

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Claire MANDIN

Née le 17 juillet 1988

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 2014

Cancer de la prostate : rôle du pharmacien
d'officine dans le suivi des patients sous
chimiothérapies orales

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

**Directeur de Thèse : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences
Praticien Biologiste Spécialiste Centre Anticancéreux**

Membre du jury : M. Hugo MEAS, Pharmacien d'officine à Nalliers

REMERCIEMENTS

A Monsieur Alain PINEAU, *Professeur de Toxicologie à la faculté de pharmacie de Nantes*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A ma directrice de thèse, Madame Christine BOBIN-DUBIGEON, *Maître de Conférences en pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nantes et Praticien biologiste à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau*

Pour m'avoir soumis ce sujet et acceptée de le diriger. Merci pour votre investissement et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Hugo MEAS, *Pharmacien d'officine à Nalliers*

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez enseigné au cours des différents stages effectués dans votre officine, pour votre soutien et votre gentillesse.

Mes remerciements s'adressent également :

Au Docteur Emmanuelle BOMPAS, *Médecin oncologue à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau*

Pour m'avoir permis d'assister à vos consultations durant une après-midi. Merci de m'avoir accordée cette opportunité.

A Madame Françoise DAYOT, *Diététicienne exerçant à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau*

Pour m'avoir laissée assister à vos séances d'éducation thérapeutique.

Je dédie cette thèse :

A ma Maman, sans qui je n'aurais pas pu arriver jusqu'ici. Merci pour ta présence, ton soutien, ton amour, ta confiance et tout ce que tu as fait pour moi tout au long de ces études.

A ma sœur Elsa, qui malgré la distance, m'a toujours soutenue et encouragée dans mes études. Bien qu'elle et moi sommes le jour et la nuit, je tenais à lui dire que je l'aime et que je suis très fière d'elle. Je lui souhaite toute la réussite qu'elle mérite pour la fin de ses études.

A mon Papa,

A mon chéri, pour m'avoir soutenue et supportée durant ces derniers mois. Merci pour ta patience, ta compréhension, ta confiance en moi et tes petites attentions. Je t'aime.

A Camille, ma binôme, ma plus belle rencontre au cours de ces années d'études. Merci ma belle pour tous ces moments partagés ensemble remplis d'émotions, de joie, de bonheur, et surtout de fous-rires... Merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments.

A Marie-Christine, ma professeur de danse, pour m'avoir transmis l'amour de la danse et toutes les valeurs qui y sont attachées. Merci de m'avoir fait vivre tant de moments magiques et inoubliables qui m'ont permis de m'évader au cours de ses six années d'études.

A Sophie et à Sylvanie, mon duo adoré, pour votre présence, votre soutien, vos conseils avisés, pour ces moments de pure folie... Merci pour tout et surtout merci d'être là pour moi. Je vous kiffe les filles.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ANNEXES | 8 |
| LISTE DES ILLUSTRATIONS | 9 |
| Figures..... | 9 |
| Tableaux..... | 9 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | 10 |
| INTRODUCTION..... | 12 |
| PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA PATHOLOGIE..... | 13 |
| I. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer de la prostate | 13 |
| 1. Épidémiologie | 13 |
| 1.1. Dans le monde | 13 |
| 1.1.1. Mortalité par cancer de la prostate | 13 |
| 1.1.2. Incidence du cancer de la prostate | 14 |
| 1.2. En Europe..... | 14 |
| 1.3. En France..... | 14 |
| 1.3.1. Mortalité par cancer de la prostate | 15 |
| 1.3.2. Incidence du cancer de la prostate | 16 |
| 1.3.3. Prévalence du cancer de la prostate et survie | 17 |
| 2. Facteurs de risque..... | 18 |
| 2.1. Facteurs de risque avérés | 18 |
| 2.1.1. L'âge..... | 18 |
| 2.1.2. L'origine ethnique et géographique | 18 |
| 2.1.3. Les formes familiales et héréditaires | 19 |
| 2.2. Facteurs environnementaux | 20 |
| 2.2.1. Le cadmium | 21 |
| 2.2.2. Le chlordécone | 21 |
| 3. Nutrition et cancer de la prostate..... | 22 |
| 3.1. Quantité totale d'énergie absorbée et adiposité | 22 |
| 3.2. Les graisses alimentaires..... | 22 |
| 3.3. Produits laitiers, calcium et vitamine D | 23 |
| 3.4. Le soja | 23 |
| 3.5. Les fruits et légumes..... | 24 |
| 3.6. Le thé vert | 24 |
| 3.7. Minéraux et vitamines..... | 25 |

| | |
|---|-----------|
| II. Le cancer de la prostate | 26 |
| 1. Rappel sur l'organe : la prostate | 26 |
| 1.1. Anatomie | 26 |
| 1.2. Histologie | 28 |
| 1.3. Physiologie | 28 |
| 2. Le cancer de la prostate | 29 |
| 2.1. Physiopathologie | 29 |
| 2.2. Symptômes | 30 |
| 2.3. Dépistage | 30 |
| 2.4. Diagnostic | 32 |
| 2.5. Classifications des tumeurs prostatiques..... | 33 |
| 2.5.1. Classification TNM | 33 |
| 2.5.2. Score de Gleason | 34 |
| 2.5.3. Classification de d'Amico..... | 34 |
| 2.6. Bilan d'extension | 35 |

PARTIE II : L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE MÉDICAMENTEUX DANS LE CANCER DE LA PROSTATE 37

I. Présentation de la prise en charge thérapeutique globale de l'adénocarcinome prostatique 37

II. Les traitements médicamenteux dans le cancer de la prostate 39

| | |
|--|-----------|
| 1. L'hormonothérapie | 39 |
| 1.1. Rappels sur le fonctionnement de l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire chez l'homme | 39 |
| 1.2. L'hormonothérapie et ses indications dans le cancer de la prostate | 41 |
| 1.3. Classes médicamenteuses utilisées | 43 |
| 1.3.1. Les analogues de la LHRH | 43 |
| 1.3.1.1. Molécules et modalités d'administration..... | 43 |
| 1.3.1.2. Mécanisme d'action | 43 |
| 1.3.1.3. Indications | 44 |
| 1.3.1.4. Principaux effets indésirables | 45 |
| 1.3.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses | 46 |
| 1.3.2. Les anti-androgènes | 46 |
| 1.3.2.1. Molécules et modalités d'administration | 46 |
| 1.3.2.2. Mécanisme d'action | 46 |
| 1.3.2.3. Indications | 48 |
| 1.3.2.4. Principaux effets indésirables | 50 |
| 1.3.2.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses | 52 |
| 1.3.3. Le Dégarélix, un antagoniste androgénique stimulant LHRH | 54 |
| 1.3.3.1. Molécule et modalité d'administration | 54 |
| 1.3.3.2. Mécanisme d'action | 54 |
| 1.3.3.3. Indications | 54 |
| 1.3.3.4. Principaux effets indésirables | 55 |
| 1.3.3.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses | 55 |

| | |
|---|-----------|
| 1.3.4. Le Diéthylstilbestrol | 56 |
| 1.3.4.1. Molécule et modalité d'administration | 56 |
| 1.3.4.2. Mécanisme d'action | 56 |
| 1.3.4.3. Indications | 56 |
| 1.3.4.4. Principaux effets indésirables | 57 |
| 1.3.4.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses | 57 |
| 1.4. Suivi du patient sous traitement hormonal | 58 |
| 1.4.1. Suivi clinique | 58 |
| 1.4.2. Suivi biologique | 59 |
| 1.4.2.1. Le PSA | 59 |
| 1.4.2.2. Les autres marqueurs biologiques | 59 |
| 1.5. L'hormonorésistance | 60 |
| 1.5.1. Définition | 60 |
| 1.5.2. Les mécanismes de résistance | 60 |
| 2. La chimiothérapie cytotoxique | 61 |
| 2.1. Définition et indications | 61 |
| 2.2. Classes médicamenteuses utilisées | 62 |
| 2.2.1. Les stabilisants du fuseau : les Taxanes | 62 |
| 2.2.1.1. Molécules et modalités d'administration | 62 |
| 2.2.1.2. Mécanisme d'action | 63 |
| 2.2.1.3. Indications | 63 |
| 2.2.1.4. Principaux effets indésirables | 63 |
| 2.2.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses | 64 |
| 2.2.2. La mitoxantrone | 66 |
| 2.2.2.1. Molécule et modalité d'administration | 66 |
| 2.2.2.2. Mécanisme d'action | 66 |
| 2.2.2.3. Indications | 66 |
| 2.2.2.4. Principaux effets indésirables | 67 |
| 2.2.2.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses | 68 |
| 2.2.3. L'estramustine | 68 |
| 2.2.3.1. Molécule et modalité d'administration | 68 |
| 2.2.3.2. Mécanisme d'action | 69 |
| 2.2.3.3. Indications | 69 |
| 2.2.3.4. Principaux effets indésirables | 70 |
| 2.2.3.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses | 71 |
| 3. Les futurs agents thérapeutiques | 72 |
| 4. Conclusion | 73 |

PARTIE III : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DE LA PROSTATE ET SOUS CHIMIOThERAPIES ORALES

I. Les nouvelles missions du pharmacien et son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient

II. Retour d'expérience menée à l'Institut de Cancérologie Paul Papin

1. Présentation de l'étude

| | |
|--|-----------|
| 2. Résultats | 79 |
| 2.1. Le patient et son traitement | 80 |
| 2.2. Les pharmaciens d'officine et les chimiothérapies orales | 80 |
| 2.3. Le lien hôpital-ville | 80 |
| 2.4. Les fiches d'information OMIT | 81 |
| 3. Perspectives | 81 |
| 4. Conclusions | 83 |

III. Le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique et sous chimiothérapies orales **84**

| | |
|---|------------|
| 1. L'entretien pharmaceutique | 84 |
| 1.1. Objectifs | 84 |
| 1.2. Conditions et modalités | 85 |
| 1.3. Déroulement type d'une séance | 85 |
| 2. Proposition d'entretien pharmaceutique appliquée aux chimiothérapies orales prescrites dans la prise en charge des patients atteints de cancer prostatique : exemple avec l'estramustine (ESTRACYT®) et l'abiratérone (ZYTIGA®) | 87 |
| 2.1. L'estramustine : Estracyt® | 88 |
| 2.1.1. Posologie et modalités d'administration | 88 |
| 2.1.2. Que faire en cas d'oubli de comprimés d'estramustine ? | 89 |
| 2.1.3. Les effets indésirables majeurs et leurs gestions..... | 90 |
| 2.1.3.1. <i>Leucopénie</i> | 90 |
| 2.1.3.2. <i>Œdèmes par rétention hydrosodée</i> | 90 |
| 2.1.3.3. <i>Troubles thromboemboliques</i> | 91 |
| 2.1.3.4. <i>Troubles digestifs</i> | 91 |
| 2.1.3.5. <i>Troubles liés à l'hypotestostéronémie</i> | 94 |
| 2.1.4. Les interactions médicamenteuses | 95 |
| 2.1.5. Les précautions d'emploi | 95 |
| 2.2. L'abiratérone : Zytiga® | 95 |
| 2.2.1. Posologie et modalités d'administration | 95 |
| 2.2.2. Que faire en cas d'oubli de comprimés d'abiratérone ?..... | 96 |
| 2.2.3. Les effets indésirables majeurs et leurs gestions..... | 96 |
| 2.2.3.1. <i>Effets secondaires dus à la stimulation de la production des minéralocorticoïdes</i> | 96 |
| 2.2.3.2. <i>Infection du tractus urinaire</i> | 100 |
| 2.2.3.3. <i>Hypertriglycéridémie</i> | 100 |
| 2.2.3.4. <i>Hépatotoxicité et cardiotoxicité</i> | 101 |
| 2.2.4. Les interactions médicamenteuses | 102 |
| 2.2.5. Les précautions d'emploi | 102 |
| 2.3. Plan d'administration et remise des supports d'information | 102 |

| | |
|-------------------------|------------|
| CONCLUSION | 105 |
|-------------------------|------------|

| | |
|----------------------------|------------|
| BIBLIOGRAPHIE | 107 |
|----------------------------|------------|

| | |
|----------------------|------------|
| ANNEXES | 116 |
|----------------------|------------|

LISTE DES ANNEXES

| | |
|---|-----|
| Annexe 1 : Classification TNM 2009 du cancer de la prostate | 116 |
| Annexe 2 : Classification pathologique pTNM du cancer de la prostate | 117 |
| Annexe 3 : Classification de Gleason..... | 118 |
| Annexe 4 : Prise en charge globale de l'adénocarcinome prostatique (49) | 119 |
| Annexe 5 : L'index de Coexistent Disease | 120 |
| Annexe 6 : Questionnaire de satisfaction à l'attention des pharmaciens d'officine (105) | 121 |
| Annexe 7 : Questionnaire de satisfaction auprès des patients (105) | 125 |
| Annexe 8 : Relevé d'auto-mesure tensionnelle (111) | 127 |
| Annexe 9 : Fiche « Estracyt® patients » élaborée par l'OMEDIT de Haute-Normandie (109) | 128 |
| Annexe 10 : Fiche « Zytiga® patients » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire | 130 |
| Annexe 11 : Exemple de plan d'administration extrait du carnet de suivi des chimiothérapies orales de l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire (108) | 132 |
| Annexe 12 : Autre exemple de plan d'administration extrait du carnet de suivi des chimiothérapies orales de l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire (108) | 134 |

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

| | |
|---|----|
| FIGURE 1 : TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ DU CANCER DE LA PROSTATE DANS LE MONDE (3) | 13 |
| FIGURE 2 : ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ PAR CANCER DE LA PROSTATE. PROJECTIONS POUR L'ANNÉE 2011 (1) | 16 |
| FIGURE 3 : L'APPAREIL GÉNITAL MASCULIN (44) | 26 |
| FIGURE 4 : L'ANATOMIE ZONALE DE LA PROSTATE SELON MCNEAL (45) | 28 |
| FIGURE 5 : L'AXE GONADOTROPE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE CHEZ L'HOMME..... | 40 |
| FIGURE 6 : MÉCANISME GÉNÉTIQUE DE LA STIMULATION ANDROGÉNIQUE (63) ... | 47 |
| FIGURE 7 : APPAREILS D'AUTO-MESURE DE LA TENSION ARTÉRIELLE..... | 97 |

TABLEAUX :

| | |
|---|----|
| TABLEAU I : CLASSEMENT DES CANCERS PAR INCIDENCE ET MORTALITÉ EN FRANCE CHEZ L'HOMME EN 2011 (1) | 15 |
| TABLEAU II : PRÉVALENCE PARTIELLE À 5 ANS PAR ÂGE CHEZ L'HOMME EN 2002 (1) ... | 17 |
| TABLEAU III : INCIDENCE ET MORTALITÉ ESTIMÉES (EFFECTIFS ET TAUX SPÉCIFIQUES) DU CANCER DE LA PROSTATE CHEZ L'HOMME EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2012, SELON L'ÂGE (5) | 18 |
| TABLEAU IV : CLASSIFICATION DE D'AMICO (53) | 34 |
| TABLEAU V : OPTIONS THÉRAPEUTIQUES SELON LE STADE TUMORAL DE L'ADÉNOCARCINOME PROSTATIQUE (53) | 38 |
| TABLEAU VI : INDICATIONS DES ANTI-ANDROGÈNES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE | 49 |
| TABLEAU VII : CLASSIFICATION DES MUCITES RADIO OU CHIMIO-INDUITES (110) | 93 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABP : *Androgen Binding Protein*

ACTH : *Adrénocorticotrophique Hormone*

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFU : Association Française d'Urologie

AGPI : Acides Gras Polyinsaturés

AICR : *American Institute for Cancer Research*

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ARE : *Androgen Response Element*

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ATBC : *Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study*

AVK : Anti-Vitamines K

Bcl-2 : *Bcell Leukemia protein-2*

BRCA : *BRest CAncer*

CaPB : *Cancer Prostate and Brain*

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

DHA : Acide Docosahexaénoïque

DHEA : Déhydroépiandrostérone

ECG : ElectroCardioGramme

EMBP : *EstraMustine Binding Proteins*

EORTC : *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

ERSPC : *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*

FEVG : Fonction d'Éjection Ventriculaire Gauche

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

FSH : *Folliculo Stimulating Hormone*

G-CSF : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*

GM-CSF : *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire

hnRNPH1 : *heterogeneous nuclear Ribnucleoprotein H1*

HPC 1 : *Hereditary Prostate Cancer 1*

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

HSP : *Heat Shock Protein*

ICD : *Index Coexistent Disease*

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IGF : *Insulin-like Growth Factor*

IL-6 : Interleukine-6

IMPACT : *Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer*

INR : *International Normalized Ratio*

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JNK : *c-Jun N-Terminal Protein Kinase*

LH : *Luteinizing Hormone*

LHRH : *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*

MPR : *Medication Possession Ratio*

NCI : *National Cancer Institute*

NFS : Numération Formule Sanguine

OATP-B1 : *Organic Anion Transporting Polypeptide-B1*

OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

OMIT : Observatoire Inter-régional des Médicaments et de l'Innovation Thérapeutique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PCaP : *Predisposing for Prostate Cancer*

PCTCG : *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group*

PLCO : *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*

PSA : *Prostatic Specific Antigen*

RA : Récepteur aux Androgènes

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SEER : *National Cancer Institutes Surveillance, Epidemiology and End Results*

SELECT : *Selenium and Vitamine E Prostate Cancer Prevention Trial*

SHBG : *Sex Hormone Binding Globulin*

VEFG : *Vascular Endothelial Growth Factor*

WCRF : *World Cancer Research Fund International*

INTRODUCTION

Malgré les progrès thérapeutiques et les avancées de la recherche en oncologie, le cancer reste un problème de santé publique majeur. En France, il est la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme (respectivement 33 et 24% de l'ensemble des décès) (1). C'est pourquoi l'Etat en a fait une priorité et a mis en place depuis 2003 le « Plan Cancer ». Actuellement, le troisième Plan Cancer 2014-2019 (2) mis en place, s'articule autour de quatre grandes priorités : augmenter la guérison d'un plus grand nombre de patients en privilégiant les diagnostics précoces grâce aux techniques de dépistage mais aussi en garantissant un meilleur accès aux soins pour l'ensemble des malades, préserver la qualité de vie des patients, promouvoir et investir dans la prévention et la recherche oncologique afin de développer de nouvelles approches thérapeutiques et/ou préventives, et enfin, optimiser les réseaux et organisations de lutte contre le cancer.

Pour une prise en charge optimale du patient cancéreux, celle-ci doit être globale et multidisciplinaire. Elle nécessite donc une collaboration et une communication étroite entre les différents professionnels de santé hospitaliers (oncologues, radiothérapeutes, infirmières...) mais aussi avec ceux exerçant en ville (médecin traitant, pharmacien d'officine...). L'augmentation de la survie des patients cancéreux et la disponibilité croissante de spécialités anticancéreuses en officine de ville font que le pharmacien est de plus en plus concerné par leurs prises en charge. De plus, la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) a revalorisé la profession pharmaceutique en lui attribuant de nouvelles missions, notamment l'éducation thérapeutique du patient. Le pharmacien a donc un rôle majeur à jouer dans le suivi de ces patients.

Après quelques généralités sur le cancer de la prostate, nous aborderons dans une deuxième partie l'arsenal thérapeutique médicamenteux utilisé dans le traitement de ce cancer. Enfin, nous terminerons par le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique traité par chimiothérapie orale.

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA PATHOLOGIE

I. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer de la prostate

1. Épidémiologie

1.1. Dans le monde

1.1.1. Mortalité par cancer de la prostate

Avec près de 307 000 décès en 2012, le cancer de la prostate est la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes. Les taux de mortalité sont élevés dans les populations majoritairement noires notamment l’Afrique sub-saharienne et les Caraïbes (respectivement 19-24 et 29 pour 100 000 hommes). En Asie, on constate des taux très faibles (par exemple 2,9 pour 100 000 hommes en Centre-Sud Asie). L’Océanie et l’Europe présentent des taux intermédiaires (3). (Figure 1)

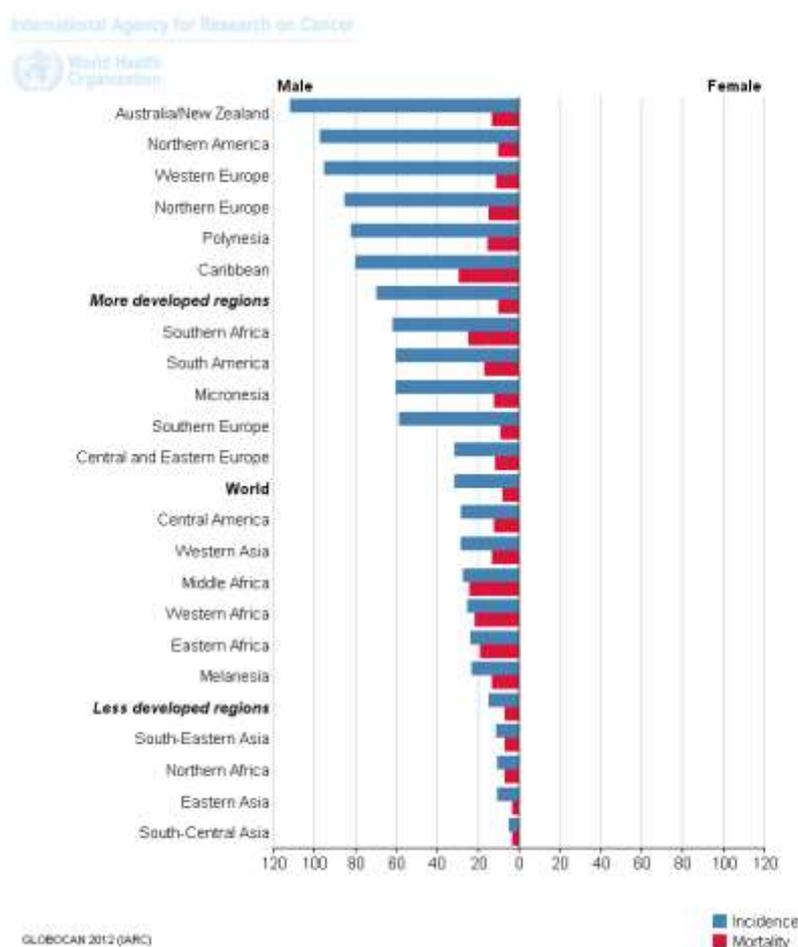


Figure 1 : Taux d’incidence et de mortalité du cancer de la prostate dans le monde. Extrait de GLOBOCAN 2012 (3)

1.1.2. Incidence du cancer de la prostate

En 2012, le cancer de la prostate a été le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes avec 1,1 million de nouveaux cas. Les taux d'incidence les plus élevés ont été constatés en Australie/Nouvelle-Zélande, en Amérique du Nord et en Europe du Nord et de l'Ouest. Ceci peut s'expliquer par l'utilisation précoce de techniques diagnostiques dans ces pays, notamment le dosage du marqueur biologique PSA (*Prostatic Specific Antigen*) et la biopsie. C'est en Asie que l'incidence est la plus faible (4,5 pour 100 000 hommes en Centre-Sud Asie). (Figure 1)

1.2. En Europe

En 2008, le nombre de nouveaux cas de cancers de la prostate en Europe était de 338 600 et 71 291 patients en sont décédés.

La France fait partie des pays à fort taux d'incidence, car ce taux est supérieur à 100 pour 100 000 hommes (125,8 pour 100 000 hommes). C'est le cas également pour l'Irlande, la Norvège, la Suède, l'Islande, la Finlande et la Belgique. Au contraire, la Grèce et la Bulgarie sont les pays européens qui ont les taux d'incidence les plus faibles (17,7 et 22,8 pour 100 000 hommes) (1).

1.3. En France

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme, suivi des cancers du poumon et du côlon-rectum (Tableau I). L'âge moyen au diagnostic est de 71 ans. Les données épidémiologiques présentées ci-dessous sont issues du rapport de l'Institut National du Cancer : « La situation du cancer en France en 2012 » (1).

Tableau I : Classement des cancers par incidence et mortalité en France chez l'homme en 2011. Extrait de « La situation du cancer en France en 2012 » (1)

| Localisations | Incidence | | | Mortalité | | |
|---|---------------|-------------|----------|--------------|-------------|----------|
| | Effectif (*) | Part (%) | Rang | Effectif (*) | Part (%) | Rang |
| Prostate | 71 000 | 34,3 | 1 | 8 700 | 10,3 | 3 |
| Poumon | 27 500 | 13,3 | 2 | 21000 | 24,9 | 1 |
| Côlon-rectum | 21 500 | 10,4 | 3 | 9 200 | 10,9 | 2 |
| Vessie | 9 100 | 4,4 | 4 | 3 500 | 4,1 | 4 |
| Lèvres, cavité orale, pharynx | 7 600 | 3,7 | 5 | 2 550 | 3 | 7 |
| Rein | 7 400 | 3,6 | 6 | 2 550 | 3 | 7 |
| Lymphome malin non hodgkinien | 6 400 | 3,1 | 7 | 1 990 | 2,4 | 8 |
| Foie | 6 400 | 3,1 | 7 | nd | nd | nd |
| Pancréas | 4 480 | 2,2 | 9 | nd | nd | nd |
| Estomac | 4 220 | 2 | 10 | 2 810 | 3,3 | 5 |
| Mélanome de la peau | 4 680 | 2,3 | 8 | 900 | 1,1 | 12 |
| OEsophage | 3 140 | 1,5 | 12 | 2 680 | 3,2 | 6 |
| Myélome multiple et maladie immunoproliférative | 3 210 | 1,6 | 11 | 1 590 | 1,9 | 11 |
| Larynx | 2 720 | 1,3 | 13 | 830 | 1 | 13 |
| Système nerveux central | 2 680 | 1,3 | 14 | 1 700 | 2 | 10 |
| Testicule | 2 320 | 1,1 | 15 | 90 | 0,1 | 17 |
| Thyroïde | 1 630 | 0,8 | 18 | 140 | 0,2 | 16 |
| Leucémie lymphoïde chronique | 2 140 | 1 | 16 | 610 | 0,7 | 14 |
| Leucémie aiguë | 1970 | 1 | 17 | 1 740 | 2,1 | 9 |
| Maladie de Hodgkin | 920 | 0,4 | 19 | 170 | 0,2 | 15 |
| Tous cancers | 207 000 | 100 | | 84500 | 100 | |

(*) : Effectif total arrondi
nd : non déterminé

1.3.1. Mortalité par cancer de la prostate

En 2011, 8700 décès étaient dus à un cancer de la prostate et 76% d'entre eux concernaient des hommes âgés de 75 ans et plus. Il est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme, derrière le cancer colorectal (9200 décès) et le cancer du poumon (21000 décès) (Tableau I). Il représente ainsi 10% de l'ensemble des décès par cancer chez l'homme et près de 6% de l'ensemble des décès par cancer tous

sexes confondus.

La mortalité par cancer de la prostate est en nette diminution car le taux de mortalité est passé de 16,4 (période 1994-1998) à 12,6 pour 100000 hommes (période 2004-2008), soit une diminution de 23% (Figure 2). Cette baisse s'explique en partie par l'augmentation des formes localisées au diagnostic, l'accès des patients à des prises en charge standardisées mais aussi grâce aux progrès thérapeutiques (dépistage précoce, techniques de prostatectomie, radiothérapie conformationnelle, traitements locaux...).

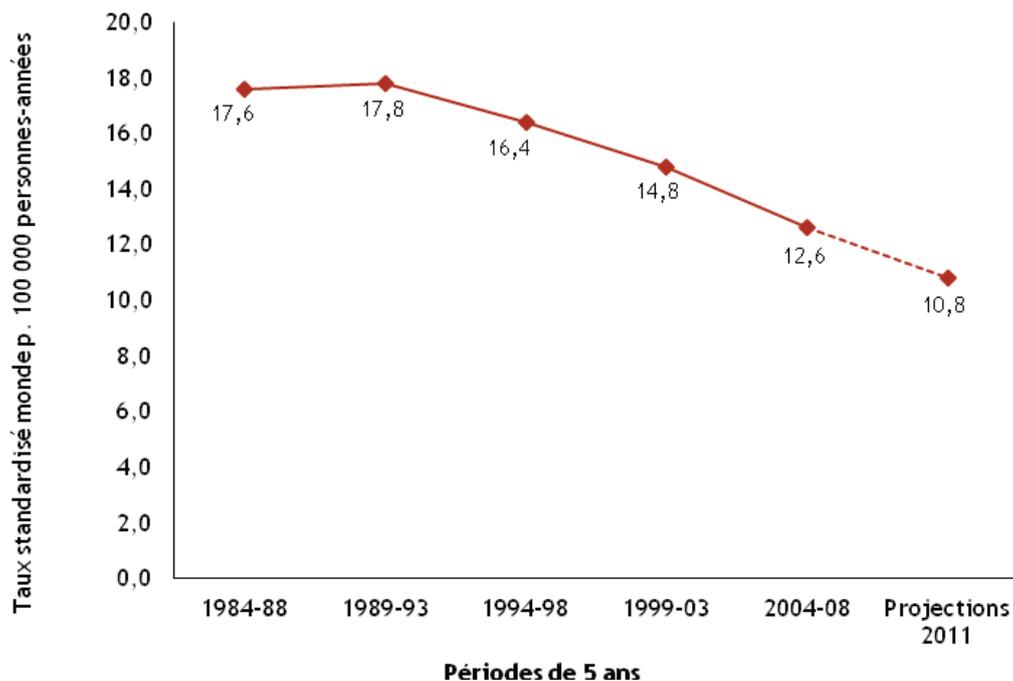


Figure 2 : Évolution de la mortalité par cancer de la prostate. Projections pour l'année 2011. Extrait de « La situation du cancer en France en 2012 » (1)

1.3.2. Incidence du cancer de la prostate

L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation depuis les années 1980. En 2011, le nombre de nouveaux cas estimés de cancers, toutes localisations confondues, en France, s'élevait à 365 500, 207 000 cas chez l'homme et 158 500 cas chez la femme. 71 000 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués en France métropolitaine. Il représente ainsi 34% des nouveaux cas de cancers chez l'homme (Tableau I).

1.3.3. Prévalence du cancer de la prostate et survie

La prévalence partielle à 5 ans en 2002, c'est-à-dire le nombre d'hommes en vie ayant eu un diagnostic de cancer de la prostate dans les cinq années précédentes, était estimée à 153 388 hommes (Tableau II). Le cancer de la prostate représentait 36% des cas prévalents de cancer chez l'homme en 2002.

Tableau II : Prévalence partielle à 5 ans par âge chez l'homme en 2002 d'après les données de « La situation du cancer en France en 2012 » (1)

| Localisations cancéreuses | 0-14 | 15-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75 et + | Total |
|--|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Lèvres-bouche-pharynx | 31 | 1 598 | 8 009 | 8 223 | 6 288 | 3 476 | 27 624 |
| Œsophage | 0 | 119 | 1 051 | 1 746 | 1 903 | 978 | 5 797 |
| Estomac | 0 | 275 | 858 | 1 465 | 2 369 | 2 709 | 7 677 |
| Colon-rectum | 9 | 1 563 | 5 234 | 10 803 | 19 968 | 21 717 | 59 295 |
| Foie | 18 | 97 | 457 | 1 056 | 2 084 | 1 255 | 4 967 |
| Pancréas | 0 | 142 | 293 | 429 | 841 | 665 | 2 370 |
| Larynx | 0 | 281 | 2 253 | 2 671 | 3 300 | 1 930 | 10 436 |
| Poumon | 0 | 875 | 5 510 | 8 390 | 10 709 | 6 353 | 31 838 |
| Mésothéliome de la plèvre | 0 | 24 | 78 | 107 | 247 | 123 | 577 |
| Mélanome de la peau | 42 | 2 606 | 2 091 | 2 439 | 2 674 | 1 945 | 11 796 |
| Sein | 0 | 68 | 174 | 307 | 377 | 453 | 1 378 |
| Prostate | 0 | 111 | 2 642 | 22 958 | 65 444 | 62 233 | 153 388 |
| Vessie | 11 | 213 | 1 606 | 4 002 | 7 826 | 9 467 | 23 123 |
| Rein | 226 | 833 | 2 476 | 3 698 | 4 884 | 4 134 | 16 251 |
| Système nerveux central | 363 | 1 501 | 838 | 611 | 479 | 356 | 4 147 |
| Thyroïde | 45 | 1 706 | 1 187 | 1 139 | 541 | 311 | 4 929 |
| Lymphome malin non hodgkinien | 247 | 1 688 | 1 792 | 2 548 | 3 278 | 2 743 | 12 296 |
| Maladie de Hodgkin | 144 | 1 824 | 486 | 272 | 238 | 145 | 3 109 |
| Myélome et maladies immunoprolifératives | 0 | 132 | 508 | 1 173 | 1 789 | 2 037 | 5 639 |
| Leucémies | 923 | 1 263 | 1 482 | 1 905 | 2 800 | 2 445 | 10 818 |
| Autres * | 1 016 | 8 289 | 3 997 | 4 025 | 6 053 | 6 910 | 30 291 |
| TOTAL * | 3 075 | 25 209 | 43 020 | 79 966 | 144 092 | 132 384 | 427 746 |

(*) : Les cancers de la peau non mélaniques sont exclus de cette estimation.

