

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020

N°67

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme Elise BERTHEAU, née le 15/04/1994 à BLOIS (41)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 NOVEMBRE 2020

Prise en charge du cancer de la prostate à l'officine

JURY

Président : **Mme Karine MAHEO**, Professeur d'université, HDR – faculté de pharmacie – TOURS

Membres :

- **M. Charles BROSSET**, pharmacien d'officine – AZAY-SUR-CHER
- **Mme Elodie CHATEAU**, diététicienne – JOUE-LES-TOURS ; préparatrice en pharmacie – SAVONNIERES
- **Mme Laure DUPREY**, pharmacien adjoint d'officine – MONTS

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

3 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Vlatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bel-Li	PHARMACOLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 PAST

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 19/11/2020

L'étudiant

Mme Elise BERTEAU

Le Doyen de la Faculté

Professeure Véronique Maupoil

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Karine MAHEO d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Malgré votre emploi du temps très chargé, vous avez pu corriger ma thèse. Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour ce sujet. Je remercie aussi Fanny BERY d'avoir contribué à la relecture et la correction de cette thèse.

A M. Charles BROSSET, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Je vous remercie aussi de m'avoir fait confiance.

A Elodie CHATEAU, je te remercie d'avoir manifesté de l'intérêt pour mon travail et d'avoir accepté avec enthousiasme d'être l'un des membres de mon jury.

A Laure DUPREY, je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

A Valentin, merci d'être à mes côtés chaque jour et de m'avoir soutenue tout le long de cette thèse. Je t'aime.

A mes parents, mon frère, mes grands-parents, vous m'avez toujours soutenu. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui.

A Martine et Olivier, je vous remercie de votre soutien et de m'avoir accueillie à bras ouverts.

A tous mes amis de la faculté de pharmacie, Florence, Laure, Camille, Maxime et la Contrebande, que de bons moments passés avec vous pendant et en dehors des cours, et à tous ceux à venir.

A Mathilde, merci pour toutes ces années d'amitié, que de bons souvenirs. J'espère que notre amitié perdurera encore de nombreuses années.

A toute l'équipe de la pharmacie de SAVONNIERES, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement et de m'avoir fait confiance. Merci pour tous vos encouragements.

Table des matières

Introduction	15
Partie 1 : Le cancer de la prostate	16
1. La prostate	16
1.1. Anatomie de la prostate	16
1.2. Fonctions et rôles de la prostate	19
2. Le cancer de la prostate	20
2.1. Définition du cancer	20
2.2. Histoire naturelle du cancer de la prostate	21
2.3. Épidémiologie du cancer de la prostate	22
2.4. Diagnostic du cancer de la prostate	29
2.5. La classification du cancer de la prostate	34
Partie 2 : Les traitements du cancer de la prostate	39
1. Le choix de la stratégie thérapeutique	39
2. Méthodes de surveillance	41
2.1. Abstention-surveillance clinique (53,58)	41
2.2. Surveillance active	41
3. Prostatectomie totale	42
3.1. Principe (78)	42
3.2. Indications et contre-indications	43
3.3. Effets secondaires (78)	43
4. Radiothérapie	43
4.1. Définition et principe	43
4.2. Radiothérapie externe	44

4.3. Curiethérapie	46
5. Hormonothérapie	48
5.1. Hormono-dépendance de la cellule prostatique	48
5.2. Principe de l'hormonothérapie prostatique : l'hormono- dépendance du cancer de la prostate	50
5.3. Les traitements possibles	51
5.4. Indications et contre-indications de l'hormonothérapie	53
5.5. Effets secondaires de l'hormonothérapie	54
6. Chimiothérapie	55
6.1. Principes de la chimiothérapie	55
6.2. Molécules utilisées	55
7. Traitements visant les métastases osseuses	57
7.1. Les biphosphonates	57
7.2. Désonumab (PROLIA, XGEVA)	58
7.3. La radiothérapie	58
8. Traitements en cours d'évaluation.....	59
8.1. Les traitements focaux du cancer de la prostate	59
8.2. Immunothérapie	60
9. Le suivi.....	61
10. Récidive biologique et traitements en cas de récidive	62
Partie 3 : Prise en charge du cancer de la prostate à l'officine	65
1. Prévention	65
2. Dépistage	66
2.1. Informations sur le dépistage	66
2.2. Autotests	66
3. Surveillance active	68

4. Prise en charge et conseils associés aux traitements.....	69
4.1. Incontinence urinaire	69
4.2. Les dysfonctions érectiles.....	79
4.3. Prostatectomie totale (174)	85
4.4. Radiothérapie.....	86
4.5. Curiethérapie	89
4.6. L'hormonothérapie	90
4.7. La chimiothérapie.....	95
4.8. La corticothérapie	116
4.9. Fatigue	116
4.10. Soins de support et thérapies complémentaires.....	118
 Conclusion	 119

Liste des abréviations

ACTH : *Adreno CorticoTropic Hormone* = hormone corticotrope

AFU : Association Française d'Urologie

AG : acides gras

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

AR : *Androgen Receptor* = récepteur aux androgènes

ATP : adénosine triphosphate

ARE : *androgen responsive elements* = éléments de réponse aux androgènes

CRPC : cancer prostatique résistant à la castration

CYP17 : 17 α -hydroxylase/C17,20 lyase

DHEA : déhydroépiandrostérone

DHT : dihydrotestostérone

EMBP : *estramustine binding proteins*

EPO : érythropoïétine

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

FSH : *Follicle Stimulation Hormone* = hormone folliculo-stimulante

G-CSF : *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* = facteur de croissance granulocytaire

GM-CSF : *Granulocyte-Mastocyte Cell Growth Factor*

GnRH-1 : *Gonadotrophine releasing hormone* = hormone de libération de gonadotrophine

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate

HIFU : *High Intensity Focused Ultrasound* = ultrasons focalisés de très haute fréquence

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

HSP : *Heat Shock Protein* = protéine de choc thermique

IARC : *International Agency for Research on Cancer*

IDP5 : inhibiteur de phosphodiesterase de type 5

IETO : Institut d'Éducation Thérapeutique en Oncologie d'Indre-et-Loire

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IPSS : *International Prostate Symptom Score* = score évaluant les troubles urinaires liés à la prostate

ISUP : *International Society of Uro-Pathology*

LH : *luteinizing hormone* = hormone lutéinisante

LH-RH : *luteinizing hormone releasing* = hormone de libération de l'hormone lutéinisante

MEC : matrice extracellulaire

NVCI : nausées et vomissements chimio-induits

NK1 : neurokinine 1 ou substance P

NO : monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAP : phosphatases acides prostatiques

PGE1 : prostaglandine E1

PIN : *Prostatic Intraepithelial Neoplasia*

PLCO : *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening*

PSA : *Prostate Specific Antigen* = Antigène Spécifique de la Prostate

RA : récepteur aux androgènes

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

S-DHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone

SAI : suppression androgénique intermittente

SHGB : *sex-hormone binding protein* = protéine de liaison aux hormones sexuelles

SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*

TAC : *transit-amplifying cells* = cellules intermédiaires

TAPP : tissu adipeux péri-prostatique

TDM : tomodensitométrie

TSM : taux standardisés monde

VEGF : *Vascular Endothelium Growth Factor* = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VIP : *Vasoactive Intestinal Peptid* = peptide intestinal vasoactif

VTP : *Vascular-Targeted Phototherapy therapy* = photothérapie dynamique vasculaire

Liste des tableaux

Tableau I : Valeurs normales du PSA sérique total selon l'âge (3)	31
Tableau II : Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016 (58)	35
Tableau III : Classification TNM de l'adénocarcinome prostatique (58).....	37
Tableau IV : Classification de D'Amico (58)	38
Tableau V : Options thérapeutiques selon le stade du cancer de la prostate selon la HAS (53)	40
Tableau VI : Valeurs du PSA après traitement et valeurs en cas de récurrence biologique, d'après (53,58)	62
Tableau VII : Traitements de rattrapage possibles en cas de récurrence locale d'un cancer de la prostate initialement localisé (58)	63
Tableau VIII : Les différentes protections absorbantes pour homme (143,144).....	72
Tableau IX : Les inhibiteurs de phosphodiesterases de type 5 (165)	82
Tableau X : Conseils hygiéno-diététiques en cas de diarrhée (177).	88
Tableau XI : Les G-CSF (202).	103
Tableau XII : Les EPO (202).....	106

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'appareil urogénital (4)	16
Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate (2)	17
Figure 3 : Représentation schématique des différentes cellules prostatiques (adapté d'après (9))	19
Figure 4 : Estimations de l'incidence (à gauche) et de la mortalité (à droite) causées par le cancer dans le monde en 2018. Le cancer de la prostate est représenté en vert (22)	22
Figure 5 : Estimation des taux standardisés selon l'âge de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate en 2018 (25)	23
Figure 6 : Estimations de l'incidence des cancers dans la population générale (à gauche) et chez les hommes (à droite) en France en 2018 (29)	24
Figure 7 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer de la prostate selon les classes d'âge en France en 2015 (1).....	25
Figure 8 : Taux standardisés de l'incidence et de la mortalité en France selon l'année (TSM - taux standardisés monde) (1).....	25
Figure 9 : Représentation du score de Gleason selon le consensus de l'ISUP de 2014. Adapté d'après (68).....	34
Figure 10 : Prostatectomie totale : ablation de la prostate puis suture entre l'urètre et le sphincter vésical (d'après (79)).....	42
Figure 11 : Principe de la radiothérapie externe (81)	45
Figure 12 : Curiethérapie prostatique (87)	47
Figure 13 : Synthèse des androgènes chez l'homme (92).....	49
Figure 14 : Modes d'action génomique (A) et non génomique (B) du récepteur aux androgènes (93)	50
Figure 15 : Mécanismes d'action des différentes classes d'hormonothérapie (100).....	53
Figure 16 : Mécanisme d'action des taxanes (102).....	55
Figure 17 : Le cercle vicieux des métastases osseuses sur le métabolisme osseux (102).....	57
Figure 18 : Exemple de procédure de l'autotest MyTest Prostate® (133).....	68
Figure 19 : Étui pénien et système collecteur d'urine (152).....	74

Figure 20 : Sonde de Foley à deux voies (en haut) et sonde de Foley à trois voies ou sonde à double courant (en bas) (155).....	77
Figure 21 : Mécanisme biochimique de la relaxation des cellules musculaires lisses des corps caverneux (160).....	79
Figure 22 : État flaccide et érection du pénis (160)	80
Figure 23 : Sites d'action des antiémétiques dans le mécanisme des NVCI (190).....	96
Figure 24 : Risque émétisant d'une chimiothérapie et facteurs de risque individuels de NVCI (193)	97
Figure 25 : Syndrome main-pied (208,209).....	108
Figure 26 : Exemples de stomatites causées par une chimiothérapie (208).....	110
Figure 27 : Onycholyse provoquée par les taxanes (208)	113
Figure 28 : Causes de la fatigue liée au cancer (219).....	117

Liste des annexes

Annexe 1 : Liste des cancers de la prostate (68)	137
Annexe 2 : Les grades de Gleason (226)	138
Annexe 3 : Classification pTNM (58)	138
Annexe 4 : Arbre décisionnel de la prise en charge du cancer de la prostate (108).	139
Annexe 5 : Protocoles antiémétiques pour prévenir les NVCI (193)	140
Annexe 6 : Triptyque de l'OMEDIT Centre sur la gestion des effets indésirables et de la manipulation des anticancéreux oraux (182).	141
Annexe 7 : Plaquette d'information sur le programme d'éducation thérapeutique proposé par l'IETO 37 sur le cancer de la prostate (227)	142

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent en France. Même si son taux d'incidence semble baisser depuis plusieurs années, il représente plus de 25% des cancers chez l'homme. Ce cancer apparaît surtout chez l'homme âgé, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 68 ans. Malgré que ce cancer ait une survie supérieure à 90% 5 ans après le diagnostic (1), les traitements peuvent entraîner des effets secondaires pouvant altérer la qualité de vie du patient.

Le pharmacien fait partie du parcours de soins du patient atteint de cancer : il délivre les produits de santé ainsi que les médicaments de soins de support. De nouvelles missions lui ont été attribuées grâce à la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire), notamment en termes de soins de premier recours : prévention, conseil pharmaceutique, accompagnement et suivi du patient.... De plus, c'est l'un des interlocuteurs privilégiés par les patients lorsqu'ils ont des problèmes ou des interrogations à propos de leurs traitements ou de leur maladie.

Cette thèse a été rédigée dans le but de déterminer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer de la prostate. Quel accompagnement peut-il proposer au patient ? Quels conseils peut-il lui apporter pour améliorer sa qualité de vie ?

Cette thèse ne se veut pas exhaustive, mais veut aider le pharmacien et l'équipe officinale dans la prise en charge du cancer de la prostate. Elle permet d'actualiser les connaissances de l'équipe sur cette pathologie. Elle peut aussi les aider à donner des conseils au patient et son entourage pour éviter ou limiter l'impact des effets indésirables sur sa qualité de vie.

Dans un premier temps, cette thèse aborde le cancer de la prostate avec son histoire naturelle, son épidémiologie, ses facteurs de risques et son diagnostic. La deuxième partie décrit les traitements possibles du cancer de la prostate en fonction de sa classification et de son évolution. Enfin, la troisième partie aborde les conseils que le pharmacien peut donner au patient, de la prévention jusqu'aux traitements.

Partie 1 : Le cancer de la prostate

1. La prostate

1.1. Anatomie de la prostate

La prostate est une glande appartenant aux systèmes reproducteur et urinaire de l'homme. Localisée dans le périnée, elle se situe en dessous de la vessie et devant le rectum. A l'âge adulte, la prostate a la taille d'une noix, mais son volume augmente en vieillissant, à partir de 50 ans en général (2,3).

En forme de pyramide inversée, elle est constituée d'une base dans sa partie supérieure, et d'un apex dans sa partie inférieure. Elle entoure l'urètre dans sa partie proximale. La prostate est elle-même enveloppée dans la capsule, qui est une fine couche de tissu conjonctif (2).

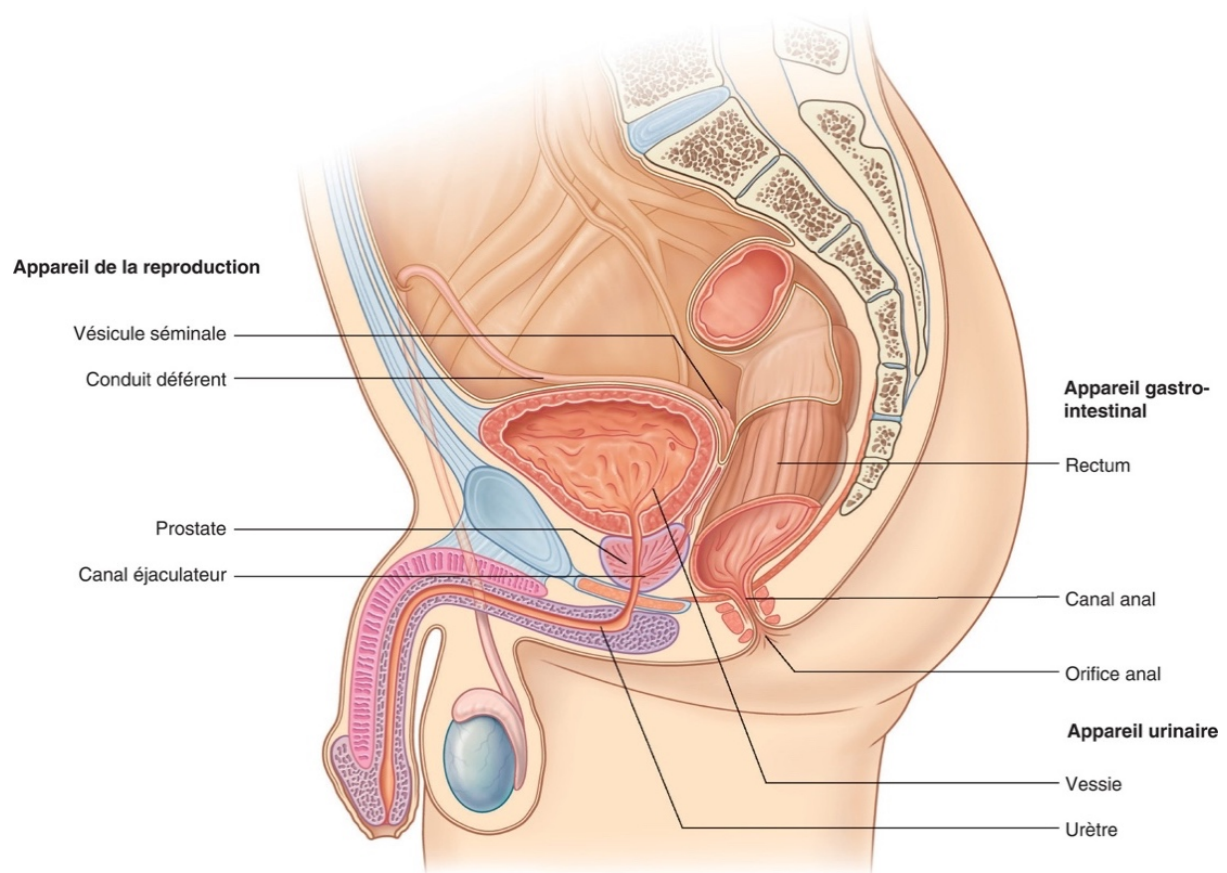


Figure 1 : Anatomie de l'appareil urogénital (4)

1.1.1. Anatomie zonale

En 1968, John McNeal s'est basé sur la différence histologique des tissus prostatiques pour catégoriser la prostate en quatre zones (de l'extérieur vers l'intérieur de la prostate) (2,5,6) :

- **Le stroma fibromusculaire antérieur**, qui est composé uniquement de fibres musculaires lisses et de fibroblastes. Il se situe en avant de l'urètre.
- **La zone périphérique**, représentant 70% de la prostate totale. Localisée dans les deux tiers de la partie basse de la prostate, elle forme l'apex dans le bas de la prostate. Elle est essentiellement composée de cellules glandulaires.
- **La zone de transition**, qui se situe au contact de l'urètre prostatique, au centre de la prostate. Elle représente 5% du volume de la prostate.
- **La zone centrale**, qui constitue 25% du volume de la prostate. Elle se situe en arrière de la zone de transition, en arrière de la prostate. Cette zone est traversée par les canaux éjaculateurs. Ces derniers relient les vésicules séminales à l'urètre prostatique.

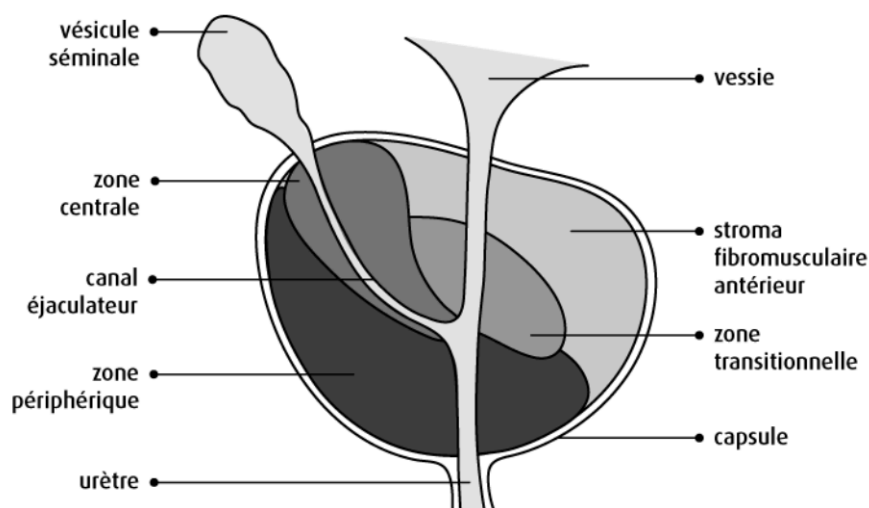


Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate (2)

Cette classification permet d'expliquer la susceptibilité de ces zones pour certaines pathologies. En effet, 70% des cancers de la prostate sont localisés au sein de la zone périphérique, contenant la majorité des glandes prostatiques. A contrario, l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) se développe quasi-exclusivement au niveau de la zone de transition.

1.1.2. Histologie (7,8)

La prostate est composée de deux tissus différents :

- Le **tissu épithélial glandulaire**. Il est composé d'éléments glandulaires, rassemblés sous la forme de glandes et de canaux. Ce tissu naît à partir de l'urètre, qui est situé au centre de la prostate. Ce tissu est à l'origine de la production du liquide prostatique.
- Le **tissu conjonctif fibro-musculaire**, appelé aussi stroma prostatique.

1.1.2.1. L'épithélium prostatique

L'épithélium prostatique glandulaire est composé de différents types de cellules :

- **Les cellules épithéliales** : elles sont localisées en bordure de la lumière des canaux prostatiques. Ce sont les cellules les plus matures de l'épithélium, responsables de la production des sécrétions prostatiques. C'est pour cela qu'elles sont riches en kallikréine 3 ou Antigène Spécifique de la Prostate (*Prostate Specific Antigen* = PSA). Elles expriment des récepteurs aux androgènes et dépendent ainsi de l'action des androgènes.
- **Les cellules basales** : elles se situent au contact de la membrane basale. De petite taille, ces cellules sont pluripotentes et quiescentes. De par leurs propriétés, les cellules basales permettent la régénération de l'épithélium prostatique en se différenciant.
- **Les cellules intermédiaires ou TAC** (*transit-amplifying cells*) : ces cellules sont, comme leur nom l'indique, des cellules intermédiaires entre les cellules basales et les cellules épithéliales. Elles partagent donc des caractéristiques communes à ces deux types de cellules. Elles commencent à acquérir les fonctions des cellules matures tout en conservant une capacité de prolifération supérieure aux cellules épithéliales.
- **Les cellules neuroendocrines** : elles permettent la croissance et la différenciation de l'épithélium prostatique par un mode d'action autocrine et paracrine. Représentant moins de 1% de l'épithélium, les cellules neuroendocrines peuvent être retrouvées à tous les niveaux de ce dernier.

1.1.2.2. Le tissu conjonctif

Le stroma, ou tissu conjonctif, est le tissu de soutien de l'épithélium prostatique. Il est composé de cellules très variées : cellules musculaires lisses, fibroblastes, cellules neuroendocrines, leucocytes, cellules endothéliales (formant les vaisseaux sanguins et lymphatiques), cellules dendritiques (constituant les nerfs)... Le stroma prostatique contient aussi la matrice extracellulaire (MEC). Le stroma et l'épithélium sont séparés par la membrane basale, qui est un épaississement de la MEC.

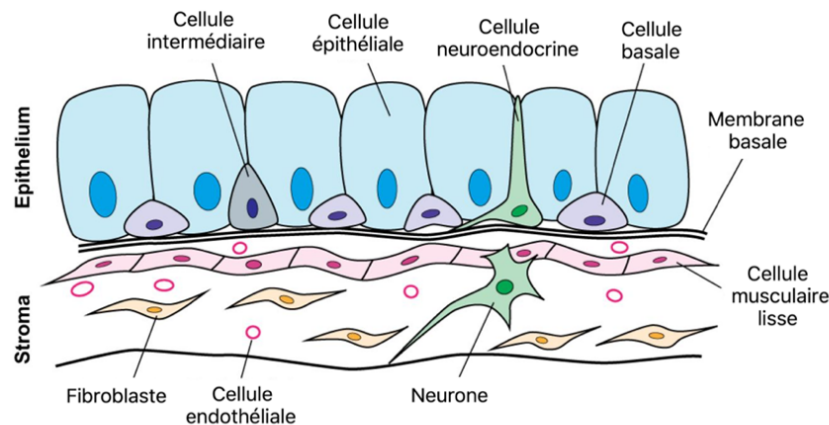


Figure 3 : Représentation schématique des différentes cellules prostatiques (adapté d'après (9))

1.1.3. Régulation de la croissance de la prostate

La croissance des cellules prostatiques est complexe et dépend de nombreux facteurs. Différents modes de régulation de la croissance des cellules prostatiques ont été recensés (7,10,11). La prostate se développe sous l'action d'hormones par mode **endocrine** et **neuroendocrine**. Les cellules prostatiques se développent aussi sous l'influence de facteurs de croissance selon différents modes : **intracrine**, **autocrine**, **paracrine** et **télochrine**. Leur croissance est également régulée par leurs **interactions intercellulaires** et avec la **membrane basale**.

La croissance et le développement de la glande prostatique sont majoritairement dépendantes des hormones stéroïdiennes tels que les androgènes, et plus particulièrement de la testostérone (9).

1.2. Fonctions et rôles de la prostate

La prostate a un rôle dans la reproduction masculine. En effet, elle participe à la formation du sperme en produisant le liquide prostatique. Lors de l'excitation sexuelle, les cellules glandulaires vont sécréter le liquide prostatique qui va s'écouler dans les canaux éjaculateurs, puis dans l'urètre. A ce niveau, le liquide prostatique sera rejoint par les sécrétions des vésicules séminales et des glandes bulbo-urétrales, puis par les spermatozoïdes pour former le sperme. Au cours de l'acte sexuel, la prostate va participer à l'éjaculation en se contractant. De concert avec la contraction des muscles périnéaux, elle permet l'évacuation du sperme contenu dans l'urètre (12).

Le liquide prostatique est un liquide d'aspect laiteux et légèrement acide de par sa forte concentration en acide citrique. Il permet de diminuer légèrement le pH alcalin du sperme, permettant la survie des spermatozoïdes (12). L'acide citrique est aussi utilisé par les spermatozoïdes comme source d'énergie. Le liquide prostatique comprend aussi des minéraux tels que le calcium, le zinc, le magnésium, des enzymes tel que les kallikréines, des électrolytes... Les kallikréines présentes dans ce liquide, notamment le PSA, permettent la reliquéfaction du sperme après l'éjaculation. Certaines enzymes permettent aux spermatozoïdes de franchir la glaire cervicale (13).

2. Le cancer de la prostate

2.1. Définition du cancer

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le mot cancer désigne un ensemble de maladies pouvant toucher n'importe quel organe du corps humain. Leur point commun est la prolifération rapide et exacerbée des cellules, qui peuvent par la suite former des métastases en se disséminant dans d'autres tissus (14). Il existe de nombreux types de cancers différents, partageant cette capacité de prolifération anormale. Trois grandes catégories de cancer sont différenciées (15) :

- **Les carcinomes :**

Les carcinomes sont des cancers qui se développent à partir des cellules épithéliales ou de tissu de revêtement. Ils représentent environ 90% des cas de cancer. Au sein des carcinomes sont distingués les adénocarcinomes des carcinomes pavimenteux.

Les adénocarcinomes se développent au niveau de l'épithélium des glandes de l'organisme. Le cancer de la prostate en fait partie. Ils représentent les cancers les plus fréquents (plus de 50% de cas des cancers).

Les carcinomes pavimenteux se développent à partir des cellules pavimenteuses. Cela correspond aux cancers de la peau, du col utérin, ainsi que des voies digestives et respiratoires supérieures.

- **Les sarcomes :**

Les sarcomes sont des tumeurs se développant à partir des cellules du tissu conjonctif. Ils sont essentiellement représentés par les ostéosarcomes et les sarcomes des tissus mous.

Les carcinomes et les sarcomes peuvent être regroupés dans la catégorie des tumeurs dites « solides ». La prolifération anormale des cellules tumorales forme une masse individualisée, la tumeur principale. Selon le développement de la tumeur, des cellules cancéreuses peuvent se détacher pour se propager et former des foyers secondaires dans d'autres organes, appelés métastases.

- **Les tumeurs hématopoïétiques :**

Les hémopathies malignes rassemblent tous les cancers dits « liquides ». Les cellules cancéreuses sont issues de cellules sanguines : les hématies, les plaquettes, et essentiellement les leucocytes. Ces tumeurs sont diffuses et sont localisées au niveau du sang, des ganglions lymphatiques ou de la moelle osseuse en fonction du type de tumeur.

2.2. Histoire naturelle du cancer de la prostate

95% des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes. Ce processus tumoral se développe au sein des cellules épithéliales qui composent le revêtement des glandes prostatiques. D'autres types de cancer de la prostate existent, mais ils sont beaucoup plus rares (*cf annexe 1*) (3).

Les mécanismes jouant un rôle dans l'apparition et la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques ne sont pas encore complètement connus aujourd'hui. De nombreuses altérations géniques touchant des oncogènes ainsi que des gènes suppresseurs de tumeurs et du contrôle de l'intégrité du génome ont été découvertes, mais l'enchaînement de ces événements reste encore à déterminer (16).

L'adénocarcinome prostatique débute le plus souvent au niveau de la zone périphérique (70% des cas), plus rarement au sein de la zone de transition (20%) ou de la zone centrale (5%) (3). L'évolution de l'adénocarcinome prostatique se déroule en plusieurs phases (3,17) :

- Dans un premier temps, il semble se développer à partir de **lésions précancéreuses** : la néoplasie intraépithéliale (ou PIN pour *Prostatic Intraepithelial Neoplasia*). Les PIN sont divisés en deux groupes : les PIN de bas grade et les PIN de haut grade. Seuls les PIN de haut grade sont considérés comme des lésions précancéreuses et susceptibles d'augmenter le risque de tumeur (18).
- Les cellules cancéreuses prolifèrent au sein de la prostate pour former un **cancer localisé**. En continuant leur prolifération, le volume de la tumeur prostatique augmente progressivement, jusqu'à atteindre la capsule prostatique.
- Les cellules cancéreuses peuvent franchir la capsule prostatique et envahir les tissus avoisinants : vésicules séminales, tissu adipeux péri-prostatique, vessie, rectum... Ce cancer est considéré comme **localement avancé**.
- Des cellules tumorales peuvent envahir d'autres organes à distance de la tumeur primaire et former des métastases : le cancer est dit **métastatique**. Les métastases prostatiques se forment préférentiellement au niveau des os et des ganglions lymphatiques mais elles peuvent aussi se former au niveau des poumons, du foie, du cerveau...

Chaque cancer prostatique a une évolution clinique différente. Toutes les tumeurs prostatiques ne formeront pas de métastases, mais certaines sont plus agressives que d'autres et peuvent y conduire plus rapidement. Généralement, le cancer de la prostate est un cancer qui évolue très lentement. Il reste le plus souvent asymptomatique pendant 10 à 15 ans. Malheureusement, lorsque des symptômes apparaissent, le cancer est souvent déjà très avancé voire métastatique. De plus, le cancer de la prostate n'est curable que s'il est traité au stade localisé. S'il évolue à des stades supérieurs, les traitements ne pourront que ralentir la progression de la maladie (19).

Les cellules cancéreuses prostatiques utilisent la signalisation androgénique pour survivre, proliférer et favoriser leur potentiel migratoire et invasif. Les androgènes participent donc à la progression et l'agressivité du cancer de la prostate. C'est pourquoi en clinique, les traitements visent à bloquer cette signalisation androgénique : on parle d'hormonothérapie. Néanmoins, dans un délai plus ou moins long, les cellules cancéreuses développent des mécanismes de résistance à l'hormonothérapie qui peuvent notamment modifier la voie de signalisation du récepteur aux androgènes (RA), les voies apoptotiques et de survie cellulaire. On parle alors de cancer de la prostate « résistant à la castration » (17) (*cf Partie 2 :5. Hormonothérapie*).

2.3. Épidémiologie du cancer de la prostate

2.3.1. Dans le monde

2.3.1.1. Le cancer en général

Au cours de l'année 2018, un cancer a été diagnostiqué chez plus de 18 millions de personnes dans le monde. Ces chiffres sont en constante augmentation, notamment à cause de l'augmentation de la démographie mondiale et du vieillissement de la population. De plus, le nombre de cas de cancer augmente dans les pays en développement. Cela est notamment lié au changement des modes de vie, qui deviennent plus déséquilibrés et mauvais pour la santé (20).

Le cancer a aussi été la cause de décès de plus de 9 millions de personnes en 2018 (20). C'est la deuxième cause de décès dans le monde et dans les pays développés ayant un index de développement humain élevé ou très élevé, après les maladies cardiovasculaires (21).

2.3.1.2. Le cancer de la prostate

Au cours de cette même année, près de 1,3 millions de nouveaux cas de cancers de la prostate ont été diagnostiqués, soit environ 7% de l'ensemble de nouveaux cas mondiaux de cancers. Le cancer de la prostate est ainsi le 4^e cancer le plus dépisté tous sexes confondus, et le 2^e cancer le plus diagnostiqué chez l'homme (22,23). Le cancer de la prostate aurait causé près de 359 000 décès au cours de l'année 2018. Selon les statistiques de l'OMS, il est la 8^e cause de mortalité par cancer dans le monde tous sexes confondus, et le 5^e cancer masculin le plus meurtrier au monde (21,22).

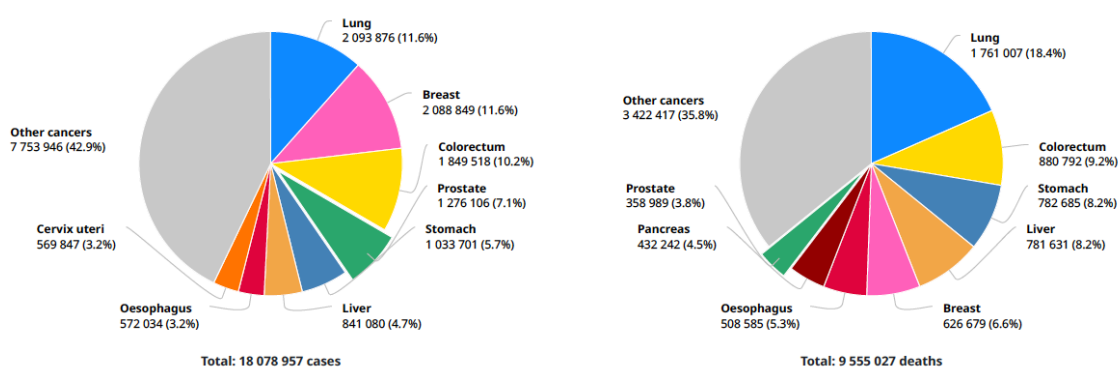


Figure 4 : Estimations de l'incidence (à gauche) et de la mortalité (à droite) causées par le cancer dans le monde en 2018. Le cancer de la prostate est représenté en vert (22)

2.3.1.2.1. L'incidence du cancer de la prostate dans le monde

L'incidence du cancer de la prostate varie très fortement dans le monde. Le cancer de la prostate est surtout retrouvé dans les pays développés, qui regroupent deux-tiers des cas de cancer de la prostate, alors qu'ils ne représentent que 18% de la population masculine mondiale (21). Ces variations mondiales semblent liées à l'usage du dosage du PSA comme test de dépistage du cancer de la prostate dans ces pays (24).

Selon les données du GLOBOCAN 2018, l'incidence du cancer de la prostate est plus élevée en Australie et en Nouvelle-Zélande, dans le Nord et l'Ouest de l'Europe, en Amérique du Nord ainsi que dans les îles des Caraïbes et de la Polynésie. Au contraire, l'incidence du cancer de la prostate est beaucoup plus faible dans les pays asiatiques (21,25). Même si ces pays semblent moins touchés par ce type de cancer, l'incidence du cancer de la prostate a augmenté au cours de ces dernières années, notamment dans les pays du Nord-Est de l'Asie. L'augmentation de l'incidence a été la plus élevée au Japon, le cancer de la prostate étant devenu le premier cancer masculin en 2015. L'élévation de l'incidence du cancer de la prostate dans ces pays serait multifactorielle, mais vraisemblablement liée aux changements de mode de vie. Cette augmentation serait aussi liée à la mise en place d'un système de recensement des cancers prostatiques plus performant qui n'est pas présent dans les autres pays asiatiques (26).

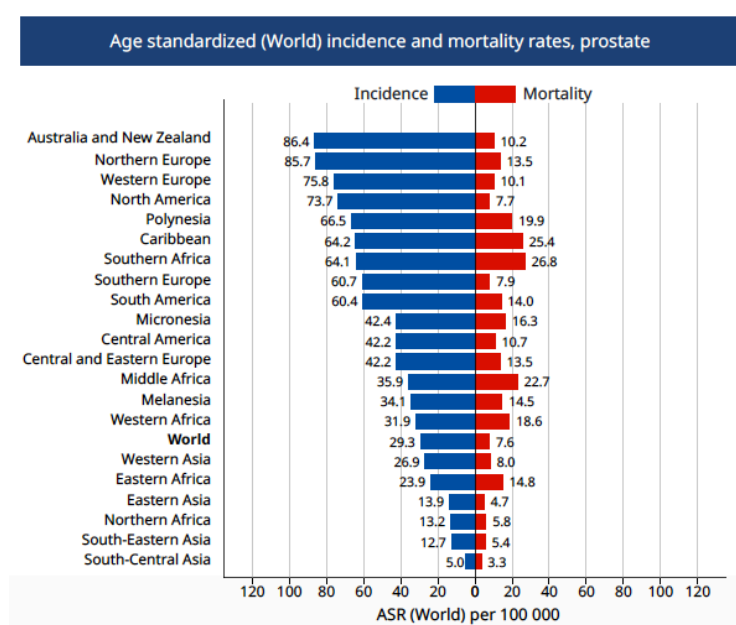


Figure 5 : Estimation des taux standardisés selon l'âge de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate en 2018 (25)

Même si les pays d'Amérique du Nord, d'Océanie ou d'Europe du Nord font partie des pays ayant un fort taux d'incidence du cancer de la prostate, leur taux s'est stabilisé ou a diminué depuis quelques années. Cela peut être relié à la diminution de l'utilisation du dosage du PSA, ainsi qu'à la diminution du nombre de cas indolents dans la population générale car ces derniers ont déjà été dépistés à un âge plus précoce (23). La diminution du nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate pourrait aussi être liée à la surveillance active. La surveillance des dosages du taux de PSA peut cacher la présence de cancers de la prostate à des stades précoces, mais cela permet d'éviter d'utiliser des techniques de diagnostic invasives comme les biopsies prostatiques (27).

2.3.1.2.2. La mortalité du cancer de la prostate dans le monde (23,27)

Les plus forts taux de mortalité due au cancer de la prostate sont retrouvés dans les pays africains et dans les îles des Caraïbes (25,27). Cette constatation pourrait s'expliquer par un manque d'accès aux soins approprié et de registre de recensement performant, ainsi que par le risque de forme agressive du cancer de la prostate. En effet, le cancer de la prostate chez les descendants de populations noires est souvent plus agressif que chez d'autres populations ethniques. Cela pourrait être lié en partie à une susceptibilité génétique (28).

Globalement ces dernières années, la mortalité du cancer de la prostate a diminué dans le monde. Cela pourrait être attribué à l'amélioration des traitements et/ou de la détection précoce du cancer de la prostate. Cependant, une augmentation de la mortalité a été détectée dans certains pays d'Asie ainsi que d'Europe centrale et de l'Est. Cela pourrait être lié à l'accès limité à des soins appropriés dans ces pays, ainsi qu'à la modification des facteurs de risque suite à l'évolution des modes de vie, qui deviennent plus déséquilibrés. De plus, l'augmentation du taux de mortalité pourrait refléter l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués grâce à l'augmentation de l'utilisation du dosage du PSA dans ces pays (23,27).

