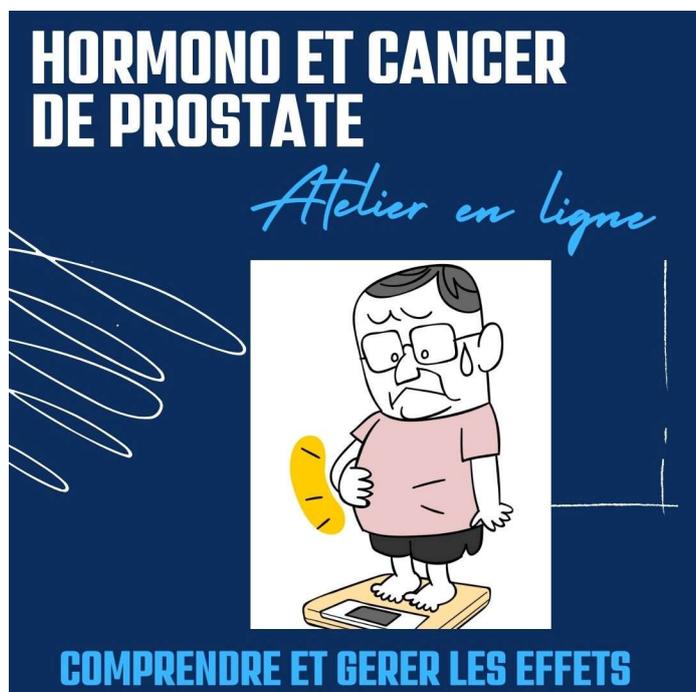




**Cancer de prostate
et privation androgénique
(hormonothérapie)**

D'après l'atelier en ligne* organisé par l'ANAMACaP

Et présenté par le Pr Olivier CUSSENOT, Président du Conseil scientifique de l'ANAMACaP, directeur du Centre de recherche sur les pathologies prostatiques et urologiques (CeRePP) et professeur invité à l'Université d'Oxford. Il est urologue, oncologue et généticien et a été professeur à l'Université Paris-Sorbonne et chef du département d'Urologie à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP). Il est particulièrement impliqué dans la recherche en oncologie prédictive.



*atelier en ligne, quesaquo ?

Il s'agit d'un atelier en visioconférence divisé en deux sessions d'une heure (30 min de présentation - 30 min de questions-réponses à chaque session) organisé en petit groupe de patients/proches (10 à 20 personnes) dans l'objectif de former / informer / éduquer au cancer de la prostate.

Organisé avec le soutien institutionnel de



REMERCIEMENTS

Au Professeur Olivier CUSSENOT pour son partage continu de connaissances, à notre adhérent Daniel R. pour la base écrite de ce document, aux participants et Aesio Mutuelle pour son soutien institutionnel.

SOMMAIRE

LES HORMONES MALES ET LE RECEPTEUR DES ANDROGENES (RA)	p.3
• Quelques rappels	p. 3
• Les hormones mâles	p. 4
• Développement de la prostate et de la testostérone	p. 4
• Rôles du cholestérol et de la dihydrotestostérone (DHT)	p. 5
• Schéma de production de la dihydrotestostérone (DHT) dans la prostate	p. 6
• Dosage de la testostérone dans le sang	p. 6
• La testostérone et le récepteur des androgènes	p. 7
• Récepteur des androgènes et organes	p. 7
• Récepteur des androgènes et cancers	p. 8
• Que se passe-t-il en cas de cancer de prostate ?	p. 8
HISTOIRE ET PRINCIPE DES TRAITEMENTS	p. 9
• Historique	p. 9
• Taux de testostérone après castration	p. 9
• Privation androgénique : classification	p. 10
LES DIFFERENTES PRIVATIONS ANDROGENIQUES	p. 11
• La castration médicale	p. 11
• Les nouvelles hormonothérapies	p. 13
• Indications et durée de la privation androgénique	p. 14
TAUX DE TESTOSTERONE : L'IMPORTANCE DE SA SURVEILLANCE	p. 15
• Taux idéal	p. 15
• Castration médicale : temps d'effondrement	p. 15
• Variabilité individuelle de la testostérone	p. 16
• Surveillance en fin de cycle d'injection	p. 17
• Insensibilité tardive aux agonistes de la LHRH	p. 17
EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ET BALANCE BENEFICES/RISQUES	p. 18
• Impacts de la privation androgénique	p. 18
• Balance bénéfiques/risques de la privation androgénique	p. 20
• Particularités de certaines molécules	p. 20
PREPARATION, GESTION DES INCONVENIENTS ET SUIVI	p. 22
• Evaluer les risques avant la privation androgénique	p. 22
• Prévention personnalisée	p. 23
• Les actions à réaliser	p. 24
• Anticiper et gérer les effets secondaires	p. 25
• Suivi de la privation androgénique	p. 28
• Suivi spécifique de certains médicaments	p. 29
QUESTIONS / REPONSES	p. 30

L'hormonothérapie a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses en abaissant le taux de testostérone (le « carburant » du cancer de la prostate) ou de bloquer son action au niveau des cellules cancéreuses. En l'absence de testostérone, les cellules prostatiques vont s'autodétruire. La testostérone est produite à 95% par les testicules et à 5% par les glandes surrénales. Ce traitement peut être prescrit de manière légère ou profonde, seul ou en association. Il est important de comprendre le fonctionnement de ce traitement et les mécanismes d'action des différentes molécules pour bien gérer et anticiper le suivi et les effets secondaires. En préparant le traitement, on peut réaliser une prévention personnalisée et ainsi réduire les risques.

❗ **On parle souvent d'hormonothérapie. C'est un mauvais terme car il ne s'agit pas de donner des hormones mais à l'inverse, de priver en hormones (= privation androgénique).**

LES HORMONES MALES ET LE RECEPTEUR DES ANDROGENES (RA)

Dans le cancer de la prostate, les hormones masculines mâles et le récepteur des androgènes (RA) jouent un rôle fondamental.

Quelques rappels

La prostate est une glande exocrine, elle sécrète le liquide prostatique qui constitue une grande partie du sperme.

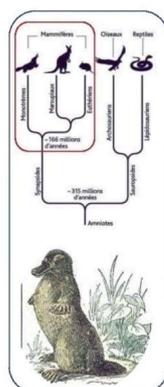
La prostate est sexuée et hormono-dépendante. Chez les mammifères, apparaissent deux structures glandulaires que sont :

- le sein, la glande mammaire, chez la femme (mais aussi, une petite glande mammaire chez l'homme)
- et la **prostate**, masculine.

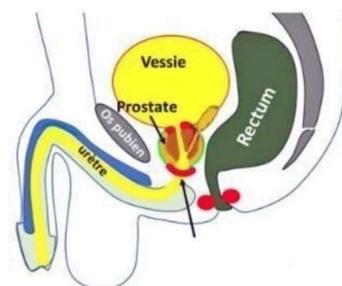
Ces deux organes sont caractérisés par le fait qu'ils vont être sous dépendance hormonale :

la glande mammaire par des hormones féminines que sont les estrogènes. La **prostate** par des hormones masculines que sont les androgènes. Les cancers qui dérivent de ces deux organes ont cette particularité de faire partie des cancers dit hormono-dépendants car ils vont être régulés, en partie pilotés par ces hormones (ce n'est pas la cause de ces cancers). **C'est pourquoi, un traitement consistera à priver d'estrogènes pour le cancer du sein et d'androgènes pour le cancer de la prostate.**

Glandes exocrines sexuées hormono-dépendantes



Sein (estrogènes) & prostate (androgènes)



Cancers hormono-dépendants

Les hormones mâles

Les androgènes sont une classe d'hormones. La plus connue pour les hommes est la testostérone. La testostérone circule dans le sang, on peut la doser. **L'androgène le plus actif n'est pas la testostérone mais la dihydrotestostérone (DHT)**, qui elle, va se lier aux récepteurs des androgènes (RA) dans la prostate. La transformation de la testostérone en dihydrotestostérone et l'action de la dihydrotestostérone sur le récepteur des androgènes se font dans la prostate.

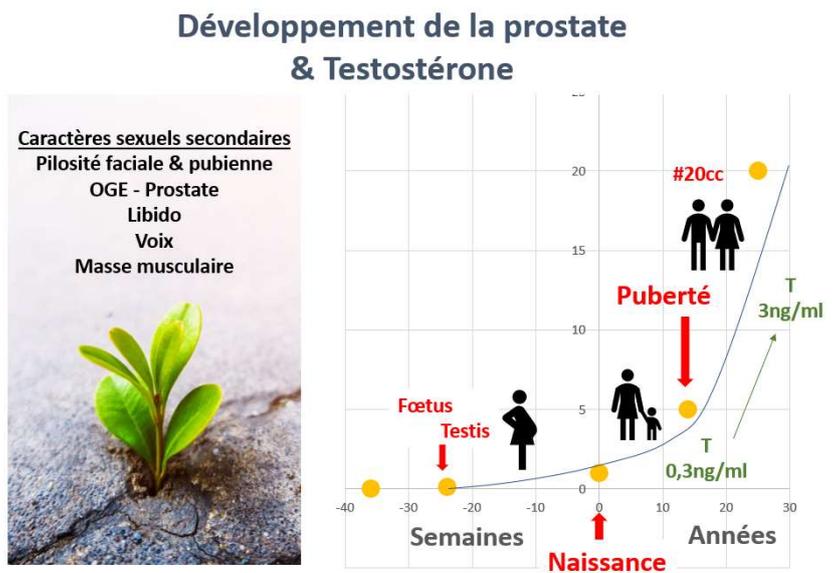


Dans le sang, il existe d'autres androgènes qui circulent. Une faible quantité, appelée DHEA, provient des glandes surrénales (deux glandes situées chacune au dessus d'un rein). Cette DHEA peut aussi être transformée en dihydrotestostérone (DHT) au sein de la prostate pour agir sur le récepteur des androgènes (la DHEA peut être proposée dans le traitement du vieillissement hormonal).

❗ La dihydrotestostérone (DHT) est 10 à 15 fois plus active sur le récepteur des androgènes (RA) que la testostérone toute seule ou la DHEA.

Développement de la prostate et de la testostérone

La testostérone va s'élever à partir du moment où le testicule va produire son activité. A la naissance et chez l'enfant, le taux de testostérone dans le sang est de 0,3 ng/ml. La prostate, de petite taille chez l'enfant, n'a pas d'activité. La prostate va commencer à grossir à partir de la puberté et à s'activer. Le taux de testostérone est ainsi multiplié par 10 pour produire le liquide prostatique (une partie du sperme).

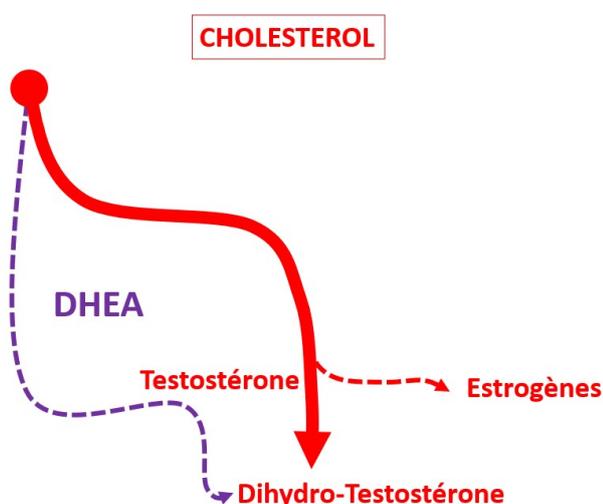


❗ Avec le traitement anti-androgènes pour un cancer de prostate, on va abaisser le taux de testostérone pour le ramener à celui précédent la puberté.

Rôles du cholestérol et de la dihydrotestostérone (DHT)

Le **cholestérol** est la « matière première » des androgènes ou d'autres hormones dites stéroïdes.

- 1) La testostérone est synthétisée au sein des testicules à partir du cholestérol.
- 2) Au niveau des glandes surrénales, la synthèse qui conduira à la **DHEA** se fait également à partir du **cholestérol**. Les glandes surrénales sécrètent d'autres hormones stéroïdes comme le cortisol. La **DHEA** nous intéresse car c'est une hormone qui va être un précurseur de la testostérone et de la dihydrotestostérone (**DHT**) au sein de la prostate.



La DHT provient de deux sources :

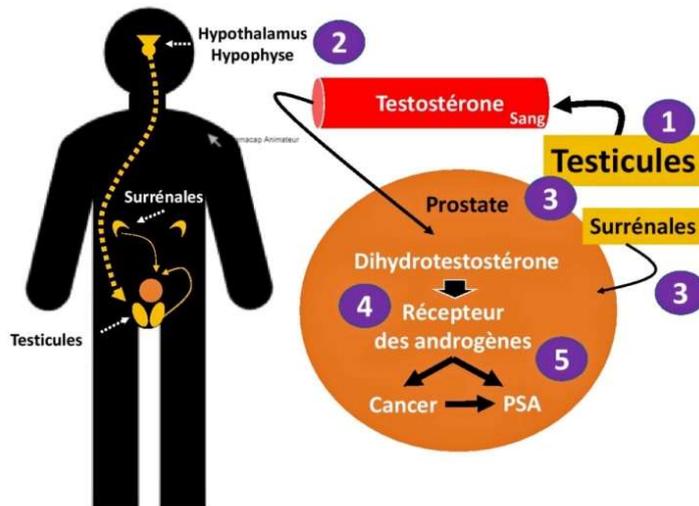
- Une voie principale : la testostérone est une hormone synthétisée par les testicules (flèche rouge).
- Et une voie accessoire (flèche violette) qui vient des glandes surrénales où la **DHEA** peut être retransformée au sein de la prostate et des cellules cancéreuses en DHT.

ⓘ NB : C'est la dihydrotestostérone (DHT) dans la prostate qui stimule le cancer.

En cas de « trop plein » de testostérone, cette dernière est transformée en estrogènes, cela engendre une féminisation. L'inverse n'est pas vrai : les estrogènes ne peuvent pas être retransformés en testostérone. C'est une voie à sens unique. Chez la femme, il existe un peu de testostérone car elle va être le précurseur des estrogènes.

Schéma de production de la DHT dans la prostate

Voie principale : Les testicules (1) sécrètent la testostérone à partir du cholestérol, synthèse activée par une stimulation qui vient de 2 glandes sous le cerveau que sont l'hypothalamus et de l'hypophyse (2). Ces hormones passent dans le sang. Cette production est pulsative, c'est-à-dire qu'au cours de la journée on va avoir une augmentation puis une décroissance de ces sécrétions.



à-dire qu'au cours de la journée on va avoir une augmentation puis une décroissance de ces sécrétions.

On verra qu'avec les traitements, on peut supprimer cet effet en ayant en permanence des taux élevés d'hormones hypothalamiques hypophysaires qui vont bloquer l'action du testicule (hormone LHRH à l'origine de cette stimulation).

Voie accessoire : une petite partie des androgènes vient des glandes surrénales (3), qui rentre dans la cellule prostatique pour être transformée en DHT (4 et 5).

Dosage de la testostérone dans le sang

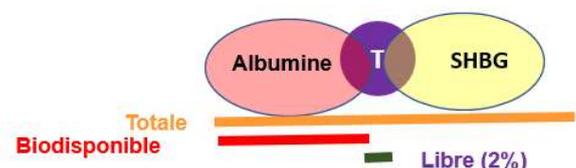
La testostérone est le moyen de connaître l'activité des androgènes. En effet, on ne peut pas doser directement la dihydrotestostérone (DHT) dans la prostate. Une DHT circulante est le reflet de la formation de la testostérone dans la prostate et dans d'autres organes, mais ce n'est pas le reflet exact de son activité.

ⓘ en baissant dans le sang la testostérone de plus de 90%, les taux d'androgènes DHT ne baissent que de 60 % au sein de la cellule cancéreuse prostatique ! Or, on a vu que c'est la DHT dans la prostate qui stimule le cancer.