La survie relative des patients atteints d'un cancer de la prostate à 5 ans est de 80%. L'âge joue un rôle important sur la survie des patients. En effet, elle est meilleure chez les 55-65 ans et les 65-74 ans (respectivement 81% et 82%) et moindre aux âges extrêmes c'est-à-dire chez les 15-55 ans et les 75-85 ans (respectivement 70% et 75%).

2. Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque du cancer de la prostate, on distingue des facteurs avérés comme l'âge et des facteurs environnementaux.

2.1. Facteurs de risque avérés

2.1.1. L'âge

L'âge est un facteur de risque important (Tableau III). Le cancer de la prostate est rare avant l'âge de 50 ans mais son incidence et sa mortalité croît rapidement par la suite (4).

Tableau III : Incidence et mortalité estimées (effectifs et taux spécifiques) du cancer de la prostate chez l'homme en France métropolitaine en 2012, selon l'âge.
Extrait des données de l'Institut National du cancer (5)

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Classes d'âges (années) | 00 -14 | 15 -19 | 20 -24 | 25 -29 | 30 -34 | 35 -39 | 40 -44 | 45 -49 | 50 -54 |
| Incidence | 2 | 4 | 4 | 2 | 1 | 3 | 21 | 287 | 2124 |
| Mortalité | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 10 | 50 |
| Taux d'incidence* spécifique | 0 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 1 | 13,4 | 104,2 |
| Taux de mortalité* spécifique | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0,5 | 2,5 |
| | | | | | | | | | |
| Classes d'âges | 55 -59 | 60 -64 | 65 -69 | 70 -74 | 75 -79 | 80 -84 | 85 -89 | 90 -94 | 95 -++ |
| Incidence | 5652 | 9856 | 9610 | 10540 | 7784 | 4617 | 2338 | 475 | 145 |
| Mortalité | 156 | 354 | 510 | 875 | 1496 | 2131 | 2205 | 767 | 393 |
| Taux d'incidence* spécifique | 282,2 | 530,6 | 784,6 | 959,8 | 813,2 | 680,1 | 596 | 573 | 464,6 |
| Taux de mortalité* spécifique | 7,8 | 19,1 | 41,6 | 79,7 | 156,3 | 313,9 | 562,1 | 925,3 | 1259 |

(*) : Taux standardisés monde pour 100 000 personnes-années

2.1.2. L'origine ethnique et géographique

L'incidence du cancer de la prostate varie selon l'origine ethnique et géographique des patients. En effet, les populations afro-américaines ont un risque accru de développer un cancer de la prostate. Ces patients ont des taux de PSA supérieurs et une fréquence plus élevée de cancers avancés voire métastatiques lors du diagnostic. Des données du SEER (*National Cancer Institutes Surveillance, Epidemiology and End Results*) (6) ont révélés qu'entre 2006 et 2010 l'incidence du cancer de la prostate était plus élevée chez les Afro-américains que chez les Caucasiens (respectivement 228,5 et 144,9 pour 100 000 hommes). Il en est de même pour la mortalité qui est nettement supérieure dans les populations noires que blanches. En effet pour la période 2006-2010, celle-ci s'élève à 50,9 pour les Afro-

américains contre 21,2 pour 100 000 hommes chez les Caucasiens (6). Ceci peut s'expliquer en partie par les différences socio-économiques, avec pour certaines populations, un accès aux soins qui est moindre, mais aussi par l'intervention de certains facteurs génétiques notamment l'implication du gène *hnRNPH1* (*heterogeneous nuclear Ribnucleprotein H1*). Bien qu'il soit présent dans l'ensemble des populations, celui-ci jouerait un rôle car il est surexprimé par les cellules cancéreuses prostatiques chez 90% des patients afro-américains. Il pourrait constituer ainsi une future cible thérapeutique chez ces patients à hauts risques. En effet, il stimulerait la croissance cellulaire et l'activation des récepteurs aux androgènes présents au niveau des cellules prostatiques (7).

Les hommes afro-antillais font également partie des patients qui ont un risque supérieur de développer un cancer de la prostate (8).

2.1.3. Les formes familiales et héréditaires

La majorité des cas de cancers de la prostate survient de façon sporadique, mais on distingue également des formes familiales et héréditaires.

On parle de forme familiale lorsqu'on recense au moins deux cas de cancers de la prostate dans une même famille. Elle représente environ 20% des cas. En effet, le risque relatif des personnes du premier degré (père, fils, frère) d'une famille dans laquelle il existe plusieurs cas de cancers de la prostate varie de 1,6 à 11. Ce risque change en fonction du nombre de parents atteints, du degré familial (1^{er} ou 2nd degré), mais aussi en fonction de l'âge au diagnostic. Pour les hommes dont un apparenté au premier degré est atteint, le risque relatif de développer un cancer prostatique est estimé à 2. Il est réduit à 1,7, lorsque c'est un parent du second degré. Ce risque est de 8,8, quand le cancer de la prostate touche simultanément une personne du premier et du second degré.

Il existe également une forme héréditaire du cancer de la prostate qui est susceptible d'être transmise de génération en génération. Elle est établie lorsque trois personnes d'une même famille sont atteintes, ou bien lorsque deux apparentés sont diagnostiqués avant l'âge de 55 ans (8). Chez les sujets qui sont concernés par la forme familiale, le risque de développer ce cancer est multiplié par dix (4). Cette

forme se transmet sur un mode autosomique dominant mais aussi par l'intermédiaire du chromosome X qui sera transmis des mères à leurs fils. Ces formes héréditaires sont rares et représenteraient 3,6% des cas de cancers de la prostate (9).

De nombreuses études scientifiques ont montré l'existence de plusieurs gènes qui pourraient être impliqués dans le développement des formes familiales et héréditaires du cancer de la prostate. C'est en 1996 que le premier gène de prédisposition a été identifié. Il s'agit du gène *HPC 1* (*Hereditary Prostate Cancer 1*) localisé au niveau de la région 1q24-25 du chromosome 1. Il serait associé à un risque accru de développer un cancer de la prostate localement avancé voire métastatique, et ce, avant l'âge de 65 ans (10). D'autres gènes ont été découverts à ce jour, notamment le gène *HPC X*, *CaPB* (*Cancer Prostate and Brain*) et *PCaP* (*Predisposing for Prostate Cancer*). Le gène *HPC X*, localisé au niveau du chromosome X, entraînerait une plus forte probabilité de cancer de la prostate chez les hommes dont le frère est atteint, plutôt que le père (11-12). Comme son nom l'indique, le gène *CaPB* augmenterait le risque de tumeurs cérébrales et de cancer de la prostate pour ceux qui en sont porteurs. Quant à lui, le gène *PCaP* se situe dans la région télomérique 1q42.2-43 du bras long du chromosome 1 (13-14). Son implication dans les formes familiales de cancer de la prostate a été démontrée dans deux principales études (13-15).

Enfin, les gènes *BRCA 1* et *BRCA 2* (*BReast CAncer*) retrouvés également dans différents types de cancer, pourraient jouer un rôle dans le développement des formes familiales. Leurs mutations sont associées à un risque supérieur de cancer de la prostate. Mais à ce jour, le rôle de ces deux gènes dans le développement et la progression du cancer prostatique n'a pas encore été établi (16).

2.2. Facteurs environnementaux

Certains métaux traces et polluants environnementaux ont été suspectés dans la survenue du cancer de la prostate notamment le cadmium et le chlordécone.

2.2.1. Le cadmium

Le cadmium est un métal présent naturellement dans l'alimentation et l'environnement. On le retrouve également dans la fumée de cigarette et dans différents environnements professionnels. En effet, il a longtemps été utilisé dans la fabrication des piles et des batteries. Dans les années 1970, on suspectait une corrélation entre un taux élevé de cadmium et un risque accru de cancer de la prostate chez des hommes exposés professionnellement à ce métal. Cependant, une synthèse effectuée par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) (17) et une méta-analyse portant sur 29 études épidémiologiques publiée en 2005 (18) ont conclu que le cadmium entraînait un léger excès de risque non significatif de cancer de la prostate.

2.2.2. Le chlordécone

D'après les données épidémiologiques abordées précédemment, les Caraïbes sont une zone à fort taux d'incidence et de mortalité par cancer de la prostate. Entre 1973 et 1993, le chlordécone a été très utilisé dans les Antilles françaises pour combattre le charançon du bananier. Ce pesticide est stable dans l'environnement et on le retrouve encore aujourd'hui dans les eaux et les sols contaminant ainsi les denrées animales et végétales. Il s'agit d'un perturbateur endocrinien classé par le CIRC comme potentiellement cancérigène pour l'homme (Groupe 2B). Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques naturelles ou artificielles, présentes dans notre environnement mais étrangères à l'organisme, qui sont susceptibles d'interférer avec le système hormonal humain et induire ainsi des effets néfastes sur cet organisme ou sur ses descendants. Une étude a mis en évidence un possible lien entre l'exposition au chlordécone et la survenue d'un cancer de la prostate (19). Ce pesticide pourrait expliquer, en partie, le fait que les Antilles soient une zone fortement touchée par l'adénocarcinome prostatique. D'ailleurs, les pouvoirs publics ont mis en place en Guadeloupe et en Martinique un plan d'action contre la pollution par le chlordécone consultable sur le site du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé (20).

3. Nutrition et cancer de la prostate

Le rôle de l'alimentation comme facteur favorisant ou protecteur du cancer a largement été étudié au cours de ces dernières années notamment avec le rapport de la WCRF/AICR (*World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research*) (21) en 2007.

Nous allons aborder dans cette partie les principaux facteurs nutritionnels jouant le rôle de facteur favorisant ou protecteur vis-à-vis du cancer de la prostate.

3.1. Quantité totale d'énergie absorbée et adiposité

L'apport énergétique et l'obésité favoriseraient le risque de cancer de la prostate. En effet, l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*) sérique qui est un facteur de croissance prostatique augmente lorsque l'apport énergétique nutritionnel est important. De plus, l'adiposité diminue l'adiponectine, cytokine inhibant, entre autre, la croissance des cellules prostatiques et au contraire élève l'IL-6 (Interleukine-6) et la leptine qui sont des facteurs de croissance des cellules prostatiques (22).

3.2. Les graisses alimentaires

La consommation importante de graisses saturées d'origine animale tient une place centrale dans la survenue du cancer de la prostate. Quatorze études cas-contrôle, et cinq études de cohorte évoquant cette hypothèse, ont été analysés dans une méta-analyse récente (23). Il en résulte pour onze de ces études cas-contrôle et pour quatre de ces études de cohorte que les graisses animales augmentent le risque de mortalité par cancer de la prostate. De plus, la consommation excessive de ces graisses favorise le risque de récurrence biochimique après prostatectomie (23-24). On parle de récurrence biochimique lorsque le taux de PSA reste détectable, malgré une prostatectomie totale, mais aussi lorsqu'il y a réapparition d'un taux de PSA détectable après une période plus ou moins longue d'indétectabilité (25).

Parmi les graisses alimentaires, on retrouve les AGPI (Acides Gras PolyInsaturés). On distingue deux groupes d'AGPI, ceux de la série des ω 3 (n-3) et ceux de la série des ω 6 (n-6). On retrouve majoritairement ces AGPI dans les huiles d'origine végétale, notamment celles de colza et de soja pour les ω 3, et celles de tournesol et

de maïs pour les $\omega 6$. Le rôle des $\omega 6$ dans le cancer de la prostate n'a pas été démontré avec certitude. Cependant, les $\omega 6$ sont métabolisés en acide arachidonique, lui-même précurseur des prostaglandines E1 et E2 qui contribuent à la croissance tumorale. Quant aux $\omega 3$, ceux à longues chaînes c'est-à-dire DHA (Acide Docosahexaénoïque) et EPA (Acide Eicosapentaénoïque) retrouvés dans les poissons gras seraient associés à une diminution du risque de cancer de la prostate (26). Un régime pauvre en graisses saturées et un bon équilibre $\omega 3/\omega 6$ chez des patients localement atteints et non encore traités permettrait une réduction de l'activité inflammatoire au niveau prostatique sans aucune modification du PSA (27).

3.3. Produits laitiers, calcium et vitamine D

Le calcium contenu majoritairement dans les produits laitiers augmenterait le risque de cancer de la prostate en réduisant le taux de 1-25(OH)₂D₃, métabolite actif de la vitamine D. Celle-ci, contrairement au calcium a un effet protecteur vis-à-vis de l'adénocarcinome prostatique puisque c'est un facteur antiprolifératif, pro-apoptotique et différenciateur des cellules tumorales humaines (28).

3.4. Le soja

Le soja contient des isoflavones, principalement la génistéine et la daidzéine, qui réduisent l'expression des récepteurs androgéniques et oestrogéniques de part leurs propriétés *oestrogene-like*. Ainsi, il existerait un lien entre la mortalité par cancer de la prostate dans le monde et la consommation en soja de chaque pays (29). Ceci pourrait expliquer que l'Asie soit une zone de faible incidence car le soja est l'apport protéique principal des pays asiatiques. Dans les pays occidentaux, l'apport moyen journalier en isoflavones est inférieur à 1 mg (30). Or, selon une étude menée en 2004, l'apport journalier de 50 g de soja permettrait de réduire le taux de PSA total, chez des patients ayant un cancer de la prostate, en attente d'une prostatectomie radicale (31). La consommation journalière de soja aurait donc un effet bénéfique sur le cancer de la prostate. Cependant, d'autres études émettent un effet incertain du soja et de ses dérivés sur l'adénocarcinome prostatique (32).

3.5. Les fruits et légumes

Le lycopène, le carotène et l'astaxanthine sont des pigments qui appartiennent à la famille des caroténoïdes. Tous les caroténoïdes sont protecteurs vis-à-vis du risque de cancer de la prostate car ce sont des antioxydants. La tomate et la pastèque sont des sources importantes de lycopène. Les courges et les carottes contiennent principalement du carotène. Enfin, l'astaxanthine est retrouvée dans les crustacés (33). Une réduction du taux de PSA a été démontrée chez des patients ayant un cancer de la prostate localisé, mais non traité, après trois semaines de supplémentation en lycopène à hauteur de 15-30 mg/jour. Or, l'apport journalier en lycopène à travers une alimentation équilibrée est de 5 mg/jour. Il faudrait donc au minimum tripler l'apport quotidien en lycopène pour obtenir une diminution du PSA. La réduction du PSA par le lycopène s'expliquerait de part son effet antioxydant. En effet, il diminue les lésions oxydatives intraprostatiques (34).

La grenade, et plus particulièrement son jus, aurait également un effet bénéfique sur le cancer de la prostate car elle permettrait une inhibition de la croissance tumorale et une réduction du taux de PSA. Cependant, peu de données cliniques existent (35).

Les composés organo-sulfurés, retrouvés dans l'oignon et l'ail, auraient une action inhibitrice sur la croissance des cellules prostatiques (36).

Les légumes de la famille des crucifères (chou, brocolis ...) auraient eux aussi un effet protecteur grâce à l'isothiocyanate qu'ils contiennent (37).

Enfin, la procyanidine contenue dans les pépins de raisin et dans le vin rouge inhiberait la croissance cellulaire (38).

3.6. Le thé vert

Le thé vert contient des polyphénols antioxydants et de la catéchine. Ce sont eux qui exercent un effet protecteur vis-à-vis du risque cancérigène, en diminuant la croissance de certaines lignées de cellules tumorales. Cependant, cet effet bénéfique se vérifie surtout chez les personnes consommant beaucoup de thé vert (plus de 1,5 kg de feuilles de thé vert par an) et ce, sur une longue durée (plus de 40 ans de consommation) (39).

3.7. Minéraux et vitamines

Le sélénium est un élément essentiel qui a fait beaucoup parler de lui pour son possible effet protecteur dans le cancer de la prostate. Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé à l'heure actuelle, mais il interférerait avec le métabolisme oxydatif. On a pu constater une corrélation entre l'incidence du cancer de la prostate et la concentration des sols en sélénium (40). En effet, la concentration en sélénium est faible dans le sol des régions de forte incidence.

La vitamine E est un puissant antioxydant liposoluble intracellulaire. Elle complexe les radicaux libres et permet ainsi une stabilisation des membranes cellulaires. Sa forme la plus active est l'alphatocophérol et on la retrouve majoritairement dans les huiles végétales polyinsaturées comme l'huile de tournesol et dans les margarines. La vitamine E en supplémentation à raison de 50 mg/jour pourrait réduire de 32% l'incidence du cancer de la prostate selon l'étude ATBC (*Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study*) (41).

La vitamine E et le sélénium ont fait l'objet d'une étude commune américaine menée par le NCI (*National Cancer Institute*) : l'étude SELECT (*Selenium and Vitamine E Prostate Cancer Prevention Trial*) (42). Elle s'est déroulée sur plusieurs années (2001-2008) et a inclus 33 533 sujets. Elle compare deux groupes, un groupe placebo et un groupe bénéficiant d'une supplémentation en alphasérol et en sélénium (400 mg/jour et 200 µg/jour respectivement). La conclusion de l'étude SELECT remet en cause les effets bénéfiques de ces deux composés car il semblerait que ni le sélénium, ni la vitamine E, ni les deux pris ensemble ne diminuent le risque de cancer de la prostate par rapport au placebo (42).

Enfin, il existe une baisse du taux intracellulaire de zinc au niveau des cellules cancéreuses prostatiques. Cette diminution, due à la perte de pouvoir d'accumulation du zinc par ces cellules, favoriserait le développement et la progression tumorale. Mais l'intérêt d'une supplémentation en zinc n'a pas été démontré à ce jour (43).

II. Le cancer de la prostate

1. Rappel sur l'organe : la prostate

1.1. Anatomie

La prostate est une glande exocrine localisée au carrefour des voies urinaires et génitales masculines mesurant environ 3 cm de hauteur et 4 cm de largeur. Celle-ci est entourée d'une capsule qui la sépare des autres organes du pelvis. Elle est située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne en avant, et le rectum en arrière. Sa partie supérieure appelée base, s'insère au niveau du col vésical, tandis que sa partie inférieure appelée apex, repose sur le plancher pelvien. La prostate est traversée de part en part à la fois par l'urètre, permettant ainsi l'évacuation des urines, mais aussi par les canaux éjaculateurs qui véhiculent le sperme produit par les testicules. L'urètre prostatique est divisé en un segment proximal et distal de 15 mm chacun et c'est à ce niveau, à mi-chemin entre le col vésical et l'apex prostatique, que se situe le *Veru montanum*. L'urètre prostatique proximal est entouré de fibres musculaires lisses, constituant ainsi le sphincter lisse urétral. Lors de l'éjaculation, il se contracte et permet ainsi d'éviter l'éjaculation rétrograde. Au niveau de l'apex, l'urètre est entouré de fibres musculaires lisses et striées qui assurent la continence urinaire. (Figure 3)

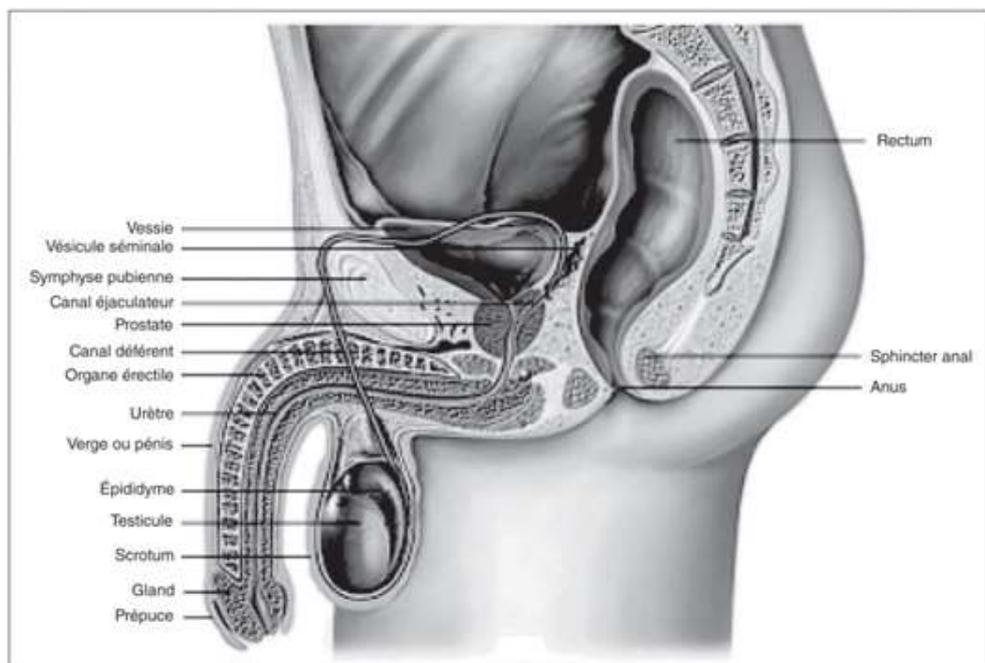


Figure 3 : L'appareil génital masculin. Extrait de www.urofrance.org (44)

La vascularisation artérielle de la prostate est majoritairement issue de l'artère iliaque interne, par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Le drainage veineux se fait, quant à lui, par le plexus de Santorini, qui rejoint les veines iliaques internes, via le fascia préprostatique. Les branches terminales des plexus nerveux hypogastriques inférieurs assurent l'innervation de la prostate (44).

Les travaux anatomiques antérieurs de McNeal et al. en 1981 (45) ont permis de différencier la prostate en cinq zones bien distinctes (Figure 4):

- La **zone périphérique** correspond à la face postérieure, aux deux tiers postérieurs des faces latérales de la prostate et à l'apex. Elle représente ainsi 60 à 70% du volume de la prostate. Il s'agit du lieu de prédilection des cancers (3/4 des cas) et des prostatites.
- La **zone centrale**, qui est de forme conique, est traversée par les canaux éjaculateurs constituant la base prostatique. Elle représente 15 à 20% du volume de la prostate. 5 à 10% des cancers se développent au niveau de cette zone.
- La **zone de transition** est constituée de 2 petits lobes se situant de chaque côté de l'urètre au-dessus du *Veru montanum*. Cette zone est le lieu de développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate mais aussi de 15% des cas de cancers.
- La **zone des glandes péri-urétrales** est comprise dans la zone de transition et est constituée de petites glandes et de canaux dispersés le long de l'urètre proximal.
- La **zone fibro-musculaire antérieure** correspond à la totalité de la face antérieure de la prostate, et représente ainsi un tiers de son volume. Elle se compose uniquement de fibres musculaires lisses et de septa fibreux.

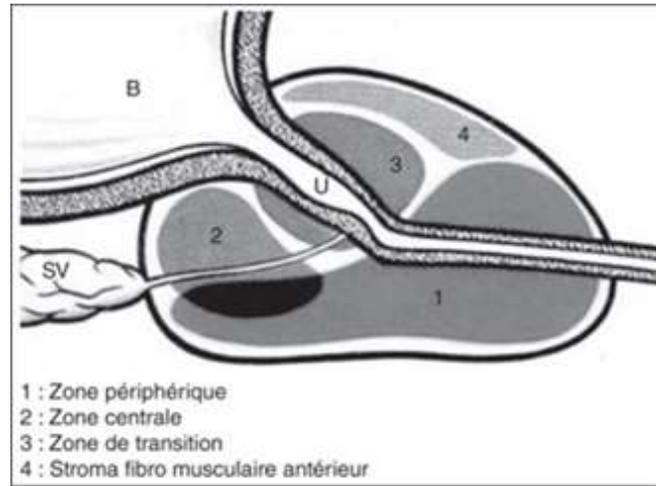


Figure 4 : L'anatomie zonale de la prostate selon McNeal. Extrait de « *The zonal anatomy of the prostate* » (45)

1.2. Histologie

La prostate se compose de deux sortes de tissus : le tissu épithélial glandulaire et le tissu mésenchymateux. Leurs aspects et leurs proportions varient peu selon les différentes zones anatomiques de la prostate. Le tissu épithélial est formé de glandes à contours festonnés et elles sont recouvertes de deux assises cellulaires. La couche cellulaire interne est composée de cellules cubiques ou cylindriques, qui sécrètent le PSA et la Phosphatase Acide Prostatique. Cette sécrétion est sous la dépendance hormonale des androgènes, via les récepteurs aux androgènes (RA). L'assise cellulaire externe est, quant à elle, constituée de cellules cubiques ou aplaties de nature épithéliale. Il n'y a pas de dépendance hormonale aux androgènes, car ces cellules n'expriment pas les récepteurs hormonaux. Cependant, on les différencie des cellules sécrétrices grâce à des marqueurs spécifiques qu'elles possèdent, notamment les cytokératines de hauts poids moléculaires et la protéine p63. Enfin, on retrouve de rares cellules neuroendocrines (moins de 1 %) entre les cellules luminales. (46)

1.3. Physiologie

La prostate a principalement une fonction sécrétoire. En effet, les cellules glandulaires de la prostate sécrètent un liquide clair destiné à enrichir le sperme, riche en protéines et en minéraux. Ce liquide appelé liquide prostatique ne participe pas à la production des spermatozoïdes, mais il permet leurs survies et leurs

maturations. Il représente le tiers du liquide séminal. Il est sécrété de manière continue et l'excédent est éliminé par voie urinaire. Lors d'une stimulation sexuelle, une quantité plus importante de liquide prostatique sera produite et se mêlera aux spermatozoïdes pour être éjaculé sous forme de sperme. Le fonctionnement et le développement de la prostate est sous la dépendance des hormones sexuelles masculines, dont la principale est la testostérone. Toutefois, ce n'est pas la testostérone, qui va avoir une action directe sur les cellules prostatiques, mais un de ses métabolites, la dihydrotestostérone. Elle est formée grâce à l'action enzymatique de la 5 alpha-réductase. La prostate joue également un rôle dans la continence urinaire et notamment dans le contrôle du jet d'urine. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, l'apex de la prostate est entouré de fibres musculaires lisses et striées, qui sont sous le contrôle du système nerveux autonome. En fonction de leurs contractions, le jet d'urine sera plus ou moins ralenti voire stoppé.

2. Le cancer de la prostate

2.1. Physiopathologie

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne des cellules constituant le tissu épithélial glandulaire. Ces cellules cancéreuses ont la capacité de proliférer de façon anarchique et anormale. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un adénocarcinome prostatique, mais il existe des formes rares de cancers de la prostate notamment les carcinomes à petites cellules et les sarcomes. Le cancer de la prostate est un cancer dit hormonodépendant. En effet, la croissance et la prolifération des cellules tumorales sont stimulées par les androgènes testiculaires et surrénaliens, notamment par la testostérone. Les cellules cancéreuses peuvent également migrer en dehors de la prostate en empruntant les voies veineuses ou lymphatiques pour constituer de nouveaux foyers tumoraux dans d'autres parties du corps. On parle alors de métastases. Dans le cas du cancer de la prostate, ces métastases se développent principalement au niveau des os et des ganglions lymphatiques. En perturbant l'organisation et la physiologie des organes qu'elles envahissent, les métastases sont souvent responsables de la mortalité de ce cancer (47).

2.2. Symptômes

Au début, le cancer de la prostate est asymptomatique, mais au fur et à mesure de son évolution, des perturbations cliniques apparaissent. Elles se caractérisent dans un premier temps par des troubles mictionnels (pollakiurie, dysurie, brûlures mictionnelles, hématurie...), des dysfonctionnements érectiles et des éjaculations douloureuses. A un stade plus évolué, le cancer de la prostate peut être responsable de douleurs osseuses et d'une altération de l'état général (perte de poids, asthénie, anémie) (4-8).

2.3. Dépistage

Le dépistage du cancer de la prostate consiste en la réalisation de deux examens : le toucher rectal et le dosage du PSA sérique total.

Le toucher rectal est un examen qui consiste à analyser le volume, la consistance et la régularité de la prostate en la palpant avec l'index, et ce au travers de la paroi du rectum. Il permet ainsi au médecin de détecter une augmentation du volume de la prostate, une consistance anormale ou irrégulière pouvant être le signe d'un éventuel adénocarcinome prostatique. Cependant, le toucher rectal ne peut pas détecter les lésions situées au niveau de la partie antérieure de la prostate et ne révèle que les tumeurs palpables. L'absence d'induration au toucher n'exclut pas la présence éventuelle d'une tumeur. Le toucher rectal seul n'apparaît pas comme un outil de dépistage approprié et c'est pourquoi il est recommandé de l'associer au dosage du PSA.

Le PSA est une glycoprotéine de la famille des kallikréines sécrétée par les cellules de l'épithélium glandulaire de la prostate. Il est produit en grande quantité au niveau du liquide séminal où il exerce son activité enzymatique protéolytique. En effet, le PSA participe à la fluidification de l'éjaculat en fragmentant les semenogelins, et facilite ainsi la migration des spermatozoïdes. On le retrouve également au niveau du sérum sous deux formes : une forme libre et une forme liée. Il se lie principalement à l'alpha-1 antichymotrypsine, à l'alpha-1 antitrypsine et à l'alpha-2 macroglobuline (48). Il existe différents dosages de PSA, mais dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate on dose dans un premier temps le PSA sérique total. Il s'agit de la somme

des deux composantes du PSA : sa forme libre et sa forme liée. Celui-ci est considéré comme pathologique, ou du moins suspect, lorsque sa valeur est supérieure à 4 ng/ml et recommande alors la nécessité de réaliser d'autres examens, notamment la biopsie afin de poser un diagnostic. Selon un rapport de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) (4), au seuil de 4 ng/ml, la sensibilité de ce dosage est de 75%, sa spécificité est de l'ordre de 90%, la valeur prédictive positive est de 30% et la valeur prédictive négative est de 90%. L'intérêt de l'abaissement de cette valeur seuil à 3 ng/ml est discuté, car cela améliorerait la sensibilité du test mais au détriment de sa spécificité. Il en résulterait un plus grand nombre de cas diagnostiqués mais aussi une augmentation du nombre de biopsies négatives. Ce dosage, pourtant fréquemment réalisé, ne permet pas à lui seul de poser un diagnostic car l'élévation du taux de PSA total n'est pas spécifique du cancer. Son augmentation peut résulter de diverses causes : âge, prostatite, hypertrophie bénigne de la prostate...

Le dosage du PSA sérique libre et le calcul du ratio PSA libre/PSA total ne sont pas utilisés dans le dépistage précoce du cancer de la prostate. Ils peuvent être utiles pour discuter l'indication de biopsies ou l'intérêt de réaliser une deuxième série de biopsies si les premières sont négatives lorsque la concentration sérique du PSA total est comprise entre 4 et 10 ng/ml (49). En ce qui concerne le PSA ajusté à l'âge, sa densité (rapport du PSA sérique total sur le volume prostatique) et sa cinétique, ils ont un éventuel intérêt en deuxième intention pour aider à la décision de biopsies prostatiques après informations du patient par le médecin des avantages et des inconvénients de cet examen (4).