2.3.2. En France

2.3.2.1. Le cancer en général

En 2018, un cancer a été diagnostiqué chez 382 000 français, et environ 157 400 personnes en sont décédées. En général, l'incidence et la mortalité des cancers masculins ont diminué ces dernières années, respectivement de 1,4% et de 2%. Au contraire, la prévalence totale des cancers augmente : en 2018, 3,8 millions de personnes étaient atteintes d'un cancer. Cette augmentation de la prévalence est liée à l'amélioration de la survie des patients cancéreux (1).

2.3.2.2. Le cancer de la prostate

En France, le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme, avec 64 995 nouveaux cas estimés en 2018, soit 25% de nouveaux cas de cancers chez l'homme. Il est aussi le cancer le plus fréquent en France dans la population générale, représentant 14,3% des cancers nouvellement diagnostiqués (29). Il se place au troisième rang de la mortalité par cancer masculin en France (1).

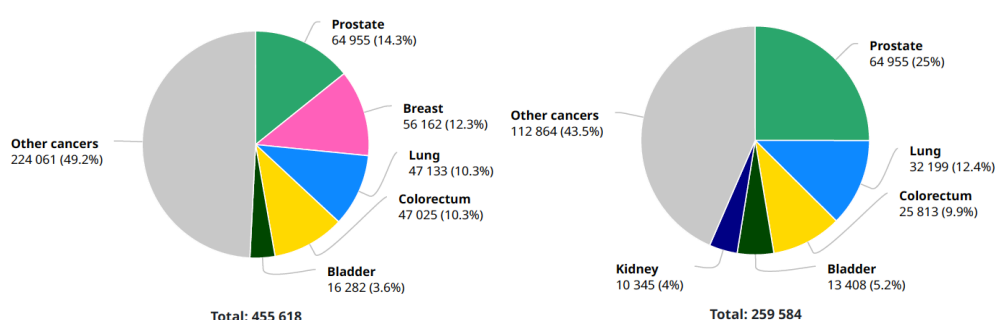


Figure 6 : Estimations de l'incidence des cancers dans la population générale (à gauche) et chez les hommes (à droite) en France en 2018 (29)

Une estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1998 et 2018 a été publiée en 2019 (1). Pour le cancer de la prostate, les données n'étaient pas encore disponibles, cette étude s'est donc appuyée sur les données du réseau Francim de 2015. Selon ces données, le cancer de la prostate est très rare en France avant 50 ans. L'incidence augmente ensuite selon l'âge jusqu'à atteindre un maximum entre 70 et 74 ans pour ensuite décroître. La mortalité suit la même tendance : elle est très rare avant 60 ans puis elle augmente rapidement selon l'âge. L'âge moyen au diagnostic en France en 2015 est de 68 ans, tandis que l'âge moyen lors du décès est 83 ans (1).

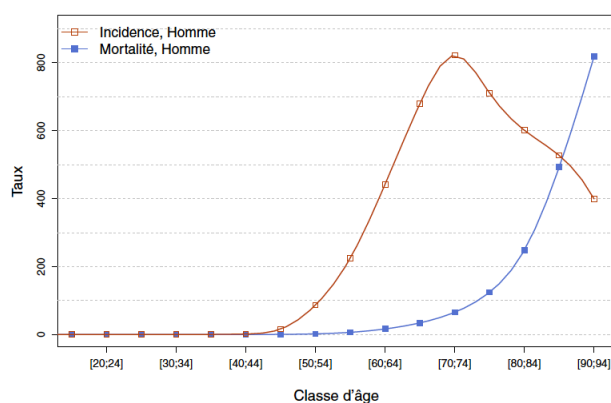


Figure 7 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer de la prostate selon les classes d'âge en France en 2015 (1)

Même s'il demeure le cancer masculin le plus fréquent en France, son incidence diminue depuis 2005, après avoir augmenté très fortement entre les années 1990 et 2005. Cela peut être lié à la forte utilisation du dosage du PSA pour le dépistage individuel du cancer de la prostate, diagnostiquant le cancer chez des patients plus jeunes. Puis des recommandations officielles conseillant la limitation du dépistage peuvent expliquer la diminution de l'incidence de ce cancer (1).

La mortalité du cancer de la prostate ne cesse de diminuer depuis 1990 dans toutes les tranches d'âge. De 1990 à 2015, la mortalité a diminué de 2,8%, mais elle a surtout fortement diminué entre 2010 et 2015 où une diminution de 3,7% a été enregistrée. Cette diminution de la mortalité peut être attribuée à l'amélioration des traitements, notamment des traitements pour les cancers avancés. Elle peut aussi être liée au dépistage qui permet de diagnostiquer des formes précoces du cancer de la prostate, et ainsi d'améliorer la survie (1).

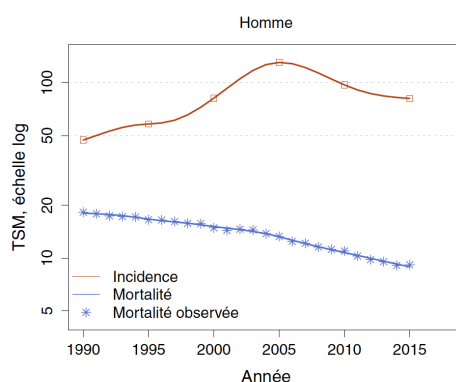


Figure 8 : Taux standardisés de l'incidence et de la mortalité en France selon l'année (TSM - taux standardisés monde) (1)

2.3.3. Facteurs de risque

Il existe des facteurs de risque dont le lien avec le cancer de la prostate a été prouvé : l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et de cancer du sein, ainsi que l'origine ethnique. D'autres facteurs sont énoncés comme ayant un lien avec le cancer de la prostate, mais un lien clair reste à établir. Les facteurs environnementaux comme l'alimentation en font partie (30).

2.3.3.1. L'âge

Le cancer de la prostate est un cancer de l'homme âgé. Très peu de cancers de la prostate sont détectés chez les hommes de moins de 50 ans, et la majorité des cas de ce cancer sont dépistés entre 70 et 74 ans (1).

Le vieillissement des populations est suivi d'une augmentation de l'incidence des cancers, car le risque de cancer augmente avec l'âge. En effet, le vieillissement s'accompagne d'altérations au niveau moléculaire, cellulaire et physiologique pouvant favoriser la cancérogenèse et ainsi l'apparition de cancers. Par exemple, des mutations s'accumulent dans les cellules au cours du vieillissement, et la capacité de résistance au stress oxydatif diminue au cours du temps (31).

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge, comme le montre les études épidémiologiques d'autopsies. Selon une revue de 2015, la prévalence de cancers de la prostate indolents était de 5% chez les hommes de moins de 30 ans, et atteignait 59% chez les hommes de plus de 79 ans (avec un intervalle de confiance à 95% entre 48 et 81%) (32). Cela montre que le nombre de tumeurs prostatiques augmente avec l'âge. De plus, de nombreux cancers restent indolents jusqu'au décès de la personne touchée et n'ont eu aucune incidence sur le plan clinique. Le cancer de la prostate serait alors un phénomène attendu dans le vieillissement de l'homme, avec comme supposition qu'un homme aurait presque 100% de risque de développer un cancer de la prostate à 100 ans (33).

2.3.3.2. Les antécédents familiaux (30,34)

Le cancer de la prostate est le plus fréquemment **sporadique** : aucun autre cas de cancer de la prostate n'a été relevé dans la famille de l'homme atteint. Mais il existe aussi des formes familiales de ce cancer.

La forme **familiale** du cancer de la prostate concerne environ 20% des cas : dans la famille de l'homme touché, il y a eu au moins deux cas de cancer de la prostate dépisté au premier et/ou au second degré (père, frère(s), grand(s)-père(s) ou oncle(s)).

Au sein de ces formes familiales existent des formes **héréditaires** de cancer prostatique, qui ne représenteraient que 5% environ des cancers de la prostate. Cette forme de prédisposition génétique est définie par des critères stricts : trois cas de cancer de la prostate au minimum ont été diagnostiqués chez des parents du premier et/ou du second degré, ou deux cas de cancer prostatique chez des hommes du premier et/ou du second degré qui ont été diagnostiqués avant l'âge de 55 ans.

Il existe ainsi deux formes de cancer prostatique héréditaire :

- **Le cancer héréditaire monogénique** (moins de 5% des cancers héréditaires) : un gène muté provoque la carcinogenèse prostatique. Ce type de cancer apparaît généralement chez l'homme jeune (avant 55 ans). Les gènes les plus fréquemment concernés sont BRCA2 et HOXB13.
- **Le cancer héréditaire polygénique** (95% des cancers héréditaires). L'implication des facteurs génétiques reste compliquée à définir dans ce cas car il existe plus d'une centaine de variants de gènes mutés potentiellement en cause.

2.3.3.3. L'ethnie

Le risque de cancer de la prostate est plus élevé dans certaines populations ethniques. Les hommes d'origine africaine ou antillaise sont plus susceptibles de développer un cancer de la prostate que les autres ethnies. C'est notamment le cas dans les Antilles françaises, où les taux d'incidence et de mortalité dus au cancer prostatique sont supérieurs à ceux observés en métropole. Cela peut être dû aux origines africaines de la majorité de la population antillaise (30). Aux États-Unis, l'adénocarcinome de la prostate est plus fréquent chez la population afro-américaine que chez les caucasiens. L'incidence de la population caucasienne américaine est similaire à celle des pays européens, tandis que celle des pays asiatiques est faible (35).

L'incidence de ce cancer dans les populations d'origine africaine semble plus élevée que dans les autres populations. Cette disparité serait expliquée par des différences polymorphiques au niveau de gènes impliqués dans la cancérogenèse. Des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) de la région chromosomique 8q24 retrouvées dans les populations d'origine africaine semblent être un facteur de susceptibilité de tumeur prostatique (36). De plus, de nombreux variants génétiques du RA sont retrouvés spécifiquement chez les afro-américains par rapport aux caucasiens. Ces variants donneraient une susceptibilité génétique pour les afro-américains de développer un cancer de la prostate plus agressif (37). Il semblerait aussi que les allèles (TA)₁₈ de la 5 α -réductase de type 2 seraient essentiellement retrouvés chez les populations d'origine africaine. Ces allèles modifieraient la régulation de la production de cette enzyme impliquée dans l'androgénèse au niveau de la prostate (38), même si le rôle des androgènes dans le cancer prostatique reste encore à établir, comme expliqué dans le paragraphe suivant sur les facteurs hormonaux.

Par ailleurs, le manque d'accès aux soins et au dépistage peut être retrouvé chez la population d'origine africaine dans certains pays, notamment afro-américaine. En effet, cette classe de population est souvent celle qui est la plus pauvre et qui a le moins accès aux soins et aux dosages du taux de PSA aux États-Unis (39).

2.3.3.4. Autres facteurs de risque suspectés ou controversés

D'autres facteurs de risque potentiels existent, mais leur lien dans le cancer de la prostate n'a pas été formellement identifié.

2.3.3.4.1. Les facteurs hormonaux

Le cancer de la prostate est hormono-dépendant, même si le rôle des androgènes n'est pas encore bien établi dans la carcinogenèse prostatique. Ce type de cancer n'apparaît que chez les hommes pubères. En effet, l'adénocarcinome prostatique ne se développe pas chez les hommes castrés avant la puberté, ainsi que ceux présentant un syndrome d'insensibilité aux androgènes. En revanche, il est difficile de savoir si le taux de testostérone circulante est un facteur de risque. En effet, aucune étude n'a prouvé l'existence d'un lien direct entre le taux de testostérone élevé et le risque de cancer de la prostate (40). De plus, l'administration de testostérone chez les hommes souffrant d'un hypogonadisme ne semblerait pas augmenter l'incidence du cancer de la prostate (41). Enfin, les stéroïdes anabolisants utilisés comme produits dopants sont suspectés de favoriser le cancer de la prostate, mais aucun lien n'a été clairement établi (42,43).

2.3.3.4.2. La chlordécone

La chlordécone est un insecticide organochloré. Elle est considérée comme un facteur de risque potentiel de cancer de la prostate du fait de l'incidence élevée de ce cancer dans les Antilles Françaises, dont les sols sont contaminés par ce pesticide. La chlordécone est reconnue comme étant un perturbateur endocrinien ayant des propriétés œstrogéniques et comme étant un carcinogène potentiel. Une étude publiée en 2011 (44) a mis en évidence un lien significatif entre l'exposition à la chlordécone et le risque d'apparition du cancer de la prostate, mais uniquement chez les hommes ayant une forte concentration sanguine de ce pesticide et des antécédents familiaux de cancer de la prostate. Son implication dans la cancérogenèse prostatique reste encore à préciser.

2.3.3.4.3. Les facteurs de risque liés au mode de vie et à l'alimentation

Les populations asiatiques immigrées aux États-Unis ont une incidence à ce type de cancer plus élevée que celle dans leur pays d'origine d'autant plus s'ils sont arrivés jeunes aux États-Unis, mais l'incidence des immigrés asiatiques reste inférieure à celle observée que la population américaine. Selon cette observation, les changements environnementaux pourraient avoir un rôle dans le risque d'apparition du cancer de la prostate, notamment liés à l'alimentation (45).

De nombreuses publications ont étudié le rôle de l'alimentation dans le cancer de la prostate. Une étude a été réalisée sur 158 patients dont la moitié avaient un cancer de la prostate indolent et l'autre moitié un cancer de la prostate agressif. Le tissu adipeux péri-prostatique de chaque patient a été extrait et l'expression des acides gras a été corrélée à la migration et l'agressivité tumorale. Un profil lipidique « protecteur » a été établi : l'acide linoléique et l'acide eicosapentanoïque, respectivement des acides gras polyinsaturés n-6 et n-3 (46).

Il semble aussi que le lycopène, le sélénium, la vitamine E, le thé vert et les phyto-œstrogènes du soja soient des aliments et vitamines protecteurs vis-à-vis de l'adénocarcinome prostatique. D'autres facteurs alimentaires sont considérés comme des facteurs favorisant le cancer de la prostate : une alimentation riche en viande rouge, en produits laitiers, en graisses (47)... Mais par manque d'études solides, aucune preuve scientifique formelle n'a pour le moment pas permis d'établir des conseils hygiéno-diététiques pour prévenir la formation de ce cancer (30).

L'obésité ne serait pas un facteur favorisant l'apparition du cancer de la prostate, mais en serait un facteur d'agressivité. En effet, la surcharge pondérale jouerait un rôle « probable » dans le risque de cancer de la prostate avancé (48).

L'activité sexuelle aurait une influence sur le cancer de la prostate, mais les études divergent sur le degré de cette influence. Des études ont montré qu'une activité sexuelle régulière a un effet bénéfique sur la réduction du risque de cancer prostatique, notamment le nombre important d'éjaculations (49–51). L'effet bénéfique potentiel des éjaculations serait liée à l'élimination de toxines carcinogènes dans le sperme. Une méta-analyse récente suggère pourtant le contraire, avec une diminution du risque de cancer de la prostate chez les hommes ayant eu un faible nombre de partenaires sexuels féminins et d'éjaculations, ainsi qu'un âge élevé lors du premier rapport sexuel (52). Un rôle clair de l'activité sexuelle sur le risque de cancer de la prostate reste donc à définir.

2.4. Diagnostic du cancer de la prostate

2.4.1. Les circonstances de découverte

Le cancer de la prostate est un cancer lentement évolutif. Par conséquent, il est le plus souvent asymptomatique. Il est découvert le plus fréquemment suite à une élévation de la valeur du PSA sérique total. Plus rarement, il peut être découvert suite à une anomalie de consistance décelée lors d'un toucher rectal ou de la découverte de tissu cancéreux lors de l'analyse anatomopathologique du tissu prélevé en cas d'adénome prostatique (53). L'apparition de symptômes suite au cancer signe un développement local important du cancer, voire métastatique. Mais ces symptômes sont assez peu spécifiques du cancer de la prostate, ils ne permettent généralement pas d'orienter le diagnostic.

En cas de cancer de la prostate symptomatique, ce type de cancer entraîne le plus fréquemment des **troubles urinaires**. Ces symptômes apparaissent en cas de développement local important du cancer au niveau de la prostate, provoquant une compression des voies urinaires. Ces symptômes sont similaires à ceux de l'HBP et donc peu spécifiques. Cette compression se traduit par une pollakiurie, des difficultés pour uriner (difficulté ou impossibilité d'uriner à cause d'une rétention urinaire, jet d'urine faible, sensation de vidange incomplète de la vessie), voire des douleurs ou des brûlures mictionnelles, ainsi que des hématuries. Le cancer de la prostate peut aussi être à l'origine de **dysfonctions sexuelles**. L'homme peut avoir des difficultés pour avoir une érection, avoir des douleurs lors de l'éjaculation, ou présenter une hématospermie. En cas de métastases, le cancer de la prostate peut provoquer des **douleurs osseuses** au niveau du dos, des hanches et des jambes. C'est le signe d'appel le plus évocateur de ce type de cancer. Il peut aussi provoquer une **asthénie** et une **perte de poids** (54,55).

2.4.2. Dépistage du cancer de la prostate

Selon l'OMS, « le dépistage vise à détecter les personnes qui, dans une population apparemment en bonne santé, présentent un risque plus élevé de contracter une maladie ou un problème de santé ». Le dépistage permet de trier les personnes en deux groupes : celles qui seraient potentiellement atteintes de la maladie et celles qui en seraient potentiellement exemptes (56).

Un dépistage peut être de deux types (57) :

- **Organisé** : le dépistage est proposé aux personnes qui appartiennent à une classe d'âge à risque.
- **Individuel** : le dépistage peut être proposé à un individu après un entretien lui présentant les avantages et les inconvénients de ce dépistage et des traitements.

Le dépistage est différent du diagnostic qui vise à établir si le patient est réellement atteint de la maladie ou non.

Selon l'Association Française d'urologie (AFU), le dépistage doit reposer sur l'identification des facteurs de risque de cancer de la prostate chez l'homme concerné, ainsi que la réalisation d'un dosage du taux de PSA sérique et d'un toucher rectal (58).

2.4.2.1. L'interrogatoire du patient (53)

L'interrogatoire du patient permet de déterminer ses facteurs de risques ainsi que ses antécédents personnels et familiaux. Il permet aussi de détecter d'éventuels symptômes liés à la maladie. L'interrogatoire permet au médecin d'estimer l'espérance de vie du patient et d'évaluer ses comorbidités, lui permettant de décider s'il est nécessaire ou non de réaliser un dépistage du cancer de la prostate.

2.4.2.2. Le toucher rectal (3,59)

Le toucher rectal permet au clinicien de palper la prostate au travers du rectum. Même si cet examen est inconfortable, il n'est généralement pas douloureux et ne présente aucun risque. Selon l'AFU, le toucher rectal doit être réalisé avant tout dosage de PSA.

Cet examen permet au médecin de déceler une augmentation possible du volume de la prostate, ainsi que d'éventuelles modifications anatomiques : la prostate a une consistance plus dure et une forme irrégulière en cas de tumeur prostatique détectable au toucher rectal. En cas de détection d'un tel élément, il est recommandé de réaliser des biopsies prostatiques, quelle que soit la valeur du PSA total sérique.

Le toucher rectal reste un examen dont les résultats sont très opérateur-dépendants. De plus, même si cette technique est très spécifique, elle est peu sensible et ne permet de détecter que les tumeurs de volume important et le plus souvent situées dans la zone postérieure ou latérale de la prostate. Enfin, un examen normal ne permet pas d'exclure la présence éventuelle de tumeur prostatique.

2.4.2.3. Le dosage du PSA (3,60)

Le PSA est une sérine protéase appartenant à la famille des kallicréines. Elle permet de fluidifier le sperme après éjaculation pour faciliter la migration des spermatozoïdes au sein de l'appareil reproducteur féminin. Cette protéine est produite et sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques, notamment sous l'influence des androgènes. Le PSA est naturellement présent dans la circulation sanguine de l'homme à des taux très faibles, de l'ordre du nanogramme par millilitre de sang, soit 1 million de fois plus faible que sa concentration dans le liquide séminal. Dans la circulation sanguine, le PSA circule sous forme libre (30% du PSA sérique total) ou sous forme complexée à des inhibiteurs de protéases (à l' α 1-antichymotrypsine, l' α 1-antitrypsine ou à l' α 2-macroglobuline).

Le dosage du PSA sérique total est utilisé dans le cadre du dépistage du cancer prostatique. Il est aussi indiqué dans le suivi des patients, dans l'évaluation de la réponse aux traitements ainsi que pour déceler une éventuelle récurrence biologique du cancer de la prostate.

Le dosage du PSA se fait à partir d'une prise de sang. Plusieurs techniques de dosage existent, et la valeur seuil du PSA total varie donc en fonction du laboratoire et de la technique de dosage utilisée. Comme expliqué précédemment, le dosage du PSA est très spécifique, mais peu sensible pour une valeur seuil de 4 ng/ml (61). En effet, ce dosage est spécifique du tissu épithélial de la prostate, mais pas du cancer de la prostate. Ainsi, sa valeur peut être augmentée dans certaines conditions (HBP, geste chirurgical urologique, pratique intensive du vélo...).

Tout comme le volume de la prostate, la valeur du PSA sérique augmente avec l'âge. Le seuil de détection du PSA sanguin total a été admis au-dessus de 4 ng/ml pour la détection précoce. Mais l'interprétation des résultats doit toujours être adaptée à l'âge du patient, du contexte clinique et de la taille de sa prostate.

Tableau I : Valeurs normales du PSA sérique total selon l'âge (3)

Age	< 50 ans	Entre 50 et 60 ans	Entre 60 et 70 ans	Entre 70 et 80 ans
PSA (ng/ml)	< 2,5	< 3,5	< 4,5	< 6,5

Il n'y a pas de consensus de prise en charge du patient en cas de PSA élevé et de toucher rectal normal. Généralement, d'autres dosages sont réalisés pour confirmer cette élévation, mais aucun délai officiel n'a été déterminé. Les biopsies prostatiques sont réalisées si ces dosages successifs ont mis en évidence une élévation de la valeur du PSA.

- **La controverse du dépistage du cancer de la prostate en France :**

La controverse du dépistage du cancer de la prostate est née des résultats de deux études qui s'opposent : l'essai européen ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) (62) et l'essai américain PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening*) (63). L'étude ERSPC a démontré une diminution significative de la mortalité de 20% grâce au dépistage organisé, tandis que l'essai PLCO n'a démontré aucun bénéfice de ce dépistage. Ces études présentent de nombreux biais, et la diminution de la mortalité s'accompagnait d'une forte augmentation de la morbidité des traitements dans l'étude ERSPC à cause des surtraitements.

Ces deux études ont mené à des prises de position diverses. Actuellement en France ou dans d'autres pays, aucune recommandation n'existe sur le dépistage systématique du cancer de la prostate. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommande le dépistage du cancer de la prostate que pour les hommes souffrant de symptômes génito-urinaires et/ou osseux décrits précédemment. Cette prise de position diverge de celle de l'AFU. Elle recommande le dépistage individuel par dosage du PSA et par toucher rectal pour les hommes ayant entre 50 et 75 ans, voire 45 ans en cas de facteurs de risque familiaux et ethniques, et ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans (58).

La HAS se base sur les résultats de ces deux études pour prononcer son avis. Ainsi, elle a réaffirmé qu'un dépistage systématique n'a pas démontré une diminution de la mortalité. Dans ce rapport, elle a aussi affirmé que ces études ont révélé qu'un dépistage systématique s'accompagne d'une augmentation du nombre d'effets indésirables liés aux biopsies prostatiques. De plus, la HAS ne recommande pas ce dépistage chez les hommes dits « à haut risque » et rappelle que les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA dans la population générale (64).

Pour une valeur seuil de 4 ng/ml, le dosage du PSA a pour critères :

- Sensibilité allant de 20 à 75% et spécificité de 90% ;
- Valeur prédictive négative de 90% et valeur prédictive positive de 30%. Cela signifie que sur dix résultats négatifs, un homme sur dix a un cancer de la prostate. Cela signifie aussi que pour dix résultats positifs, seulement trois patients ont véritablement un cancer de la prostate. En moyenne, 7 dosages sur 10 sont donc des faux-positifs (3,61). En effet, de nombreuses situations augmentent le taux de PSA en l'absence de cancer prostatique, comme par exemple une HBP ou une prostatite.

De plus, le dépistage du cancer de la prostate ne permet pas de distinguer les formes indolentes des formes agressives à l'heure actuelle. Il est donc difficile d'évaluer le bénéfice de ce dépistage compte rendu du risque de surdiagnostic et de surtraitement qui peuvent impacter la qualité de vie (61).

Les sociétés savantes en France sont tout de même d'accord sur un point : le dosage du PSA peut être réalisé chez l'homme asymptomatique s'il le souhaite, à condition qu'il soit consentant et qu'il ait été bien informé. C'est pour cela que la réalisation du dépistage du cancer de la prostate doit faire l'objet d'une décision partagée entre le patient et son médecin. Ce dernier doit l'informer de manière éclairée sur les bénéfices, les limites et les risques de la détection précoce et des éventuels traitements du cancer de la prostate (3,61).

2.4.3. Diagnostic du cancer de la prostate : les biopsies prostatiques

(3,58)

L'analyse anatomopathologique des biopsies prostatiques est le seul moyen de diagnostiquer un cancer de la prostate. Elles doivent être réalisées après un toucher rectal anormal, ou après une élévation continue du PSA total sur plusieurs contrôles successifs.

Les biopsies prostatiques sont réalisées sous anesthésie locale, voire locorégionale ou générale. Les prélèvements sont effectués par voie transrectale et guidés par une échographie endorectale. Le praticien réalise 6 ou 12 biopsies minimum, réparties sur l'ensemble de la prostate. Une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) multiparamétrique est recommandée par l'AFU avant la première série de biopsies prostatiques pour localiser l'emplacement du site tumoral potentiel. En cas de détection d'un site potentiel, des biopsies ciblées sont réalisées en plus des biopsies initiales. Un anatomopathologiste analyse ensuite les prélèvements au microscope pour déceler d'éventuelles modifications anatomopathologiques des cellules prostatiques grâce au score de Gleason.

Les biopsies prostatiques sont l'objet d'une antibioprophylaxie en prise unique (ofloxacine ou ciprofloxacine, ou ceftriaxone en cas d'allergie) pour diminuer le risque de prostatite et d'un lavement rectal avant la réalisation d'une biopsie. Le risque de ces prélèvements est la persistance de sang dans les urines, les selles ou le sperme plusieurs jours après. Plus rarement, les biopsies prostatiques peuvent aussi causer une prostatite ou une rétention aiguë d'urine.

Un résultat négatif n'exclut pas l'absence de cancer : dans moins de 20% des cas, les biopsies négatives le sont faussement car le prélèvement n'a pas été effectué sur le site de la tumeur. Une deuxième série de biopsies peut être réalisée si un cancer prostatique est toujours fortement suspecté, mais il n'y a actuellement pas de consensus sur l'intervalle de temps entre les deux séries de prélèvements. L'AFU recommande tout de même une IRM multiparamétrique avant la réalisation d'une deuxième série de biopsies prostatiques pour essayer d'augmenter le taux de détection.

2.5. La classification du cancer de la prostate

2.5.1. Le score de Gleason (65–67)

Le score de Gleason est une classification histologique du cancer de la prostate. Ce score a été instauré par Donald Gleason en 1966. Il a basé son score sur l'évaluation du degré de différenciation de la tumeur prostatique : plus la tumeur est indifférenciée, plus elle est agressive et plus son grade est élevé (de 1 à 5).

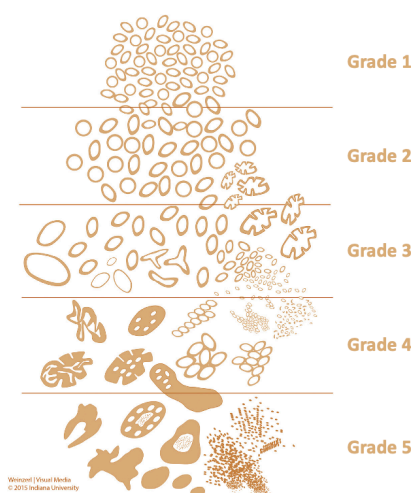


Figure 9 : Représentation du score de Gleason selon le consensus de l'ISUP de 2014.
Adapté d'après (68)

Le score de Gleason est basé sur trois règles :

- Il peut exister plusieurs populations tumorales au sein de la même prostate,
- Ces populations tumorales peuvent être de grade différent,
- Plus l'architecture glandulaire est détruite, plus le pronostic est mauvais.

Le score de Gleason peut être calculé sur n'importe quel prélèvement prostatique (biopsies prostatiques, résection de tissu prostatique ou prostatectomie totale), même s'il existe quelques différences sur la méthode de calcul selon le type de prélèvement. Dans tous les cas, le score est calculé avec les deux grades les plus présents au sein du tissu analysé, le plus présent des deux étant indiqué en premier. Le score de Gleason évolue donc de 2 (1-1) à 10 (5-5). Il ne peut être calculé après un traitement, car ce dernier modifie l'architecture de la tumeur. *Les grades sont listés dans l'Annexe 2.*

Le score de Gleason a été réévalué plusieurs fois depuis sa création. Sa dernière modification remonte à 2014 par l'*International Society of Uro-Pathology* (ISUP), recommandée par l'OMS en 2016. Dans cette dernière modification, le grade 1 du score de Gleason n'existe plus, mais il apparaît toujours dans la représentation schématique de ce dernier. De plus, l'ISUP a instauré une nouvelle classification à partir du score de Gleason. Cette nouvelle classification a pour but de mieux refléter le caractère indolent de certains types de cancers de la prostate qu'avec le score de Gleason, et devrait permettre une meilleure classification des patients lors des études thérapeutiques et pronostiques.

***Tableau II :** Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016 (58)*

Groupe pronostique	Anciennement score de Gleason
Groupe 1	Score de Gleason ≤ 6
Groupe 2	Score de Gleason = 7 (3+4), le grade 3 étant majoritaire
Groupe 3	Score de Gleason = 7 (4+3), le grade 4 étant majoritaire
Groupe 4	Score de Gleason = 8 (4+4, 3+5 ou 5+3)
Groupe 5	Score de Gleason ≥ 9

Le score de Gleason sert notamment à classifier le cancer de la prostate selon la classification TNM. Il sert aussi d'outil pronostique car c'est un des critères de la classification pronostique de D'Amico.

2.5.2. Bilan d'extension du cancer de la prostate (53,69)

Le bilan d'extension permet d'évaluer l'envahissement local, ganglionnaire et/ou métastatique du cancer. Ce bilan n'est réalisé qu'en cas de risque d'extension de la maladie, soit en cas de risque intermédiaire ou élevé d'évolution selon la classification de D'Amico (53). Le toucher rectal permet de déterminer si la tumeur est localisée au sein de la prostate (cancer localisé) ou si elle a franchi la capsule prostatique (tumeur localement avancée).

Pour les tumeurs localement avancées, une **IRM pelvi-prostatique** est réalisée. En cas de contre-indication à l'IRM (notamment la présence d'un pacemaker) ou pour rechercher d'éventuelles métastases viscérales, une **tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne** pourra être réalisée à la place. Ces examens permettent de visualiser la taille de la tumeur ainsi que ses envahissements possibles au niveau du pelvis (vésicules séminales, ganglions lymphatiques, vessie, rectum, ...).

D'autres examens peuvent être prescrits pour rechercher d'éventuelles métastases. Une **scintigraphie osseuse** peut être réalisée pour visualiser d'éventuelles métastases osseuses. Plus rarement, une **IRM du corps entier** peut être réalisée s'il y a suspicion de métastases tumorales à d'autres endroits, comme par exemple les poumons, le foie (69)...

2.5.3. La classification TNM

La classification TNM est une classification clinique internationale permettant de classer les tumeurs selon leur extension anatomique. Elle est définie par trois lettres :

- **T** pour tumeur, qui correspond à la taille de la tumeur,
- **N** pour « *node* » (ganglion en anglais), qui caractérise la présence ou l'absence d'envahissement ganglionnaire tumorale,
- **M** pour métastase, qui signale l'absence ou la présence de métastases tumorales.

A chaque lettre est assigné un chiffre évaluant la gravité de l'évolution pour chaque caractéristique de la tumeur. Ainsi, l'évaluation de la taille de la tumeur va de 0 à 4, celle de l'envahissement des ganglions varie de 0 à 3, tandis que celle des métastases est caractérisée par un 0 (absence) ou un 1 (présence de métastase(s)).

La classification TNM est une classification clinique réalisée avant tout traitement. Elle se base sur les examens réalisés lors du diagnostic du cancer (imagerie, examen clinique...). Elle permet essentiellement de guider le choix thérapeutique. Elle ne peut être réalisée ou modifiée après un traitement. Une autre classification TNM existe alors : la classification histologique pTNM. Elle permet de classer l'adénocarcinome prostatique après étude de la pièce opératoire suite à une prostatectomie totale (*cf Annexe 3*). Cette classification permet d'obtenir des données supplémentaires sur le type de tumeur, d'évaluer la nécessité et le choix de traitements adjuvants ainsi que le pronostic du patient (70).

Selon cette classification TNM, les tumeurs prostatiques peuvent être classées en trois catégories (71) :

- **Les tumeurs localisées** : elles correspondent aux tumeurs classées T1 ou T2 et N0 M0. Elles sont confinées au sein de la prostate et n'envahissent pas la capsule prostatique.
- **Les tumeurs localement avancées** : ces tumeurs regroupent les tumeurs classées T3 ou T4 et N0 M0. Elles ont franchi la capsule prostatique et envahi les structures avoisinantes.
- **Les tumeurs métastatiques** : elles correspondent à toutes les tumeurs aux stades N1 et/ou M1. Elles ont envahi les ganglions lymphatiques ou d'autres structures à distance de la prostate.

Tableau III : Classification TNM de l'adénocarcinome prostatique (58)

T : tumeur primitive	
T0 : tumeur primitive non retrouvée	
T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie	T1a : tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
	T1b : tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
	T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
T2 : tumeur limitée à la prostate	T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
	T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
	T2c : tumeur atteignant les deux lobes
T3 : extension au-delà de la prostate	T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale
	T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)	
N : ganglions régionaux	
Nx : ganglions régionaux non évalués	
N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale	
N1 : atteinte ganglionnaire régionale	
N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)	
M : métastases à distance	
Mx : métastases à distance non évaluées	
M0 : absence de métastases à distance	
M1 : métastases à distance	M1a : atteinte des ganglions non régionaux
	M1b : atteinte osseuse
	M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

2.5.4. La classification de D'Amico

Le cancer de la prostate localisé peut être classé en trois catégories selon la classification de D'Amico. Cette classification permet d'évaluer le risque de rechute du cancer de la prostate selon différents critères : le taux de PSA total lors du diagnostic, le score de Gleason et la classification TNM. Elle entre ainsi en compte lors du choix thérapeutique pour proposer le meilleur traitement au patient selon le risque d'évolution de son cancer.

***Tableau IV** : Classification de D'Amico (58)*

Risque de rechute à 10 ans	PSA	Score de Gleason	Stade clinique
Faible risque	≤ 10 ng/ml	et ≤ 6	et \leq T2a
Risque intermédiaire	entre 10 et 20 ng/ml	ou $= 7$	ou T2b
Risque élevé	> 20 ng/ml	ou ≥ 8	ou \geq T2c

Partie 2 : Les traitements du cancer de la prostate

1. Le choix de la stratégie thérapeutique

Le dossier du patient fait l'objet d'une présentation lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Le RCP est composé de plusieurs professionnels de santé représentant au moins trois spécialités médicales différentes. Au cours de cette réunion, les professionnels présents échantent sur le cas du patient et proposent les traitements qui semblent les plus adaptés dans cette situation selon plusieurs critères (53,72) :

- **Les caractéristiques du patient** :
 - L'espérance de vie estimée du patient et ses comorbidités,
 - Ses antécédents médicaux et chirurgicaux ainsi que ses contre-indications à certains traitements,
 - La présence d'éventuels troubles mictionnels et/ou sexuels,
- **Les caractéristiques de sa prostate**, notamment sa taille et son volume,
- **Les critères cliniques de son cancer** :
 - La localisation de la tumeur,
 - Son grade histologique (grade de Gleason),
 - Son stade selon la classification TNM ,
 - Son risque de rechute après traitement selon la classification de D'Amico,
- **Les préférences du patient** lorsqu'il y a plusieurs alternatives thérapeutiques possibles avec le même rapport bénéfices/risques.

Les objectifs des traitements sont différents en fonction des critères cités ci-dessus. Les méthodes de surveillance de la maladie permettent de retarder la mise en place d'un traitement et d'éviter ainsi l'apparition d'éventuels effets indésirables qui pourraient impacter la qualité de vie de l'homme. Les traitements à visée curative ont pour but d'éradiquer la tumeur et éventuellement de diminuer le risque de récurrence à l'aide d'un traitement adjuvant. Quant aux traitements palliatifs, ils visent à diminuer la tumeur, de ralentir sa progression et de diminuer les symptômes associés. En cas de métastases, les traitements permettent de les supprimer ou de limiter leur propagation (73,74).

Selon l'évolution de la pathologie, il peut y avoir plusieurs options thérapeutiques, résumées dans le tableau suivant et dans l'organigramme situé en Annexe 4.

Tableau V : Options thérapeutiques selon le stade du cancer de la prostate selon la HAS (53)

Stade non métastatique	
Tumeur localisée à faible risque (classification de D'Amico)	<p>Traitement immédiat :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie (+/- curage ganglionnaire) • Ou curiethérapie • Ou radiothérapie externe <p>Traitement différé à discuter dans des situations particulières (tumeur asymptomatique) : surveillance active ou abstention-surveillance clinique</p>
Tumeur localisée à risque intermédiaire (classification de D'Amico)	<p>Traitement immédiat :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé) • Ou radiothérapie externe* : <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie avec une augmentation de la dose (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par imagerie) - Ou en association à une hormonothérapie (≤ 6 mois), alors sans augmentation de dose • Exceptionnellement, une curiethérapie peut être discutée. <p>Traitement différé à discuter dans des situations particulières (tumeur asymptomatique) : abstention-surveillance clinique</p>
Tumeur localisée à haut risque (classification de D'Amico)	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe* en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans) • Ou prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé)
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe* en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
Stade métastatique (N+ ou M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	<p>Hormonothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une radiothérapie pelvi-prostatique complémentaire peut être discutée dans le sous-groupe de tumeurs N+ • Une chimiothérapie peut être proposée en cas de résistance à la castration

**En cas de radiothérapie, un curage ganglionnaire peut être discuté selon les facteurs pronostiques associés et l'impact thérapeutique attendu (adaptation de la durée de l'hormonothérapie, et modification des volumes d'irradiation).*

Après prostatectomie totale, la tumeur peut être classée selon la classification pTNM en fonction des résultats anatomopathologiques. En fonction de ces résultats, d'autres traitements peuvent être proposés au patient (radiothérapie ou hormonothérapie) (53).