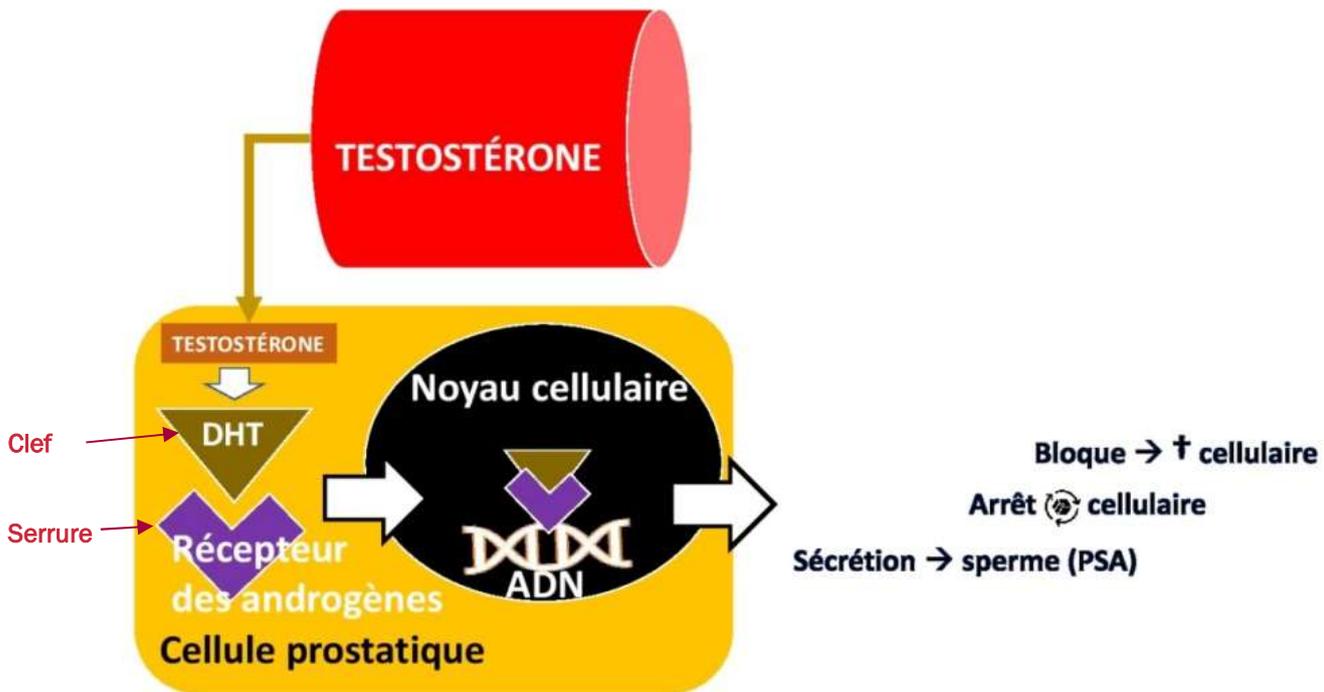
Il existe **plusieurs types de testostérone** circulant dans le sang. Elle peut être :

- **totale** : c'est le reflet global de la testostérone avec sa partie active et non active. En temps normal, son taux est supérieur à 2,5 ng/ml pour ne pas être en déficit d'androgènes. La majeure partie est inactivée car elle est liée à d'autres protéines : la SHBG (Sex Hormone Binding Globuline), une globuline qui transporte la testostérone et une partie à l'albumine.
- **libre** : elle n'est ni liée à l'albumine ni à la SHBG. Sa mesure permettrait d'obtenir la mesure la plus fine.
- **biodisponible** : non liée à la SHBG. Son reflet correspond bien à l'activité biologique de la testostérone. **En pratique, on dose cette testostérone biodisponible. Son taux doit être en dessous de 0,3 ng/ml sous privation androgénique.**

La testostérone dans le sang



La testostérone et le récepteur des androgènes (RA)



La testostérone qui circule dans le sang rentre dans la cellule prostatique (jaune). Elle est transformée en dihydrotestostérone (DHT) qui va se fixer sur le récepteur des androgènes (RA) comme une clef dans une serrure. Ce couple DHT/ RA rentre dans le noyau de la cellule (noir) et donne l'activité biologique. Ce couple a 2 activités biologiques pour la prostate :

1) La première fonction est de sécréter le liquide prostatique (une partie du sperme). Dans ce liquide, se trouve le PSA (Antigène Prostatique Spécifique). Il fait appel à une enzyme qui sert physiologiquement à liquéfier le sperme. NB : Dans le sperme il y a 1 million de fois plus de PSA que dans le sang circulant...

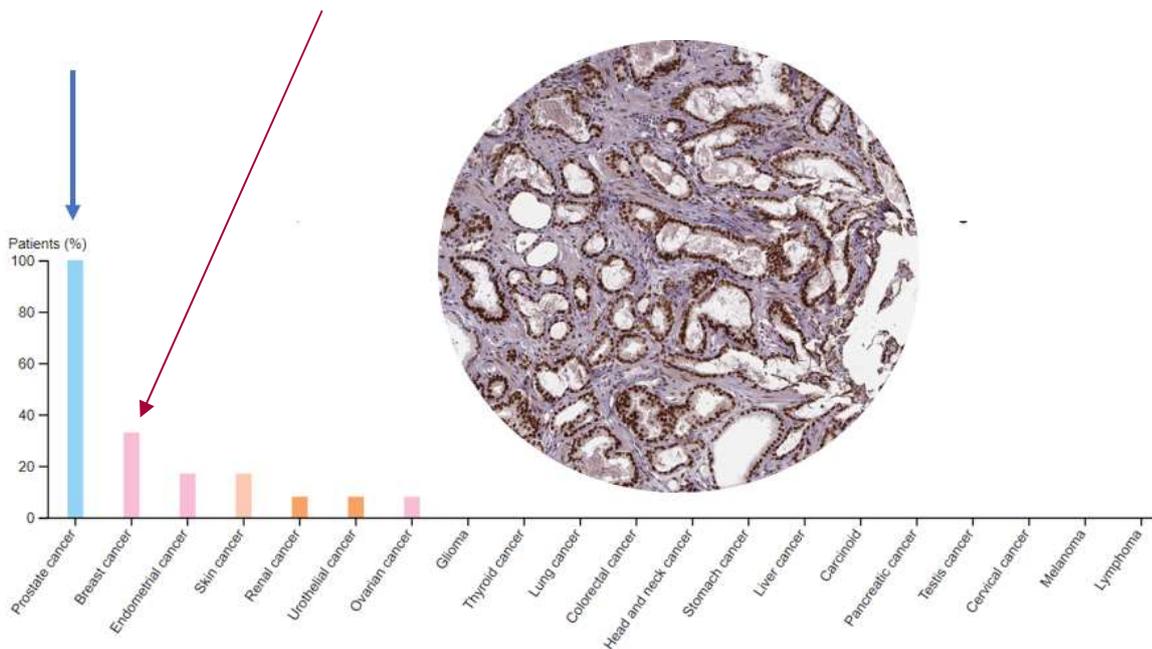
2) La deuxième fonction est d'arrêter la division des cellules prostatiques et en même temps, de les empêcher de mourir. Cela peut sembler paradoxal, mais cela permet ainsi à l'organe d'être stabilisé : les cellules peuvent ainsi fonctionner pour produire le liquide prostatique.

Récepteur des androgènes et organes

Les récepteurs des androgènes (RA) existent dans d'autres organes. Il y en a pas mal dans le foie (en rose), dans la prostate, les glandes sexuelles et les vésicules séminales, le muscle squelettique, le muscle du cœur, le système nerveux (en jaune). Le récepteur (RA) a un impact sur la privation androgénique.

Récepteur des androgènes (RA) et cancers

100% du récepteur des androgènes (RA) sont exprimés dans le cancer de la prostate (en bleu), un peu dans le cancer du sein, parfois dans d'autres cancers.



Que se passe-t-il en cas de cancer de prostate ?

La seule chose qui change entre une cellule prostatique normale et une cellule cancéreuse est l'arrêt du cycle cellulaire. Il y a un « switch » : **dans le cancer, les hormones vont stimuler la prolifération cellulaire pour qu'elles ne meurent pas et produisent du PSA.** D'où une accumulation de cellules. Cela explique en partie ce cancer. Ce changement n'est pas la cause du cancer, mais son « **combustible** » qui va alimenter sa croissance.

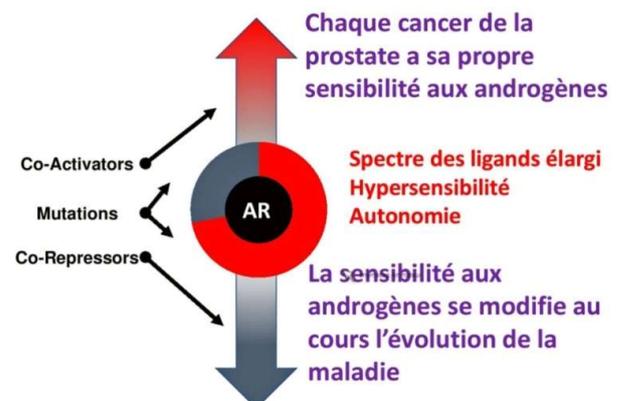
NB : Le RA dans le cancer n'est pas un interrupteur marche/arrêt, il s'agit plutôt d'un rhéostat.

ⓘ Chaque cancer de la prostate a sa propre sensibilité aux androgènes.

Parfois, certains cancers peuvent reconnaître d'autres hormones que la DHT, ce qui peut les stimuler. Enfin, dans certains cancers, le récepteur (RA) peut devenir autonome/ indépendant.

Cette sensibilité aux androgènes se modifie au cours de l'évolution de la maladie. **C'est pourquoi il faut personnaliser le traitement** d'un patient à l'autre pour arrêter l'action du récepteur (RA) en modulant les hormones. Pour certains, il faudra énormément diminuer les androgènes. Pour d'autres, une diminution très légère suffira pour contrôler la maladie ou la faire régresser.

Certains cancers sont hyper-sensibles à des taux très faibles de dihydrotestostérone (DHT). D'autres à des taux quasi normaux.



HISTOIRE ET PRINCIPE DES TRAITEMENTS

Historique

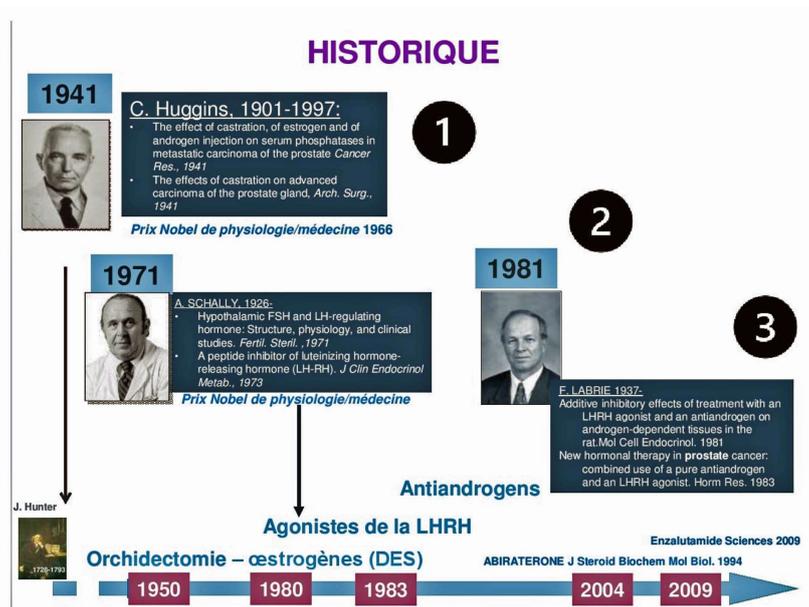
Les traitements ont évolué au cours du temps.

1) **Depuis 1941**, le Nobel C. Huggins a montré que l'on pouvait faire régresser le cancer de la prostate avec des **estrogènes** (hormones féminines) à **hautes doses** qui bloquent les hormones hypophysaires : le testicule ne produit donc plus de testostérone.

2) **En 1971**, le Nobel A. Schally a un peu plus affiné la recherche. Il a montré que si l'on donne des **doses très élevées d'hormones hypothalamiques-hypophysaires (LHRH)**, on bloque le système pour obtenir une chute de la testostérone. C'est une castration médicale.

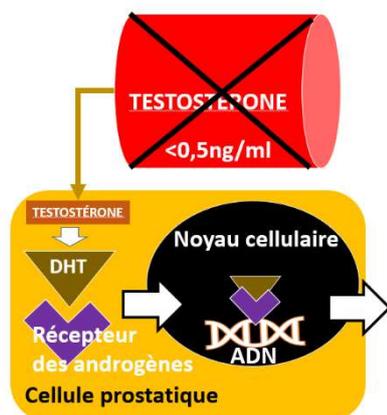
3) **En 1981**, le canadien F. Labrie (3) propose les **premiers anti-androgènes pour contrecarrer les androgènes qui viennent des surrénales**. Il s'agit de « fausses clefs » qui viennent se fixer sur le récepteur (RA) comme dans une serrure et qui empêche la testostérone de se mettre dans la serrure.

Depuis 2004, les hormonothérapies dites de « nouvelle génération », de type Abiraterone, Enzalutamide... cette fois vont **agir directement sur le récepteur des androgènes (RA)**.



Taux de testostérone après castration

Le traitement qui nous intéresse le plus aujourd'hui s'appelle la castration médicale (qui autrefois était chirurgicale). La castration supprime la production de la testostérone par les testicules pour que le taux circulant dans le sang soit inférieur à 0,5 ng/ml (rappel : le taux normal est supérieur à 3).



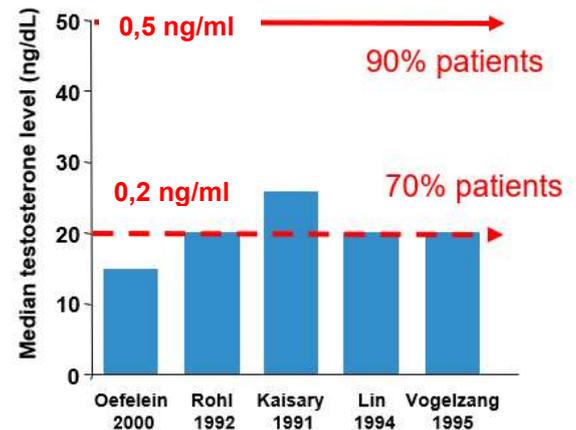
Les médicaments doivent faire baisser le taux de testostérone totale en dessous de 0,5 ng/ml. Dans cette situation : des sécrétions «fonctionnelles» de la cellule disparaissent (sperme/PSA), le cycle cellulaire s'arrête et les cellules rentrent en mort cellulaire provoquant la régression de la maladie.

Cancer { Bloque → \uparrow cellulaire (glandes)
Arrêt cellulaire → Prolifération
Sécrétion → sperme (PSA)

Pour être acceptés par les autorités de santé, les médicaments doivent abaisser le taux de **testostérone totale** dans le sang en dessous de 0,5 ng/ml. C'est le seuil de référence.

En moyenne, la testostérone est abaissée de manière plus importante.

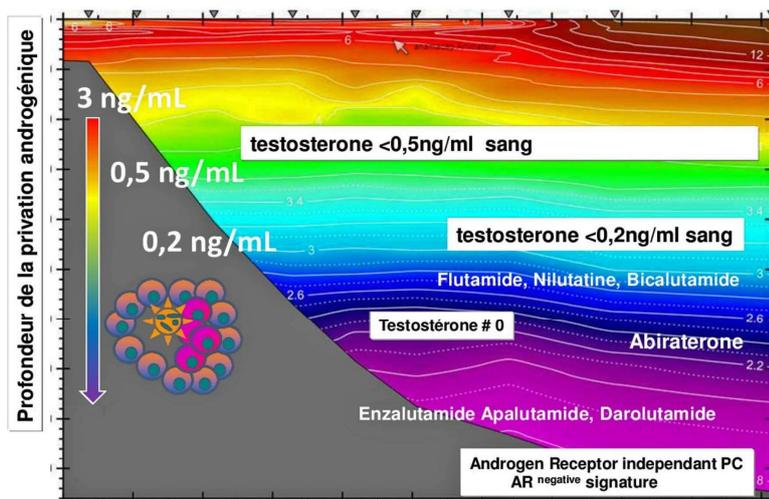
Autrefois, quand on faisait une castration chirurgicale (en enlevant l'intérieur des testicules), on arrivait à des taux de 0,2 ng/ml. Il a été montré que ce taux de 0,2 ng/ml serait meilleur que celui de 0,5 ng/ml.



Oefelein MG et al. Urol 2000;56:1021-4; Rohl HF, Beuke HP. Scand J Urol Nephrol 1992;26:11-4; Kaisary AV et al. Br J Urol 1991;67:502-8; Lin BJ et al. Urol 1994;43:834-7; Vogelzang NJ et al. Urol 1995;46:220-6

D'où l'intérêt dans certaines situations, en particulier les plus graves, d'associer des anti-androgènes (avec des molécules anciennes ou nouvelles) à la castration de base (analogues LHRH) pour être active.

NIVEAUX de PRIVATION ANDROGENIQUE



On peut atteindre différents niveaux de profondeurs sous privation androgénique.

❗ Le taux standard de la castration sous privation androgénique est de 0,5 ng/ml. Idéalement, c'est mieux d'avoir une testostérone totale en dessous de 0,2 ng/ml.

Privation androgénique classification

❗ Le traitement de base/référence de la privation androgénique repose sur ce que l'on appelle les analogues de la LHRH ou les antagonistes de la LHRH. L'objectif de ce traitement de base est la castration médicale, c'est à dire de faire chuter la testostérone.