Aujourd'hui, l'intérêt d'un dépistage systématique du cancer de la prostate à l'échelle nationale est très discuté. Deux grandes études multicentriques ont été entreprises pour analyser le sujet en question. L'étude européenne ERSPC (*European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*) (50) a été initiée en 1994 dans huit pays. Elle compare la mortalité par cancer de la prostate entre un groupe d'hommes bénéficiant d'un dépistage par dosage du PSA (162 000 hommes âgés de 55 à 69 ans) et un groupe témoin non dépisté. L'étude américaine PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*) (51) s'est faite de 1993 à 2001

sur près de 77 000 hommes. Celle-ci compare la mortalité par cancer de la prostate entre un groupe d'hommes invité à réaliser un dépistage par dosage du PSA et toucher rectal et un groupe contrôle non dépisté. Les premiers résultats de ces études sont contradictoires. En effet, une différence de mortalité de 20% entre le groupe dépisté en moyenne tous les 4 ans par dosage du PSA et le groupe non dépisté est observée par l'étude européenne. Alors qu'aucune différence significative de mortalité n'a été mise en évidence dans l'étude américaine.

Ainsi, à l'heure actuelle il n'existe pas de dépistage systématique du cancer de la prostate en France car selon la HAS (Haute Autorité de Santé) : « la mise en place d'un programme de dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique total n'est pas recommandée, que ce soit en population générale ou chez les hommes à haut risques » (52). Cependant, l'AFU (l'Association Française d'Urologie) recommande un dépistage individuel par toucher rectal et dosage du PSA sérique total en fonction de l'âge des patients. Ainsi de 45 à 54 ans, le dépistage ne concernera que les hommes ayant un risque accru de cancer de la prostate (origine africaine, antillaise, antécédents familiaux). De 55 à 69 ans, le dépistage sera annuel si le taux de PSA total est supérieur à 1 ng/ml sinon il aura lieu tous les 3 ans. De 70 à 75 ans, on suit les recommandations de la HAS qui recommande un dépistage au cas par cas chez des patients informés (informations sur la pathologie, les traitements et leurs effets indésirables...). Enfin, au-delà de 75 ans le dépistage n'est plus recommandé.

2.4. Diagnostic

Le diagnostic du cancer de la prostate se fait grâce à l'examen anatomopathologique des tissus prostatiques prélevés lors des biopsies. La biopsie est indiquée en cas de toucher rectal suspect, mais aussi lorsque le PSA sérique total atteint la valeur seuil de 4 ng/ml. Enfin, des biopsies sont parfois réalisées en cas d'adénome prostatique, mais celles-ci sont envisagées au cas par cas. Une biopsie de la prostate consiste à prélever plusieurs fragments de tissus prostatiques par voie transrectale et guidés par échographie endorectale grâce à un pistolet automatique muni d'une aiguille de 18 ou 22G. De manière générale, 12 prélèvements sont

réalisés dans les différentes zones de la prostate, mais aussi au niveau des régions anormales ou suspectes au toucher rectal ou à l'échographie. Cet examen est le plus souvent réalisé en ambulatoire sous anesthésie locale (infiltration périprostatique de lidocaïne 1%). Du fait des complications hémorragiques (présence de sang dans les selles, hématurie, hémospemie) et infectieuses, pouvant survenir dans les jours suivants la biopsie, elle nécessite au préalable l'administration d'un traitement antibiotique prophylactique par des fluoroquinolones de 2^{ème} génération, voire l'adaptation d'un traitement anticoagulant si le patient concerné en a un. L'apparition d'une fièvre ou la présence de douleurs pelviennes chez un patient récemment biopsé sont des symptômes évocateurs d'une prostatite aiguë nécessitant une consultation médicale urgente. Enfin, les tissus prélevés font alors l'objet d'un examen anatomopathologique qui établit la présence ou l'absence de cellules cancéreuses dans le prélèvement et permet ainsi de poser un diagnostic.

2.5. Classifications des tumeurs prostatiques

Lorsque le diagnostic est établi, les médecins doivent évaluer l'étendue et l'évolution potentielle de la tumeur afin de décider de la prise en charge thérapeutique du patient. Pour cela, plusieurs classifications sont à leurs dispositions.

2.5.1. Classification TNM

La classification TNM (Annexe 1) prend en compte trois critères : la taille de la tumeur (T), l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques (N), et la présence ou non de métastases (M). Elle permet ainsi de définir quatre stades différents de cancer de la prostate :

- Le cancer de la prostate localisé sans extension extra-capsulaire.
- Le cancer de la prostate localement avancé qui s'étend au-delà de la capsule prostatique voire aux organes adjacents à la prostate.
- Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne.
- Le cancer de la prostate métastatique.

Pour chaque tumeur on définit deux classifications TNM, la classification clinique cTNM et la classification pathologique pTNM (Annexe 2). La classification

clinique se base sur les données de l'examen clinique, des biopsies et des examens complémentaires (endoscopie, imagerie). Elle va permettre ainsi le choix du traitement. Quant à elle, la classification pathologique prend en compte les informations supplémentaires apportées par la chirurgie et l'examen histopathologique de la pièce opératoire. Celle-ci est utilisée pour choisir le traitement adjuvant, pour évaluer le pronostic et l'évolution de la tumeur.

2.5.2. Score de Gleason

La classification de Gleason (Annexe 3) évalue le degré de différenciation de la tumeur grâce à l'analyse au microscope des cellules cancéreuses issues des biopsies ou d'une prostatectomie. Elle repose sur une échelle de notations allant de 1 à 5 et permet de définir le score de Gleason. Ce score, variant de 2 à 10, est le résultat de la somme des deux grades les plus fréquemment rencontrés dans la tumeur analysée. Plus le score est faible, plus le tissu tumoral est proche d'un tissu bénin. A l'inverse, plus il est élevé plus la tumeur est agressive.

2.5.3. Classification de d'Amico

Elle est utilisée pour classer les formes localisées des cancers de la prostate en fonction de leur risque de rechute après la réalisation d'un traitement local (radiothérapie, chirurgie). Elle se base sur trois critères : le stade clinique de la tumeur établi par la classification clinique TNM, le score de Gleason et le PSA sérique total (Tableau IV). On distingue alors, les cancers de la prostate localisés à faible risque, ceux à risque intermédiaire et enfin ceux à risque élevé.

Tableau IV : Classification de d'Amico. Extrait du guide ALD (Affection de Longue Durée) du cancer de la prostate de l'HAS (53)

| | Faible risque (a) | Risque intermédiaire | Haut risque (b) |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Stade clinique | ≤ T2a | T2b | T2c-T3a |
| Score de Gleason | et ≤ 6 | ou 7 | ou > 7 |
| PSA sérique (ng/ml) | et < 10 | ou >10 et < 20 | ou > 20 |

1. Un faible risque implique la totalité des critères (b) Un seul critère présent suffit pour considérer le risque élevé

2.6. Bilan d'extension

Le bilan d'extension pré-thérapeutique est réalisé pour différencier les cancers de la prostate localisés des tumeurs avec extension régionale voire métastatiques. Il prend en compte plusieurs données, notamment le résultat du toucher rectal, la valeur du PSA, les données histologiques des biopsies prostatiques et les données obtenues par les différentes imageries effectuées. Il évalue trois niveaux d'extension de la tumeur : l'extension locale, l'extension ganglionnaire et l'extension métastatique.

L'évaluation de l'extension locale de la tumeur comprend l'estimation du volume tumoral et la détection d'une éventuelle extension extra-prostatique. Ceci va nous permettre de différencier les cancers de la prostate localisés se limitant à la prostate (stade T1 et T2) des tumeurs localement évoluées qui s'étendent au-delà de la capsule prostatique (stade T3 et T4). L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) prostatique endorectale est l'examen qui va permettre à la fois d'estimer le volume tumoral, mais surtout de visualiser un franchissement capsulaire éventuel. Elle sera réalisée à distance des biopsies prostatiques pour éviter les artéfacts. Une extension extra-capsulaire de plus de 1 mm est détectée grâce à cette imagerie, avec une sensibilité de 70% et une spécificité de l'ordre de 95%. L'IRM prostatique endorectale n'est pas réalisée de façon systématique. Elle est indiquée chez les patients les plus à risque d'extension selon la classification de d'Amico (risque intermédiaire, risque élevé) pour rechercher une extension de la tumeur au-delà de la capsule prostatique voire aux organes adjacents à la prostate. Elle reste optionnelle dans les cas de cancers de la prostate localisés à faible risque d'extension. Dans ce cas, elle peut être réalisée afin d'apprécier le volume tumoral pour améliorer la prise en charge thérapeutique du patient.

Dans un deuxième temps, on va rechercher un envahissement ganglionnaire en réalisant une IRM pelvi-prostatique et/ou un scanner abdomino-pelvien. La réalisation de ces examens est réservée aux patients qui ont un risque de rechute à 10 ans intermédiaire ou élevé. Ils permettent de visualiser l'augmentation du diamètre des ganglions pelviens et rétropéritonéaux évoquant ainsi une possible atteinte ganglionnaire. Cependant, du fait de leur faible sensibilité, ils ne peuvent que

suspecter l'envahissement ganglionnaire. La lymphadénectomie ou curage ganglionnaire pelvien reste la méthode de référence pour poser le diagnostic d'atteinte ganglionnaire.

Enfin, les médecins vont rechercher la présence de métastases. Dans le cas du cancer de la prostate, celles-ci sont majoritairement osseuses. La scintigraphie osseuse est l'examen de référence permettant leurs détections. Sa réalisation est recommandée en cas de douleurs osseuses, de tumeurs localement évoluées (stade T3 et T4), pour une valeur de PSA sérique supérieure à 10 ng/ml ou lorsque le score de Gleason est de minimum 7. Les métastases peuvent avoir d'autres localisations que les os, c'est pourquoi dans certains cas une IRM du corps entier peut être discutée.

Pour conclure, le bilan d'extension permet aux médecins d'orienter le choix thérapeutique selon la nature du cancer et optimise ainsi la prise en charge du patient. (54-55)

PARTIE II : L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE MÉDICAMENTEUX DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

I. Présentation de la prise en charge thérapeutique globale de l'adénocarcinome prostatique

Le choix de la stratégie thérapeutique est le fruit d'une décision collégiale, pluridisciplinaire. En effet, la multidisciplinarité est essentielle pour optimiser au mieux la prise en charge du patient. Les modalités thérapeutiques vont être discutées et définies au cours d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) réunissant différents professionnels de santé (chirurgiens, urologues, oncologues, radiothérapeutes, infirmières etc...). Dans le cas du cancer de la prostate, plusieurs traitements sont possibles toutefois leurs indications diffèrent en fonction :

- Des caractéristiques de la tumeur : stade TNM, classification de d'Amico pour les cancers localisés, taille de la tumeur...
- Des caractéristiques de la prostate, notamment son volume.
- Des caractéristiques du patient : âge, comorbidités, antécédents médicaux et chirurgicaux, symptômes.
- Des préférences du patient en matière de soins.

Les recommandations thérapeutiques actuelles de l'adénocarcinome prostatique (Tableau V et Annexe 4) se basent sur les résultats du bilan d'extension, mais aussi sur l'espérance de vie du patient. Celle-ci est estimée grâce à l'utilisation des tables d'espérance de vie de la population générale fournies par l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques), mais aussi en évaluant les facteurs de comorbidités du patient. Plusieurs scores ont été proposés aux Etats-Unis pour évaluer ces comorbidités et l'outil qui semble le plus approprié est l'ICD (*Index of Coexistent Disease*). Il évalue quatorze pathologies et les classe en quatre niveaux de sévérité (Annexe 5). Ainsi, le score obtenu et l'âge du patient au diagnostic vont permettre l'estimation de son espérance de vie (55).

Tableau V : Options thérapeutiques selon le stade tumoral de l'adénocarcinome prostatique.
Extrait du guide ALD du cancer de la prostate de l'HAS (53)

| STADE NON METASTATIQUE | |
|--|--|
| Tumeur localisée à faible risque* | Traitement immédiat : prostatectomie (+/- curage ganglionnaire) ou radiothérapie externe ou curiethérapie. Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : "surveillance active" ou "abstention surveillance clinique". |
| Tumeur localisée à risque intermédiaire* | Traitement immédiat : prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe** (+/- hormonothérapie) ou exceptionnellement curiethérapie. Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : "abstention surveillance clinique". |
| Tumeur localisée à haut risque* | Prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans), |
| Tumeur localement avancée (stades T3b-T4) | Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans). |
| STADE METASTATIQUE (N+ ou M+) | |
| Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+) | Hormonothérapie (+/- radiothérapie pelvi-prostatique si N+, M0); chimiothérapie en cas de résistance à la castration. |

(*) Classification de d'Amico (**) Tumeur asymptomatique (***) En cas de radiothérapie, curage ganglionnaire à discuter

Une fois la stratégie thérapeutique définie lors de cette réunion, celle-ci est présentée au patient lors de la consultation d'annonce. Elle doit faire l'objet d'un accord mutuel entre le corps médical et le patient. L'ensemble des modalités concernant sa prise en charge est consigné dans un Programme Personnalisé de Soins qui lui est remis. Les objectifs recherchés varient selon les patients et le stade de la tumeur. En effet, la finalité du traitement va être l'éradication du cancer lorsque celui-ci est localisé, la prévention de l'extension métastatique au stade localement avancé et enfin le ralentissement de la stimulation hormonale lorsque la tumeur est au stade métastatique. Quelle que soit l'espérance de vie du patient et la nature du cancer traité, l'objectif du traitement, est aussi la prévention des complications, le maintien, voire l'amélioration de la qualité de vie du patient ainsi que l'allongement de sa survie. C'est pourquoi la prise en charge du patient est globale et comprend à la fois des traitements curatifs et des soins de support. Ces derniers sont utiles et nécessaires à tous les stades de la maladie. Ils comprennent la prise en charge psychologique du patient et de son entourage, le suivi des effets indésirables

éventuels du ou des traitements, la prise en charge nutritionnelle, le traitement de la douleur ainsi que les soins palliatifs. Parmi les différentes options thérapeutiques, on différencie les traitements curatifs que sont la prostatectomie, la radiothérapie, la curiethérapie et les ultrasons focalisés de haute intensité, des traitements palliatifs représentés par l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Seuls les traitements médicamenteux seront abordés dans cette deuxième partie.

II. Les traitements médicamenteux dans le cancer de la prostate

1. L'hormonothérapie

1.1. Rappels sur le fonctionnement de l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire chez l'homme

L'hypothalamus est une structure du système nerveux central située au niveau du diencephale, dans le plancher du troisième ventricule. Celui-ci est relié à l'hypophyse par la tige pituitaire pour former le complexe hypothalamo-hypophysaire. L'hypophyse est une petite glande composée de deux lobes : le lobe antérieur ou adénohypophyse et le lobe postérieur ou neurohypophyse. Ces deux lobes diffèrent de part leurs anatomies et leurs fonctionnements. En effet, l'adénohypophyse se compose de cellules glandulaires sécrétant différentes hormones dont la libération va être régulée, via les *releasing* ou *inhibiting* hormones produites par l'hypothalamus (Figure 5). Alors que la neurohypophyse est un véritable tissu nerveux traversé par un ensemble d'axones et de fibres nerveuses provenant de l'hypothalamus. Le complexe hypothalamo-hypophysaire a pour fonction principale de réguler les sécrétions hormonales de notre organisme notamment celle des hormones de la reproduction ou gonadotrophines (Figure 5). En effet, les neurones hypothalamiques vont sécréter la gonadolibérine ou LHRH (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) qui va être transportée jusqu'à l'adénohypophyse via le système porte hypothalamo-hypophysaire. A ce niveau, la LHRH se fixe sur des récepteurs spécifiques présents au niveau des cellules gonadotropes de l'adénohypophyse. Le complexe LHRH-récepteur stimule la sécrétion de deux hormones : la FSH (*Folliculo Stimulating Hormone*) et la LH (*Luteinizing Hormone*).

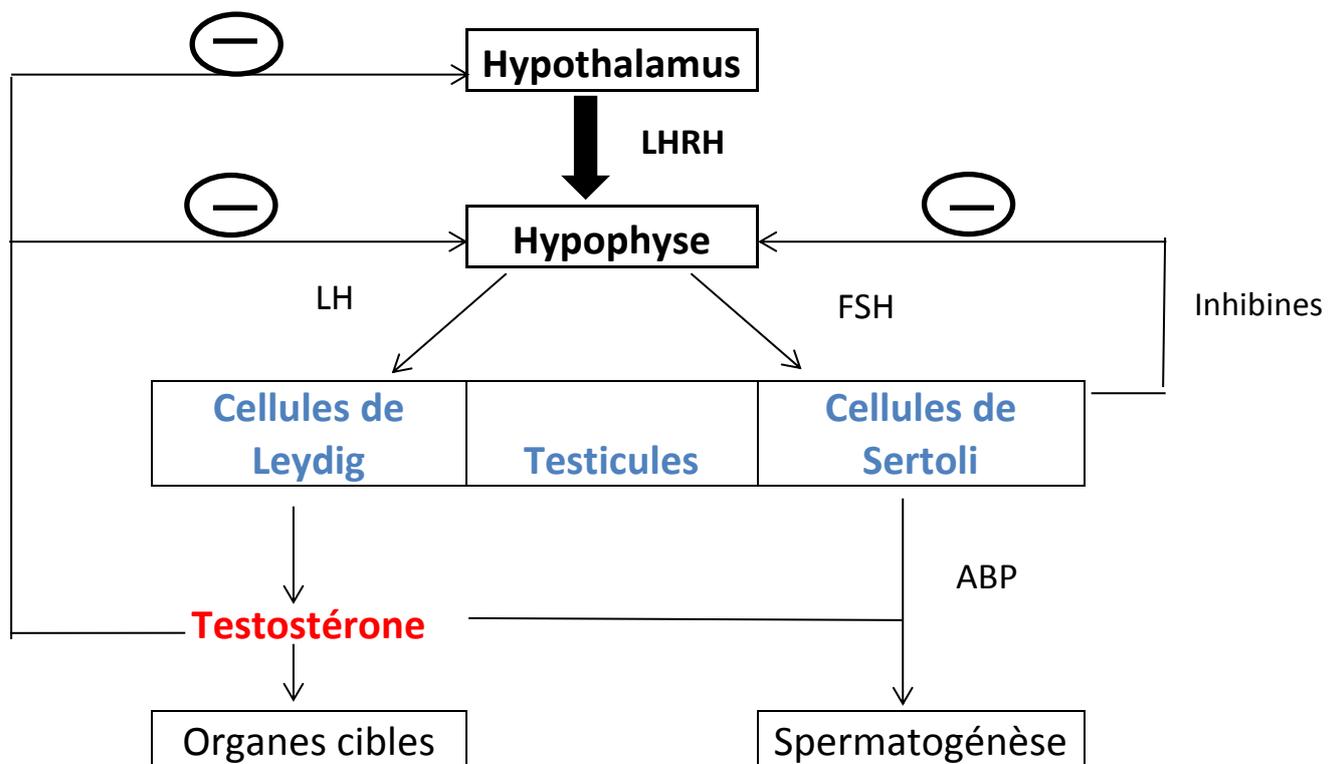


Figure 5 : L'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire chez l'homme

Chez l'homme, ces deux hormones sont véhiculées par la circulation générale jusqu'à leurs cellules cibles, situées au niveau des testicules. La FSH stimule la production par les cellules de Sertoli d'une protéine de liaison, l'ABP (*Androgen Binding Protein*). Cette protéine facilite la fixation de la testostérone au niveau des cellules séminales permettant ainsi la maturation des spermatozoïdes. Quant à la LH, elle stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig situées entre et autour des tubes séminifères. La testostérone, une des principales hormones sexuelles chez l'homme, est produite à 95% dans les testicules et le reste au niveau des glandes surrénales. La testostérone assure la croissance et le développement des organes sexuels à la puberté. Elle stimule la spermatogénèse et permet l'apparition des caractères sexuels secondaires masculins (pilosité, voix, développement de la masse musculaire...). Elle a un rôle modulateur au niveau de nombreux systèmes comme le système osseux, cardiovasculaire ou encore le système nerveux. Enfin, la testostérone agit également sur le fonctionnement et le volume de la prostate via un

de ses métabolites, la dihydrotestostérone. Pour clore ce rappel, il existe plusieurs rétrocontrôles négatifs au niveau de la régulation hormonale des gonatrophines. En effet, la testostérone exerce une rétro-inhibition sur la production de LHRH, LH et FSH. Les inhibines produites par les cellules de Sertoli vont, quant à elles, inhiber la production de FSH.

1.2. L'hormonothérapie et ses indications dans le cancer de la prostate

L'hormonodépendance du cancer de la prostate a été mise en évidence en 1941 grâce aux travaux du professeur Huggins. En effet, la croissance et la progression tumorale des cellules prostatiques est sous la dépendance hormonale des androgènes, et plus particulièrement de la testostérone. Elle agit sur les cellules cancéreuses via les RA localisés au niveau de leurs cytoplasmes. L'objectif de l'hormonothérapie anticancéreuse est d'inhiber la stimulation hormonale entretenant la survie et la prolifération des cellules tumorales. Pour permettre cela, trois stratégies existent :

- Soit on apporte des œstrogènes qui vont inhiber la libération de testostérone en stimulant le rétrocontrôle négatif hypophysaire (hormonothérapie additive). Cependant, les effets indésirables des œstrogènes notamment cardiovasculaires et thromboemboliques ont fortement limités leur utilisation.
- Soit on inhibe directement la synthèse de testostérone (hormonothérapie suppressive) par castration chirurgicale (orchidectomie) ou chimique (analogues de LHRH).
- Soit on empêche l'action de la testostérone en bloquant la fixation de la dihydrotestostérone sur les récepteurs aux androgènes (anti-androgènes).

L'hormonothérapie peut être un traitement néo-adjuvant, lorsqu'elle est introduite avant le traitement locorégional de la tumeur, adjuvant lorsqu'elle est initiée après, et enfin concomitant quand elle est associée simultanément à un autre type de traitement comme la radiothérapie.

Les indications de l'hormonothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant sont multiples. Elle constitue le traitement de référence

des cancers métastatiques et des cancers avec atteinte ganglionnaire. Elle est également indiquée en association avec la radiothérapie dans les cancers de la prostate localement avancés (stade T3-T4) et les formes localisées à haut risque. Les modalités d'association sont discutées au cas par cas, en fonction du stade de la tumeur et de son risque d'extension. Enfin, elle est utilisée dans les cas de récurrence biologique après traitement curatif notamment lorsque le temps de doublement du PSA est inférieur à 12 mois.

Ses bénéfices dans les formes localisées à haut risque ont été démontrés dans plusieurs essais notamment l'essai EORTC 22 863 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) de Bolla (56). Celui-ci a recruté 415 patients. Les résultats, publiés en 2002, montrent une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale chez les patients bénéficiant d'une hormonothérapie adjuvante pendant 3 ans par rapport à ceux traités par radiothérapie seule (56).

La durée du traitement hormonal est variable et peut durer de 6 mois jusqu'à 3 ans. L'étude EORTC 22 961 (57) a permis d'apporter des éléments de réponse concernant la durée optimale de l'hormonothérapie. Celle-ci compare deux groupes, le premier bénéficie d'une hormonothérapie adjuvante à la radiothérapie pendant 6 mois et le second poursuit le traitement hormonal pendant 30 mois. Les résultats montrent qu'une hormonothérapie prolongée est préférable à une hormonothérapie courte en terme d'amélioration statistique de la survie globale (85,3% vs 80,6%), de la survie sans progression clinique (81,8% vs 68,9%) et biologique (78,3% vs 58,9%).

L'hormonothérapie a longtemps été instaurée de manière continue, mais la prise en charge semble s'orienter de plus en plus vers une suppression androgénique intermittente. Elle consiste à arrêter l'hormonothérapie après une première période de traitement de 6 à 9 mois, sous réserve d'une surveillance rigoureuse du patient et d'une réponse clinique et biologique satisfaisante. Cette alternative permet de diminuer le temps d'exposition du patient au traitement, mais surtout de réduire les effets indésirables.

L'hormonothérapie tient une place majeure dans la prise en charge du cancer de la prostate et fait appel à différentes classes médicamenteuses que sont les analogues de la LHRH, les anti-androgènes, le dégarélix et le diéthylstilbestrol.

1.3. Classes médicamenteuses utilisées

1.3.1. Les analogues de la LHRH

1.3.1.1. Molécules et modalités d'administration

La découverte des analogues de la LHRH date du début des années 70 grâce à l'identification du facteur hypothalamique LHRH par le professeur Schally. Leurs efficacités dans le cancer de la prostate furent démontrées au cours d'études dont les premières ont été publiées en 1982 (58). Les analogues de la LHRH ont été obtenus en substituant deux acides aminés aux deux pôles de la molécule naturelle permettant ainsi l'acquisition d'une activité 50 à 100 fois supérieure par rapport à la LHRH elle-même. Ils sont toujours considérés comme le traitement médical de référence en termes de castration chimique par suppression androgénique. La plupart d'entre eux existent sous forme retard et sont administrés par voie injectable sous-cutanée ou intramusculaire tous les 3 à 6 mois. A l'heure actuelle, plusieurs spécialités sont commercialisées mais on distingue cinq molécules actives : la busérelina, la gosérelina, la leuproréline, la triptoréline et l'histréline.

1.3.1.2. Mécanisme d'action

Dans les conditions physiologiques, le facteur hypothalamique LHRH est sécrété de façon pulsatile, et se fixe au niveau de récepteurs hypophysaires dont l'activation permet la synthèse et la libération de LH et FSH. La LH est à l'origine de la production de testostérone en stimulant les récepteurs testiculaires des cellules de Leydig. Les analogues de la LHRH, comme leurs noms l'indiquent, miment l'action de la molécule naturelle. Initialement, ils vont activer la sécrétion des gonadotrophines en se fixant sur les récepteurs hypophysaires provoquant ainsi une augmentation transitoire de la testostéronémie. Cependant, la stimulation n'est plus pulsatile mais continue. Ainsi, en l'espace de 2 à 4 semaines, selon les spécialités, la fixation des analogues de la LHRH sur les récepteurs hypophysaires entraîne leurs désensibilisations et leurs raréfactions aboutissant à un tarissement de la sécrétion de LH et de FSH, et donc à une suppression de la synthèse des stéroïdes testiculaires. Les analogues de la LHRH permettent une inhibition de la sécrétion de testostérone, certes qui n'est pas immédiate, mais réversible à l'arrêt du traitement.

Cependant, ils présentent l'inconvénient de provoquer le phénomène du *flare-up*. Ce phénomène, aussi appelé effet rebond, correspond à l'hypersécrétion transitoire des hormones hypophysaires, LH et FSH, observée lors des premiers jours de traitement. Cette hypersécrétion va être responsable d'une augmentation transitoire des taux circulants de testostérone pouvant être à l'origine d'une recrudescence des symptômes du patient (douleurs osseuses, hématurie préexistante, obstruction urinaire, faiblesses ou paresthésies des membres inférieurs par compression médullaire). Afin de prévenir les effets éventuels du *flare-up*, un anti-androgène sera prescrit au patient afin de limiter l'action de la testostérone sur les RA. Ce qui, par conséquent, permettra d'éviter l'accentuation de la symptomatologie du patient. (59)

1.3.1.3. Indications

Les indications des analogues de la LHRH dans le cancer de la prostate diffèrent selon les molécules et les spécialités utilisées. Bigonist® et Suprefact®, dont la molécule active est la busérelina, ont une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le traitement du cancer de la prostate métastatique. La gosérelina représentée par le Zoladex® est utilisée à la fois dans le traitement des formes métastatiques mais aussi comme traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans les formes localement avancées (soit les stades T3 et T4 selon la classification TNM). La leuproréline comprend deux spécialités, Eligard® et Enantone®. Enantone® est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Il est également prescrit comme traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans les formes localement avancées. Quant à l'Eligard®, il est uniquement indiqué dans le traitement des stades avancés de cancer de la prostate. La triptoréline est la molécule active du Decapeptyl® et du Gonapeptyl®. Ces deux spécialités ont l'AMM dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Cependant, le Decapeptyl® a aussi une indication comme traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie dans les formes localement avancées. Enfin, l'histréline, molécule dernièrement commercialisée, a obtenu son AMM dans le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate.

Les analogues de la LHRH ont d'autres indications que l'adénocarcinome prostatique notamment le traitement du cancer du sein hormonodépendant métastatique, de la puberté précoce, de l'endométriose, des fibromes utérins ou encore de l'infécondité féminine. (60)

1.3.1.4. Principaux effets indésirables

De nombreux effets indésirables sont rapportés dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des différentes spécialités et sont notamment liés aux modifications des taux plasmatiques de la testostérone. En effet, l'augmentation de la testostéronémie observée lors des premiers jours de traitement, peut engendrer une aggravation transitoire des symptômes du patient notamment des douleurs osseuses et des troubles urinaires. Une surveillance médicale attentive sera donc nécessaire durant les premières semaines de traitement, en particulier chez les patients ayant une obstruction des voies excrétrices ou des métastases vertébrales (49). Les principaux effets indésirables de cette classe médicamenteuse sont les bouffées de chaleur, la diminution de la libido et les troubles de l'érection. Ils apparaissent de manière fréquente et précoce et sont la conséquence de l'abaissement de la testostéronémie. Les hormones sexuelles ont un rôle primordial dans l'homéostasie osseuse. C'est pourquoi la suppression androgénique peut entraîner la survenue d'une ostéopénie et donc une augmentation du risque fracturaire par diminution de la densité minérale osseuse. Les analogues de la LHRH peuvent être également responsables d'anémie, de prise de poids, d'augmentation des transaminases hépatiques, d'altération de l'humeur voire de dépression. Il sera toutefois très difficile de savoir si les troubles psychologiques sont liés au traitement hormonal lui-même, ou tout simplement à la réaction du patient face à son cancer. A plus ou moins long terme, les analogues de la LHRH peuvent augmenter le risque cardiovasculaire des patients en raison des désordres métaboliques qu'ils entraînent, en particulier l'insulinorésistance et les modifications lipidiques. (61)

1.3.1.5. *Contre-indications et interactions médicamenteuses*

L'hypersensibilité à la LHRH, aux analogues de la LHRH ou à l'un des excipients est la contre-indication commune à l'ensemble des spécialités. Bigonist® est aussi contre-indiqué dans les tumeurs résistantes aux analogues de la LHRH et en cas d'orchidectomie ou pulpectomie préalable. Eligard® ne peut pas être prescrit chez les femmes et les enfants, dans les cas de cancer de la prostate avec compression médullaire ou métastases vertébrales et lors d'orchidectomie préalable. Quant à l'Enantone®, il est contre-indiqué en cas d'hémorragies génitales de cause non déterminée.

Aucune interaction médicamenteuse caractéristique n'a été identifiée à ce jour de part l'absence d'études pour la plupart des spécialités. Cependant, les injections intramusculaires sont contre-indiquées chez les patients souffrant de troubles de l'hémostase ou sous traitement anticoagulant. Le Decapeptyl® ne pourra donc pas être utilisé chez ces patients du fait de ses modalités d'administration. (60)

1.3.2. Les anti-androgènes

1.3.2.1. *Molécules et modalités d'administration*

Cette classe médicamenteuse regroupe plusieurs spécialités, on distingue parmi elles : les anti-androgènes stéroïdiens, représentés par l'acétate de cyprotérone (Androcur®), les anti-androgènes non stéroïdiens regroupant le bicalutamide (Casodex®), le flutamide (Eulexine®) et le nilutamide (Anandron®), et une molécule plus récente l'abiratérone (Zytiga®). L'ensemble de ces spécialités existe sous formes orales et sont prises quotidiennement par le patient. Les posologies différeront selon les spécialités et selon l'indication dans laquelle l'anti-androgène est prescrit. (60)

1.3.2.2. *Mécanisme d'action*

Avant d'aborder le mécanisme pharmacologique des différents anti-androgènes, revenons sur celui de la stimulation androgénique (Figure 6).