2. Méthodes de surveillance

Les méthodes de surveillance permettent de différer la mise en route d'un traitement et l'apparition éventuelle d'effets secondaires qui pourraient altérer la qualité de vie du patient. Malgré cette similitude, ces méthodes différentes de surveillance sont différentes car elles n'ont pas le même objectif et ne sont donc pas proposées aux mêmes patients. En effet, la surveillance active a un but curatif tandis que l'abstention-surveillance clinique a uniquement un but palliatif.

2.1. Abstention-surveillance clinique (53,58)

L'abstention-surveillance clinique (ou *Watchful Waiting* en anglais) consiste à retarder la mise en place d'un traitement en surveillant l'apparition des symptômes de la maladie. En effet, les traitements du cancer de la prostate ne sont pas dénués de complications qui peuvent altérer la qualité de vie du patient. L'abstention thérapeutique peut être proposée chez les personnes ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans. Elle peut donc être proposée pour les patients âgés et/ou ayant un état de santé qui ne leur permet pas de mettre en place un traitement curatif et/ou ayant des comorbidités importantes.

Le suivi du cancer est simplement clinique. Un traitement à visée palliative sera mis en place lors de l'apparition des symptômes après avis du RCP. Le plus souvent, une hormonothérapie sera proposée au patient. Elle pourra être associée à d'autres traitements pour diminuer les symptômes liés au cancer.

2.2. Surveillance active

La surveillance active est un protocole strict de suivi du patient. Elle est proposée pour les patients ayant une espérance de vie de plus de 10 ans, un cancer de la prostate localisé à faible risque de progression et un taux de PSA total sérique inférieur à 10 ng/ml (75).

Elle a été développée au vu de l'augmentation du nombre de cancers indolents dépistés avec l'utilisation du dosage du PSA sanguin. Ces cancers indolents n'auraient probablement pas été diagnostiqués au cours du vivant de ces patients (76). Avec la surveillance active, le suivi strict du patient permet de déceler à temps une évolution défavorable d'un cancer localisé à faible risque de progression et de proposer à temps un traitement curatif sans diminuer ses chances de survie (77). Elle permet ainsi de différer un traitement curatif qui pourrait potentiellement entraîner des conséquences sur la qualité de vie du patient.

La surveillance active se base sur des dosages de PSA sanguins et des examens cliniques sous forme de toucher rectal réguliers. Il n'y a actuellement aucun consensus sur les protocoles de surveillance. Les critères d'inclusion, le délai entre les examens ainsi que les critères d'évolution du cancer prostatique varient selon les pays mais aussi entre les centres de traitement au sein d'un même pays.

Selon l'AFU, un dosage de PSA sanguin et un examen clinique doivent être réalisés tous les 3 à 6 mois, avec un toucher rectal tous les 6 à 12 mois. Une IRM de confirmation est à effectuer un an après le premier, et des biopsies prostatiques de contrôle doivent être effectuées dans les 18 mois suivant la mise en route de la surveillance active pour vérifier que le cancer n'a pas été sous-diagnostiqué (75). Par la suite, les biopsies sont effectuées généralement tous les 2 à 3 ans ou lors d'une suspicion d'aggravation du cancer. Une aggravation du cancer est suspectée en cas de temps de doublement du dosage du PSA inférieur à 3 ans, d'apparition d'un grade de Gleason 4 ou 5 sur les biopsies prostatiques ou que plus de deux carottes sont positives à la présence de cellules tumorales (58).

3. Prostatectomie totale

3.1. Principe (78)

La prostatectomie totale ou radicale est une technique chirurgicale qui consiste à retirer l'intégralité de la prostate et sa capsule ainsi que les vésicules séminales. Elle peut s'effectuer par voie laparoscopique avec ou sans assistance d'un robot, par voie rétropubienne ou par voie périnéale (cette dernière étant très peu utilisée).

L'opération chirurgicale se déroule sous anesthésie générale. Elle consiste dans un premier temps à la résection de la prostate et des vésicules séminales, puis à la réalisation de l'anastomose entre l'urètre et la vessie. Lors de l'intervention, un curage ganglionnaire peut être effectué. C'est le moyen le plus précis pour évaluer l'atteinte ganglionnaire du cancer de la prostate, ce qui améliore la stadification clinique de ce cancer. Les bandelettes neurovasculaires nécessaires à l'érection sont préservées au maximum. Cependant, elles peuvent être retirées en cas d'atteinte de celles-ci ou de cancer à haut risque de récurrence.

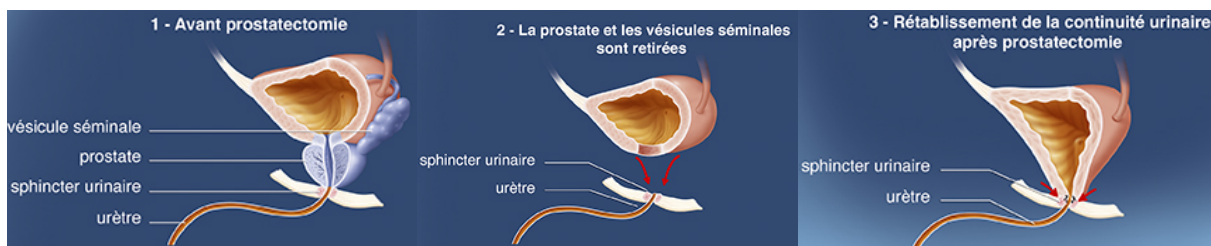


Figure 10 : Prostatectomie totale : ablation de la prostate puis suture entre l'urètre et le sphincter vésical (d'après (79))

La prostate est conservée pour être analysée et déterminer le stade pTNM du cancer. En fonction des résultats anatomopathologiques, le patient pourra nécessiter de traitements complémentaires comme la radiothérapie ou l'hormonothérapie.

3.2. Indications et contre-indications

La prostatectomie totale est indiquée chez les patients ayant une espérance de vie de plus de 10 ans et un cancer de la prostate localisé. C'est l'un des traitements de référence des cancers localisés.

3.3. Effets secondaires (78)

Certains effets secondaires peuvent survenir dans le mois suivant l'opération, conséquences de l'acte chirurgicale. Ainsi, le patient peut présenter une **douleur**, un **hématome** ou un **lymphocèle** au niveau de la zone opérée. Il peut aussi ressentir une **fatigue** suite à la perte de sang ou de l'anesthésie générale, mais pouvant aussi être causée par l'anxiété générée par l'intervention. Une **fuite au niveau de l'anastomose uréthro-vésicale** peut survenir. Enfin, une **thrombose veineuse ou phlébite** peut survenir. C'est pour cela que le patient se voit généralement prescrire des anticoagulants injectables et le port de bas de contention en prévention.

Comme cette méthode chirurgicale consiste à enlever la prostate et les vésicules séminales, le patient ne pourra plus éjaculer mais l'orgasme lié à l'éjaculation ne disparaît pas.

La prostatectomie totale peut engendrer des effets indésirables à long terme. Il peut survenir une **sténose de l'anastomose vésico-urétrale** qui diminue la force du jet d'urine et provoque des douleurs lors de la miction voire des hématuries. Plus fréquemment, la prostatectomie totale induit une **incontinence urinaire** et des **troubles de l'érection** qui dépendent respectivement de la fonction urinaire et de la fonction érectile de l'homme avant son opération. L'incontinence urinaire disparaît généralement dans les deux ans suivant l'opération, seuls 5 à 10% des patients ont une incontinence urinaire persistante. Les troubles de l'érection dépendent de l'âge du patient. Des troubles mictionnels et l'absence d'éjaculation peuvent compliquer la récupération des érections.

4. Radiothérapie

4.1. Définition et principe

La radiothérapie est un traitement anticancéreux locorégional. Cette technique utilise des rayonnements ionisants qui interagissent avec le milieu qu'ils traversent, le plus souvent des photons X. Dans un premier temps, ils captent les électrons dans ce milieu pour se stabiliser. Cette captation crée des ions ainsi et des radicaux libres qui pourront ensuite attaquer l'ADN et le léser. Ces lésions empêchent les cellules touchées de se diviser et meurent lorsqu'elles entrent en mitose. C'est pour cela que la radiothérapie ne fonctionne que sur les cellules qui se multiplient (80).

Il existe trois techniques différentes de radiothérapie : la **radiothérapie externe**, la **curiethérapie** et la **radiothérapie métabolique** (*cette dernière sera abordée au 7.3.2. La radiothérapie métabolique*).

4.2. Radiothérapie externe

4.2.1. Principe

Dans la radiothérapie externe, la source des rayonnements est située à l'extérieur du malade. La radiothérapie externe est basée sur l'étalement et le fractionnement de la dose d'irradiation totale. En effet, les cellules tumorales se divisent plus rapidement que les cellules saines et sont donc plus sensibles aux rayonnements ionisants. C'est pour cela que les séances de radiothérapie se font plusieurs jours de suite à de faibles doses (81).

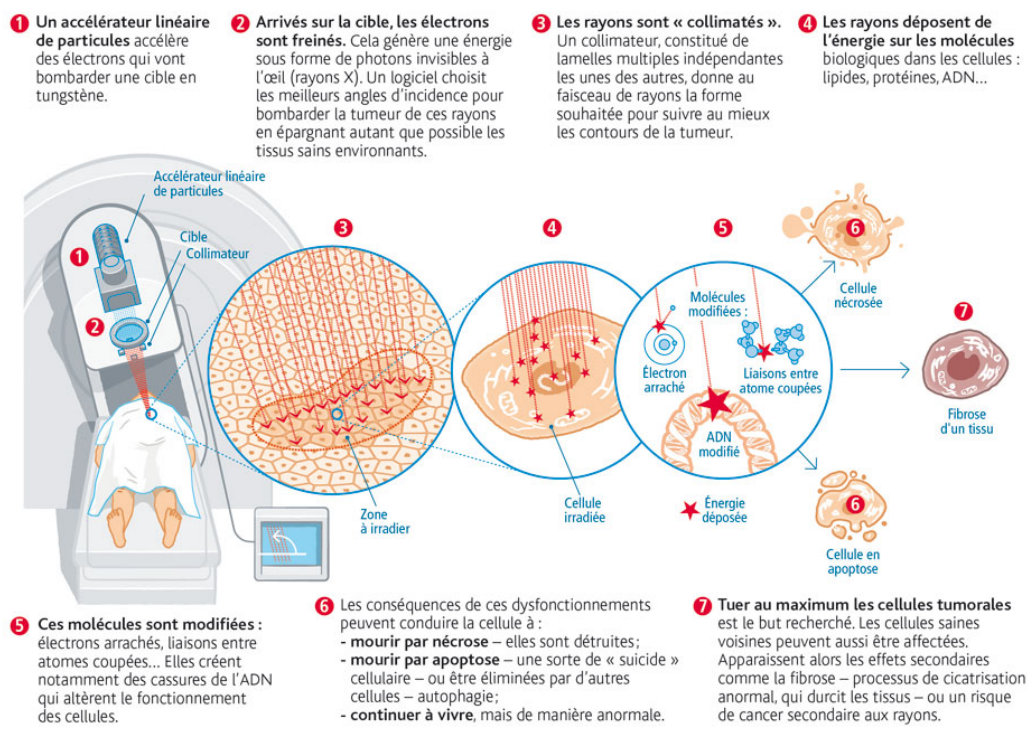
Dans le cancer de la prostate, il est recommandé d'utiliser la radiothérapie conformationnelle. Cette technique de radiothérapie permet de personnaliser le traitement en modulant la distribution des rayonnements en fonction de l'anatomie du patient (82).

4.2.2. Déroulement

L'étape de simulation ou de repérage a lieu avant le début du traitement par radiothérapie. Au cours de cette séance, le positionnement du patient lors des prochaines séances de radiothérapie est déterminé. La délinéarisation du volume des organes cibles et des organes à risque est aussi effectuée pendant cette séance. La radiothérapie du cancer de la prostate vise l'intégralité de la prostate (ou de la loge prostatique en cas de prostatectomie radicale antérieure). En fonction du risque de rechute du cancer localisé, elle peut aussi viser les vésicules séminales et les ganglions lymphatiques de drainage. Les organes à risque dans la radiothérapie externe prostatique sont la vessie, le rectum, l'intestin grêle, les têtes fémorales et le bulbe pénien. Après l'étape de simulation suit une étape de dosimétrie. En fonction des données d'imagerie recueillies lors de cette séance, un logiciel permet de calculer le nombre, la dose et la répartition possibles des faisceaux d'irradiation pour irradier les zones cibles le plus uniformément possible tout en essayant de préserver les organes à risque (82).

Le traitement du patient pourra ensuite commencer. Le patient est placé dans la même position que celle lors de la séance de simulation grâce aux points de repérage situés sur sa peau et à l'aide de contention(s) utilisée(s) lors de la séance de repérage. L'accélérateur linéaire particules est l'appareil permettant de produire les rayonnements. Il est constitué d'un canon à électrons et d'un électro-aimant qui accélère les électrons dans la section accélératrice de l'appareil. Les électrons frappent ensuite une plaque de tungstène, ce qui génère les photons X. Le bras de l'accélérateur tourne au cours de la séance pour que les faisceaux de photons X aient l'orientation souhaitée. Dans la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, un collimateur multilames est placé après la cible et permet de moduler l'intensité de chaque faisceau au cours de la séance, permettant de cibler au mieux la tumeur et d'éviter l'irradiation des organes à risque (81,82).

Le patient subit une séance de radiothérapie tous les jours pendant 4 à 5 jours consécutifs la semaine, pendant 7 à 8 semaines suivant le protocole défini. Ces séances se déroulent généralement en ambulatoire, permettant au patient de continuer à travailler ou de vivre à domicile. Le patient est suivi par le radiothérapeute environ une fois par semaine, notamment pour contrôler l'apparition d'éventuels effets secondaires (83).



© Antoine Dagan/Citizen Press/ILS/N/Magazine Repères

Figure 11 : Principe de la radiothérapie externe (81)

4.2.3. Indications et contre-indications de la radiothérapie externe (58)

La radiothérapie externe peut être proposée dans plusieurs situations :

- Traitement curatif de première ligne pour les cancers prostatiques localisés ou localement avancés, associée ou non à l'hormonothérapie.
- Traitement adjuvant ou de rattrapage après une prostatectomie totale.
- Traitement à visée palliative des métastases osseuses pour soulager les douleurs associées.

La radiothérapie externe est contre-indiquée en cas d'antécédent d'irradiation pelvienne, de maladie inflammatoire rectale active et de sclérodermie. La présence de symptômes urinaires obstructifs sévères liés à une HBP impose un traitement chirurgical de l'HBP avant la réalisation de la radiothérapie.

4.2.4. Effets secondaires de la radiothérapie (84)

Les **effets secondaires aigus** sont liés à l'irradiation des organes à risque. Ils apparaissent au cours de la radiothérapie jusqu'à quelques semaines après son arrêt. Ils regroupent les troubles urinaires, digestifs et cutanés, liés à l'inflammation des tissus sains par les rayonnements :

- Les **troubles urinaires** peuvent être des pollakiuries, des impériosités, des dysuries avec parfois des sensations de brûlure lors de la miction, voire des hématuries.
- Les **troubles digestifs** peuvent survenir sous la forme de diarrhées, d'envies plus fréquentes et douloureuses voire de « faux-besoins », de brûlures au niveau de l'anus ainsi que de poussées hémorroïdaires.
- Un **érythème cutané** peut apparaître au cours de la radiothérapie, le plus fréquemment au niveau des plis cutanés. Après l'apparition de la rougeur, ces lésions deviennent brunes pendant plusieurs semaines avant de disparaître.

Lors de la radiothérapie, l'apparition d'une **fatigue** est fréquente. Elle peut être physique (traitements, déplacements physiques...) ou morale (anxiété, attente avant la radiothérapie...).

Les **effets tardifs** sont moins fréquents grâce aux nouvelles techniques d'irradiation, mais peuvent survenir des mois voire des années après le traitement. Ils peuvent survenir sous la forme de **douleurs** au niveau de la zone irradiée, de **cystite ou de rectite radique**, ou des **troubles de l'érection**.

4.3. Curiethérapie

4.3.1. Principe

La curiethérapie est une technique de radiothérapie qui consiste à introduire une source radioactive au contact ou au sein d'une tumeur (85). La source radioactive émet spontanément des rayonnements qui détruisent les cellules cancéreuses. Il existe deux techniques différentes de curiethérapie pour le traitement des tumeurs prostatiques :

- La **curiethérapie de « bas débit de dose »** avec implants permanents de grains d'iode 125 ;
- La **curiethérapie de « haut débit de dose »** avec une source temporaire d'iridium 192 ou de cobalt 60 (86).

4.3.2. Déroulement (86)

L'intervention se déroule sous anesthésie générale ou sous rachianesthésie. Une sonde échographique endorectale permet d'obtenir la modélisation en trois dimensions du volume de la prostate ainsi que des organes à risque, soit la vessie et le rectum. Cette imagerie en trois dimensions permet ainsi de déterminer les zones d'implantation des aiguilles. Ces aiguilles sont introduites par voie périnéale à l'aide d'une grille d'implantation et permettent l'introduction des sources radioactives au sein de la prostate.

Lors de la curiethérapie à bas débit de dose, les implants radioactifs d'iode 125 sont disposés à l'aide d'aiguilles creuses, qui sont enlevées au fur et à mesure de l'implantation. Lors de la curiethérapie à fort débit de dose, les aiguilles implantées au préalable sont connectées à une source radioactive lors de la séance d'irradiation, le plus souvent une source d'iridium.

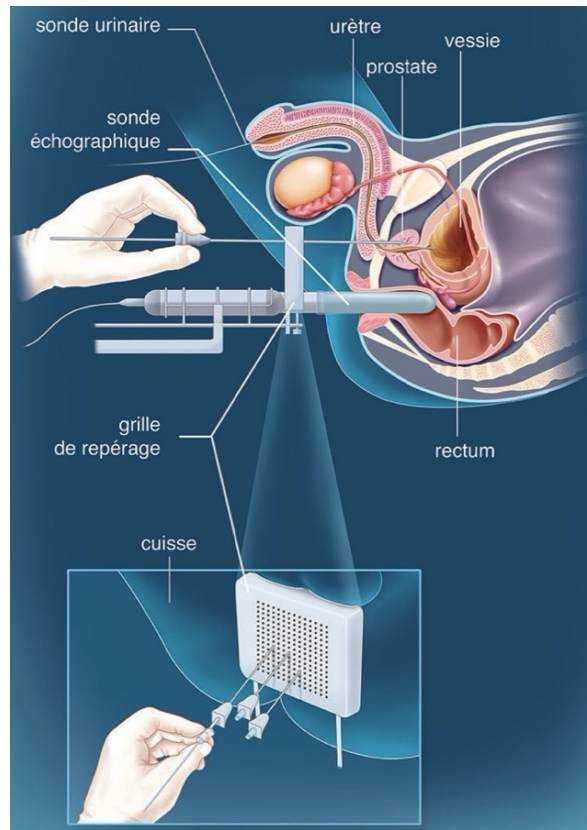


Figure 12 : Curiethérapie prostatique (87)

4.3.3. Indications et contre-indications

La curiethérapie peut être utilisée dans les situations suivantes (58) :

- Dans le traitement des cancers localisés à faible risque de récurrence et intermédiaire « favorable » (un seul facteur de risque intermédiaire selon la classification de D'Amico) pour la radiothérapie de bas débit de dose.
- En association avec la radiothérapie externe pour le traitement des cancers prostatiques localisés à risque intermédiaire.
- En traitement de rattrapage en cas de récurrence après traitement par radiothérapie externe.

La curiethérapie ne peut pas être proposée quand le volume de la prostate à traiter est trop important et peut compliquer l'implantation des grains d'iode. Cette technique peut aussi être contre-indiquée en cas de troubles urinaires obstructifs sévères ou de résection transurétrale de la prostate large et récente, ou en cas de contre-indication à une anesthésie générale ou au maintien en position de lithotomie (86).

4.3.4. Effets indésirables possibles (88)

Les effets secondaires de la curiethérapie varient selon plusieurs critères : le type d'implants, le volume à traiter, la dose totale reçue et l'irradiation possible des organes à risque.

Après l'intervention, un **hématome** au niveau du périnée ainsi qu'une **irritation rectale** peuvent survenir. Le patient peut aussi ressentir une **fatigue**, dont la survenue et l'intensité est variable selon le patient. Une **hématurie** peut se développer, surtout avec les implants permanents. Le risque de complications post-opératoires est rare, et se présente sous la forme de **thrombose veineuse** ou d'**infection urinaire**.

Dans les semaines suivant l'intervention, les principaux effets indésirables sont **urinaires**. Ils se développent le plus souvent une à deux semaines après l'opération à cause de l'inflammation locale provoquée par les implants et leurs rayonnements. Le patient peut alors se plaindre de pollakiuries, d'impériosités, de dysurie et de brûlures mictionnelles. Le risque de rétention urinaire ou d'infection urinaire est plus rare. D'autres effets secondaires peuvent survenir, comme des **troubles de l'érection**, une **hémospermie** ou une **rectite** mais ils sont plus rares.

Des effets secondaires tardifs peuvent se développer dans les mois voire les années suivant la curiethérapie. Ce sont essentiellement des **troubles de l'érection** qui apparaissent progressivement. De rares **troubles urinaires** peuvent survenir ou persister. Enfin, une **rectite radique** peut survenir ou persister, mais cela est rare.

5. Hormonothérapie

5.1. Hormono-dépendance de la cellule prostatique

5.1.1. Définition des androgènes

Les androgènes sont des hormones stéroïdes sexuelles. Elles favorisent le développement des caractères sexuels secondaires de l'homme. Elles ont un rôle dans la formation des organes sexuels masculins, ainsi que dans la formation du sperme (89). Les plus courantes sont la testostérone et son dérivé actif, la dihydrotestostérone (DHT). D'autres androgènes existent, synthétisés principalement par les glandes surrénaliennes, mais leur activité androgénique est plus faible : la déhydroépiandrostérone (DHEA) et son ester de sulfate (S-DHEA), ainsi que l'androstènedione.

5.1.2. Rôle des androgènes au cours du développement prostatique

Les androgènes ont un rôle important dans la formation de la prostate au cours de l'embryogenèse jusqu'à la naissance. Grâce à la sécrétion secondaire d'androgènes au cours de la puberté, la croissance de la glande prostatique reprend jusqu'à atteindre sa taille adulte (9). A l'âge adulte, les androgènes permettent de réguler de nombreuses fonctions au sein des cellules épithéliales, notamment la prolifération cellulaire et la sécrétion de protéines dont le PSA (7). En l'absence d'androgènes, les cellules épithéliales meurent par apoptose et la glande involue. La ré-administration d'androgènes permet la restauration de la glande jusqu'à sa taille adulte (90).

5.1.3. Métabolisme des androgènes (91)

La sécrétion d'androgènes est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète de la *luteinizing hormone-releasing* (LH-RH), appelée aussi gonadoréline ou GnRH-1 (*Gonadotrophine releasing hormone*). Cette hormone stimule la production de *luteinizing hormone* (LH) et de *Follicle Stimulation Hormone* (FSH). La LH stimule à son tour la synthèse d'androgènes à partir du cholestérol. Ce dernier va être métabolisé en pregnénolone, puis en 17-OH-pregnénolone et en progestérone. Ces deux dernières molécules subissent plusieurs étapes de conversion en divers métabolites pour former notamment la testostérone. Cette synthèse est essentiellement réalisée par les cellules de Leydig, au niveau des testicules. Moins de 1% des androgènes sont produits par les surrénales.

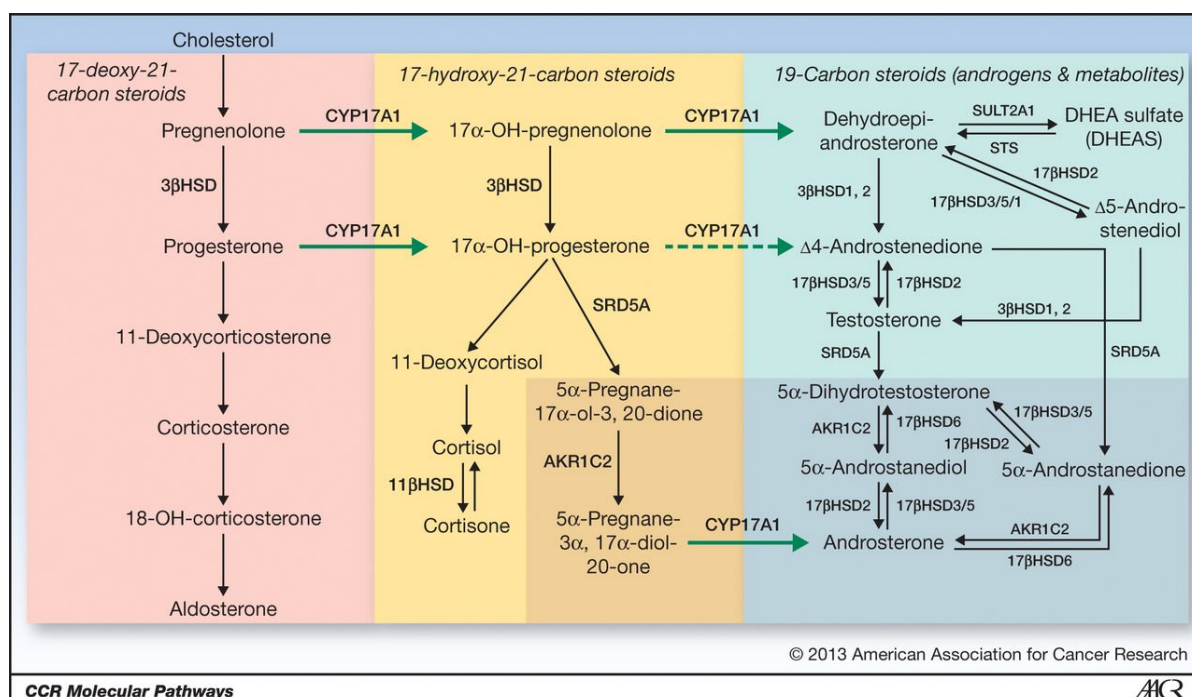


Figure 13 : Synthèse des androgènes chez l'homme (92)

98% de la testostérone plasmatique est sous forme liée, principalement à la SHGB (*sex-hormone binding protein*) ou à l'albumine. Seulement 2% de la testostérone plasmatique est libre, c'est cette forme qui peut diffuser au niveau des cellules prostatiques.

Dans les organes sexuels, la prostate et les vésicules séminales, la testostérone est transformée en DHT par la 5 α -réductase, essentiellement au niveau des cellules stromales. Tout comme la testostérone, la DHT est un agoniste des récepteurs aux androgènes (RA) mais a une affinité nettement supérieure à celle de la testostérone pour ces derniers.

5.1.4. Action des androgènes au niveau de la cellule prostatique

5.1.4.1. Voie génomique du RA

A l'état inactif, le RA est couplé à des protéines de choc thermique dans le cytosol. Une fois activé par la fixation de la DHT, les protéines de choc thermique (HSP) vont être dissociées. Le RA actif est ensuite transloqué dans le noyau où il sera phosphorylé et se dimérisera pour former un homodimère. Ce complexe se fixe sur l'ADN au niveau des séquences ARE (*androgen responsive elements*) du promoteur de ses gènes cibles. Le recrutement de co-activateurs ou co-répresseurs va permettre l'activation ou la suppression de la transcription. Les cellules prostatiques peuvent alors sécréter des protéines comme le PSA ou des facteurs de transcription nécessaires à la survie et à la prolifération cellulaire (11).

5.1.4.2. Voie non génomique du RA

Le RA lié à l'androgène peut aussi rester localisé dans le cytoplasme et stimuler d'autres voies de signalisation intracellulaires, notamment la voie MAPK/ERK, pour mener à la production de facteurs de croissance (93).

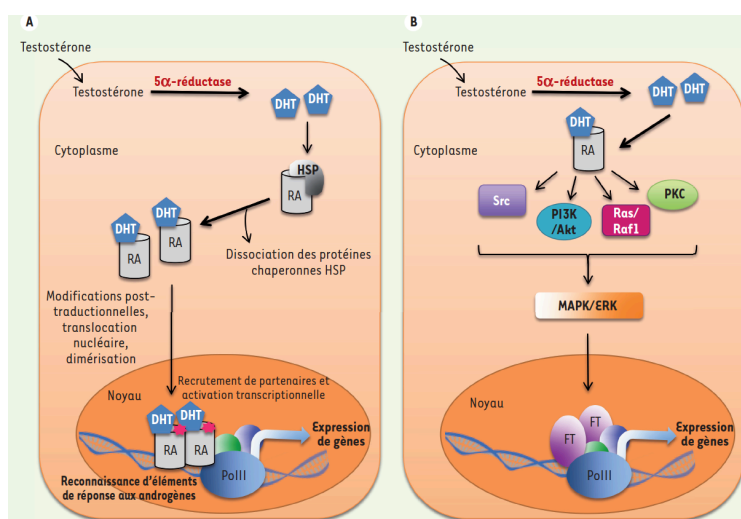


Figure 14 : Modes d'action génomique (A) et non génomique (B) du récepteur aux androgènes (93)

5.2. Principe de l'hormonothérapie prostatique : l'hormono-dépendance du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant. Tous comme les cellules prostatiques, les cellules tumorales expriment des récepteurs aux androgènes. Les androgènes sont ainsi requis pour le développement et la progression des tumeurs prostatiques (94). Les travaux de Huggins et de Hodges en 1941 ont permis de découvrir l'hormono-dépendance du cancer prostatique : le cancer de la prostate métastatique régressait en administrant des œstrogènes ou en réalisant une castration chirurgicale (95). Cela a permis de développer l'hormonothérapie du cancer de la prostate qui vise à diminuer la testostéronémie pour réduire la stimulation de la croissance tumorale par les androgènes.

5.3. Les traitements possibles

5.3.1. La castration chirurgicale

La castration chirurgicale est la technique historique de castration, utilisée par Huggins et Hodges pour prouver l'androgéno-dépendance des tumeurs prostatiques (95). Elle consiste en l'ablation des testicules, supprimant la production de testostérone testiculaire. Il existe deux méthodes :

- **L'orchidectomie**, rarement utilisée, qui consiste au retrait des testicules dans leur intégralité ;
- La **pulpectomie**, qui permet de retirer la pulpe des testicules tout en conservant leur paroi externe.

Cette méthode chirurgicale permet une suppression de la synthèse de la testostérone testiculaire immédiate. Cependant, elle est très rarement utilisée de nos jours, au profit de la castration chimique. En effet, la castration chirurgicale est très mal perçue par les patients et est irréversible, contrairement à la castration chimique (96).

5.3.2. La castration chimique

La castration chimique consiste à la suppression de la synthèse androgénique par administration de médicaments. Plusieurs classes de médicaments sont utilisés pour induire cette castration chimique.

5.3.2.1. Les analogues de la LH-RH

Il existe actuellement trois agonistes de la LH-RH en France : la **triptoréline** (DECAPEPTYL, GONAPEPTYL), la **leuproréline** (ELIGARD, ENANTONE, LEPTOPROL) et la **goséréline** (ZOLADEX). Ce sont des hormones de synthèse administrées sous forme d'implant sous-cutané ou par voie injectable (sous-cutanée ou intramusculaire). Ces formes ont une durée d'action prolongée variant d'un à six mois.

Les analogues de la LH-RH se fixent sur les récepteurs hypophysaires de la LH-RH et les stimulent. Dans un premier temps, cette stimulation induit l'augmentation de la production de la LH et de la FSH. Cette stimulation induit une hyperproduction de testostérone qui peut aggraver les symptômes du cancer : c'est l'effet « *flare-up* ». Pour éviter cet effet, un antagoniste androgénique est administré pendant le premier mois de traitement pour permettre un blocage androgénique complet. Par la suite, la stimulation continue de l'hypophyse induit sa désensibilisation à la LH et l'arrêt des sécrétions hypophysaires, ce qui diminue les taux de testostérone circulante (97).

5.3.2.2. Les antagonistes de la LH-RH

Il n'existe qu'un seul antagoniste de la LH-RH en France : le **dégarélix** (FIRMAGON). C'est un antagoniste compétitif et réversible des récepteurs de la LH-RH de l'hypophyse. La LH ne peut pas se fixer sur ses récepteurs. Cela entraîne une diminution de la production des androgènes via la diminution de production de la LH et de la FSH. Contrairement aux agonistes de la LH-RH, le dégarélix n'entraîne pas d'effet « *flare-up* » ou effet rebond (97).

5.3.2.3. Les anti-androgènes

Il existe plusieurs classes d'anti-androgènes. La première classe historique est représentée par les **anti-androgènes dits de première génération**, avec les anti-androgènes non stéroïdiens, ou anti-androgènes purs (**nilutamide** (ANANDRON) et **bicalutamide** (CASODEX, ORMANDYL)) et les anti-androgènes stéroïdiens (**acétate de cyprotérone** (ANDROCUR)).

Les anti-androgènes purs sont des antagonistes compétitifs du RA. Ils empêchent la fixation de la DHT sur ses récepteurs, même s'ils ont une affinité moindre. En plus de cette action, l'acétate de cyprotérone stimule les récepteurs androgéniques centraux, ce qui induit un rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire (similaire à celui des androgènes) (97).

Des **anti-androgènes dits de deuxième génération** ont été développés ces dernières années. Actuellement en France, **l'enzalutamide** (XTANDI) et **l'apalutamide** (ERLEADA) sont commercialisés. Ces anti-androgènes non stéroïdiens agissent à plusieurs niveaux de la voie de signalisation des RA (98,99) :

- Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la liaison des androgènes aux RA,
- Ils bloquent le changement conformationnel du RA suite à la fixation du ligand,
- Ils empêchent la translocation des RA activés dans le noyau,
- Ils empêchent la fixation des RA activés présents dans le noyau sur les ARE.

5.3.2.4. Les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes

Actuellement en France, une seule molécule est commercialisée : **l'acétate d'abiratérone** (ZYTIGA), qui est métabolisé en abiratérone dans l'organisme. L'abiratérone est un inhibiteur de la 17 α -hydroxylase/C17,20 lyase (CYP17) qui permet la transformation de la prégénolone et de la progestérone en divers intermédiaires nécessaires pour la synthèse de testostérone. Cette inhibition enzymatique permet ainsi de bloquer toutes les voies de biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des cellules tumorales (97).

5.3.2.5. Les œstrogènes

Le **diéthylstilbestrol** (DISTILBENE) induit un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui diminue la sécrétion de LH et de FSH. Elle inhibe aussi les cellules hypophysaires gonadotrophes. La production de testostérone testiculaire est ainsi diminuée par ces deux moyens (97).

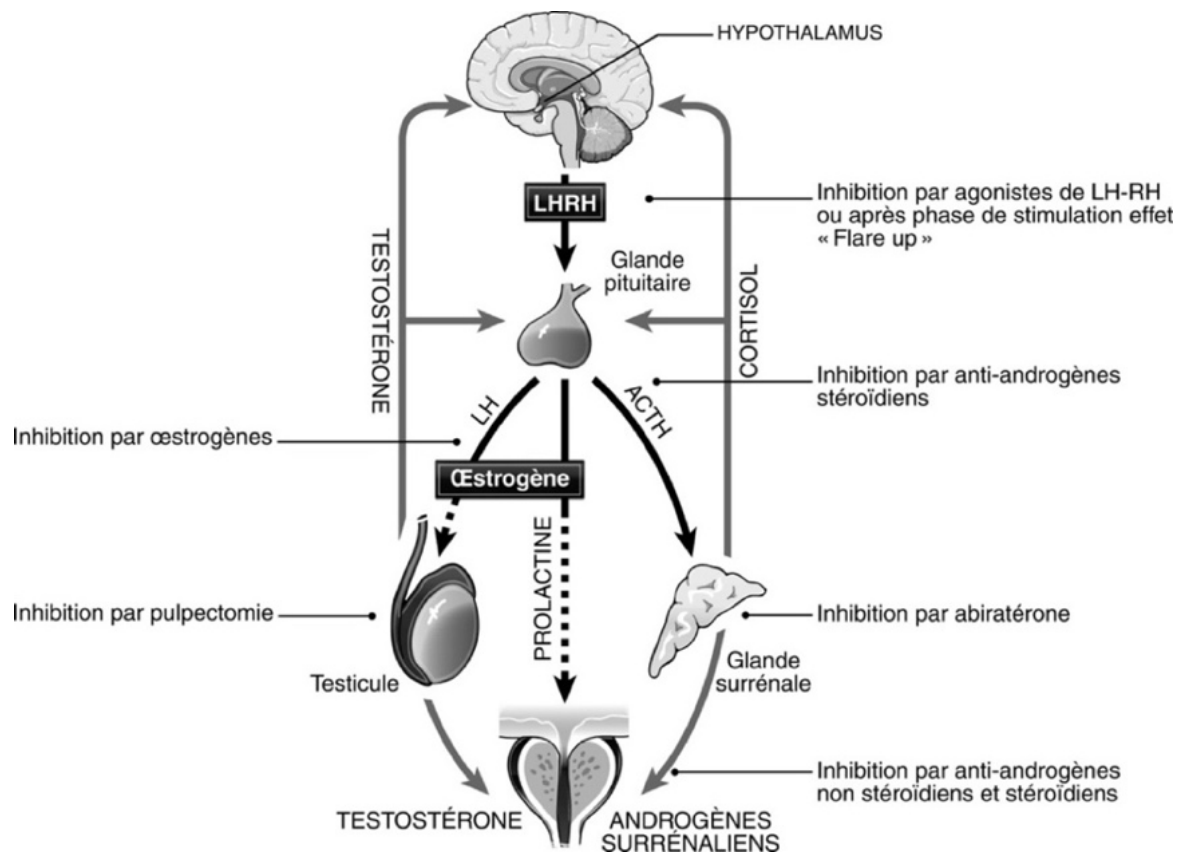


Figure 15 : Mécanismes d'action des différentes classes d'hormonothérapie (100)

5.4. Indications et contre-indications de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie est le traitement de référence des cancers prostatiques métastatiques. Elle peut être utilisée seule, ou en association avec une radiothérapie externe qui vise les ganglions touchés. Elle peut aussi être utilisée comme traitement complémentaire à la radiothérapie externe en cas de tumeur localisée à risque intermédiaire ou élevé de rechute.

Pour les cancers de la prostate métastatiques hormono-sensibles, l'hormonothérapie de première génération est indiquée en première intention : un analogue de la LH-RH associé à un anti-androgène, ou le FIRMAGON, un antagoniste de la LH-RH (97). L'hormonothérapie de première génération induit une chute du taux de PSA. Malheureusement au bout d'un certain temps, une récurrence apparaît avec une reprise du taux de PSA, généralement après 18 à 24 mois de traitement. On parle alors de cancer prostatique résistant à la castration (CRPC).

En cas de CRPC, le traitement choisi dépend de l'âge du patient et du stade de sa maladie :

- Soit une hormonothérapie de deuxième génération : ZYTIGA, XTANDI ou ERLEADA ;
- Soit une chimiothérapie à base de docétaxel (TAXOTERE).

