2019, doi: 10.1007/s00345-019-02636-7.
- [73] A. Blazevski, M. J. Scheltema, A. Amin, J. E. Thompson, N. Lawrentschuk, et P. D. Stricker, « Irreversible electroporation (IRE): a narrative review of the development of IRE from the laboratory to a prostate cancer treatment », *BJU International*, vol. 125, n° 3, p. 369-378, 2020, doi: 10.1111/bju.14951.
- [74] J. Morote, J. Planas, C. Salvador, C. X. Raventós, R. Catalán, et J. Reventós, « Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy », *BJU International*, vol. 103, n° 3, p. 332-335, 2009, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08062.x.
- [75] « Hormonothérapies anticancéreuses : les points essentiels ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hormonotherapies-anticancereuses-les-points-essentiels> (consulté le 12 avril 2022).
- [76] « SUPREFACT (buséreliné) : arrêt de commercialisation », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/19721-suprefact-busereline-arret-de-commercialisation.html> (consulté le 12 avril 2022).
- [77] « Notice patient - SYNAREL 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=63954950> (consulté le 12 avril 2022).
- [78] A. V. Schally et A. M. Comaru-Schally, « Mode of Action of LHRH Analogs », *Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition*, 2003, Consulté le: 12 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12517/>
- [79] « DECAPEPTYL 0,1 mg pdre/solv p sol inj SC », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/decapeptyl-0-1-mg-pdre-solv-p-sol-inj-sc-4812.html> (consulté le 12 avril 2022).
- [80] « ENANTONE LP 11,25 mg  $\mu$ sphèr/sol LP p us parentér seringue préremplie SC IM », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/enantone-lp-11-25-mg-spher-sol-lp-p-us-parenter-seringue-preremplie-sc-im-187151.html> (consulté le 12 avril 2022).
- [81] « ENANTONE LP 3,75 mg pdre/solv p susp inj LP IM/SC », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/enantone-lp-3-75-mg-pdre-solv-p-susp-inj-lp-im-sc-6068.html> (consulté le 12 avril 2022).

- [82] « ENANTONE LP SC 30 mg pdre/solv p susp inj à libération prolongée en seringue pré-remplie », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/enantone-lp-sc-30-mg-pdre-solv-p-susp-inj-a-liberation-prolongee-en-seringue-pre-remplie-85658.html> (consulté le 12 avril 2022).
- [83] « ZOLADEx 10,8 mg implant inj en seringue préremplie SC », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/zoladex-10-8-mg-implant-inj-en-seringue-preremplie-sc-18134.html> (consulté le 12 avril 2022).
- [84] « MONOGRAPHIE DE PRODUIT FIRMAGON. Degarelix pour injection. 120 mg de degarelix par flacon sous forme d acétate de degarelix - PDF Free Download ». <https://docplayer.fr/76669838-Monographie-de-produit-firmagon-degarelix-pour-injection-120-mg-de-degarelix-par-flacon-sous-forme-d-acetate-de-degarelix.html> (consulté le 12 avril 2022).
- [85] N. D. Shore *et al.*, « Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 23, p. 2187-2196, juin 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2004325.
- [86] EMA, « Orgovyx: Pending EC decision », *European Medicines Agency*, 24 février 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/orgovyx> (consulté le 12 avril 2022).
- [87] « Agonistes et antagonistes de la LH-RH ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-et-antagonistes-de-la-lh-rh> (consulté le 12 avril 2022).
- [88] « Guide d'utilisation du Firmagon destiné aux professionnels de santé ». Consulté le: 12 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/fir-057-02-17-v3\\_pgr\(3\).pdf](https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/fir-057-02-17-v3_pgr(3).pdf)
- [89] J. Seidenfeld *et al.*, « Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Ann Intern Med*, vol. 132, n° 7, p. 566, avr. 2000, doi: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009.
- [90] S. B. Malkowicz, « The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer », *Urology*, vol. 58, n° 2 Suppl 1, p. 108-113, août 2001, doi: 10.1016/s0090-4295(01)01252-3.
- [91] « Résumé des caractéristiques du produit - DISTILBENE 1 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68600838&typedoc=R#RcpPo-soAdmin> (consulté le 26 avril 2022).
- [92] « Médicament CASODEX 50MG CPR 30 - Infos médicaments ». <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=27724&p=r00ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVWybAAAAAAMJXBAGAE>

SQAJaWRQcm9kdWI0SQAEBW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAAACc2VxAH4AAxhwaABsTAAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAAXNzE3ODk4MTI4MzExMTc3MjEyMTIxMjE= (consulté le 26 avril 2022).