La testostérone est transportée dans le sang jusqu'aux cellules androgéno-dépendantes grâce à une protéine plasmatique, la SHBG (*Sex Hormone*

Binding Globulin). Libérée de celle-ci, la testostérone pénètre dans la cellule prostatique où elle est métabolisée en dihydrotestostérone par une des deux formes principales de la 5-alpha-réductase. Elle se lie alors au RA qui est un complexe présent au niveau du cytosol de la cellule prostatique solidaire du cytosquelette cellulaire. La dihydrotestostérone effectue sa liaison au niveau du Ligand Binding Domain du RA et provoque ainsi la libération des protéines de choc thermique appelées protéines HSP (*Heat Shock Protein*). Ceci va permettre l'activation du RA qui va se libérer du cytosquelette pour effectuer sa translocation nucléaire. Une fois dans le noyau de la cellule, les RA homologues se dimérisent et recrutent des « co-activateurs » et éloignent des « co-répresseurs » pour pouvoir se lier à l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) de la cellule. Ils se lient au niveau des sites ARE (*Androgen Response Element*). Les RA, une fois liés à l'ADN, vont jouer leurs rôles de facteurs de transcription et permettre la synthèse de diverses protéines androgéno-dépendantes. (62)

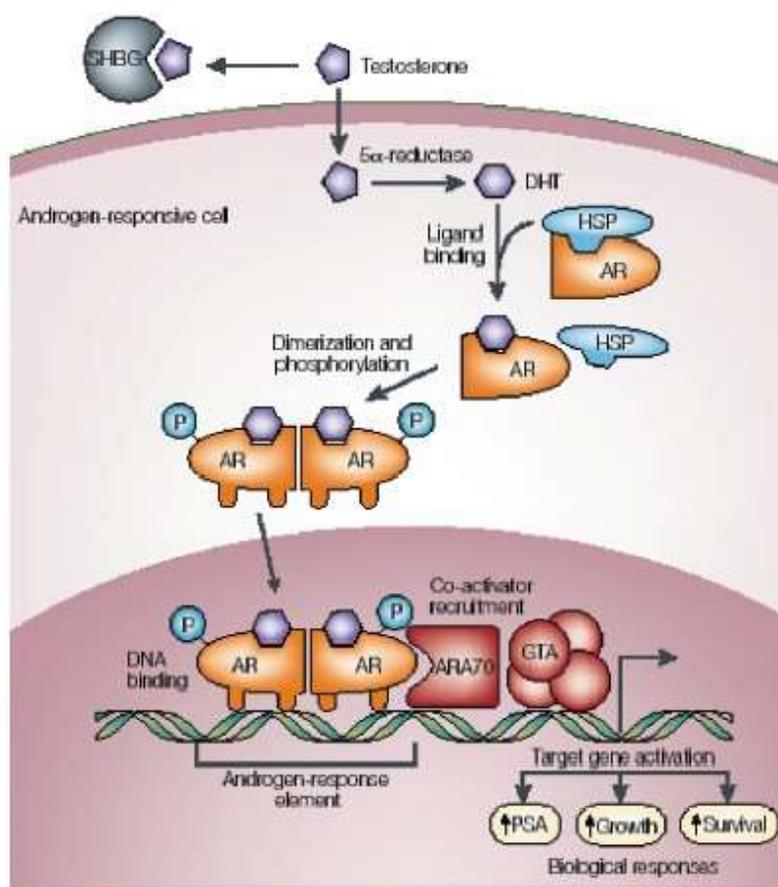


Figure 6 : Mécanisme génotropique de la stimulation androgénique. Extrait de Nature Reviews Cancer (63)

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-alpha-hydroxyprogestérone présentant un mécanisme d'action double. Tout d'abord, il a un effet anti-androgénique qui s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la dihydrotestostérone, métabolite actif de la testostérone, aux récepteurs aux androgènes cytosoliques présents au niveau des cellules cancéreuses prostatiques. Ainsi, il permet de bloquer l'action stimulante des androgènes testiculaires et surrénaliens sur la croissance tumorale. De plus, par le biais de son activité progestative, l'acétate de cyprotérone exerce une rétro-inhibition au niveau de l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire entraînant une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines et donc une réduction de la production de testostérone (64).

Les anti-androgènes non stéroïdiens ont uniquement une activité anti-androgénique périphérique. En effet, ils s'opposent à l'activité des androgènes en inhibant la liaison de la dihydrotestostérone aux RA.

Enfin, l'abiratérone présente un mécanisme d'action complètement différent par rapport aux anti-androgènes précédents puisqu'il inhibe directement la biosynthèse des androgènes. Pour cela, il bloque de manière sélective l'activité enzymatique de la 17 alpha-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP-17). Cette enzyme catalyse, par 17 alpha-hydroxylation et rupture de la liaison C17,20, la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en DHEA (Déhydroépiandrostérone) et androstènedione, précurseurs de la testostérone. Le CYP-17 s'exprime au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Ainsi, l'inhibition du CYP-17 par l'abiratérone permet de bloquer la production des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et au sein même de la tumeur. Ceci confère un avantage considérable à l'abiratérone, par rapport à l'orchidectomie et aux agonistes de la LHRH, qui réduisent uniquement la production de testostérone au niveau des testicules. (60)

1.3.2.3. Indications

Le tableau suivant synthétise l'ensemble des indications des anti-androgènes présentées ci-après.

Tableau VI : Indications des anti-androgènes dans le cancer de la prostate

| | Indications |
|-------------------------------|--|
| Acétate de cyprotérone | Traitement palliatif du cancer de la prostate. |
| Bicalutamide | Cancer de la prostate métastatique en association à une castration chimique ou chirurgicale. Cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression en monothérapie ou en traitement adjuvant à la radiothérapie ou à la prostatectomie radicale. |
| Flutamide | Cancer de la prostate métastatique en association à une castration chimique ou chirurgicale. |
| Nilutamide | Cancer de la prostate métastatique en association à une castration chimique ou chirurgicale. |
| Abiratérone | Cancer de la prostate métastatique chez des hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez des hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. |

Les indications des anti-androgènes dans le cancer de la prostate varient en fonction des spécialités pharmaceutiques utilisées (Tableau VI). L'acétate de cyprotérone est indiqué uniquement dans le traitement palliatif androgénique du cancer de la prostate.

Tous les anti-androgènes non stéroïdiens sont indiqués dans le traitement du cancer de la prostate métastasé, en association avec une castration chimique ou chirurgicale. Seul le bicalutamide a une deuxième indication, il peut être utilisé en monothérapie ou en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression.

L'abiratérone est une molécule récemment mise sur le marché et toujours administrée en association avec la prednisone ou la prednisolone. Elle est indiquée dans le traitement du cancer de la prostate métastatique chez les hommes adultes, dont la maladie a progressé, pendant ou après, une chimiothérapie à base de docétaxel. Elle a obtenu une extension d'AMM le 18 décembre 2012 dans l'indication suivante : « traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ». (60)

Les anti-androgènes sont généralement peu employés en monothérapie, mais souvent en association à la castration chirurgicale ou chimique. On parle alors de blocage androgénique complet. Il consiste à inhiber l'action des androgènes testiculaires, mais aussi surrénaliens, sur les cellules cancéreuses prostatiques. De nombreuses études ont analysé l'efficacité, la tolérance et les effets secondaires de celui-ci versus castration chirurgicale ou chimique seule. En effet, les métaanalyses de Samson et al. (65) et du PCTCG (*Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group*) (66) ont montré que l'utilisation du blocage androgénique complet avec du flutamide ou du nilutamide présente un bénéfice modeste en terme de survie, et ce, seulement chez les patients ayant une espérance de survie d'au moins deux ans. L'utilisation de l'acétate de cyprotérone dans cette indication n'est pas recommandée car on note, dans les résultats de la métaanalyse du PCTCG, une augmentation du risque de décès de 13% soit une réduction de 2,8% de la survie à 5 ans. Le blocage androgénique complet sera proposé aux patients en fonction du stade de la tumeur et de sa survie espérée sous réserve qu'il soit informé du risque de toxicité additionnelle qu'il peut engendrer.

Les anti-androgènes sont aussi utilisés dans la prévention des effets secondaires éventuels du *flare-up* sous agonistes de la LHRH.

1.3.2.4. Principaux effets indésirables

Tout comme les agonistes de la LHRH, l'acétate de cyprotérone engendre à plus ou moins long terme, une baisse de la libido, une impuissance, des bouffées de chaleurs, une prise de poids, une anémie, une asthénie, une ostéopénie, des altérations de l'humeur. Cependant, les effets indésirables les plus graves associés à son administration sont les méningiomes, l'hépatotoxicité, avec l'apparition possible, mais rare, de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes, et des manifestations thromboemboliques. Une surveillance biologique hépatique sera nécessaire avant l'initiation du traitement. Elle sera poursuivie toutes les 4 à 6 semaines uniquement, chez les patients souffrant d'affections hépatiques chroniques, de diabète ou d'intolérance au glucose. Les cas de méningiomes rapportés sont liés à une utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone à des doses quotidiennes de 25 mg ou plus.

Les anti-androgènes non stéroïdiens partagent des effets secondaires communs liés à l'inhibition de l'activité androgénique notamment la gynécomastie, qui peut parfois persister après l'arrêt du traitement, la diminution de la libido, l'impuissance et les bouffées de chaleur. Tous présentent une toxicité hépatique qui peut aller d'une simple élévation des transaminases, jusqu'à l'apparition exceptionnelle d'hépatites. Cette hépatotoxicité apparaît pendant les 6 premiers mois de traitement et implique une surveillance rigoureuse de la fonction hépatique. C'est pourquoi un dosage des transaminases sera effectué avant la mise en route des anti-androgènes non stéroïdiens et sera répété lors des bilans de contrôle biologique ultérieurs. L'élévation de leurs concentrations sériques au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale, impose l'arrêt du traitement. En cas de signes cliniques évocateurs d'une hépatite (nausées, vomissements, douleurs abdominales, prurit, urines foncées, anorexie, ictère...), les transaminases seront immédiatement dosées. Notons que le flutamide peut être à l'origine d'une méthémoglobinémie, d'une sulfhémoglobinémie et d'une coloration des urines ambre à vert-jaune. Le nilutamide possède des effets indésirables qui lui sont propres. Parmi eux, les plus caractéristiques sont l'intolérance à l'alcool, les troubles oculaires et respiratoires. Les effets oculaires se caractérisent par des troubles de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs mais aussi par une possible cécité nocturne. Ils peuvent diminuer au cours du traitement et sont toujours réversibles à son arrêt. Le port de verres teintés permet de les atténuer. Quant aux troubles respiratoires, ils apparaissent généralement dans les trois premiers mois de traitement sous la forme de pneumopathies interstitielles. L'état respiratoire du patient devra donc être évalué avant la mise en place du nilutamide.

Enfin, les anti-androgènes, stéroïdiens ou non, peuvent être à l'origine d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Chez les patients dont la tumeur a progressé sous traitement anti-androgénique, cela se traduit par une diminution du PSA et une amélioration de l'état clinique. Toutefois, le mécanisme pharmacologique de ce syndrome n'est pas clairement identifié, et on ne sait pas si cet effet se prolonge dans le temps. Une réévaluation de ces patients sera donc nécessaire plusieurs semaines après l'arrêt du traitement anti-androgénique.

Concernant l'abiratérone, les effets indésirables les plus fréquents sont la conséquence de son mécanisme d'action. En effet, en inhibant sélectivement le CYP-17, il préserve les synthèses surrénaliennes d'aldostérone et de corticostérone. Cependant, l'inhibition de la synthèse d'androgènes induit une augmentation de l'ACTH (*Adrénocorticotrophique Hormone*) et donc un hyperaldostéronisme entraînant chez les patients traités une hypokaliémie, une hypertension artérielle et une rétention hydrique (67). Pour réduire l'incidence et la gravité de ces effets, l'abiratérone est associée à de la prednisone ou de la prednisolone à raison de 10 mg/jour. Il est responsable aussi de l'apparition fréquente d'infections du tractus urinaire, d'hypertriglycéridémie, de diverses affections cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie) et d'une hépatotoxicité. Ainsi, la mise en place du traitement par l'abiratérone nécessite au préalable une évaluation de la fonction hépatique avec un dosage des transaminases et un dépistage de l'hypertension artérielle. Il est aussi recommandé d'effectuer un bilan cardiovasculaire avec notamment la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et d'une échocardiographie. Une fois le traitement mis en place la pression artérielle, la kaliémie, la rétention hydrique et la fonction hépatique seront surveillées toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis toutes les quatre semaines. (60-68)

1.3.2.5. *Contre-indications et interactions médicamenteuses*

Les contre-indications de l'acétate de cyprotérone sont nombreuses. Elles comprennent les affections hépatiques sévères (tumeurs, syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor), la tuberculose et maladies cachectisantes, l'existence ou les antécédents d'accidents thromboemboliques ou de méningiomes, la dépression chronique sévère, les anémies à hématies falciformes et l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

L'ensemble des anti-androgènes non stéroïdiens sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la molécule active ou à l'un des excipients, d'antécédents d'atteinte hépatique liée à la prise du médicament et d'insuffisance hépatique

sévère. Le nilutamide se démarque avec une contre-indication supplémentaire qui est l'insuffisance respiratoire.

Quant à l'abiratérone, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'hypersensibilité et chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être.

L'acétate de cyprotérone est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450-3A4. Il va donc interagir avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques de ce même cytochrome. Parmi les inducteurs enzymatiques, on retrouve le millepertuis dont l'utilisation est déconseillée et les anticonvulsivants (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, oxcarbazépine). Ces derniers peuvent être associés sous réserve d'une surveillance clinique du patient et d'une éventuelle adaptation posologique du traitement hormonal. De part son effet progestatif, l'acétate de cyprotérone a un effet diabétogène qui peut interférer avec les traitements antidiabétiques qu'ils s'agissent de l'insuline, de la metformine ou des sulfamides hypoglycémisants.

Contrairement aux contre-indications, les interactions médicamenteuses diffèrent d'un anti-androgène non stéroïdien à un autre. Le bicalutamide est un inhibiteur du CYP-3A4 et à moindre degré des CYP-2C9, 2C19 et 2D6. Il faudra donc être vigilant lorsqu'il sera associé à des médicaments métabolisés ou activés par ces mêmes cytochromes. En raison de leurs fortes liaisons aux protéines plasmatiques, le bicalutamide et le flutamide interagissent avec la warfarine. En effet, ils augmentent potentiellement son activité anticoagulante et donc le risque hémorragique par élévation de sa concentration sérique en fraction libre. En cas d'utilisation concomitante, il est recommandé de contrôler régulièrement l'INR (*International Normalized Ratio*) et de réduire, le cas échéant, la posologie de la warfarine. Le nilutamide réduit le métabolisme hépatique de nombreuses substances telles que les AVK (Anti-Vitamines K), la phénytoïne, le propranolol, le chlordiazépoxyde, le diazépam et la théophylline. Ainsi, la posologie de ces médicaments peut être diminuée lorsqu'ils sont coadministrés avec le nilutamide.

L'abiratérone est un inhibiteur du CYP-2D6. Parmi les médicaments substrats de ce cytochrome, on retrouve les bêtabloquants, certains antidépresseurs et neuroleptiques mais aussi des antalgiques comme l'oxycodone, la codéine et le

tramadol. Une diminution de la posologie des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par ce cytochrome devra être envisagée en cas de coadministration avec l'abiratérone. D'après les études *in vitro*, l'abiratérone est également un inhibiteur du CYP-2C8. Cependant, il n'existe aucune donnée clinique à ce jour, sur l'utilisation concomitante de l'abiratérone avec des médicaments métabolisés par le CYP-2C8. Enfin, les inducteurs et les inhibiteurs puissants du CYP-3A4 sont à éviter ou à utiliser avec précautions car l'abiratérone est un substrat de ce cytochrome. (60)

1.3.3. Le Dégarélix, un antagoniste androgénique stimulant LHRH

1.3.3.1. *Molécule et modalité d'administration*

Le dégarélix est le premier antagoniste sélectif de la LHRH commercialisé en France. Il est administré par voie sous-cutanée à raison de 240 mg en deux injections lors de l'initiation du traitement, puis mensuellement à la dose de 80 mg. (60)

1.3.3.2. *Mécanisme d'action*

Le dégarélix se fixe de manière compétitive et réversible sur les récepteurs hypophysaires de la LHRH. Ainsi, il entraîne une diminution rapide de la libération des gonadotrophines, LH et FSH, et donc une réduction de la sécrétion testiculaire de testostérone. C'est un antagoniste de troisième génération qui a été synthétisé pour diminuer le risque de réactions allergiques constatées avec les premières molécules comme l'abarélix (67). Contrairement aux agonistes de la LHRH, le dégarélix présente l'avantage d'obtenir une suppression androgénique rapide quasi immédiate en évitant le phénomène de *flare-up*. (60)

1.3.3.3. *Indications*

Le dégarélix a obtenu son AMM le 17 février 2009 dans l'indication suivante : « traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant ». Actuellement, son efficacité est évaluée dans d'autres indications comme la récurrence biologique après traitement local, ou les cancers de la prostate à risque intermédiaire ou élevé en traitement néoadjuvant à la radiothérapie. (60-67).

1.3.3.4. Principaux effets indésirables

Parmi les principaux effets indésirables, on retrouve ceux liés à l'hypotestostéronémie notamment les bouffées de chaleur, la diminution de la libido, les dysfonctions érectiles, la gynécomastie, l'atrophie testiculaire, la prise de poids, l'asthénie et l'anémie. L'administration sous-cutanée du dégarélix entraîne l'apparition fréquente de réactions au niveau du site d'injection mais aussi la survenue transitoire de frissons, fièvre ou syndromes pseudo-grippaux. Enfin, il est susceptible d'engendrer des douleurs et gênes musculosquelettiques, une augmentation des transaminases hépatiques nécessitant une surveillance biologique régulière et un allongement de l'espace QT. Notons qu'une privation androgénique prolongée peut diminuer la densité minérale osseuse ainsi que la tolérance au glucose. Cependant, aucune recommandation n'indique la nécessité d'effectuer des contrôles réguliers de la densité osseuse et du métabolisme glucidique. (60)

1.3.3.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'unique contre-indication du dégarélix est l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

A ce jour, aucune donnée sur d'éventuelles interactions n'est disponible. Mais du fait que le dégarélix puisse potentiellement allonger l'espace QT, son utilisation concomitante avec des médicaments induisant eux aussi un allongement de l'intervalle QT ou des torsades de pointes doit être évitée ou du moins évaluée avec précaution. Parmi ces médicaments inducteurs de torsades de pointes, on retrouve la méthadone, le cisapride, la moxifloxacine, les antipsychotiques mais aussi les antiarythmiques de la classe IA et III tels que la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol etc... Les études *in vitro* ont permis de montrer que le dégarélix n'était ni un substrat du CYP-450, ni un inducteur ou un inhibiteur enzymatique des différents cytochromes suivants : CYP-1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 et 3A5. Les interactions d'ordre pharmacocinétiques avec les médicaments métabolisés ou activés par ces cytochromes sont donc peu probables. (60)

1.3.4. Le Diéthylstilbestrol

1.3.4.1. *Molécule et modalité d'administration*

Le diéthylstilbestrol est un œstrogène de synthèse. Il est administré par voie orale à raison de un comprimé de 1 mg trois fois par jour (60).

1.3.4.2. *Mécanisme d'action*

Le mécanisme d'action du diéthylstilbestrol est multiple. Tout d'abord, il va avoir une action centrale en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire de part ses propriétés oestrogéniques. Il va donc progressivement diminuer la sécrétion de LHRH et donc la libération des gonadotrophines. Cela va aboutir à une diminution de la testostéronémie. Le diéthylstilbestrol possède également une activité périphérique. D'une part, il va modifier les concentrations sériques de certaines hormones, mais aussi des protéines les transportant. Suite à son administration, on constate une diminution des taux de testostérone, DHEA et estrone alors que les taux de prolactine et de SHBG se voient augmentés (69-70-71). D'autre part, d'après des données *in vitro*, il pourrait inhiber directement la stéroïdogénèse des androgènes au niveau des cellules de Leydig. Il aurait également une activité anti-androgénique en se liant aux RA mutés des cellules cancéreuses prostatiques (72-73). De plus, une étude récente a montré, grâce à un modèle de xénogreffe, que le diéthylstilbestrol pourrait avoir une action sur les cancers de la prostate résistants à la castration, en diminuant directement la production tumorale d'androgènes (74). Enfin, il a une cytotoxicité directe sur les cellules cancéreuses induisant leurs apoptoses (75-76).

1.3.4.3. *Indications*

Le diéthylstilbestrol a longtemps été le traitement hormonal de référence du cancer de la prostate jusqu'à la mise sur le marché des analogues de la LHRH. Compte tenu des nombreux effets indésirables qu'il entraîne, son utilisation actuelle reste rare. C'est pourquoi il est indiqué comme « traitement optionnel de 2^{ème} ligne dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant » (49).

1.3.4.4. Principaux effets indésirables

Tout comme les agonistes de la LHRH, les anti-androgènes et le dégarélix, on note des effets indésirables liés à la suppression androgénique tels que la diminution de la libido, l'atrophie testiculaire, la gynécomastie et l'impuissance. Cependant, les effets secondaires les plus caractéristiques du diéthylstilbestrol, responsables de son utilisation marginale, sont les effets thromboemboliques et cardiovasculaires. En effet, il peut être responsable d'accidents thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou veineux (phlébite, embolie pulmonaire). Quant aux effets cardiovasculaires rapportés dans le RCP, on retrouve l'hypertension artérielle, les coronaropathies, les dyslipidémies (hypertriglycémie et/ou hypercholestérolémie) et le diabète. Enfin, le diéthylstilbestrol comporte aussi des effets secondaires d'ordre hépatique, avec entre autres, l'apparition possible d'adénome hépatique, d'ictères cholestatiques et de lithiases biliaires. L'ensemble de ces effets indésirables va conditionner la majorité des contre-indications du diéthylstilbestrol. (60)

1.3.4.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le diéthylstilbestrol comporte de nombreuses contre-indications. Parmi elles, on distingue les « absolues » et les « relatives ». Les contre-indications absolues sont les accidents et antécédents thromboemboliques artériels ou veineux, les pathologies oculaires d'origine vasculaire, le diabète compliqué de macro ou micro-angiopathie, les affections hépatiques sévères ou récentes, les connectivites, les porphyries et les affections cardiovasculaires (hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes). Son utilisation est formellement contre-indiquée chez la femme du fait de sa reprotoxicité et de sa cancérogénicité sur la descendance. L'administration du diéthylstilbestrol en cas de tabagisme, de diabète non compliqué, d'hyperlipidémies, d'obésité, d'otosclérose et d'insuffisance rénale est possible mais doit être évaluée au préalable et mise en place avec précaution.

Le diéthylstilbestrol est un substrat du CYP-3A4. Il peut donc interagir avec tous les inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome. En effet, sa concentration plasmatique et son efficacité diminuent avec les inducteurs du CYP-3A4, tels que le

millepertuis, les anticonvulsivants, la rifabutine, la rifampicine et la griséofulvine. Au contraire, les inhibiteurs du CYP-3A4 comme le jus de pamplemousse, les antifongiques azolés, les macrolides augmentent sa concentration et donc potentiellement sa toxicité. L'association du diéthylstilbestrol avec des inducteurs ou inhibiteurs du CYP-3A4 doit donc être évitée, ou la posologie du traitement hormonal doit être adaptée le cas échéant. L'association du diéthylstilbestrol avec la ciclosporine doit être prise en compte car on observe une augmentation des taux circulants de la ciclosporine qui pourrait s'expliquer par une diminution de son élimination hépatique. (60)

1.4. Suivi du patient sous traitement hormonal

Le suivi est une étape essentielle dans la prise en charge des patients. Plusieurs objectifs lui sont attribués. En effet, le suivi permet, entre autres, d'évaluer l'efficacité de la thérapeutique mise en place, de déceler l'apparition d'éventuels effets indésirables, de détecter précocement les récurrences locales ou à distance nécessitant une adaptation ou un changement de traitement... Le suivi contribue donc à veiller et à garantir une qualité de vie pour les patients.

En ce qui concerne l'hormonothérapie, son suivi est à la fois clinique et biologique.

1.4.1. Suivi clinique

Tout d'abord, le suivi clinique consiste à interroger et examiner le patient pour rechercher d'éventuels symptômes d'évolution de la pathologie comme les douleurs osseuses, les troubles rectaux, les troubles vasculaires, les signes d'obstruction vésico-prostatiques, les signes compressifs pelviens... Il comprend également l'évaluation et la prise en charge des effets secondaires et des complications éventuelles du traitement hormonal ainsi que l'état psychologique du patient. Ceci contribue à renforcer l'observance du traitement mais aussi la qualité de vie du patient. Un toucher rectal devra être effectué au moins une fois par an. Enfin, la réalisation d'une ostéodensitométrie est recommandée chez les patients les plus à risques (antécédents familiaux d'ostéoporose, antécédents de fractures,

corticothérapie, sous-poids...) afin d'évaluer et prendre en charge rapidement la perte osseuse induite par le traitement hormonal. (77)

1.4.2. Suivi biologique

1.4.2.1. *Le PSA*

Quelle que soit la thérapeutique mise en place, un premier dosage du PSA sérique total est recommandé dans les 3 mois après l'initiation du traitement. Si le PSA est détectable, il est fortement recommandé de pratiquer un second dosage à trois mois pour confirmer son élévation et estimer le temps de doublement de sa valeur (78). Ensuite, il sera dosé tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 10 à 15 ans selon l'âge du patient et la tumeur (49). Les dosages successifs du PSA vont permettre de déterminer la valeur du PSA nadir, c'est-à-dire le taux de PSA le plus bas observé après le traitement. Pour les patients bénéficiant d'un traitement par hormonothérapie, la valeur du PSA nadir est corrélée à la survie sans récurrence. Dans le cas de l'hormonothérapie, le PSA diminue sur une durée moyenne de 18 mois (49).

1.4.2.2. *Les autres marqueurs biologiques*

Afin d'évaluer l'efficacité de l'hormonothérapie, la testostéronémie sera dosée. En effet, la castration est dite efficace lorsque la testostéronémie est inférieure à 50 ng/dl (77). Cette définition n'est valable qu'après orchidectomie, pour les patients bénéficiant d'un blocage androgénique complet ou sous agonistes de la LHRH seuls. Ce dosage n'est plus réalisé de façon systématique, il sera indiqué uniquement en cas de doute par rapport à l'observance du traitement et en cas d'élévation du PSA. Lorsque le patient est sous anti-androgène non stéroïdien, ses transaminases seront dosées à 1, 3 et 6 mois après l'initiation du traitement ou en cas de symptomatologie digestive évocatrice d'une hépatotoxicité. Enfin, pour s'assurer de l'absence d'anémie sévère, une NFS (Numération Formule Sanguine) sera régulièrement faite.

1.5. L'hormonorésistance

1.5.1. Définition

Bien qu'initialement la majorité des patients réponde positivement à l'hormonothérapie, un phénomène d'échappement thérapeutique se produit en moyenne au bout de 2-3 ans. On parle alors d'hormonorésistance. Elle se définit par la progression tumorale associée à une accentuation de la symptomatologie du patient, malgré une castration efficace représentée par une testostéronémie effondrée. Cela se traduit également par la ré-augmentation du PSA malgré le traitement hormonal mis en place. Le terme d'« hormonorésistance » ne peut être invoqué qu'après l'échec d'une seconde ligne d'hormonothérapie correctement conduite, et la vérification de l'absence d'un syndrome de retrait aux anti-androgènes.

Cette absence se définit par la poursuite de l'augmentation du PSA, 4 semaines après l'arrêt de l'anti-androgène (6 semaines pour le bicalutamide) (77). Le critère de récurrence biochimique, et donc d'une progression tumorale sous hormonothérapie, se base sur la valeur du PSA. En effet, si celle-ci est supérieure ou égale à 1,5 fois le PSA nadir lors de deux dosages successifs, à au moins 15 jours d'intervalle, après vérification d'une testostéronémie effondrée, alors le patient est considéré en récurrence, et donc en possible phase d'hormonorésistance (53).

1.5.2. Les mécanismes de résistance

Au sein de la cellule cancéreuse prostatique, différents mécanismes adaptatifs vont se mettre en place afin de lutter contre la suppression androgénique. Tout d'abord, il existe d'autres voies d'activation du RA. En effet, le RA peut interagir avec des récepteurs membranaires tels que ceux couplés à la glycoprotéine P ou ceux dépendants de tyrosine-kinases. Elles constituent alors des voies de co-activation du RA. Ces voies sont androgéno-indépendantes et peuvent être activées par différents ligands comme les facteurs de croissance (IGF), les cytokines... On en conclut donc que le RA n'a pas forcément besoin d'androgènes circulants pour être activé (62). De plus, les études *in vitro* de Chen et al. (79) ont montré une augmentation du taux intracellulaire de RA en l'absence d'androgène. Cette adaptation cellulaire à la

suppression androgénique s'explique par une amplification du gène du RA mais aussi par une modification conformationnelle de celui-ci. Ainsi en modifiant sa structure, le RA modifie ses interactions avec les ligands, les co-activateurs, mais aussi la régulation de la transcription. Ainsi, la progression tumorale peut être entretenue par des ligands « non-androgènes ». Enfin, la cellule tumorale est capable de produire elle-même des androgènes à partir du cholestérol circulant grâce à plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse notamment grâce au CYP-17. (80-81)

Lorsque le cancer de la prostate métastatique devient résistant à la castration, la mise en place d'une chimiothérapie est alors envisagée.

2. La chimiothérapie cytotoxique

2.1. Définition et indications

La chimiothérapie cytotoxique anticancéreuse est, par définition, un traitement systémique qui utilise des substances chimiques détruisant les cellules cancéreuses. Pour cela, les médicaments de chimiothérapie vont agir sur les mécanismes de la division cellulaire et provoquer ainsi l'apoptose des cellules se divisant trop rapidement. Ils vont donc cibler les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules saines à division rapide, c'est-à-dire les cellules sanguines et digestives. C'est pourquoi on parle de chimiothérapie « cytotoxique ». Cette toxicité se traduira, selon les classes pharmacologiques utilisées, par des effets indésirables digestifs (diarrhées, nausées...) et sanguins (anémie, thrombopénie...).

Historiquement, l'adénocarcinome prostatique a longtemps été considéré comme chimio-résistant, et la chimiothérapie comme un traitement uniquement palliatif destiné à améliorer la qualité de vie du patient et réduire les douleurs métastatiques. Ce n'est que très récemment que des études ont montré un bénéfice de la chimiothérapie en termes de survie globale. En effet, en 1996, les travaux de Tannock et al. (82) ont permis de démontrer l'intérêt de la mise en place d'une chimiothérapie dans les cas de cancers prostatiques métastatiques résistants à la castration. Cette étude randomisée de phase III comparait la mitoxantrone associée à la prednisone *versus* un placebo. Les résultats de cette étude concluaient à une réduction des

douleurs métastatiques et à une augmentation de la qualité de vie des patients ayant bénéficiés d'un traitement par mitoxantrone, sans aucun impact sur leurs survies globales ni le PSA. Puis en 2004, les études TAX 327 et SWOG 9916 (83-84) ont démontré un bénéfice d'environ 2 mois sur la survie globale des patients hormonorésistants, bénéficiant d'une chimiothérapie par docétaxel. C'est aujourd'hui le traitement de référence des cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration.

Pour conclure, la chimiothérapie est uniquement indiquée dans les formes métastatiques hormonorésistantes. Certains points restent cependant controversés, notamment le moment « idéal » pour débiter la chimiothérapie. Cette question ne se pose pas pour les patients symptomatiques car sa mise en place apporte un réel bénéfice en termes de qualité de vie et de survie globale. Cependant, dans le cas des patients asymptomatiques, la mise en place d'une chimiothérapie ne peut se justifier sur la simple élévation du PSA (85). Avant de débiter la chimiothérapie, l'AFU (86) recommande de limiter son utilisation aux tumeurs métastatiques en échappement biologique, de vérifier les valeurs du PSA qui doivent être supérieures à 5 ng/mL, de constater la présence de deux augmentations consécutives du PSA au-dessus de la valeur précédente, et enfin d'informer le patient sur les bénéfices, mais aussi les effets secondaires d'un tel traitement.