Le DISTILBENE est quant à lui réservé en cas de résistance à la castration sous anti-androgène de deuxième génération chez un patient très âgé ou très fragile qui ne peut recevoir une chimiothérapie. Il est très rarement utilisé.

5.5. Effets secondaires de l'hormonothérapie

5.5.1. Effets indésirables communs

Toutes les molécules utilisées en hormonothérapie peuvent induire des **troubles hormonaux et sexuels**, variables selon la molécule utilisée : gynécomastie, bouffées de chaleur, troubles de l'érection, baisse de la libido, atrophie testiculaire. Elles peuvent aussi **allonger l'espace QT**.

5.5.2. Effets indésirables spécifiques à chaque classe

La **suppression androgénique** (par agoniste ou antagoniste de la LH-RH) peut aggraver les symptômes du cancer de la prostate au début du traitement (**effet *flare-up***) si elle n'est pas associée à un anti-androgène pendant le premier mois de traitement. Elle peut être à l'origine de **troubles de l'humeur**, qui peuvent aller jusqu'à la dépression. Elle peut aussi provoquer d'autres effets secondaires à long terme, variable selon les molécules utilisées. Ainsi, elle peut déclencher des **troubles métaboliques**, comme une hyperglycémie ou une hyperlipidémie. Elle peut provoquer des **troubles cardiovasculaires** et des **troubles musculaires**. Enfin, elle peut **augmenter le risque de déminéralisation osseuse et de fractures** (101).

Les effets indésirables du **diéthylstilbestrol (DISTIBENE)** sont similaires à ceux de la suppression androgénique. Elle favorise aussi la formation de **thromboses veineuses et artérielles** et d'**hypertension artérielle (HTA)**.

Les **anti-androgènes de première génération** (bicalutamide et nilutamide) sont des molécules **hépatotoxiques** et peuvent provoquer des **œdèmes périphériques et une prise de poids**. Des cas de **pneumopathie interstitielle** ont été décrits. Le nilutamide peut être à l'origine de **troubles visuels** (troubles de l'accommodation, cécité nocturne...) (102).

L'acétate de cyprotérone (ANDROCUR) peut entraîner des **troubles psychiatriques** (dépression, agitation) ainsi que des **céphalées ou des migraines**. Plus rarement, elle peut aggraver une **insuffisance veineuse des membres inférieurs** préexistante ou mener à l'apparition d'**événements thromboemboliques ou de troubles visuels**. Des cas de **méningiome** ont été décrits (103).

L'enzalutamide (XTANDI) et **l'apalutamide (ERLEADA)** peuvent provoquer des convulsions, des chutes, des fractures, des cardiopathies ischémiques, des troubles musculo-squelettiques... **ERLEADA** a tendance à déclencher des hypothyroïdies, tandis que **XTANDI** peut induire des troubles de l'attention ou de la mémoire (98,99).

L'acétate d'abiratéron (ZYTIGA) peut favoriser le développement d'infections urinaires et de sepsis. Il peut aussi déclencher des troubles cardiovasculaires comme une HTA, une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme et des œdèmes périphériques. Il peut induire une hypokaliémie et des fractures. Rarement, il peut être à l'origine d'une hépatite fulminante ou d'une alvéolite allergique (104).

6. Chimiothérapie

6.1. Principes de la chimiothérapie

La chimiothérapie correspond à un traitement par des molécules chimiques. C'est un traitement systémique qui agit sur les cellules capables de se diviser. Elle permet ainsi d'atteindre les cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme. Les molécules utilisées bloquent la synthèse d'ADN ou détruisent les éléments indispensables à la division cellulaire.

6.2. Molécules utilisées

6.2.1. Le docétaxel (TAXOTERE) et le cabazitaxel (JEVTANA) (105)

Le docétaxel et le cabazitaxel sont des anticancéreux cytostatiques appartenant à la famille des taxanes. Ils favorisent la polymérisation de la tubuline en microtubules et inhibent leur dépolymérisation. De par leur action stabilisatrice des microtubules, les taxanes entraînent des réponses cellulaires diverses. Ils provoquent notamment un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M et par conséquent la mort cellulaire, ou une activation du gène pro-apoptotique Bcl-2 menant la cellule à l'apoptose.

Le docétaxel est la chimiothérapie utilisée en première intention en cas de CRPC métastatique, en association avec un corticoïde (prednisone ou prednisolone). Il peut aussi être utilisé en association avec une hormonothérapie en cas de cancer prostatique métastatique hormonosensible, associé ou non à un corticoïde. Le cabazitaxel est utilisé dans en cas de CRPC métastatique après échec du docétaxel. Le docétaxel et le cabazitaxel sont contre-indiqués en cas de neutropénie ($< 1,5$ G/L) ou en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Les taxanes peuvent entraîner des **troubles hématologiques** (neutropénie, anémie, thrombopénie) et des **infections**, des **troubles cutanéomuqueux** et des **phanères** (éruptions cutanées, alopecie, atteinte unguéale), des **troubles digestifs**, une **stomatite**, des **dyspnées et une asthénie**. Ils peuvent aussi entraîner des **neuropathies périphériques** (paresthésies, sensations de brûlure...) et des **troubles cardiovasculaires** (hypotension ou hypertension, hémorragie, arythmie...).

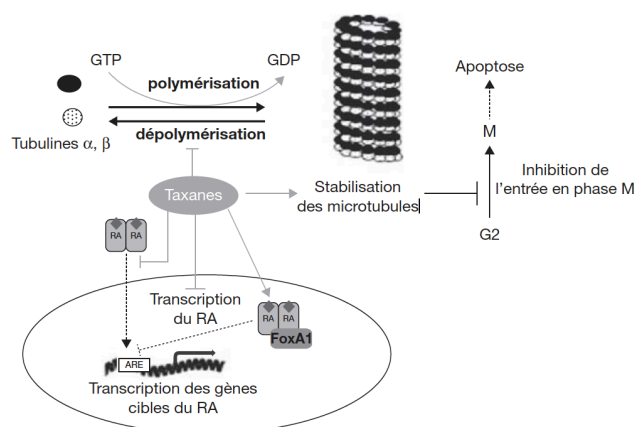


Figure 16 : Mécanisme d'action des taxanes (102)

6.2.2. La mitoxantrone (NOVANTRONE)

La mitoxantrone appartient à la famille des anthraquinones. Elle a plusieurs mécanismes d'action différents. C'est principalement un agent intercalant de l'ADN qui provoque des liaisons et des cassures des brins. Elle inhibe aussi les topoisomérases II, nécessaires à la réparation de l'ADN (106,107).

La mitoxantrone est utilisée dans le CRPC métastatique en soins palliatifs afin de diminuer les douleurs liées aux métastases, en association à des corticoïdes. Cette molécule n'est pas utilisée dans les référentiels par manque d'amélioration de la survie globale, même si elle améliore la qualité de vie du patient (108).

La mitoxantrone peut provoquer des **troubles digestifs** de type nausées et vomissements, des mucites, des stomatites. C'est une molécule **hématotoxique** pouvant toucher toutes les lignées hématologiques. Une **alopécie** est possible pendant le traitement mais elle est réversible à l'arrêt du traitement (106). Elle est **cardiotoxique** à cause de sa structure similaire à celle des anthracyclines. Sa cardiotoxicité apparaît à partir d'une dose cumulée de 160 mg/m² (107).

6.2.3. L'estrामustine (ESTRACYT)

L'estrामustine est une moutarde à l'azote combinée à l'œstradiol. Cela lui permet ainsi de cibler les cellules possédant des récepteurs aux œstrogènes (109). L'agent alkylant se comporte comme un poison du fuseau sur les cellules possédant les EMBP (*estrामustine binding proteins*) en se fixant sur les microtubules de ces cellules et bloquant le cycle de mitose. De par la libération d'œstradiol, l'estrामustine inhibe la production de testostérone par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle combine ainsi les effets d'une hormonothérapie et d'une chimiothérapie (110).

L'estrामustine est indiquée en dernière intention dans le traitement du CRPC. Elle ne doit pas être utilisée en cas de thrombophlébite active ou de maladies thromboemboliques, de problème cardio-vasculaire ou d'affection hépatique grave (111).

Elle peut provoquer des **troubles digestifs** (nausées et vomissements), **endocriniens** (gynécomastie, impuissance) et **cardiovasculaires** (thromboemboliques et ischémiques). Elle est rarement **hépatotoxique** (111).

7. Traitements visant les métastases osseuses

Dans les tumeurs prostatiques, les métastases osseuses sont principalement ostéocondensantes et peuvent provoquer des fractures, des compressions médullaires et un envahissement de la moelle osseuse. Les ostéoclastes sont stimulés pour permettre l'implantation des cellules métastatiques et la libération des facteurs de croissance à partir du milieu osseux, tandis que les ostéoblastes produisent de la matrice osseuse de manière excessive et désorganisée. En retour de leur stimulation par les cellules tumorales, les cellules du métabolisme osseux produisent des facteurs de croissance pour ces dernières. Cela forme un cercle vicieux (112).

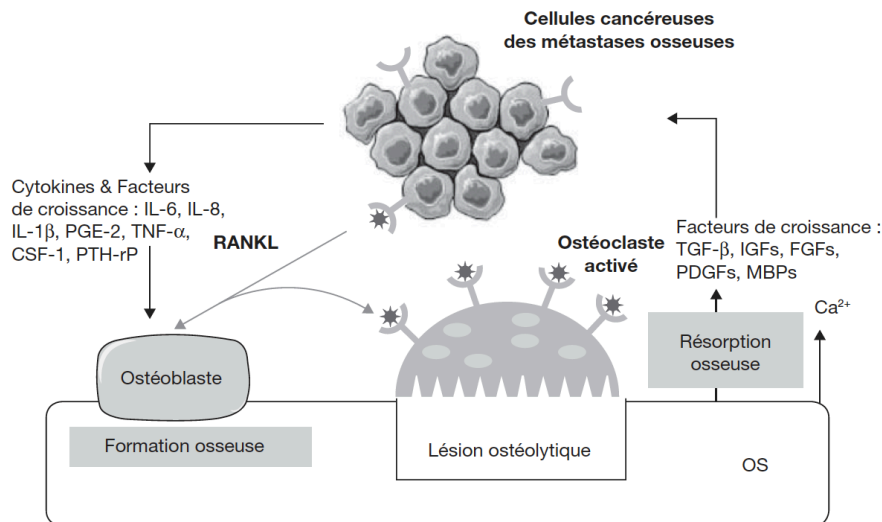


Figure 17 : Le cercle vicieux des métastases osseuses sur le métabolisme osseux (102)

Les traitements ciblant les métastases osseuses sont palliatifs. Ils visent à diminuer les douleurs liées aux métastases osseuses et/ou prévenir de leurs complications (fractures...).

7.1. Les biphosphonates

L'acide zolédronique (ZOMETA) est le biphosphonate utilisé dans les cancers prostatiques. Il simule le pyrophosphate et inhibe la voie du mévalonate au sein des ostéoclastes, ce qui a pour effet de diminuer la résorption osseuse induite par ces cellules (113).

Il a l'AMM dans la « prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse » (114). Selon l'AFU, le ZOMETA est recommandé dans le traitement des métastases osseuses uniquement dans le cadre d'un CPRC métastatique (58).

L'acide zolédronique peut entraîner un **syndrome pseudo-grippal** après l'injection. Il provoque également une **hypocalcémie**. Il peut être à l'origine d'une **dégradation de la fonction rénale**. Il peut également induire des **myalgies**, des **arthralgies** et des **douleurs osseuses**. Le risque le plus grave est l'**ostéonécrose de la mâchoire**, mais elle apparaît dans de rares cas. Des **fractures atypiques du fémur** ont été rapportées avec l'utilisation de ce médicament (113).

7.2. Désonumab (PROLIA, XGEVA)

Le désonumab un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui empêche la liaison du RANK-L au récepteur RANK se situant sur les ostéoclastes. Il empêche ainsi leur activation et leur survie, ce qui diminue la dégradation de la matrice osseuse (113).

Le PROLIA est indiqué dans la perte osseuse associée à une hormonothérapie. La HAS n'a pas considéré qu'il présentait un avantage par rapport aux biphosphonates (115). Le XGEVA est quant à lui indiqué en prévention des complications osseuses des métastases osseuses de tumeurs solides, mais l'AFU ne le recommande que pour les CPRC métastatiques (58).

L'effet indésirable principal du désonumab est l'**hypocalcémie**. Une supplémentation en calcium et en vitamine D est ainsi associée à ce traitement (116). Comme pour l'acide zolédronique, le désonumab peut entraîner dans de rares cas une **ostéonécrose des maxillaires**. Il peut aussi induire des **myalgies** et **arthralgies**, ainsi que des **fractures atypiques** (113).

7.3. La radiothérapie

7.3.1. La radiothérapie externe (117)

La radiothérapie externe peut être utilisée dans le traitement des métastases osseuses douloureuses. Le principe d'utilisation est le même que celui utilisé en traitement curatif, mais le nombre de séances est plus réduit. Les effets de la radiothérapie externe sur les métastases osseuses sont multiples : action décompressive, de stabilisation et de consolidation, effets anti-tumoral et antalgique par une action anti-inflammatoire.

La radiothérapie externe peut être utilisée de manière palliative pour soulager les douleurs liées aux métastases osseuses ou à visée décompressive.

La radiothérapie externe peut entraîner certaines complications aiguës. Le plus souvent, elle entraîne une **augmentation transitoire des douleurs** liées aux métastases osseuses dans les trois jours suivant l'irradiation. Plus rarement, elle peut entraîner des **fractures** et des **tassements**, ainsi que des **inflammations locales de la muqueuse oropharyngée** en fonction de la localisation des métastases. Certains effets indésirables peuvent survenir plusieurs mois après l'irradiation, et se présentent sous la forme **d'événements osseux** (fractures, fissures, tassements vertébraux), **d'atteinte de la moelle osseuse ou des nerfs**.

7.3.2. La radiothérapie métabolique

La radiothérapie métabolique du cancer de la prostate consiste en l'administration intraveineuse d'un radio-isotope, le radium-223 (XOFIGO). Grâce à son métabolisme proche de celui du calcium, il se fixe préférentiellement sur les métastases osseuses à cause de leur fort remaniement. Il permet ainsi d'irradier localement les métastases osseuses localisées à différents endroits. Les particules α parcourent un très court chemin dans les tissus, ce qui permet de délivrer une forte dose dans les tissus cibles et d'épargner les tissus sains (118).

Ce radionucléide est utilisé en soins palliatifs pour soulager les douleurs liées aux métastases osseuses uniquement dans le cadre d'un CRPC. Il n'est utilisé qu'en troisième ligne ou plus du traitement d'un CRPC ou lorsque ces traitements ne peuvent être utilisés. Généralement, le Xofigo est administré une fois tous les 4 semaines à une dose de 50 kBq/kg, pour un total de 6 perfusions au maximum (119).

Le Xofigo entraîne le plus fréquemment des **troubles digestifs** (nausées, vomissements, diarrhées) et **hématologiques** (thrombopénie et neutropénie) ainsi que des **réactions au point d'injection** et des **fractures osseuses** (119).

8. Traitements en cours d'évaluation

8.1. Les traitements focaux du cancer de la prostate

Les traitements focaux ont pour objectif de traiter la partie de la prostate atteinte par la tumeur tout en essayant d'épargner les tissus sains. Ils pourraient ainsi permettre de diminuer l'incidence des effets secondaires associés à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie. L'étendue de la thérapie focale est choisie en fonction de la localisation du ou des foyers tumoraux : « hyperfocale », « en quadrant », « héli-ablation » ou « en crosse de hockey » (120).

Le **traitement par ultrasons focalisés, ou HIFU** (*High Intensity Focused Ultrasound*) semble le traitement focal le plus prometteur. Comme son nom l'indique, cette technique utilise des ultrasons de très haute intensité pour détruire la tumeur au millimètre près grâce à trois phénomènes : nécrose de coagulation, cavitation et élévation thermique (121).

La **cryothérapie** est une technique qui peut être utilisée en cas de contre-indications aux autres traitements du cancer de la prostate localisé selon l'AFU (58).

D'autres techniques focales existent (120) :

- La **photothérapie LASER** : photothérapie dynamique vasculaire (VTP = *Vascular-Targeted Phototherapy therapy*) ou thermothérapie par LASER interstitiel ;
- La **radiofréquence** ;
- L'**électroporation irréversible**.

Tous les traitements à visée focale font l'œuvre d'évaluations et ne sont proposés que dans le cadre d'essais cliniques, sauf pour la curiethérapie (*cf 4.3. Curiothérapie*). Ces traitements n'ont pas de consensus en matière de sélection des patients, de modalités de traitement et de surveillance et manquent de résultats à long terme (58). Leurs indications sont généralement limitées au traitement du cancer de l'adénocarcinome prostatique localisé à risque de rechute faible ou intermédiaire, un score de Gleason peu élevé et chez les sujets ayant une bonne espérance de vie. Ces thérapies focales peuvent aussi être utilisées en cas de récurrence locale d'un cancer localisé après un traitement à visée curative, le plus souvent après radiothérapie externe.

8.2. Immunothérapie

L'immunothérapie est une voie d'innovation pour de nouveaux traitements, notamment pour celui du CPRC. Elle permet de stimuler les cellules immunitaires en phase de tolérance et de les diriger contre les cellules tumorales. En effet, les cellules tumorales mettent des mécanismes en place pour éviter d'être repérées par le système immunitaire. Le système immunitaire tolère ces cellules tumorales car il ne les reconnaît pas comme anormales (122). L'immunothérapie est intéressante dans le cancer de la prostate car la réponse immunitaire met un certain temps avant de se mettre en place et l'évolution lente de ce cancer lui permet de se développer (123).

De nombreuses études ont été menées sur l'immunothérapie, mais les résultats ont généralement été décevants. Seul un vaccin autologue, le **sipuleucel-T** (PROVENGE) a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Mais le PROVENGE n'est pas encore commercialisé car la HAS ne l'a pas encore évalué à cause de son coût élevé. Il est composé de cellules dendritiques du patient récoltées par leucophérèse et activées par des protéines de fusion. Ces dernières sont constituées de phosphatases acides prostatiques (PAP) et de GM-CSF (*Granulocyte-Mastocyte Cell Growth Factor*) qui est un facteur de croissance. Ces cellules réinjectées dans le corps du patient vont stimuler les lymphocytes T qui vont alors cibler les cellules tumorales qui présentent des PAP à leur surface dans 95% des cas (124).

Des voies de recherche se concentrent sur d'autres vaccins ou sur des anticorps inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (125).

9. Le suivi

Selon la HAS, le suivi du patient a plusieurs objectifs (53):

- Détecter une éventuelle récurrence du cancer ;
- Déceler d'éventuels effets indésirables ou complications liés au traitement ou à l'évolution du cancer ;
- Mettre en place des mesures pour essayer d'améliorer la qualité de vie du patient, notamment des soins de support ;
- Permettre un accompagnement social du patient et répondre à son inquiétude.

Le suivi est variable et adapté à chaque individu. Il consiste en la réalisation de dosages sanguins de PSA sérique total ainsi que d'un examen clinique lors de la consultation avec l'urologue (126). Ce suivi doit durer pendant plusieurs années car il y a un risque de rechute du cancer même plusieurs années après un traitement curatif.

Le dosage du PSA total sérique est recommandé dans les 3 mois suivant le traitement, puis dans les 6 mois si le PSA est indétectable. Par la suite, ce dosage est généralement semestriel pendant 3 à 5 ans. Si le dosage du PSA reste indétectable au bout de plusieurs années, le dosage sanguin est à effectuer annuellement pendant 15 ans. D'autres paramètres sanguins peuvent être dosés en même temps que le dosage du PSA en cas d'hormonothérapie ou de chimiothérapie (testostéronémie, créatininémie et clairance à la créatinine, phosphatases alcalines, transaminases, calcémie, bilan lipidique, numération de la formule sanguine...) (53).

L'examen clinique comporte (126) :

- Un examen général du patient,
- Un interrogatoire à propos de l'apparition d'éventuels effets secondaires ou de problèmes rencontrés dans la vie quotidienne,
- Une réalisation éventuelle d'un toucher rectal (sauf en cas de prostatectomie totale).

Selon les recommandations de l'AFU, les consultations par l'urologue sont généralement réalisées tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans. Si le cancer n'a pas rechuté au bout de ces 5 ans, les visites chez l'urologue peuvent devenir annuelles (58).

10. Récidive biologique et traitements en cas de récidive

La récidive biologique se définit par une élévation du taux de PSA sur plusieurs dosages successifs, dont la valeur seuil dépend du traitement utilisé. Après un traitement curatif, le cancer peut récidiver localement ou à distance. Une élévation rapide du PSA après traitement curatif et un temps de doublement du PSA court ainsi que des facteurs pronostiques péjoratifs sont en faveur d'une récidive à distance (127).

Tableau VI : Valeurs du PSA après traitement et valeurs en cas de récidive biologique, d'après (53,58)

Intervention	PSA	Critères de récidive biologique
Prostatectomie totale	Indétectable en 4 à 8 semaines (< 0,1 ng/ml) Premier dosage au 3 ^e mois	PSA > 0,2 ng/ml En cas d'élévation, nouveau dosage dans 3 mois.
Radiothérapie ou curiethérapie	La baisse en-dessous de 0,5 ng/ml (nadir) peut être rapide ou tardive (jusqu'à 36 mois) et fluctuer.	PSA > PSA au nadir + 2 ng/ml En cas d'augmentation, contrôle au bout de 3 à 6 mois pour confirmer l'élévation et déterminer le temps de doublement.
HIFU		PSA > PSA au nadir + 1,2 ng/ml
Hormonothérapie	Premier dosage après 3 mois de traitement. <i>Le nadir est atteint en 3 à 6 mois.</i>	PSA > 1,5 PSA au nadir confirmé par 2 dosages successifs espacés de 15 jours minimum

En cas de suspicion de récidive, des examens complémentaires seront réalisés. La nature de ces examens est à décider au cas par cas en RCP. Cela peut être des examens d'imagerie (IRM, TDM, scintigraphie osseuse) ou des dosages sanguins (valeur du PSA et/ou son temps de doublement) (53).

Les traitements utilisés en cas de récidive dépendent de la technique de traitement utilisée initialement ainsi que de l'étendue de la récidive.

10.1.1. Récidive locale

En cas de récidive locale, un traitement local peut être proposé. Les options thérapeutiques sont résumées dans le tableau ci-dessous. Une hormonothérapie peut aussi être indiquée, mais uniquement pour ralentir la progression du cancer.

Tableau VII : Traitements de rattrapage possibles en cas de récidive locale d'un cancer de la prostate initialement localisé (58)

Traitement initialement utilisé	Traitements de rattrapage possibles
Prostatectomie totale	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance en cas de facteur pronostique favorable (temps de récidive > 3 ans, temps de doublement du PSA > 12 mois et score de Gleason < 7) - Radiothérapie externe ± hormonothérapie en cas de risque élevé de progression - Hormonothérapie continue ou intermittente en cas de suspicion de récidive à distance
Post-irradiation (radiothérapie externe ou curiethérapie)	<ul style="list-style-type: none"> - Prostatectomie de rattrapage - Curiothérapie de haut ou bas débit de dose après une radiothérapie externe - Techniques focales : HIFU, cryothérapie - Hormonothérapie continue ou intermittente en cas de suspicion de récidive à distance
Post-HIFU	<ul style="list-style-type: none"> - Retraitement possible par HIFU - Radiothérapie externe ± hormonothérapie en cas de risque élevé de progression - Prostatectomie de rattrapage
Post-cryothérapie	Pas de consensus, mais semblable à l'HIFU

10.1.2. Récidive ganglionnaire ou métastatique (58)

Une radiothérapie pelvienne ou un curage de rattrapage ciblant le ou les ganglions touchés sont indiqués en cas de récidive ganglionnaire avérée. L'hormonothérapie est utilisée seule en cas de récidive ganglionnaire quand la radiothérapie ou le curage ganglionnaire ne sont pas indiqués, ou le plus souvent en association avec ces traitements en cas de risque élevé de progression.

En cas de récidive à distance, seules l'hormonothérapie en cas de cancer hormonosensible ou la chimiothérapie peuvent être proposées. En cas de cancer métastatique avec facteurs de risque (score de Gleason ≥ 8 , métastases viscérales) ou ayant une forte masse tumorale, l'AFU recommande une suppression androgénique associée à l'acétate d'abiratéron ou au docétaxel.

10.1.3. Résistance à la castration

Le cancer de la prostate est dit hormono-sensible quand les taux de testostérone sont inférieurs à 50 ng/dl. Malheureusement au bout d'un délai variable selon les patients, entre plusieurs mois et plusieurs années voire d'emblée pour certains patients (93), le cancer devient résistant à la castration malgré une testostéronémie inférieure à 50 ng/dl. Cette résistance à la castration peut être détectée de deux manières :

- Par trois élévations successives du taux de PSA sanguin, dont au moins deux supérieures à 50% du nadir avec un PSA > 2 ng/ml.
- Ou grâce aux techniques d'imagerie avec apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou la progression d'une lésion selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (58).

Cette résistance à la castration est causée par la mise en place de divers mécanismes adaptatifs des cellules tumorales à l'hormonothérapie. Ces adaptations peuvent concerner le RA lui-même (amplification du RA, mutation du RA, hypersensibilité du RA, variants d'épissages du RA...) ou d'autres mécanismes (production d'androgènes par les cellules tumorales par surexpression des enzymes de la testostérogénèse, altération des cofacteurs du RA, altérations génétiques dérégulant les voies de signalisation indépendantes du RA...) (128).

En cas de cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC), d'autres lignes thérapeutiques peuvent être utilisées, comme les anti-androgènes de deuxième génération, les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes ou la chimiothérapie (58) :

- **En cas de CPRC non métastatique**, une hormonothérapie de deuxième ligne peut être proposée en plus de la suppression androgénique, soit l'acétate d'abiratéron, l'enzalutamide ou l'apalutamide. En cas de blocage androgénique complet, l'anti-androgène de première génération doit être arrêté.
- **En cas de CPRC métastatique**, une chimiothérapie ou une hormonothérapie de deuxième ligne peuvent être utilisées. L'hormonothérapie de deuxième ligne est préférée chez les patients peu ou pas symptomatiques, alors que le docétaxel est préféré en cas de symptômes liés aux métastases, d'échappement rapide à l'hormonothérapie ou de tumeur indifférenciée.
- **En cas de métastases osseuses**, le désonumab est conseillé au moins 24 mois.

Le traitement de deuxième ligne du CPRC métastatique prend en compte celui utilisé en première ligne. Ainsi, le docétaxel doit être privilégié après échec d'une hormonothérapie de deuxième génération, et inversement. Le cabazitaxel peut être utilisé comme chimiothérapie de deuxième ligne après échec du docétaxel. Le radium-223 peut aussi être utilisé quand les métastases sont uniquement osseuses, en cas d'échec d'au moins deux de ces traitements du CPRC ou lorsqu'ils sont contre-indiqués (58).

Partie 3 : Prise en charge du cancer de la prostate à l'officine

Le pharmacien d'officine est souvent le premier professionnel de santé auquel s'adresse le patient en cas de problème. En effet, le patient pourra facilement avoir recours à lui grâce au maillage territorial des officines, à son amplitude d'horaires et sa disponibilité. De plus, il peut venir à la pharmacie sans rendez-vous. Ces atouts font que de nombreux patients viennent d'abord à l'officine avant de consulter un médecin ou un autre professionnel de santé. Le pharmacien doit donc être apte à soutenir les patients et leur entourage ainsi que de répondre à leurs interrogations tout au long de leur prise en charge.

Lors des conversations, le pharmacien devra toujours être empathique, c'est à dire qu'il devra comprendre le patient pour l'accompagner sans pour autant être dans la sympathie. Il devra être à l'écoute du patient et de son entourage et évaluer ses souhaits pour les respecter. En effet, tous les patients ne veulent pas aborder leur cancer et l'équipe officinale devra respecter ses choix.

Le pharmacien a un rôle de dispensation des produits de santé, et pas seulement de délivrance. Cela implique la vérification de l'ordonnance, la recherche d'interactions médicamenteuses possibles, la réalisation ou non d'opinion pharmaceutique et l'explication des traitements. Il a aussi un rôle dans le suivi des patients et la gestion des effets secondaires. Le pharmacien doit ainsi indiquer au patient la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables et évaluer régulièrement leur évolution.

Il doit aussi informer le patient et son entourage qu'une mauvaise adhésion au traitement, et ce durant toute la durée prescrite, peut nuire à l'efficacité de son traitement. Le patient ne doit en aucun cas arrêter un traitement par lui-même sans avoir avisé son médecin. Il doit aussi respecter les horaires de prise. Le pharmacien peut proposer des solutions pour faciliter la compréhension et/ou l'adhésion au traitement grâce à des outils : plan de prise, carnet de suivi des effets secondaires, applications rappelant l'heure de prise...

1. Prévention

La prévention des maladies chroniques fait partie des soins de premier recours (article 38 de la loi HPST). Ainsi, les pharmacies d'officine peuvent concourir aux missions de prévention de maladies, comme les cancers, et faire passer des messages de prévention aux patients.

La genèse du cancer de la prostate est encore partiellement inconnue aujourd'hui. Les facteurs de risque sont toujours débattus, notamment les facteurs de risque environnementaux (alimentaires, pesticides, ...). Les seuls facteurs de risque reconnus sont des facteurs non modifiables : âge, antécédents familiaux et origine ethnique. Les seules recommandations de prévention que le pharmacien pourrait donner sont les recommandations de l'OMS pour diminuer le risque de cancer en général, qui sont d'avoir une activité physique régulière, de manger varié et équilibré et de garder un poids de forme (129).

2. Dépistage

2.1. Informations sur le dépistage

Le rôle d'information du pharmacien d'officine sur le dépistage du cancer de la prostate est assez limité. En effet, il n'y a pas de programme de dépistage généralisé pour le cancer de la prostate. Cela explique pourquoi il n'y a pas de campagne de sensibilisation au cancer de la prostate dans les officines comme pour le cancer colorectal ou le cancer du sein par exemple.

Au mois de novembre, la fondation « Movember » sensibilise la population aux cancers masculins, notamment celui de la prostate, ainsi que la santé mentale des hommes. En novembre, l'officine pourrait sensibiliser la population sur le cancer de la prostate et renseigner les personnes demandeuses sur ce type de cancer en mettant des affiches. De plus, les urologues de l'hôpital ou des cliniques de Tours réalisent une journée de conférences à l'occasion du Prostate Tour pour sensibiliser la population au cancer de la prostate. Les pharmacies peuvent faire le relais d'information de ce programme en disposant des affiches.

Le pharmacien d'officine peut tout de même donner des informations sur ce dépistage pour tout homme demandeur. Il doit tout d'abord annoncer que tout homme peut décider de réaliser un dépistage du cancer de la prostate s'il le désire, mais ce choix doit faire l'objet d'un dialogue entre cet homme et son médecin traitant. Dans le cas où le patient souhaite avoir plus d'informations sur ce type de dépistage, le pharmacien d'officine peut lui donner la brochure patient sur le dépistage individuel du cancer de la prostate élaborée par l'Institut National du Cancer (INCa) (130). Il peut aussi discuter brièvement avec le patient des modalités du dépistage du cancer de la prostate. Cependant, le choix de réaliser ce dépistage doit faire l'objet d'une discussion plus approfondie avec le médecin généraliste, pour que le patient puisse fournir un consentement clair et éclairé.

2.2. Autotests

Les autotests sont des dispositifs médicaux à diagnostic *in vitro* qui analysent un échantillon du corps humain (sang, urines...) pour donner une information, notamment sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne (131). Ils sont destinés à être utilisés par le patient lui-même ou son entourage pour évaluer ou suivre sa pathologie.

Il existe des autotests qui évaluent le taux de PSA : MyTest Prostate® (Mylan) et Autotest de la prostate® (Medisur). Ces autotests sont des tests semi-quantitatifs qui détectent le taux de PSA à partir d'une valeur seuil (4 ng/ml), à l'aide d'une goutte de sang. Ils ont pour but de « détecter les pathologies de la prostate » qui provoquent une élévation du PSA (HBP, cancer de la prostate, prostatite...) (132,133). Ces autotests ne sont disponibles qu'en pharmacie et ne doivent pas être accessibles librement (134).

Ces autotests ont de nombreuses limites :

- Ces tests promettent au moins 88% de fiabilité par rapport aux tests effectués dans les laboratoires d'analyses médicales. Ces tests restent tout de même moins fiables que le dosage du PSA en laboratoire.
- Comme le dosage du PSA sanguin en laboratoire, l'élévation du PSA signe un problème de prostate, mais pas spécifiquement de cancer.
- Ce n'est qu'un dosage semi-quantitatif. Il permet juste de savoir si le taux de PSA sanguin a dépassé une certaine valeur seuil. De plus, l'interprétation reste très subjective car elle est visuelle et reste à la charge du patient.
- Ces tests peuvent induire de nombreux faux-positifs ou faux-négatifs. Dans le cas du faux-positif, cela peut inquiéter la personne et impliquer la mise en place d'examen inutiles. Dans le cas des faux négatifs, cela peut rassurer faussement la personne et l'inciter à ne pas faire de diagnostic.

De par ces caractéristiques, ces tests ont été jugés inutiles voire dangereux par l'Académie Nationale de Pharmacie en 2017 (135). Cette dernière ne recommande pas d'en délivrer et de recommander un dialogue entre le patient et son médecin comme les recommandations nationales en vigueur.

Si le patient décide tout de même réaliser le test, le pharmacien devra lui rappeler la méthode de prélèvement ainsi que la méthode d'interprétation des résultats. Le pharmacien doit aussi lui rappeler que ce test n'est en aucun cas un test de dépistage du cancer de la prostate et lui conseiller de prendre rendez-vous avec son médecin traitant pour en discuter de manière plus approfondie. Ce dernier est plus apte à juger de son état de santé et de son potentiel risque d'avoir un cancer de la prostate.

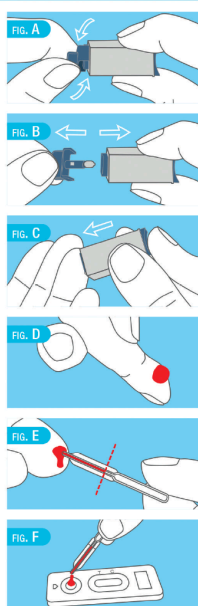
- **Réalisation du test et interprétation du résultat :**

Le patient doit tout d'abord se piquer le bout du doigt à l'aide de l'autopiqueur fourni et venir déposer la goutte de sang dans le puit grâce à la pipette. Puis cinq gouttes de réactif doivent être déposés dans le puit. La lecture du résultat se fait au bout de dix minutes, sans dépasser un délai de quinze minutes. Le résultat est positif quand deux barres apparaissent au niveau du T (Test) et du C (Contrôle). Le résultat est faussé ou négatif en présence d'une seule barre ou d'aucune.

- ***En cas de test positif :*** le patient a potentiellement un taux de PSA supérieur à 4 ng/mL. Il est conseillé au patient de consulter rapidement son médecin traitant.
- ***En cas de test négatif :*** le patient a potentiellement un taux de PSA normal, inférieur à 4 ng/mL. Il est conseillé de refaire le test plus tard et de surveiller l'apparition d'éventuels symptômes. En effet, ce test n'exclut pas le cancer de la prostate. Il est préférable de faire un dosage de PSA sanguin plutôt qu'un autotest pour avoir une valeur plus précise de ce taux.

PROCÉDURE

- 1) Se laver les mains avec du savon et les rincer à l'eau claire.
- 2) Déchirer le sachet protecteur (à partir de l'encoche) et sortir uniquement la cassette et la pipette. Jeter le petit sachet desséchant.
- 3) Prendre l'un des autopiqueurs puis, avec précaution, tourner le capuchon à 360° sans tirer. - fig. A
- 4) Retirer et jeter le capuchon de protection. - fig. B
- 5) Presser la partie ainsi découverte de l'autopiqueur contre le bout du doigt (il est recommandé de piquer l'annulaire). - fig. C
La pointe se rétracte automatiquement en toute sécurité après usage.
- 6) Tout en gardant la main vers le bas, masser l'extrémité piquée pour obtenir une grosse goutte de sang bien formée. - fig. D
- 7) Sans presser le bulbe de la pipette, la mettre en contact avec la goutte. Le sang migre dans la pipette par capillarité jusqu'à la ligne indiquée sur la pipette. - fig. E
Il se peut que vous deviez masser encore votre doigt pour obtenir plus de sang si la ligne n'est pas atteinte.
Dans la mesure du possible, éviter les bulles d'air.
- 8) Déposer le sang recueilli avec la pipette dans le puits échantillon (de forme ronde) de la cassette, en pressant sur le bulbe de la pipette. - fig. F



- 9) Attendre que le sang se soit complètement écoulé dans le puits. **Dévisser le bouchon bleu** du compte-gouttes en plastique (laisser le bouchon blanc fermement vissé) et ajouter **5 gouttes** de solution diluante dans le puits échantillon de la cassette. - fig. G
- 10) Attendre **10 minutes** pour lire les résultats.



INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

LIRE LE RÉSULTAT APRÈS 10 MINUTES EXACTEMENT. NE PAS INTERPRÉTER AU-DELÀ DE 15 MINUTES.
L'intensité de la couleur des lignes n'a pas d'importance dans l'interprétation du résultat du test.



RÉSULTAT POSITIF

Deux bandes colorées apparaissent dans la fenêtre de lecture sous les repères T (Test) et C (Contrôle).
L'intensité de la ligne T peut être inférieure à l'intensité de la ligne C.
Ce résultat signifie que le taux d'antigène spécifique de la prostate est plus élevé que la normale et que vous devez consulter votre médecin traitant.



RÉSULTAT NÉGATIF

Une seule bande colorée apparaît sous le repère C (Contrôle).
Ce résultat signifie que le taux d'antigène spécifique de la prostate est normal.
Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'un cancer de la prostate.



RÉSULTAT NON VALIDE

Aucune ligne n'apparaît ou une bande colorée se forme sous le repère T (Test) sans qu'une ligne n'apparaisse sous le repère C.
Dans ce cas, il n'est pas possible d'interpréter le test qui doit être considéré comme non valide. Il est recommandé de répéter le test avec un nouveau MyTest Prostate et un échantillon de sang frais.

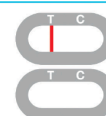


Figure 18 : Exemple de procédure de l'autotest MyTest Prostate® (133)

3. Surveillance active

Lors d'une surveillance active, le patient ne reçoit aucun traitement. Cela peut lui paraître surprenant. Le pharmacien sera donc disponible pour discuter au patient de ce sujet. En effet, il pourra lui mentionner que l'espérance de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate et suivant un protocole de surveillance active est identique à celle des patients recevant un traitement curatif. En effet, les chances de survie en suivant le protocole de surveillance sont les mêmes que ceux recevant un traitement curatif (77). La surveillance active permet ainsi de retarder l'intervention curative et ainsi l'apparition de potentiels effets secondaires qui nuiraient à la qualité de vie du patient (troubles de la continence urinaire ou de la fonction érectile par exemple).