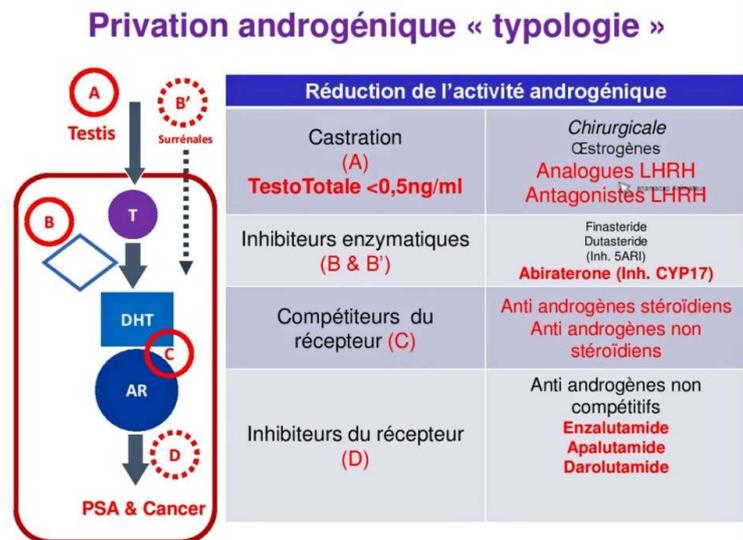
Les autres traitements annexes, que sont les anti-androgènes au sens large, sont des médicaments pris par voie orale. Ils visent à combattre les **androgènes résiduels** synthétisés à partir des hormones surrénaliennes.

Classification :

NB : les analogues ou agonistes stimulent, les antagonistes bloquent, l'inhibiteur empêche.

Il existe quatre grandes classes de réduction de l'activité androgénique :

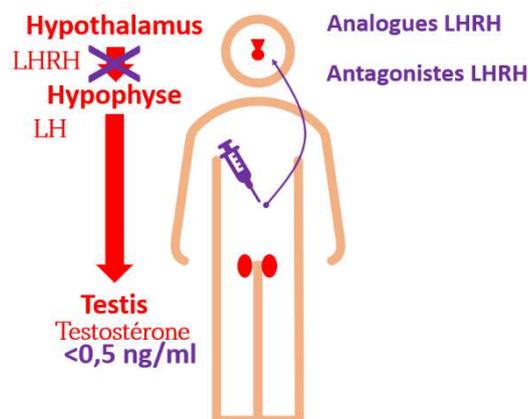
- La castration médicale de base **(A)** : on utilise des agonistes (ou analogues) de la LHRH (Leuproréline, Triptoréline, Goséréline...) ou l'antagoniste de la LHRH (Degarelix) pour faire baisser la testostérone. Ces molécules bloquent la sécrétion au niveau du cerveau.
- Les inhibiteurs enzymatiques **(B&B')** inhibent la synthèse, en particulier l'Abiraterone



- Les compétiteurs du récepteur **(C)** sont de fausses clefs qui remplacent la DHT sur le RA, par exemple le Bicalutamide (classe qui est en train de disparaître).
- Les nouveaux inhibiteurs du récepteur **(D)** bloquent le récepteur des androgènes (Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide). Ils remplacent progressivement les anciens androgènes en association avec la castration de base.

LES DIFFERENTES PRIVATIONS ANDROGENIQUES

La castration médicale :



La castration médicale de référence ou de base (classe A, agonistes et antagonistes) compte différents médicaments distribués par des injections sous cutanées. Ils passent dans le sang avec une diffusion prolongée d'un à six mois en fonction des produits. Ces médicaments vont bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire et la LHRH qui stimule les testicules pour synthétiser la testostérone qu'ils doivent abaisser au-dessous de 0,5 ng/ml. Ces injections sont sous cutanées profondes ou intramusculaires à libération prolongée.

Quelques fois, il peut y avoir un hématome au point d'injection, dans ce cas, la distribution ne va pas être tout à fait homogène ou régulière. Un soin au niveau de l'injection peut être fait par une infirmière ou un médecin. L'injection doit être assez profonde, pas trop superficielle sous la peau, plutôt sous la couche graisseuse de l'abdomen voire, pour certains produits, par voie intramusculaire. Ils sont injectés mensuellement, trimestriellement ou semestriellement (cf. tableau ci-dessous). Il est légèrement mieux d'avoir une injection tous les 6 mois car le traitement est plus stable, il n'est pas haché et de ce fait plus efficace.

Il existe de nombreux agonistes (ou analogues) de la LHRH, leur efficacité est identique. Habituellement, ils sont injectés tous les 6 mois (efficacité = libération du produit tout au long de ce laps de temps).

Pour les antagonistes de la LHRH en revanche, il n'existe qu'un seul produit disponible uniquement sous forme d'injection mensuelle.

→ BAISSÉ DU TAUX SANGUIN DE TESTOSTERONE < 0,5ng/ml)

Agonistes LHRH	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois
Eligard® Leuprorelina	✓		✓	✓
Decapeptyl® Triptoreline	✓		✓	✓
Enantone® Leuprorelina	✓		✓	✓
Zoladex® Gosereline	✓		✓	
Bigonist® Busérelina		✓		
Leuptoprol® Leuprorelina			✓	

Antagonistes LHRH	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois
Firmagon® Degarelix	✓			

Les dérivés stéroïdiens : il y avait des médicaments par voie orale qui pouvaient également bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire (LHRH) :

- Le Distilbène (Diéthylstilbestrol) : estrogènes, désormais retiré du marché (effet cardiovasculaire important).
- et l'Acétate de Cyprotérone (Androcur), un médicament un peu intermédiaire, beaucoup moins efficace que les agonistes et antagonistes, qui n'entraîne qu'un blocage partiel. Il existe toujours mais il n'est pas recommandé en première intention, sauf cas particulier.

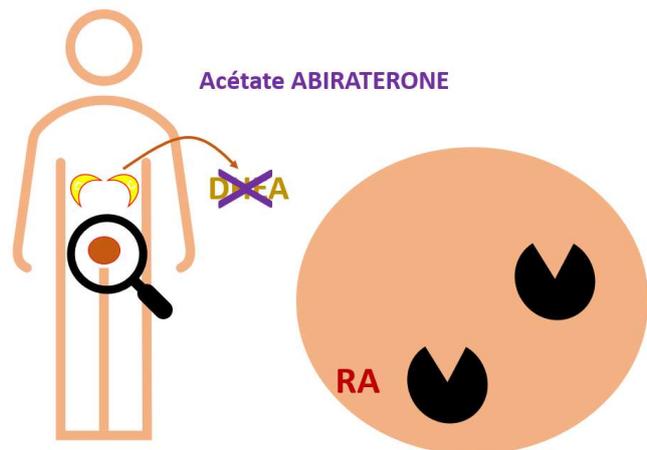
Dérivés Stéroïdiens	Tous les jours
DIETHYLSTILBESTROL	 Distilbène : retiré du marché
ACETATE de CYPROTERONE # 120€/mois	✓

Le prix de l'ensemble de ces médicaments par castration médicale est de l'ordre de 100 € / mois environ.

Les nouvelles hormonothérapies

L'Acétate d'Abiraterone (Abiratérone - inhibiteurs enzymatiques - classe B&B) **lutte contre les androgènes résiduels** qui viennent des glandes surrénales. Pour que ce médicament soit plus actif, il faut évidemment toujours l'utiliser en combinaison avec les agonistes ou les antagonistes de la LHRH (castration de base).

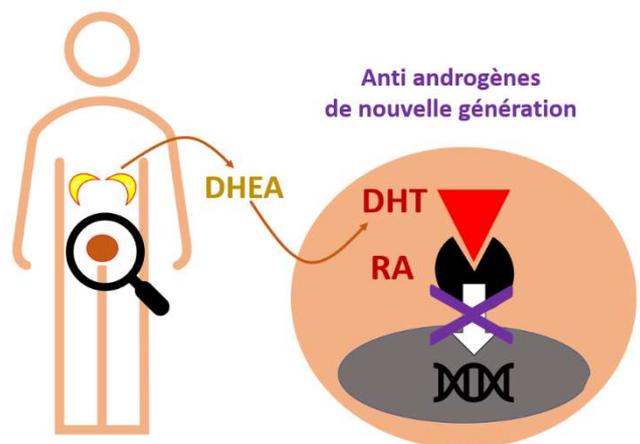
L'Acétate d'Abiraterone est un médicament que l'on donne tous les jours avec des corticoïdes (Predisone): qui empêchent la synthèse du Cortisol par les glandes surrénales. Il faut supplémenter ce déficit de corticoïdes induit par ce médicament.



Molécules	Tous les jours
Acétate ABIRATERONE + Prednisone 5→10mg	✓

Concernant **les autres molécules dites de nouvelle génération** (inhibiteurs du récepteur - classe D), la plus ancienne est l'Enzalutamide (Xtandi). Elles **bloquent l'aval** : c'est-à-dire le transfert du récepteur (RA) activé par la DHT dans le noyau cellulaire.

Ils sont aussi distribués par voie orale tous les jours. Ils vont s'associer à la castration médicale de base. **L'objectif est toujours de lutter contre les androgènes résiduels** qui proviennent des glandes surrénales et qui ne sont pas contrôlés par la castration de référence (agonistes et antagonistes de la LHRH).



Molécules	Tous les jours
Enzalutamide	✓
Apalutamide	✓
Darolutamide	✓

Indications et durée de la privation androgénique



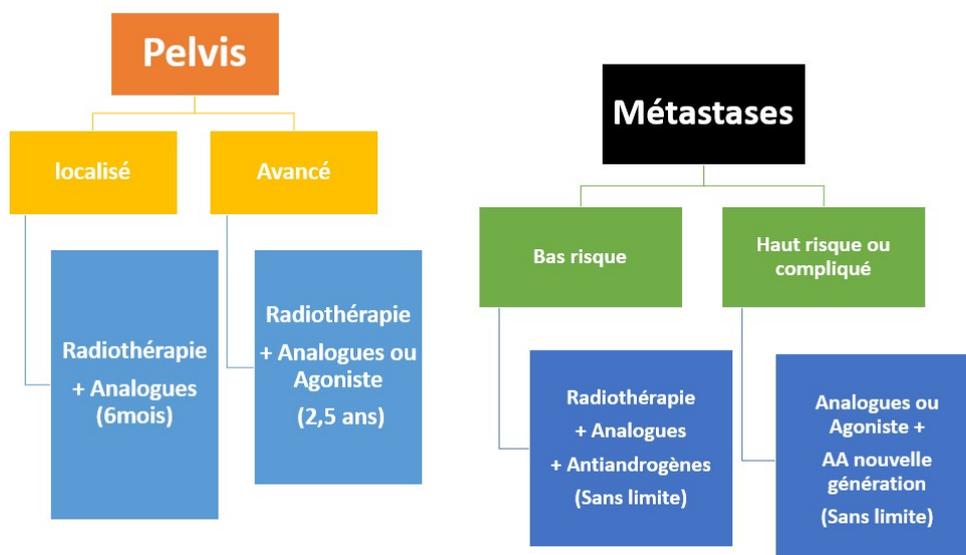
Zone pelvienne :

- Pour les cancers localisés de risque intermédiaire évolutif : généralement, on utilise plutôt les analogues de la LHRH en dose semestrielle avec un traitement court limité dans le temps : 6 mois de privation androgénique associée à de la radiothérapie.
- Pour les cancers à haut risque évolutif localement avancés : 2,5 à 3 ans de privation avec de la radiothérapie. On donnera plutôt une castration médicale avec un analogue par dose semestrielle associée à un anti-androgènes compétiteur de type Bicalutamide ou de nouvelle génération.

Formes métastatiques : au minimum 5 ans mais souvent un traitement au long cours plus ou moins important.

- Si faible risque avec peu de métastases sans symptômes : on peut donner un analogue avec des anti-androgènes compétiteurs associés à de la radiothérapie.
- Si en revanche c'est une maladie symptomatique avec beaucoup de métastases : on donnera plutôt un agoniste d'emblée pour que ce soit efficace très rapidement avec une hormonothérapie de nouvelle génération comme l'Abiratérone ou les 3 molécules des inhibiteurs du RA (Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamine) sans passer par les autres étapes des anti-androgènes compétiteurs.

Indications & durées

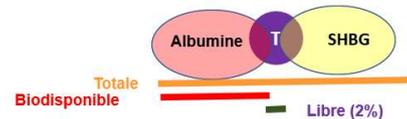


TAUX DE TESTOSTERONE : IMPORTANCE DE SA SURVEILLANCE

Taux idéal

Le seuil de référence des médicaments pour abaisser le taux de testostérone totale dans le sang est sous 0,5 ng/ml. Mais ce taux est souvent insuffisant pour contrôler la maladie. Idéalement, les meilleurs résultats sont obtenus avec des taux inférieurs à 0,2 ng/ml (ou si l'on dose la testostérone biodisponible, elle doit être indétectable/indosable dans le sang sous 0,03 ng/ml).

Surveillance de la testostérone dans le sang Testostéronémie



OBJECTIFS

→ **Testostéronémie totale < 0,5ng/ml (référence mais insuffisant)**

☹ **Testostéronémie totale < 0,2ng/ml**

☹ → Testostéronémie totale : 0,2ng/ml - 0,5ng/ml → + antiandrogène

☹ **Testostéronémie biodisponible : indétectable**

☹ → Testostéronémie biodisponible 0,03 - 0,1ng/ml → + antiandrogène

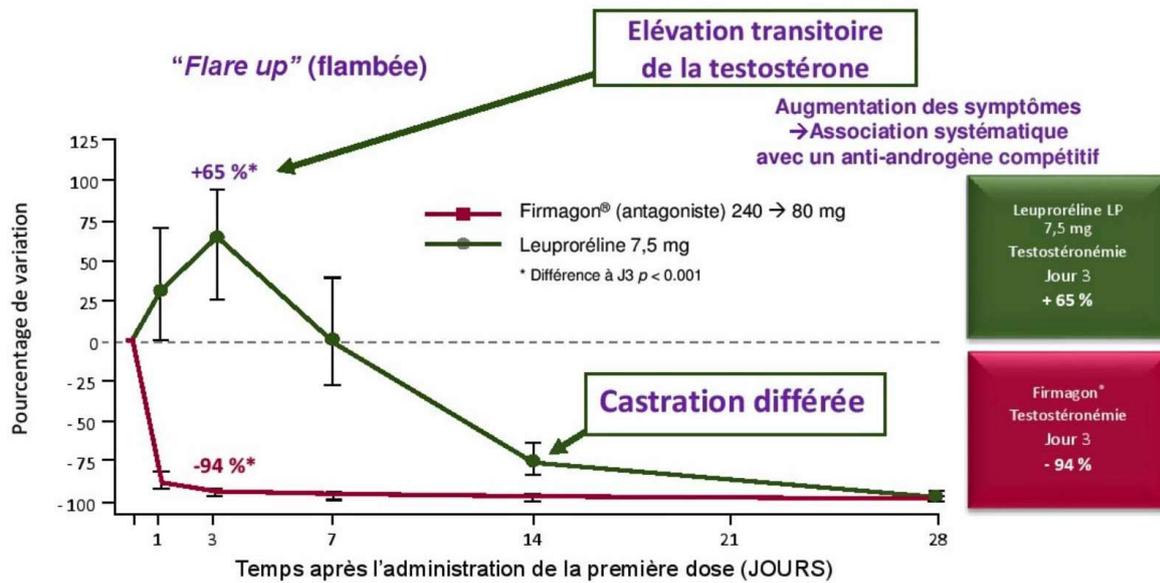
❗ Si le patient est entre deux taux : 0,2 – 0,5 ng/ml pour la testostérone totale (ou 0,03 – 0,1 ng/ml pour la biodisponible), cela peut être intéressant de rajouter un anti-androgènes à la castration de base.

Castration médicale : temps d'effondrement

Lorsque l'on injecte un produit de la LHRH (castration de base), on observe les événements suivants :

- **L'agoniste/analogue stimule au départ** la sécrétion de la testostérone (élévation transitoire appelé **Flare-up / flambée**) par le testicule. Puis, il sature les récepteurs : le système va se bloquer et le taux de testostérone va s'effondrer. Cet effet se produit environ 15 jours / 3 semaines après l'injection (castration différée). Pour bloquer ce pic de testostérone des premiers jours (courbe verte schéma ci-après), on associe souvent au départ un anti-androgènes compétitif par voie orale.
- **L'antagoniste bloque immédiatement la testostérone** (courbe rouge schéma ci-après). En 48h, le taux de testostérone s'effondre. On l'utilise plus volontiers quand la maladie est grave, avec des symptômes métastatiques, pour obtenir un effet rapide. Au long court, l'antagoniste est un peu plus difficile à utiliser car il faut l'injecter tous les mois. Une fois que l'on a fait baisser le taux de testostérone, on peut passer à un traitement semestriel avec un agoniste.