2.2. Classes médicamenteuses utilisés

2.2.1. Les stabilisants du fuseau : les Taxanes

2.2.1.1. Molécules et modalités d'administration

Le recours aux taxanes et plus particulièrement au docétaxel dans le cancer de la prostate résistant à la castration est relativement récent. Il fait suite à la publication en 2004 des études TAX 327 (83) et SWOG 9916 (84). Actuellement deux molécules appartenant à la famille des taxanes sont utilisées : le docétaxel constituant le traitement chimiothérapeutique de référence et le cabazitaxel qui est un traitement de 2^{ème} intention. Comme pour la plupart des chimiothérapies cytotoxiques, les taxanes sont administrés par voie parentérale. Quant à la dose à

administrer, elle sera calculée en fonction de la surface corporelle du patient traité. Les posologies des chimiothérapies parentérales seront donc exprimées en mg/m².

2.2.1.2. *Mécanisme d'action*

Dérivés de l'if, les taxanes agissent sur les microtubules cellulaires en les stabilisant. Les microtubules jouent un rôle essentiel lors de la division cellulaire et sont donc une cible de choix pour les chimiothérapies cytotoxiques. Les microtubules se forment grâce à la polymérisation de monomères de tubuline en structures linéaires. Contrairement aux vinca-alcaloïdes qui se lient aux tubulines libres pour empêcher leurs assemblages et donc la formation des microtubules, les taxanes vont se lier et stabiliser les β -tubulines déjà assemblées. Ils vont donc empêcher leurs désassemblages au moment de la division cellulaire. Ainsi, ils bloquent la cellule en phase G2, ce qui provoque l'apoptose de la cellule.

Les taxanes seraient dotés d'autres mécanismes permettant de conduire les cellules cancéreuses vers l'apoptose. En effet, ils inactiveraient la protéine β cl-2 (*β cell Leukemia protein-2*) antiapoptotique surexprimée au niveau des cellules cancéreuses hormonorésistantes, mais aussi activeraient des voies favorisant la mort cellulaire, notamment la voie des caspases et les cascades de kinases JNK (*c-Jun N-Terminal Protein Kinase*) et Raf-1. (87)

2.2.1.3. *Indications*

Le docétaxel a obtenu son AMM dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant, en association à la prednisone ou la prednisolone. Quant au cabazitaxel, il est également indiqué en association à la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant, mais uniquement chez les patients précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel. (60)

2.2.1.4. *Principaux effets indésirables*

Lors de l'utilisation du docétaxel, les effets secondaires les plus fréquemment observés chez les patients sont : une toxicité hématologique (neutropénie et

anémie), l'alopecie, les nausées, les vomissements, les diarrhées, les stomatites et une grande asthénie.

Les principaux effets secondaires du cabazitaxel sont d'ordre hématologique avec l'apparition fréquente d'anémie (97,3%), de leucopénies (95,6%), de neutropénies (93,5%) et de thrombopénies (47,4%). Il est responsable également de troubles digestifs avec notamment des diarrhées, des nausées et des vomissements.

Les effets indésirables des taxanes sont donc principalement hématologiques et digestifs. Ils découlent de leur mécanisme d'action car en ciblant les cellules à division rapide ils détruisent les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines de notre organisme se multipliant rapidement. C'est le cas des cellules sanguines et digestives. L'hématotoxicité du docétaxel et du cabazitaxel nécessite une surveillance de la NFS régulière. Celle-ci devra être effectuée avant et après chaque cure de chimiothérapie, mais aussi lorsque le patient présente les signes d'une potentielle infection (fièvre, sueurs, frissons, asthénie...). Le traitement par les taxanes ne sera possible que si les polynucléaires neutrophiles sont supérieurs ou égaux à $1500/\text{mm}^3$. Pour limiter le risque de neutropénies et donc le risque d'infection, on peut recourir à l'utilisation d'une prophylaxie par injection de facteurs de croissance G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*).

Enfin, les taxanes sont responsables de réactions d'hypersensibilité plus ou moins sévères, surtout lors des deux premières perfusions. Afin d'en limiter l'apparition et la sévérité, les patients sont mis sous traitement antihistaminique pendant toute la durée du traitement et une prémédication par dexaméthasone leur est administrée avant le début de la perfusion. L'apparition de troubles sévères comme une hypotension importante, un bronchospasme ou un rash généralisé impose l'arrêt du traitement et contre-indiquent par la suite l'utilisation des taxanes.

(60)

2.2.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le docétaxel et le cabazitaxel sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, chez les patients dont les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à $1500/\text{mm}^3$ et chez les insuffisants hépatiques sévères.

Les études *in vitro* ont montré que les taxanes étaient majoritairement métabolisés par le cytochrome P450-3A4. Ainsi, une augmentation de leurs concentrations plasmatiques, et donc de leurs toxicités, est attendue avec les inhibiteurs puissants de ce cytochrome tels que les antifongiques azolés, les macrolides, les antirétroviraux, le jus de pamplemousse... En conséquence, on évitera l'utilisation concomitante de ces molécules avec les taxanes. Il en est de même pour les inducteurs puissants de ce cytochrome car ils diminuent l'efficacité du docétaxel et du cabazitaxel en réduisant leurs concentrations plasmatiques. Parmi ces inducteurs, on retrouve la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, le phénobarbital, le millepertuis...

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques. Cependant, l'étude des interactions *in vitro* du docétaxel avec des agents fortement liés aux protéines plasmatiques (érythromycine, diphénhydramine, propranolol, propafénone, phénytoïne, salicylés, sulfaméthoxazole et le valproate de sodium) a démontré que ces derniers n'affectaient pas sa liaison avec les protéines plasmatiques et donc n'augmentaient pas sa toxicité.

Le cabazitaxel est un inhibiteur des protéines de transport OATPB1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide-B1*). Il interagit donc avec les substrats de ces protéines comme les statines, le valsartan et le répaglinide. Elles pourront être toutefois utilisées chez les patients sous cabazitaxel, si celles-ci sont administrées au moins 12 heures avant le début de la perfusion ou au moins 3 heures après la fin de celle-ci.

Enfin, notons que l'administration de vaccins vivants ou atténués est contre-indiquée chez les patients sous chimiothérapie étant donné leurs immunodépressions. C'est pourquoi, avant d'initier une chimiothérapie, il est recommandé au patient de mettre à jour l'ensemble de ses vaccinations. (60)

2.2.2. La mitoxantrone

2.2.2.1. *Molécule et modalité d'administration*

La mitoxantrone est un anthracènedione de synthèse. Elle est administrée sous forme de perfusion intraveineuse courte tous les 21 jours à raison de 12 mg/m², en association avec de faibles doses orales de corticostéroïdes. (60)

2.2.2.2. *Mécanisme d'action*

Le mécanisme d'action de la mitoxantrone s'apparente à celui des anthracyclines, agents anticancéreux intercalants. En effet, elle va s'intercaler entre deux paires de bases de l'ADN modifiant ainsi sa structure. Cette modification conformationnelle va bloquer l'activité enzymatique de la topo-isomérase II, enzyme responsable de la cassure bicaténaire de l'ADN indispensable à sa transcription en ARNm (Acide RiboNucléique messenger). En conséquence, l'ADN ne pourra pas être transcrit en ARNm et donc ne pourra pas être répliqué au moment de la division cellulaire. De plus, la mitoxantrone, de part son oxydation au niveau mitochondrial va être génératrice de radicaux libres. Ces derniers sont responsables d'une part, de l'effet anticancéreux de la mitoxantrone, et d'autre part, de sa cardiotoxicité. Cependant, celle-ci serait moindre par rapport aux anthracyclines. (88)

La cytotoxicité de la mitoxantrone est mise en évidence *in vitro* sur les cellules en phase de prolifération mais aussi sur celles en phase de repos. (60)

2.2.2.3. *Indications*

La mitoxantrone est la première molécule de chimiothérapie ayant montré un intérêt dans le traitement palliatif de l'adénocarcinome prostatique résistant à la castration. Elle obtient son AMM en 1996 dans le traitement palliatif du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant. Comme nous l'avons dit précédemment, elle permet de diminuer les douleurs métastatiques et contribue à améliorer ainsi la qualité de vie du patient. Toutefois, elle n'a pas d'impact sur la survie globale de celui-ci. Ce n'est donc pas une chimiothérapie de première ligne. (60)

2.2.2.4. Principaux effets indésirables

Le principal risque du traitement par la mitoxantrone est sa cardiotoxicité. Il existe trois types de toxicités cardiaques, différenciées par leur délai d'apparition et les anomalies cardiaques observées :

- La toxicité aiguë apparaît dans les jours suivants l'administration du traitement et se caractérise principalement par des troubles du rythme. (89)
- La toxicité subaiguë survient plusieurs mois après l'initiation du traitement (en moyenne 3 mois). Elle est représentée principalement par l'apparition d'une insuffisance cardiaque globale chez les patients. (89)
- La toxicité tardive apparaît plusieurs années après le traitement chez des patients ayant présentés ou non des signes de toxicité subaiguë. Cette toxicité est la plus préoccupante car elle se caractérise, entre autres, par des anomalies au niveau de l'ECG, des insuffisances cardiaques congestives avec une FEVG (Fonction d'Ejection Ventriculaire Gauche), en dessous de la valeur limite basse de 50%, et des cardiomyopathies. (89)

Le risque de toxicité cardiaque augmente également avec la dose cumulée de mitoxantrone (toxicité cumulative) et la présence chez les patients de facteurs favorisants tels que l'administration antérieure d'anthracyclines, les radiothérapies médiastinales et les cardiopathies sous-jacentes. Il est donc recommandé d'évaluer la FEVG avant la première administration de mitoxantrone. Cette évaluation se fera par échocardiogramme ou par méthode isotopique. La surveillance de la fonction cardiaque se poursuivra tout au long du traitement et particulièrement chez les patients ayant reçus une dose cumulée de mitoxantrone supérieure à 160mg/m², chez les patients présentant des facteurs favorisants, et enfin chez les patients pour lesquels il existe une atteinte cardiaque ou un risque d'ordre cardiologique.

Tout comme les taxanes, la mitoxantrone présente une toxicité hématologique avec l'apparition fréquente d'une leucopénie et/ou d'une neutropénie dont le risque de survenue est maximal au 10^{ème} jour suivant son administration. Cependant, elles sont généralement transitoires car on observe une récupération spontanée des patients vers le 20^{ème} jour. Durant cette période, il y a une augmentation du risque

d'infections pour le patient. Il peut aussi se produire une thrombocytopénie qui est également transitoire et réversible. Elle peut engendrer des hémorragies plus ou moins importantes. En conséquence, une NFS complète sera réalisée avant et après chaque cure par mitoxantrone mais aussi en cas de signes d'infections.

La mitoxantrone présente également une toxicité digestive qui se caractérise généralement par la survenue de nausées, de vomissements, de mucites ou encore de stomatites.

Enfin, une alopecie peut survenir mais celle-ci est la plupart du temps modérée et réversible à l'arrêt du traitement. (60)

2.2.2.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

La mitoxantrone est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à celle-ci ou à un de ses excipients et en cas d'association avec le vaccin contre la fièvre jaune.

Les interactions médicamenteuses de la mitoxantrone sont communes à tous les agents cytotoxiques. En effet, l'utilisation de vaccins vivants ou atténués chez des patients traités par chimiothérapie est contre-indiquée, car il y a un risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. On privilégiera donc les vaccins inactivés lorsqu'ils existent. L'association de la mitoxantrone avec la phénytoïne ou la fosphénytoïne est déconseillée, car il y a un risque accru de convulsions par diminution de l'absorption digestive des molécules anticonvulsivantes. D'autre part, la phénytoïne et la fosphénytoïne sont de puissants inducteurs du cytochrome P450-3A4, ils peuvent donc diminuer l'efficacité de la mitoxantrone en favorisant son métabolisme hépatique. Enfin, il faudra prendre en compte l'association de la mitoxantrone avec les immunosuppresseurs car il y a alors une immunosuppression excessive avec une augmentation importante du risque d'infection pour le patient. (60)

2.2.3. L'estramustine

2.2.3.1. Molécule et modalité d'administration

L'estramustine est un agent alkylant obtenu en combinant l'estradiol à une moutarde azotée. L'estramustine est administré par voie orale à raison de deux

gélules deux fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 5 ou 6 gélules par jour en 2 ou 3 prises si l'efficacité thérapeutique est jugée insuffisante. (60)

2.2.3.2. *Mécanisme d'action*

L'estramustine est une molécule originale puisque celle-ci possède un double mécanisme d'action associant un effet cytotoxique et un effet antigonadotrope. Elle agit, après transformation en métabolites actifs par déphosphorylation, sur les cellules possédant des récepteurs EMBP (*EstraMustine Binding Proteins*). On les retrouve notamment au niveau de la prostate et des métastases prostatiques. Une fois à l'intérieur de la cellule, les métabolites actifs vont se fixer sur les microtubules et les protéines liées à ces derniers. Cette fixation va empêcher la formation du fuseau mitotique et ainsi bloquer la cellule en métaphase. De plus, elle inhibe l'activité d'une pompe d'efflux, la glycoprotéine P. L'estramustine permet donc de potentialiser l'effet d'autres cytotoxiques notamment le docétaxel en augmentant son accumulation intracellulaire.

Quant à l'effet antigonadotrope de l'estramustine, il s'explique par la dégradation de ses métabolites actifs en estrone et estradiol. Ces derniers contribuent à diminuer la sécrétion de testostérone par rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope. Ils vont également supprimer la sécrétion de dihydrotestostérone au niveau des cellules cancéreuses prostatiques. (90)

2.2.3.3. *Indications*

Le RCP de l'estramustine notifie que celle-ci est indiquée dans le traitement des cancers prostatiques hormonorésistants. La place de l'estramustine dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate a été redéfinie par l'AFU grâce aux conclusions de nombreuses études. La plupart d'entre elles (91 à 96) comparaient l'activité de l'association estramustine-docétaxel soit avec celle du docétaxel seul, soit avec celle de la mitoxantrone associé à la prednisone ou encore avec celle de l'association vinorelbine-docétaxel. Toutes les études, à l'exception de celle publiée par Machiels et al. (93), ont montré une efficacité supérieure de l'estramustine

associée au docétaxel en termes de diminution du PSA, mais aussi de l'allongement de la survie globale du patient. Bien que le RCP précise que l'estramustine ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention dans le cancer de la prostate, l'AFU propose d'utiliser l'estramustine en association au docétaxel comme chimiothérapie de première ligne chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (97). (60)

2.2.3.4. Principaux effets indésirables

Les nausées et les vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents de l'estramustine. Ces troubles digestifs surviennent surtout en début de traitement et ont été répertoriés chez environ 40% des patients. Le recours à des antiacides et des antiémétiques permettent de les atténuer. De part son activité antigonadotrope, on retrouve des effets indésirables communs à l'hormonothérapie tels que la gynécomastie et la diminution de la libido. Par contre, les affections hématologiques comme les anémies, les thrombocytopénies et les leucopénies sont exceptionnelles. Il en est de même pour l'hépatotoxicité, qui est relativement peu fréquente. Toutefois, la fonction hépatique et l'hémogramme seront contrôlés régulièrement durant le traitement par estramustine.

Les effets indésirables majeurs et redoutés avec l'estramustine sont les accidents thromboemboliques. En effet, l'estramustine augmente le risque de thrombose. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer son effet prothrombotique. D'une part, elle entrainerait un dysfonctionnement des cellules endothéliales en se fixant sur leurs microtubules. D'autre part, elle modifierait la synthèse hépatique et endothéliale des facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse en agissant au niveau de récepteurs hormonaux présents au niveau des cellules sanguines et vasculaires (90). L'association de l'estramustine au docétaxel contribue à majorer ce risque qui est déjà relativement élevé chez les patients cancéreux. En effet, le risque global de thrombose chez les patients atteints d'un cancer est estimé aux alentours de 10 à 15% (97). Il s'agit de la deuxième cause de mortalité de ces patients. De plus, le cancer est lui-même une pathologie prothrombogène. Dans un contexte néoplasique, on constate une hypercoagulabilité due à la mise en circulation

de microparticules d'origine tumorale et leucocytaire. Celles-ci vont activer le facteur tissulaire d'initiation de la coagulation, mais aussi les molécules d'adhésion et particulièrement la P-sélectine (98). L'augmentation du risque thrombogène est aussi conditionnée par l'extension plus ou moins importante de la masse cancéreuse, les traitements, et selon la nature et la localisation de la tumeur. Il s'avère que le cancer de la prostate est un cancer hautement thrombogène, car il est associé à des taux importants de P-sélectine soluble (99). Tous ces éléments potentialisent le risque de thrombose chez ces patients. Pour limiter le risque thrombotique, la mise en place d'une prophylaxie anticoagulante est nécessaire. Pour cela, on préférera l'utilisation des HBPM (Héparines de Bas Poids Moléculaire) par rapport aux AVK. En effet, les héparines ont un mécanisme d'action mieux adapté pour lutter contre l'hypercoagulabilité qui caractérise la pathologie cancéreuse. De plus, les HBPM pourraient avoir un rôle sur les phénomènes d'angiogenèse et d'adhésion des cellules cancéreuses à l'endothélium vasculaire (100). Bien qu'il y ait des contraintes à leurs utilisations, notamment le fait qu'elles soient administrées par voie parentérale, leurs utilisations dans la prévention et le traitement des thromboses est recommandée par Unicancer (anciennement Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ou FNCLCC).

2.2.3.5. *Contre-indications et interactions médicamenteuses*

L'estramustine présente plusieurs contre-indications dont la plupart sont en lien avec les effets indésirables qu'elle entraîne. En effet, elle est contre-indiquée en cas de thrombophlébites actives ou pathologies thromboemboliques sauf si celles-ci sont la conséquence de la pathologie tumorale. Elle ne peut pas être utilisée en cas d'affection cardiovasculaire grave du type ischémie, thromboembolie ou lors de complications liées à une rétention liquidienne. Enfin, elle est aussi contre-indiquée en cas d'affection hépatique grave, mais aussi en cas d'hypersensibilité connue au principe actif, à l'estradiol ou aux moutardes azotées. (60)

Les interactions médicamenteuses décrites dans le RCP de l'estramustine sont d'une part, celles communes à l'ensemble des agents cytotoxiques décrites précédemment dans les interactions de la mitoxantrone ; et d'autre part, celles qui

lui sont spécifiques. En effet, la principale interaction concerne l'association de l'estramustine avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Celle-ci est fortement déconseillée, car il y a un risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique. L'apparition d'angio-œdème nécessitera l'interruption du traitement par estramustine. Son association avec les sels de calcium ou l'acide clodronique nécessite des précautions d'emploi. En effet, les sels de calcium devront se prendre à distance de l'estramustine (minimum 2 heures) car ils diminuent son absorption digestive. Enfin, en cas d'utilisation concomitante de l'acide clodronique avec l'estramustine, une surveillance clinique régulière sera nécessaire car le clodronate augmente les concentrations plasmatiques de l'estramustine et potentialise donc sa toxicité. (60)

3. Les futurs agents thérapeutiques

Plusieurs cibles thérapeutiques semblent intéressantes et sont actuellement en cours d'évaluation clinique dans le traitement du cancer de la prostate. Dans le futur, ces nouveaux agents vont probablement modifier la stratégie de prise en charge du patient atteint d'un adénocarcinome prostatique. Les agents qui seront abordés dans ce paragraphe ne constituent pas une liste exhaustive.

Tout d'abord, deux anti-androgènes de « seconde génération », le MDV 3100 et RD 162, sont en phase de développement. En se fixant sur le RA avec une affinité nettement supérieure par rapport aux anti-androgènes déjà commercialisés, ils empêchent la translocation de celui-ci au travers de la membrane nucléaire. Ainsi, ils inhibent la liaison du RA avec l'ADN et l'expression des gènes androgéno-dépendants. A ce jour, le MDV 3100 est le plus prometteur. Son intérêt dans la prise en charge du cancer de la prostate se justifierait par son affinité supérieure pour le RA par rapport aux anti-androgènes classiques, et ce sans activité agoniste associée.

Plusieurs molécules de chimiothérapie sont en cours d'évaluation dans le cancer de la prostate résistant à la castration, notamment deux molécules de la famille des épothilones, le patupilone et l'ixabépilone, et l'éribuline qui est un poison du fuseau. Notons que l'éribuline est déjà utilisée en France dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique (60). D'autres pistes thérapeutiques sont

étudiées comme le ciblage de l'angiogenèse avec l'évaluation du VEGF-trap (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (ou aflibercept), du thalidomide et de son dérivé, le lénalidomide (101-102).

Pour finir, le vaccin Provenge[®], dont le principe actif est le Sipuleucel-T, a obtenu son AMM aux Etats-Unis dans les cancers de la prostate résistants à la castration peu ou asymptomatiques grâce aux résultats de l'étude IMPACT (*Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer*) (103). Il est constitué de CPA (Cellules Présentatrices d'Antigènes) prélevées par leucaphérèse et activées grâce à des protéines produites par génie génétique. Celles-ci résultent de la fusion des phosphatases acides prostatiques avec un facteur de croissance de la lignée granulocytaire et monocytaire, le GM-CSF (*Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*). Ces CPA vont stimuler les lymphocytes T pour les diriger contre les cellules tumorales qui expriment pour la plupart d'entre elles ces phosphatases acides prostatiques. La vaccination se fait en trois injections intraveineuses et concernerait uniquement les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration. Cependant, son coût important freine nettement son utilisation malgré un allongement de la survie des patients et une réduction de leur mortalité. Actuellement, ce vaccin n'est pas encore commercialisé en France. (104)

4. Conclusion

A l'heure actuelle, la prise en charge du cancer de la prostate fait appel à de nombreuses possibilités thérapeutiques que sont la prostatectomie, la radiothérapie, la curiethérapie, les ultrasons focalisés de haute intensité, l'hormonothérapie et la chimiothérapie. La connaissance approfondie de l'ensemble de ces traitements et de la pathologie, de la part de l'ensemble des professionnels de santé intervenant auprès des patients atteints d'un cancer de la prostate, est essentielle pour assurer une prise en charge optimale. C'est pourquoi, avant d'aborder concrètement le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi de ces patients, il était important de revenir sur l'ensemble des caractéristiques des spécialités médicamenteuses oncologiques utilisées dans le traitement du cancer de la prostate, entre autres, celles disponibles à l'officine.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé dont l'exercice se voit revalorisé avec l'attribution de nouvelles missions. Parmi celles-ci figure l'éducation thérapeutique et l'accompagnement des patients. Le pharmacien a et doit jouer un rôle dans l'éducation thérapeutique des patients.

L'augmentation de la survie des patients cancéreux et de leurs prises en charges à domicile, mais aussi la disponibilité croissante des spécialités oncologiques à l'officine, notamment des chimiothérapies orales, font que le pharmacien est de plus en plus amené à accompagner et conseiller ces patients. Alors, comment le pharmacien peut-il, à l'officine, s'impliquer dans la prise en charge et le suivi des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique traité par chimiothérapie orale ? C'est ce qui va être abordé dans cette ultime partie.

PARTIE III : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DE LA PROSTATE ET SOUS CHIMIOTHÉRAPIES ORALES

Après avoir précisé les nouvelles missions pharmaceutiques et le rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient, nous reviendrons sur un travail effectué à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin visant à optimiser le lien ville-hôpital dans le suivi des patients cancéreux. Puis, dans une dernière partie, nous développerons le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique traité par chimiothérapie orale.

I. Les nouvelles missions du pharmacien et son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient

Depuis quelques années la profession pharmaceutique est au cœur de nombreux changements. En effet, la loi HPST promulguée le 21 juillet 2009 marque le début de la revalorisation de l'exercice officinal en attribuant au pharmacien d'officine de nouvelles missions. Celles-ci sont stipulées dans l'article L5125-1-1A du Code de la Santé Publique. Le pharmacien d'officine doit, entre autres, contribuer aux soins de premier recours, favoriser la coordination des soins en participant à la coopération entre professionnels de santé, assurer la permanence des soins, concourir aux actions de prévention et de dépistage, donner des conseils personnalisés permettant l'amélioration ou le maintien de l'état de santé du patient et enfin, il peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients. La nouvelle convention nationale pharmaceutique, signée le 4 avril 2012, confirme les évolutions de la profession énoncées par la loi HPST. Elle marque un tournant majeur dans l'exercice officinal avec notamment la mise en place des entretiens pharmaceutiques.

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé à part entière qui a toute sa place dans l'éducation thérapeutique et l'accompagnement des patients atteints de

maladies chroniques. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), « l'éducation thérapeutique d'un patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elle fait partie intégrante, et de façon permanente, à la prise en charge globale du patient. La multidisciplinarité, une communication optimale entre les différents acteurs de santé, la qualité d'écoute et l'alliance thérapeutique entre le professionnel de santé et son patient sont des conditions indispensables à la réussite d'un programme d'éducation thérapeutique.

Certes la majorité des maladies chroniques rencontrées à l'officine sont le diabète et les pathologies cardiovasculaires, cependant le pharmacien est de plus en plus amené à délivrer des ordonnances oncologiques. Aujourd'hui, certains cancers peuvent être considérés comme des pathologies chroniques du fait que les patients qui en sont atteints, vivent avec plusieurs années. L'allongement de la survie des patients cancéreux s'explique, entre autre, par les nombreux progrès effectués dans le domaine de la cancérologie depuis ces dernières années. En effet, la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques avec l'arrivée sur le marché des thérapies ciblées, l'amélioration des techniques diagnostiques, les soins de support, l'essor de réseaux de cancérologie, les programmes d'éducation thérapeutique ont amélioré la prise en charge des patients cancéreux. D'autre part, la disponibilité en officine de ville, de plus en plus de spécialités oncologiques, explique également l'augmentation de la dispensation d'ordonnances d'oncologie au comptoir.

Lors de la délivrance de ce type de prescription, le pharmacien est confronté à plusieurs problèmes. En effet, les spécialités cancérologiques, notamment les chimiothérapies orales, disponibles en ville sont relativement récentes, peu prescrites et donc peu connues des pharmaciens. De plus, contrairement au médecin traitant qui est tenu informé du traitement mis en place pour le patient, le pharmacien d'officine est, quant à lui, souvent tenu à l'écart de la prise en charge du patient. Or, une étroite communication entre les professionnels de santé hospitaliers et de ville, y compris avec le pharmacien d'officine ; est indispensable pour optimiser au mieux la prise en charge du patient ainsi que la gestion des effets secondaires.

Différentes expériences sont menées pour améliorer, non seulement la prise en charge des patients à l'officine, mais aussi faciliter le lien ville-hôpital. Parmi celles-ci, l'une d'entre elles, menée à Angers, concernait des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traité par thérapie ciblée. La méthodologie appliquée pour ce travail étant tout à fait transposable pour d'autres indications, notamment le cancer de la prostate, il était intéressant d'analyser cette expérience et ses conclusions avant d'aborder le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients cancéreux à l'officine.

II. Retour d'expérience menée à l'Institut de Cancérologie Paul Papin

Depuis une quinzaine d'années le Centre de Lutte contre le Cancer Nantes Atlantiques René Gauducheau s'est développé au fur et à mesure des avancées de la recherche et de la médecine dans le domaine de la cancérologie. Depuis le mois de janvier 2011, il a fusionné avec le centre Paul Papin d'Angers pour former l'ICO (Institut de Cancérologie de l'Ouest). Celui-ci est membre du groupe Unicancer, totalisant vingt centres en France. Ces établissements de santé privé d'intérêt collectif à but non lucratif regroupe à la fois des services cliniques, médicotechniques et des laboratoires de recherche. Ainsi, ils exercent une activité pluridisciplinaire leur permettant d'assurer une prise en charge globale et optimale de leurs patients tout au long de leur parcours de soins.

Les données présentées ci-après sont extraites des travaux effectués à Angers par Mme HANTRAYE Bénédicte (105) : « Les thérapies ciblées par voie orale dans la prise en charge du cancer du rein métastatique : importance du lien ville/hôpital pour le patient dans la gestion de son traitement et des effets secondaires. Exemple de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin ».

1. Présentation de l'étude

Cette étude a été menée d'août à novembre 2012. Les patients concernés par celle-ci devaient être atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique, traités par une thérapie ciblée par voie orale telles que Afinitor®, Nevaxar® ou Sutent® et

enfin avoir un rendez-vous avec un des trois oncologues sollicités pour la réalisation de l'étude entre le 28 août et le 26 octobre 2012. Le travail effectué par Mme HANTRAYE s'est déroulé en plusieurs temps.

Pour commencer, elle a mené un premier entretien avec les patients répondant aux différents critères d'inclusion de l'étude. Celui-ci se déroulait en cinq étapes :

- Se présenter auprès du patient, expliquer le cadre de l'étude, le but de l'entretien et préciser la durée approximative de celui-ci.
- Questionner le patient sur son traitement : spécialité prise, date d'instauration de celui-ci, le moment de prise dans la journée, les oublis, les effets secondaires éventuellement rencontrés et leurs gestions...
- Remettre au patient la fiche OMIT (Observatoire inter-régional des Médicaments et de l'Innovation Thérapeutique) « patient » relative à son traitement.
- Demander l'accord du patient pour faxer à sa pharmacie habituelle (si celui-ci en a une) et à son médecin traitant la fiche OMIT « professionnels de santé » et la nouvelle ordonnance prescrite par l'oncologue lorsqu'il y en avait une.
- Demander l'accord du patient pour effectuer un deuxième entretien au sein de l'Institut Paul Papin ou par téléphone en expliquant son objectif.

A l'issue du premier entretien, le médecin traitant et la pharmacie étaient contactés pour obtenir leurs numéros de fax. Ainsi, la fiche d'information OMIT « professionnels de santé » relative au traitement du patient concerné et la nouvelle prescription du médecin oncologue lorsqu'il y en avait une leurs étaient transmises. L'envoi de l'ordonnance à l'officine habituelle du patient pouvait ainsi permettre au pharmacien d'anticiper la commande du médicament. Dans le mois qui suivait l'envoi des fiches d'informations OMIT « professionnels de santé » sur les différents médicaments des patients, un questionnaire de satisfaction comprenant 22 questions (Annexe 6) ainsi qu'une lettre explicative étaient envoyés par courrier à chaque pharmacie référente des patients inclus au sein de l'étude. L'objectif de ce questionnaire était de se renseigner sur le rapport du pharmacien avec les thérapies ciblées et de recueillir leurs opinions sur la démarche d'amélioration du lien ville-hôpital.

Enfin, les deuxièmes entretiens avec les patients étaient réalisés au sein de l'Institut Paul Papin ou par téléphone. Celui-ci avait pour objectif d'évaluer les bénéfices de la mise en place d'entretiens pharmaceutiques et les conséquences de l'amélioration du lien ville-hôpital pour le patient. Pour mener à bien cette évaluation, un questionnaire a été créé (Annexe 7) et il s'organise en quatre parties distinctes :

- La délivrance du médicament par le pharmacien d'officine.
- La consultation chez le médecin traitant.
- L'opinion des patients sur leurs premiers entretiens pharmaceutiques.
- Le traitement.

2. Résultats

Parmi les patients des trois médecins oncologues sollicités pour l'étude, 48 étaient pris en charge pour un cancer du rein mais seulement 31 étaient traités par une chimiothérapie orale. Au final, principalement en raison de la méthode de planification des entretiens, mais aussi par contrainte de temps, seulement 10 patients ont pu être inclus dans cette étude. Le sexe ratio des patients concernés était de deux femmes pour huit hommes et l'âge moyen était de 62,5 ans. Pour huit d'entre eux, la thérapie ciblée utilisée était le Sutent®. Les deux restants étaient traités par Afinitor®.

L'ensemble des patients inclus dans l'étude ont accepté que leur pharmacie d'officine habituelle et leur médecin traitant soient contactés. Sur les dix officines pour lesquelles un questionnaire de satisfaction a été adressé, seulement six y ont répondu.

Les informations apportées par cette étude concernent 4 axes essentiels : la connaissance du traitement par le patient, la place du pharmacien d'officine face à la délivrance de ces traitements, l'importance du lien ville-hôpital et l'intérêt des fiches d'information de l'OMIT.

2.1. Le patient et son traitement

La majorité des patients inclus dans cette étude était bien informée sur les effets indésirables majeurs que pouvait poser leur traitement. Mais certains d'entre eux avaient tendance à minimiser leurs effets secondaires puisqu'ils considéraient leur survenue comme normale étant donné qu'ils en avaient connaissance. Lors de l'apparition d'effets indésirables, les patients n'osent pas toujours contacter leur médecin référent ou l'Institut de Cancérologie qui les suit, entre autre, par peur de déranger. C'est un point important sur lequel le pharmacien a un rôle à jouer.