Le pharmacien devra également rappeler que les prises de sang et le toucher rectal sont importants dans ce suivi car un cancer de la prostate indolent depuis plusieurs années peut évoluer soudainement. Il faut donc que le patient soit compliant au suivi pour éviter qu'il ait une perte de chance.

Si le patient persiste à avoir des doutes sur sa surveillance active, le pharmacien pourra l'inviter à en discuter avec son oncologue. Ce dernier pourra revenir avec lui sur cette technique de surveillance ainsi que les autres options curatives existantes en expliquant les bénéfices et les risques de chacun de ces traitements.

4. Prise en charge et conseils associés aux traitements

4.1. Incontinence urinaire

4.1.1. Définition

L'incontinence urinaire est définie comme une perte involontaire d'urine selon l'*International Continence Society*. Il existe trois types d'incontinence urinaire (136) :

- **Incontinence urinaire d'effort** : perte d'urine involontaire suite à un effort, non précédée par un besoin d'uriner. Dans ce cas, les pertes d'urines sont légères. Elles peuvent faire suite à un effort qui augmente temporairement la pression abdominale : effort physique, éternuements, toux, rires, ...
- **Incontinence urinaire par hyperactivité vésicale ou urgenturie** : perte d'urine involontaire précédée ou accompagnée par un besoin impérieux d'uriner. Elle peut survenir à n'importe quel moment, de jour comme de nuit, et en l'absence d'effort.
- **Incontinence urinaire mixte** : les deux problèmes précédents sont présents simultanément.

Dans le cas du cancer de la prostate, deux types d'incontinence peuvent survenir en fonction des traitements utilisés (137) :

- Une **incontinence urinaire d'effort** peut survenir après une prostatectomie totale. En effet, les muscles prostatiques, la prostate et la partie prostatique de l'urètre ont été retirés et ne participent plus à la rétention des urines. Le sphincter est alors insuffisant pour contenir les urines lors d'un effort.
- Une **incontinence urinaire par hyperactivité vésicale** peut être causée par une radiothérapie externe ou une curiethérapie de la prostate (cystite radique). Dans ce cas, les rayonnements ont causé des lésions irritatives à l'origine de cette hyperactivité. Elle peut aussi être provoquée par une prostatectomie totale en cas de lésion de la vessie au cours de l'opération. Après une chirurgie, ce type d'incontinence est tout de même beaucoup moins fréquent qu'une incontinence urinaire d'effort.

Le choix du traitement est différent selon le type de l'incontinence urinaire (138) :

- L'incontinence urinaire d'effort est prise en charge par une rééducation vésico-sphinctérienne. Après échec de ces solutions, l'urologue pourra proposer des solutions chirurgicales : pose d'un sphincter urinaire artificiel, bandelettes sous-urétrales, ballons périurétraux...
- En cas d'incontinence par impériosité, le médecin peut choisir de la prendre en charge à l'aide d'un antispasmodique anticholinergique. Des injections vésicales de toxine botulique ou une neuromodulation des nerfs sacrés peuvent aussi être utilisés.

4.1.2. Aborder le patient incontinent (139)

L'incontinence urinaire peut être un sujet délicat à aborder au comptoir. Les personnes en souffrant ne vont pas nécessairement en parler avec l'équipe officinale. Cette dernière peut reconnaître des problèmes d'incontinence en connaissant l'historique du patient ou en délivrant des médicaments de l'incontinence urinaire prescrits.

La première chose à faire lorsque le patient aborde son incontinence urinaire est de le rassurer. En effet, le problème de l'incontinence urinaire est très fréquent dans la population générale. Il concerne au moins 2,6 millions de personnes en France, dont près de 10% des hommes de plus de 65 ans et 30% des hommes de plus de 90 ans (140). De plus, ce problème survient fréquemment après une prostatectomie totale et disparaît le plus souvent au cours du temps, même si cela peut mettre plusieurs mois après l'intervention (141). Le pharmacien peut rassurer le patient sur le fait qu'il ne retrouve pas immédiatement sa continence.

Par la suite, le pharmacien peut inviter le patient à le suivre dans un espace de confidentialité pour discuter de son problème plus facilement. La discussion avec le patient permet de récolter des données cliniques sur son incontinence urinaire (le type d'incontinence urinaire, la fréquence des fuites urinaires, leur volume, leur ancienneté, leur évolution, le moment de leurs survenues...). En l'absence de signes compliqués (hématurie, des brûlures urinaires...), le pharmacien pourra proposer des échantillons de protections urinaires adaptées à ses besoins si le patient en accepte l'utilisation. Le pharmacien peut aussi l'informer des alternatives existantes pour qu'il puisse en discuter avec son médecin, comme par exemple les étuis péniers en cas d'incontinence urinaire importante.

4.1.3. Conseils généraux associés à l'incontinence urinaire

Quel que soit le matériel utilisé, le pharmacien pourra donner des conseils au patient pour essayer de limiter l'incontinence urinaire (139) :

- Éviter de consommer des boissons excitantes, alcoolisées ou gazeuses, du thé, du café ou des épices pour éviter d'irriter la vessie ;
- Uriner quand le besoin s'en fait sentir et éviter de se retenir ;
- Ne pas restreindre sa consommation d'eau, mais la répartir tout au long de la journée, tout en diminuant la consommation vers 18 heures pour éviter les mictions nocturnes. Il est préférable de boire de petites quantités à la fois ;
- Diminuer les facteurs favorisants en cas d'incontinence urinaire d'effort : perdre du poids en cas d'obésité, arrêter de fumer pour diminuer la toux chronique associée au tabac, mesures hygiéno-diététiques contre la constipation...

4.1.4. Matériel disponible à l'officine

Le pharmacien n'est pas seulement le spécialiste du médicament. Il a de nombreuses connaissances notamment sur les dispositifs médicaux. Il pourra ainsi orienter le choix du patient dans l'achat de protections absorbantes ou avoir un jugement critique de l'ordonnance au moment de la dispensation de sondes urinaires ou d'étuis péniers.

Le matériel peut être utilisé le temps que le patient retrouve une continence normale après un traitement ou en attente d'une opération pour pallier cette incontinence. Il existe différents types de matériel en fonction de l'importance de l'incontinence de l'homme : les protections absorbantes, les dispositifs de recueil d'urine et les dispositifs de drainage vésical.

4.1.4.1. Les protections absorbantes








Les protections absorbantes ne sont qu'une solution palliative de l'incontinence urinaire.

Les protections absorbantes ont toutes une composition similaire (142) :

- La **couche interne** est composée d'un matériau intraversable, le plus souvent un film en polyéthylène. Il permet d'éviter la fuite de l'urine dans les vêtements.
- La **couche intermédiaire** est composée d'un gel acrylique qui se gélifie au contact de l'urine. Ce gel permet d'éviter le relargage de l'urine.
- La **couche externe** est composée d'un textile non-tissé hydrophobe. Cette couche au contact de la peau du patient permet de garantir un effet « au sec ».

Il existe différents types de protections allant de la simple protection anatomique au change complet. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII : Les différentes protections absorbantes pour homme (143,144)

Type de protection	Description	Utilisation	Image (145–147)
Protection anatomique	Forme anatomique avec un espace au centre pour le pénis. Adhésif extérieur pour la coller au sous-vêtement, la partie la plus large sur le devant.	Incontinence légère Personnes actives	
Coquille pénienne (Hartmann)	Similaire à la protection anatomique, avec un espace pour y glisser la verge.	Incontinence très légère Personnes actives	
Change anatomique et filet de maintien	Similaire à la protection anatomique, mais de forme plus longue et plus absorbante. Doit être portée à l'aide d'un filet de maintien.	Incontinence modérée à sévère Personnes actives obèses ou en fauteuil roulant, personnes alitées	
Sous-vêtement absorbant ou couche « pull-up »	Forme d'un sous-vêtement classique avec une protection absorbante intégrée au milieu. Elles s'enfilent par les pieds comme un sous-vêtement et sont plus pratiques que les changes anatomiques.	Incontinence modérée à sévère Personnes actives ou alertes	
Change complet	Similaires aux couches utilisées pour les bébés. Des adhésifs repositionnables situés sur les côtés permettent de fermer la protection. Un indicateur d'humidité signale la nécessité de changer la protection.	Incontinence modérée à sévère Peut être utilisée en cas d'incontinence fécale associée Personnes alitées ou grabataires	
Protection à ceinture de fixation	Change complet muni d'une ceinture, plus facile à poser. Augmente l'autonomie et le confort du patient	Incontinence modérée à sévère Personnes actives ou grabataires	
Protection droite ou pad	Protection rectangulaire à faible pouvoir d'absorption	En complément d'une autre protection absorbante pour augmenter son pouvoir d'absorption ou son temps d'utilisation	

Le choix de la protection absorbante se fait en fonction de plusieurs critères : le degré d'incontinence urinaire et d'autonomie de la personne, sa corpulence, la fréquence et les horaires des fuites urinaires, le confort du patient (148)... Les protections absorbantes ne sont pas remboursées par la Sécurité Sociale.

Le pharmacien pourra donner les conseils suivants lorsqu'il délivre des protections urinaires (149,150) :

- Il est recommandé de changer régulièrement de protection pour éviter la macération. Il doit normalement être effectué après chaque souillage ;
- Lors de chaque change, laver la peau et les muqueuses d'avant en arrière à l'aide un savon doux, rincer et sécher sans frotter. Les organes génitaux et le pli interfessier doivent être bien essuyés. Préférer les lingettes sans rinçage pour les déplacements, au pH neutre de préférence ;
- Une crème protectrice peut être appliquée en couche mince pour protéger les zones sensibles irritées ;
- Des alèses jetables et/ou des protèges-draps peuvent être utilisés en plus pour éviter de tacher le lit ou le fauteuil en cas de fuite.

Les fabricants de protections urinaires possèdent des gammes pour le soin des parties génito-urinaires : gants, produits lavants, crèmes protectrices... Ces produits peuvent être conseillés pour faire la toilette et protéger les parties intimes de la personne incontinente.

4.1.4.2. Les dispositifs de recueil d'urine

4.1.4.2.1. L'étui pénien

L'étui pénien est souvent proposé aux hommes dont l'incontinence est très importante, lorsque les protections absorbantes ne suffisent plus. Il se présente sous la forme d'un préservatif masculin, composé d'une gaine à disposer sur la verge et d'un cône de raccord permettant de relier l'étui pénien à une poche à urine. Plusieurs marques d'étuis péniers existent déclinées en plusieurs gammes (Conveen® Optima de Coloplast, Urimed® Vision de B. Braun, ...). Le choix s'effectue en fonction de plusieurs critères (142) :

- Le **diamètre** de la verge au repos au plus fort (soit au niveau de la base du pénis), ainsi que de sa **longueur**,
- La **composition** de l'étui pénien (latex, silicone, ...),
- Son **adhésivité**, avec la présence ou l'absence d'un adhésif au niveau de la face interne de l'étui pénien. En cas d'absence, l'adhésion est réalisée par un joint de fixation. A noter que seuls les étuis péniers auto-adhésifs sont remboursés.
- La présence éventuelle d'un **applicateur** facilitant l'application.
- La plupart possèdent un **bulbe anti-coudage** pour éviter que l'embout ne se plie et bloque l'écoulement de l'urine. Ils peuvent aussi être munis d'une **collerette anti-reflux** permettant d'évacuer les urines et d'éviter toute remontée d'urine. Ces deux systèmes permettent d'éviter tout contact prolongé avec les urines et diminuent ainsi le risque de macération (144).

4.1.4.2.2. Les poches à urine

Une tubulure sert de tuyau connecteur permettant de relier l'étui pénien à la poche. Cette tubulure peut être incorporée à la poche ou bien être séparée. Selon certains modèles, la tubulure peut être découpée à la longueur souhaitée pour l'adapter à la taille de la personne.

Aussi appelée collecteur à urine, la poche à urine permet de collecter à distance les urines du patient. Ces poches sont non stériles, vidangeables et possèdent une tubulure ainsi qu'un système anti-reflux. Elles possèdent en plus un voile protecteur au niveau de la partie en contact avec la peau du patient et doivent être fixées à la jambe du patient à l'aide d'attaches de jambe ou d'un filet de maintien (151). Les poches qui ne peuvent être maintenues à la jambe du patient possèdent un système d'accroche pour permettre de les fixer sur un meuble ou sur un support et éviter ainsi une contamination de la poche. La poche doit ainsi être toujours placée en position déclive par rapport à l'étui pénien pour permettre l'écoulement de l'urine.

La contenance des poches est variable selon leur utilisation et les marques. Généralement, les poches de jour ont une contenance de moins d'un litre tandis que celles de nuit peuvent contenir un à deux litres d'urine.



Figure 19 : *Étui pénien et système collecteur d'urine (152).*

4.1.4.2.3. Conseils à donner lors de la délivrance

Lors de la délivrance d'un étui pénien, le pharmacien peut donner au patient une réglette pour lui permettre de mesurer le diamètre ainsi que la taille de sa verge. Ces mesures permettent de déterminer les dimensions de l'étui pénien. En fonction des mesures, le pharmacien pourra lui donner des échantillons pour tester l'étui pénien et voir si cela convient.

Le pharmacien devra indiquer au patient les règles d'application et de retrait d'un étui pénien lors de la délivrance de l'échantillon (150,153) :

- Couper les poils pubiens gênants à l'aide d'une paire de ciseaux pour pouvoir dégager la base de la verge et améliorer l'adhésion de l'étui pénien ;
- L'étui pénien peut rester en place pendant 24 heures maximum. Lors de chaque changement, se laver les mains à l'eau et au savon et faire sa toilette intime avec un savon à pH neutre puis rincer.
- Après un séchage soigneux, appliquer l'embout de l'étui sur la pointe de la verge tout en gardant deux centimètres entre le gland et le fond de l'étui. Le gland ne doit pas être décalotté. Ensuite, dérouler l'étui pénien jusqu'à la base de sa verge. Après l'application, appuyer plusieurs fois au niveau de la base pour bien faire adhérer le système à la verge et éviter les fuites.
- Avant de connecter la poche, vérifier que son robinet est bien fermé. Relier l'étui pénien à la tubulure de la poche. Froisser la poche pour favoriser l'écoulement de l'urine. Après l'installation, vérifier l'absence d'irrégularité qui pourrait gêner l'écoulement de l'urine.
- Pour vider la poche, laver ses mains à l'eau et au savon. Ouvrir le robinet de la poche au-dessus des toilettes jusqu'à ce qu'elle soit complètement vidée. Fermer le robinet, essuyer le robinet à l'aide de papier toilette et se laver soigneusement les mains. La poche doit être vidée plusieurs fois par jour avant qu'elle ne soit totalement remplie.
- Avant de changer la poche, vider la poche en place dans les toilettes. Après le retrait de la poche usagée, la jeter dans les ordures ménagères car elle ne doit pas être réutilisée.
- Lors du retrait de l'étui pénien, enrouler doucement l'étui pénien sur lui-même de la base jusqu'à l'extrémité pour éviter les irritations. Si le retrait est difficile, de l'eau chaude peut être appliquée au niveau de l'adhésif pour faciliter le retrait.

Tout le matériel utilisé doit être jeté dans les ordures ménagères après leur retrait. Seuls les attaches de jambe ou le filet de maintien peuvent être réutilisés.

L'étui pénien ne doit pas être posé en cas de lésion ou d'irritation de la verge. Le patient devra contacter son médecin en cas d'irritation car elle peut être causée par une allergie à un des composants de l'étui pénien.

4.1.4.3. Les dispositifs de drainage des urines : la sonde vésicale (154)

La sonde vésicale est un dispositif médical destiné à être introduit par voie naturelle (dans l'urètre) et qui permet le drainage de la vessie. Ce dispositif peut être rencontré chez l'homme après une intervention chirurgicale ou en cas de rétention urinaire, ou plus rarement en cas d'incontinence urinaire sévère. La délivrance de sondes vésicales à l'officine dans le cadre du cancer de la prostate ne concerne que les patients ayant des troubles urinaires. En effet, la sonde vésicale est posée lors de l'opération chirurgicale et laissée en place le temps que l'anastomose uréthro-vésicale cicatrise. Dans ce cas, elle est généralement retirée une semaine environ après l'opération.

4.1.4.3.1. La sonde vésicale

Il existe plusieurs types de sonde vésicale qui diffèrent selon plusieurs caractéristiques :

- **Leurs dimensions :**
 - La longueur de la tige : il est exprimé en centimètres. Chez l'homme, la tige doit faire 40 cm.
 - Le calibre de la sonde : elle est exprimée en charrière (CH), qui correspond au tiers du diamètre de la sonde mesuré en millimètres. Pour l'homme, les sondes utilisées ont généralement un calibre compris entre 12 et 18 CH.
- **L'extrémité proximale** : elle peut être droite, évasée, à raccord Luer Lock® ou le plus souvent à godet. Chaque couleur de godet est associée à une charrière. Elle permet le raccordement à la poche de recueil des urines.
- **L'extrémité distale** : l'extrémité distale est la partie introduite dans l'urètre jusque dans la vessie. Elle varie en fonction de :
 - Sa forme : droite ou béquillée. Généralement, les sondes utilisées chez l'homme ont une forme béquillée pour faciliter le passage de la prostate.
 - Son extrémité : ouverte, fermée, olivaire ou biseautée
 - Son nombre d'œillets et leur disposition. Les œillets permettent l'évacuation des urines par la sonde.
- **Leur composition** : latex avec ou sans revêtement, silicone, PVC, polyuréthane, résines fluorocarbonées (téflon)...

La sonde est connectée à une poche similaire à celle utilisée avec les étuis péniers. Mais contrairement à ces dernières, les collecteurs à urine pour sonde à demeure sont stériles et possèdent un site de prélèvement ainsi que d'une prise d'air filtrée (151).

Pour les sondes urinaires à demeure, la sonde vésicale possède au moins deux voies (sonde de Foley) : une voie pour l'élimination de l'urine et une autre pour gonfler un ballonnet au niveau du col vésical qui permet de maintenir la sonde en place. Une troisième voie peut être présente et permet l'irrigation de la vessie : c'est une sonde de Foley à trois voies ou à double-courant.

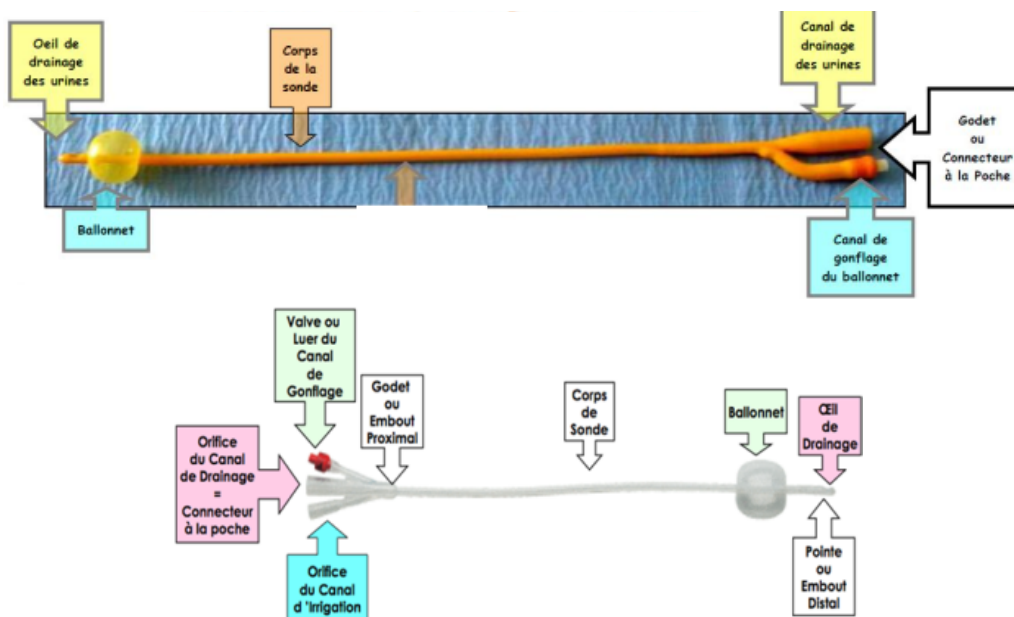


Figure 20 : Sonde de Foley à deux voies (en haut) et sonde de Foley à trois voies ou sonde à double courant (en bas) (155).

4.1.4.3.2. Conseils associés

Le pharmacien peut rappeler les conseils d'hygiène et les précautions à prendre avec une sonde urinaire lors de la délivrance du matériel ou en réponse à l'interrogation du patient ou de son entourage (153,154) :

- Faire sa toilette intime à l'aide d'un savon doux liquide au moins une à deux fois par jour. Penser à décalotter le gland pour la toilette et le recalotter après. Finir par le nettoyage du corps de la sonde en partant du méat urinaire vers l'extérieur. Bien se sécher à l'aide d'un linge propre.
- S'hydrater suffisamment, soit au moins 1,5 à 2 litres par jour (sauf contre-indications).
- Surveiller le volume et l'aspect des urines (couleur, odeur, anomalies...).
- Ne jamais retirer la poche de jour. Pour la nuit, raccorder une poche de nuit à la poche de jour (153) :
 - Lavage soigneux des mains à l'aide d'un savon doux ou d'un produit hydro-alcoolique avant et après le raccord.
 - Enlever le capuchon de protection et fermer le robinet de la poche de nuit.
 - Relier les poches. Vérifier que le robinet de la poche de nuit est bien fermé avant d'ouvrir celui de la poche de jour.
- Pour retirer la poche de nuit, vider la poche de nuit puis fermer le robinet de la poche de jour avant de la déconnecter. Toujours se laver les mains avant et après la manipulation.

Le pharmacien pourra rappeler les signes d'infection urinaire : fièvre, frissons, urines troubles, douleurs dans le bas du dos... Lors de la présence de ces symptômes, le patient devra appeler immédiatement son médecin.

4.1.5. Les antispasmodiques urinaires

Ce sont des antagonistes des récepteurs muscariniques qui empêchent la fixation de l'acétylcholine sur ces récepteurs de la vessie. Lors de la phase de remplissage, ils évitent ainsi la contraction du détrusor, le muscle responsable de la vidange de la vessie, sans altérer ses fonctions lors de la vidange volontaire (156). Les antispasmodiques urinaires sont les seuls médicaments utilisés en cas d'incontinence urinaire, et uniquement en cas d'hyperactivité vésicale. Cette classe est proposée en cas d'échec des autres mesures : rééducation pelvienne, électrostimulation... La classe des antispasmodiques urinaires regroupe l'oxybutinine, le chlorure de trospium, la solifénacine, le tolterodine et la fésotérodine.

Comme ce sont des anticholinergiques, ces médicaments peuvent provoquer les effets indésirables suivants : constipation, sécheresse buccale, mydriase, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, élévation de la pression intraoculaire, tachycardie, troubles psychiques notamment chez le sujet âgé (confusion, agitation, hallucinations). Ces médicaments sont ainsi contre-indiqués en cas de glaucome à angle ouvert, de rétention urinaire, d'occlusion intestinale, de myasthénie ou de trouble gastro-intestinal sévère.

Lors de la dispensation de l'un de ces médicaments, le pharmacien doit prévenir le patient des potentiels effets indésirables. Il doit aussi lui conseiller d'éviter l'automédication. En effet, des antihistaminiques H₁ sont présents dans les spécialités disponibles sans ordonnance indiquées contre le rhume, le mal des transports, les nausées et les vomissements, les allergies, ainsi que la toux sèche et les troubles du sommeil. Ces antihistaminiques H₁ ont des effets anticholinergiques qui potentialisent les effets secondaires de type anticholinergiques cités précédemment.

L'effet de ces médicaments n'est maximal qu'après plusieurs semaines de traitement. Le pharmacien pourra insister auprès du patient de continuer le traitement s'il n'en ressent pas encore les effets et qu'il souhaite arrêter, d'autant plus s'il ne ressent aucun effet secondaire.

4.2. Les dysfonctions érectiles

4.2.1. Physiologie de l'érection

Le pénis est composé d'un corps spongieux, contenant l'urètre, ainsi que de deux corps caverneux. Ces derniers sont composés de muscles qui contiennent de nombreux espaces sinusoïdes, des lacunes tapissées d'endothélium. Ces muscles sont entourés par l'albuginée, un tendon inextensible qui permet de maintenir la forme et la rigidité du pénis lorsqu'il est en érection (157).

L'érection est un phénomène physiologique local de vasodilatation. Au repos, le système nerveux sympathique induit la contraction des cellules musculaires lisses des corps caverneux, ce qui maintient le pénis à l'état flaccide (158). Suite à la présence de stimuli physiques et/ou psychiques, le système parasympathique s'active et les nerfs caverneux libèrent des substances au niveau des corps caverneux, notamment du monoxyde d'azote (NO). Le NO va ensuite diffuser au niveau des cellules musculaires lisses et activer la guanylate cyclase. Cette dernière active la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui va aboutir à diminuer le taux de calcium intracellulaire et induire une diminution de la contraction des muscles lisses (159). L'administration de Peptide Intestinal Vasoactif (VIP) ou de prostaglandine E1 (PGE1) peut aussi provoquer une érection car ils provoquent une vasodilatation. Ils activent tous les deux l'adénylate cyclase qui transforme l'ATP (adénoside triphosphate) en AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Cela conduit à la diminution du taux de calcium intracellulaire comme avec le GMPc.

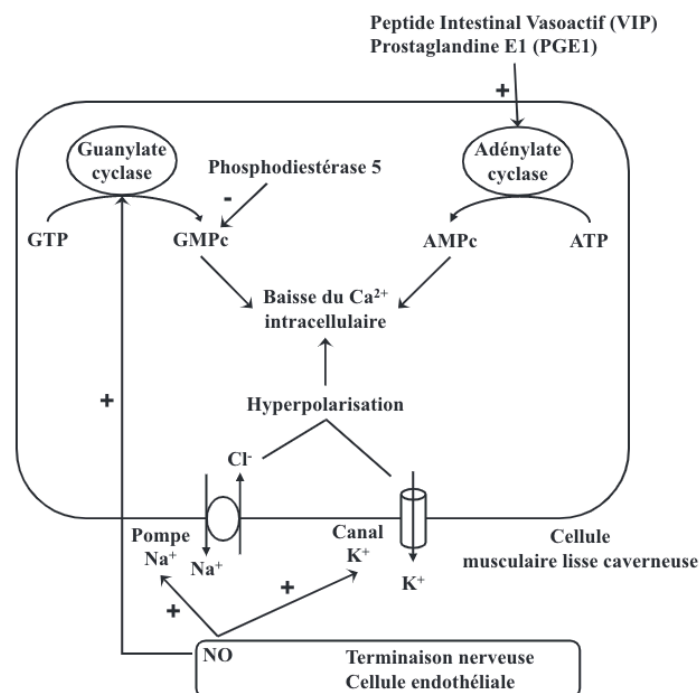


Figure 21 : Mécanisme biochimique de la relaxation des cellules musculaires lisses des corps caverneux (160).

Cette relaxation provoque le remplissage sanguin des espaces sinusoïdes des corps caverneux et l'extension de l'albuginée. Lorsque les espaces sinusoïdes sont totalement remplis, l'albuginée comprime l'espace sous-albuginée et empêche le retour veineux, maintenant la tumescence du pénis (158,160). Les cellules endothéliales présentes dans les espaces sinusoïdes sont étirées et libèrent du NO, ce qui permet d'entretenir l'érection. Par la suite, la dégradation de la GMPc par la phosphodiesterase de type 5 entraîne une diminution de la relaxation des corps érectiles et le retour du pénis à l'état flaccide (159).

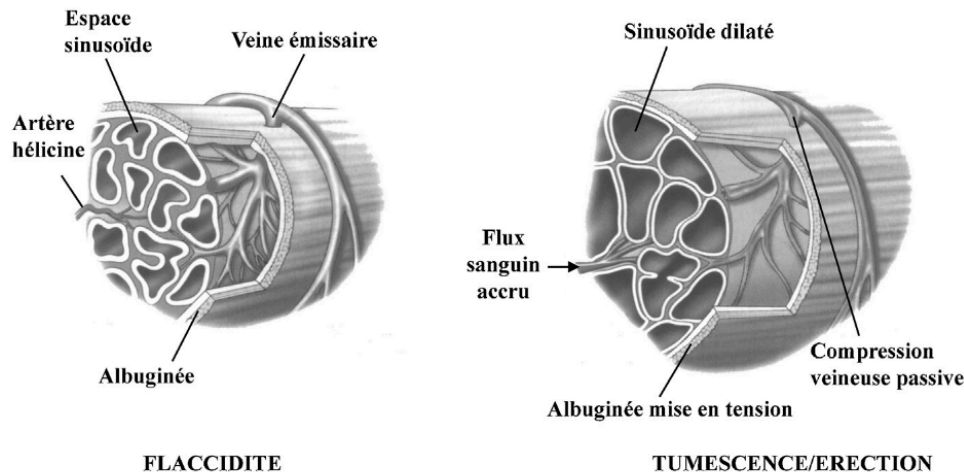


Figure 22 : État flaccide et érection du pénis (160)

4.2.2. La dysfonction érectile liée aux traitements du cancer de la prostate

La dysfonction érectile est définie comme étant une incapacité persistante ou récurrente à obtenir ou maintenir une érection permettant un rapport sexuel satisfaisant. Elles peuvent avoir différentes origines : psychogène, organique ou mixte (161).

Les troubles de l'érection sont une conséquence fréquente des traitements du cancer de la prostate, même si la fréquence exacte de ces troubles est difficile à définir. Ces troubles sont surtout retrouvés en cas de prostatectomie totale, d'autant plus s'il n'y a pas eu de conservation des bandelettes neurovasculaires. Ils sont aussi fréquemment retrouvés après une radiothérapie externe ou une curiethérapie à cause de la toxicité à long terme des rayonnements. Des troubles de l'érection peuvent aussi survenir fréquemment sous traitement hormonal à cause de la baisse de la testostéronémie qui provoque une diminution de la libido et une féminisation du corps (162). Ces traitements sont ainsi une cause organique de la dysfonction érectile. Cette dysfonction peut être aggravée par la présence d'autres facteurs organiques préexistants (âge, pathologies cardio-vasculaires ou neurologiques, médicaments...) ou psychogènes (angoisse de performance, pression du partenaire...) (161).

4.2.3. Aborder et conseiller le patient ayant une dysfonction érectile à l'officine

Les problèmes d'érection sont un sujet très délicat à aborder en officine, qui peut même être tabou pour certaines personnes. Le pharmacien pourra essayer d'en discuter avec le patient en le mettant en confiance et en le conviant dans un espace de confidentialité (163).

Peu de choses peuvent être conseillées à l'officine car tous les médicaments de la dysfonction érectile sont listés. Le pharmacien pourra conseiller au patient de consulter son médecin pour discuter des alternatives médicamenteuses et de réaliser un bilan thérapeutique. En effet, les troubles de l'érection peuvent être le signe précurseur de troubles cardiovasculaires ou de lésions neurologiques induites par le diabète (161). De plus, les troubles de l'érection après un traitement du cancer de la prostate sont favorisés par l'existence de ce trouble avant l'instauration du traitement. Il peut aussi lui recommander de faire le point sur ses traitements avec son médecin traitant car certains favorisent les troubles de l'érection.

Le pharmacien peut aussi conseiller au patient de suivre des règles hygiéno-diététiques (164) :

- Pratiquer une activité physique régulière ;
- Manger équilibré et varié ;
- Essayer de perdre du poids en cas de surpoids et d'obésité ;
- Arrêter le tabac et l'alcool ;
- Limiter la consommation de boissons excitantes (café, thé), de réglisse et de sel ;
- Limiter son stress et pratiquer des exercices de relaxation pour se détendre.

Il est important de savoir que les troubles de l'érection sont favorisés par une composante psychogène. Le pharmacien peut essayer de déterminer si cette composante est présente chez ce patient en le questionnant. Dans ce cas, il pourra conseiller au patient de consulter une personne spécialisée en oncosexologie, comme un sexothérapeute par exemple.

4.2.4. Les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5

Les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (IDP5) sont des analogues structuraux de la GMPc. Ils inhibent ainsi la phosphodiesterase de type 5 responsable de la dégradation du GMPc. Ces médicaments n'induisent pas une érection, mais la favorisent et prolongent sa durée. Ils peuvent être administrés sur demande (sildénafil, varénafil, avanafil, tadalafil) ou en continu (tadalafil 5 mg) en fonction des préférences du patient.

Lors de la délivrance, le pharmacien pourra conseiller au patient de prendre l'IDP5 à jeun car la prise alimentaire ralentit l'absorption de l'IDP5 et allonge le temps de survenue de l'érection. Il devra le prévenir des effets secondaires vasodilatateurs de l'IDP5 : céphalées, vertiges, bouffées vasomotrices, rougeur de la face, hypotension orthostatique, douleurs lombaires (tadalafil), troubles de la vision (sildénafil)... Il lui déconseillera la conduite d'un véhicule ou d'une machine à cause du risque d'hypotension orthostatique. En cas d'érection prolongée, durant plus de 4 heures, le patient devra immédiatement contacter son médecin ou être conduit aux urgences.

Tableau IX : Les inhibiteurs de phosphodiesterases de type 5 (165)

DCI	Forme et dosage	Posologie max	Délai d'action
Avanafil (SPEDRA)	Comprimé pelliculé 50/100/200 mg	200 mg/prise	15 minutes
Sildénafil (VIAGRA)	Comprimé pelliculé 25/50/100 mg	100 mg/prise	30 à 60 minutes
Tadalafil (CIALIS)	Comprimé pelliculé 2,5/5/10/20 mg	20 mg/prise	30 minutes
Vardénafil (LEVITRA)	Comprimé pelliculé 5/10/20 mg Comprimé orodispersible 10 mg	20 mg/prise	20 à 30 minutes

Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de troubles cardiaques sévères, d'hypotension, et d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde dans les six mois précédents. Leur association est contre-indiquée avec les dérivés nitrés et les donneurs de NO à cause du risque de majoration de l'hypotension orthostatique. Ainsi, le patient ne pourra reprendre l'IPD5 qu'au moins 48 heures après l'administration de NATISPRAY (166). Les IPD5 ont des interactions médicamenteuses avec les alpha-bloquants à cause du risque de vasodilatation excessive, ainsi qu'avec des inhibiteurs du CYP 3A4 qui augmentent le risque d'apparition d'effets secondaires des IPD5.

Le pharmacien doit rappeler au patient qu'il ne doit jamais partager son traitement avec un autre homme ayant lui aussi des problèmes d'érection (167). En effet, ces médicaments ne sont pas anodins et peuvent décompenser une pathologie cardiaque. Ainsi, ils ne peuvent être administrés que chez les personnes n'ayant pas de problème cardiovasculaire. Si le patient se pose des questions sur l'efficacité et l'intérêt de ce traitement, le pharmacien peut lui conseiller de continuer à prendre l'IPD5 en essayant au moins 4 à 6 fois minimum et d'être patient. En effet, les effets ne sont pas immédiats et peuvent être plus importants au fur et à mesure des prises. De plus, la récupération de l'activité sexuelle est progressive et peut durer plusieurs mois voire plusieurs années (168). En cas de réel doute sur l'efficacité de l'IPD5, le pharmacien doit toujours conseiller d'aviser son médecin et de discuter de ses problèmes avec lui.

4.2.5. Les analogues de la prostaglandine E1

L'alprostadil est un analogue de la PGE1. Il augmente la concentration en AMPc au niveau du cytoplasme des cellules musculaires lisses, ce qui diminue la concentration intracellulaire en calcium dans ces cellules. Cela induit la relaxation des fibres musculaires lisses présentes au niveau du pénis, ce qui entraîne l'érection (169). Ces médicaments sont ainsi donnés chez les patients dont la prise d'IPD5 est contre-indiquée ou après échec ou intolérance de ces derniers. Il existe différentes présentations d'alprostadil :

- **Injection intra-caverneuse** : CAVERJECT, EDEX
- **Crème pour application locale au niveau du méat urétral** : VITAROS
- **Instillation intra-urétrale** : MUSE

Toutes ces présentations nécessitent la formation du patient par l'équipe médicale avant qu'ils ne puissent être prescrits. Excepté MUSE, ces produits sont remboursés lorsqu'ils sont prescrits sur une ordonnance d'exception, uniquement dans la prise en charge de la dysfonction érectile causée par une atteinte neurologique (sclérose en plaque, paraplégie, diabète) ou par une séquelle traumatique, notamment après chirurgie ou radiothérapie abdominopelvienne.

4.2.5.1. Injection intra-caverneuse (170)

La première injection intra-caverneuse d'alprostadil doit se faire en présence d'un personnel médical pour vérifier la tolérance de l'injection et déterminer la quantité optimale à utiliser. La dose optimale doit permettre d'induire une érection dans les 5 à 10 minutes après son administration qui ne doit pas durer plus d'une heure.

L'injection se fait à l'aide d'une aiguille et d'une seringue à usage unique. Le produit doit être injecté dans le corps caverneux sur le côté droit ou gauche du pénis, au niveau de la zone préalablement désinfectée, tout en évitant l'introduction dans une veine, un nerf ou l'urètre. Le patient doit injecter le produit en 5 à 10 secondes, puis il doit comprimer la zone d'injection pendant 2 à 3 minutes. La solution restante et l'aiguille doivent ensuite être jetées et ne doivent pas être réutilisées. Le nombre d'injection est limité à deux par semaine maximum, avec un délai d'au moins 24 heures entre les injections.

Il existe un stylo pour l'EDEX (EASY-DUO) qui facilite l'administration du produit par le patient en cachant la seringue et l'aiguille. Il peut être commandé en appelant le laboratoire UCB Pharma. Ce stylo n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale.

4.2.5.1. Crème pour application locale (171)

VITAROS est à appliquer localement au niveau du méat urinaire à l'aide d'une unidose. La première administration de VITAROS doit être effectuée avec le médecin. Ce dernier doit expliquer les modalités d'administration ainsi que les effets secondaires possibles du produit. Le pharmacien pourra rappeler tous ces éléments lors de la dispensation du produit.

Il est conseillé au patient d'uriner avant de réaliser l'administration pour éviter d'uriner après, ce qui éliminerait le principe actif. Le lavage des mains est obligatoire avant de réaliser l'administration. Le patient introduit la crème à l'aide de l'unidose au niveau de son méat urinaire en tenant sa verge verticale pendant l'administration et ce jusqu'à 30 secondes après la fin de l'introduction. Si la crème déborde, le patient peut la réintroduire dans l'urètre à l'aide d'un de ses doigts. L'érection apparaît dans les 5 à 30 minutes suivant l'administration et l'effet dure une à deux heures. L'utilisation du VITAROS est limitée à une seule administration par jour et à deux à trois utilisations maximum par semaine.

VITAROS est à conserver au réfrigérateur. Cependant, le produit peut être conservé dans son sachet à une température inférieure à 25 °C, et ce pendant 3 jours maximum. Le patient pourra sortir le sachet en prévision pour éviter d'administrer le produit froid (172).