- [93] « Fiche OMEDIT Pays de la Loire ANANDRON ». Consulté le: 3 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/anandron-v1\\_1pro.pdf](https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/anandron-v1_1pro.pdf)
- [94] « Cyprotérone - ANDROCUR ® », *SFPO ONCOLIEN*. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/cyproterone-androcur/> (consulté le 3 mai 2022).
- [95] « NUBEQA 300 mg cp pellic », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/nubeqa-300-mg-cp-pellic-212253.html> (consulté le 3 mai 2022).
- [96] « Cyprotérone : substance active à effet thérapeutique », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyproterone-6753.html> (consulté le 3 mai 2022).
- [97] « Abiratérone : substance active à effet thérapeutique », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/abiraterone-23420.html> (consulté le 3 mai 2022).
- [98] C. Bastide, F. Bruyère, G. Karsenty, L. Guy, et F. Rozet, « Le traitement hormonal du cancer de la prostate », *Progrès en Urologie*, vol. 23, n° 15, p. 1246-1257, nov. 2013, doi: 10.1016/j.purol.2013.08.325.
- [99] « Olaparib – LYNPARZA® COMPRIMES », *SFPO ONCOLIEN*. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/olaparib-lynparza-3/> (consulté le 3 mai 2022).
- [100] J. de Bono *et al.*, « Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer », *N Engl J Med*, vol. 382, n° 22, p. 2091-2102, mai 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1911440.
- [101] M. Isabelle *et al.*, « Investigation of PARP-1, PARP-2, and PARG interactomes by affinity-purification mass spectrometry », *Proteome Science*, vol. 8, n° 1, p. 22, avr. 2010, doi: 10.1186/1477-5956-8-22.
- [102] « Olaparib : substance active à effet thérapeutique », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/olaparib-24252.html> (consulté le 3 mai 2022).
- [103] « Avis EMA Provenge 2013 ». Consulté le: 9 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/provenge-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/provenge-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [104] « Notification EMA retrait du marché Provenge 2015 ». Consulté le: 9 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-provenge-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-provenge-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf)

- [105] P. W. Kantoff *et al.*, « Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 363, n° 5, p. 411-422, juill. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1001294.
- [106] E. Masson, « Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/897998> (consulté le 10 mai 2022).
- [107] S. K. Subudhi *et al.*, « Combined CTLA-4 and PD-L1 blockade in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer is associated with increased myeloid and neutrophil immune subsets in the bone microenvironment », *J Immunother Cancer*, vol. 9, n° 10, p. e002919, oct. 2021, doi: 10.1136/jitc-2021-002919.
- [108] « InfoCancer - Les inhibiteurs de point de contrôle ». <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/> (consulté le 10 mai 2022).
- [109] « Urofrance | Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate - Urofrance ». <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-cancer-de-la-prostate/> (consulté le 10 mai 2022).
- [110] « Résumé des caractéristiques du produit - NOVANTRONE 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69578113&typedoc=R> (consulté le 10 mai 2022).
- [111] « Résumé des caractéristiques du produit - NOVANTRONE 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69578113&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques> (consulté le 17 mai 2022).
- [112] « Résumé des caractéristiques du produit - DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69659914&typedoc=R#RcpIndicTherap> (consulté le 17 mai 2022).
- [113] « Résumé des caractéristiques du produit - CABAZITAXEL TEVA SANTE 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ».

- <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67695281&typedoc=R#RcpIndicTherap> (consulté le 17 mai 2022).
- [114] « TAXOTERE 20 mg/1 ml sol diluer p perf », VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/medicaments/taxotere-20-mg-1-ml-sol-diluer-p-perf-96958.html> (consulté le 23 mai 2022).
- [115] « JEVTANA 60 mg sol diluer/solvant p perf », VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/medicaments/jevtana-60-mg-sol-diluer-solvant-p-perf-106375.html> (consulté le 23 mai 2022).
- [116] « Résumé des caractéristiques du produit - CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66150794&typedoc=R#RcpIndicTherap> (consulté le 23 mai 2022).
- [117] « Résumé des caractéristiques du produit - CISPLATINE TEVA 1 mg/1 mL, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68377552&typedoc=R#RcpPosoAdmin> (consulté le 23 mai 2022).
- [118] P. G. Corn *et al.*, « Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 20, n° 10, p. 1432-1443, oct. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30408-5.
- [119] « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) », p. 155, 2017.
- [120] L. G. Laëtitia, « Les effets secondaires des traitements anti-cancéreux : syndrome main-pied, onycholyse, paronychie », p. 5.
- [121] S. Barete, C. Delbaldo, J. B. Rey, et E. Godon, « Prise en charge du syndrome main-pied induit par le sunitinib et le sorafenib ». Référentiel AFSOS, 2 décembre 2011. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Toxicites\\_des\\_therapies\\_ciblees.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Toxicites_des_therapies_ciblees.pdf)
- [122] « Syndrome main-pied | Fondation contre le Cancer ». <https://www.cancer.be/le-cancer/effets-secondaires/syndrome-main-pied> (consulté le 19 juillet 2022).
- [123] « Ongles | Fondation contre le Cancer ». <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/atteinte-des-ongles> (consulté le 19 juillet 2022).
- [124] « Altschuler et al. - Toxicité cutanée radio induite ». Consulté le: 19 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014-12-12-\\_J2R\\_tox\\_cutanee\\_radioinduite\\_VF.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014-12-12-_J2R_tox_cutanee_radioinduite_VF.pdf)