Agonistes & Antagonistes de la LHRH

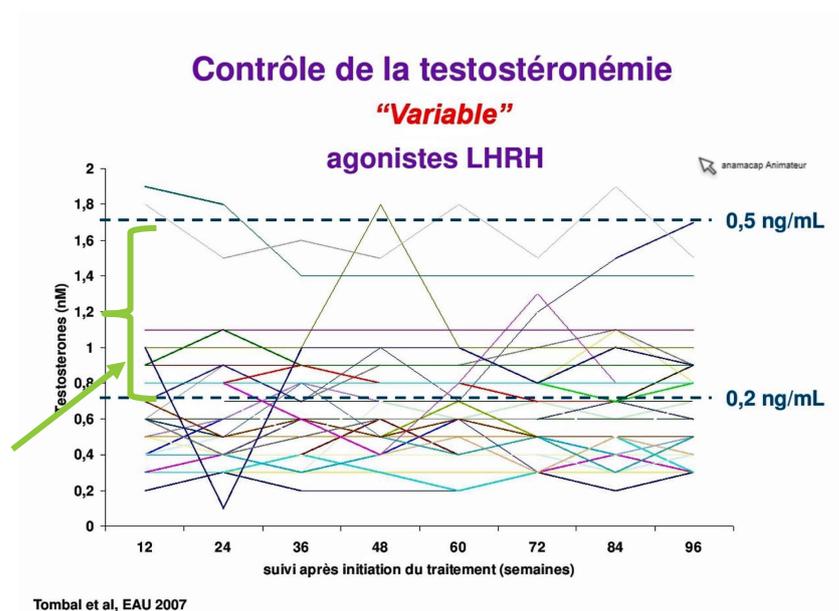


Etude phase III, randomisée, multicentrique, internationale, portant sur 610 patients : Dégarélix vs Leuproréline
Klotz L et al. *BJU Int* 2008;102:1531-8.

Variabilité individuelle de la testostérone

Si on observe le contrôle de la testostéronémie entre différentes personnes, on voit que les taux sont variables. Ce pourquoi **il est important de doser la testostérone en amont et dans le suivi du traitement.**

Un certain nombre de patients restent dans la zone entre 0,2 et 0,5 ng/ml.

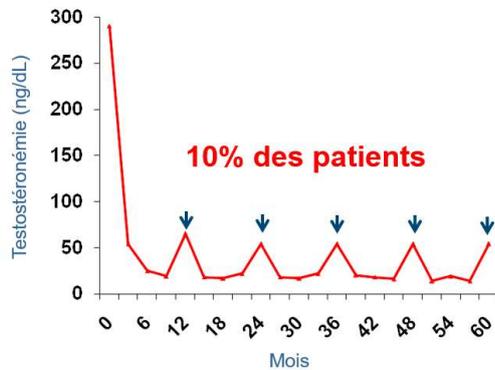


ⓘ Avant d'initier un premier traitement par privation androgénique, il est important de doser son taux de testostérone normal dans le sang car il est variable d'une personne à l'autre et permet de suivre l'efficacité de la privation androgénique dans le temps.

Surveillance en fin de cycle de l'injection

Agonistes de la LHRH

Des **augmentations transitoires** de la testostérone peuvent aussi survenir lors des réinjections *si l'agoniste de la LHRH n'est plus en concentration saturante*



Efficacité de l'injection : il faut surveiller le taux de testostérone en **fin de cycle**. Par exemple, pour une injection semestrielle, il faut connaître le taux à 6 mois juste avant de faire l'injection suivante car il peut y avoir un épuisement du produit et conduire à un petit pic de testostérone que l'on cherche au contraire à faire chuter et stabiliser. Dans cette situation, il faudra prévoir une injection plutôt tous les 5 mois car on se trouve en fin d'efficacité du produit. Idem pour les injections tous les 3 mois, il faut contrôler et ramener l'injection à 2 mois au besoin.

On peut aussi observer une sorte de « résistance » au produit qui diffuse probablement moins bien.

A noter : **si les injections sont toujours faites aux mêmes endroits**, par exemple au niveau de l'abdomen, on peut avoir une moins bonne diffusion du produit (sites d'injection à alterner).

Il faut contrôler la testostérone dans le temps.

Insensibilité tardive aux agonistes de la LHRH

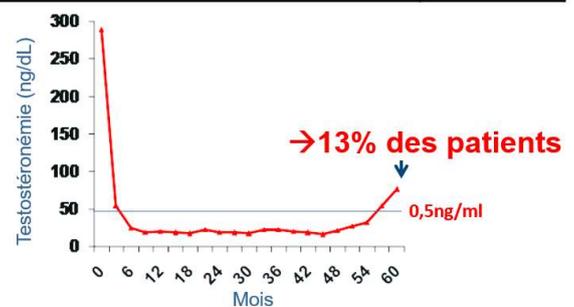
Si l'analogue de la LHRH n'est pas suffisant pour abaisser le seuil en dessous de 0,2 ng/ml, on peut utiliser d'autres médicaments par voie orale que sont les anti-androgènes dits compétiteurs du RA (les fausses clefs). Le plus connu est le Bicalutamide (Casodex). Normalement, la DHT se fixe sur le RA. Ce médicament prend la place de la testostérone. Plus on a de molécules du médicament, moins la DHT peut se fixer sur le RA.

Les anti-androgènes compétiteurs ne baissent pas du tout la testostérone à eux seuls, ils agissent juste en compétition. C'est pourquoi, ils sont surtout intéressants avec une testostérone déjà basse, pour être en compétition avec les androgènes qui viennent de la transformation issue des glandes surrénales à partir de la DHEA.

Insensibilité tardive aux agonistes de la LHRH

→ augmentation persistante de la testostérone au dessus de la limite de 0,5 ng/ml malgré une administration continue d'agoniste de la LHRH :

Survie moyenne sans progression :	
si remontée de T > 0,32 ng/mL	88 mois
si absence de remontée de T > 0,32 ng/mL	137 mois



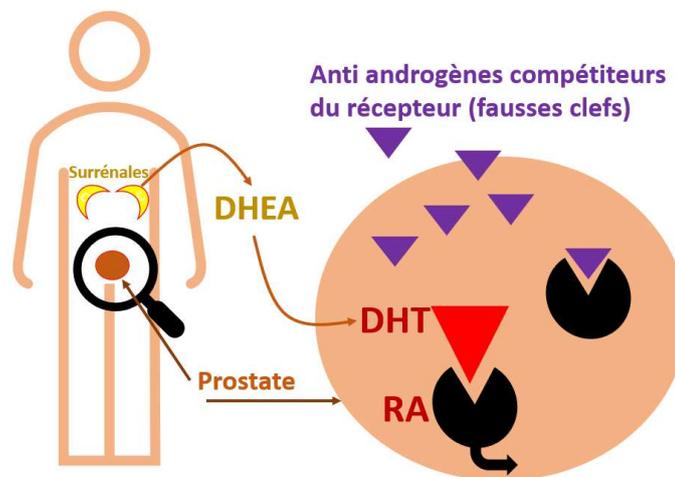
Le Bicalutamide est prépondérant sur le marché. Le Nilutamide est aussi potentiellement utilisable. Mais quelques fois, on peut voir des résistances à ces deux produits. Ils sont intéressants parce qu'ils ne sont pas croisés : on peut en utiliser un et s'il ne fonctionne pas, utiliser l'autre.

→ ANTI-ANDROGENES COMPETITEURS

(pas de baisse du taux sanguin de testostérone)

→ « Toujours » associé avec un Analogue ou agoniste LHRH
→ (Pas d'utilisation en monothérapie sauf cas particulier)

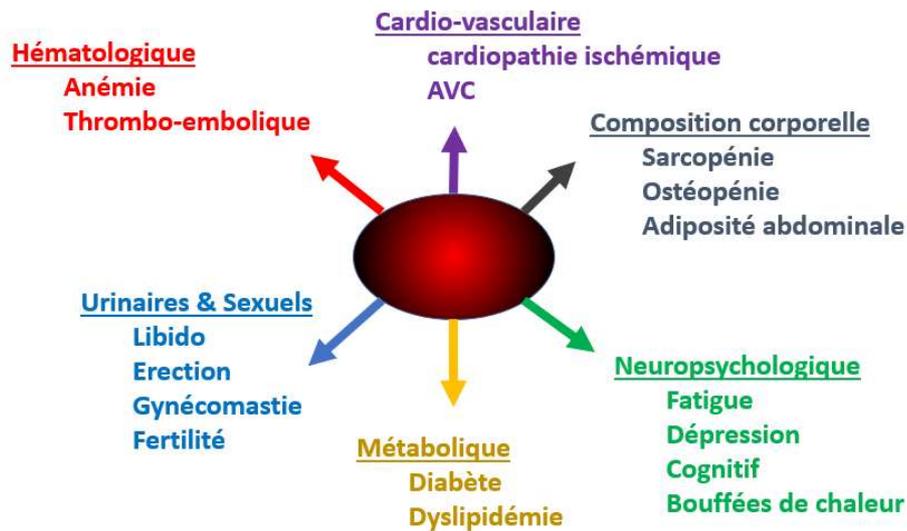
ANTI-ANDROGENES COMPETITEURS	Tous les jours
BICALUTAMIDE 50 à 150mg	✓
NILUTAMIDE 150	✓
FLUTAMIDE	⚠



EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ET BENEFICES / RISQUES DU TRAITEMENT

Impacts de la privation androgénique

Le récepteur des androgènes (RA) est présent dans de nombreux organes. La privation androgénique peut avoir différents impacts. Il faut donc faire un bilan pré-thérapeutique avant d'initier le traitement (cf. p. 22).



Impact hématologique :

- Il existe un risque thrombo-embolique.
- Il y a toujours une légère **anémie**. **Cette légère anémie n'est pas forcément négative** : elle permet souvent d'améliorer la fluidification du sang et de contrecarrer le risque thrombo-embolique.

Impact cardio-vasculaire :

- Il existe un petit risque d'accident vasculaire cérébral lié au risque thrombo-embolique
- Le risque cardio-vasculaire est présent surtout s'il y a eu un infarctus récent (dans les 6 mois).

Impact sur la composition corporelle :

Les hormones masculines sont dans le muscle, l'os, la graisse où elles inhibent la masse graisseuse abdominale. En supprimant la testostérone, on va avoir une perte de muscle (sarcopénie), une perte d'os (ostéopénie) et une augmentation de la masse graisseuse abdominale.

Impact neuropsychologique :

- La fatigue. Elle peut avoir plusieurs causes : musculaire, anémique, manque d'entrain souvent associé à une dépression, aspects cognitifs (impact discuté) ...
- Les bouffées de chaleur sont fréquentes, d'intensité plus ou moins importantes (le récepteur des androgènes intervient dans la thermorégulation contrôlée par l'Hypothalamus).

Impact métabolique :

La privation androgénique peut décompenser le diabète et provoquer des troubles des lipides, du cholestérol et des triglycérides dans le sang.

Impact urinaire et sexuel :

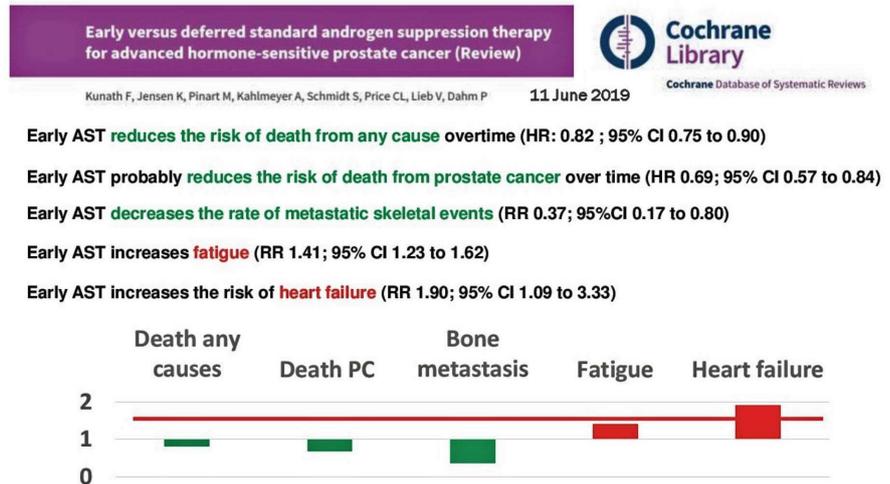
Baisse de la fertilité (production du sperme), apparition d'une gynécomastie (s'il y a une transformation en estrogènes), baisse de la libido qui va impacter les érections et la trophicité des organes sexuels.

Balance bénéfices/risques de la privation androgénique

Il existe donc des inconvénients liés à la privation androgénique.

Alors, faut-il débiter le traitement tôt ou le retarder pour éviter ses possibles impacts ?

Les inconvénients principaux sont la fatigue et une petite augmentation du risque de défaillance cardiaque, en particulier chez les personnes qui ont déjà eu un incident récent.



❗ Mais, commencer et suivre un traitement hormonal réduit notablement la mortalité par cancer de la prostate et le risque de métastases avec des complications. Il y a donc un large bénéfice du traitement hormonal.

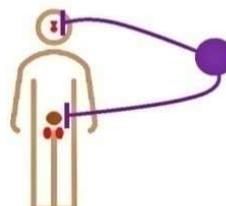
Particularités de certaines molécules

L'**Acétate de Cyprotérone** peut être donné avec une efficacité partielle (p. 12) puisqu'il agit à 2 niveaux, en particulier pour contrecarrer les bouffées de chaleur. Certes, cela permet de diminuer ces dernières mais cela augmente le risque de gynécomastie, de thromboses et engendre une baisse de l'efficacité thérapeutique. Ce n'est donc pas un médicament très recommandable sauf comme toujours, bien sûr, dans des cas bien particuliers.

Privation androgénique partielle

⇒ **Anti-androgènes stéroïdiens**

Dérivés Stéroïdiens	Tous les jours
DIETHYLSTILBESTROL	⚠
ACETATE de CYPROTERONE	✓



↘ Bouffées de chaleurs
↗ Gynécomastie
↗ Thromboses

↘ Efficacité thérapeutique

Privation androgénique partielle

→ ANTI-ANDROGENES COMPETITEURS

(pas de baisse du taux sanguin de testostérone)

ANTI-ANDROGENES COMPETITEURS	Tous les jours
BICALUTAMIDE 50 à 150mg # 37€/mois	✓
NILUTAMIDE 150	✓
FLUTAMIDE	⚠

→ INHIBITEURS des 5- α réductase

Potentiateurs des anti-androgènes compétiteurs
Pas d'utilisation en monothérapie)

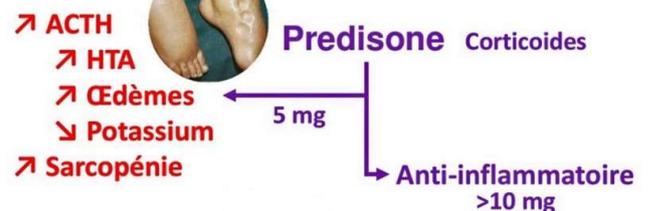
INHIBITEURS des 5- α réductase	Tous les jours
Finasteride (5 α 1)	✓
Dutasteride (5 α 1 & 2)	✓

de troubles cognitifs et de bouffées de chaleur. En revanche, cela peut parfois donner de la gynécomastie (qui peut être prévenue par un antiestrogène : le Tamoxifene mais attention à sa toxicité).

L'acétate d'Abiraterone est un inhibiteur enzymatique très efficace en association avec des analogues de la LHRH. Toutefois, il faut surveiller en particulier au début du traitement qu'il n'y ait pas d'œdèmes (jambes qui gonflent), d'hypertension artérielle (HTA) et si le potassium ne baisse pas. Pour éviter cela, on donne de la Prédisonne (corticoïdes) : soit par une petite dose de 5 mg qui sert simplement à contrecarrer le déficit (supplémentation qui ramène à un taux physiologique), soit à dose plus forte, au dessus de 10 mg pour un effet anti-inflammatoire thérapeutique. Généralement, on donne une dose de 10 mg avec de l'Abiraterone lorsqu'il y a des métastases symptomatiques, sinon la dose est plutôt de 5 mg.

Molécules	Tous les jours
Acetate ABIRATERONE + Predisone 5→10mg	✓

2 800€/mois



Les nouvelles hormonothérapies Enzalutamide, Apalutamide et Darolutamine sont très efficaces (utilisées en 2ème ligne et toujours associées avec un agoniste de la LHRH), mais augmentent la fatigue et la perte musculaire. Il faut particulièrement surveiller ces deux impacts.