4.2.5.2. Instillation intra-urétrale (173)

L'instillation intra-urétrale consiste en l'administration d'un bâton d'alprostadil dans l'urètre. Le patient ne devra pas dépasser deux doses par 24 heures et pas plus de sept doses sur une période de sept jours. Le pharmacien pourra rappeler au patient quelques conseils :

- Uriner avant de réaliser l'administration pour faciliter l'administration du produit.
- Bien vérifier l'absence de produit dans la tige du dispositif. Si c'est le cas, réintroduire le dispositif dans l'urètre et réitérer l'administration.
- Après l'administration, étirer le pénis sur sa longueur en le tirant vers la verticale et le rouler entre ses mains pour permettre une meilleure diffusion du produit. Le produit peut provoquer des brûlures, mais le patient doit tout de même continuer.
- Il est conseillé de rester assis, ou de préférence debout et marcher pendant 10 minutes pour faciliter l'érection. Cette dernière apparaît entre 30 et 60 minutes après l'administration.

4.2.5.3. Effets secondaires et précautions à prendre avec ces dispositifs

Toutes ces présentations doivent être administrées en présence d'un médecin lors de la première administration. Le patient devra respecter strictement la posologie maximale et ne devra en aucun cas l'augmenter tout seul, sans avis médical. Tout comme pour les IPD5, le patient ne devra pas partager ces médicaments avec un autre homme qui souffre de problèmes identiques.

Ces médicaments peuvent être fréquemment à l'origine d'une érection prolongée qui ne doit pas durer plus de quatre heures. En cas de priapisme avéré, le patient doit tout de suite aller aux urgences ou appeler le médecin qui le suit. Ces dispositifs peuvent induire une sensation d'inconfort, des douleurs ou des brûlures pénienues légères à modérées. Plus rarement, ils peuvent provoquer une hypotension ou une syncope du fait de la vasodilatation ainsi qu'un œdème localisé. Enfin, VITAROS et MUSE peuvent déclencher des brûlures ou des démangeaisons vaginales chez la partenaire. Le pharmacien pourra recommander l'usage d'un préservatif pour éviter ces problèmes chez la femme. Ce dernier est obligatoire en cas de grossesse chez la partenaire pour éviter d'exposer le fœtus à l'alprostadil. Il est aussi obligatoire en cas de rapport sexuel chez la femme en âge de procréer ainsi qu'en cas de rapport sexuel oral ou anal (172).

4.2.6. Autres méthodes (161)

Il existe des vacuums ou pompes à vide qui permettent d'entraîner une érection mécanique. L'érection est maintenue à l'aide d'un élastique disposé à la base de la verge. Il est conseillé au patient d'en discuter avec l'urologue pour savoir s'il est possible de l'utiliser, même s'il n'existe pas de contre-indication formelle à son utilisation. Le vacuum peut provoquer un engourdissement de la verge, une gêne lors de l'éjaculation ainsi que des douleurs pénienues. Ce dispositif n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale. En cas d'échec et de perturbation importante de la vie sexuelle, le dernier recours est la chirurgie avec la pose d'un implant pénien (prothèse pénienne ou implant semi-rigide). Le pharmacien peut inviter le patient à discuter de cette option avec son urologue en cas d'insatisfaction et d'échec des autres méthodes.

4.3. Prostatectomie totale (174)

4.3.1. Les cicatrices

La prostatectomie totale est une opération chirurgicale. En fonction de la voie d'abord utilisée, elle laisse des cicatrices plus ou moins grandes qui mettent quelques jours pour se refermer en général. Il est conseillé d'arrêter de fumer avant l'opération car le tabac ralentit la cicatrisation. Le pharmacien pourra conseiller au patient des substituts nicotiniques s'il le désire en évaluant avec lui ses besoins au préalable. Il pourra aussi lui conseiller d'aller sur le site internet tabac-info-service.fr, d'appeler le 39 89 (tabac info service) et/ou de l'orienter vers un tabacologue.

Les cicatrices doivent être nettoyées tous les jours à l'aide d'un savon doux et bien séchées en tamponnant. Après le retrait des fils ou des agrafes et la fermeture complète des cicatrices, le patient pourra utiliser une crème cicatrisante le matin et le soir en massage doux et prolongé pour diminuer l'aspect de la cicatrice : CICALFATE (Eau Thermale Avène®), BARIEDERM (Uriage®), CICAPLAST BAUME B5 (La-Roche-Posay®)... Si la cicatrice risque d'être exposée au soleil, une protection solaire doit être appliquée dessus pour éviter le bruissement et le marquage de la cicatrice, et ce jusqu'à deux ans après l'opération (175).

4.3.1. La sonde urinaire

La sonde urinaire est le plus souvent retirée avant la sortie d'hospitalisation, mais le patient peut rentrer à son domicile avec. La sonde sera retirée quelques jours après par une infirmière à domicile si tout se passe bien. Les règles d'asepsie et de vidange des poches urinaires pourront être réexpliquées au patient ou à son entourage au comptoir (*cf 4.1.4.3.2. Conseils associés*).

Le patient peut avoir une légère hématurie suite à son intervention chirurgicale. Il faut rassurer le patient car cela est normal les jours suivants l'opération. Il faut lui conseiller de bien boire pour bien éliminer le sang contenu dans ses voies urinaires, au moins 1,5 litres d'eau par jour.

4.3.2. Après l'opération

Avant l'intervention chirurgicale, l'urologue prescrit au patient des bas de contention pour diminuer le risque de thrombose veineuse. Lors de la dispensation de la contention, le pharmacien doit expliquer au patient comment porter les bas de contention et les entretenir :

- Le bas de contention se met dès le matin au lever (après la toilette). Après avoir enfilé le bas correctement au niveau du talon, il devra être tiré doucement jusqu'en haut de la cuisse (environ cinq centimètres en dessous du pli fessier). Le bas ne doit former aucun pli et la bande adhésive ne doit pas se retourner pour éviter l'apparition d'un effet garrot.
- Le bas se retire le soir au coucher, en le retournant doucement sur lui-même.
- Les bas devront être lavés tous les jours soit à la main, soit en machine à 30°C en programme délicat sans utiliser d'assouplissant. Ils devront ensuite être séchés à plat à distance de toute source de chaleur.
- Si le patient doit appliquer une crème hydratante sur ses jambes, il devra le faire le soir au coucher après le retrait de ses bas. S'il la met le matin, les bas risquent de glisser.

L'ordonnance de sortie du patient pourra contenir des injections d'anticoagulant pour éviter une thrombose veineuse suite à l'opération chirurgicale. Il doit lui réaffirmer que ces injections sont essentielles et qu'elles doivent être réalisées tous les jours sans exception. Le pharmacien pourra revenir sur les principes des injections si le patient les fait lui-même. Il ne doit en aucun cas les réaliser seul si un personnel médical qualifié ne lui a appris.

Parfois, l'ordonnance peut contenir un laxatif au cas où le patient aurait des difficultés à reprendre un transit normal. Des conseils hygiéno-diététiques peuvent lui être données à l'officine pour éviter cette constipation (*cf 4.4.2 Troubles digestifs*). Si cela ne suffit pas, il pourra utiliser le laxatif que l'urologue lui aura prescrit ou le pharmacien pourra lui conseiller un laxatif doux (de lest ou osmotique) tels que le macrogol 4000, le MOVICOL, le SPAGULAX... Le pharmacien devra réorienter le patient vers son médecin en cas de forte fièvre associée, de présence de sang dans les selles, de suspicion d'occlusion (vomissements et absence d'émissions de gaz et de selles) ou de perte de poids associée.

4.3.3. Signes d'alerte

Le pharmacien doit conseiller au patient de contacter immédiatement son médecin en cas de fièvre, de persistance de douleurs, de difficultés pour uriner ou d'hématuries, d'anomalies de la cicatrice, d'occlusion intestinale ou de symptômes d'une phlébite ou d'embolie pulmonaire (rougeur, douleur et/ou œdème au niveau du membre inférieur, douleur thoracique, difficultés à respirer).

4.4. Radiothérapie

4.4.1. Troubles cutanés

La radiothérapie externe n'entraîne pas de troubles cutanés lorsqu'elle est utilisée comme traitement du cancer de la prostate. Il est tout de même conseillé de suivre quelques conseils (175,176) :

- Prendre une douche quotidienne et utiliser un produit lavant à pH physiologique, sans savon ni parfum (syndet, huile lavante...).
- Bien se sécher en tamponnant, sans frotter, particulièrement au niveau des plis cutanés.
- Si le patient veut raser la zone irradiée, il est conseillé d'utiliser un rasoir électrique qui est moins irritant pour la peau que le rasoir manuel.
- Préférer le port de vêtements et de sous-vêtements en coton et éviter ceux en fibres synthétiques.
- Ne pas utiliser de produits irritants contenant du parfum ou de l'alcool au niveau de la zone irradiée.
- La zone irradiée peut être hydratée à l'aide d'un produit hydratant selon les recommandations du radiologue. Il est recommandé de l'appliquer après la séance de radiothérapie. L'application de tout produit est proscrite dans les 4 heures précédant la séance de radiothérapie.

Le patient devra en plus éviter toute exposition au soleil au niveau de la zone irradiée pendant toute la durée de la radiothérapie. Par la suite, il sera conseillé au patient de porter des vêtements pour recouvrir la zone irradiée, ou d'appliquer régulièrement un écran total au niveau de cette zone jusqu'à un an après la fin de l'irradiation. Après avoir nagé dans la mer ou dans une piscine, il sera conseillé de rincer la zone irradiée avec de l'eau douce et de réappliquer l'écran total ou de la recouvrir avec un vêtement (175). Il sera aussi conseillé de continuer à hydrater la peau avec les soins utilisés au cours de la radiothérapie pour éviter l'apparitions d'effets cutanés retardés (176).

4.4.2. Troubles digestifs

Lors des séances de radiothérapie, le patient devra toujours avoir « le rectum vide et la vessie pleine ». Cela permet d'avoir la même configuration que lors de la séance de délinéarisation, ce qui limite l'atteinte des organes à risque. Il est ainsi recommandé d'aller à la selle tous les jours, avant la séance de radiothérapie. Pour avoir un transit régulier, il lui sera recommandé de préférer certains aliments et d'en éliminer d'autres pour éviter la constipation et les ballonnements. Ces derniers peuvent gêner la séance par présence de gaz dans les intestins et le rectum, ce qui les distendent.

Conseils alimentaires pour éviter la constipation, les gaz et les ballonnements (177) :

- Boire au moins 1,5 litres par jour ;
- Manger au moins un fruit ou un légume (cru ou cuit) à chaque repas pour augmenter l'apport en fibres ;
- Aller à la selle à heure régulière ;
- Éviter les repas copieux et privilégier les cuissons sans matière grasse ;
- Réduire les apports de certains féculents qui favorisent la constipation comme le riz. Préférer les féculents contenant des fibres : semoule, pâtes, pommes de terre ;
- Pour les gaz, éviter de manger des choux, des légumes secs, des légumes fermentescibles riches en fibres (oignons, vert de poireau, artichauts, salsifis, topinambours, concombre, champignons...), les pépins et la peau des légumes et des fromages fermentés ou persillés.

Il est aussi conseillé de pratiquer une activité physique régulière pour favoriser le transit. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, le patient peut prendre le laxatif doux que le médecin lui a prescrit pour réguler son transit : MOVICOL, macrogol 4000, EDUCTYL... En cas de présence de selles ou de gaz dans le rectum, la séance de radiothérapie peut être retardée voire repoussée au lendemain si les mesures données par l'équipe radiologique sont insuffisantes.

En cas de présence de gaz, le pharmacien peut conseiller l'utilisation de charbon activé pour adsorber les gaz. Comme il peut aussi se complexer avec les médicaments, le charbon activé doit être pris à deux heures de distance de tout autre médicament. L'utilisation du charbon activé doit se faire avec parcimonie car ce dernier peut entraîner une constipation. En cas de ballonnements, des antispasmodiques peuvent être administrés seuls (SPASFON), ou associés à du charbon (CARBOSYLANE, CARBOSYMAG) ou à des dérivés de silicone qui diminuent la production de gaz (METEOXANE, METEOSPASMYL).

Au fur et à mesure des séances, le patient pourra aussi ressentir certains effets secondaires suite à l'inflammation du rectum par les rayonnements. Le patient pourra aussi observer une accélération de son transit. Dans ce cas, le patient devra veiller à bien s'hydrater en buvant au moins deux litres de boissons par jour (exceptées les boissons à éviter). Il lui sera aussi conseillé de privilégier certains aliments et d'en éviter d'autres (177) :

Tableau X : Conseils hygiéno-diététiques en cas de diarrhée (177)

A privilégier en cas de diarrhée	A éviter en cas de diarrhée
<ul style="list-style-type: none"> • Viande blanche, poisson maigre ; • Féculents : céréales non complètes, riz ; • Eau de riz ou bouillon de légumes • Légumes non ligneux, sans peau et cuits : carottes, courgette, blanc de poireau... • Fromages à pâte cuite (comté, gouda, gruyère...) • Pomme, poire, banane, coings, gelées et pâtes de fruits • Biscuits secs • Matières grasses crues : beurre, margarine 	<ul style="list-style-type: none"> • Aliments riches en fibres (légumes secs ou ligneux, céréales complètes) ; • Repas gras, frits, épicés et sauces industrielles ; • Boissons irritantes ou accélérant le transit : thé, café, chocolat, alcool, jus de fruits ou de légumes, eaux riches en magnésium ; • Suspendre la prise de produits laitiers le temps de la diarrhée : lait, yaourts, fromages frais... ;

Le pharmacien pourra aussi lui conseiller de prendre du SMECTA voire de suspendre le laxatif pendant quelques jours le temps que le transit redevienne normal. Le SMECTA pourra être conseillé sans ordonnance par le pharmacien, ou il peut être prescrit sur une ordonnance déjà préparée par le radiothérapeute en prévision de ces épisodes diarrhéiques. Le SMECTA étant un pansement intestinal, il doit être pris à distance à deux heures de distance des autres médicaments pour éviter toute interaction. Il devra aussi être pris deux heures minimum après les repas.

Il pourra aussi ressentir des symptômes semblables à une poussée hémorroïdaire (brûlures, démangeaisons, sensation de pesanteur au niveau du rectum...). Cette inflammation rectale peut aussi s'accompagner de faux-besoins, de diarrhées, d'envies plus fréquentes... En cas d'inflammation, l'équipe officinale pourra recommander au patient de faire des bains de siège avec de l'eau uniquement, sans utiliser de savon. En cas de symptômes hémorroïdaires, une crème et des suppositoires anti-hémorroïdaires peuvent être utilisés (TITANOREINE® par exemple).

4.4.3. Troubles urinaires

Il est conseillé de bien boire au cours du traitement par radiothérapie pour limiter le risque de survenue d'irritation urinaire ou de cystite radique. Ainsi, le pharmacien doit rappeler l'importance d'une bonne hydratation au cours du traitement, au moins 1,5 à 2 litres par jour. Il doit aussi rappeler au patient d'éviter les boissons irritantes telles que le café ou le thé, l'alcool ou les boissons sucrées (178).

4.5. Curiethérapie

L'implantation des grains d'iode ou de cathéters est une intervention chirurgicale, ce qui peut favoriser l'apparition d'une thrombose veineuse. Pour l'éviter, l'oncologue pourra lui prescrire le port de bas de contention (*cf 4.3.2 Après l'opération*). Il sera aussi préférable que le patient surélève ses jambes pour favoriser le retour veineux (179). La reprise d'une activité physique est à discuter avec l'oncologue. Elle doit dans tous les cas être progressive. Les sports à éviter dans un premier temps sont tous ceux qui se pratiquent en position assis, comme par exemple le vélo. Les rapports sexuels pourront aussi être repris quelques jours après l'intervention mais un préservatif devra être utilisé (179).

Suite à l'intervention, le patient peut avoir des difficultés à uriner. Il est conseillé au patient de bien boire, au moins 1,5 litres d'eau par jour pour diluer les urines et faciliter les mictions. Cela permet aussi d'éliminer la possible présence de caillots sanguins dans les voies urinaires. Il sera possible que l'homme sorte d'hospitalisation avec une ordonnance contenant un α -bloquant et un anti-inflammatoire pour faciliter sa diurèse (179,180). Le pharmacien pourra alors lui conseiller de prendre l'anti-inflammatoire au cours ou à la fin d'un repas pour éviter les maux d'estomac. Il doit aussi le prévenir de ne pas arrêter l'alpha-bloquant sans en avoir avisé un médecin. Les médicaments de conseil ayant des effets anticholinergiques doivent être évités : antihistaminiques, anti-congestionnants nasaux, antitussifs... Ils peuvent entraîner une rétention urinaire lorsqu'ils sont associés à un alpha-bloquant.

Le pharmacien doit conseiller au patient de consulter son médecin en cas de fièvre, de troubles urinaires importants (douleurs dans le bas-ventre lors de la miction, difficultés à uriner, jet d'urine très faible), de signes évocateurs d'une thrombose veineuse (*cf 4.3.3 Signes d'alerte*) ou de troubles persistants pendant plusieurs mois (saignements rectaux, problèmes urinaires et sexuels) (88).

Conseils supplémentaires à donner en cas de curiethérapie avec implants permanents :

Lors de sa sortie d'hospitalisation, le patient pourra se voir remettre une carte de porteur d'iode 125. Il lui sera recommandé de l'avoir toujours avec lui et la montrer à tout chirurgien avant une intervention (181).

Après la pose d'implants radioactifs permanents au sein de la prostate, le patient doit suivre quelques recommandations pour éviter d'exposer son entourage (87,179) :

- Il devra filtrer ses urines pendant les semaines qui suivent la pose. En effet, les grains peuvent être évacués par les urines, le plus fréquemment dans les jours suivant la pose. Pour la filtration, le patient pourra utiliser un bocal avec un filtre à café ou à thé ou un morceau de coton par exemple. S'il retrouve un grain radioactif, le patient devra le récupérer sans le toucher directement (à l'aide d'une pince à épiler par exemple) et le placer dans le container donné lors de sa sortie. Il rapportera par la suite son container à l'hôpital lors de sa visite de suivi.
- Il devra éviter les contacts rapprochés avec les jeunes enfants et les femmes enceintes et ne pas les porter sur ses genoux, et ce jusqu'à deux mois après l'intervention.
- Les premiers rapports sexuels devront être protégés à l'aide d'un préservatif pour pouvoir recueillir un éventuel grain radioactif.

4.6. L'hormonothérapie

Toutes les spécialités d'hormonothérapie du cancer de la prostate sont disponibles en officine. Ainsi, le pharmacien a pour devoir d'expliquer au patient comment prendre son médicament, les effets secondaires possibles ainsi que les conseils de bon usage. En cas d'hormonothérapie orale, le patient devra lui rappeler les règles de manipulation du médicament. Il pourra ainsi donner au patient le tryptique de l'OMEDIT Centre qui résume ces informations (*cf Annexe 6*) :

- Le patient devra se laver les mains avant et après manipulation des gélules. Si c'est une autre personne qui manipule ces gélules, elle devra porter des gants en prévention.
- En cas d'oubli, il ne devra pas doubler la dose lors de la prochaine prise. Cette dernière se fera à l'heure habituelle. Le patient pourra noter l'oubli dans son carnet de suivi.
- En cas de vomissement, les vêtements tâchés doivent être immédiatement lavés en machine au minimum à 60°C, séparément du linge non-contaminé (182).

Il pourra aussi lui remettre une documentation écrite sur son traitement si son médecin ne lui en a pas fourni. Ces fiches sont notamment disponibles sur le site de l'OMEDIT Centre à l'adresse suivante : <http://www.omedit-centre.fr/portail/accueil,568,1577.html>.

Il devra lui rappeler que les médicaments non utilisés devront être rapportés à la pharmacie pour être éliminés grâce au service Cyclamed®. Le pharmacien devra prévenir le patient que l'automédication est très fortement déconseillée avec ces médicaments. En effet, il y a un très fort risque d'interactions médicamenteuses qui peuvent induire ou aggraver des effets secondaires ou au contraire diminuer l'efficacité du médicament anticancéreux. En cas d'automédication, le patient devra la signaler au médecin qui le suit.

Lors de la dispensation de l'hormonothérapie ou suite à une demande du patient, le pharmacien pourra aussi donner des conseils hygiéno-diététiques pour éviter l'apparition d'effets secondaires ou pour essayer de les atténuer (183).

4.6.1. Réactions au point d'injection

Les analogues et les antagonistes de la LH-RH s'administrent par voie injectable (sous-cutanée ou intramusculaire par un professionnel de santé (infirmier ou médecin). Le pharmacien peut donner quelques conseils lors de la délivrance de ces produits :

- Sortir le produit une demi-heure avant l'administration prévue s'il doit être conservé au réfrigérateur avant utilisation (ELIGARD, GONAPEPTYL). Cela permet de diminuer le risque de réaction et de douleur au moment de l'injection ;
- Demander de varier les sites d'injection pour diminuer le risque de réaction ;
- En cas de douleur, prendre du paracétamol 1 gramme (ou 500 mg si la personne pèse moins de 50 kg), 3 fois par jour si besoin, au moins 4 à 6 heures entre les prises ;
- En cas d'induration ou de léger œdème, le pharmacien peut conseiller l'utilisation d'OSMOGEL ou d'une crème à l'arnica.

4.6.1. Contraception

L'hormonothérapie de deuxième génération (ZYTIGA, XTANDI, ERLEADA) nécessite l'utilisation d'un préservatif en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible de l'être. Cette dernière devra utiliser un autre moyen de contraception et ce jusqu'à trois mois après l'arrêt de l'hormonothérapie.

4.6.2. Bouffées de chaleur

4.6.2.1. Définitions et symptômes (184)

L'hormonothérapie provoque très souvent des bouffées de chaleur chez les hommes. Elles se présentent sous la forme de bouffées vaso-motrices, avec sensation de chaleur au niveau du visage et de la partie supérieure du corps. Elles peuvent être accompagnées de rougeurs, de sueurs, voire d'élévation de température, de frissons et de sensation de fatigue.

Le mécanisme physiopathologique des bouffées de chaleur chez l'homme n'a pas encore été clairement établi. Il semblerait que la diminution de la testostérone causée par l'hormonothérapie aurait un impact sur les centres de thermorégulation de l'organisme.

4.6.2.2. Conseils associés

Le pharmacien pourra conseiller au patient d'essayer identifier les facteurs déclenchants et de les éviter : stress, caféine, chocolat, aliments chauds et épicés... Le patient devra aussi préférer les endroits frais et ombragés, ainsi que le port de vêtements légers. Il lui sera bénéfique de bien s'hydrater. Il pourra lui être conseillé de prendre une douche ou de se vaporiser de l'eau sur le visage à l'aide d'un brumisateur pour se rafraîchir (185). Il est aussi recommandé de ne pas surchauffer les pièces pour éviter l'apparition des bouffées de chaleur.

4.6.3. Œdèmes, rétention hydrique

Les anti-androgènes et l'acétate d'abiratéron peuvent fréquemment provoquer une rétention hydro-sodée de par leur mécanisme d'action et ainsi des œdèmes, notamment au niveau des membres inférieurs. C'est pour cela que le ZYTIGA est toujours associé à une corticothérapie (qui induit une rétroaction négative sur la sécrétion d'ACTH (*Adreno CorticoTropic Hormone*, hormone corticotrope) pour contrer ses effets indésirables minéralocorticoïdes.

Il pourra être conseillé au patient de porter des vêtements amples pour éviter de comprimer ses jambes. Il pourra lui indiquer d'éviter la station debout trop prolongée et de surélever les jambes lorsqu'il se trouve en position assise ou allongée pour éviter la stase veineuse favorisant les œdèmes. Le patient ne devra pas se restreindre de boire. Au contraire, il lui est conseillé de boire au moins 1,5 litres d'eau par jour. Le pharmacien devra lui rappeler de surveiller régulièrement son poids et d'alerter son médecin en cas de prise de poids soudaine.

4.6.4. Conseils hygiéno-diététiques

La diminution des androgènes induite par l'hormonothérapie entraîne une diminution de la densité de la masse osseuse, ce qui augmente le risque de fractures. La suppression androgénique a aussi un impact sur le métabolisme en provoquant une résistance à l'insuline, une fonte musculaire et une augmentation du métabolisme lipidique voire une dyslipidémie. Ces facteurs augmentent le risque de syndrome métabolique¹ et de troubles cardiovasculaires (101).

Des mesures préventives peuvent limiter l'impact de ces modifications métaboliques et osseuses (101,186). Ce sont les mêmes que celles conseillées en cas de troubles de l'érection (*cf 4.2.3 Aborder et conseiller le patient ayant une dysfonction érectile à l'officine*) :

- Pratiquer une activité physique régulière ;
- Arrêter le tabac et limiter sa consommation d'alcool ;
- Limiter sa consommation de sel (elle doit être inférieure à 4 g/j) ;
- Perdre du poids en cas de surpoids ou d'obésité ou maintenir un poids stable ;
- Manger équilibré et varié.

Un apport suffisant en calcium et en vitamine D est important pour éviter la survenue d'une ostéopénie (101). Ainsi, il est préférable que le patient enrichisse son alimentation avec des produits laitiers (yaourts, lait, fromage blanc...).

En cas d'apparition de maux de tête, de bourdonnements d'oreille ou de palpitations, il est conseillé au patient de surveiller régulièrement sa pression artérielle à l'aide d'un autotensiomètre (186). Cela permet de détecter une éventuelle hypertension artérielle causée par le traitement. En cas d'apparition de malaises ou de syncopes à répétition, le patient doit être amené à consulter son médecin rapidement à cause du risque d'allongement de l'espace QT induit par la suppression androgénique.

¹ Le syndrome métabolique est établi lorsque la personne possède au moins trois des cinq critères suivants : tour de taille > 80 cm pour les femmes et > 94 cm pour les hommes, triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L, HDL-cholestérol < 1 mmol/L, HTA, glycémie à jeun > 1 g/L. Ce syndrome est associé à une augmentation du risque de diabète et de troubles cardiovasculaires.

4.6.5. Spécificités de chaque molécule

4.6.5.1. Les anti-androgènes (187)

Les anti-androgènes se présentent sous la forme de comprimés à avaler. Ils doivent être avalés entiers avec un grand verre d'eau, en dehors ou pendant les repas, à heure fixe. Les comprimés de nilutamide pourront être pris en une ou plusieurs prises par jour. L'acétate de cyprotérone devra être pris en deux à trois prises par jour.

Il est conseillé d'éviter de boire de l'alcool car un effet antabuse peut apparaître au cours du traitement par anti-androgène. Rarement, ces médicaments peuvent altérer la fonction hépatique ou induire une pneumopathie interstitielle. Ainsi, le patient devra consulter son médecin en urgence en cas de douleurs abdominales, d'ictère, d'urines foncées ou de dyspnée...

Le nilutamide peut provoquer des troubles visuels. Il sera ainsi conseillé de porter des lunettes avec des verres teintés pour éviter l'apparition de cet effet indésirable. Le patient devra être vigilant lors de sa conduite de véhicule ou de machine, et il évitera de le faire la nuit.

L'acétate de cyprotérone peut induire un méningiome. Le pharmacien ne pourra délivrer ce médicament que si l'attestation annuelle d'information sur ce risque signée par le médecin et le patient est présentée (103).

4.6.5.2. L'acétate d'abiratéron (ZYTIGA) (104,187)

L'acétate d'abiratéron se présente sous la forme de comprimés à avaler. Ces derniers doivent être avalés entiers avec un grand verre d'eau, en une seule prise et à distance des repas (minimum deux heures avant ou une heure après). En effet, la prise alimentaire diminue l'absorption du ZYTIGA et ainsi son efficacité.

L'acétate d'abiratéron peut entraîner des infections urinaires. Il est alors conseillé au patient de bien s'hydrater (au moins 1,5 litres d'eau par jour) pour éviter l'apparition de cet effet indésirable tout en limitant la consommation de thé et de café et en évitant les boissons gazeuses. Il peut aussi entraîner une hypokaliémie. Le patient devra contacter son médecin en cas de contractions musculaires ou de faiblesse musculaire.

Le traitement par suppression androgénique est susceptible d'allonger l'espace QT, aussi favorisé par l'hypokaliémie. Il est donc conseillé d'être prudent lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments allongeant cet espace ou ceux pouvant donner des torsades de pointe. Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments ou d'autres produits. En effet, il est métabolisé essentiellement par le CYP 3A4 et il inhibe les cytochromes P450 2D6 et 2C8. Il est alors conseillé au patient de ne pas s'automédiquer et de toujours demander l'avis d'un professionnel de santé.

Le patient doit contacter immédiatement le médecin en cas de fièvre et/ou de brûlures mictionnelles, qui peuvent être les signes d'une infection urinaire. Il devra aussi le faire en cas d'apparition de troubles musculaires ou s'il sent son cœur battre fort.

4.6.5.3. L'enzalutamide (XTANDI) (98)

L'enzalutamide se présente sous forme de capsules molles. Ces dernières doivent être avalées entières avec un grand verre d'eau, en une seule prise et à heure fixe, indifféremment des repas. En cas d'oubli, XTANDI peut être pris le plus rapidement possible. Si l'heure de prise habituelle est très éloignée, le patient devra prendre ses capsules à l'heure habituelle sans doubler la dose.

L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant du CYP 3A4, ainsi que des CYP 2C9 et 2C19. Il est ainsi très fortement déconseillé de s'automédiquer.

L'enzalutamide peut provoquer des troubles centraux, allant de la céphalée aux troubles cognitifs ou de la mémoire. Le patient pourra prendre du paracétamol pour soulager ses maux de tête. Il devra aussi faire attention lors de la conduite d'un véhicule ou d'une machine.

Le patient devra consulter immédiatement son médecin en cas de convulsions, de symptômes évoquant une élévation de la pression artérielle (céphalées, troubles oculaires, vertiges...), une atteinte hépatique (urines foncées, douleurs abdominales, ictère) ou cardiaque (douleur dans la poitrine, essoufflements...).

4.6.5.4. L'apalutamide (ERLEADA) (99,188)

Les comprimés d'ERLEADA doivent être pris en une seule prise et à la même heure, indifféremment des repas. Si le patient oublie une prise, il devra prendre ses comprimés le plus rapidement possible. S'il s'en rend compte après toute une journée, il devra attendre la prochaine prise et ne pas doubler la dose.

L'ERLEADA peut provoquer des arthralgies. Il est ainsi conseillé au patient de vérifier qu'il possède une literie adaptée. En cas de douleur, le patient pourra utiliser du paracétamol ainsi que des packs de gel à réchauffer au micro-ondes ou dans une casserole d'eau bouillante. Attention, ces packs doivent toujours être utilisés avec leur protection et pas seuls à même la peau car il y a un risque de brûlure. Il lui sera aussi conseillé d'éviter les gestes répétitifs et de préférer des exercices légers aux efforts importants.

4.6.5.5. Le diéthylstilbestrol (DISTILBENE) (187,189)

Selon la posologie déterminée pour le patient, le DISTILBENE doit être pris en une à trois fois par jour, avec un seul comprimé lors de chaque prise. Ces comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Le patient devra consulter son médecin en cas d'élévation de la pression artérielle ou de signes évocateurs (céphalées, troubles oculaires, vertiges...), de signe d'atteinte hépatique (douleurs abdominales, ictère, urines foncées...) ou de signes thromboemboliques (*cf 4.3.3 Signes d'alerte*).

4.7. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement systémique du cancer. Elle détruit les cellules à renouvellement rapide : les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines (cellules sanguines, du tube digestif ou des phanères par exemple). Ce sont les effets indésirables non spécifiques de la chimiothérapie. En plus de cela, certaines chimiothérapies ont des effets secondaires spécifiques à leur classe. Dans le cas des taxanes, ils entraînent le plus souvent des neuropathies périphériques et une rétention hydrique.

Comme la chimiothérapie est administrée à l'hôpital pour le cancer de la prostate (exceptée pour l'ESTRACYT), le pharmacien ne pourra dispenser que les ordonnances destinées à prévenir ou soulager les effets secondaires de la chimiothérapie. A ce moment, il pourra délivrer des conseils en adéquation avec les médicaments prescrits.

L'équipe officinale pourra conseiller au patient de proscrire toute automédication pour éviter les interactions médicamenteuses avec sa chimiothérapie. Par exemple, il est interdit de consommer du pamplemousse (jus, extrait, fruits...) et du millepertuis qui modifient la métabolisation de la chimiothérapie. Il pourra aussi lui rappeler qu'il doit uriner en position assise pour éviter de contaminer le siège des toilettes. En effet, les anticancéreux sont retrouvés dans les urines. En cas de contamination, le rebord des toilettes devra être nettoyé après le passage du patient (182).

Les chimiothérapies utilisées dans le cancer de la prostate sont mutagènes, tératogènes ou susceptibles de l'être. Ainsi, l'homme devra utiliser une contraception efficace en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer. La contraception devra être utilisée pendant toute la durée du traitement, et ce jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (excepté pour l'estrามustine dont la contraception devra être maintenue jusqu'à 3 mois après son arrêt).

4.7.1. Effets indésirables communs

4.7.1.1. Troubles gastro-intestinaux

4.7.1.1.1. Nausées et vomissements

Les vomissements sont un réflexe de l'organisme pour se protéger contre les substances toxiques. Ce réflexe apparaît lors de la stimulation d'un réseau de neurones localisés au niveau du tronc cérébral, appelé « centre du vomissement ». Ils peuvent être stimulés par un grand nombre de signaux provenant des afférences nerveuses du nerf vague, du système vestibulaire ou du cortex cérébral. Ce réseau peut aussi être activé par l'*area postrema* qui est très riche en chémorécepteurs. Cette zone détecte la présence de substances toxiques dans le sang et dans le liquide céphalorachidien. En réponse, elle déclenche le réflexe de vomissement par stimulation du centre du vomissement (190).

La chimiothérapie peut induire des nausées et des vomissements, alors appelés nausées et vomissements chimio-induits (NVCi). Ces NVCi peuvent être de trois types (190,191) :

- **NVCi anticipés** :

Ces NVCi apparaissent dans les 48 heures précédant la chimiothérapie. Dans ce cas, ce n'est pas la chimiothérapie en elle-même qui provoque les nausées et les vomissements, mais le cortex cérébral. En effet, la personne peut assimiler les NVCi à des stimuli sensoriels perçus lors de la séance, ce qui la conditionne. Ainsi lors de la réexposition de la personne à ces stimuli, un réflexe pavlovien peut s'instaurer et déclencher les nausées et les vomissements avant la séance. L'appréhension et l'anxiété du patient face à la séance de chimiothérapie peuvent augmenter ce phénomène.

- **NVCi aigus** :

Les NVCi aigus apparaissent dans les heures suivant la chimiothérapie jusqu'à 24 heures après. Ils seraient liés au relargage de neurotransmetteurs émetteurs causés par la chimiothérapie : dopamine, sérotonine, substance P (192)... La libération de la sérotonine par les cellules entérochromaffines du tube digestif serait la cause essentielle des NVCi aigus. Cette sérotonine se fixe essentiellement sur les récepteurs 5-HT₃ localisés au niveau des afférences nerveuses du tube digestif. Ces derniers stimulent le centre du vomissement par l'intermédiaire de l'*area postrema*.

- **NVCi retardés** :

Ces NVCi surgissent au moins 24 heures après la fin de la séance de chimiothérapie. Les NVCi retardés sont encore partiellement méconnus. Ce phénomène serait médié par les prostaglandines pro-inflammatoires émetteurs ainsi que par la substance P. Les récepteurs de la substance P sont localisés le long du nerf vague ainsi qu'au niveau de l'*area postrema*.

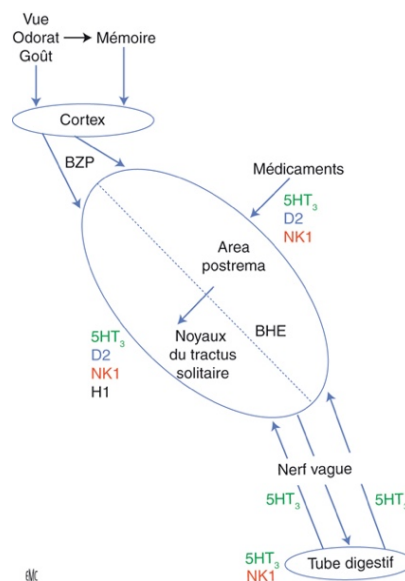


Figure 23 : Sites d'action des antiémétiques dans le mécanisme des NVCi (190)

BHE : barrière hémato-encéphalique ; *BZD* : benzodiazépine ; *D2* : antagonistes de la dopamine ; *H1* : antihistaminiques H1 ; *NK1* : antagonistes des récepteurs NK-1 ; *5-HT₃* : sétrons

Deux autres types de NVCI existent et sont le reflet de l'échec du protocole de prévention des NVCI (191) :

- **Résistants :** les NVCI apparaissent malgré la mise en place d'un protocole de prévention. Un recours à un traitement de secours est alors nécessaire. En fonction de l'apparition de ces NVCI, la durée du protocole antiémétique doit être rallongée ou il faut passer à un protocole supérieur.
- **Réfractaires :** les NVCI sont présents à chaque séance de chimiothérapie malgré le changement de protocole antiémétique.

L'apparition de ces NVCI dépend du risque émettant de la chimiothérapie, mais aussi des facteurs de risque individuels : sexe, âge, antécédents de nausées et de vomissements (antécédents de NVCI lors d'une précédente chimiothérapie, mal des transports, grossesse), anxiété, éthylisme chronique (193). Ces deux catégories de facteurs de risque permettent de déterminer ensemble le protocole à utiliser. Si des NVCI surviennent malgré le protocole de prévention, un protocole supérieur sera utilisé lors de la prochaine séance de chimiothérapie. *Par exemple, si des NVCI apparaissent en ayant utilisé le protocole n°2, le protocole n°3 sera donné lors de la séance de chimiothérapie suivante.*

Les taxanes et la mitoxantrone sont des molécules peu émettantes (groupe II : faible potentiel émettant selon l'OMEDIT centre, soit une fréquence de vomissements de 10 à 30%). Ainsi, le premier protocole utilisé sera le numéro 1, 2 ou 4 en fonction des facteurs de risque personnels (cf Annexe 5).

FACTEURS DE RISQUE PERSONNEL DU PATIENT					
SCORE DE RISQUE	0	1		2	
Age	≥ 55 ans	< 55 ans			
Sexe		M		F	
Ethylisme chronique > 100 g/j	Oui			Non	
Anxiété	Non	Oui			
Antécédent ATCD nausées/vomissements	Non	Mal des transports, grossesse		Post chimio	
Ex : Femme 2	< 55 ans + 1	Non éthylique + 2	Anxieuse + 1	ATCD post chimio + 2	= 8

RISQUE EMETISANT DU PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE						
Potentiel émetisant des agents cytotoxiques (groupe)	IV	PROTOCOLE N° 4*				
	III	PROTOCOLE N° 3				
	II	PROTOCOLE N° 1		PROTOCOLE N° 2		
	I	RIEN				
		1	2	3	4	5 et plus
Score de risque personnel du patient (score)						

Figure 24 : Risque émettant d'une chimiothérapie et facteurs de risque individuels de NVCI (193)

- **Les anxiolytiques :**

Les NVCI anticipés sont prévenus par l'utilisation d'une benzodiazépine anxiolytique qui diminue l'appréhension et l'anxiété du patient, et ainsi le risque de NVCI anticipés. La benzodiazépine agit au niveau du cortex cérébral en facilitant l'action du GABA sur les canaux chlore, ce qui augmente l'inhibition des zones cérébrales impliquées notamment dans l'anxiété. La benzodiazépine est généralement prise la veille au soir et le matin de la chimiothérapie (193).