- [125] E. G. Russi *et al.*, « Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading: in regard to Bernier *et al.*: *Ann Oncol* 2011; 22(10): 2191-2200 », *Ann Oncol*, vol. 24, n° 9, p. 2463-2465, sept. 2013, doi: 10.1093/annonc/mdt281.
- [126] « Peau (chimio- et radiothérapie) | Fondation contre le Cancer ». <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/attention-la-peau-irradi-e> (consulté le 19 juillet 2022).
- [127] « Xérodermie - Troubles dermatologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/troubles-de-la-k%C3%A9ratinisation/x%C3%A9rodermie> (consulté le 22 juillet 2022).
- [128] « Folliculite - Troubles dermatologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/infections-cutan%C3%A9es-bact%C3%A9riennes/folliculite> (consulté le 2 août 2022).
- [129] C. Mateus, « Thérapies ciblées: quelle toxicité cutanée ? », *33(1027);655-60*, 15 octobre 2019. Consulté le: 2 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/cancerologie>
- [130] J. Mahieu, « Effets indésirables cutanés majeurs des principales thérapies anticancéreuses. Prise en charge et étude de cas au centre Henri Becquerel », p. 216.
- [131] « Photosensibilité - Troubles dermatologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/r%C3%A9actions-%C3%A0-la-lumi%C3%A8re-solaire/photosensibilit%C3%A9> (consulté le 22 juillet 2022).
- [132] « Chimiothérapie : la chute des cheveux (alopécie) et troubles cutanés - Chimiothérapie : quels effets indésirables possibles ? » <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Chute-des-cheveux> (consulté le 26 juillet 2022).
- [133] S. Quesada, A. Guichard, S. Le Vigouroux, L. Baussard, et F. Fiteni, « Alopécie et cancers : de la physiopathologie à la pratique clinique », *Bulletin du Cancer*, vol. 108, juill. 2021, doi: 10.1016/j.bulcan.2021.04.011.
- [134] C. Battu, « Alopécie et traitements anticancéreux », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 57, n° 579, p. 59-61, oct. 2018, doi: 10.1016/j.actpha.2018.07.013.
- [135] F. Fiteni et S. Quesada, « Alopécie et cancer - AFSOS », *Association Francophone des Soins Oncologiques de Support*. <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/alopecie-et-cancer/> (consulté le 9 octobre 2022).
- [136] « Définition mucite ». <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/M/mucite> (consulté le 26 juillet 2022).

- [137]É. Caillot et F. Denis, « Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 16, n° 5, p. 358-363, sept. 2012, doi: 10.1016/j.canrad.2012.05.005.
- [138]L. Guerrini-Rousseau, P. Marec-Berard, S. Bolle, et S. Laurent, « Traitement des douleurs de mucite : actualités et perspectives », *Bulletin du Cancer*, vol. 106, n° 9, p. 776-783, sept. 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.03.022.
- [139]« Inflammation de la muqueuse buccale (stomatite) | Fondation contre le Cancer ». <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/aphtes-et-inflammations-de-la-bouche> (consulté le 26 juillet 2022).
- [140]« Incontinence urinaire chez l'adulte - Troubles génito-urinaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/troubles-de-la-miction/incontinence-urinaire-chez-adulte> (consulté le 2 août 2022).
- [141]« Bastide - 2009 - Techniques et complications de la prostatectomie t.pdf ». Consulté le: 2 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/fileadmin/documents2/data/PU/2009/v19i4/S1166708708006003/main.pdf>
- [142]E. Masson, « Morbidité urinaire après radiothérapie externe et curiethérapie pour cancer de prostate cliniquement localisé », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/203462/morbidite-urinaire-apres-radiotherapie-externe-et-> (consulté le 2 août 2022).
- [143]S. Lee, « Incontinence urinaire », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/urinary-incontinence> (consulté le 2 août 2022).
- [144]M. F. V. G. Bernardes, S. de C. Chagas, L. C. de R. Izidoro, D. F. M. Veloso, T. C. M. Chianca, et L. R. F. P. da Mata, « Impact of urinary incontinence on the quality of life of individuals undergoing radical prostatectomy \* », *Rev Lat Am Enfermagem*, vol. 27, p. e3131, mars 2019, doi: 10.1590/1518-8345.2757.3131.
- [145]A. Y. Zhang *et al.*, « Mood outcomes of a behavioral treatment for urinary incontinence in prostate cancer survivors », *Support Care Cancer*, vol. 27, n° 12, p. 4461-4467, déc. 2019, doi: 10.1007/s00520-019-04745-w.
- [146]« Urofrance | Dysfonction érectile - Urofrance ». <https://www.urofrance.org/recommandation/dysfonction-erectile/> (consulté le 5 août 2022).
- [147]D. Girier *et al.*, « Les conséquences sexuelles des traitements du cancer de la prostate : enquête auprès des membres de l'Association nationale des malades du cancer de la

- prostate », *Progrès en Urologie*, vol. 27, n° 6, p. 351-361, mai 2017, doi: 10.1016/j.purol.2017.03.013.
- [148] « How Does Cancer Affect Sexual Desire in Men? », *American Cancer Society*, 5 février 2020. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/fertility-and-sexual-side-effects/sexuality-for-men-with-cancer/treatment-and-desire-and-response.html> (consulté le 5 août 2022).
- [149] S. Lee, « Troubles sexuels – organes sexuels masculins », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/sexual-problems-male-sex-organs> (consulté le 5 août 2022).
- [150] « Revue générale du fonctionnement sexuel masculin - Troubles génito-urinaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/dysfonction-sexuelle-masculine/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-fonctionnement-sexuel-masculin?query=dysfonction%20sexuelle> (consulté le 7 août 2022).
- [151] S. Lee, « Chirurgie du cancer de la prostate », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/treatment/surgery> (consulté le 7 août 2022).
- [152] « Éjaculation rétrograde - Problèmes de santé de l'homme », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-l%E2%80%99homme/dysfonction-sexuelle-chez-les-hommes/%C3%A9jaculation-r%C3%A9trograde> (consulté le 7 août 2022).
- [153] « Baisse de la libido chez l'homme - Problèmes de santé de l'homme », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-l%E2%80%99homme/dysfonction-sexuelle-chez-les-hommes/baisse-de-la-libido-chez-l-homme> (consulté le 7 août 2022).
- [154] A. Heidenreich *et al.*, « EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer », *European Urology*, vol. 65, n° 2, p. 467-479, févr. 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
- [155] A. Fagerlund *et al.*, « Gynecomastia in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review », *PLoS One*, vol. 10, n° 8, p. e0136094, août 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0136094.
- [156] « Gynécomastie - Les maladies du sein ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Gynecomastie> (consulté le 7 août 2022).