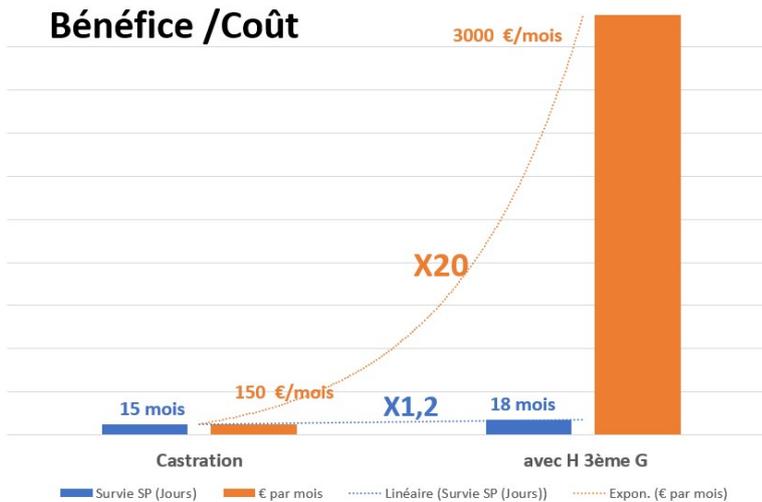
→ Nouveaux anti androgènes (utilisés en 2ème ligne)

→ Toujours associés avec un Analogue ou agoniste LHRH
→ (Pas d'utilisation en monothérapie)

2 800€/mois

Molécules	Tous les jours
Enzalutamide	✓
Apalutamide	✓
Darolutamide	✓

Nouvelles hormonothérapies Bénéfice /Coût



Il faut savoir indiquer l'ensemble de ces nouvelles molécules car leur prix est d'environ 2 800 €/mois (coût multiplié par 20) pour un bénéfice en termes d'augmentation de la survie sans progression (= sans échappement au traitement) de 3 mois.

Cela rejoint aussi la problématique du dépistage : c'est mieux de prévenir l'apparition des métastases que d'être obligé de les traiter.

PREPARATION, GESTION DES INCONVENIENTS ET SUIVI

Evaluer les risques avant la privation androgénique

❗ Il faut évaluer les risques en amont à l'aide d'un bilan pré-thérapeutique (questionnaires et bilan biologique minimum).

En fonction de ces risques qui vont couvrir différents organes, on pourra proposer des examens complémentaires avant un traitement par privation androgénique. Selon les résultats, cela peut nécessiter un avis spécialisé

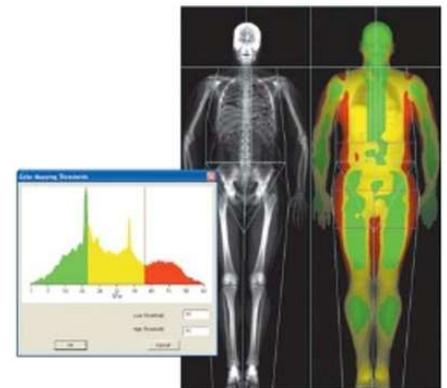
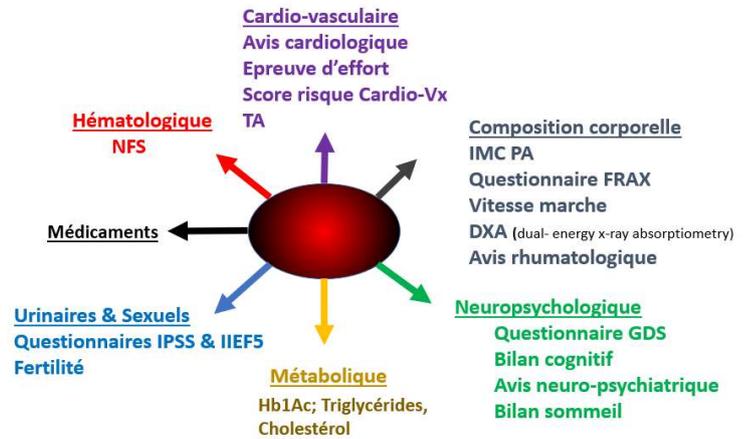


Eléments du bilan pré-thérapeutique :

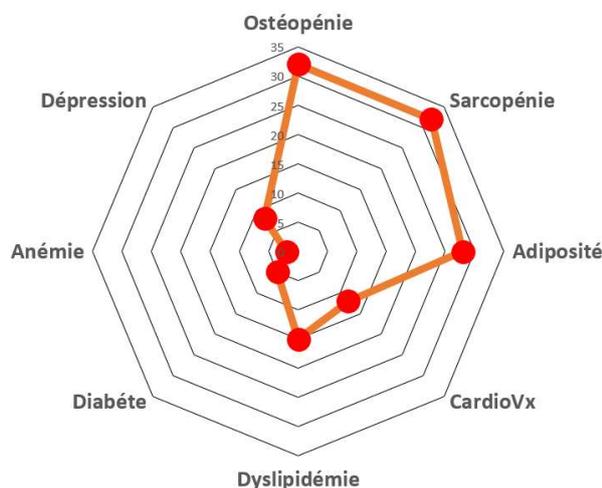
- Plan hématologique : pour l'anémie, il suffit de regarder les globules rouges et le taux d'hémoglobine par une prise de sang (NFS).
- Sur le plan cardio-vasculaire : en fonction des questionnaires, il existe des scores parfaitement validés. Avant de commencer un traitement, une épreuve d'effort avec un avis cardio-vasculaire est recommandé.

- Sur le plan neuropsychologique : il est bien aussi d'avoir une évaluation sous forme de questionnaire GDS et avec un bilan du sommeil (l'apnée du sommeil augmente le risque cardio vasculaire qu'il faut traiter en amont le cas échéant).
- Sur le plan métabolique : un simple dosage pour le diabète ou les troubles des lipides (Hb1Ac, triglycérides, cholestérol). Les personnes sous traitement pour ces troubles sont à surveiller.
- Dysfonctions urinaires et sexuelles : La baisse de la testostérone affecte la fréquence urinaire, même si cela améliore le débit (questionnaires IPSS et IIEFS). Une évaluation des érections est à faire en fonction des souhaits des patients. Pour certains, il faut s'enquérir de la fertilité pour proposer une préservation du sperme.
- Pour la composition corporelle : vérifier l'indice de masse corporelle (IMC) et le périmètre abdominal (point important pour la graisse), le tabagisme, les corticoïdes au long court qui sont des facteurs aggravants le risque d'ostéoporose/sarcopénie. Dans ces cas, il faut réaliser une mesure de la composition corporelle (examen DXA) qui permet d'avoir la composition en os, en muscle et en graisse pour éventuellement essayer de corriger des troubles avec des avis spécialisés au besoin.

Bilan pré-thérapeutique



Prévention personnalisée



A partir des questionnaires et du bilan minimum au départ, on peut définir un profil individuel de risque et devoir orienter soit vers des avis complémentaires spécialisés ou vers des actions à réaliser.

Cette prévention va être personnalisée.

Les actions à réaliser

Style de vie : sur le plan cardiovasculaire, il faut arrêter le tabac et traiter une éventuelle apnée du sommeil, faire attention à l'alcool, perdre du poids si nécessaire. Sur le plan neuropsychologique, il est important de ne pas s'isoler, d'avoir une vie sociale, de faire baisser le stress (yoga ou autres méthodes).

Activité physique : tous types d'activités modérées. La marche par exemple, mais elle n'est pas accessible pour tout le monde. Dans ces cas, il faut envisager d'autres moyens (jardinage, natation etc...). En cas de déficit musculaire, un kinésithérapeute masseur ou un coach spécialisé peut aider au renforcement musculaire sur des zones ciblées en particulier les membres inférieurs (risques de chute / fracture du col du fémur...).

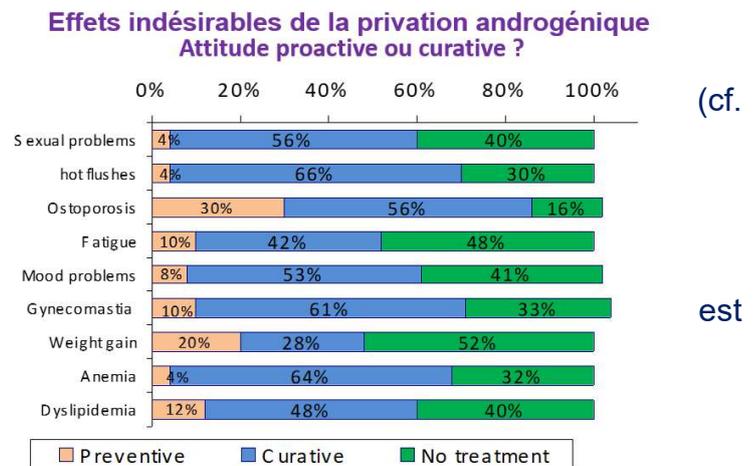
La nutrition : il est bon d'avoir une idée de sa consommation en sel, protéine, sucre pour pouvoir l'adapter si nécessaire. Il existe des régimes standards mais ils ne sont pas toujours adéquats. Pour le renforcement musculaire, un régime sans protéine est un non-sens. Cette préparation va pouvoir reposer éventuellement sur des compléments. Pour une anémie, il faut corriger par exemple le déficit en fer (Vit. B6, Vit C.) et toujours donner de la vitamine D pour l'ostéoporose.



Anticiper et gérer les effets secondaires :

Précédemment, nous étions plus dans une attitude curative que préventive (en rose) avant de débiter un traitement (graphe ci-contre).

La majorité des patients étaient pris en charge une fois que les événements survenaient. La sensibilisation des prescripteurs (oncologues, urologues) est assez récente. On essaie d'être pro-actifs plus tôt, dans la phase de prévention.



Impact hématologique :

L'anémie. Elle ne doit pas être sous 10 g/dL d'hémoglobine. En-dessous, il faut vérifier qu'il n'y ait pas un déficit en fer qui pourrait nécessiter une supplémentation (vitamines B9 et C).

Impact cardio-vasculaire :

Certains médicaments peuvent augmenter le risque de thrombo-phlébite ou cardio-vasculaire. On peut prendre de l'Aspirine à petites doses pour la prévention cardio vasculaire, Aspégic ou Cardégic (famille de médicaments avec un effet anti-inflammatoire bénéfique contre le cancer). On a vu qu'il fallait arrêter le tabac. Corriger l'apnée du sommeil si elle existe et traiter les problèmes de tension artérielle.

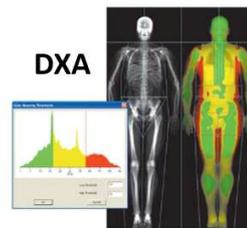
Impact métabolique : il faut évidemment équilibrer le diabète, le cholestérol et les triglycérides. S'il y a déjà un trouble du diabète ou du cholestérol, des médicaments peuvent aider en sachant que les statines peuvent avoir un impact aussi sur le muscle donc les interactions entre le traitement hormonal et certains traitements métaboliques sont aussi à prendre en compte et à discuter avec le spécialiste dédié.

Impact sur la composition corporelle :

L'impact sur l'os (densité minérale osseuse¹) est assez important ainsi que sur le muscle. Pour l'os, on associe toujours de la vitamine D (Calciférol) à la privation androgénique à prendre tous les 2 mois. L'apport peut aussi être de 2000 UI par jour. Dosé dans le sang, le taux doit être entre 30 et 70 ng/ml. Le déficit est fréquent, il faut donc contrôler et prendre, si nécessaire, une supplémentation. Il est inutile de prendre de la vitamine D sans déficit.

S'il existe une **ostéoporose déclarée**, malgré les précautions prises avec la Vitamine D, on peut être obligé d'associer un traitement pour renforcer et solidifier les os. Historiquement, on donnait de l'acide Zoledronique (Biphosphonates à prendre quotidiennement par voie orale). Lorsqu'il y a des métastases osseuses, ce médicament est aujourd'hui remplacé par une injection mensuelle de Denosumab (Xgeva).

Ce produit nécessite toutefois de surveiller particulièrement la calcémie car il peut la faire chuter. Il faut une compensation en calcium et en vitamines D **et surtout**, il faut réaliser un examen dentaire avant d'initier le traitement car en cas d'infection, cela peut entraîner des nécroses osseuses de la mâchoire difficiles à traiter.



Composition corporelle

Cholécalciférol 100.000UI/2mois
Vita-D2+D3 (30-70ng/ml) 2 000 UI/j
Equilibre nutritionnel
Renforcement musculaire
Hydratant cutané (relaxine derma)

Exercice physique

Acide Zoledronique (IV); Acide clodronique (per os)
Denosumab 120mg / 4semaines (Ac antiRANK/RANKL)
Surveillance **calcémie** et correction hypocalcémie avant de débiter le traitement (prise oral de Ca++ avec VitaD)
Examen dentaire avec des soins préventifs avant d'initier le traitement



L'exercice physique est important notamment pour l'équilibre nutritionnel et le renforcement musculaire.

Au niveau cutané, on retrouve souvent une peau sèche avec ces traitements. On peut l'hydrater avec des pommades hydratantes cutanées contenant de l'acide hyaluronique (relaxine). Elles sont assez efficaces.

¹ Exercice, Calcium + vitamine D (possibilité de prendre du calcium à condition d'avoir des taux de Vitamine D corrects pour ne pas avoir l'effet «néfaste » du calcium sur le cancer de la prostate en cas de prise de Biphosphonates).

Impact neuropsychologique :

Il est important de garder une activité sociale. La vitamine B6 peut être un élément qui joue sur les troubles neurologiques. Le taux sanguin normal est de 15 µg/l, il peut être intéressant de vérifier le taux par une analyse. La prise quotidienne de Vitamine B6 est de 1,7 mg/J. Chez les personnes dépressives, on peut associer l'antidépresseur Paroxetine (20 mg/J), recommandé en cas de cancer de part son activité.

Exercice physique

Neuropsychologiques

Troubles Cognitifs
Dépression -Fatigue

Activités sociales 1,7mg/j
Vita-B6 (15microg/l)
Paroxetine (20mg/j)

Pour les bouffées de chaleur, il existe des « petits moyens » pour les limiter : l'augmentation de l'activité physique, l'utilisation de sous-vêtements rafraichissants (de type cooling), éviter le stress et les excitants (caféine, épices et alcool). Si cela ne suffit pas, il peut y avoir des médicaments mais qui peuvent avoir un petit effet hormonal : les huiles essentielles de Sauge sclarée (3 gouttes / J avec de l'huile d'olive ou un support neutre) peuvent améliorer la situation.

Bouffées de chaleur

- ↘ stress, la caféine, les épices, l'alcool
- Sous-vêtements de type « Cooling »
- ↗ Activité physique
- Huile essentielle Sauge sclarée
 - Estradiol transderm (25µg)
 - ou A. Cyprotérone (↘ effet Tt & gynécomastie & risque CV)
 - Clonidine (0.025MG X2)



L'Estradiol (estrogènes en patch) avec le risque lié aux estrogènes chez l'homme (peut aggraver une gynécomastie existante ou avoir impact cardio-vasculaire...) tout comme l'Acétate de Cyprotérone, qui en plus peut diminuer l'efficacité du traitement par analogues. Ces produits hormonaux, efficaces contre les bouffées de chaleurs, ont leurs inconvénients : **il faut bien en apprécier le bénéfice/risque**. Enfin, la Clonidine est un médicament anti hypertenseur parfois efficace à petites doses (donné par le cardiologue, toujours avec un avis médical). C'est un médicament qui fait baisser la tension artérielle.

Impact urinaire et sexuel

Sur le plan urinaire, souvent, la privation androgénique entraîne une plus grande fréquence des mictions nommée « pollakiurie urgenturie ». C'est le « syndrome de la clé dans la porte », car dès que l'on rentre à domicile, on n'arrive plus à se retenir (désinhibition vésicale d'origine neurologique). Il faut vérifier qu'il n'y ait pas d'infection urinaire ou de polypes dans la vessie par exemple (ECBU, Cytologie). Si les envies sont fréquentes, handicapantes, si cela empêche de dormir (+ de 2 levées la nuit) et/ou que cela altère la vie sociale, on peut donner de la Fésotérodine ou de la Mirabégron. Ce sont deux médicaments qui ont le moins d'effets sur la mémoire mais il faut savoir qu'ils peuvent aggraver des troubles cognitifs.

Pour les patients qui ont eu une prostatectomie, le fait de les priver d'androgènes diminue la tonicité musculaire et peut aggraver l'incontinence d'effort. Cela peut nécessiter de refaire de la rééducation pour renforcer le muscle du sphincter. Eventuellement, en association, on peut prendre de la Duloxétine, un anti dépressif (un traitement au long court nécessite une surveillance tous les 3 à 6 mois) qui a montré son efficacité pour ces troubles de la continence urinaire après prostatectomie ou bien faire de la chirurgie pour le soutènement de l'urètre.



Gynécomastie
(Echographie)
Tamoxifene 20mg/3j
• Chirurgie

Une **gynécomastie** peut apparaître : par la stimulation d'estrogènes ou par les médicaments eux-mêmes des petites glandes mammaires chez l'homme. En cas de gynécomastie asymétrique, c'est bien de faire une échographie : le cancer du sein est rare chez l'homme mais il faut y penser. En prévention de la gynécomastie, on peut donner du Tamoxifene à petites doses (anti-estrogènes donnés pour le cancer du sein). Si le ressentit est très gênant, on peut avoir recours à la chirurgie pour retirer la glande mammaire. Cette intervention n'est pas très lourde et peut parfois être utile dans les cas très inesthétiques.