Pour éviter l'apparition des NVCI anticipés, le pharmacien pourra lui conseiller d'être dans un environnement calme et reposant avant sa séance de chimiothérapie. Il pourra aussi lui conseiller d'effectuer des méthodes de relaxation, de la sophrologie ou des techniques de méditation pour essayer de se détendre les jours précédant la séance (191). Le pharmacien pourra indiquer au patient de venir accompagné car les benzodiazépines peuvent entraîner des troubles centraux tels que vertiges, somnolence, sédation, amnésie...

- **Les glucocorticoïdes :**

Leur mécanisme d'action est encore méconnu dans le réflexe du vomissement, mais il semblerait qu'ils agiraient par diminution de l'inflammation et de la production des prostaglandines pro-inflammatoires émétiques. Ils pourraient aussi empêcher le relargage de la sérotonine par les cellules entérochromaffines et leur fixation sur leurs récepteurs périphériques (192). Ils peuvent être utilisés seuls en cas de chimiothérapie faiblement émétisante, ou en association avec d'autres molécules du protocole antiémétique pour potentialiser leurs effets. Ainsi, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés en prévention des NVCI aigus et retardés et ces derniers sont tous équivalents (192). Ils sont administrés soit par voie intraveineuse ou par voie orale le jour de la chimiothérapie. Selon le protocole antiémétique utilisé, un relais par voie orale est pris les jours suivants ou non.

Les effets indésirables principaux des corticoïdes sont l'ulcère gastro-duodéal, l'excitation, l'irritabilité, l'insomnie, l'anxiété et les bouffées vasomotrices. Lors de la délivrance du glucocorticoïde, le pharmacien pourra conseiller au patient de le prendre au cours du petit-déjeuner pour éviter les maux d'estomac ainsi que l'excitation.

- **Les sétrons :**

Les sétrons sont des antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Ces récepteurs sont présents au niveau de l'*area postrema* ainsi qu'au niveau des terminaisons nerveuses des nerfs du tube digestif. Ils sont indiqués dans le traitement et la prévention des NVCI aigus et retardés.

Deux sétrons sont disponibles en officine seuls : l'ondansétron (ZOPHREN) et le granisétron (KYTRIL). Le palonosétron est quant à lui en association au nétupitant (AKYNZEO). Ils ne peuvent être délivrés que sur présentation d'une ordonnance d'exception à quatre volets.

A l'officine, ils se présentent sous la forme de :

- **Comprimés à avaler** (granisétron, ondansétron, palonosétron).
- **Comprimés ou films orodispersibles** (ondansétron). Ces derniers sont à privilégier pour les personnes ayant des troubles à la déglutition ou ayant des difficultés pour avaler les comprimés.
- **Suppositoires** (ondansétron). Ils sont à privilégier en cas de vomissements incoercibles ne permettant pas la prise de médicaments par voie orale.
- **Solution injectable** (ondansétron, granisétron). Elle est administrée avant le début de la chimiothérapie à l'hôpital, ou en cas d'impossibilité de prise par voie orale.

Les sétrons sont pris une à deux fois par jour, excepté pour l'AKYNZEO (une seule prise par cycle de chimiothérapie). Les sétrons ne devraient pas être utilisés dans les jours suivants la chimiothérapie car ils n'ont pas montré de bénéfice sur les NVCI retardés (194). En revanche, un sétron peut être pris quotidiennement en cas de chimiothérapie orale journalière, en cas d'échec des autres traitements (191).

Les effets indésirables les plus courants sont les céphalées, la constipation et une élévation transitoire des enzymes hépatiques. Un allongement de l'espace QT peut être possible.

- **Les antagonistes des récepteurs NK-1 :**

Cette famille d'antiémétiques empêche la fixation de la substance P ou neurokinine 1 (NK-1) sur les récepteurs NK-1 présents le long du nerf vague. Les antagonistes des récepteurs NK-1 vont ainsi empêcher la stimulation du réflexe de vomissement par cette substance P.

Deux molécules existent dans cette famille : l'aprépitant (EMEND) et le nétupitant (AKYNZEO, dans lequel il est associé au palonostéron). Ils sont utilisés dans la prévention des NVCI aigus et retardés, toujours en association avec un sétron et un corticoïde. Ils doivent être prescrits sur une ordonnance d'exception.

La posologie de l'aprépitant est de 125 mg le premier jour de la chimiothérapie, à prendre une heure avant, puis 80 mg le matin les jours suivants, et ce jusqu'à 48 heures après la fin de la chimiothérapie. La posologie de l'AKYNZEO est d'une gélule à prendre une heure avant la première injection du cycle de chimiothérapie.

Les effets les plus fréquemment observés sont les troubles du transit (diarrhée ou constipation) et les céphalées. L'aprépitant peut aussi entraîner un allongement du QT. Il possède aussi de nombreuses interactions médicamenteuses car il est métabolisé par le CYP3A4 essentiellement, et c'est un inducteur des CYP3A4 et 2C9. Ainsi, le pharmacien devra faire attention lors de la délivrance d'autres médicaments, notamment ceux allongeant l'espace QT.

- **Les antagonistes D2 :**

Les antagonistes D2 sont utilisés le plus souvent comme traitement de secours, en cas de NVCI apparaissant malgré le protocole antiémétique. Ils peuvent aussi être retrouvés comme traitement prophylactique des NVCI en cas de chimiothérapie faiblement émétisante, après l'échec d'un premier protocole (191). Les antagonistes D2 donnés sont le métoclopramide (PRIMPERAN), la métopimazine (VOGALENE) et l'alizapride (PLITICAN). Ils peuvent être administrés par voie orale ou par voie intraveineuse, voire par voie rectale pour le métoclopramide et la métopimazine.

Lors de la première délivrance avant la première séance de chimiothérapie, l'équipe officinale pourra délivrer une boîte de l'antiémétique et expliquer sa prise : un comprimé ou suppositoire en cas de nausées et/ou de vomissements après la chimiothérapie malgré le protocole de prévention. La prise peut être renouvelée au bout de 6 heures, sans dépasser une unité par prise et quatre unités par jour, excepté pour le métoclopramide dont la posologie maximale est limitée à trois unités par jour. Dans tous les cas, il doit suivre le protocole de prévention des NVCI et ne pas l'arrêter même s'il a l'impression qu'il ne fait pas effet car cela pourrait les aggraver.

Les médicaments de cette classe peuvent induire des troubles centraux (étourdissements, somnolence, agitation, insomnie), ainsi que des tremblements et des troubles extrapyramidaux. Ils peuvent aussi induire des troubles endocriniens ainsi qu'une hypotension orthostatique.

- **Conseils associés aux nausées et aux vomissements (185,191) :**

Même si le patient ne ressent aucun effet secondaire de ce type, le pharmacien doit le motiver pour continuer à prendre les médicaments du protocole de prévention. S'il ne les prend pas, il risque de développer des NVCI qui seront d'autant plus difficiles à traiter.

En cas de NVCI, il peut être conseillé au patient d'éviter certaines situations ou aliments favorisant leur apparition :

- Les aliments gras, épicés, sucrés, à forte odeur ainsi que les aliments frits ou grillés et les boissons trop chaudes ;
- Les atmosphères enfumées ou très odorantes : tabac, parfum, eau de toilette, bougies parfumées ;
- Faire des gros repas ;
- Éviter de s'allonger dans l'heure suivant le repas. Si la personne ne peut pas rester en position assise ou debout, elle peut s'allonger sur le côté droit de préférence pour faciliter la digestion.

Pour éviter l'apparition de NVCI, il sera ainsi conseillé au patient de :

- Fractionner ses repas tout au long de la journée (jusqu'à 8 repas par jour) ;
- Manger lentement et de petites quantités à la fois ;
- Manger des repas froids ou à température ambiante de préférence ;
- Déléguer la préparation des repas à un autre membre de la famille si possible et de manger en dehors de la cuisine pour éviter la perte d'appétit liée aux odeurs du repas ;
- Bien s'hydrater, en buvant de petites quantités et de préférence en dehors des repas pour éviter de couper l'appétit ;
- Sucrer un bonbon au goût fort pour diminuer un mauvais goût persistant dans la bouche.

En cas de vomissement, la personne peut se rincer la bouche à l'eau froide et devra arrêter toute prise alimentaire ou liquidienne jusqu'à leur arrêt. Il est conseillé d'attendre une à deux heures avant de manger pour éviter de nouveau les nausées et les vomissements. Par la suite, la personne pourra reprendre en commençant par de petites quantités de liquide (eau, bouillon ...), puis par des aliments mous (yaourts, compote, céréales cuites et égouttées) et reprendre progressivement les aliments solides (185).

4.7.1.1.2. Diarrhées

Selon l'OMS, la diarrhée est définie comme l'émission d'au moins trois selles non moulées (molles ou liquides) par jour, ou à une fréquence anormale pour l'individu (195). Elle peut s'accompagner de douleurs abdominales à type de crampes.

La diarrhée est assez fréquente au cours des chimiothérapies. Le mécanisme exact de survenue de ces diarrhées reste encore inconnu, mais les cellules du tube digestif ont un renouvellement cellulaire rapide ce qui les rendent sensibles aux molécules utilisées en chimiothérapie. La diarrhée a un impact sur la qualité de vie du patient et peut entraîner une déshydratation pouvant mener à une insuffisance rénale, aggraver la dénutrition causée par le cancer (190)... Certains symptômes liés à la diarrhée sont des signes de complication qui doivent mener à une consultation médicale voire à une hospitalisation : émission de six selles ou plus par jour, fortes douleurs abdominales, fièvre, déshydratation, rectorragies, vomissements (196). Le pharmacien doit réorienter le patient en cas de présence de ces signes, ou le prévenir de la survenue éventuelle de ces symptômes qui devront le pousser à consulter son médecin.

La prise en charge des diarrhées chimio-induites repose sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques ainsi que l'utilisation de molécules anti-diarrhéiques. En général, le lopéramide (IMODIUM) est le plus souvent utilisé (197).

En cas de diarrhées, le pharmacien pourra conseiller au patient des règles hygiéno-diététiques temporaires le temps de retrouver un transit normal. Ces conseils sont similaires à ceux donnés aux patients atteints de diarrhée au cours de leur radiothérapie (177,196) :

- Éviter les produits laitiers mal tolérés, les aliments gras, frits, les fruits et légumes crus, les aliments riches en fibres, les légumineuses, les aliments fermentescibles, les céréales complètes et le pain complet,
- Bien s'hydrater en consommant au moins 2 litres par jour : eau, eau de cuisson du riz, tisane, bouillons, boissons gazeuses dégazéifiées. Éviter le café, les boissons glacées, les céréales, le pain complet, l'alcool et les eaux riches en magnésium ;
- Privilégier de préférence des féculents : du riz blanc, des carottes ou des pommes de terre cuites à l'eau ; ainsi que de la compote de pomme, de la banane, des coings...
- Il est important de faire plusieurs petits repas et collations tout au long de la journée plutôt que de faire des gros repas. Il est aussi préférable d'enrichir ses repas à l'aide de fromage à pâte cuite (gruyère, comté...) ou d'œuf pour éviter de perdre de l'énergie.
- Lorsque les selles deviennent moulées, le patient pourra reprendre progressivement des légumes bouillis ou en purée ainsi que de la viande maigre ou du poisson maigre. Il est conseillé de favoriser un mode de cuisson sans matière grasse (vapeur, papillote...). Les yaourts et fromages blancs peuvent être réintroduits progressivement.

Il est aussi recommandé au patient de se laver si possible après chaque selle à l'eau et au savon et de se sécher à l'aide d'une serviette douce.

En cas de diarrhée importante, le pharmacien pourra conseiller l'utilisation de lopéramide après avoir évalué ses facteurs de risque et exclu une diarrhée d'origine infectieuse. Le patient pourra ainsi prendre deux gélules immédiatement, puis une gélule après chaque selle non moulée et ce jusqu'à 6 gélules par jour et pas plus de deux jours de traitement. Si le lopéramide n'a eu aucun effet le premier jour, il est nécessaire que le patient consulte le médecin qui le suit (198).

4.7.1.2. Constipation

La constipation est définie comme l'émission de moins de trois selles par semaine. Les selles peuvent changer de consistance et devenir plus dures, plus petites et plus difficiles à émettre. Les taxanes (essentiellement le cabazitaxel) peuvent entraîner une constipation même si elle reste moins fréquente que les diarrhées. Cette constipation peut aussi être causée ou favorisée par le manque d'exercice physique, la perte d'appétit ou l'utilisation d'autres médicaments qui ralentissent le transit intestinal : morphiniques pour les douleurs, antiémétiques avec les sétrons et les antagonistes NK-1 (199)...

En cas de constipation ou pour éviter son apparition, les conseils donnés au patient sont similaires à ceux donnés en cas de constipation en cours de radiothérapie (*cf 4.4.2. Troubles digestifs*). En plus de ces conseils, il pourra être conseillé de boire au moins 1,5 à 2 litres de boissons par jour, de préférence une eau riche en magnésium (Hépar®, Contrex®, Badoit®, Rozana®...). Il pourra aussi être bénéfique de boire un verre de jus d'orange bien frais au lever, ou manger des fruits secs (abricots, pruneaux) au petit-déjeuner.

4.7.1.3. Troubles hématologiques

La toxicité hématologique d'une chimiothérapie est liée à la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Cela aura pour conséquence une diminution temporaire des cellules sanguines circulantes jusqu'à ce que les cellules souches donnent de nouveaux précurseurs.

4.7.1.3.1. Neutropénie

La neutropénie est la diminution des polynucléaires neutrophiles. Elle apparaît le plus fréquemment dès la fin de la première semaine suivant l'administration de la chimiothérapie pour atteindre le nadir vers les dix à quatorze jours post-chimiothérapie. Le nadir est la période durant laquelle le taux de neutrophiles sanguins est le plus faible (200) et la plus à risque d'infection. Après le nadir, le taux de polynucléaires neutrophiles augmente progressivement pour retrouver une valeur normale vers la troisième ou la quatrième semaine après la séance.

Le risque de la neutropénie est la neutropénie fébrile, signe d'une infection alors que les défenses immunitaires du malade sont au plus bas. Elle est définie comme étant une baisse des polynucléaires neutrophiles en-dessous d'un certain seuil (inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou $1000/\text{mm}^3$ avec une chute prévisible à $500/\text{mm}^3$ à 48h) associée à une fièvre ou à des signes de sepsis (201). Des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF, *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) sont ainsi donnés comme prophylaxie primaire pour éviter l'apparition d'une neutropénie fébrile. Ils peuvent aussi être donnés comme prophylaxie secondaire en cas de neutropénie fébrile ou sévère occasionnée après la dernière séance de chimiothérapie.

- La prise en charge médicamenteuse :

Le docétaxel est une molécule fortement neutropénisante. Ainsi, le patient sera le plus souvent amené à avoir une prescription de G-CSF en prévention primaire. Son administration permet la stimulation de la production et de la libération de polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Le G-CSF doit être administré au moins 24 heures après la fin de la séance car sinon les cellules souches mobilisées seront détruites par la chimiothérapie (201). Trois G-CSF existent : le filgrastim, le lénograstim et le pegfilgrastim.

Tableau XI : Les G-CSF (202)

Molécule	Spécialité	Dosage	Posologie	Voie
Filgrastim	NIVESTIM	12, 30 ou 48 MUI (120, 300 ou 480 μg)	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	SC ou IV
	NEUPOGEN RATIOGRASTIM TEVAGRASTIM ZARZIO	30 ou 48 MUI (300 ou 480 μg)		
Lénograstim	GRANOCYTE	13,4 MUI ou 33,6 MUI (105 ou 263 μg)	150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$	SC ou IV
Pegfilgrastim	NEULASTA	6 mg	1 injection par cycle	SC

- **Conseils associés :**

Lors de la dispensation de G-CSF à l'officine, le pharmacien doit rappeler au patient les règles de conservation du produit. A l'exception du GRANOCYTE, les facteurs de croissance granulocytaires se conservent au réfrigérateur. Le pharmacien pourra conseiller au patient de sortir le produit du réfrigérateur au moins une demi-heure avant l'heure d'administration prévue pour diminuer le risque de douleurs et de réaction au point d'injection.

Le pharmacien pourra aussi rappeler les conseils hygiéno-diététiques inhérents à un patient neutropénique pour éviter une potentielle contamination par des agents microbiens (203) :

- **Les aliments à éviter :**

- Les produits non stérilisés ou non pasteurisés : produits artisanaux, salades prêtes à manger, jus ou soupes, lait cru, fromages, produits contenant du lait cru ou de la crème (glaces, yaourts...) ;
- Les produits suspects : fruits et légumes abîmés ou trop mûrs, boîtes de conserve endommagées ;
- Les produits crus ou peu cuits : fruits et légumes, viande, viande hachée et farce, charcuterie, œufs, poissons crus ou fumés, fruits de mer ;
- Les produits d'assaisonnement (sel, poivre, épices ...) et les préparations pour boissons (thés, tisanes, soupes lyophilisées, chocolat instantané).

- **A faire ou à privilégier :**

- Préférer les conditionnements en petits sachets ou en portions individuels pour éviter la contamination du paquet après ouverture ;
- Préférer boire de l'eau minérale que de l'eau du robinet ;
- Se laver fréquemment les mains et avant de préparer les repas et de manger ;
- Bien laver les fruits et les légumes, les peler à l'aide d'un couteau propre et les cuire (exceptés les fruits à grosse peau qui peuvent être consommés crus : oranges, bananes...) ;
- Bien cuire les aliments, surtout ceux à risque : viande, poissons, fruits de mer...
- Nettoyer régulièrement les plans de travail, les ustensiles de cuisine ainsi que le réfrigérateur ;
- Bien respecter la chaîne du froid, les règles de conservation et les dates de péremption affichées sur les emballages. Mettre le plus rapidement possible les aliments au réfrigérateur ou au congélateur ;
- Décongeler les aliments au four ou au micro-ondes ;

Il sera aussi nécessaire de rappeler à la personne d'avoir une bonne hygiène buccale et corporelle, en se lavant au moins une fois par jour. Il sera aussi nécessaire d'éviter le contact avec les personnes ayant une infection (200).

Il est important que le patient reconnaisse les signes d'une infection car la neutropénie est une situation à risque. Le pharmacien pourra lui rappeler ces signes (203) :

- **Fièvre associée ou non à des frissons et des sueurs** : température supérieure à 38,3°C, ou supérieure à 38°C à deux reprises à plus d'une heure d'intervalle ;
- **Signes d'infection** : toux, gêne respiratoire, modification des selles, troubles urinaires, aphtes, ulcérations buccales, rougeur cutanée, signes d'infection d'une plaie...

La personne peut aussi développer une réaction au point d'injection. Comme pour les injections utilisées en hormonothérapie, l'OSMOGEL ou une crème à l'arnica peuvent être conseillés pour diminuer l'œdème lié à l'injection. Il pourra aussi être conseillé de changer de site d'injection à chaque fois.

Le patient peut ressentir des douleurs osseuses suite à la stimulation de la moelle osseuse pour la production de nouveaux polynucléaires neutrophiles. Le pharmacien peut conseiller de prendre du paracétamol pour essayer de diminuer les douleurs associées. Il devra tout de même faire attention en cas de prises répétées de paracétamol car ce dernier peut masquer la fièvre qui est souvent le seul symptôme d'une neutropénie. Le pharmacien peut aussi lui rappeler qu'il ne faut pas qu'il prenne de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens en automédication car ces derniers peuvent aggraver l'état infectieux. Il devra aussi lui conseiller de ne pas prendre de suppositoires ou de lavements et de ne pas prendre sa température par voie rectale car cela peut aggraver sa muqueuse rectale et créer une porte d'entrée pour des agents microbiens contenus dans la flore digestive (197).

4.7.1.3.2. Anémie

Définition et symptômes :

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 130 g/L chez l'homme. Elle peut avoir plusieurs origines : elle peut être liée aux traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie), au cancer par l'inflammation ou l'insuffisance médullaire (métastases osseuses, anémie de maladies chroniques) ou à d'autres causes (hémorragies, hémolyse, insuffisance rénale, dénutrition...) (204). L'anémie peut entraîner les symptômes suivants : asthénie, tachycardie, palpitations, dyspnée d'effort, pâleur de la peau et des muqueuses, troubles de la concentration, troubles cognitifs... (204). Si elle est chronique, il est possible que le patient ne ressente aucun effet indésirable. En fonction de sa sévérité et de son origine, elle peut être corrigée par l'administration d'érythropoïétine (EPO). En cas d'anémie grave, où le taux d'hémoglobine est descendu en dessous de 80 g/L, le patient peut être transfusé à l'aide de concentrés de globules rouges.

L'érythropoïétine :

L'EPO est le facteur de croissance des hématies. Comme pour la neutropénie, la chimiothérapie peut diminuer le taux de globules rouges circulants par destruction des précurseurs en voie de différenciation. L'EPO stimule ainsi la maturation des précurseurs érythrocytaires en érythrocytes et limite l'utilisation de transfusions sanguines (197). Il existe plusieurs EPO commercialisées en France. Elles peuvent être administrées en intraveineuse à l'hôpital ou par voie sous-cutanée à domicile.

Tableau XII : Les EPO (202)

	Molécule	Spécialité	Posologie
EPO humaine recombinante	Epoétine alfa	BINOCRIT, EPREX	150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg 1 fois par semaine ; 300 UI/kg x 3 par semaine après un mois si réponse insuffisante
	Epoétine bêta	NEORECORMON	
	Epoétine thêta	EPORATIO	
	Epoétine zêta	RETACRIT	
EPO humaine recombinante à demi-vie longue	Darbepoétine alfa	ARANESP	2,25 µg/kg 1 fois par semaine ou 6,75 µg/kg toutes les 3 semaines ; à doubler après un mois si réponse insuffisante
	Epoétine bêta	MIRCENA	

- **Conseils associés :**

Comme pour les G-CSF, l'EPO se conserve au réfrigérateur, et les conseils associés sont identiques. Elle peut induire une réaction au point d'injection et des douleurs musculo-squelettiques. L'EPO peut aussi entraîner un syndrome pseudo-grippal. Le pharmacien peut alors conseiller de prendre du paracétamol une heure avant l'injection. Les facteurs de croissance érythrocytaires peuvent aussi provoquer une élévation de la pression artérielle et une augmentation du risque thromboembolique (197). Il peut ainsi être recommandé au patient de mesurer sa pression artérielle pour détecter une éventuelle élévation.

4.7.1.3.3. *Thrombopénie*

- **Définition et symptômes (197) :**

La thrombopénie est définie comme une baisse du taux sanguin de plaquettes en dessous de 150 G/L. Elle se traduit par l'apparition de saignements cutanéomuqueux : gingivorragies, épistaxis, saignements abondants et difficiles à stopper par compression, hématomes spontanés, purpura, pétéchies... Le seul traitement possible est la transfusion de concentrés plaquettaires en cas de thrombopénie sévère ou en cas de risque de saignement important.

- **Conseils associés (197,205) :**

Au comptoir, le pharmacien pourra conseiller au patient d'éviter toute pratique sportive à risque de blessure ou de chute ainsi que tout effort violent pour éviter les saignements et les hématomes. Il pourra lui recommander de surveiller régulièrement sa peau et ses muqueuses à la recherche d'hématomes, ainsi que ses urines et ses selles pour détecter la présence éventuelle de sang.

Le pharmacien pourra lui conseiller l'utilisation d'un rasoir électrique pour éviter le risque de coupure lors du rasage. La voie rectale est à proscrire pour éviter tout traumatisme de la muqueuse rectale et le risque de saignements occasionnés. Ainsi, le patient ne devra pas utiliser de thermomètre rectal, de suppositoires ou de lavements. Il devra aussi éviter la constipation pour éviter les efforts de poussée, ainsi que de tousser ou de se moucher trop fort.

Il pourra aussi lui recommander d'utiliser une brosse à dents souple voire chirurgicale ainsi que des bains de bouche au bicarbonate de sodium pour l'hygiène bucco-dentaire. Le fil dentaire et les brossettes inter-dentaires et les bains de bouche contenant de l'alcool ne sont pas conseillés. Dans le cas d'une bouche hémorragique, il est préférable de consommer des aliments froids et non-irritants. Il pourra aussi sucer des glaçons. Le brossage des dents sera à proscrire et les prothèses dentaires ne pourront être réutilisées que lorsque la cicatrisation le permettra. A la place du brossage des dents, un bâtonnet ouaté peut être utilisé. De même, une boisson à base de cola ou des fruits frais astringents (ananas, kiwis) peuvent être utilisés comme détergent en cas de bouche sale et d'impossibilité de se laver les dents (206).

En cas d'épistaxis, le patient devra s'asseoir et comprimer la narine touchée tout en gardant la tête droite jusqu'à ce que le saignement s'arrête. Il devra aussi comprimer fortement la coupure en cas de saignement pour l'arrêter. Le pharmacien pourra lui conseiller l'utilisation de mèche hémostatique pour faire diminuer les saignements en cas de coupure ou de saignement (COALGAN, BLOXANG).

Le pharmacien devra lui indiquer qu'il ne doit pas prendre d'aspirine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien en automédication car ces derniers peuvent aggraver une thrombopénie préexistante.

4.7.1.4. Troubles cutanéomuqueux

4.7.1.4.1. Atteintes cutanées (176,207)

La chimiothérapie entraîne fréquemment des troubles cutanés qui peuvent perdurer jusqu'à plusieurs semaines après la fin du traitement. Ces derniers ne mettent pas en jeu le pronostic vital, mais peuvent avoir des conséquences psychologiques et sociales.

Les taxanes peuvent donner des troubles cutanés divers : sécheresse cutanée, rougeurs, plaques, éruptions cutanées, prurit... La mitoxantrone provoque rarement des troubles cutanés, essentiellement sous forme d'éruptions cutanées.

Le patient devra être prévenu de ces effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement. Il lui sera conseillé de suivre quelques règles d'hygiène pour prévenir leur apparition :

- Se laver quotidiennement le corps et le visage (ainsi que le cuir chevelu en cas d'alopécie totale) en utilisant un produit lavant doux, de préférence sans savon ni parfum (gel lavant, syndet, huile lavante...). Éviter d'utiliser un gant ou une fleur de douche car ils peuvent être irritants.
- Se rincer à l'eau tiède. Les douches sont préférables aux bains.
- Se sécher à l'aide d'une serviette douce en tamponnant.
- Appliquer un produit émollient sur le corps et le visage (et le cuir chevelu) au moins deux fois par jour, voire plus si le patient en ressent le besoin.

En cas de prurit, il sera aussi conseillé de se couper les ongles courts pour éviter les lésions de grattage et le risque d'infection.

Le patient ne devra pas s'exposer au soleil au cours du traitement car cela favorise l'apparition de rougeurs et d'éruptions cutanées. Si l'exposition solaire ne peut être évitée, le patient devra porter des vêtements longs et couvrants, un couvre-chef et des lunettes de soleil. Une protection solaire d'indice 50+ devra être appliquée sur toutes les zones découvertes de son corps. Il est préférable d'utiliser une protection solaire avec un filtre minéral car elle est mieux tolérée que celle avec un filtre chimique. La protection solaire devra être renouvelée fréquemment, toutes les 2 heures, voire moins en cas de sudation importante ou de baignade.

En cas d'échauffement ou de rougeur de la peau, il est possible de vaporiser de l'eau thermale froide (placée au réfrigérateur au préalable) sur la zone touchée avant d'appliquer le soin apaisant quelques minutes plus tard. Si la peau s'épaissit, prend un aspect cartonné, un kératolytique pourra être appliqué localement au niveau de la zone touchée (AKERAT, XERIAL, ...).

Il sera recommandé d'utiliser des produits provenant des laboratoires dermatologiques ou pharmaceutiques, testés cliniquement sous contrôle dermatologique et ayant une bonne tolérance. Les gammes utilisées devront être formulées pour les peaux sèches et sensibles. En cas de réaction apparaissant avec ces produits, il sera préférable de s'orienter vers une gamme proposant des produits conditionnés de manière stérile et ne contenant pas de conservateur (Eau Thermale Avène®, A-Derma®...). Il sera aussi essentiel d'éviter tout produit irritant ou agressif : savon de Marseille, savon noir, masque à l'argile, huiles essentielles, produits contenant de l'alcool, parfum, dérivés du pétrole, après-rasage...

- **Syndrome main-pied :**

Le docétaxel peut aussi provoquer un syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire. Ce dernier est un syndrome clinique caractérisé par une réaction inflammatoire bilatérale au niveau de la paume des mains et/ou de la plante des pieds, avec une rougeur, une sécheresse cutanée, un gonflement, des cloques, une hyperkératose... Ce syndrome peut s'accompagner de sensations désagréables (fourmillements, picotements...) voire douloureuses (208). Le patient devra être pris en charge par un médecin en cas de douleurs ou de limitation de ses activités.

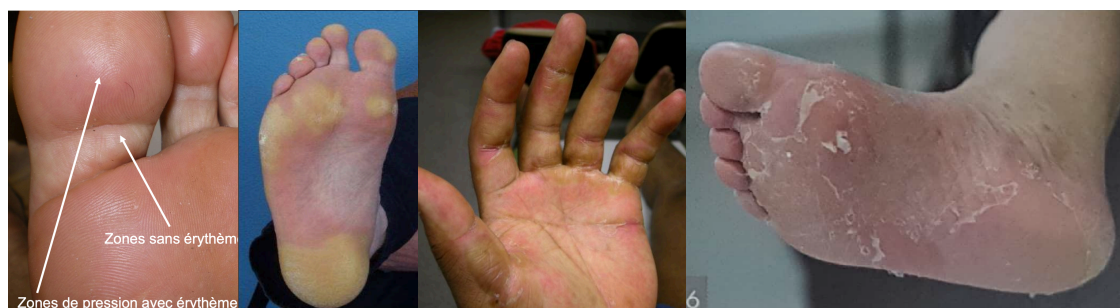


Figure 25 : Syndrome main-pied (208,209)

De gauche à droite : érythème ; hyperkératose ; desquamation de la paume de la main et de la plante du pied.

En prévention, le patient devra limiter les activités traumatisantes au niveau des mains et des pieds (marche prolongée, jardinage, vaisselle...) ainsi que les douches et les bains trop chauds. Le port de chaussures larges, confortables et de chaussettes en coton est préférable. Des gants en coton devront être portés lors d'activités à risque. En cas d'apparition d'un syndrome main-pied, le patient devra suivre les mêmes conseils que pour la sécheresse cutanée, avec l'application d'un émollient ou d'une crème réparatrice au niveau des zones atteintes. Ces derniers pourront être remplacés par une crème à base d'urée en cas d'hyperkératose. Des compresses froides ou des bains d'eau froide pourront être réalisés pour soulager les douleurs associées (208). Le pharmacien pourra aussi conseiller l'utilisation des gants et/ou des chaussons de soin (Même®). Ces derniers permettent d'hydrater ces zones et d'apporter un effet fraîcheur apaisant. Pour encore plus d'efficacité, le patient pourra masser l'excès de produit restant sur son corps pour mieux faire pénétrer le produit et l'hydrater encore plus.

4.7.1.4.2. Mucite

- **Définition et symptômes :**

La chimiothérapie du cancer de la prostate peut fréquemment provoquer une inflammation des muqueuses du tube digestif appelée mucite. Lorsque la mucite est localisée au niveau de la cavité buccale, elle est plus spécifiquement appelée stomatite, mais elle est appelée mucite par abus de langage.

La physiopathologie des mucites n'a pas encore été clairement élucidée. La théorie de la « toxicité directe-indirecte » de la chimiothérapie sur la muqueuse digestive ne suffit pas à expliquer les lésions observées. Selon cette théorie, la chimiothérapie détruit directement les cellules buccales et favorisent l'apparition des mucites indirectement par la destruction des cellules immunitaires (190). Une autre théorie évoque quant à elle le rôle de l'inflammation sur les mucites. Cette théorie s'articule en cinq phases (206,210) :

- 1) **Initiation** : la chimiothérapie provoque la mort directe des cellules et la production de radicaux libres.
- 2) **Réponse primaire** : les radicaux libres détruisent les cellules buccales par action directe et activent des facteurs de transcription à l'origine de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines sont à l'origine de l'activation de plusieurs voies de signalisation qui détruisent les cellules de l'épithélium buccal. La muqueuse commence à s'amincir, devenir érythémateuse et douloureuse.
- 3) **Amplification du signal** : un feedback positif se met en place avec l'amplification de la production des molécules pro-inflammatoires, ce qui aggrave l'inflammation locale et les lésions cellulaires associées.
- 4) **Ulcération** : les lésions deviennent douloureuses à cause de la perte de l'intégrité de la muqueuse buccale. Ces lésions sont alors sujettes à la colonisation.
- 5) **Cicatrisation** : la mucite est le plus souvent un événement aigu et disparaît progressivement après la fin de la chimiothérapie.

La stomatite apparaît dans les jours suivants le début de la chimiothérapie et disparaît progressivement après la fin de la séance de chimiothérapie. Elle se présente sous la forme d'un érythème buccal et gingival avec la sensation de « bouche en feu » ainsi que de douleurs lors de la déglutition et de difficultés à s'exprimer. Elle peut aussi entraîner une sécheresse buccale, une modification du goût, des douleurs... Cette inflammation peut s'étendre à d'autres parties du tube digestif, comme l'oropharynx par exemple (211).

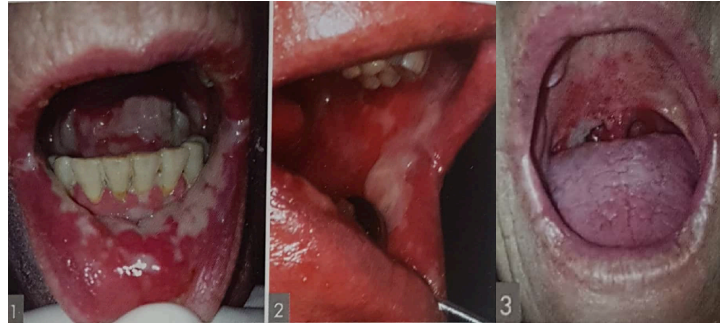


Figure 26 : Exemples de stomatites causées par une chimiothérapie (208).

- **Traitements :**

Avant de débiter la chimiothérapie, un bilan bucco-dentaire est recommandé chez le patient pour supprimer d'éventuels foyers infectieux et remettre en état la dentition du patient.

En prévention des mucites, le patient a le plus souvent une ordonnance du service d'oncologie pour des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 %. Les bains de bouche au bicarbonate de sodium sont à réaliser plusieurs fois par jour, notamment après chaque repas. Le flacon de bicarbonate de sodium est à conserver entre 2 et 4°C après ouverture, et ce pendant 7 jours au maximum. S'il est conservé à température ambiante, le flacon ne peut se conserver que 8 heures après ouverture (212).

En cas de lésions ou de symptômes buccaux, une ordonnance avec des produits à ajouter au bain de bouche peut être rédigée. Les recommandations actuelles déconseillent ces mélanges à cause du manque de stabilité du mélange. Seuls les produits suivants peuvent être ajoutés au bicarbonate de sodium car ces mélanges sont documentés (206) :

- Lidocaïne et/ou méthylprednisolone en cas de douleurs et/ou d'inflammation ;
- Acide tranexamique en cas de bouche hémorragique ;
- Sucralfate en préparation extemporanée en cas d'ulcération ;

Ainsi, il n'est pas recommandé d'ajouter un antiseptique à la préparation (ELUDRIL par exemple). Il est préférable que le bain de bouche se fasse après celui du bicarbonate de sodium. Il en est de même pour un antifongique local en cas de candidose associée (FUNGIZONE par exemple). Ce dernier pourra être utilisé en tamponnage ou en bain de bouche. Ce dernier pourra être avalé car une candidose buccale peut s'accompagner d'une candidose oropharyngée (206).

- **Conseils associés :** (206,213)

L'un des éléments fondamentaux de la prévention des stomatites est une bonne hygiène buccale. Elle consiste au lavage des dents après chaque prise alimentaire à l'aide d'une brosse à dents souple voir extra-souple (type chirurgicale) et d'un dentifrice non mentholé de préférence. Il est possible de nettoyer les espaces interdentaires à l'aide de brossettes interdentaires ou de fil dentaire. Les cure-dents ou la brosse à dents électrique sont à proscrire à cause du risque traumatique. Après le brossage des dents, il est recommandé de réaliser un bain de bouche avec du bicarbonate de sodium 1,4 %. En cas d'utilisation d'une solution injectable de bicarbonate de sodium comme bain de bouche, le flacon devra être conservé au réfrigérateur après ouverture. En cas de port de prothèse dentaire, cette dernière devra être nettoyée après chaque repas et plongée dans une solution antiseptique effervescente.

Au niveau de l'alimentation, les repas à température ambiante ou légèrement chauffés sont à privilégier. Les aliments mous, mixés, faciles à mâcher ou coupés en petits morceaux, liquides sont préférables. A l'inverse, les aliments durs, épicés, acides, aphtogènes ou agressifs pour la muqueuse buccale sont à éviter. L'alcool et le tabac sont aussi à proscrire car ils irritent la muqueuse buccale. Ainsi, il est recommandé de diminuer voire d'arrêter leur consommation.

La stomatite peut s'accompagner d'une sécheresse buccale. Le patient devra alors s'hydrater régulièrement pour maintenir une bonne hydratation buccale. Ainsi, il est conseillé de boire au moins deux litres par jour. Il est aussi possible d'utiliser des sorbets ou des bonbons acidulés sans sucre pour stimuler la production de salive. Si cela est insuffisant, il pourra lui être conseillé de stimuler sa production de salive en suçant des glaçons ou de la glace pillée, en utilisant des chewing-gums, un gel ou un spray lubrifiant (BIOXTRA), une salive artificielle (ARTISIAL, AEQUASYAL) ou un brumisateur d'eau thermale (Avène Eau Thermale®, La-Roche-Posay®...). L'utilisation d'un stick ou d'un baume à lèvres est conseillée pour hydrater les lèvres.

- **Demande spontanée au comptoir sans ordonnance :**

En cas d'érythème buccal, le pharmacien peut proposer au patient du bicarbonate de sodium en solution à 1,4% ou en poudre. Il peut ainsi lui conseiller de dissoudre une demi-cuillère à café de poudre de bicarbonate de sodium dans un verre d'eau. Les bains de bouche devront être effectués pendant au moins 30 à 60 secondes, et ce 8 à 10 fois par jour. En cas de douleur modérée, le pharmacien pourra conseiller un gel anesthésiant pour calmer les douleurs liées aux ulcérations (AFTAGEL par exemple). Il devra être appliqué à l'aide d'un doigt propre au niveau de la lésion douloureuse et éviter de manger ou de boire après l'avoir appliqué. Attention, ce type de gel ne doit pas être proposé s'il y a un risque de fausse route.