D'après les résultats du questionnaire de satisfaction des patients, réalisé au cours du deuxième entretien, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pourrait être intéressante pour la majorité d'entre eux, et ce lors de l'initiation d'un traitement anticancéreux par voie orale. D'une part, cet entretien permettrait de vérifier la bonne compréhension du traitement par le patient. D'autre part, le pharmacien pourrait alors communiquer au patient les conseils essentiels relatifs à son traitement et nécessaires pour assurer le bon usage de celui-ci.

2.2. Les pharmaciens d'officine et les chimiothérapies orales

Concernant le nombre moyen de thérapies ciblées dispensées par les pharmaciens ayant répondu au questionnaire de satisfaction, il est en moyenne de trois par mois. Les pharmaciens d'officine sont donc peu confrontés à la dispensation des traitements anticancéreux oraux. De plus, ils sont parfois méconnus du fait de leurs récentes utilisations et mises sur le marché. Cependant, la majorité d'entre eux s'estime à l'aise lors de la délivrance de ce type de médicaments.

2.3. Le lien hôpital-ville

Les officines ont rarement dans leurs stocks ces traitements anticancéreux oraux. D'une part, car ces médicaments ont un coût important et sont peu délivrés. D'autre part, la stratégie thérapeutique des patients concernés par ce type de traitement peut être revue à n'importe quel moment pour diverses raisons. L'envoi de l'ordonnance du médecin oncologue au pharmacien habituel des patients a permis

l'anticipation de la commande du médicament pour l'ensemble des patients de l'étude.

2.4. Les fiches d'information OMIT

La majorité des pharmaciens ayant répondu au questionnaire de satisfaction ne connaissait ni l'existence des fiches d'information, ni le site de l'OMIT. Tous aimeraient recevoir ces fiches lorsqu'un de leurs patients débute un traitement anticancéreux. Ils estiment que celles-ci sont suffisamment complètes et qu'elles sont une aide lors de la délivrance de ces médicaments anticancéreux, malgré qu'ils n'aient pas communiqué sur celle-ci avec leur patient ou leur équipe.

Pour la plupart des patients de l'étude, seul le pharmacien titulaire a connaissance de leurs traitements par rapport au reste de l'équipe qui ne s'interroge pas, selon eux, sur la tolérance du médicament.

Le pharmacien a donc un rôle primordial à jouer auprès de ces patients. Pour cela, il lui faut un minimum de connaissances sur ces traitements pour répondre au mieux aux besoins et aux questions éventuelles que pourraient avoir le patient. Les fiches d'information OMIT sont un bon support car celles-ci résument les informations essentielles à connaître et à transmettre au patient permettant ainsi la bonne marche de la stratégie thérapeutique mise en place.

3. Perspectives

La communication entre les professionnels de santé hospitaliers et de ville est un point essentiel à améliorer dans l'avenir pour assurer une prise en charge et un suivi global du patient tout au long de son parcours de soins. Plusieurs propositions ont été avancées par Mme HENTRAYE afin d'améliorer le lien ville-hôpital. (105)

Tout d'abord, à chaque initiation de traitement anticancéreux par voie orale, il faudrait que l'envoi des fiches OMIT « patient » et « professionnel de santé », ainsi que les ordonnances hospitalières au pharmacien d'officine, soit généralisé. Cependant, un problème se pose quant à la faisabilité de cette démarche pour l'ensemble des patients concernés par la mise en place d'une chimiothérapie par voie orale. En effet, cela demanderait une grande disponibilité de la part des pharmaciens

hospitaliers de l'ICO Paul Papin. Mais d'autres acteurs hospitaliers pourraient intervenir dans la mise en place de ce projet. Concernant l'envoi des fiches d'informations OMIT, cela pourrait être une nouvelle mission pour les étudiants de pharmacie en 5^{ème} année hospitalo-universitaire. Mais compte tenu de leurs emplois du temps ils ne pourraient pas assurer seuls l'envoi de l'ensemble des fiches. En leurs absences, les infirmières pourraient prendre le relais. La généralisation de l'envoi des ordonnances hospitalières au pharmacien d'officine pose plus de difficultés à mettre en place. En effet, le Centre Paul Papin comme toutes les structures hospitalières regroupe de nombreux patients et médecins, et par conséquent un nombre important d'ordonnances à transmettre. De plus, deux problèmes majeurs se posent dans la réalisation de cette démarche : la récupération des ordonnances et le personnel qui va pouvoir se charger de les faxer aux pharmaciens d'officine. Malgré ces difficultés, la transmission des ordonnances hospitalières aux officines aurait un réel intérêt pour le patient. Ainsi, lorsque la commande du médicament est anticipée, le temps dédié au patient au comptoir est uniquement axé sur le patient et son traitement, et non plus par la recherche de la disponibilité du médicament auprès des grossistes.

D'autre part, pour créer ce lien ville-hôpital, il faut qu'un échange direct puisse être mis en place entre les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers de l'ICO Paul Papin. Pour que cette coordination soit efficace et optimale, il doit y avoir une implication égale de la part de chacun des acteurs. Les réponses obtenues au questionnaire de satisfaction montre que les pharmaciens d'officine souhaiteraient communiquer avec la pharmacie hospitalière Paul Papin par téléphone lorsqu'il s'agit de situations urgentes, et par email le cas échéant. Là encore, le problème reste la réactivité et la disponibilité du personnel hospitalier. Les étudiants en 5^{ème} année de pharmacie pourraient également jouer un rôle à ce niveau lors de leurs stages hospitaliers.

Enfin, dans l'avenir l'ICO Paul Papin souhaite impliquer d'avantage les pharmaciens hospitaliers dans la prise en charge de ces patients, avec la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique. Ils pourront alors jouer leur rôle de professionnels de santé et interviendront à différents niveaux du programme.

4. Conclusions

L'analyse de cette étude, malgré un nombre limité de patients inclus, a permis de mettre en évidence des points essentiels permettant l'optimisation et l'amélioration de la prise en charge des patients cancéreux sous chimiothérapies orales. Bien qu'elle ait été menée chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traité par thérapie ciblée, les conclusions de cette expérience sont tout à fait transposables pour d'autres indications, telles que l'adénocarcinome prostatique.

Tout d'abord, le lien ville-hôpital entre les différents acteurs de santé, y compris avec le pharmacien d'officine, nécessite d'être amélioré. Pour cela, l'envoi systématique, par fax, des ordonnances et des fiches d'information OMIT au pharmacien d'officine semblent être un premier pas vers l'amélioration de ce lien et de la prise en charge des patients cancéreux. En effet, la coordination des soins est primordiale pour assurer un suivi du patient tout au long de son parcours de soins. D'ailleurs, elle fait partie des nouvelles missions du pharmacien d'officine énoncée par la loi HPST, mais aussi des directives gouvernementales du Plan Cancer. Il est donc nécessaire de créer et d'assurer une coordination entre les différents professionnels de santé hospitaliers et de ville. Afin d'assurer ce lien, tous les acteurs de santé intervenant auprès du patient devront s'investir de manière équitable dans ce projet de communication entre la ville et l'hôpital.

Dans un deuxième temps, les résultats du questionnaire de satisfaction, réalisé au cours du deuxième entretien, ont montré que la majorité des patients pensaient que le pharmacien d'officine avait un rôle à jouer dans leur prise en charge. De plus, ils trouvaient utile et intéressant de mettre en place des entretiens pharmaceutiques, notamment lors de l'initiation du traitement anticancéreux par voie orale. Notons que ces entretiens font partie des obligations professionnelles des pharmaciens d'officine stipulées par la nouvelle convention pharmaceutique.

Donc l'analyse de cette expérience permet de mettre en lumière les progrès qui pourraient être réalisés pour améliorer le lien ville-hôpital, mais surtout, le fait que les patients souhaitent que leur pharmacien d'officine s'investisse davantage dans leur prise en charge. Ainsi, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques au sein de l'officine, et ce, lors de l'initiation du traitement anticancéreux par voie orale, semble

être une des solutions pour s'impliquer dans la prise en charge et le suivi des patients cancéreux, notamment ceux atteints d'un adénocarcinome prostatique.

III. Le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique et sous chimiothérapies orales

La nouvelle convention pharmaceutique, signée le 4 avril 2012 entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens, marque une véritable évolution de la profession pharmaceutique. En effet, le rôle du pharmacien auprès du patient en tant que professionnel de santé se voit revaloriser avec la création d'entretiens pharmaceutiques. A ce jour, seul le suivi des patients asthmatiques et sous anticoagulants oraux est officialisé, reconnu et rémunéré par l'Assurance maladie. Mais dans un avenir proche, d'autres pathologies chroniques seront concernés par les entretiens pharmaceutiques, faisant ainsi l'objet de futurs avenants à la convention nationale.

Après une présentation générale de l'entretien pharmaceutique et de son déroulement, nous nous intéresserons à l'implication du pharmacien d'officine auprès des patients atteints d'un cancer de la prostate traité par chimiothérapie orale.

1. L'entretien pharmaceutique

1.1. Objectifs

La réalisation d'un entretien pharmaceutique à l'officine comporte plusieurs objectifs. Tout d'abord, il permet d'évaluer les connaissances acquises par le patient par rapport à son traitement. Dans un second temps, l'objectif principal pour le pharmacien est de rechercher et d'obtenir l'adhésion thérapeutique du patient permettant ainsi de garantir une meilleure observance du traitement et donc une meilleure prise en charge thérapeutique. Pour cela, le pharmacien va lui transmettre l'ensemble des informations et préconisations essentielles favorisant le bon usage du médicament. A terme, les connaissances acquises par le patient au cours des entretiens et l'appropriation de son traitement seront réévalués.

L'entretien pharmaceutique présente donc, un réel intérêt pour le patient mais également pour le pharmacien d'officine. En effet, il permet de mettre en avant les connaissances pharmacologiques du pharmacien relatives aux médicaments et ainsi valorise son rôle de conseil, de prévention et d'éducation auprès des patients.

1.2. Conditions et modalités

Pour effectuer des entretiens pharmaceutiques réussis, plusieurs conditions doivent être remplies. Tout d'abord, le pharmacien doit obtenir le consentement éclairé du patient comme quoi celui-ci accepte d'intégrer le dispositif d'accompagnement. Pour cela, le pharmacien exposera les objectifs et les bénéfices d'un tel entretien ainsi que la durée approximative de celui-ci (15 à 30 minutes). La seconde condition indispensable à la réussite de ces entretiens, c'est la confidentialité. Il est donc nécessaire que le pharmacien prévoit un espace au sein de l'officine qui soit à l'abri des regards et au calme. Toutefois, le pharmacien doit toujours pouvoir garantir l'exercice personnel de sa profession. C'est pourquoi l'officine doit être organisée de telle manière que le pharmacien puisse effectuer ses actes professionnels ou du moins en assurer la surveillance tout en réalisant l'entretien avec le patient. Enfin, le pharmacien doit s'organiser avec son équipe pour prévoir des tranches horaires réservées à la réalisation de ces entretiens qui se font uniquement sur rendez-vous.

1.3. Déroulement type d'une séance

En premier lieu le pharmacien accueille chaleureusement le patient dans l'espace de confidentialité et l'invite à s'asseoir. Avant de débiter l'entretien, le pharmacien lui rappelle le but et la durée approximative de celui-ci. En moyenne, un entretien pharmaceutique dure entre 15 et 30 minutes. La durée pourra varier en fonction des personnes, de leurs âges, de leurs niveaux de compréhension et de leurs connaissances.

Dans un deuxième temps, le pharmacien doit faire connaissance avec le patient pour instaurer une relation de confiance qui permettra d'optimiser la réussite de l'entretien, mais surtout l'adhésion thérapeutique. Pour cela, le pharmacien va lui

poser des questions ouvertes, amenant à des réponses développées, concernant sa pathologie, ses antécédents, son mode de vie, son entourage mais aussi et surtout sur son traitement. Les questions devront être énumérées au cours de la discussion, et non les unes après les autres, de façon à ce que le patient ressente un réel intérêt du pharmacien par rapport à sa situation. L'écoute active, l'empathie, l'usage du non-verbal (regarder le patient, hocher la tête, inclinaison de la tête pour montrer toute son attention...), la reformulation sont des outils indispensables pour mener à bien l'entretien. Il ne faudra pas hésiter à utiliser également des questions fermées, lorsque le patient n'arrive pas à formuler ou pour l'obtention de réponses plus précises. Cette étape permet au pharmacien d'évaluer les connaissances déjà acquises par le patient quant à sa pathologie et son traitement.

Puis, le pharmacien va compléter les informations détenues par le patient en abordant avec lui les notions et précisions essentielles relatives à son traitement et permettant ainsi le bon usage de celui-ci. Au cours de l'entretien, le pharmacien va délivrer les informations suivantes :

- L'indication du médicament qui lui a été prescrit : « Savez-vous à quoi sert ce médicament ? ».
- Sa posologie et son mode d'administration : « Quand et comment prenez-vous votre traitement ? ».
- La gestion de l'oubli : « Que faites-vous lorsque vous avez oublié de prendre votre médicament ? ».
- Les principaux effets indésirables et leurs gestions : « Avez-vous déjà eu des effets secondaires depuis que vous avez débuté ce traitement ? Si oui, pouvez-vous me les décrire ? Comment avez-vous géré cette situation ? ».
- Les interactions médicamenteuses et les risques de l'automédication : « Avez-vous d'autres médicaments que vous prenez quotidiennement ou de temps à autres ? Si oui, lesquels ? ».
- Les précautions d'emploi.
- La nécessité et l'importance que le patient communique sur sa pathologie et son traitement à l'ensemble des professionnels de santé qu'il serait susceptible de rencontrer.

Pour finir, le pharmacien clôture l'entretien en revenant et en reformulant les points essentiels qui ont été vus ou approfondis avec le patient au cours de la séance. Il complète l'ensemble des informations délivrées par quelques règles hygiéno-diététiques. Ce sera également l'occasion pour insister sur les bénéfices d'une bonne observance qui pourra être évaluée, au cours de l'entretien suivant, à l'aide du MPR (*Medication Possession Ratio*). Cette échelle permet de mesurer le profil d'observance grâce aux blisters vides et aux comprimés restants ramenés par le patient au pharmacien. L'estimation de l'observance correspond au ratio entre le nombre de doses prises sur une période donnée divisé par le nombre de doses théoriques en cas d'observance maximale. Puis, le pharmacien termine en délivrant au patient les supports d'information concernant sa pathologie et son traitement (carnet de suivi, fiches d'information OMIT « patient »...). Il pourra proposer un deuxième entretien s'il juge celui-ci nécessaire et si le patient donne son accord. Enfin, il le raccompagne chaleureusement en lui précisant que s'il a le moindre souci ou la moindre question lui et son équipe reste à son entière disposition.

2. Proposition d'entretien pharmaceutique appliquée aux chimiothérapies orales prescrites dans la prise en charge des patients atteints de cancer prostatique : exemple avec l'estramustine (ESTRACYT®) et l'abiratérone (ZYTIGA®)

Selon le guide de bonnes pratiques des voies orales anticancéreuses (106), le pharmacien d'officine fait partie des acteurs principaux impliqués auprès des malades traités par une chimiothérapie orale. Afin d'assurer la meilleure coordination possible entre les différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge de ces patients, ce guide a identifié les compétences minimales requises pour chacun d'entre eux. Ainsi, il précise que lors de l'initiation du traitement, le pharmacien d'officine doit recevoir des supports d'information ou des liens internet validés et actualisés, sur le médicament anticancéreux oral mis en place. Lors de la première délivrance, après avoir pris connaissance de la prescription, il doit l'informer sur les modalités d'administration du médicament prescrit, mais aussi sur les principaux effets secondaires et leurs gestions. Il devra également s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses, entre le nouveau médicament et les traitements

déjà mis en place, mais aussi avec certains aliments, plantes ou compléments alimentaires. Enfin, lors des renouvellements, toujours selon le même guide, le pharmacien vérifiera que le traitement est bien reconduit par le médecin prescripteur ou le médecin traitant. Il devra évaluer l'observance du patient grâce à l'échelle MPR, et informer les médecins prescripteurs si celle-ci est insuffisante. Le pharmacien sera également tenu de les prévenir en cas d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses.

Les compétences notifiées par ce guide pour chacun des acteurs de santé ne constituent pas une liste exhaustive, mais juste une aide pour les différents professionnels intervenant auprès des patients traités par un traitement anticancéreux par voie orale. C'est pourquoi nous allons approfondir le rôle du pharmacien d'officine au cours de cette dernière partie. Ainsi, nous développerons les informations et conseils essentiels à délivrer aux patients atteints d'un adénocarcinome prostatique et traités par l'estramustine ou l'abiratérone.

2.1. L'estramustine : Estracyt®

La présentation de cette molécule et de l'ensemble de ses caractéristiques a été développée au cours de la deuxième partie, au paragraphe 2.2.3.

2.1.1. Posologie et modalités d'administration

La posologie initiale de l'Estracyt® est de 2 gélules de 140mg matin et soir. Si son efficacité est jugée insuffisante, elle peut être augmentée à raison de 5 à 6 gélules par jour en 2 ou 3 prises.

Le pharmacien précisera au patient que l'Estracyt® se prend quotidiennement et toujours à distance des repas, c'est-à-dire au moins 1 h avant ou 2h après. Le patient devra se laver soigneusement les mains avant, et après toute manipulation des gélules. Celles-ci devront être prises entières, et de préférence avec un verre d'eau, pour éviter toutes interactions médicamenteuses. En effet, la prise concomitante avec l'Estracyt® de certains produits comme ceux contenant du calcium (lait, produits laitiers, antiacides...), ou les jus de fruits notamment le jus de pamplemousse, peuvent conduire à une variation de son efficacité et de sa toxicité.

Les produits contenant du calcium vont diminuer sa biodisponibilité et donc son efficacité. A l'inverse, le jus de pamplemousse reconnu comme puissant inhibiteur enzymatique va augmenter sa biodisponibilité et par conséquent sa toxicité. C'est pourquoi le pharmacien expliquera au patient que la prise de produits contenant du calcium reste possible si un intervalle de 2 heures minimum est respecté entre l'administration de l'Estracyt® et la prise de calcium. Par contre, le jus de pamplemousse devra être évité pendant toute la durée du traitement. (107)

2.1.2. Que faire en cas d'oubli de comprimés d'estramustine ?

Lorsqu'un traitement, quel qu'il soit, est mis en place, il est primordial d'insister auprès du patient sur l'importance de l'observance. Cependant, personne n'est à l'abri d'un oubli. Ainsi, lorsque le patient omet une des prises quotidiennes, il se contente de prendre la dose suivante à l'heure habituelle, et note l'oubli dans le carnet de suivi qui lui a été remis par le médecin oncologue, lors de la mise en place du traitement (108). Le pharmacien précisera également au patient qu'il ne devra en aucun cas stopper ou modifier son traitement sans l'avis du médecin prescripteur. Il lui demandera également de ramener lors de la prochaine délivrance, les blisters vides et les gélules restantes. Ceci lui permettra d'évaluer son profil d'observance grâce à l'utilisation de l'échelle MPR. On parle d'observance partielle lorsque le pourcentage obtenu, en calculant le ratio MPR, est compris entre 40 et 80% (106). Ainsi, pour appréhender l'observance du patient, le pharmacien pourra se baser sur le nombre de gélules restantes ramenées par le patient lors de chaque délivrance de son traitement, mais aussi sur les délais de renouvellement de l'ordonnance oncologique. En effet, plus les délais de renouvellement seront espacés et irréguliers, plus l'observance du patient sera mise en doute. Ainsi, si l'observance est jugée partielle et/ou insuffisante, de part le ratio MPR ou les délais de renouvellement du traitement, le pharmacien sera tenu d'en informer les médecins prescripteurs. (107)

2.1.3. Les effets indésirables majeurs et leurs gestions

2.1.3.1. *Leucopénie*

Bien que les affections hématologiques restent rares avec l'Estracyt®, une surveillance de l'hémogramme est nécessaire pendant toute la durée du traitement. Celle-ci est réalisée de manière trimestrielle, mais lors de l'initiation du traitement, l'hémogramme sera contrôlé de manière plus fréquente. Le risque majeur pour le patient lors de la survenue d'une leucopénie est le risque infectieux par diminution de l'efficacité de son système immunitaire. Ainsi, le pharmacien insistera auprès du patient sur l'importance de faire pratiquer les bilans sanguins qui lui sont prescrits. Afin de préserver au maximum les globules blancs, on lui conseillera également d'éviter d'être en contact régulier avec des personnes malades et de désinfecter soigneusement toute plaie. En cas de leucopénie avérée, c'est-à-dire lorsque le taux de globules blancs est inférieur à 4000/mm³, le patient devra prendre sa température avant chaque prise d'Estracyt®. Enfin, il devra contacter rapidement un médecin en cas de survenue de signes infectieux tels qu'une fièvre, des frissons, des sueurs, une toux ou des brûlures urinaires. En fonction de la sévérité de la leucopénie, le médecin décidera de réduire la posologie voire d'arrêter le traitement. (107)

2.1.3.2. *Œdèmes par rétention hydrosodée*

L'Estracyt® peut être la cause de diverses affections cardiovasculaires notamment d'une rétention liquidienne. Plusieurs mesures hygiéno-diététiques peuvent prévenir l'apparition d'œdèmes. Tout d'abord, on conseillera au patient d'avoir une alimentation réduite en sel (3 à 5g de sel par jour). Pour cela, la salière sur la table sera à proscrire pour limiter l'ajout de sel dans les plats, il faudra éviter les aliments les plus salés comme les viandes et les poissons fumés, les charcuteries, les plats transformés industriels ou artisanaux, les gâteaux apéritifs etc.... Le patient devra donc privilégier au maximum les fruits et les légumes qui sont des aliments très peu salés. Il sera également important qu'il soit vigilant sur le taux de « sel » ou de « sodium » de certains produits comme les eaux gazeuses en prenant le temps de lire les étiquettes alimentaires. Les stations assises ou debout trop prolongées, le

piétinement, les bains chauds, le port de vêtements trop serrés devront être évités au maximum, car ils favorisent l'apparition des œdèmes. A l'inverse, le port quotidien d'une contention de classe 2 et la surélévation des pieds en position assise ou allongée sont à conseiller. En effet, ces mesures limitent la survenue des œdèmes. Le pharmacien rappellera au patient qu'il est important qu'il surveille attentivement son poids. Si celui-ci augmente rapidement et de façon inattendue, il devra contacter son médecin pour mettre en place un traitement symptomatique diurétique. (107)

2.1.3.3. Troubles thromboemboliques

Un des risques majeurs et redouté de l'Estracyt® est la thrombose. Il sera donc nécessaire que le pharmacien explique au patient de quoi il s'agit et ce que cela peut engendrer. En effet, une thrombose est la formation d'un caillot sanguin dans une artère ou une veine. Le risque est que celui-ci migre vers d'autres organes comme les poumons, le cœur ou encore le cerveau engendrant ainsi des pathologies graves que sont l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde ou encore l'accident vasculaire cérébral. C'est pour cela qu'il est important que le patient contacte son médecin si celui-ci présente un gonflement, une rougeur et/ou une douleur au niveau d'un membre. Un traitement prophylactique anticoagulant pourra être mis en place chez certains patients comme ceux ayant déjà eu des antécédents d'accidents thromboemboliques. Pour les patients bénéficiant d'un tel traitement, le pharmacien devra rappeler tous les conseils utiles au bon usage de ces médicaments.

2.1.3.4. Troubles digestifs

- Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements sont les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec l'Estracyt®. Ils surviennent surtout en début de traitement. Afin de prévenir et limiter leurs apparitions, le pharmacien conseillera au patient d'essayer de se détendre notamment au moment des repas, de manger lentement au moment où il en a envie, et en petite quantité. Les aliments gras, frits ou épicés devront être évités car ils sont difficiles à digérer pour l'organisme. Le patient devra également maintenir une bonne hydratation tout au long de la journée.

Les boissons seront consommées fraîches et en dehors des repas. En cas de vomissements, le patient se rincer la bouche à l'eau froide et attendra 1 à 2 heures avant de manger. Il prendra les médicaments antiémétiques qui lui ont été prescrits en veillant à respecter la posologie. Enfin, si les vomissements persistent malgré la prise du traitement antiémétique, le patient devra alors contacter son médecin. (109)

- Diarrhées

Les mesures préventives contre la diarrhée sont essentiellement hygiéno-diététiques. En effet, on conseillera au patient d'éviter les aliments qui vont favoriser le transit intestinal tels que ceux riches en fibres (légumes et fruits crus, céréales, pain complet...), les produits laitiers, le café, les jus de fruits, les boissons glacées, l'alcool.... Il privilégiera donc les aliments qui ralentissent le transit comme les féculents (pâtes, riz, pomme de terre...), les carottes cuites, la banane... Pour compenser la perte hydrique, le patient devra maintenir une hydratation suffisante (environ 2 litres d'eau/jour) en consommant de l'eau, thé, tisanes, bouillons de légumes.... Un traitement anti-diarrhéique (lopéramide, diosmectite..) sera éventuellement mis en place si la diarrhée persiste.

- Mucites

Une mucite se caractérise par la destruction plus ou moins importante des épithéliums de recouvrement des cavités et des viscères de l'organisme. Elles sont le plus souvent localisées au niveau de la cavité buccale (stomatite) mais elles peuvent se présenter sous formes diffuses avec une atteinte des muqueuses gastriques, intestinales ou encore génitales. En fonction de la sévérité de la mucite et de ses conséquences, différents grades d'atteinte ont été définis par deux grandes classifications (Tableau VII).

Tableau VII : Classification des mucites radio ou chimio-induites. Extrait de « Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge » (110)

| | Classification du NCI-CTC (et du RTOG) | Classification de l'OMS |
|----------------|--|--|
| Grade 0 | Pas de mucite | Pas de mucite |
| Grade 1 | Érythème de la muqueuse | Érythème, sensation désagréable (douleur) |
| Grade 2 | Plaques pseudomembraneuses de moins de 1,5 cm et non confluentes | Érythème, ulcères, alimentation solide possible |
| Grade 3 | Plaques pseudomembraneuses confluentes de plus de 1,5 cm | Ulcères, alimentation liquide uniquement possible |
| Grade 4 | Ulcération avec nécrose | Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire |

NCI : National Cancer Institute, CTC : Common Toxicity Criteria, RTOG : Radiation Therapy Oncology Group, OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Afin de prévenir leurs apparitions, le patient doit respecter certaines mesures hygiéno-diététiques, et notamment une bonne hygiène bucco-dentaire. Pour cela, le pharmacien rappellera au patient qu'il doit se brosser les dents après chaque repas, avec un dentifrice doux (sans menthol), voire avec une pâte gingivale, de la gencive vers les dents avec un mouvement de balayage léger sans trop appuyer. Il devra utiliser une brosse à dents extra-souple type INAVA® post chirurgicale voire INAVA® dispositif médical (respectivement 15/100^{ème} et 7/100^{ème}). L'utilisation de brosses à dents électriques et de cure-dents est proscrite. Le pharmacien insistera également sur l'importance d'effectuer les bains de bouches prescrits automatiquement dès la mise en place de la chimiothérapie. Il s'agit de bains de bouches de bicarbonate de sodium à 1,4%. Ils doivent être réalisés sous forme de gargarisme, à distance des repas, aussi souvent que possible dans la journée avec un minimum de 8 à 10 fois par jour. Le patient devra le garder en bouche 30 à 60 secondes avant de le recracher. On pourra proposer au patient d'utiliser la solution de bicarbonate de sodium pour le rinçage des dents, après chaque brossage. Au niveau de l'hygiène alimentaire, le patient devra éviter de manger :

- Les aliments et plats trop chauds, trop épicés, trop salés ou trop sucrés.
- Les aliments qui sont irritants pour les muqueuses, de part leurs textures comme les crudités et les fruits frais, les produits durs et secs tels que les biscottes et le pain.

- Les aliments qui favorisent l'apparition des aphtes comme les noix, le gruyère...

On lui conseillera en plus de boire des eaux riches en bicarbonate. Celles qui en contiennent le plus sont les eaux gazeuses (Badoit®, Saint-Yorre®, Quézac®...).

Pour finir, on rappellera au patient qu'il est important qu'il contacte son médecin en cas d'apparition de douleurs buccales diffuses, ou de brûlures pour que celui-ci mette en place un traitement symptomatique le plus rapidement possible. Ce traitement variera en fonction du degré d'atteinte de la muqueuse buccale. Il fera appel entre autre aux antalgiques et au gel buccal anesthésiant de Xylocaïne visqueuse à 2%.

2.1.3.5. Troubles liés à l'hypotestostéronémie

De par son activité antigonadotrope, l'Estracyt® peut engendrer des troubles de la sexualité et une gynécomastie. Les troubles de la sexualité se caractérisent d'une part, par une diminution de la libido qui se traduit par une réduction du désir et de l'intérêt du patient pour les rapports sexuels, et d'autre part, par les troubles de l'érection. Il est important que le couple soit informé du caractère quasi systématique de l'apparition de ces troubles. Malheureusement, il n'existe pas de mesures pour prévenir la survenue de ces effets. Le pharmacien pourra juste discuter avec le patient des mesures symptomatiques qui existent et qui peuvent être mises en place en cas de dysfonctionnements érectiles ou de gynécomastie. En effet, le médecin peut faire appel à différentes molécules médicamenteuses, dont le recours nécessite l'absence de contre-indications notamment cardiaque pour les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, pour pallier aux troubles de l'érection :

- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : le tadalafil (CIALIS®), le sildénafil (VIAGRA®) et le vardénafil (LEVITRA®).
- Un antagoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques présynaptiques : la yohimbine (YOCORAL®).
- Un analogue de la prostaglandine E1 en injection intra-caverneuse : l'alprostadil (CAVERJECT®, EDEX®).

En ce qui concerne la gynécomastie, elle peut être gênante pour le patient, d'une part, d'un point de vue esthétique, mais d'autre part, car elle peut engendrer

des douleurs mammaires plus ou moins importantes. En cas de gynécomastie gênante ou douloureuse pour le patient, un traitement anti-oestrogénique à base de tamoxifène pourra lui être proposé.

2.1.4. Les interactions médicamenteuses

Le rôle du pharmacien n'est pas de dresser une liste exhaustive de tous les médicaments susceptibles d'interagir avec l'Estracyt®. Cela n'aurait aucun intérêt car le patient ne pourrait pas tous les mémoriser. Le pharmacien rappellera juste au patient que l'Estracyt® peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Il sera donc primordial que le patient communique à son médecin l'ensemble des médicaments, plantes ou tisanes qu'il consomme (obtenus avec ou sans ordonnance). Il lui sera également conseillé de prendre l'avis de son médecin ou de son pharmacien avant de prendre tout nouveau traitement.

2.1.5. Les précautions d'emploi

Les gélules d'Estracyt® devront être conservées dans un endroit frais, dont la température est comprise entre 2 et 25°C, dans l'emballage d'origine et hors de la portée des enfants. Les gélules ne devront ni être ouvertes, ni broyées pour être consommées. On rappellera au patient qu'avant et après la manipulation des gélules, il devra se laver soigneusement les mains. Enfin, le patient ne devra en aucun cas jeter à la poubelle les emballages ou les gélules d'Estracyt® mais les ramener au pharmacien lors de leur prochaine entrevue.

2.2. L'abiratérone : Zytiga®

La présentation de cette molécule et de l'ensemble de ses caractéristiques a été développée au cours de la deuxième partie, au paragraphe 1.3.2.

2.2.1. Posologie et modalités d'administration

La posologie usuelle du Zytiga® est de 1000 mg par jour, soit 4 comprimés en une seule prise associés à 10 mg de prednisone ou prednisolone. Les comprimés seront avalés avec un grand verre d'eau et en aucun cas broyés, écrasés ou coupés.

Cette posologie peut être modifiée au cours du traitement mais le patient ne devra jamais arrêter ou modifier le rythme d'administration du Zytiga® sans l'avis préalable du médecin oncologue qui le suit.