- [157] R. J. Wassersug et J. L. Oliffe, « The Social Context for Psychological Distress from Iatrogenic Gynecomastia with Suggestions for Its Management », *The Journal of Sexual Medicine*, vol. 6, n° 4, p. 989-1000, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01053.x.
- [158] « Les bouffées de chaleur ». Consulté le: 9 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chudequebec.ca/getmedia/f6d92deb-fff5-4194-a127-b9dde4714604/les-bouffees-de-chaleur.aspx>
- [159] P. Lanfrey et al., « Bouffées de chaleur et traitement hormonal des cancers de la prostate », p. 5.
- [160] C. A. Engstrom et C. E. Kasper, « Physiology and Endocrinology of Hot Flashes in Prostate Cancer », *Am J Mens Health*, vol. 1, n° 1, p. 8-17, mars 2007, doi: 10.1177/1557988306294162.
- [161] J. Tostain, D. Rossi, et P. M. Martin, « Physiologie des androgènes chez l'homme adulte », 2004, doi: 14, 639-660.
- [162] E. Wolny-Rokicka, A. Tukiendorf, J. Wydmański, M. Ostrowska, et A. Zembroń-Łacny, « Lipid Status During Combined Treatment in Prostate Cancer Patients », *Am J Mens Health*, vol. 13, n° 5, p. 1557988319876488, sept. 2019, doi: 10.1177/1557988319876488.
- [163] E. Andrès et al., « Impact métabolique de la suppression androgénique dans le cancer de la prostate », *Progrès en Urologie*, vol. 22, p. S39-S47, sept. 2012, doi: 10.1016/S1166-7087(12)70035-0.
- [164] J. Flanagan et al., « Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer », *Ann Oncol*, vol. 22, n° 4, p. 801-807, avr. 2011, doi: 10.1093/annonc/mdq443.
- [165] « Pour s'éviter un bide - C'est quoi le syndrome métabolique ? · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pour-seviter-un-bide-cest-quoi-le-syndrome-metabolique/> (consulté le 9 août 2022).
- [166] « Complications du diabète sucré - Troubles endocriniens et métaboliques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glycémique/complications-du-diab%C3%A8te-sucr%C3%A9> (consulté le 9 août 2022).
- [167] M. R. Smith, « Androgen Deprivation Therapy and Risk for Diabetes and Cardiovascular Disease in Prostate Cancer Survivors », *Curr Urol Rep*, vol. 9, n° 3, p. 197-202, mai 2008.
- [168] H. Wang, X. Sun, L. Zhao, X. Chen, et J. Zhao, « Androgen deprivation therapy is associated with diabetes: Evidence from meta-analysis », *J Diabetes Investig*, vol. 7, n° 4, p. 629-636, juill. 2016, doi: 10.1111/jdi.12472.

- [169] « Nausées et vomissements : quelles causes ? »  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/nausee-vomissement/vomissement-reflexe-mecanique> (consulté le 9 août 2022).
- [170] « Nausées et vomissements chez l'adulte - Troubles digestifs », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/sympt%C3%B4mes-des-troubles-digestifs/naus%C3%A9es-et-vomissements-chez-l-adulte> (consulté le 9 août 2022).
- [171] C. W. Scarantino, R. D. Ornitz, L. G. Hoffman, et R. F. Anderson, « On the mechanism of radiation-induced emesis: the role of serotonin », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 30, n° 4, p. 825-830, nov. 1994, doi: 10.1016/0360-3016(94)90356-5.
- [172] P. Nelly Adel, « Overview of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Evidence-Based Therapies », *Supplements and Featured Publications*, vol. 23, n° 14, oct. 2017, Consulté le: 9 août 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://www.ajmc.com/view/overview-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-and-evidence-based-therapies-article>
- [173] « Diarrhée et gastro-entérite de l'adulte - symptômes, causes, traitements et prévention », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/diarrhee-adulte.html> (consulté le 25 août 2022).
- [174] R. M. McQuade, V. Stojanovska, R. Abalo, J. C. Bornstein, et K. Nurgali, « Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments », *Front. Pharmacol.*, vol. 7, nov. 2016, doi: 10.3389/fphar.2016.00414.
- [175] « Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-529/diarrhees-provoquees-par-les-traitements-systemiques-anticancereux> (consulté le 25 août 2022).
- [176] Y. Touchefeu *et al.*, « Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 40, n° 5, p. 409-421, sept. 2014, doi: 10.1111/apt.12878.
- [177] « LYNPARZA® (olaparib) ». <https://www.lynparza.com/side-effects.html> (consulté le 25 août 2022).
- [178] « Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : symptômes et causes ».  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/definition-symptomes-causes> (consulté le 25 août 2022).
- [179] « Manque d'appétit | Fondation contre le Cancer ». <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/anorexie-ou-manque-dapp-tit> (consulté le 25 août 2022).