Troubles sexuels : pour la baisse de la libido et les troubles de l'érection, ce qui fonctionne le mieux sont les injections intracaverneuses qui peuvent être associées au vaccum. En dernier recours, on trouve la prothèse pénienne. Il est souvent bien de prendre au long court et quotidiennement du Tadalafil (type Viagra) qui joue à la fois sur le plan urinaire et peut « faciliter » la reprise des érections avec des injections en parallèle.



Sexuels
Libido
Erections

- Alprostadil
Injections intracaverneuses
- Vacuum
- Prothèse pénienne
Tadalafil 2,5 -5 mg/j

Sur le plan urinaire et sexuel, comme indiqué, de petites doses quotidiennes (2,5 à 5 mg) de Tadalafil sont plutôt recommandées dans le sens où elles améliorent un peu les troubles urinaires, diminuent l'impact sexuel et participent à une meilleure vascularisation des autres organes (en l'absence d'interaction avec des médicaments pour le cœur).

Suivi de la privation androgénique

Concernant le suivi :

- A J0 : un bilan pré-thérapeutique avec un questionnaire et un bilan biologique sont à faire. Il faudra renouveler ce bilan une fois par an.
- A 3 mois : on surveille le PSA et la testostérone biodisponible si possible, sinon la testostérone totale. Ensuite, ce suivi semestriel est suffisant.
- A 6 mois : idem avec un bilan métabolique : cholestérol, triglycériques, glycémie puis une fois par an.
- Annuellement : idem bilan pré-thérapeutique et une fois par an, un bilan osseux.

Suivi de la Privation androgénique

	Analogues / Antagonistes LHRH
J0	Bila pré-thérapeutique
3 mois	PSA; Testo ^{Biodisponible}
6 mois	Poids, Taille; PSA; Testo ^{Biodisponible} NFS; Glycémie/HbA1c; Cholestérol; Triglycérides
Semestriel	PSA; Testo ^{Biodisponible}
Annuel +	Même que Bilan pré-thérapeutique Calcémie, Vita D, Ostéodensitométrie / DXA Imagerie *

* Cancer métastatique avec PSA <10ng/ml avant traitement → imagerie (TDM/TEP)

*NB : généralement, pour le suivi de la maladie, le PSA est suffisant sauf dans certains cas rare : si le PSA au moment du diagnostic est bas, exemple avec un cancer métastatique et un PSA inférieur à 10 ng/ml avant traitement, cela signifie que le PSA ne s'élève pas beaucoup. Dans ces cas là, il est bien de réaliser un suivi à l'aide d'imageries une fois par an (TDM, TEP).

Pour les **cancers métastatiques**, les **objectifs** sont d'obtenir :

- **Une testostérone totale inférieure à 0,2 ng/ml** (ou une testostérone biodisponible indétectable). A défaut, il faut donner un anti-androgène avec la castration médicale de base.
- et un **PSA également inférieur à 0,2 ng/ml**. Idéalement, c'est mieux s'il est indétectable.

Suivi spécifique de certains médicaments

- Avec l'Acétate d'Abiratèrone, il faut surveiller en particulier le potassium. Sur le plan biologique : les oedèmes et la tension artérielle. C'est bien d'avoir un tensiomètre chez soi si on prend ce médicament.

Suivi de la Privation androgénique

Acétate d' Abiratèrone

↗ ACTH, ↗ Aldostèrone, HTA; ↘ cortisol, ↘ Kaliémie .

Ionogramme, bilan hépatique, TA , Poids (œdèmes)
/15j → 3 mois → 6 mois

Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide

NFS Bilan hépatique
/mois 3 mois → 6mois

- Les autres molécules de nouvelle génération ont surtout un impact musculaire. Quel que soit le médicament, un bilan hépatique est nécessaire pour la surveillance, surtout en début de traitement, car ils sont aussi métabolisés par le foie.

QUESTIONS – REPONSES

SOMMAIRE

Questions sur «le traitement hormonal »	p. 30
Questions sur «le suivi taux de PSA/testostérone et arrêt du traitement »	p. 32
Questions sur « les risques »	p. 36
Questions sur « la prévention et la gestion des inconvénients »	p. 38
Questions sur « la supplémentation / nutrition »	p. 40
Questions « diverses »	p. 41

Sur le thème « traitement hormonal »

Avant la prise d'un traitement hormonal, existe-t-il des critères pour savoir si on va répondre plus au moins bien au traitement ?

En pratique, on le sait au moment où l'on débute le traitement hormonal. En général, on doit toujours commencer par un traitement par analogue ou antagoniste et évaluer la réponse au traitement à 3 mois et à 6 mois avec les taux de PSA et de testostérone.

On connaît bien les mécanismes de cette réponse à l'échelle cellulaire mais elle n'est pas applicable pour tout le monde (domaine couteux entre autres pour analyser la réceptivité). Mais on obtient très bien cette réponse simplement dans le suivi thérapeutique immédiat.

Le traitement peut-il associer la privation androgénique des surrénales et des testicules en même temps ?

Oui, c'est ce qui est fait en particulier avec l'Abiraterone qui bloque la synthèse des hormones stéroïdiennes à la fois par les surrénales et par les testicules.

Le bon maintien du niveau du cholestérol et de glycémie améliore t-il l'efficacité de l'hormonothérapie ?"

Non.

Que pensez vous des traitements intermittents : un repos de 6 mois après des antagonistes de 6 mois ?

Sauf exception, on ne fait plus de traitement intermittent aujourd'hui. Il en existe deux types. L'un dont on pensait qu'il fonctionnait bien mais on s'est aperçu que c'était parce que la testostérone ne remontait pas pendant la pause de l'intermittence. En revanche, ceux qui récupéraient un taux de testostérone pendant l'intermittence avaient un moins bon pronostic. Donc, sauf exception, pas de traitement intermittent. A la limite, cela peut fonctionner en espaçant les injections pour ceux chez qui le taux de testostérone reste bas. Ce qui compte vraiment c'est le taux de testostérone.

Pour une personne âgée de 85 ans, le traitement par hormonothérapie peut-il être intermittent ?

A 85 ans, tout dépend du taux de testostérone spontané. Généralement à cet âge là, la testostérone va moins s'élever, être moins réactive. On peut donc espacer le traitement à condition que la testostérone ne remonte pas. Un traitement intermittent avec une testostérone qui remonte : ce n'est pas bien.

Quel est l'effet du Dutasteride ?

Le Dutasteride n'est pas un traitement du cancer de la prostate mais il peut en effet être associé à d'autres médicaments. Il diminue la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) qui est l'hormone active sur le cancer. On peut l'utiliser soit avec un anti-androgène soit avec du Décapeptyl. Le Dutasteride peut diminuer la dihydrotestostérone résiduelle. On ne peut pas le donner seul dans le cancer de la prostate car il n'est pas suffisant mais il peut potentialiser les autres traitements hormonaux.

Après prostatectomie radicale et un PSA proche de 1 ng/mL à 6 mois, le Tep-scan et l'IRM n'ont pas révélé de récurrence. On m'a proposé hormonothérapie + radiothérapie. Est-il nécessaire de faire une radiothérapie si on ne voit rien à l'imagerie ?

C'est une bonne question qui est actuellement en débat et pour laquelle nous n'avons pas de réponse aujourd'hui. Le Tep-Choline peut identifier des lésions quand le taux de PSA est à 2 ng/ml. Avec le Tep-scan au PSMA, c'est à partir d'un taux de PSA de 0,2 ng/ml, soit dix fois plus sensible. Avec une hormonothérapie et une radiothérapie, le traitement sera complet. Il sera efficace mais on ne saura pas lequel des deux sera le plus efficace. Quand on ne voit pas de récurrence à l'imagerie, en commençant par la radiothérapie, on peut voir l'influence du traitement sur le taux de PSA et seulement après faire l'hormonothérapie au besoin.

La radiothérapie n'est-elle pas proposée que lorsqu'une cible de la tumeur est visualisée ?

Avant l'arrivée du TEP PSMA, quand le PSA augmentait, on ne voyait rien parce que l'imagerie n'était pas assez sensible. On faisait donc une radiothérapie « probabiliste » parce qu'on savait que c'était quand même mieux de ne pas attendre que le PSA atteigne 1 ng/mL (sachant que l'imagerie par TEP Choline ne voit qu'à partir de 2 ng/mL). Dans la moitié des cas, la récurrence est au niveau du pelvis autour de l'ancienne prostate. Cette stratégie n'était que probabiliste puisqu'une fois sur deux on se trompait : on faisait une irradiation et quelque mois après on voyait que la localisation de la récurrence était en dehors du champ d'irradiation. Aujourd'hui, cela a un peu changé car avec le TEP PSMA, on arrive à voir une activité dès 0,2 ng/mL, c'est-à-dire qu'on peut avoir une imagerie positive avant la limite de PSA qu'on s'était fixé pour déclencher la radiothérapie. Cela a inversé la réflexion.

Un traitement hormonal associé à une radiothérapie est-il similaire et pour une même durée que donné seul ?

Ce qui change, c'est la durée. Pour la radiothérapie, on classe les cancers de prostate en 3 catégories (cf. classification de D'Amico sur Internet) : risque faible (pas de traitement hormonal associé) – risque intermédiaire (traitement de 6 mois) et risque élevé : traitement associé (de 2,5 à 3 ans) pour compléter la radiothérapie et améliorer son efficacité. Tout ceci est bien standardisé.

Tous ces traitements par hormonothérapie sont faits pour bloquer la maladie mais pas pour la soigner ?

L'hormonothérapie traite la maladie. On peut trouver deux situations ;

- 1) Soit toutes les cellules cancéreuses sont sensibles au traitement hormonal donc elles vont régresser et disparaître.
- 2) Dans certains cas, il existe une petite sous population du cancer qui ne sera pas sensible au traitement. Elle existe dès le départ et va apparaître dans le temps. Cette sous population est parfois sensible simplement en intensifiant le traitement hormonal.

Le traitement hormonal peut être efficace pendant 10 ans, 15 ans voire définitivement même à un stade métastatique.

Les termes 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne d'hormonothérapie signifient-ils qu'il y a eu une ou des rechutes entre les traitements ?

C'était un peu le cas avant. Mais comme tous nouveaux médicaments, les nouvelles hormonothérapies du cancer de prostate étaient données aux patients les plus graves, pour ensuite remonter aux patients un peu moins graves etc... Aujourd'hui, ces nouvelles hormonothérapies sont en train de remplacer les anciens anti-androgènes en comprimés pour venir beaucoup plus tôt dans la maladie. Les recommandations ces deux dernières années ont fait avancer leurs indications. Avant, en effet, quand il y avait une rechute de la maladie, on donnait un traitement de 2^{ème} ligne etc...mais maintenant ce n'est plus le cas, cela se donne d'emblée dans de nombreuses situations.

Sur le thème « taux de testostérone/PSA et arrêt du traitement »

Combien de temps faut-il pour descendre la testostérone à 0,5 ng/mL ?

La testostérone descend à 0,5 ng/mL en 15 jours/3 semaines environ avec les analogues de la LHRH. En 48h avec les antagonistes de la LHRH (Dégarelix, Firmagon). L'action est très rapide mais l'inconvénient est que l'injection doit être faite tous les mois ce qui est plus astreignant. On réserve donc plutôt ce traitement pour une urgence d'efficacité du traitement, sinon on utilise plus volontiers les agonistes de la LHRH auxquels on ajoute des hormones hypothalamo-hypophysaires qui vont saturer le système : il va s'arrêter et stopper la stimulation et la sécrétion de testostérone.

Après la fin du traitement, que faire si la testostérone ne remonte pas ? Est-ce rédhibitoire ?

C'est une question de temps. Généralement, il faut au moins 6 mois après la fin du cycle d'efficacité pour que les taux de testostérone remontent. Chez certaines personnes le taux ne remonte pas tout de suite ou plus tardivement. L'activité physique ou la diminution de la surcharge pondérale peut favoriser cette remontée. Dans les cas où cela ne remonte pas du tout, on peut discuter, si la maladie le permet, pour apporter une supplémentation légère en hormone pour stimuler.

Pendant le traitement hormonal, le dosage du PSA est-il plus pertinent que le dosage de la testostérone ?

Non, il faut doser les deux sauf si le taux de PSA est indétectable. En revanche, dès que le taux de PSA est dosable (supérieur à 0,1 ng/ml), pour l'interpréter il convient de connaître le taux de testostérone. Par ailleurs, il est préférable de connaître le taux de testostérone **biodisponible**, puisque c'est celui qui est le reflet actif de la testostérone.

A quoi correspond le taux normal de testostérone ?

Le taux normal de testostérone correspond à la moyenne d'âge et plus précisément à celui que le patient avait avant de débiter le traitement. **D'où l'intérêt de doser le taux de testostérone avant d'initier le traitement.**

Sous Décapeptyl, le suivi de mon cancer de prostate se fait simplement avec un dosage de PSA. Le dosage de Testostérone ne m'a jamais été prescrit. Je peux passer à côté de quoi ?

Cela dépend de la réponse au traitement. Ce qui est intéressant, c'est de connaître le taux de testostérone avant la prise du traitement. Si la réponse est très bonne avec un PSA indétectable, cela signifie que le traitement est efficace. Si le PSA augmente, il faut absolument savoir quel est le taux de testostérone.

Quel est le rapport entre taux de PSA et taux de testostérone ?

Pour être sécrété, le PSA est directement activé par les hormones mâles, donc par la testostérone. Si vous retirez la testostérone à une personne sans cancer, son PSA sera à 0. La fonction biologique de la prostate est de produire le liquide spermatique dont le PSA est une composante (liquéfié le sperme sous contrôle de la testostérone). Chez l'enfant, la prostate est là mais elle n'est pas fonctionnelle, elle ne produit pas de PSA. L'augmentation du taux apparaît à partir de la puberté.

Si le taux de PSA est inférieur à 0,3 pendant deux ans, peut-on envisager de baisser les traitements ?

Nous avons parlé d'un taux inférieur à 0,3 ng/ml mais il concernait le taux de testostérone biodisponible à obtenir sous privation androgénique. Idéalement, le taux de PSA doit être en dessous de 0,1 ng/ml.

Quel est le lien idéal entre l'urologue/oncologue et le médecin traitant pour harmoniser les différents traitements ?

Au moment de la prescription, l'urologue ou l'oncologue propose ce bilan un peu général avec les facteurs de risque. S'il y a des spécialistes à voir, ça passera aussi par le médecin généraliste. Pour le suivi, il est nécessaire de vérifier si la glycémie ou le cholestérol ne monte au cours du traitement. Ce suivi revient plutôt au médecin traitant.

Après plusieurs années, quand le traitement hormonal devient permanent, que peut-on envisager si le taux de PSA continue de monter ?

On peut intensifier le traitement hormonal comme on l'a vu. Pour certaines personnes, un traitement très léger fonctionne très bien (simplement en faisant baisser un peu la transformation de la DHT dans la prostate sans toucher à la testostérone). Chez d'autres, une baisse en dessous de 0,5 voire 0,2 ng/ml en testostérone ne suffit pas, il faut donc ajouter des hormones plus profondes qui vont agir directement sur le récepteur. Cela dépend de chaque maladie au départ. Chaque tumeur a une sensibilité propre aux androgènes. Pour certaines, il faut pas mal d'androgènes pour que le cancer progresse. Pour d'autres, des fiffrelins d'androgènes suffisent à activer le cancer. Il faut à ce moment là avoir une dépression importante de l'activité de ces androgènes en associant différents médicaments.

La privation hormonale est-elle à suivre ad vitam aeternam lorsqu'elle est prescrite ?

Pas forcément. Chez les patients qui ont de très bonnes réponses et complètes, c'est-à-dire que le PSA devient indosable sous privation androgénique, on peut alléger ce traitement. Il existe des cancers très sensibles à une petite baisse de l'activité des androgènes, ce sont de très bons répondeurs et d'autres qui vont l'être beaucoup moins. Chez ces très bons répondeurs, on peut l'alléger et s'il ne se passe rien, on peut arrêter le traitement. Généralement, dans la pratique, pour de très bons répondeurs dans un contexte métastatique et si les PSA et la testostéronémie sont bons, on peut commencer à alléger le traitement au bout de 5 ans et voir ce qui se passe.

Après l'arrêt du traitement hormonal sans remontée du PSA, à partir de quelle durée considère-t-on la personne guérie ?

Généralement, après arrêt du traitement, s'il ne se passe rien avec une testostérone revenue à la normale, on est sur la bonne voie. **Ce n'est pas tant la durée de l'arrêt du traitement hormonal qu'il faut considérer, mais l'absence de remontée du PSA lorsque la testostérone est redevenue normale. C'est ce qui compte.** La remontée va être un peu différente en fonction des personnes.