Le pharmacien notifiera au patient que ce médicament doit être toujours pris en dehors des repas, un délai de 2 heures devra être respecté entre l'administration du traitement et le repas, mais surtout au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas. Après la prise du Zytiga®, le patient devra attendre au moins une heure avant de manger. Ceci s'explique par le fait que la prise alimentaire augmente la biodisponibilité du Zytiga® et par conséquent sa potentielle toxicité. (68)

2.2.2. Que faire en cas d'oubli de comprimés d'abiratérone ?

En cas d'oubli d'une prise, le patient note celui-ci dans le carnet de suivi (108). Le patient prendra la dose prescrite le jour suivant au moment habituel de prise choisi et ne devra, en aucun cas, prendre de dose supplémentaire ou doubler la prise suivante. Le patient sera tenu de prévenir son médecin dans les plus brefs délais s'il oublie de prendre le Zytiga® pendant plus d'une journée. Tout comme pour l'Estracyt®, le pharmacien insistera sur l'importance d'une bonne observance. Afin de l'évaluer, il demandera au patient de ramener, lors de la prochaine délivrance du traitement, les comprimés restants et les blisters vides. (68)

2.2.3. Les effets indésirables majeurs et leurs gestions

2.2.3.1. *Effets secondaires dus à la stimulation de la production des minéralocorticoïdes*

Les œdèmes des membres périphériques par rétention hydrique est un effet indésirable commun à l'Estracyt® et au Zytiga®. Leur prise en charge a été abordée dans le paragraphe précédent concernant la gestion des principaux effets secondaires de l'estramustine.

- Hypertension artérielle

Avant de débuter un traitement par Zytiga®, le médecin oncologue prescripteur doit réaliser un dépistage de l'hypertension artérielle. Si la pression systolique du patient est supérieure ou égale à 140 mmHg, alors l'hypertension artérielle devra être prise en charge, avant même de commencer le traitement par Zytiga®. Pour cela, le médecin fera appel aux traitements antihypertenseurs standards tels que les IEC, les ARA II (Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II), les diurétiques à l'exception des épargneurs potassiques comme la spironolactone et les bêtabloquants. Les inhibiteurs calciques seront à proscrire car ce sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP-3A4, ils augmentent donc la biodisponibilité du Zytiga® et donc potentiellement sa toxicité. Quant aux bêtabloquants, le médecin devra adapter la posologie car ce sont des médicaments métabolisés par le CYP-2D6, or le Zytiga® est un inhibiteur de ce même cytochrome. (68)

Pendant toute la durée du traitement, la surveillance régulière de la tension artérielle sera essentielle. Ainsi, l'auto-mesure ambulatoire de celle-ci s'avèrera nécessaire. Pour cela, le pharmacien présentera au patient les appareils d'auto-mesure disponibles en officine. Il existe deux sortes de tensiomètres : ceux s'adaptant au bras et ceux s'adaptant au poignet (Figure 7). D'un point de vue fiabilité, on orientera davantage le patient vers les tensiomètres au bras. En effet, on expliquera au patient que les chiffres tensionnels varient en fonction de la position du poignet par rapport au cœur, et que par conséquent, les tensiomètres au bras sont préférables.



Figure 7 : Appareils d'auto-mesure de la tension artérielle

Pour une mesure optimale de la tension artérielle, le pharmacien devra délivrer au patient les informations suivantes :

- Se reposer quelques minutes avant de mesurer sa tension artérielle.
- S'asseoir confortablement et installer l'appareil de mesure sur une table.
- Choisir toujours le même bras pour réaliser les mesures.
- Enlever tout vêtement pouvant serrer le bras sur lequel on effectue la mesure et les bijoux présents sur celui-ci.
- Mettre en place l'appareil :

Pour les tensiomètres au bras, le patient doit enfiler le brassard à la hauteur indiquée sur le mode d'emploi en veillant à ce que le tuyau soit dirigé vers le bas.

Pour les tensiomètres au poignet, le patient le place à 1 cm environ de son poignet. Lors de la mesure, le coude devra être posé sur la table et le poignet placé à la hauteur du cœur.

- Pendant la mesure, le patient ne doit pas bouger, parler et/ou serrer les poings. En effet, tout mouvement peut entraver le bon fonctionnement du tensiomètre et ainsi fausser les mesures.
- Enfin, l'auto-mesure de la tension artérielle devra être réalisée pendant trois jours de suite. Le patient effectuera trois mesures consécutives à quelques minutes d'intervalle le matin avant le petit-déjeuner et le soir, entre le dîner et le coucher. Le pharmacien fournira au patient un relevé d'auto-mesure tensionnelle (Annexe 8), sur lequel il pourra reporter les résultats de ses mesures (111). En cas de tension artérielle élevée (pression artérielle systolique (PAS) > 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) > 90 mmHg), de maux de tête importants, de bourdonnements d'oreille ou de palpitations, le patient devra contacter rapidement son médecin pour un contrôle de la tension artérielle. Un traitement antihypertenseur, choisi parmi les classes médicamenteuses possibles énoncées au début de ce paragraphe, sera mis en place. (68)

Le pharmacien délivrera également quelques orientations nutritionnelles permettant de mieux contrôler la tension artérielle. Tout d'abord, le patient veillera à avoir une alimentation réduite en sel (3 à 5 g de sel par jour), en privilégiant les aliments les moins salés notamment les fruits et les légumes. Il devra aussi avoir un apport suffisant en calcium car celui-ci intervient dans la régulation tensionnelle. Les principales sources de calcium sont retrouvées dans les produits laitiers (yaourts, fromages blancs, faisselles, lait...) et certaines eaux concentrées en calcium et limitées en sel telles que Courmayeur®, Contrex®.... Le pharmacien conseillera donc au patient de consommer un produit laitier à chaque repas et de s'hydrater avec une eau riche en calcium et pauvre en sel. Les boissons et les aliments à base de réglisse seront à éviter, car ils favorisent l'hypertension artérielle. Le patient limitera également sa consommation en alcool et en caféine (pas plus de 2 verres de vins et de 2 tasses de café par jour). Enfin, pour un meilleur contrôle de la tension artérielle, il sera conseillé de pratiquer une activité physique régulière adaptée et de proscrire l'usage du tabac. Si le patient est fumeur, le pharmacien devra le sensibiliser à envisager un sevrage tabagique.

Pour finir, en cas d'hypertension artérielle sévère (PAS \geq 180 mmHg et/ou PAD \geq 110 mmHg) non contrôlée par les traitements antihypertenseurs mis en place, le traitement par Zytiga® sera arrêté. (68)

- Hypokaliémie

L'instauration d'un traitement par Zytiga® nécessite une surveillance régulière de la kaliémie. Pendant les trois premiers mois, elle sera suivie toutes les deux semaines puis par la suite, tous les mois (68). Le risque majeur d'une hypokaliémie (kaliémie $<$ 3,5 mmol/L) est la survenue d'une symptomatologie cardiaque, caractérisée par l'apparition de troubles du rythme (extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, bradycardie sinusale, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes...). C'est pourquoi le pharmacien insistera auprès du patient sur l'importance d'effectuer les ionogrammes qui lui sont prescrits. Il lui conseillera également d'avoir une alimentation riche en potassium. Les principales sources de potassium sont retrouvées dans les légumes secs (lentilles, pois cassés, pois chiches, flageolets...), les

légumes à feuilles (épinards, choux...), les fruits frais et les fruits secs (pruneaux, abricots, figes...). Ainsi, pour assurer un apport quotidien suffisant en potassium, le pharmacien recommandera au patient de consommer quotidiennement 150 à 200 g de légumes secs, des fruits frais à sa convenance et 2 à 4 fruits secs dans la journée. Quant aux légumes à feuilles, ils devront être consommés 2 à 3 fois par semaine. Enfin, une supplémentation en potassium par Diffu K® sera mise en place si la kaliémie est inférieure à 3 mmol/L. Notons qu'à l'inverse, l'hyperkaliémie (kaliémie > 4,5 mmol/L) est souvent bien plus grave qu'une hypokaliémie puisqu'elle met rapidement le pronostic vital en jeu. Il faudra donc être vigilant sur les valeurs de la kaliémie lors de la mise en place d'une supplémentation par Diffu K®.

2.2.3.2. Infection du tractus urinaire

Afin de limiter la survenue de cet effet indésirable, le pharmacien conseillera au patient d'avoir une hydratation quotidienne suffisante en buvant au minimum 1,5 litres d'eau par jour. Il lui expliquera que celle-ci permet d'assurer le bon fonctionnement des reins et évite la stagnation des urines qui est un facteur propice aux infections. Le pharmacien lui recommandera également d'éviter le port de sous-vêtements et pantalons trop serrés qui favorisent la macération, les troubles du transit qui stimulent la propagation des germes et les matières synthétiques. Le patient devra uriner régulièrement au cours de la journée, en surveillant l'apparence de ses urines et en évitant au maximum de se retenir. Il sera aussi chargé de contrôler sa température. Ainsi en présence de brûlures urinaires, d'urines troubles et/ ou de signes infectieux tels qu'une fièvre, des frissons ou encore des sueurs, le patient devra contacter rapidement son médecin.

2.2.3.3. Hypertriglycémie

Pour éviter l'apparition de troubles lipidiques comme une hypertriglycémie, le pharmacien va délivrer au patient quelques conseils nutritionnels. Tout d'abord, l'alimentation du patient devra être limitée en calories. Il privilégiera donc les produits peu gras notamment les fruits et légumes frais et secs, les féculents, les viandes dites maigres c'est-à-dire celles contenant moins de 10% de

matières grasses et les produits laitiers demi-écrémés, voire écrémés. Le patient veillera également à consommer des aliments pauvres en sucres ajoutés et en fructose d'origine industrielle. Ainsi de nombreux desserts, sodas et boissons devront être consommés avec modération. Bien que contenant du fructose, les fruits frais pourront être consommés à raison de 2 par jour, car la concentration en fructose y est faible. Le patient devra aussi avoir un apport suffisant en $\omega 3$. Ainsi, le pharmacien recommandera au patient de varier les huiles en choisissant des huiles différentes pour l'assaisonnement et la cuisson des aliments. Il lui conseillera aussi de manger des poissons gras au moins trois fois par semaine. Enfin, la pratique d'une activité physique régulière et adaptée ainsi qu'une consommation limitée en boissons alcoolisées permettent une diminution des triglycérides. Le pharmacien précisera au patient que la concentration sanguine des triglycérides augmente de façon proportionnelle à la consommation d'alcool d'où l'intérêt de limiter celle-ci. En cas d'hypertriglycéridémie prononcée et non améliorée par les mesures hygiéno-diététiques, un traitement hypolipémiant sera envisagé.

2.2.3.4. Hépatotoxicité et cardiotoxicité

Parmi les effets indésirables majeurs du Zytiga[®], on retrouve l'hépatotoxicité et la cardiotoxicité. Ainsi, un examen cardiovasculaire, comprenant un ECG et une échocardiographie, sera réalisé avant l'introduction du Zytiga[®]. Tout comme la fonction cardiaque, la fonction hépatique sera contrôlée avant la mise sous traitement mais aussi pendant toute la durée de celui-ci. En effet, la bilirubine et les transaminases seront dosées avant l'initiation du traitement puis toutes les deux semaines durant les trois premiers mois, puis toutes les quatre semaines.

Contrairement aux autres effets secondaires, il n'y a pas de mesures particulières à suivre pour limiter la survenue d'une affection cardiovasculaire ou d'un trouble hépatique. Le pharmacien précisera juste qu'il est essentiel que le patient effectue les bilans qui lui sont prescrits tout au long de son parcours de soins. Il devra également contacter rapidement son médecin si celui-ci présente des palpitations, des douleurs thoraciques et/ou un essoufflement inhabituel. Des examens cardiovasculaires approfondis seront alors réalisés. (68)

2.2.4. Les interactions médicamenteuses

Le rôle du pharmacien n'est pas de lister l'ensemble des médicaments qui interagissent avec le Zytiga[®], mais de sensibiliser le patient au fait que son traitement peut interagir avec de nombreux produits. Il peut s'agir de médicaments prescrits ou non, de certaines plantes ou tisanes ou encore de compléments alimentaires. Ainsi, il est essentiel que le patient comprenne qu'il doit communiquer l'ensemble des traitements qu'il prend, ou qu'il souhaite prendre, à son médecin mais aussi aux autres professionnels de santé intervenant dans sa prise en charge.

2.2.5. Les précautions d'emploi

Les comprimés de Zytiga[®] doivent être conservés à une température inférieure à 30°C, hors de la vue et de la portée des enfants. Ils ne devront en aucun cas être broyés, écrasés ou coupés. Du fait de sa reprotoxicité, le patient ainsi que son ou sa partenaire devront avoir une contraception efficace durant la totalité du traitement. Cependant, compte tenu du profil de la plupart des patients, la mise en place d'une contraception n'est pas toujours justifiée et nécessaire. Pour la même raison, si une femme enceinte et/ou allaitante doit manipuler les comprimés de Zytiga[®], alors le port de gants est de mise. Enfin, le pharmacien terminera en précisant au patient qu'il doit contacter rapidement son médecin en présence des signes suivants :

- Faiblesses musculaires, contractions musculaires.
- Palpitations, douleurs thoraciques, essoufflements.
- Prise de poids rapide.

2.3. Plan d'administration et remise des supports d'information

Après avoir discuté avec le patient des modalités d'administration et des informations essentielles à connaître pour un bon usage du traitement anticancéreux oral, le pharmacien lui proposera différents supports d'information concernant sa pathologie et/ou son traitement. Il lui remettra entre autre, la fiche OMIT patient correspondante à la chimiothérapie qui lui a été prescrite (Annexes 9 et 10). Dans la plupart des cas, lors de la prescription du traitement, le médecin oncologue fournit au patient le carnet de suivi des chimiothérapies orales, tel que celui de l'OMIT

Bretagne-Pays de la Loire disponible à l'adresse suivante : www.oncobretagne.fr (108). Dans le cas contraire, le pharmacien sera chargé de le lui remettre. Il pourra proposer au patient de le parcourir avec lui.

Prenons comme exemple le carnet de suivi des chimiothérapies orales de l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire (108). Celui-ci s'organise en plusieurs parties :

- Les contacts

Les coordonnées de l'ensemble des centres et réseaux de cancérologie du grand ouest y sont mentionnés. Une autre page est à renseigner par le patient et concerne ses contacts utiles.

- Les informations générales
- Les principaux effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents sous chimiothérapie y sont répertoriés ainsi que la conduite à tenir s'ils surviennent.

- Le plan d'administration

Dans le carnet de suivi de l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire (108), deux modèles de plan d'administration sont proposés (Annexe 11 et 12). Le patient choisira le modèle qui lui parle le plus. Le pharmacien le remplira en présence et à l'aide du patient. Ce schéma d'administration reprendra l'ensemble des traitements habituels pris par le patient et prescrits par son médecin. Il indiquera pour chaque médicament à quel moment de la journée il doit être pris, ses modalités d'administration, sa posologie, voire son indication. Ce sera l'occasion pour le pharmacien de faire le point avec le patient sur ses connaissances vis-à-vis de ses autres médicaments. Ainsi, un schéma d'administration correctement rempli et bien compris par le patient permet de favoriser l'observance du traitement, facteur essentiel pour une prise en charge thérapeutique optimale.

- Suivi des effets indésirables

Cette partie du carnet permet au patient de noter les effets secondaires survenant au cours de sa chimiothérapie. Pour chaque effet indésirable constaté, le patient devra préciser sa nature, la date de survenue, le moment de la prise, le nombre de comprimés ou gélules pris ainsi que ses remarques éventuelles. Ces pages

pourront être aussi remplies par n'importe quel professionnel de santé constatant un effet secondaire chez le patient en question.

- Commentaires

C'est à ce niveau que le patient fait part de ses commentaires concernant une semaine de traitement déterminée (semaine du....au....). Il notera les problèmes qu'il a pu rencontrer, ses interrogations mais aussi les éventuels oublis de prises. Un espace est aussi consacré aux commentaires du médecin traitant, du pharmacien et de l'infirmière.

Le pharmacien insistera auprès du patient sur la nécessité qu'il ait avec lui le carnet de suivi lors de chaque consultation médicale et pour tout renouvellement de sa chimiothérapie orale. Comme son nom l'indique, ce carnet permet d'améliorer le suivi, mais aussi la prise en charge pluridisciplinaire des patients cancéreux sous chimiothérapies orales. C'est pourquoi le patient, ainsi que les différents professionnels de santé intervenant dans sa prise en charge, ne devront pas hésiter à s'en servir.

Pour finir, en fonction du déroulement de l'entretien, le pharmacien pourra en proposer un second, notamment pour évaluer l'observance du patient vis-à-vis de sa chimiothérapie orale. Dans tous les cas, il fera part au patient que lui et son équipe restent à sa disposition pour d'éventuelles questions ou pour tout autre problème rencontré avec son traitement.

CONCLUSION

L'arrivée sur le marché des chimiothérapies orales fut une avancée considérable dans la prise en charge des patients cancéreux. Bien qu'elles soient utilisées à visée uniquement palliative, elles ont permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients et de prolonger leurs durées de vie. Cependant, du fait des nombreux effets indésirables qu'elles engendrent, leurs mises en place nécessitent une surveillance accrue des patients de la part de tous les professionnels de santé qui les entourent. C'est pourquoi l'ensemble des acteurs de santé qu'ils soient hospitaliers ou de ville doivent s'impliquer dans la prise en charge multidisciplinaire du patient ainsi que dans l'amélioration du lien ville-hôpital. Cette coordination ville-hôpital est un point qui nécessite encore de nombreuses évolutions dans les années à venir pour que le patient puisse bénéficier d'une prise en charge et d'un suivi optimal.

Le pharmacien d'officine est un acteur majeur et incontournable dans le suivi des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique et sous chimiothérapies orales. Comme nous avons pu le démontrer au cours de ce travail, le rôle du pharmacien auprès de ces patients est multiple : délivrance des ordonnances, écoute et échange avec le patient, conseils divers, suivi des effets indésirables, suivi de l'observance, orientation médicale du patient si besoin.... La mise en place d'une chimiothérapie orale s'inscrit dans une volonté que les patients puissent poursuivre leurs traitements à domicile. Elle implique donc un investissement grandissant des professionnels de santé de ville et notamment du pharmacien. L'absence de nécessité de prendre un rendez-vous pour un conseil, une question ou encore un problème divers par rapport au traitement, la grande amplitude horaire des officines et sa connaissance du patient et de son entourage en font un interlocuteur privilégié. De plus, le pharmacien est le professionnel de santé que le patient est le plus à même de rencontrer au cours de sa prise en charge. Il sera donc indispensable que le pharmacien ait des connaissances approfondies quant au cancer de la prostate et ses traitements ainsi qu'une grande qualité d'écoute pour accompagner, conseiller et guider au mieux ces patients.

Dans l'avenir, de nombreux progrès sont à réaliser pour optimiser et améliorer la prise en charge des patients sous chimiothérapies orales. Ainsi lors de l'initiation du traitement, une consultation commune en présence du médecin oncologue prescripteur et d'un pharmacien pourrait être vraiment intéressante à mettre en place au sein des structures hospitalières. Cependant, cela implique un investissement important et une plus grande disponibilité de la part des professionnels de santé hospitaliers. Or à l'heure actuelle, les services hospitaliers sont pour la plupart engorgés et en manque de personnels. Alors, malgré les bénéfices que ce projet pourrait apporter à ces patients, est-il réalisable ?

BIBLIOGRAPHIE

- (1) INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2013). *La situation du cancer en France en 2012* [en ligne]. [Page consultée plusieurs fois]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>
- (2) MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ (2014). *Plan cancer 2014-2019* [en ligne]. [Page consultée le 9 mai 2014]. Disponible à l'adresse : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer.pdf
- (3) FERLAY J., SOERJOMATARAM I., ERVIK M., DIKSHIT R., ESER S., MATHERS C., REBELO M., PARKIN DM., FORMAN D. and BRAY F. (2013). *Globocan 2012 V1.0, cancer incidence and mortality worldwide : IARC CancerBase No. 11* [en ligne]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Page consultée le 1 septembre 2014]. Disponible à l'adresse : <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- (4) ANAES (2004). *Éléments d'informations des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Recommandations à l'usage des professionnels de santé* [en ligne]. [Page consultée plusieurs fois]. Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cancer_prostate_2004_recos.pdf
- (5) INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2013). *Incidence et mortalité estimées (effectifs et taux spécifiques) du cancer de la prostate chez l'homme en France métropolitaine en 2012, selon l'âge* [en ligne]. [Page consultée le 16 octobre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-indicateurs/1-types-cancer/10-cancer-prostate/17-epidemiologie-du-cancer-de-la-prostate-en-france-metropolitaine-analyse-par-classe-dage/34-incidence-mortalite-estimees-effectifs-taux-specifiques.html>
- (6) SEER (Surveillance Epidemiology and End Results). *SEER stat fact sheets : prostate* [en ligne]. [Page consultée le 21 octobre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html#incidence-mortality>
- (7) CULTY T., RICHARD F. (2006). *Prostate cancer: synopsis of the American Urological Association*. Annales d'urologie; 40; p109.
- (8) INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Le cancer de la prostate* [en ligne]. [Page consultée plusieurs fois]. Disponible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-prostate>
- (9) FOURNIER G., VALERI A., MANGIN P., CUSSENOT O. (2004). *Cancer de la prostate, épidémiologie, facteurs de risques, anatomopathologie*. Annales d'urologie ; 38; p187-206.
- (10) Xu J. and the International consortium for prostate cancer genetics (2000). *Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International consortium for prostate cancer genetics*. The American Journal of Human Genetics; 66; p945-957.
- (11) KRAL M., ROSINSKA V., STUDENT V., GREPL M., HRABEC M., BOUCHAL J. (2011). *Genetic determinants of prostate cancer: a review*. Biomedical papers; 155 (1); p3-10.

- (12) SHAID DJ. (2004). *The complex genetic epidemiology of prostate cancer*. Human molecular genetics; 13 (suppl 1); p103-121.
- (13) BERTHON P., VALERI A., COHEN-AKENINE A., DRELON E., PAISS T., WOHR G. [et al.] (1998). *Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43*. The American Journal of Human Genetics; 62; p1416-1424.
- (14) CANCEL-TASSIN G., LATIL A., VALERI A., MANGIN P., FOURNIER G., BERTHON P. [et al.] (2001). *PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe*. European Journal of Human Genetics; 9; p135-142.
- (15) GIBBS [et al.] (1999). *Analysis of chromosome 1q42.2-43 in 152 families with high risk of prostate cancer*. The American Journal of Human Genetics; 64; p1087-1095.
- (16) CASTRO E., EELES R. (2012). *The role of BRCA 1 and BRCA 2 in prostate cancer*. Asian journal andrology; 14; p 409-414.
- (17) INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) (1992). *Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity*. Nordberg GF, Herber RFM, Alessio L, editors. Lyon; 1992. (IARC scientific publication no. 118).
- (18) SAHMOUN AE., CASE LD., JACKSON SA., SCHWARTZ GG. (2005). *Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis*. Cancer Invest; 23; p256-263.
- (19) MULTIGNER L. [et al.] (2010). *Chlordécone exposure and risk of prostate cancer*. Journal of Clinical Oncology; 28; p3457-3462.
- (20) DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ, coordination interministérielle du plan chlordécone (2010). *Plan d'action contre la pollution par la chlordécone en Guadeloupe et en Martinique 2011-2013 [en ligne]*. Disponible à l'adresse : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_d_action_contre_la_pollution_par_la_chlordecone_en_Guadeloupe_et_en_Martinique_2011-2013.pdf
- (21) WCRF/AICR (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer : a global perspective*. AICR; Washington DC; 517p.
- (22) FONTANA L., KLEIN S., HOLLOSZY JO. (2006). *Long-term low-protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk*. American Journal of Clinical Nutrition; 84; p1456-1462.
- (23) CHUNG WK., LEIBEL RL. (2006). *The links between obesity, leptin, and prostate cancer*. Cancer Journal; 12; p201-206.
- (24) STROM SS., YAMAMURA Y., FORMAN MR., PETTAWAY CA., BARRERA SL., DIGIOVANNI J. (2008). *Saturated fat intake predicts biochemical failure after prostatectomy*. International Journal of Cancer; 122; p2581-2585.
- (25) BOYLE P., SEVERI G., GILES GG. (2003). *The epidemiology of prostate cancer*. Urologic Clinics of North America; 30 ; p209-217.
- (26) AFSSA, NACRe (2003). *Acides gras alimentaires et cancers : état des connaissances et perspectives [en ligne]*. [Page consultée le 31 juillet 2013]. Disponible à l'adresse : http://www7.inra.fr/nacre/le_reseau_nacre/publications/rapport_acides_gras_alimentaires_et_cancers
- (27) ARONSON WJ., GLASPY JA., REDDY ST., REESE D., HEBER D., BAGGA D. (2001). *Modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated ratios with dietary fish oils in men with prostate cancer*. Urology; 58; p283-288.

- (28) SCHWARTZ GG., HILL CC., OELER TA., BECICH MJ., BAHNSON RR. (1995). *1,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D3 and prostate cancer cell proliferation in vivo*. *Urology*; 46; p365-369.
- (29) YAN L., SPITZNAGEL EL. (2005). *Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men*. *International Journal of Cancer*; 117; p667-669.
- (30) AFFSA et AFSSAPS (2005). *Vous et les phyto-estrogènes [en ligne]*. [Page consultée le 14 mai 2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.grio.org/documents/rcd-5-1263309895.pdf>
- (31) DALAIS FS., MELIALA A., WATTANAPENPAIBOON N., FRYDENBERG M., SUTER DA., THOMSON WK. [et al.] (2004). *Effects of a diet rich in phytoestrogens on prostate-specific antigen and sex hormones in men diagnosed with prostate cancer*. *Urology*; 64; p510-515.
- (32) BALK E., CHUNG M., CHEW P., IP S., RAMAN G., KUPELNICK B. [et al.] (2005). *Effects of soy on health outcomes*. AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) Publication No. 05- E024-2; 126; p1-8.
- (33) McCANN SE., AMBROSONE CB., MOYSICH KB., BRASURE J., MARSHALL JR., FREUDENHEIM JL. [et al.] (2005). *Intakes of selected nutrients, foods, and phytochemicals and prostate cancer risk in western New York*. *Nutrition and Cancer*; 53; p33-41.
- (34) CHEN L., STACEWICZ-SAPUNTZAKIS M., DUNCAN C., SHARIFI R., GHOSH L., VAN BREEMEN R. [et al.] (2001). *Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention*. *JNCI*; 93; p1872-1879.
- (35) MALIK A., AFAQ F., SARFARAZ S., ADHAMI VM., SYED DN., MUKHTAR H. (2005). *Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 102; p14813-14818.
- (36) GALEONE C., PELUCCHI C., LEVI F., NEGRI E., FRANCESCHI S., TALAMINI R. [et al.] (2006). *Onion and garlic use and human cancer*. *American Journal of Clinical Nutrition*; 84; p1027-1032.
- (37) KOLONEL LN., HANKIN JH., WHITTEMORE AS., WU AH., GALLAGHER RP., WILKENS LR. [et al.] (2000). *Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study*. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*; 9; p795-804.
- (38) SINGH RP., TYAGI AK., DHANALAKSHMI S., AGARWAL R., AGARWAL C. (2004). *Grape seed extract inhibits advanced human prostate tumor growth and angiogenesis and upregulates insulin-like growth factor binding protein-3*. *International Journal of Cancer*; 108; p733-740.
- (39) JIAN L., XIE LP., LEE AH., BINNS CW. (2004). *Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China*. *International Journal of Cancer*; 108; p130-135.
- (40) DESGRANDCHAMPS F., BASTIEN L. (2010). *Nutrition, suppléments alimentaires et cancer de la prostate*. *Progrès de l'urologie* ; 8 ; p560-565.

- (41) HEINONEN OP., ALBANES D., VIRTAMO J., TAYLOR PR., HUTTUNEN JK., HARTMAN AM. [et al.] (1998). *Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial*. Journal of the National Cancer Institute; 90; p440-446.
- (42) LIPPMAN SM. [et al.] (2009). *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin e cancer prevention trial (SELECT)*. Journal of the American Medical Association; 301, p39-51.
- (43) FRANKLIN RB., COSTELLO LC. (2007). *Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers*. Archives of Biochemistry and Biophysics; 463; p211-217.
- (44) SEISEN T., ROUPRET M., FAIX A. et DROUPY S. (2012). *La prostate : une glande au carrefour uro-génital*. Progrès de l'urologie; 22; S2-S6, suppl.1.
- (45) McNeal JE. [et al.] (1981). *The zonal anatomy of the prostate*. Prostate; 2; p35-49.
- (46) COSSET JM., CUSSENOT O. et HAAB F. (2007). *Cancer de la prostate : prise en charge de la maladie et de ses séquelles*. John Libbey Eurotext Paris, VIII, p3-4.
- (47) COSSET JM., CUSSENOT O. et HAAB F. (2007). *Cancer de la prostate : prise en charge de la maladie et de ses séquelles*. John Libbey Eurotext Paris, VIII, p5.
- (48) COSSET JM., CUSSENOT O. et HAAB F. (2007). *Cancer de la prostate : prise en charge de la maladie et de ses séquelles*. John Libbey Eurotext Paris, VIII, p24-25.
- (49) VIDAL RECOS (2013). *Cancer de la prostate [en ligne]*. [Page consultée plusieurs fois]. Disponible à l'adresse :
<http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>
- (50) SCHRÖDER FH. [et al.] (2009). *Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study*. The New England Journal of Medicine; 360; p1320-1328.
- (51) ANDRIOLE GL. and PLCO Project Team (2009). *Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial*. The New England Journal of Medicine; 360; p1310-1319.
- (52) HAS (2013). *Recommandations de santé publique : « Détection précoce du cancer de la prostate » [en ligne]*. [Page consultée le 15 mai 2014]. Disponible à l'adresse :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623737/fr/detection-precoce-du-cancer-de-la-prostate
- (53) HAS, INC (2012). Guide-affection de longue durée. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : le cancer de la prostate*. 51p.
- (54) SOULIE M. [et al.] (2007). *Cancer de la prostate – partie 1*. Progrès de l'urologie ; 17; 6; p1157-1188.
- (55) SOULIE M. [et al.] (2004). *Cancer de la prostate*. Progrès de l'urologie ; 14; 4; p913-956, suppl. 1.
- (56) BOLLA M., COLLETTE L., BLANK L., WARDE P., DUBOIS JB., MIRIMANOFF RO. [et al.] (2002). *Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial*. Lancet; 360; p103-106.

- (57) BOLLA M., DE REIJKÉ TM., VAN TIENHOVEN G., VAN DEN BERGH AC., ODDENS J., POORTMANS PM. [et al.] (2009). *Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer*. *New England Journal of Medicine*; 360; p2516-2527.
- (58) TOLIS G. [et al.] (1982). *Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists*. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*; 79; p1658-1662.
- (59) BOCCON-GIBOD L., DAVIN JL., COULANGE C., CULINE S., COLOBY P., SOULIE M., ZERBIB M. et RICHAUD P. (2010). *Les nouvelles perspectives de prise en charge du cancer de la prostate*. *Progrès de l'urologie*; 20; 7; p491-497.
- (60) VIDAL (2013) **[en ligne]**. [Page consultée plusieurs fois]. Disponible à l'adresse : <http://www.univadis.fr/vidal>
- (61) BONNIOL R., TIMSIT MO. (2012). *Prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de la prostate*. *Progrès de l'urologie*; 22; 14; p881-885.
- (62) BENNETT NC., GARDINER RA., HOOPER JD., JOHNSON DW., GOBE GC. (2010). *Molecular cell biology of androgen receptor signalling*. *International Journal Biochemistry Cell Biology*; 42(6); p813-827.
- (63) FELDMAN BJ., FELDMAN D. (2001). *The development of androgen-independent prostate cancer*. *Nature Reviews Cancer*; 1; p34-45.
- (64) BAYER Inc® (2011). *Monographie du produit ANDROCUR®* **[en ligne]**. [Page consultée le 10 décembre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.bayer.ca/files/ANDROCUR-PM-FR-25FEB2011-142634.pdf>
- (65) SAMSON DJ., SEIDENFELD J., SCHMITT B. [et al.] (2002). *Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma*. *Cancer*; 95; p361-376.
- (66) PROSTATE CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (2000). *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials*. *Lancet*; 355; p1491-1498.
- (67) POUESSEL D., BOUSQUET G., QUERO L., DESGRANDCHAMPS F., HENNEQUIN C., CULINE S. et MONGIAT-ARTUS P. (2012). *Nouvelles hormonothérapies dans le cancer de la prostate*. *Progrès FMC*; 22; 4; F110-114.
- (68) OMIT (2012). *Fiche ZYTIGA® professionnels de santé* **[en ligne]**. [Page consultée le 12 décembre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.omit-ouest.org/consultation.php>
- (69) AGGARWAL R., WEINBERG V., SMALL EJ. Oh W. [et al.] (2009). *The mechanism of action of estrogen in castration-resistant prostate cancer: Clues from hormone levels*. *Clinical Genitourinary Cancer*; 7; E71-76.
- (70) MALKOWITZ SB. (2001). *The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer*. *Urology*; 58; p108 -113.
- (71) ROBINSON MR., THOMAS BS. (1971). *Effect of hormonal therapy on plasma testosterone levels in prostatic carcinoma*. *British Medical Journal*; 4; p391-394.