- [180] « Pourquoi l'alimentation est plus difficile pendant la maladie... | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». <https://www.fondation-arc.org/vivre-avec-apres-cancer/bien-salimenter/pourquoi-alimentation-plus-difficile-pendant-maladie> (consulté le 25 août 2022).
- [181] « Ostéoporose - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/ost%C3%A9oporose/ost%C3%A9oporose> (consulté le 30 août 2022).
- [182] S. Lee, « Ostéoporose », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/osteoporosis> (consulté le 30 août 2022).
- [183] B. Cortet *et al.*, « Suppression androgénique dans le cancer de la prostate et risque ostéoporotique », *Progrès en Urologie*, vol. 22, p. S31-S38, sept. 2012, doi: 10.1016/S1166-7087(12)70034-9.
- [184] V. B. Shahinian, Y.-F. Kuo, J. L. Freeman, et J. S. Goodwin, « Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer », *N Engl J Med*, vol. 352, n° 2, p. 154-164, janv. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa041943.
- [185] M. R. Smith, « Treatment-Related Osteoporosis in Men with Prostate Cancer », *Clin Cancer Res*, vol. 12, n° 20 Pt 2, p. 6315s-6319s, oct. 2006, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0846.
- [186] M.-H. Vieillard et L. Vanlemmens, « Symptômes articulaires liés aux traitements du cancer ». 14 avril 2014. [En ligne]. Disponible sur: [https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/02/13\\_10\\_14\\_REFERENTIEL\\_Symptomes\\_articulaires\\_et\\_traitements\\_VF-AFSOS.pdf](https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/02/13_10_14_REFERENTIEL_Symptomes_articulaires_et_traitements_VF-AFSOS.pdf)
- [187] J. S. de Bono *et al.*, « Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial », *Lancet*, vol. 376, n° 9747, p. 1147-1154, oct. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- [188] L. Klotz *et al.*, « The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer », *BJU Int*, vol. 102, n° 11, p. 1531-1538, déc. 2008, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.
- [189] « Side effects of hormone therapy », *Prostate Cancer UK*. <https://prostatecanceruk.org/prostate-information/living-with-prostate-cancer/how-hormone-therapy-affects-you/> (consulté le 2 septembre 2022).
- [190] « Étiologie de l'anémie - Hématologie et oncologie », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et->

- oncologie/prise-en-charge-du-patient-an%C3%A9mique/%C3%A9tiologie-de-an%C3%A9mie (consulté le 2 septembre 2022).
- [191] « Les symptômes et le diagnostic de l'anémie ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/anemie/symptomes-diagnostic> (consulté le 2 septembre 2022).
- [192] « XTANDI 40 mg cp pellic », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/xtandi-40-mg-cp-pellic-185119.html> (consulté le 2 septembre 2022).
- [193] B. M. Hicks, A. J. Klil-Drori, H. Yin, L. Campeau, et L. Azoulay, « Androgen Deprivation Therapy and the Risk of Anemia in Men with Prostate Cancer », *Epidemiology*, vol. 28, n° 5, p. 712-718, sept. 2017, doi: 10.1097/EDE.0000000000000678.
- [194] T. Gagliano-Jucá *et al.*, « Mechanisms responsible for reduced erythropoiesis during androgen deprivation therapy in men with prostate cancer », *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 315, n° 6, p. E1185-E1193, déc. 2018, doi: 10.1152/ajpendo.00272.2018.
- [195] « Revue générale de la leucopénie - Hématologie et oncologie », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leucop%C3%A9nie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-leucop%C3%A9nie> (consulté le 2 septembre 2022).
- [196] M. Pinkawa *et al.*, « Hematologic changes during prostate cancer radiation therapy are dependent on the treatment volume », *Future Oncol*, vol. 10, n° 5, p. 835-843, avr. 2014, doi: 10.2217/fon.13.237.
- [197] « RCP Firmagon, INN-degarelix EMA ». Consulté le: 12 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_fr.pdf)
- [198] « Neutropénie - Hématologie et oncologie », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leucop%C3%A9nie/neutrop%C3%A9nie> (consulté le 2 septembre 2022).
- [199] « Lymphopénie - Hématologie et oncologie », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leucop%C3%A9nie/lymphop%C3%A9nie> (consulté le 2 septembre 2022).
- [200] « Présentation de la thrombocytopénie - Troubles du sang », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-plaquettes/pr%C3%A9sentation-de-la-thrombocytop%C3%A9nie?query=Revue%20g%C3%A9n%C3%A9rale%20des%20troubles%20plaquettaires> (consulté le 2 septembre 2022).

- [201] S. Lee, « Lésions des nerfs périphériques (neuropathie périphérique) », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/peripheral-nerve-damage> (consulté le 6 septembre 2022).
- [202] H. Starobova et I. Vetter, « Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy », *Front Mol Neurosci*, vol. 10, p. 174, mai 2017, doi: 10.3389/fnmol.2017.00174.
- [203] C. Meijer, E. G. de Vries, P. Marmiroli, G. Tredici, L. Frattola, et G. Cavaletti, « Cisplatin-induced DNA-platination in experimental dorsal root ganglia neuronopathy », *Neurotoxicology*, vol. 20, n° 6, p. 883-887, déc. 1999.
- [204] V. A. Carozzi, A. Canta, et A. Chiorazzi, « Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? », *Neurosci Lett*, vol. 596, p. 90-107, juin 2015, doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.014.
- [205] H. Zhang *et al.*, « Dorsal Root Ganglion Infiltration by Macrophages Contributes to Paclitaxel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy », *J Pain*, vol. 17, n° 7, p. 775-786, juill. 2016, doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.011.
- [206] A. Broyl *et al.*, « Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial », *Lancet Oncol*, vol. 11, n° 11, p. 1057-1065, nov. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70206-0.
- [207] S. Alonzi *et al.*, « Changes in Taste and Smell of Food During Prostate Cancer Treatment », *Support Care Cancer*, vol. 29, n° 6, p. 2807-2809, juin 2021, doi: 10.1007/s00520-021-06050-x.
- [208] H. Imai, H. Soeda, K. Komine, K. Otsuka, et H. Shibata, « Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer », *BMC Palliative Care*, vol. 12, n° 1, p. 38, oct. 2013, doi: 10.1186/1472-684X-12-38.
- [209] « Troubles dépressifs - Troubles psychiatriques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-d%C3%A9pressifs> (consulté le 6 septembre 2022).
- [210] S. Watts *et al.*, « Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates », *BMJ Open*, vol. 4, n° 3, p. e003901, mars 2014, doi: 10.1136/bmjopen-2013-003901.
- [211] « Comprendre la dépression ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/comprendre-depression> (consulté le 6 septembre 2022).
- [212] E. Mériaux et F. Joly, « Cancer de la prostate : effets secondaires des traitements sur la masculinité (identité masculine, fertilité, sexualité) », *Psycho Oncologie*, vol. 11, n° 3, p. 134-137, sept. 2017, doi: 10.1007/s11839-017-0632-4.