Lorsque l'on est sous traitement et que le PSA + la testostérone biodisponible sont complètement descendus, peut-on arrêter le traitement pour éviter les effets secondaires ?

Le traitement doit être continué sur la période qui a été définie pour son efficacité thérapeutique.

Quand est-ce que cette période sera atteinte ?

Avec une maladie métastatique, c'est au minimum 5 ans de traitement. Avec une maladie localement avancée, ça peut être 2 ans et demi. Même si l'effet sur le PSA est obtenu assez rapidement, il faut conserver le délai de traitement.

Après 3 ans d'hormonothérapie, peut-on aborder la fin du traitement ? Quelle vitesse, quelle pente pour la remontée du taux de PSA ?

Quand on arrête le traitement, en général, la testostérone remonte. Le PSA va remonter avec elle de manière décalée. Puis, la testostérone va se stabiliser et retrouver un niveau similaire d'avant traitement. **Le PSA doit toujours suivre cette courbe et rester parallèle à la courbe de la testostérone. Si le taux de PSA continue à monter, c'est anormal.** Ce suivi des 2 courbes est important.

J'ai atteint les 2,5 ans de traitement sous Enantone, je pensais pouvoir l'arrêter parce mon PSA est indosable et la testostérone biodisponible est inférieure à 0,03 ng/ml.

Dans les cas de très bonnes réponses comme ici, on peut discuter d'un allègement du traitement en fonction du bilan. C'est à dire de remplacer l'analogue par un anti androgènes compétiteur. Ainsi, la testostérone va remonter mais on garde l'effet "intraprostatique" de la compétition du médicament. Cela nécessite évidemment une surveillance du traitement mais c'est une possibilité quand il y a une très bonne réponse au traitement. On a vu qu'il y avait des maladies qui répondaient mieux que d'autres. Pour certaines, il suffit de diminuer un tout petit peu l'activité hormonale pour que la maladie régresse complètement. Pour d'autres, ce sera beaucoup plus difficile. Il faudra une privation androgénique très importante pour avoir une efficacité parce que le récepteur des androgènes par exemple va être hypersensible à des « fiffrelins » d'androgènes.

Sous Casodex, si la testostérone est très basse (0,01 ng/mL par exemple), peut-on diminuer le traitement ?

Il existe deux situations :

1. Casodex en association : il se donne avec un analogue ou un antagoniste quand une castration médicale est faite pour "être en compétition avec les androgènes surrénaliens résiduels" et augmenter l'efficacité thérapeutique.
2. Casodex seul : si on veut alléger le traitement, dans ce cas, on ne donne pas de castration médicale (injections par analogues ou antagonistes). Casodex ne bloque pas la synthèse de la testostérone. Il bloque en aval la compétition sur le récepteur donc le taux de testostérone redevient normal. On garde toutefois un effet thérapeutique au sein même des cellules prostatiques puisqu'il va être en compétition avec le récepteur. Il faut bien sûr que la maladie permette de faire cet allègement thérapeutique. En faisant cette petite manipulation, si elle est possible, c'est à dire garder un effet thérapeutique disons « intraprostatique » sans faire baisser la testostérone, on diminue l'impact du traitement sur le cerveau, l'os et le muscle.

Il faut analyser en fonction de la situation du patient puisque cela n'est possible qu'en fonction de la réponse "de la maladie" à la privation androgénique. Certaines personnes ont malheureusement une maladie très sensible avec très peu d'androgènes. A ce moment là, on ne peut pas faire cette substitution de traitement.

Quel indicateur permet d'arrêter le Decapeptyl ?

L'indicateur est l'efficacité du traitement en fonction du niveau de la maladie. En fonction de la réponse au traitement hormonal, on peut discuter d'un allègement du traitement : arrêter par exemple le Décapeptyl au bout de 3 à 5 ans. Mais ce choix dépend vraiment du statut de la maladie et de sa réponse au traitement.

Après radiothérapie ou hormonothérapie adjuvante, doit-on tenir compte uniquement de l'élévation du PSA ou doit-on aussi tenir compte du PSADT (temps de doublement du PSA) pour pouvoir apprécier une éventuelle récurrence ?

PSADT = temps de doublement du PSA (ex. si un PSA est à 2, on regarde en combien de temps il passe à 4, puis à 8 etc...). Le suivi du PSA et du PSADT ont chacun leur importance. Le temps de doublement du PSA (PSADT) est un élément qui rentre dans les facteurs de « gravité » : en effet, si le doublement est rapide, on aura tendance à proposer un traitement plus agressif et plus lourd. Si le temps de doublement est en dessous de 8 mois, il faut un traitement actif.

Dès que l'on commence un traitement hormonal, toute imagerie est-elle superflue ?

Il faut toujours faire un bilan avant de commencer l'hormonothérapie car le traitement fait baisser de 9999 % des cellules cancéreuses.

Pour les patients sous hormonothérapie, un TEP-scan à la Choline ou au PSMA ne servent pas à grand-chose ?

Ce qui est important, c'est de faire un bilan en amont. Si on diagnostique la maladie, qu'on donne le traitement puis qu'on fait le TEP-scan, l'examen sera faux. Si le PSA est à 0, cela ne sert à rien de faire ces examens. En revanche, si le PSA remonte sous traitement hormonal, il faut faire ces imageries.

Comment savoir si la tumeur avance, s'il y a des métastases en dehors d'un examen de TEP Choline ?

En dehors du TEP Choline, il existe d'autres TEP comme le PSMA. Mais les indications de cette imagerie dépendent avant tout de la cinétique du PSA. Si le PSA ne progresse pas, il n'y a pas d'indication car le PSA reste un élément majeur de surveillance en situation de suivi thérapeutique. Il y a des cas spécifiques de cancers de la prostate rares, qui peuvent en effet donner des métastases sans que le PSA ne bouge mais on est dans des cas rares très particuliers.

Comment savoir s'il y a des métastases malgré un PSA bas. L'IRM est-elle suffisante ?

C'est exceptionnel qu'il y ait des métastases avec un PSA bas. Ce sont des maladies que l'on identifie dès le départ parce qu'elles sont peu différenciées. On peut alors faire une IRM ou un PET scan classique.

Pourquoi prescrit-on des TEP-scan à la Choline puisque le PSMA est plus sensible ?

Les deux peuvent être complémentaires. Lorsqu'il existe des localisations qui fixent, l'avantage de la Choline est de montrer les zones actives par rapport à celles qui ne le sont pas. En France, on ne peut pas faire de TEP-scan au PSMA si on n'a pas fait de TEP-scan à la Choline avant. Actuellement en Angleterre, le TEP-scan à la Choline n'existe plus. Ils n'utilisent plus qu'un seul examen : le TEP PSMA, quelque soit le stade de la maladie (pour le bilan initial, le bilan d'extension, le suivi...).

De nos jours, on ne peut toujours pas faire de Tep-scan PSMA partout en France ?

D'une part, on ne peut pas le faire partout en France parce qu'il y a des indications à respecter : c'est-à-dire uniquement si le TEP-scan à la Choline est négatif. Ce qui quelque part est un peu absurde parce que si le TEP-scan à la Choline est positif, cela ne veut pas dire qu'il a vu toutes les localisations.

Quelle est la fréquence de la surveillance après l'arrêt du traitement ?

Surveillance tous les 3 mois, puis tous les 6 mois une fois que la testostérone est stabilisée.

Ce qui m'inquiète le plus, c'est le rapport au suivi. Un bilan tous les 6 ou 9 mois me semble peu.

Il y a le bilan pour les inconvénients en particulier osseux/hématologiques. Il est inutile de faire une ostéodensitométrie tous les 6 mois par exemple. Et puis, le suivi est plus ou moins fréquent selon le type de la maladie.

La résistance à la castration est elle liée au score de Gleason ?

Elle est en partie liée au score de Gleason.

Combien de temps doit durer le traitement si les objectifs de 0,2 ng/mL ne sont pas atteints tant pour le taux de PSA que le taux de testostérone biodisponible ?

Le traitement doit être prolongé. Si la maladie n'est pas bien contrôlée, il faut idéalement adapter le traitement en intensité en fonction des molécules jusqu'à ce qu'on ait obtenu une réponse. Une fois qu'on a l'efficacité obtenu, c'est entre 2 et 5 ans, cela dépend de la gravité de la maladie.

A partir de quel moment dans le protocole thérapeutique peut-on penser qu'il y a des métastases ?

On peut penser qu'il y a des métastases s'il y a une cinétique du PSA plus rapide (vitesse d'élévation du PSA) ou s'il y a une progression du PSA sous traitement hormonal.

L'arrêt du traitement hormonal ne va-t-il pas favoriser le développement de nouvelles cellules cancéreuses du fait de laisser le taux de testostérone remonter ?

On considère que le traitement hormonal en particulier associé à la radiothérapie est un traitement curatif. A partir du moment où on a fait le traitement et où l'on considère qu'on a guéri le patient, on ne va pas lui imposer un traitement qui va finalement être inutile et qui va lui apporter des effets secondaires. Donc on arrête le traitement en considérant qu'il est guéri. Si bien sûr, le patient n'était pas complètement guéri, on verrait le PSA remonter avec la testostérone. A ce moment là, on redonnerait un traitement.

Les métastases peuvent-elles augmenter le taux de PSA quelque soit leur localisation dans le corps ?

Oui.

Que pouvez-vous nous dire sur l'échappement hormonal ?

Il existe 2 types d'échappement hormonal (le traitement n'a pas plus l'effet escompté) :

- soit le récepteur des androgènes (RA) est toujours fonctionnel : il est éventuellement hypersensible et peut reconnaître des hormones qui n'en sont plus comme des corticoïdes ou des hormones autonomes.
- soit le cancer perd ses récepteurs des androgènes (RA) qui utilisent des cellules neuro endocrines. Le cancer devient indépendant.

Sur le thème « des risques »

L'excès de cholestérol a-t-il un effet sur le cancer de la prostate ?

L'excès de cholestérol n'a pas d'effet sur le cancer de prostate. Il peut avoir un effet sur les risques cardiovasculaires avec le traitement hormonal. En revanche, les statines participent au traitement du cancer de la prostate en baissant le cholestérol. En tout cas, elles peuvent baisser un tout petit peu le taux de PSA, sachant que ces médicaments ont un impact sur le muscle et peuvent parfois aggraver des douleurs musculaires ou la sarcopénie (perte musculaire).

Les traitements hormonaux du cancer de prostate peuvent-ils avoir un impact sur la mémoire ?

L'impact sur la mémoire est discuté et discutable. Certains patients ont déjà des troubles de la mémoire qui peuvent être aggravés. Les troubles de la mémoire sont fortement associés à la dépression. La privation en androgène a finalement plus d'impact sur la dépression qui implique aussi des troubles de la mémoire, cela est associé. D'où **l'importance d'avoir une activité sociale en particulier et des activités qui allient le social et le physique quand on débute le traitement hormonal**. Il existe des traitements contre la dépression (ex. paroxétine, antidépresseur léger qui a d'ailleurs de petites activités anti-cancéreuses, parfaitement adapté à ce genre de situation).

Quels sont les risques cardio vasculaires lors de la prise de médicament du type Viagra ?

La maladie cardiaque n'est pas une contre-indication à la prise de ces médicaments, au contraire, les inhibiteurs comme le Viagra sont plutôt bénéfiques pour la vascularisation des organes. La contre-indication est liée à une interaction de médicaments entre les dérivés nitrés qui se donnent dans la maladie coronarienne (le plus connu étant la Trinitrine, vasodilatateur des coronaires) et les médicaments de la famille du Viagra (inhibiteurs de la phosphodiesterase 5). Ils ne peuvent pas être prescrits ensemble car ils entraînent à ce moment là une vasodilatation majeure qui donne un risque cardiaque d'hypotension.

Les traitements ont-ils une action sur les parathyroïdes pendant et après ?

Non, il n'y a pas d'action sur les parathyroïdes. En revanche, de manière indirecte, si vous avez un déficit en vitamine D, cela peut avoir comme conséquence la perte osseuse et de calcium, ce qui entraîne une stimulation pour les parathyroïdes qui sécrètent la parathormone (une hormone qui agit sur le calcium).

L'hormonothérapie a-t-elle une action sur la tension ?

L'hormonothérapie n'a pas d'effet direct sur la tension artérielle. Mais la tension est un facteur de risque cardiovasculaire, il faut donc évidemment corriger une hypertension artérielle pendant le traitement si elle existe. A noter que certains médicaments, en raison de leurs mécanismes d'action, ont leurs propres effets secondaires, parmi eux, la tension artérielle. L'Abiraterone est l'un de ceux là.

Est ce que le manque de testostérone engendre des pollakiuries ou des impacts sur la continence ?

Oui, la baisse de testostérone donne une vessie plus sensible donc on peut faire pipi plus souvent et avec des envies plus urgentes. Sur le volet continence, les sphincters urinaires sont des muscles. Le traitement hormonal au long cours réduit le volume musculaire donc cela peut aggraver une incontinence urinaire. Si les fuites augmentent, on peut faire de la rééducation qui est un renforcement musculaire mais spécifique pour le sphincter.

Y a t un traitement médicamenteux ?

On a évoqué les médicaments donnés pour les érections dérivés du Viagra, qui, donnés à petites doses peuvent l'impact sur la continence.

L'impériosité est-elle liée à la prostatectomie ?

La prostatectomie radicale donne plutôt une insuffisance sphinctérienne plutôt qu'une impériosité. L'impériosité est liée à la vessie.

La surcharge pondérale est-elle néfaste ? Est ce par exemple la cause d'une inflammation de la prostate ?

En effet, la surcharge pondérale a différents inconvénients et elle favorise l'inflammation prostatique.

Il me semble être plus essoufflé à l'effort qu'avant. Est-il possible qu'il s'agisse d'un des effets de mon traitement ?

La privation androgénique a une action sur le muscle puisqu'elle fait baisser la testostérone. Elle augmente la fatigue avec en effet, souvent, un essoufflement, une moins bonne résistance à la condition physique. Il faut faire de l'exercice, et idéalement avoir un support d'exercice physique encadré avec un coach, c'est un point important. C'est l'entraînement adapté qui est nécessaire. Il faut tout de même savoir s'il y a une maladie cardiaque avant.

Est-ce que le traitement par hormonothérapie permet d'avoir une influence positive sur la maladie « hémochromatose » en diminuant le fer d'une manière assez puissante ?

C'est une testostérone basse qui va diminuer la synthèse de l'hémoglobine.

L'hormonothérapie a-t-elle un impact sur la perte de pilosité ?

Il s'agit d'un effet secondaire mais peu de personnes s'en plaignent. En fait, cela correspond aux caractères sexuels secondaires qui apparaissent à la puberté avec la pilosité pubienne chez les hommes et sur le torse. Chez certains, l'activité androgénique peut faire perdre les cheveux sur le dessus de la tête donc quand on supprime les androgènes, on voit apparaître une légère repousse de cheveux sur le crâne mais une perte du reste de la pilosité.

Je suis sous Firmagon. C'est vrai que cela me gêne de faire des injections tous les mois. Qu'en est-il des autres traitements avec injection à 3 ou 6 mois avec l'arythmie cardiaque ?

S'il n'y a pas d'insuffisance cardiaque, on peut basculer sur un traitement à 6 mois. Il faut faire la jonction entre l'antagoniste et l'agoniste. Il faudrait remplacer le Firmagon par un analogue qui est aussi une forme injectable mais qui peut l'être de manière semestrielle.

Est-ce que tous les médicaments hormonaux quels qu'ils soient induisent une sécheresse cutanée qui peut être tout à fait gênante à la longue (crevasse, gerçure...) ?

Ils induisent tous plus ou moins cet effet secondaire. Si c'est très marqué, il faut prendre des crèmes hydratantes à base d'acide hyaluronique de type Relaxine qui fonctionne bien.

Quid de la sécheresse oculaire et des muqueuses ?

Normalement, l'hormonothérapie n'a pas d'impact sur ces aspects de glandes lacrymales. C'est plutôt dû généralement à d'autres types de médicaments qui ont un effet anticholinergique.

La sécheresse de la muqueuse nasale peut elle être liée à l'hormonothérapie ?

Non, en revanche l'hormonothérapie a un impact sur la sécheresse de la peau. Des solutions ont été abordées dans l'e-atelier.

J'ai des maux de tête très fréquents, est-ce dû à l'hormonothérapie ?

Cela ne rentre pas dans les effets secondaires connus et classiques. Il faut peut-être regarder autre chose.

Quels sont les risques de la calcémie ?

La calcémie peut-être trop haute ou trop basse. Dans le cancer de la prostate, généralement, on a plutôt une calcémie basse. Cela peut être aggravé par les médicaments de lutte contre l'ostéoporose (biphosphonates). Cela peut donner des crampes musculaires et une arythmie cardiaque en particulier, qu'il faut évidemment corriger en amont. Il y a un effet du calcium sur le muscle. Evidemment le plus aigu est le trouble du rythme cardiaque.