- (72) GEISLER J., HAYNES B., ANKER G. [et al.] (2005). *Treatment with high dose estrogen (diethylstilbestrol) significantly decreases plasma estrogen and androgen levels but does not influence in vivo aromatization in postmenopausal breast cancer patients.* The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; 96; p415-422.
- (73) KALACH JJ., JOLY-PHARABOZ MO., CHANTEPIE J. [et al.] (2005). *Divergent biological effects of estradiol and diethylstilbestrol in the prostate cancer cell line MOP.* The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; 96; p119 -129.
- (74) MONTGOMERY B., NELSON PS., VESSELLA R. [et al.] (2010). *Estradiol suppresses tissue androgens and prostate cancer growth in castration resistant prostate cancer.* BMC Cancer; 10; p244 -250.
- (75) ROBERTSON E., ROBERSON K., PADILLA G. [et al.] (1996). *Induction of apoptosis by diethylstilbestrol on hormone insensitive prostate cancer cells.* Journal National of Cancer Institute; 88; p917-926.
- (76) SCHULZ P., LINK TA., CHAUDHURI L. [et al.] (1990). *Role of the mitochondrial bc1-complex in the cytotoxic action of diethylstilbestrol-diphosphate toward prostatic carcinoma cells.* Cancer Research; 50; p5008-5012.
- (77) RICHAUD P., MOREAU JL., BEUZEBOC P. [et al.] (2005). *Suivi du cancer de la prostate.* Progrès de l'urologie; 15; 4; p586-592.
- (78) BENCHIKH EL FEGOUN A., VILLERS A., MOREAU JL., RICHAUD P., REBILLARD X., BEUZEBOC P. (2008). *PSA et suivi après traitement du cancer de la prostate.* Progrès de l'urologie; 18; 3; p137-144.
- (79) WELSBIE DS., TRAN C., BAEK SH., CHEN R., VESSELLA R. [et al.] (2004). *Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy.* Nature Medicine; 10(1); p33-39.
- (80) DILLARD PR., LIN MF., KHAN SA. (2008). *Androgen-independent prostate cancer cells acquire the complete steroidogenic potential of synthesizing testosterone from cholesterol.* Molecular and Cellular Endocrinology; 295(1-2); p115-120.
- (81) WANG Q., LI W., ZHANG Y. [et al.] (2009). *Androgen receptor regulates a distinct transcription program in androgen-independant prostate cancer.* Cell; 138; p245-256.
- (82) TANNOCK IF., OSOBA D., STOCKLER MR., ERNST DS., NEVILLE AJ., MOORE MJ. [et al.] (1996). *Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points.* Journal of Clinical Oncology; 14; p1756-1764.
- (83) TANNOCK IF., DE WIT R., BERRY WR., HORTI J., PLUZANSKA A., CHI KN. [et al.] (2004). *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.* New England Journal of Medicine; 351; p1502-1512.
- (84) PETRYLAK DP., TANGEN CM., HUSSAIN MH., LARA JR PN., JONES JA., TAPLIN ME. [et al.] (2004). *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.* New England Journal of Medicine; 351; p1513-1520.
- (85) RYAN CJ., EISENBERGER M. (2005). *Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: now it's a question of "when?".* Journal Clinical of Oncology; 23; p8242-8246.

- (86) SALOMON L., AZRIA D., BASTIDE C., BEUZÉBOC P., CORMIER L., CORNUD F. [et al.] (2010). *Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate*. Progrès de l'urologie; 20 (Suppl.4) : S217-251.
- (87) TIMSIT MO., LEBRET T. et MEJEAN A. (2008). *Chimiothérapies du cancer de prostate métastatique hormonoréfractaire ou hormonorésistant*. Progrès en urologie, Suppl.7, S365-375.
- (88) WISEMAN LR., SPENCER CM. (1997). *Mitoxantrone: a review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of hormone-resistant advanced prostate cancer*. Drugs & Aging; 10; p473-485.
- (89) SUZAN F., RIBRAG V. (2001). *Cardioprotective agents in hematology*. Hématologie; vol.7; n°6; p440-444.
- (90) CULINE S. [et al.] (2010). *Le point sur l'utilisation d'estramustine dans le cancer de la prostate métastatique*. Progrès de l'urologie; 20; 1; p24-29.
- (91) EYMARD JC., PRIOU F., ZANNETTI A., RAVAUD A., LEPILLE D., KERBRAT P. [et al.] (2007). *Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. Annals of Oncology; 18; p1064-1070.
- (92) CAFFO O., SAVA T., COMPLOJ E., FARIELLO A., ZUSTOVICH F., SEGATI R. [et al.] (2008). *Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results of a multicentre, randomized phase II trial*. BJU International; 102; p1080-1085.
- (93) MACHIELS JP., MAZZEO F., CLAUSSE M., FILLEUL B., MARCELIS L., HONHON B. [et al.] (2008). *Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer*. Journal of Clinical Oncology; 26; p5261-5268.
- (94) PETRYLAK DP., TANGEN CM., HUSSAIN MH., LARA PN., JONES JA., TAPLIN ME. [et al.] (2004). *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer*. New England Journal of Medicine; 351; p1513-1520.
- (95) OUDARD S., BANU E., BEUZÉBOC P., VOOG E, DOURTHE LM., HARDY-BESSARD AC. [et al.] (2005). *Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. Journal Clinical of Oncology; 23; p3343-3351.
- (96) HAHN NM., MARSH S., FISHER W., LANGDON R., ZON R., BROWNING M. [et al.] (2006). *Hoosier Oncology Group randomized phase II study of docetaxel, vinorelbine, and estramustine in combination in hormone-refractory prostate cancer with pharmacogenetic survival analysis*. Clinical Cancer Research; 12; p6094-6099.
- (97) ZERBIB M. (2009). *Estramustine et cancer de la prostate : retour vers le futur*. Lettre du Cancérologue [Numéro spécial mai 2009].
- (98) ZWICKER JI. (2008). *Tissue factor-bearing microparticles and cancer*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis; 34; p195-198.

- (99) AY C., SIMANEK R., VORMITTAG R., DUNKLER D., ALGUEL G., KODER S. [et al.] (2008). *High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS)*. *Blood*; 112; p2703-2708.
- (100) KAKKAR AK., LEVINE MN., KADZIOKA Z., LEMOINE NR., LOW V., PATEL HK. [et al.] (2004). *Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS)*. *Journal of Clinical Oncology*; 22; p1944-1948.
- (101) LARAMAS M., COSTAN C., TESSIER A. et FARNETI D. (2011). *Cancer de prostate métastatique résistant à la castration : le point de vue de l'oncologue médical*. *Médecine nucléaire*; 35; p378-383.
- (102) BESSEDE T., MALAVAUD B., CULINE S. et ZERBIB M. (2012). *Le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique au congrès de l'AFU 2011*. *Progrès de l'urologie*; 22; 03 (Suppl.2); p8-12.
- (103) KANTOFF PW., HIGANO CS., SHORE ND., BERGER ER., SMALL EJ., PENSON DF. [et al.] (2010). *Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer*. *New England Journal of Medicine*; 363; p411-422.
- (104) OUZAID I., RAVERY V. (2011). *Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : "mode d'emploi" pour les urologues*. *Progrès de l'urologie*; 21; 9; p595-598.
- (105) HANTRAYE B. (2012). *Les thérapies ciblées par voie orale dans la prise en charge du cancer du rein métastatique : importance du lien ville/hôpital pour le patient dans la gestion de son traitement et des effets secondaires. Exemple de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin*. Thèse de doctorat : sciences pharmaceutiques. Angers : UFR Angers sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, 184 p.
- (106) OMIT Bretagne-Pays de la Loire, ONCO Bretagne et ONCO Pays de la Loire (2013). *Guide de bonnes pratiques Voies orales anticancéreuses [en ligne]*. [Page consultée le 6 mai 2014]. Disponible à l'adresse : http://www.oncobretagne.fr/telechargt/chimio/guideV2_0_def.pdf
- (107) OMEDIT Haute Normandie (2014). *Fiche Estracyt® professionnels de santé [en ligne]*. [Page consultée le 7 mai 2014]. Disponible à l'adresse : http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/estracyt_fiche_medecin_pharma_janv2014.pdf
- (108) OMIT Bretagne-Pays de la Loire, ONCO Bretagne et ONCO Pays de la Loire (2013). *Carnet de suivi des chimiothérapies orales [en ligne]*. Disponible à l'adresse : http://www.oncobretagne.fr/telechargt/chimio/CARNET_DE_SUIVI%20BPL%20V1_6.pdf
- (109) OMEDIT Haute Normandie (2014). *Fiche Estracyt® patient [en ligne]*. [Page consultée le 13 mai 2014]. Disponible à l'adresse : http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/estracyt_fiche_patients_janv2014.pdf
- (110) CAILLOT E. et DENIS F. (2012). *Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge*. *Cancer/radiothérapie*; 16; p358-363.

(111) CESPARM (2013). *Feuille de relevé d'automesure tensionnelle* [en ligne]. [Page consultée le 28 mai 2014]. Disponible à l'adresse :
<<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Feuille-de-releve-d-automesure-tensionnelle-outil-pedagogique2>>

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM 2009 du cancer de la prostate

T : tumeur primitive

T0 : tumeur non retrouvée

T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu réséqué
- T1b > 5 % du tissu réséqué
- T1c : découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA

T2 : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
- T2c : atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale
- T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale

T4 : tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)

N : ganglions régionaux

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteintes ganglionnaire(s) régionale(s)

N1Mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

M : métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : métastases à distance

- M1a : atteinte de ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites

Annexe 2 : Classification pathologique pTNM du cancer de la prostate

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale

pT2 : tumeur limitée à la prostate

- pT2a : tumeur limitée à un demi lobe ou moins
- pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais moins de deux
- pT2c : tumeur bilatérale

pT3 : extension extra-prostatique

- pT3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatéral

pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)

R : reliquat tumoral postopératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC (Union internationale contre le cancer) à l'aide du symbole R. Son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement avec une meilleure prédiction du pronostic.

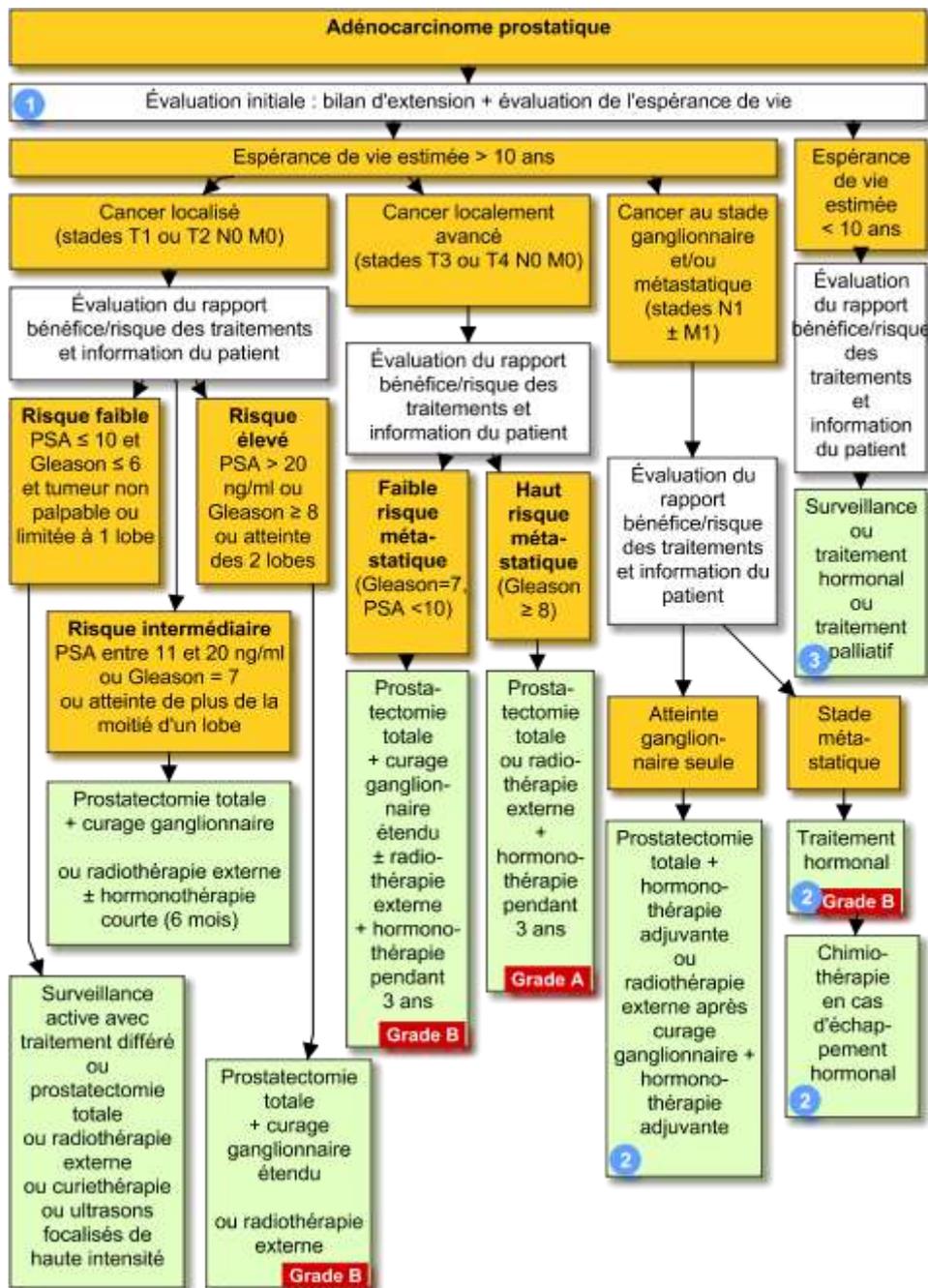
Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

- **Rx**: non évalué
- **R0** : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- **R1** : reliquat microscopique (focal ou étendue à préciser)
- **R2** : reliquat macroscopique

Annexe 3 : Classification de Gleason

1. Nodule arrondi aux bords bien dessinés fait d'une prolifération de glandes simples, monotones, arrondies ou ovales, de taille moyenne (plus grande que dans le grade 3), étroitement regroupées mais restant séparées.
2. Aspect comme dans le grade 1, nodule plutôt bien circonscrit, avec cependant à la périphérie du nodule une infiltration minimale du tissu voisin.
3. Glandes séparées, de taille typiquement plus petite que dans les grades 1 et 2, s'insinuant entre les glandes non tumorales, de forme et de taille irrégulières.
4. Petites glandes fusionnées, ou glandes mal définies avec une lumière glandulaire mal formée, ou larges massifs cribriformes, ou glandes cribriformes à bordures irrégulières, ou glandes fusionnées faites de cellules claires (aspect hypernéphromatoïde). Il est actuellement proposé que les structures cribriformes de petite taille et de contours réguliers et arrondis soient classées en grade 4 (Epstein JI, J Urol 2010).
5. En l'absence de différenciation glandulaire, plages massives, travées ou cellules isolées, les aspects de comédocarcinome avec nécrose centrale entourée de structures papillaires, cribriformes ou solides sont classés en grade 5 (Epstein JI, J Urol 2010).

Annexe 4 : Prise en charge globale de l'adénocarcinome prostatique extrait du Vidal Recos (49)



Annexe 5 : L'index de Coexistant Disease

Tableau VI. L'Index de Coexistant Disease (ICD) évalue 14 affections médicales [2].

-
- Maladies cardiaques organiques
 - Maladies cardiaques ischémiques
 - Arythmie primitive
 - Insuffisance cardiaque congestive
 - Hypertension artérielle
 - Accident vasculaire cérébral
 - Maladies vasculaires périphériques
 - Diabète
 - Maladies respiratoires
 - Tumeurs malignes
 - Maladies du foie
 - Maladies rénales
 - Arthrite
 - Maladies gastro-intestinales
-

Chaque affection est gradée en 4 niveaux de sévérité

- 0 : pas d'antécédent ou de preuve de l'affection
 - 1 : maladie asymptomatique ou peu symptomatique mais équilibrée
 - 2 : maladie symptomatique de façon importante mais équilibrée
 - 3 : maladie non équilibrée
-

En cas d'affections multiples, le score retenu concerne celui de l'affection isolée la plus grave. Si un patient a un score à 1 pour une affection, une anomalie plus importante de l'examen clinique augmentera le score final à 2.

Annexe 6 : Questionnaire de satisfaction à l'attention des pharmaciens d'officine extrait de l'étude de Mme HANTRAYE Bénédicte (105)

Questionnaire de satisfaction à l'attention des pharmaciens d'officine

Votre quotidien avec les traitements anticancéreux :

1) Quels sont les médicaments anticancéreux oraux que vous dispensez dans votre quotidien?

Afinitor® (évérolimus)

Sutent® (sunitinib)

Glivec® (imatinib)

Tarceva® (erlotinib)

Iressa® (géfitinib)

Tasigna® (nilotinib)

Nexavar® (sorafénib)

Tyverb® (lapatinib)

Sprycel® (dasatinib)

Zytiga® (abiratérone)

Autres (précisez) :

2) Combien de patients traités par anticancéreux oraux avez-vous?

Par jour :

Par semaine :

Par mois :

3) Qui vient chercher les traitements anticancéreux à l'officine?

Le conjoint / la conjointe

Le voisin / La voisine

Les enfants

Le patient / La patiente

Autre (précisez) :

Concernant la fiche d'information que vous avez reçue :

4) Quelle fiche d'information OMIT avez-vous reçue?

Sutent® (sunitinib)

Nexavar® (sorafénib)

Afinitor® (évérolimus)

5) Une partie a-t-elle plus particulièrement retenue votre attention? Oui Non

Si oui, laquelle :

6) Qu'est-ce qui vous a attiré l'œil?

Les pictogrammes

Les mots en gras

Autres (précisez) :

7) Avez-vous discuté de cette fiche d'information OMIT?

Avec votre équipe? Oui Non

Avec le patient ? Oui Non

8) Vous a-t-elle aidée dans la dispensation du médicament? Oui Non

9) Trouvez-vous qu'il manque des informations pour vous aider dans la dispensation du médicament? Oui Non

Si oui, lesquelles :

10) Aimeriez-vous qu'une fiche d'information OMIT vous soit envoyée à chaque fois qu'un de vos patients débute un traitement anticancéreux par voie orale?

Oui Non

11) Savez-vous où l'on peut retrouver cette fiche d'information OMIT?

Oui Non

Pour ceux qui ont reçu par fax l'ordonnance de leur patient :

12) Avez-vous commandé le produit dès réception du fax de l'ordonnance?

Oui Non

Si non pourquoi :

De façon plus générale :

13) Êtes-vous à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux?

Oui Non

14) Êtes-vous demandeur d'informations concernant les traitements anticancéreux?

Oui Non

15) Cherchez-vous à trouver des informations sur les traitements anticancéreux?

Oui Non

16) Où trouvez-vous des informations sur les anticancéreux oraux?

Vidal/Dorosz Internet

Autres (précisez) :

17) Connaissez-vous le site de l'OMIT (<http://www.omit-ouest.org>) ?

Oui Non

Concernant votre satisfaction générale :

18) Avez-vous apprécié que l'on vous envoie cette fiche d'information OMIT sur le médicament de votre patient? Oui Non

19) Aimeriez-vous que l'on vous communique plus souvent des informations relatives aux traitements anticancéreux? Oui Non

20) Avez-vous d'autres remarques à nous communiquer? Oui Non

Si oui, lesquelles :

21) Si un numéro de fax et/ou un numéro de téléphone de la pharmacie de l'ICO-Paul Papin figurai(en)t sur ces fiches d'information OMIT, pensez-vous que vous utiliseriez ces liens pour poser vos questions? Oui Non

22) Par quel moyen aimeriez-vous communiquer avec la pharmacie de l'ICO-Paul Papin ?

Téléphone

Fax

Email

Autres (précisez) :

Annexe 7 : Questionnaire de satisfaction auprès des patients extrait de l'étude de Mme HANTRAYE Bénédicte (105)

- **Délivrance du médicament chez le pharmacien :**

1. Votre médicament avait-il été commandé lorsque vous êtes passé le chercher ?
2. Votre pharmacien ou la personne qui vous a délivré votre ordonnance a-t-il (elle) plus cherché à savoir comment se passait votre traitement (suite à la fiche d'information qui leur a été remise sur votre médicament)?
3. Vous a-t-on donné certains conseils ? Si oui, lesquels ?
4. Votre pharmacien (ou la personne qui vous a délivré votre ordonnance) vous a-t-il (elle) parlé de la fiche d'information que nous leur avons remise ?
5. Leur avez-vous parlé de la fiche d'information que nous vous avons remise ?

- **Chez votre médecin traitant :**

6. Votre médecin traitant s'est-il plus attardé sur votre traitement anticancéreux que d'habitude?
7. Votre médecin traitant vous a-t-il parlé de la fiche d'information qui leur a été remise sur votre médicament ?
8. Votre médecin traitant vous a-t-il donné certaines informations sur votre traitement?

Si oui, lesquelles ?

- **Concernant le 1^{er} entretien que nous avons eu :**

9. Comment avez-vous perçu le premier entretien que nous avons eu (ex : vous avez apprécié le moment passé avec un autre type de professionnel de santé...)?
10. Pensez-vous que cet entretien soit utile?
11. Si oui, à quel moment faudrait-il le faire?
12. Faudrait-il le refaire?
13. Pensez-vous que le pharmacien du centre Paul Papin a un rôle à jouer dans votre prise en charge?

14. Pensez-vous que votre pharmacien de ville a un rôle à jouer dans votre prise en charge?

- **Concernant votre traitement :**

15. Pensez-vous être bien informé sur votre traitement?

16. Qu'est-ce que vous attendez du médicament que vous prenez actuellement pour votre cancer?

17. Dans tous vos médicaments, savez-vous identifier ceux qui sont pour votre cancer?

18. Aimeriez-vous qu'à chaque nouvelle ordonnance, celle-ci soit faxée directement par l'ICO-Paul Papin afin que votre pharmacien commande votre médicament et que vous puissiez directement l'avoir quand vous passez à la pharmacie ?

19. Qu'aimeriez-vous que votre pharmacien vous apporte concernant votre traitement? (pilulier, calendrier de prise, moment d'écoute, conseils sur la gestion des effets secondaires...)

Annexe 8 : Relevé d'auto-mesure tensionnelle extrait de Cespharm (111)

RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le matin avant le petit déjeuner

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 systolique | Moyenne diastolique |
|--------------------|---------------------|
| | |

Autotensiomètre

Marque :

Modèle :

Bras

Poignet

*Additionner toutes les mesures systoliques ou diastoliques et diviser par 18.

Annexe 9 : Fiche « Estracyt® patients » élaborée par l'OMEDIT (Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique) de Haute-Normandie (109)

Fiche ESTRACYT® Patients

Version de janvier 2014

ESTRACYT®

Estramustine

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville (LISTE I). Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles:

- Flacon de 40 gélules blanches dosées à 140 mg;
- Flacon de 100 gélules blanches dosées à 140 mg.

Conservez les gélules dans un endroit frais, à une température inférieure à 25 °C.

POSOLOGIE

La posologie est strictement personnelle.

La posologie initiale est de 4 gélules par jour : 2 gélules le matin et 2 gélules le soir, elle pourra être éventuellement modifiée ultérieurement par votre médecin.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance à votre médecin. Ne prendre aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

| Effets Indésirables | Prévention | Conduite à tenir |
|-----------------------------------|--|---|
| Diminution des globules blancs | Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin. | Prenez votre température avant chaque prise. Contactez le médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin. |
| Nausées et vomissements | Boire entre les repas. Eviter les aliments fris, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers. | En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. Un traitement symptomatique pourra vous être prescrit. |
| Diarrhée | Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. | Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. En cas de persistance, prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement. |
| Cœdème des membres | Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Evitez les vêtements serrés. | Surveillez votre poids. En cas de prise de poids rapide et inattendue, contactez votre médecin. |
| Plaies Douloreuses dans la bouche | Evitez les aliments acides, épicés et irritants. Maintenir une bonne hygiène buccale (bain de bouche). | En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contactez rapidement le médecin |

Une perte de cheveux peut survenir, elle est réversible à l'arrêt. Un gonflement au niveau de la poitrine peut survenir.

La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir. Pour plus de renseignements, consulter la notice du médicament.

CONSEILS AUX PATIENTS



Les gélules doivent être prises au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules..



Ne pas laisser à portée des enfants.



Ne pas ouvrir ni broyer les gélules.



Ne pas jeter les emballages ni les gélules dans votre poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Vous ne devez pas prendre en même temps que l'ESTRACYT® des produits comportant du calcium (comme le lait, les yaourts, les fromages ou les antiacides comportant du calcium) : respectez un intervalle d'au moins 2h entre leur prise et celle de l'ESTRACYT®.



Si vous avez oublié de prendre vos gélules d'Estracyt®, ne prenez pas la dose oubliée et ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose suivante habituellement prescrite et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).



Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...).
- prise de poids rapide et inattendue.
- gonflement et/ou douleur au niveau d'un membre.

ZYTIGA® abiratérone acétate

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament vous est prescrit et sera renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en cancérologie dans le cadre de votre maladie prostatique.



Il est disponible uniquement dans les pharmacies de ville.



Ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

Une présentation est disponible par flacon de 120 comprimés blancs dosés à 250 mg (PP TTC 3612.58 €).



Conservez ce médicament à une température ambiante inférieure à 30°C. Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle est de 1000 mg (soit 4 comprimés) en une seule prise par jour, en association avec prednisone ou prednisolone (dose recommandée : 10 mg par jour).

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les comprimés de ZYTIGA® sont à avaler entiers avec un grand verre d'eau en dehors des repas.

Prenez votre médicament au moins deux heures après le repas et ne mangez rien pendant au moins une heure après la prise de ZYTIGA®.



Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre. En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

| EFFETS INDESIRABLES | PREVENTION | CONDUITE A TENIR |
|--|---|--|
| Œdème des membres | Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Evitez les vêtements serrés. | Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez le médecin. |
| Brûlure urinaire ou urine trouble | Buvez, si possible, beaucoup d'eau (quantité recommandée : 1.5 litre) | Surveillez votre température. En cas de signes infectieux (fièvre, frissons, douleurs), contactez votre médecin. |
| Maux de tête, Palpitations, Bourdonnements d'oreille | Vérifiez ou faites vérifier régulièrement la tension artérielle. Faites de l'exercice, contrôlez votre poids. Limiter la consommation de sel et d'alcool. | Contactez votre médecin si ces signes surviennent ou s'amplifient. Un traitement par anti-hypertenseur vous sera prescrit si besoin. |
|  Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste. Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets. Il est possible que vous n'en éprouviez aucun. | | |

| QUELQUES CONSEILS |
|--|
| <p>Contactez rapidement le médecin en cas de :</p>  <ul style="list-style-type: none"> - faiblesse musculaire, contractions musculaires - forts battements du cœur (palpitations), douleur thoracique - essoufflements - prise de poids <p> N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.</p> <p>Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de ZYTIGA®, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.</p> <p> Si vous oubliez de prendre le ZYTIGA® pendant plus d'un jour, prévenez votre médecin sans délai.</p> <p>REMARQUES :</p> |

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, les Directions Régionales du Service Médical B PL, les OMEDITs B PL et le Cancéropôle Grand Ouest.

- au CHU Brest, à l'ICO P Papin Angers, au Comité de patients CHU Brest

- à l'OMÉDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

Annexe 11 : Exemple de plan d'administration extrait du carnet de suivi des chimiothérapies orales de l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire (108)

PLAN D'ADMINISTRATION

Date: / /

Rempli par :.....

Ce schéma d'administration reprend tous les traitements habituels prescrits par votre médecin.

Il est **à remplir par votre médecin ou votre pharmacien**. Il vous indique, à quel moment de la journée, vous devez prendre vos traitements anticancéreux et vos traitements habituels.

A jeun, ... minutes avant le petit-déjeuner:

.....

Petit-déjeuner :



.....
.....
.....

... minutes après le petit-déjeuner:

.....

... minutes avant le déjeuner :

.....



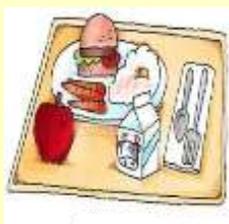
Déjeuner :

.....
.....
.....

... minutes après le déjeuner:

.....

... minutes avant le dîner:



Dîner :

.....

.....

.....

Au coucher:

.....

REPLI PAR : _____

Annexe 12 : Autre exemple de plan d'administration extrait du carnet de suivi des chimiothérapies orales de l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire (108)

PLAN D'ADMINISTRATION Date: / / Rempli

par:.....

Ce schéma d'administration reprend tous les traitements habituels prescrits par votre médecin.

Il est à remplir par votre médecin ou votre pharmacien. Il vous indique à quel moment de la journée vous devez prendre vos traitements anticancéreux et vos traitements habituels.

| Moment de prise | | Petit déjeuner | | Déjeuner | | Dîner | |
|-----------------------|--|----------------|--|----------|--|-------|--|
| Nom : Durée : J | | | | | | | |
| Nom : Durée : J | | | | | | | |
| Nom : Durée : J | | | | | | | |
| Nom : Durée : J | | | | | | | |
| Nom : Durée : J | | | | | | | |
| Nom : Durée : J | | | | | | | |

Nom-Prénoms : MANDIN Claire, Andrée, Joëlle, Marie

Titre de la thèse : Cancer de la prostate : rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients sous chimiothérapies orales

Résumé de la thèse :

Le cancer, malgré les progrès thérapeutiques et les avancées de la recherche observés depuis ces dernières années dans le domaine de la cancérologie, est un problème de santé publique majeur. En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus diagnostiqué dans la population masculine. Il reste la troisième cause de mortalité par cancer. Bien que les chimiothérapies orales ne soient utilisées qu'à visée palliative dans le cancer de la prostate, elles constituent une avancée majeure dans la prise en charge des patients. Elles ont notamment contribué à améliorer considérablement la qualité de vie des patients qui en bénéficiaient mais aussi à prolonger leurs durées de vie. Cependant, leurs mises en place nécessitent une surveillance accrue des patients de la part de l'ensemble des professionnels de santé, et ce, du fait des nombreux effets indésirables qu'elles peuvent engendrer. Alors, quelle est la place et le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique traité par chimiothérapie orale ? C'est ce que nous allons aborder au cours de ce travail après avoir rappelé quelques généralités sur la physiopathologie du cancer de la prostate, et fait le point sur les différents traitements médicamenteux disponibles.

MOTS CLÉS :

CANCER, PROSTATE, PHARMACIEN D'OFFICINE, SUIVI, CHIMIOTHÉRAPIES ORALES.

JURY :

PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ADRESSEURS : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences Praticien
Biologiste Spécialiste Centre Anticancéreux
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Hugo MEAS, Pharmacien d'officine
22, place Pierre Mendès France 85370 NALLIERS

Adresse de l'auteur : 65, avenue du Président Wilson 85400 LUÇON.