- [213] L. C. Polacek et C. J. Nelson, « Androgen deprivation therapy and depression in men with prostate cancer treated with definitive radiation therapy: A psychological perspective », *Cancer*, vol. 125, n° 7, p. 1027-1029, 2019, doi: 10.1002/cncr.31980.
- [214] « Dépression · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*.  
<https://www.inserm.fr/dossier/depression/> (consulté le 11 septembre 2022).
- [215] « Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*.  
<https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/> (consulté le 11 septembre 2022).
- [216] « Trouble anxieux généralisé - Troubles psychiatriques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/trouble-anxieux-g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9> (consulté le 11 septembre 2022).
- [217] A. M. Tavlirides *et al.*, « Evaluation of the association of prostate cancer-specific anxiety with sexual function, depression and cancer aggressiveness in men 1 year following surgical treatment for localized prostate cancer », *Psychooncology*, vol. 22, n° 6, p. 1328-1335, juin 2013, doi: 10.1002/pon.3138.
- [218] « Fatigue et cancers - Fatigue ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/Fatigue-et-cancers> (consulté le 11 septembre 2022).
- [219] E. Guillaume *et al.*, « Facteurs de risque d'asthénie en cours de la radiothérapie des cancers du sein et de la prostate », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 24, n° 1, p. 15-20, févr. 2020, doi: 10.1016/j.canrad.2019.09.005.
- [220] S. Lee, « Fatigue », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/fatigue> (consulté le 11 septembre 2022).
- [221] J. E. Bower, « Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments », *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 11, n° 10, p. 597-609, oct. 2014, doi: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
- [222] J. Medioni et M. Ramdani, « Fatigue, asthénie, épuisement et cancer », *La lettre du Cancérologue*, vol. X, n° 2, p. 52-54, avr. 2001.
- [223] « Lymphœdème - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-lymphatiques/lymph%C5%93d%C3%A8me> (consulté le 12 septembre 2022).
- [224] M. Coupé, « Les lymphoedèmes du membre inférieur », *Société Française de médecine vasculaire*, 2012, [En ligne]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/11230637-Formation-medecine-medicale-continue.html>
- [225] M. Cellina *et al.*, « Secondary Lymphedema Following Radical Prostatectomy: Noncontrast Magnetic Resonance Lymphangiography Assessment and Vascularized Lymph Node Transfer », *Annals of Plastic Surgery*, vol. 85, n° 5, p. e12, nov. 2020, doi: 10.1097/SAP.0000000000002149.

- [226] E. Rasmusson *et al.*, « Low rate of lymphedema after extended pelvic lymphadenectomy followed by pelvic irradiation of node-positive prostate cancer », *Radiation Oncology*, vol. 8, n° 1, p. 271, nov. 2013, doi: 10.1186/1748-717X-8-271.
- [227] « Insuffisance cardiaque - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque> (consulté le 12 septembre 2022).
- [228] K. Kalou et L. Zelek, « Les toxicités cardiovasculaires des traitements oncologiques », *Oncologie*, vol. 8, n° 10, p. 901-905, déc. 2006, doi: 10.1007/s10269-006-0558-0.
- [229] L. R. Wiseman et C. M. Spencer, « Mitoxantrone: A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Hormone-Resistant Advanced Prostate Cancer », *Drugs & Aging*, vol. 10, n° 6, p. 473-485, juin 1997, doi: 10.2165/00002512-199710060-00007.
- [230] « Recommandations Insuffisance cardiaque chronique », VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-cardiaque-chronique-1584.html> (consulté le 10 octobre 2022).
- [231] « Thrombose veineuse profonde - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-veineux-p%C3%A9riph%C3%A9riques/thrombose-veineuse-profonde?query=thromboembolie> (consulté le 12 septembre 2022).
- [232] B. Ehdaie *et al.*, « Androgen Deprivation and Thromboembolic Events in Men with Prostate Cancer », *Cancer*, vol. 118, n° 13, p. 3397-3406, juill. 2012, doi: 10.1002/cncr.26623.
- [233] « Embolie pulmonaire - Troubles pulmonaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/embolie-pulmonaire/embolie-pulmonaire> (consulté le 12 septembre 2022).
- [234] T. C. Haddad et E. W. Greeno, « Chemotherapy-induced thrombosis », *Thromb Res*, vol. 118, n° 5, p. 555-568, 2006, doi: 10.1016/j.thromres.2005.10.015.
- [235] A. J. Klil-Drori, H. Yin, V. Tagalakakis, A. Aprikian, et L. Azoulay, « Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer and the Risk of Venous Thromboembolism », *Eur Urol*, vol. 70, n° 1, p. 56-61, juill. 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.022.
- [236] M. Felber, F. Rozet, S. Droupy, V. Misraï, D. M. Smadja, et M. Rouprêt, « Maladie thromboembolique veineuse et cancers urologiques : épidémiologie et prise en charge thérapeutique », *Progrès en Urologie*, vol. 29, n° 1, p. 1-11, janv. 2019, doi: 10.1016/j.purol.2018.09.002.
- [237] « Insuffisance veineuse chronique et syndrome postphlébitique - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*.