Y a-t-il un risque d'apparition ou d'aggravation d'un diabète avec les nouvelles hormonothérapies ?

En fait, toute privation androgénique a tendance à apporter un risque de diabète supplémentaire. Il y a un risque d'aggravation sur le plan métabolique dès que l'on fait chuter le taux de testostérone.

Sur le thème « prévention / gestion des inconvénients »

Compte-tenu des effets secondaires, pourquoi la castration chirurgicale a été abandonnée ?

C'est une bonne question. La castration chirurgicale coûtait moins chère que les molécules et elle était aussi plus « efficace » puisque qu'elle donnait toujours un taux de testostérone en dessous de 0,2 ng/mL. Elle a été abandonnée pour des raisons de pratiques, d'agressivité et aussi de réversibilité. Avant on faisait ce traitement qui était définitif, alors que maintenant dans beaucoup de situations même chez les patients métastatiques, on peut arrêter le traitement chez beaucoup et permettre une remontée de la testostérone pour stopper certains effets secondaires.

Traité par hormonothérapie tous les 6 mois, les effets secondaires apparents sont surtout les bouffées de chaleur. Je commence un traitement par patch d'estrogènes. Quelle est la durée de ces traitements par patch ?

Les bouffées de chaleur sont liées à la baisse des hormones stéroïdes au niveau du cerveau. On peut essayer de les limiter avec des patchs d'estrogènes (car on ne peut pas redonner des androgènes). Les patchs d'estrogènes donnés à petites doses seront efficaces, mais ils ont un petit risque d'aggraver le risque cardiovasculaire même à faibles doses. D'autre part, certaines tumeurs peuvent être stimulées par les estrogènes. Ce n'est donc pas un traitement recommandé pour tout le monde. Il faut « bien réfléchir et personnaliser » ce traitement. Il existe différents petits moyens pour lutter contre les bouffées de chaleur cités dans l'e-atelier.

Pour la gestion des bouffées de chaleur, que signifie sous-vêtements de type "cooling" ?

Sans faire de publicité, ce sont des vêtements que l'on peut trouver chez Uniqlo, Gosport et dans les rayons techniques de vêtements de sport. Certains conservent la chaleur corporelle, d'autres permettent de rafraîchir. Généralement, on constate plus de bouffées de chaleur en cas de surcharge pondérale, de prises de boissons chaudes. Les épices aggravent aussi ces effets. L'exercice physique et la gestion du stress ont un effet préventif. Si elles sont vraiment invalidantes, cf. les moyens cités dans l'e-atelier.

ACTEANE est-il efficace pour atténuer les bouffées de chaleur ?

Il s'agit d'homéopathie. Il n'y a pas de « mécanisme biologique » qui fonctionne.

J'ai des problèmes de bouffées de chaleur. Existe-t-il des solutions qui n'amèneraient pas de nouveaux effets secondaires ?

Il existe des petits moyens qui peuvent bien fonctionner (cf. e-atelier). Ensuite, les solutions sont en effet médicamenteuses avec de possibles effets secondaires.

Commentaire d'un participant : je fais beaucoup de sport et de manière régulière. Cette activité physique a réduit considérablement voire a supprimé complètement les bouffées de chaleur.

Y-a-t-il des traitements ou des moyens de supprimer la masse grasseuse sur l'abdomen conséquence de l'hormonothérapie ?

Pas de remède miracle à part l'activité physique. Les produits que les femmes utilisent pour la cellulite ne sont pas efficaces pour éliminer cette masse grasseuse.

Dans l'équipe de soins, qui s'occupe de la prévention des impacts éventuels de ce traitement ?

Idéalement, le prescripteur urologue ou oncologue, doit faire le bilan biologique et le questionnaire à travers l'examen clinique des différents facteurs, au moins une énumération de formule sanguine pour avoir le sang, la glycémie, le cholestérol... Il voit aussi quelle est la masse musculaire du patient, quel est son indice de masse corporelle. Si des facteurs de risque particuliers sont identifiés, à ce moment là, il faut aller un peu plus loin dans les examens et prendre des avis auprès de spécialistes (rhumatologue, cardiologue...).

L'activité physique et la nutrition peuvent-ils être considérés comme le meilleur des « médicaments » ?

Dans la prévention, deux éléments sont incontournables et importants : **l'activité physique modérée** si elle est possible (marche, natation...) et **les activités sociales**. L'activité physique modérée ce n'est pas du footing ou du vélo à outrance, l'activité intense est même plutôt déconseillée pour le cancer de prostate.

Le travail musculaire est-il déconseillé ?

Il faut adapter sa capacité d'exercice physique. Le renforcement musculaire peut se faire avec l'aide d'un kinésithérapeute si le patient a un handicap spécial telle qu'une prothèse de hanche. Le renforcement musculaire est essentiel pour entretenir sa masse. Il faut aussi consommer un peu de protéines pour que le muscle se reconstruise. Ce sont les seuls moyens de lutter contre la perte musculaire avec le traitement hormonal.

Dans le cadre d'une activité raisonnable (50km), la pratique du vélo à un rythme inférieur à 20km/h peut-il être considéré comme recommandable ou acceptable ?

La pratique du vélo est acceptable et recommandable.

Pour les patients sous radiothérapie ou curiethérapie, il existe des selles confortables et vidées en leur centre pour éviter qu'il y ait un appui direct sur la prostate (information d'un adhérent : à titre personnel, il utilise la selle Drakon Nera de la marque SMP pour les VTT ou la marque PROUST pour une utilisation plutôt route/urbaine).

Après radiothérapie ciblée pour traiter des métastases + traitement hormonal, comment concilier l'activité physique avec la fatigue car le ressenti de cet effet est très important ?

Les effets de fatigue et l'effet musculaire sont un peu un cercle vicieux. Il faut essayer de lutter contre cette fatigue et cette perte musculaire dû aux médicaments par l'exercice. Si ce n'est pas toujours facile, on peut faire de la kinésithérapie pour pratiquer du renforcement musculaire en plus. Mais le meilleur traitement, reste l'activité physique et le renforcement musculaire.

La marche est-elle suffisante ?

La marche est suffisante mais c'est bien de faire un bilan pour mesurer la masse musculaire et la masse grasse (DXA) qui peut aussi orienter et cibler l'activité physique adaptée (APA) ou le renforcement sur les régions du corps les plus fragilisées mais avec un kinésithérapeute.

A quelle fréquence peut-on prendre du Tadalafil ?

Le Tadalafil est un équivalent du Viagra. Il peut être donné à petites doses (entre 2,5 et 5 mg) tous les jours. Pris tous les jours, il améliore le débit urinaire d'un côté et d'autre part, il permet une meilleure oxygénation de différents tissus dont les corps caverneux sur le plan des érections. C'est aussi un médicament qui réduit l'hypertension artérielle pulmonaire. Il a différents impacts bénéfiques d'oxygénation des tissus. Pour les érections, il faut que la dose soit augmentée jusqu'à 10 ou 20 mg avant les rapports (entre 1h et 45 min en amont) sachant que l'efficacité de cette dose ponctuelle élevée est favorisée si on prend aussi des petites doses tous les jours.

Le Sildénafil pourrait-il avoir le même effet bénéfique que le Tadalafil ?

Le Tadalafil est le seul à avoir une autorisation de mise sur le marché pour des petites doses que l'on peut prendre tous les jours (2,5 à 5 mg) et ponctuellement à plus forte dose comme pour le Viagra (100 mg de Viagra est l'équivalent de 20 mg de Tadalafil).

Peut-on se faire prescrire le Tadalafil facilement par son généraliste ?

En effet. Entre 2,5 et 5 mg, il existe une autorisation de mise sur le marché pour le prendre tous les jours afin d'améliorer à la fois l'aspect urinaire et l'aspect sexuel.

Depuis 7/8 ans, je suis sous hormonothérapie. J'ai déjà réalisé 2 ostéodensitométries. Une 3^{ème} est programmée prochainement. Faut-il plutôt faire cet examen des os tous les ans ?

Plutôt que de faire une ostéodensitométrie, le mieux est de réaliser une DEXA (ou DXA). Il s'agit d'une mesure de la composition corporelle qui donne la masse osseuse (exactement comme l'ostéodensitométrie) en plus de la mesure de la masse musculaire et de la masse grasse. Cela dépend de l'intensité du traitement. S'il s'agit d'une simple castration et que la mesure est normale, on peut la faire tous les 2 ans. S'il s'agit d'un traitement à base des nouvelles générations d'hormonothérapie qui ont un impact fort sur le muscle et l'os, il est préférable de réaliser cette mesure tous les ans. Si un problème osseux existe déjà, il faut absolument la faire tous les ans pour être sûr que cela ne se dégrade pas.

Comment obtenir une prescription de DXA (ou DEXA - mesure de la masse musculaire et grasseuse) ?

Le médecin généraliste peut le prescrire. C'est un examen qui se fait dans certains centres d'imagerie/radiologie avec une machine spéciale. Il faut leur poser la question sur la disponibilité de l'outil. Beaucoup font de l'ostéodensitométrie, c'est mieux de faire une mesure de la masse musculaire et grasseuse avec

Trois ans après l'arrêt d'un long traitement hormonal avec un Gleason 9, la testostérone n'est toujours pas remontée (0,2 ng/ml) et l'hémoglobine est à 10,5 : soit un manque de fer. Que faire ?

L'hémoglobine est basse parce que la testostérone est basse, c'est parfaitement lié. C'est quand même bien de vérifier qu'il n'y a pas de déficit en fer associé. Pour la testostérone qui ne remonte pas dans le temps, cela arrive quand il y a eu un traitement complet. On peut à ce moment là essayer de la restimuler, avec le risque pour un Gleason 9 d'avoir une maladie qui redémarre. Si la testostérone remonte, on peut proposer un blocage androgénique partiel associé. La solution serait une légère supplémentation de DHEA plutôt que de testostérone pour commencer. Cela permet souvent d'améliorer les effets du déficit en testostérone au long court et de redonner une petite activité androgénique mais sans risquer de restimuler de façon majeure le cancer.

Les effets secondaires s'estompent-ils au cours du temps ou se prolongent-ils tant que le traitement est en cours ? Au bout de combien de temps disparaissent -ils quand le traitement s'arrête ?

Deux choses : 1) des effets secondaires peuvent s'estomper dans le temps, en particulier si on les prend en charge : exemple avec les bouffées de chaleur. Les patients en ont beaucoup au début. Mais si perte de poids + activité physique, les effets peuvent s'estomper et les personnes peuvent s'habituer. 2) les effets osseux et musculaires ne font que s'aggraver dans le temps, il faut les surveiller et lutter contre. Normalement, quand on a un traitement par analogue, les effets s'arrêtent 6 mois après la fin du traitement. Tout le monde ne réagit pas pareil, on peut évaluer ce retour à la normale en dosant la testostérone.

A la fin de l'hormonothérapie, quels sont les effets secondaires qui disparaissent en premier et ceux qui disparaissent en dernier ?

Normalement, ceux qui disparaissent en premier lors de la remontée de la testostérone sont les bouffées de chaleur et l'effet fatigue. Les effets osseux et musculaires mettent beaucoup plus de temps à récupérer. Il va falloir au minimum un an/deux ans et en faisant de l'exercice et autres pour récupérer de la masse osseuse/musculaire. Et encore, on ne la récupère pas toujours.

Tous les effets peuvent être réversibles sauf si une ostéoporose est suivie d'une fracture du col du fémur.

Sur le thème « supplémentation / nutrition »

Les compléments alimentaires type cures detox ont-ils un effet sur les traitements anti hormonaux ?

Non, s'ils n'ont pas d'activité hormonale eux-mêmes. Si vous prenez du Soja, ce sont des phyto œstrogènes donc ce n'est pas très bon. Certaines infusions contiennent également des phyto œstrogènes. Mais il faut pondérer : de petites doses de phyto œstrogènes ne sont pas mauvaises. En revanche, une personne végétarienne ou végane pure qui consomme du Tofu à hautes doses tous les jours, dans ce cas, ce n'est pas très bien avec un cancer de prostate.

Je n'ai pas bien compris le lien entre le fer et la recommandation de supplémentation d'aspirine – vitamine D ?

Cette supplémentation est recommandée pour que le fer soit bien absorbé et que l'on puisse fabriquer des globules rouges. La vitamine C permet une meilleure absorption du fer. La vitamine D fait partie de la synthèse des globules rouges. Donc c'est bien d'en prendre car quand on a une privation d'androgènes (traitement hormonal), on a toujours une légère anémie. Elle n'est pas forcément négative si elle n'est pas trop importante car elle prévient aussi d'un risque de thrombose. Le taux normal est aux alentours de 12 g d'hémoglobine par décilitre dans le sang. Sous traitement hormonal, on est généralement aux alentours de 11 ou 10. En revanche, si on descend en dessous de 10, il faut supplémenter en particulier en termes de fatigue ou d'autres conséquences.

On m'a conseillé de prendre du zinc en complément. S'agit-il d'une aide au traitement ?

Le zinc est bon pour la prostate mais surtout dans le cadre d'une hypertrophie bénigne. Cela est plutôt déconseillé avec un cancer de prostate.

La consommation d'antioxydants est-elle préjudiciable lors d'un traitement sous hormonothérapie ?

Non, les antioxydants ne sont pas préjudiciables pendant un traitement hormonal.

Sur le thème « divers »

J'ai entendu parler de biopsie liquide, c'est quoi ?

Ce qu'on appelle biopsie liquide c'est le fait de rechercher des cellules tumorales qui circulent dans le sang. On peut les rechercher de différentes manières. C'est un peu compliqué et pas très fiable car cela est réservé à des essais thérapeutiques pour des patients qui ont des métastases vraiment multiples.

Lorsqu'on trouve 3 cellules circulantes dans le sang avec des métastases multiples, c'est déjà beaucoup. Cela ne sert à rien de le faire pour une maladie avec un PSA très faible par exemple car la sensibilité de ces examens n'est pas élevée.

La 2^{ème} chose, c'est qu'on peut rechercher dans le sang circulant l'ADN des cellules. Si on a identifié dans la tumeur certaines mutations, on peut les rechercher dans le sang pour suivre la maladie. Cet examen est également réservé car les coûts sont importants. Il est réservé pour des patients qui ont des mutations spécifiques du cancer afin de personnaliser les traitements.

Les biopsies liquides ont-elles un lien avec l'immunothérapie ?

Ce n'est pas directement l'immunothérapie. Certaines anomalies peuvent être retrouvées dans le sang circulant, des mutations spécifiques de la tumeur. Les maladies qui répondent bien à l'immunothérapie pour le cancer de prostate sont des maladies qui font beaucoup de mutations génétiques, qui sont instables sur le plan génétique. Les mutations vont se traduire par des protéines et on va pouvoir s'immuniser contre ces protéines. Cela représente 5% des cancers de la prostate, ce n'est pas beaucoup.

Un de mes amis traité par hormonothérapie pour un cancer de prostate a entendu parler du traitement de ses métastase par Cyberknife. Quel est ce procédé ?

Le Cyberknife est une modalité de radiothérapie dite stéréotaxique. Il s'agit d'un faisceau très étroit de rayons délivré sur un petit volume tumoral très défini. Quand il y a peu de métastases, on peut compléter le traitement hormonal en faisant une irradiation très spécifique sur un petit volume. En général, on utilise ce procédé pour des lésions qui font moins de 2 cm. Ce sont des modalités de radiothérapie qui n'irradient quasiment pas les tissus environnants parce que c'est un faisceau très étroit.

Faites vous une différence chez les patients qui ont une atteinte uniquement ganglionnaire et ceux qui ont une atteinte osseuse ?

Oui, ce n'est pas tout à fait la même maladie. Après cela dépend du nombre de ganglions et de leur localisation (à proximité ou à distance). Une maladie osseuse aura un traitement plus intensif (ainsi que certains cas de maladie ganglionnaire).

Pour les ganglions du bassin (iliaque), l'irradiation pourra toucher le tube digestif, c'est donc un inconvénient.

Pensez-vous qu'un jour la RIV viendra remplacer l'hormonothérapie indépendamment des aspects financiers. L'avenir est-il dans la RIV ou une forme de RIV ?

Probablement dans 5 ou 10 ans. RIV = Radiothérapie interne vectorisée, c'est-à-dire que l'on fixe un élément radioactif thérapeutique sur une molécule qui va se fixer elle-même spécifiquement sur les cellules cancéreuses. Aujourd'hui, on a une RIV qui est efficace avec le PSMA. Le PSMA est une molécule qui est un récepteur. On utilise un ligand pour ce récepteur et pour donner un effet thérapeutique. La RIV est en train de remonter aussi les lignes, un peu comme le cancer de la thyroïde, on passe d'un adjuvant pour aller vers des traitements locaux. Un certain nombre de protocoles de recherche vont dans ce sens. Au sujet de l'effet coût, 3 mois d'hormonothérapie = 1 séance de RIV environ.