- <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-veineux-p%C3%A9riph%C3%A9riques/insuffisance-veineuse-chronique-et-syndrome-postphlébitique> (consulté le 12 septembre 2022).
- [238] « Hypertension - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/hypertension> (consulté le 12 septembre 2022).
- [239] N. Bhatia *et al.*, « Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer », *Circulation*, vol. 133, n° 5, p. 537-541, févr. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519.
- [240] X. Zhu et S. Wu, « Risk of hypertension in cancer patients treated with abiraterone: a meta-analysis », *Clin Hypertens*, vol. 25, n° 1, p. 12, déc. 2019, doi: 10.1186/s40885-019-0116-x.
- [241] Y.-H. Wu *et al.*, « Risk of developing hypertension after hormone therapy for prostate cancer: a nationwide propensity score-matched longitudinal cohort study », *Int J Clin Pharm*, vol. 42, n° 6, p. 1433-1439, déc. 2020, doi: 10.1007/s11096-020-01143-9.
- [242] M. K. Farrugia et M. D. Mattes, « Radiation-Association Hypertension in Patients Undergoing Treatment for Prostate Cancer », *J Radiother Pract*, vol. 19, n° 2, p. 112-115, juin 2020, doi: 10.1017/s1460396919000670.
- [243] « Symptômes et diagnostic de l'HTA ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypertension-arterielle-hta/symptomes-diagnostic> (consulté le 12 septembre 2022).
- [244] F. Dockery, C. J. Bulpitt, S. Agarwal, C. Vernon, et C. Rajkumar, « Effect of androgen suppression compared with androgen receptor blockade on arterial stiffness in men with prostate cancer », *J Androl*, vol. 30, n° 4, p. 410-415, août 2009, doi: 10.2164/jandrol.108.006924.
- [245] « Le rôle et la place des pharmaciens dans la crise du Coronavirus », *IFOP*. <https://www.ifop.com/publication/le-role-et-la-place-des-pharmaciens-dans-la-crise-du-coronavirus/> (consulté le 13 septembre 2022).
- [246] « © « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer », INCa, juin 2018. », p. 364.
- [247] PHARMACIE-CLINIQUE, « Hypertension Artérielle », *Pharmacie-clinique.fr*, 2 mars 2020. <http://pharmacie-clinique.fr/hypertension-arterielle/> (consulté le 26 septembre 2022).
- [248] A. Tambekou, « L'hypertension artérielle: rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi », p. 125.
- [249] D. Lupau *et al.*, « Les entretiens pharmaceutiques dans l'hypertension artérielle à l'officine », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 66, n° 3, p. 119-122, juin 2017, doi: 10.1016/j.ancard.2017.05.001.

- [250] « Cespharm - Feuille de relevé d'automesure tensionnelle - outil éducatif ». <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/Feuille-de-releve-d-automesure-tensionnelle-outil-educatif> (consulté le 26 septembre 2022).
- [251] « Les cancers de la prostate : points clés - Cancer de la prostate ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Points-cles> (consulté le 2 octobre 2022).
- [252] ANAMACaP, « Cancer de la prostate prévention information et échange | ANAMACaP », *ANAMACaP - Association du Cancer de la Prostate*. <https://www.anamacap.fr/> (consulté le 2 octobre 2022).
- [253] « Paronychie aiguë - Troubles dermatologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/pathologie-ungu%C3%A9ale/paronychie-aigu%C3%AB> (consulté le 3 octobre 2022).
- [254] V. Relhan, K. Goel, S. Bansal, et V. K. Garg, « Management of Chronic Paronychia », *Indian J Dermatol*, vol. 59, n° 1, p. 15-20, 2014, doi: 10.4103/0019-5154.123482.
- [255] « Paronychie chronique - Troubles dermatologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/pathologie-ungu%C3%A9ale/paronychie-chronique> (consulté le 3 octobre 2022).
- [256] « Effets indésirables possibles - Radiothérapie externe ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Radiotherapie-externe/Effets-indesirables-possibles> (consulté le 18 septembre 2022).
- [257] « Radiodermite : quelle solution pour les patients en radiothérapie ? | Oncoguide ». <https://www.oncoguide.com/fr-fr/accompagner-vos-patients/effets-indesirables/radiodermite-quelle-solution-pour-les-patients-en-radiotherapie> (consulté le 18 septembre 2022).
- [258] C. Altschuler *et al.*, « Toxicité cutanée radio induite, référentiel AFSOS », 12 décembre 2014. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014-12-12-\\_J2R\\_tox\\_cutanee\\_radioinduite\\_VF.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014-12-12-_J2R_tox_cutanee_radioinduite_VF.pdf)
- [259] « SOS bouffées de chaleur! | PROCURE ». <https://www.procure.ca/2021/06/18/sos-bouffees-de-chaleur/> (consulté le 30 septembre 2022).
- [260] J. Frisk, « Managing hot flushes in men after prostate cancer--a systematic review », *Maturitas*, vol. 65, n° 1, p. 15-22, janv. 2010, doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.017.
- [261] « Troubles urinaires - Cancer de la prostate. | PROCURE ». <https://www.procure.ca/cancer-de-la-prostate/effets-secondaires/troubles-urinaires/> (consulté le 30 septembre 2022).

- [262] « Step-by-step guide to performing Kegel exercises », *Harvard Health*, 16 janvier 2015.  
<https://www.health.harvard.edu/bladder-and-bowel/step-by-step-guide-to-performing-kegel-exercises> (consulté le 30 septembre 2022).
- [263] « L'allocation personnalisée d'autonomie (APA) », *Mon Parcours Handicap*.  
<https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/aides/lallocation-personnalisee-dautonomie-apa> (consulté le 30 septembre 2022).
- [264] C. de Reims, « Incontinence urinaire chez l'homme », *CHU de REIMS*.  
<https://www.chu-reims.fr/offre-de-soins/prises-en-charge/service/urologie-andrologie/urologie-activite-et-poles/pole-urologie-fonctionnelle/incontinence-urinaire-chez-l-homme> (consulté le 4 octobre 2022).
- [265] « Protection contre les fuites urinaires pour homme - Coloplast ». <https://www.coloplast.fr/global/continence/la-solution-conveen/> (consulté le 4 octobre 2022).
- [266] « Protection pour homme Confiance », *En toute confiance*.  
<https://www.entouteconfiance.fr/les-produits-confiance/protection-pour-homme> (consulté le 4 octobre 2022).
- [267] « Nausées, vomissements, diarrhées - Nausées, vomissements, diarrhées et problèmes de bouche ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Nausees-vomissements-diarrhees-et-problemes-de-bouche/Nausees-vomissements-diarrhees#toc-naus-es-et-vomissements-pendant-les-traitements> (consulté le 9 août 2022).
- [268] P. F. digital finger print, « Comment gérer les nausées et les vomissements chez les patients adulte | Oncoguide ». <https://www.oncoguide.com/fr-fr/accompagner-vos-patients/effets-indesirables/comment-gerer-les-nausees-et-les-vomissements-chez-les-patients-adultes-atteints-de-cancer> (consulté le 2 octobre 2022).
- [269] V. Druel, M. Rouget-Bugat, et A. Eche-Gass, « Prise en Charge des nausées et vomissements Chimio-induit ». *OncoOccitanie*, décembre 2017. Consulté le: 4 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.onco-occitanie.fr/oo/download/media/file/1191>
- [270] « L'AFSOS, Association Francophone des Soins Oncologiques de Support - Soins de support - Hématologie, Oncologie, Cancérologie », *Association Francophone des Soins Oncologiques de Support*. <https://www.afsos.org/> (consulté le 2 octobre 2022).
- [271] « SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique ». <https://oncolien.sfpo.com/> (consulté le 2 octobre 2022).
- [272] « OncoOccitanie | Réseau Régional de Cancérologie d'Occitanie ». <https://www.onco-occitanie.fr/pro> (consulté le 2 octobre 2022).

- [273] « Cancer - Bon usage des produits de santé - OMEDIT Pays de la Loire », *OMEDIT*. <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/cancer/> (consulté le 2 octobre 2022).
- [274] « THECITOX, infos sur les Thérapies ciblées », *OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie*. <https://onconormandie.fr/lien-ville-hopital/thecitox/> (consulté le 2 octobre 2022).
- [275] « Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 6 octobre 2022).
- [276] « Recrutement en officine : comment faire face à la crise », *Le Quotidien du Pharmacien*. <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/recrutement-en-officine-comment-faire-face-la-crise> (consulté le 6 octobre 2022).
- [277] R. AIM, S. COLONNA, et D. NICOLAS, « Accompagnement du patient atteint de cancer par l'équipe officinale ». 7 avril 2022. Consulté le: 6 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2022/05/Referentiel-Accompagnement-du-patient-atteint-de-cancer-par-lequipe-officinale-Version-travail-03-04.pdf>

## **RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il est également celui de meilleur pronostic et peut être pris en charge par un grand nombre de traitements différents. Chacun d'entre eux peut entraîner des effets indésirables pour lesquels le pharmacien d'officine peut avoir un rôle de conseil important.

Dans le premier temps, une description de l'épidémiologie du cancer, de ses facteurs de risques, de la carcinogenèse, des traitements utilisés dans le cancer de la prostate et de leurs effets indésirables est réalisée.

Dans un second temps, une étude est menée auprès des pharmaciens d'officine pour identifier et mettre en évidence les points sur lesquels il est possible d'agir pour favoriser le développement d'un suivi officinal du cancer de la prostate. Grâce aux résultats de cette étude, deux outils ont été mis en place : un poster sur la prise en charge de l'HTA en tant qu'effet secondaire des hormonothérapies dans le cancer de la prostate et un recueil de fiches à destination des patients sur les principaux effets secondaires des traitements, complétées par une fiche à destination des pharmaciens qui compile les principaux outils d'aide à la délivrance.

## **TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :**

Status of practices and pathways for innovation in the pharmaceutical care of patients suffering from prostate cancer

## **RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS**

Prostate cancer is the most common cancer in men. It is also the one with the best prognosis and can be managed by a large number of different treatments. Each of them can lead to adverse effects for which the community pharmacist can have an important advisory role.

First, a description of the epidemiology of cancer, its risk factors, carcinogenesis, treatments used in prostate cancer and their adverse effects is carried out.

Then, a study is carried out with community pharmacists to identify and highlight the points on which it is possible to act to promote the development of pharmaceutical monitoring for prostate cancer. Thanks to the results of this study, two tools have been put in place: a poster on the management of hypertension as a side effect of hormone therapies in prostate cancer, and a collection of sheets for patients on the main side effects of treatments, supplemented by a sheet for pharmacists which compiles the main tools to help dispensing.

**MOTS-CLES** : Cancer, pharmacien d'officine, prostate, oncologie, conseil, prise en charge, suivi, délivrance, effets secondaires, hormonothérapies, hypertension artérielle