4.7.1.4.3. Alopécie (214)

Les taxanes sont des molécules fortement alopeciantes. Quant à la mitoxantrone, l'alopecie est modérée et réversible lorsqu'elle survient. La chute de cheveux débute généralement dans les 10 à 20 jours après la première séance de chimiothérapie mais peut apparaître un peu plus tard. La repousse des phanères intervient généralement dans les 4 à 5 mois après la dernière séance de chimiothérapie. Le patient doit être au courant que les cheveux issus de la repousse peuvent être différents de ceux qui étaient présents avant la chimiothérapie. Une alopecie définitive est possible avec les taxanes, le patient devra être prévenu de cet effet rare mais irréversible.

Avant le début de sa chimiothérapie, le pharmacien pourra lui donner quelques conseils pour prévenir ou essayer d'atténuer la chute de cheveux et leurs conséquences psychiques :

- Se couper les cheveux courts avant de débiter la chimiothérapie ;
- Lui conseiller d'aller voir un prothésiste capillaire si le patient souhaite une perruque. Le mieux est d'y aller avant le début de la chimiothérapie pour trouver une perruque similaire à sa coupe de cheveux. Une liste est disponible sur le site de l'INCa (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Des-ressources-utiles-pour-vous-accompagner-durant-la-maladie/Magasins-de-perruques/Carte-des-perruquiers>).
- Éviter de se laver les cheveux trop fréquemment. Préférer un shampoing doux (Ducray® Extra-Doux, Kérium® doux extrême de La-Roche-Posay, Nodé® de Bioderma...) ;
- Se sécher les cheveux à l'aide d'une serviette sans frotter ;
- Éviter les produits et traitements agressifs pour les cheveux et le cuir chevelu : sèche-cheveux, produit coiffant, colorations et permanentes...
- Utiliser une brosse à poils souples et un peigne à dents larges. Éviter de se brosser les cheveux trop souvent ;

En cas de perte de cheveux, le pharmacien pourra conseiller au patient de porter un chapeau ou un bonnet pour éviter d'exposer son cuir chevelu ainsi que l'utilisation d'une protection solaire indice 50+. Il pourra aussi lui proposer une eau thermale, une huile ou une brume hydratante en cas de démangeaisons ou de tiraillements du cuir chevelu (Brume Pour Le Cuir Chevelu de Même®). Le fait de masser le cuir chevelu à l'aide de ces produits permet de stimuler la repousse des cheveux.

Il pourra aussi lui faire part de l'existence du casque réfrigérant. Ce dernier permet une vasoconstriction du cuir chevelu ce qui semble limiter la diffusion de la molécule cytotoxique et l'atteinte des cheveux.

Étant des molécules très alopeciantes, les taxanes peuvent provoquer la chute d'autres poils comme les sourcils et les cils. Le pharmacien pourra lui conseiller de porter des lunettes de soleil à l'extérieur pour éviter d'abîmer ses yeux ainsi que l'utilisation de larmes artificielles pour éviter la sécheresse oculaire. En cas de perte des sourcils, il existe des crayons à sourcils pour en dessiner. Le pharmacien peut réorienter le patient vers une socio-esthéticienne s'il le souhaite.

4.7.1.4.4. Atteintes unguéales

La chimiothérapie peut causer la destruction des cellules unguéales. Elle peut ainsi modifier l'aspect des ongles des mains et des pieds ou leur repousse, ou bien les rendre plus fragiles ou plus cassants. Le docétaxel peut être à l'origine de dyschromies ou causer un abcès sous-unguéal ou une onycholyse (ou décollement de l'ongle) dans les cas les plus graves. En général, les atteintes unguéales sont asymptomatiques lorsqu'elles ne sont pas compliquées mais elles sont plus difficiles à accepter du côté esthétique. Elles peuvent toutefois entraîner des douleurs invalidantes pouvant handicaper le patient dans sa vie quotidienne dans les formes graves.

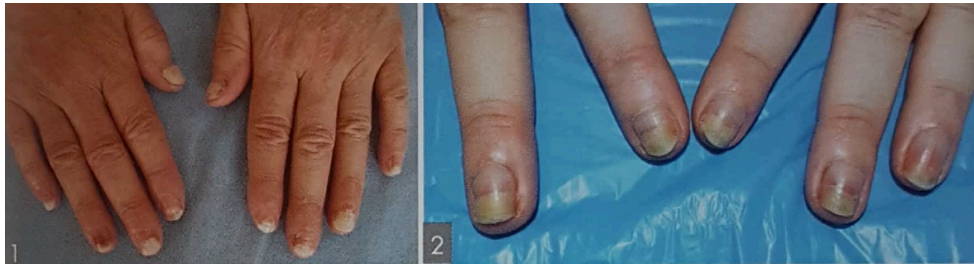


Figure 27 : Onycholyse provoquée par les taxanes (208)

A l'hôpital, l'équipe soignante peut proposer le port de gants réfrigérés pour limiter la diffusion de l'anticancéreux au niveau des ongles par vasoconstriction. Cette méthode peut être difficile à supporter et elle n'est pas possible en cas de syndrome de Raynaud préexistant ou de métastases distales.

- **Conseils à donner au patient** (176,215) :

Le pharmacien pourra conseiller au patient :

- De couper ses ongles régulièrement pour éviter qu'ils ne se fissent ou ne se soulèvent. Il est préférable d'utiliser une lime à ongles plutôt qu'un coupe-ongles ou des ciseaux ;
- D'éviter de s'arracher les petites peaux ou les cuticules et de manger ses ongles ;
- D'éviter les activités pouvant causer des traumatismes aux ongles (jardinage, bricolage, vaisselle...) et de porter des gants, de préférence en coton, pour faire ces activités.
- De porter des chaussures larges, souples et confortables avec des chaussettes en coton.

L'utilisation d'un vernis au silicium permet de durcir les ongles et ainsi de les rendre moins fragiles face au traitement et aux rayonnements UV. Son application sera à renouveler toutes les semaines ou lorsque le vernis s'écaille. Avant de reposer le vernis, il faut utiliser un dissolvant sans acétone pour enlever le vernis restant. L'application du vernis devra être poursuivie six mois après la fin de la chimiothérapie. Le patient devra faire attention à la composition des vernis car certains contiennent des produits agressifs. Il sera préférable de l'orienter vers des gammes spécialisées dans les soins de support pour la chimiothérapie et disponibles en pharmacie (Même[®], EVONAIL du laboratoire Evaux[®], Eye-Care[®]...).

Une hydratation des ongles peut être proposée à l'aide d'un produit spécial ongles (Même[®], Eye-Care[®]). Ce produit est à appliquer matin et soir en massant la base de l'ongle et les cuticules durant toute la durée de la chimiothérapie. Il est conseillé de poursuivre cette application trois semaines après l'arrêt de la chimiothérapie.

4.7.2. Effets indésirables spécifiques aux taxanes

4.7.2.1. Rétention hydrique

Les taxanes peuvent entraîner fréquemment une rétention hydrique. Cette rétention hydro-sodée peut se présenter sous forme d'œdèmes périphériques. Pour les taxanes, cette rétention peut aussi se situer au niveau des séreuses : plèvre, péricarde, péritoine. L'association du taxane à un corticoïde permet de limiter l'apparition de ces œdèmes. Les conseils associés sont les mêmes que donnés pour la rétention hydro-sodée avec l'hormonothérapie (*cf 4.6.3 Œdèmes, rétention hydrique*) : surveillance régulière du poids, bonne hydratation, éviter la station debout prolongée et le piétinement.

4.7.2.2. Neuropathies périphériques

Le docétaxel est une molécule pouvant donner fréquemment des neuropathies périphériques. Ce sont des neuropathies périphériques sensitives qui peuvent apparaître de manière aiguë ou chronique. Elles sont associées à des paresthésies, des engourdissements, des sensations de fourmillements et de brûlures. Elles peuvent aussi être accompagnées d'allodynies mécaniques ou thermiques : un simple effleurement ou une variation de température peut provoquer des douleurs. Elles touchent le plus fréquemment les pieds et les jambes. Moins fréquemment, le docétaxel peut entraîner des troubles moteurs au niveau des pieds et des mains et des troubles végétatifs (216).

En cas d'apparition de ces signes, le pharmacien ne pourra qu'orienter le patient vers son médecin pour que les neuropathies périphériques soient prises en charge.

4.7.2.3. Arthralgies et crampes (217)

Les douleurs articulaires apparaissent dans les deux à trois jours suivant la séance de chimiothérapie et disparaissent au bout de quelques jours. Elles se présentent sous la forme de douleurs musculaires et des crampes le plus souvent, pouvant être très intenses.

Les douleurs articulaires peuvent être prises en charge par des antalgiques de pallier I ou II. Le pharmacien pourra ainsi conseiller sans ordonnance l'utilisation du paracétamol dans la limite des posologies maximales. Le pharmacien pourra conseiller au patient d'utiliser des packs de gel pour apaiser ses douleurs : chaud pour les crampes musculaires et froid pour les douleurs articulaires. Il est aussi préférable de réaliser une activité physique régulière adaptée à sa maladie pour réduire les douleurs articulaires associées au traitement. En cas de douleurs persistantes, le pharmacien devra inviter le patient à consulter son médecin et en discuter avec lui pour une meilleure prise en charge.

4.7.3. Effets indésirables spécifiques de la mitoxantrone

La mitoxantrone peut provoquer des troubles cardiaques : troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, diminution de la FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) (106)... Le patient devra être tenu au courant de ces effets secondaires possibles et comprendre la nécessité de la surveillance cardiaque. Il devra se peser régulièrement pour surveiller une possible prise de poids rapide en lien avec une insuffisance cardiaque congestive.

4.7.4. L'estrामustine (ESTRACYT)

4.7.4.1. Modalités de prise et consignes

L'estrामustine est la seule chimiothérapie orale utilisée pour le cancer de la prostate. Lors de la délivrance, le pharmacien devra rappeler les règles de manipulation de ce médicament (*cf 4.6. L'hormonothérapie*). Les gélules d'ESTRACYT doivent être réparties en deux à trois prises par jour, à distance des repas (deux heures avant ou une heure après la prise alimentaire). Elles devront aussi être prises à deux heures de distance des sels de calcium (supplémentation calcique, antiacides et produits laitiers). Elles ne doivent en aucun cas être ouvertes pour faciliter leur administration (111).

4.7.4.2. Effets indésirables et conseils associés (111,187)

L'estrामustine entraîne fréquemment des troubles digestifs de type diarrhées ou nausées et vomissements, des mucites, ainsi que des troubles hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie). Leur prise en charge a déjà été évoquée précédemment (*cf 4.7.1 Effets indésirables communs*).

Elle peut aussi entraîner une altération de la fonction hépatique avec une augmentation des enzymes hépatiques. Le patient devra surveiller l'apparition de douleurs abdominales, d'un ictère ou d'urines foncées. Des réactions d'hypersensibilité peuvent se développer, avec des éruptions cutanées, des œdèmes de la face ou angioneurotiques ainsi que des œdèmes de Quincke. L'angioœdème est d'autant plus fréquent lorsque l'estrामustine est associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Si besoin, le pharmacien pourra contacter l'oncologue pour évaluer la pertinence de cette association.

L'ESTRACYT a une composante œstrogénique, il peut donc provoquer des troubles sexuels (impuissance, gynécomastie) et cardiovasculaires (thrombose, insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, infarctus du myocarde). En cas de risque cardiovasculaire, un anticoagulant sera associé systématiquement avec l'ESTRACYT pour diminuer le risque d'accident thromboembolique. Il sera aussi préférable que le patient surveille régulièrement sa pression artérielle à l'aide d'un autotensiomètre à son domicile.

Le pharmacien pourra rappeler qu'il devra contacter immédiatement son médecin en cas de signes d'une thrombose (*cf 4.3.3 Signes d'alerte*), de prise de poids rapide et inattendue (à cause d'œdèmes ou d'une décompensation cardiaque) ou de signes infectieux (*cf 4.7.1.3.1 Neutropénie*).

4.8. La corticothérapie

Un glucocorticoïde est toujours associé en continu à l'acétate d'abiratéron, au cabazitaxel ou à la mitoxantrone. Il peut aussi être associé avec le docétaxel. Les glucocorticoïdes généralement utilisés sont la prednisone ou la prednisolone, le plus souvent dosés à 10 mg par jour, en une à deux prises. Ainsi, la corticothérapie peut entraîner des effets indésirables à court et à long terme.

Les corticoïdes peuvent entraîner des maux d'estomac ou un ulcère gastroduodénal. Il pourra être expliqué au patient de prendre ce médicament au cours ou à la fin d'un repas pour éviter l'apparition de ces effets. Si le glucocorticoïde doit être pris en une seule prise par jour, il est recommandé de le prendre au cours du petit-déjeuner pour éviter une éventuelle excitation et les troubles du sommeil.

Au long cours, les corticoïdes peuvent entraîner :

- Une intolérance au glucose, ce qui peut favoriser l'apparition d'un diabète ou en aggraver un préexistant ;
- Une perte osseuse et une fonte musculaire ;
- Une redistribution des graisses au niveau du tronc et de la face et une dyslipidémie ;
- Des troubles cutanés : hirsutisme, acné, retard de cicatrisation, ecchymoses ...
- Une rétention hydro-sodée, une hypokaliémie et une hypertension artérielle ;
- Une immunosuppression ;
- Une prise de poids par effet orexigène.

En prévention, le pharmacien pourra indiquer au patient de suivre un régime hyperprotidique et enrichi en calcium et en vitamine D ainsi que de pratiquer une activité physique régulière. Ce régime devra aussi être hypocalorique pour éviter la prise de poids, hyposodé et pauvre en sucre à index glycémique rapide (218).

4.9. Fatigue

La fatigue liée au cancer peut être définie comme un « sentiment inhabituel, pénible et persistant d'épuisement physique, cognitif et/ou émotionnel lié au cancer ou aux traitements anticancéreux qui interfère avec le fonctionnement habituel de la personne ». Cette fatigue est disproportionnée par rapport aux activités réalisées et n'est pas soulagée par le repos ou le sommeil (219).

Cette fatigue est très variable d'une personne à une autre. Elle peut être invalidante, impactant la qualité de vie du patient et limitant ses activités au quotidien. Elle est souvent ressentie au cours du traitement. Elle peut aussi perdurer plusieurs mois voire plusieurs années après la fin des traitements.

Lors d'un cancer, la fatigue peut être causée par de nombreux facteurs (220) :

- Par le cancer en lui-même et son évolution ;
- Par les traitements en eux-mêmes ou par leurs effets secondaires ;
- Par l'attente et l'appréhension des résultats, avant une séance de traitement ou une consultation ;
- Par le stress ou la dépression causée par le cancer ;
- Par les déplacements fréquents entre le domicile et le lieu de traitement, l'hospitalisation...

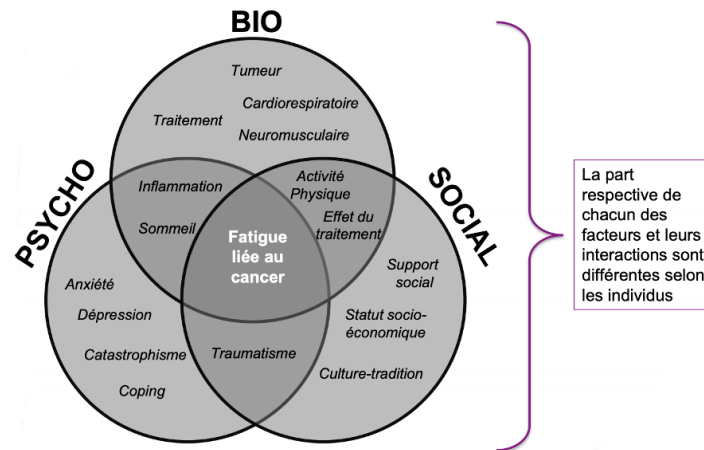


Figure 28 : Causes de la fatigue liée au cancer (219).

Le traitement de la fatigue passe notamment par le traitement des facteurs modifiables (anémie, perte de poids, troubles du sommeil, douleur...) et par l'utilisation de techniques non médicamenteuses de préférence. Des solutions médicamenteuses existent, tels que des psychostimulants, mais elles semblent moins efficaces que les techniques non médicamenteuses (219). La corticothérapie peut être utilisée en cure de courte durée, notamment en cas de métastases osseuses ou cérébrales, ou lorsqu'elle est associée à une anorexie par exemple (219).

A l'officine, le pharmacien pourra rassurer le patient sur sa fatigue. En effet, de nombreuses personnes subissent cet effet et elle ne doit en aucun cas être banalisée. Il pourra conseiller au patient de suivre les conseils suivants pour limiter cette fatigue (219) :

- Pratiquer une activité physique régulière
- D'adapter sa vie quotidienne :
 - Déléguer les tâches ménagères ou faire appel à une aide à domicile ;
 - Effectuer des pauses dans la journée et planifier les tâches aux moments de la journée où il se sent le moins fatigué ;
 - Éviter les siestes ;
 - Utiliser des techniques de gestion du stress, faire des activités relaxantes...
- De continuer à manger varié et équilibré pour éviter une perte de poids qui aggraverait la fatigue.

4.10. Soins de support et thérapies complémentaires

Provenant du terme anglais « *supportive care* », les soins de support regroupent « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a, tout au long des maladies graves » (221). Ils peuvent être proposés dès l'annonce du diagnostic, pendant les traitements et après la fin des traitements pour améliorer la qualité de vie du patient.

Les soins de support sont divers et concernent principalement la douleur, la fatigue, les troubles nutritionnels, les troubles digestifs, les troubles respiratoires et génito-urinaires, les troubles moteurs et les handicaps, les problèmes odontologiques, les difficultés sociales, la souffrance psychique, les perturbations de l'image corporelle et l'accompagnement de fin de vie. Ces soins de support s'adressent au patient et/ou à son entourage (222).

Le pharmacien d'officine doit connaître les soins de support qui existent pour pouvoir les proposer au patient. Ainsi dans l'Indre-et-Loire, l'IETO 37 (Institut d'Éducation Thérapeutique en Oncologie d'Indre-et-Loire, anciennement le réseau Oncologie 37) propose des soins de support sur la diététique, la socio-esthétique et le soutien psychologique. Pour y avoir accès, le patient doit avoir une lettre de recommandation écrite par un médecin car ces soins peuvent être pris en charge en partie par la Sécurité Sociale. Ce même organisme propose un programme d'éducation thérapeutique pour les patients atteints de cancer de la prostate. Le pharmacien peut en discuter avec le patient et lui donner une brochure si cela l'intéresse (*cf Annexe 7*).

Les thérapies complémentaires sont souvent plébiscitées par les personnes ayant un cancer. Elles sont nombreuses et variées : phytothérapie, homéopathie, acupuncture, réflexologie, sophrologie, etc... Certaines de ces thérapies peuvent être conseillées en tant que soins de support. Cependant il faut prévenir le patient qu'elles ne se substituent pas au traitement anticancéreux, mais sont un complément pour prendre en charge les symptômes causés par la maladie ou le traitement. De plus, il faudra faire attention à certaines thérapies car elles peuvent engendrer des interactions avec les anticancéreux utilisés. Par exemple, de nombreuses plantes interagissent avec les cytochromes P450 ou le mécanisme d'efflux des P-glycoprotéines (223). Le pharmacien pourra utiliser la base de données Hedrine (224) et le guide de l'AFSOS sur la phytothérapie (225) pour évaluer s'il y a un risque d'interactions. Si l'utilisation de la plante est possible, cette dernière doit toujours se faire après l'accord de l'oncologue.

Conclusion

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeur. Il reste le cancer masculin le plus fréquent en France. Bien qu'une baisse d'incidence ait été observée ces dernières années, la prévalence de ce cancer augmente. L'équipe officinale est donc amenée à le rencontrer fréquemment. Je me suis donc demandé comment le pharmacien d'officine pouvait aider le patient atteint de cancer de la prostate et quel était son rôle dans sa prise en charge.

Tout d'abord, le pharmacien d'officine doit être en mesure de connaître les notions générales à propos de la prostate et de son cancer. Ces connaissances doivent être actualisées pour permettre de répondre au mieux aux interrogations du patient et de son entourage. Elles sont développées dans les deux premières parties de cette thèse.

Le pharmacien d'officine doit être en mesure d'expliquer les traitements ainsi que leurs modalités de prise et de conservation. De par sa position d'acteur de proximité et sa relation de confiance avec le patient, le pharmacien est en mesure d'accompagner et de suivre le patient atteint de cancer de la prostate. Il pourra ainsi améliorer sa prise en charge en lui apportant des conseils pour éviter les effets secondaires ou limiter leur impact sur sa qualité de vie. Tel était le but de la rédaction de cette troisième partie.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle important non seulement dans la dispensation de produits de santé, mais aussi dans l'accompagnement et le suivi du patient atteint de cancer de la prostate. Cet accompagnement pourra être renforcé par l'avenant 21 de la convention nationale pharmaceutique créé le 29 juillet 2020. Cet accompagnement pharmaceutique pour les patients ayant un anticancéreux oral pourra permettre au pharmacien d'officine d'aider le patient à devenir autonome et acteur de son traitement.

Bibliographie

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
2. La prostate - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate/?region=bc>
3. Détection précoce du cancer de la prostate - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) [Internet]. [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf
4. Seisen T, Xylinas E. Hypertrophie bénigne de la prostate [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/hypertrophie-benigne-de-la-prostate.html>
5. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35-49.
6. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Prog En Urol*. juin 2012;22:S2-6.
7. Cornu J-N, Cussenot O. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC Urol*. 17 févr 2011;18-500-B-10:1-10.
8. Henry GH, Malewska A, Joseph DB, Malladi VS, Lee J, Torrealba J, et al. A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. *Cell Rep*. 18 déc 2018;25(12):3530-3542.e5.
9. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Dev Camb Engl*. 15 avr 2017;144(8):1382-98.
10. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers masculins - Cancer de la prostate - Maladie - La prostate [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-masculins/cancer-prostate/maladie/la-prostate.html/>
11. Martin P-M, Muracciole X, Berenguer C, Boudouresque F, Ouafik L. Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante–hormono-indépendante. *Médecine Nucl*. 1 janv 2008;32(1):5-23.
12. Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. *EMC Urol*. 1993;18-500-B-10.

13. Tortora GJ, Derrickson B. Chapitre 28 : Les systèmes reproducteurs. In: Anatomie et physiologie. 5e édition. De Boeck supérieur; 2018. p. 1055-106.
14. OMS. Cancer [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
15. Hoerni B, Robert J, Tubiana M. Dictionnaire humanisé des cancers. 4e édition revue, complétée et mise à jour. Paris: Editions Frison-Roche; 2011.
16. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. 2004 [cité 23 juill 2019]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/27800>
17. Le cancer de la prostate [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-masculins/cancer-prostate/maladie/le-cancer-de-la-prostate.html/>
18. Sibony M, Ratour J, Just P-A, Larousserie F. Chapitre 4 : Néoplasie intra-épithéliale prostatique. In: La prostate. Montpellier: Sauramps médical; 2018. (Pratique en anatomopathologie).
19. Association Française d'Urologie. Cancer de la prostate : évitons les raccourcis.pdf [Internet]. 2012 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/journee-prostate/2012/dossier-presse.pdf>
20. GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer. The Lancet. 22 sept 2018;392(10152):985.
21. American Cancer Society. Global Cancer - Facts and Figures 4th Edition. 2018; Disponible sur: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf>
22. The Global Cancer Observatory. Epidémiologie des cancers dans le monde [Internet]. 2019 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA CANCER J CLIN. 2018;(68):394-424.
24. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. Int J Cancer. 2016;138(6):1388-400.
25. The Global Cancer Observatory. Epidémiologie du cancer de la prostate dans le monde [Internet]. 2019 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
26. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. Int J Urol. 2018;25(6):524-31.

27. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 5 sept 2019;
28. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang B-L, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, et al. Global Patterns of Prostate Cancer Incidence, Aggressiveness, and Mortality in Men of African Descent. *Prostate Cancer.* 2013;2013:1-12.
29. The Global Cancer Observatory. *Epidémiologie du cancer en France.pdf* [Internet]. 2019 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/250-france-fact-sheets.pdf>
30. Ploussard G, Rozet F, Rebillard X, Mongiat-Artus P. Démarche diagnostique du cancer de la prostate : épidémiologie, facteurs de risque, détection précoce, biopsies. *EMC Urol.* janv 2020;38(1):1-10.
31. Anisimov VN. Biology of Aging and Cancer. *Cancer Control.* 1 janv 2007;14(1):23-31.
32. Bell KJL, Mar CD, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749-57.
33. Franks LM. Latent carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 1 oct 1954;15(4):236-49.
34. Comprendre le cancer de la prostate [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-prostate/comprendre-cancer-prostate>
35. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The Epidemiology of Prostatic Cancer: Geographical Distribution and time-trends. *Acta Oncol.* 1 janv 1991;30(2):133-40.
36. Murphy AB, Ukoli F, Freeman V, Bennett F, Aiken W, Tullock T, et al. 8q24 risk alleles in West African and Caribbean men. *The Prostate.* 1 sept 2012;72(12):1366-73.
37. Koochekpour S, Buckles E, Shourideh M, Hu S, Chandra D, Zabaleta J, et al. Androgen Receptor Mutations and Polymorphisms in African American Prostate Cancer. *Int J Biol Sci.* 5 juin 2014;10(6):643-51.
38. Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Médecine/sciences.* mai 2004;20(5):562-8.
39. Taksler GB, Keating NL, Cutler DM. Explaining racial differences in prostate cancer mortality. *Cancer.* 2012;118(17):4280-9.
40. Vaucher L, Paduch DA, Jichlinski P, Pralong F. Testostérone et prostate. *Rev Médicale Suisse.* 7 déc 2011;(7):2399-403.
41. Martin PM, Rossi D, Muracciole X, Saussine C, Raynaud JP, Tostain J. Androgènes et prostate : aspects fondamentaux et cliniques [Internet]. 2018 [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/androgenes-et-syteme-reproducteur-masculin-androgenes-et-prostate-aspects>
42. Duclos M. Usage et abus de stéroïdes anabolisants et de glucocorticoïdes dans le sport. *Ann Endocrinol.* 27 mars 2008;68(4):308-14.

43. Bazin P. Conséquences du dopage à long terme chez l'homme : cas particuliers des stéroïdes anabolisants, de l'érythropoïétine et de l'hormone de croissance. Rennes; 2017.
44. Multigner, Luc, Ndong JR, Romana M, Blanchet P. Exposition au chlordécone et risque de survenue d'un cancer de la prostate. Étude Karuprostata, Guadeloupe (France). Bull Epidemiologique Hebd. 8 févr 2011;(3-4-5):40-4.
45. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer. déc 1991;63(6):963-6.
46. Figiel S, Pinault M, Domingo I, Guimaraes C, Guibon R, Besson P, et al. Fatty acid profile in peri-prostatic adipose tissue and prostate cancer aggressiveness in African–Caribbean and Caucasian patients. Eur J Cancer. 1 mars 2018;91:107-15.
47. Adjakly M, Ngollo M, Dagdemir A, Judes G, Pajon A, Karsli-Ceppioglu S, et al. Prostate cancer: The main risk and protective factors – Epigenetic modifications. Ann Endocrinol. 1 févr 2015;76(1):25-41.
48. Institut National du Cancer. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Nutrition-et-prevention-primaire-des-cancers-actualisation-des-donnees>
49. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol. 1 déc 2016;70(6):974-82.
50. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation Frequency and Subsequent Risk of Prostate Cancer. JAMA. 7 avr 2004;291(13):1578-86.
51. Giles G g., Severi G, English D r., McCredie M r. e., Borland R, Boyle P, et al. Sexual factors and prostate cancer. BJU Int. 1 août 2003;92(3):211-6.
52. Jian Z, Ye D, Chen Y, Li H, Wang K. Sexual Activity and Risk of Prostate Cancer: A Dose–Response Meta-Analysis. J Sex Med. 1 sept 2018;15(9):1300-9.
53. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Guide ALD médecin - cancer de la prostate [Internet]. 2012 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide__prostate_web.pdf
54. Reconnaître le cancer de la prostate [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-prostate/symptomes-diagnostic>
55. Cancer de la prostate : symptômes et circonstances de découverte [Internet]. Institut Curie. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-de-la-prostate-symptomes-et-circonstances-de-decouverte>
56. Organisation Mondiale de la Santé. Programmes de dépistage, guide succinct - Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs.pdf [Internet]. 2020 [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330852/9789289054799-fre.pdf?ua=1>

57. Eisinger F, Cancel-Tassin G, Azzouzi AR, Gravis G, Rossi D, Cussenot O. Pharmacoprévention et nutri-prévention des cancers de la prostate. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2013;100(5):497-507.
58. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Prog En Urol*. nov 2018;28(12):S79-130.
59. Le toucher rectal : quand, comment et pourquoi ? [Internet]. [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=toucher-rectal>
60. Cussenot O (1960-). Epidémiologie, dépistage et prévention. In: *Cancer de la prostate: prise en charge de la maladie et de ses séquelles*. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2007. p. 17-39. (Collection Pathologie, science, formation).
61. Collège de la Médecine Générale, L'Assurance Maladie, Institut National du Cancer. La première prescription du PSA chez l'homme asymptomatique [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-premiere-prescription-du-PSA-chez-l-homme-asymptomatique>
62. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*. 16 déc 2009;360(13):1320-8.
63. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RLI, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*. 16 déc 2009;360(13):1310-9.
64. Dépistage du cancer de la prostate – Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_961182/en/depistage-du-cancer-de-la-prostate-analyse-critique-des-articles-issus-des-etudes-erspc-et-plco-publies-en-mars-2009
65. Sibony M, Ratour J, Just P-A, Larousserie F. Chapitre 7 : Score de Gleason. In: *La prostate*. Montpellier: Sauramps médical; 2018. p. 65-78. (Pratique en anatomopathologie).
66. Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. *Prog En Urol - FMC*. 1 mars 2014;24(1):F13-5.
67. Epstein J, Egevad L, Amin M, Delahunt B, Srigley J, Humphrey P, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 1 févr 2016;40:244-52.
68. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 1 juill 2016;70(1):106-19.
69. Diagnostic d'un cancer de la prostate - Cancer de la prostate [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic-et-bilan-initial>

70. Wittekind C, Asamura H, Sobin LH, Sauvage M. TNM atlas : guide illustré de la classification TNM des tumeurs malignes. Sixième édition. Paris: Cassini; 2016.
71. Stades du cancer de la prostate [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/staging/?region=qc>
72. Le choix de la stratégie de soins - Traitements [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Traitements/Le-choix-de-la-strategie-de-soins>
73. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers masculins - Cancer de la prostate - Traitements - Avant propos [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-masculins/cancer-prostate/traitements/avant-propos.html/>
74. Cancer de la prostate : quels traitements ? [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Traitements>
75. Quelle place pour la surveillance active du cancer de la prostate ? [Internet]. Association Française d'Urologie. 2019 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.urologie-sante.fr/base-bibliographique/quelle-place-pour-la-surveillance-active-du-cancer-de-la-prostate>
76. Ploussard G, Meria P, Mongiat-Artus P, Desgrandchamps F. Surveillance active du cancer de la prostate. Elsevier Masson. avr 2014;7(2):1-6.
77. Thomsen FB, Røder MA, Jakobsen H, Langkilde NC, Borre M, Jakobsen EB, et al. Active Surveillance Versus Radical Prostatectomy in Favorable-risk Localized Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer. 1 août 2019;17(4):e814-21.
78. Salomon L, Rozet F, Soulié M. La chirurgie du cancer de la prostate : principes techniques et complications péri-opératoires. Prog En Urol. 1 nov 2015;25(15):966-98.
79. Déroulement de l'intervention - Chirurgie : la prostatectomie totale [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Chirurgie-la-prostatectomie-totale/Deroulement-de-l-intervention>
80. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements – Traitements locorégionaux – Radiothérapie - Mode d'action [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/comment-agit-la-radiotherapie.html/>
81. Les principes de la radiothérapie [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.irsna.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx#.XnZA7JNKifQ>
82. Gross E. Radiothérapie conformationnelle du cancer de prostate. Prog En Urol. 1 nov 2011;21(11):801-7.

83. Indications - Radiothérapie externe [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Radiotherapie-externe/Indications>
84. Effets indésirables possibles - Radiothérapie externe [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Radiotherapie-externe/Effets-indesirables-possibles>
85. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements locaux et locorégionaux – La radiothérapie - La brachythérapie ou curiethérapie [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/la-brachytherapie-ou-curietherapie.html/>
86. Pommier P, Guérif S, Peiffert D, Créhange G, Hannoun-Lévi J-M, de Crevoisier R. Curiothérapie des cancers de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. 1 sept 2016;20:S210-5.
87. Quel déroulement ? - Curiothérapie [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Curietherapie/Quel-deroulement>
88. Effets indésirables possibles - Curiothérapie [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Curietherapie/Effets-indesirables-possibles>
89. Définition androgène [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/androgene>
90. Basu S, Tindall DJ. Androgen Action in Prostate Cancer. *Horm Cancer*. 1 oct 2010;1(5):223-8.
91. Landry Y, Gies J-P, Sick E, Niederhoffer N. Récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes. In: *Pharmacologie: des cibles à la thérapeutique cours et fiches thérapeutiques*. 4e édition. Malakoff: Dunod; 2009. p. 201-24. (Sciences sup).
92. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte [Internet]. 2004 [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>
93. Schreyer E, Barthélémy P, Cottard F, Madi-Berthélémy PO, Schaff-Wendling F, Kurtz J-E, et al. Variants du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. *Médecine/sciences*. 1 août 2017;33(8-9):758-64.
94. Coussy F, Bonin F, Azorin P, Tariq Z, Driouch K. Biologie des métastases et mécanismes moléculaires de leur formation. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2019;106(1):24-36.
95. Huggins C. Studies on Prostatic Cancer. *Cancer Res*. 1941;1:293-7.
96. Rebillard X, Ruffion A. CHIRURGIE DU CANCER DE LA PROSTATE : Castration chirurgicale et cancer de la prostate [Internet]. 2006 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/chirurgie-du-cancer-de-la-prostate-castration-chirurgicale-et-cancer-de-la>

97. Bastide C, Bruyère F, Karsenty G, Guy L, Rozet F. Le traitement hormonal du cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 1 nov 2013;23(15):1246-57.
98. XTANDI 40 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/xtandi_40_mg_cp_pellic-185119.html
99. ERLEADA 60 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/erleada_60_mg_cp_pellic-198526.html
100. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate [Internet]. 2016 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>
101. Bonniol R, Timsit M-O. Prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate. *Prog En Urol*. 1 nov 2012;22(14):881-5.
102. Houédé N. Prise en charge des patients sous traitement systémique. *Prog En Urol*. 1 juin 2019;29:S42-50.
103. ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 100 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/acetate_de_cyproterone_arrow_100_mg_cp_sec-89676.html
104. ZYTIGA 500 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/zytiga_500_mg_cp_pellic-176310.html
105. TAXOTERE 80 mg/4 ml sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/taxotere_80_mg_4_ml_sol_diluer_p_perf-96959-indications.html
106. NOVANTRONE 10 mg/5 ml sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/novantrone_10_mg_5_ml_sol_diluer_p_perf-12007.html
107. Robert J. Chapitre 18 : inhibiteurs de topo-isomérases. In: *Pharmacologie des cancers*. Paris: Lavoisier; 2015. p. 337-70. (Oncologie).
108. Cancer de la prostate - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/recos/details/3395/cancer_de_la_prostate/prise_en_charge
109. Robert J. Chapitre 16 : Agents alkylants. In: *Pharmacologie des cancers*. Paris: Lavoisier; 2015. p. 267-305. (Oncologie).
110. Culine S, Drouet L, Eymard J-C, Fizazi K, Gravis G, Hennequin C, et al. Le point sur l'utilisation d'estrามustine dans le cancer de la prostate métastatique. *Prog En Urol*. 1 janv 2010;20(1):24-9.

111. ESTRACYT 140 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/estracyt_140_mg_gel-6313.html
112. Lebre T, Méjean A, Houédé N. Physiopathologie et nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 1 mai 2011;21(5):301-7.
113. Debiais F. Traitements anti-résorptifs pour le traitement et la prévention des métastases osseuses. *Rev Rhum Monogr*. 1 avr 2017;84(2):167-73.
114. ZOMETA 4 mg/100 ml sol p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/zometa_4_mg_100_ml_sol_p_perf-109803.html
115. Haute Autorité de Santé. Prolia - synthèse d'avis de la Commission de Transparence [Internet]. 2011 [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/prolia_14122011_synthese_ct10890.pdf
116. Rebibo JD. Comment je prescris le Denosumab (XGEVA®). *Prog En Urol - FMC*. 1 mars 2018;28(1):F16-7.
117. Radiothérapie des métastases osseuses dans le cancer de la prostate [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/correspondances-onco-urologie/radiotherapie-metastases-osseuses-cancer-prostate>
118. Aupée O, Cuquel AC, Gontier É, Métivier D, Basely M, Hélissey C. Traitement par dichlorure de radium-223 : aspects pratiques. *Corresp En Onco-Urol*. mars 2015;VI(1):31-5.
119. XOFIGO 1100 kbq/ml sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/xofigo_1100_kbq_ml_sol_inj-164403.html
120. Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Cathala N, Mombet A, Prapotnich D, et al. Traitements ablatifs pour cancer de prostate : modalités de prise en charge. *Prog En Urol*. 1 nov 2017;27(15):909-25.
121. Rebillard X, Davin JL, Soulie M. Traitement par HIFU du cancer de la prostate : revue de la littérature et indications de traitement [Internet]. Association Française d'Urologie. 2004 [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/traitement-par-hifu-du-cancer-de-la-prostate-revue-de-la-litterature-et>
122. Pignot G, Houede N. Immunothérapie en urologie : principes et résultats. *Prog En Urol*. 1 nov 2019;29(15):922-8.
123. Gerritsen WR, Sharma P. Current and Emerging Treatment Options for Castration-Resistant Prostate Cancer: A Focus on Immunotherapy. *J Clin Immunol*. 1 févr 2012;32(1):25-35.
124. Ouzaid I, Ravery V. Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues. *Prog En Urol*. 1 oct 2011;21(9):595-8.

125. Oudard S, Thibault C, Angelergues A, Tartour E, Timsit MO, Mejean A, et al. Immunothérapie dans les cancers de la prostate. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2016;103:S144-50.
126. Richaud P, Moreau JL, Beuzeboc P, Rebillard X, Villers A, Peyromaure M, et al. Suivi du cancer de la prostate [Internet]. Association Française d’Urologie. 2005 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/suivi-du-cancer-de-la-prostate>
127. Benchikh El Fegoun A, Villers A, Moreau J-L, Richaud P, Rebillard X, Beuzeboc P. PSA et suivi après traitement du cancer de la prostate. *Prog En Urol*. 1 mars 2008;18(3):137-44.
128. Perner S, Cronauer MV, Schrader AJ, Klocker H, Culig Z, Baniahmad A. Adaptive responses of androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 29 juin 2015;6(34):35542-55.
129. 12 façons de réduire son risque de cancer [Internet]. INCa - Quizz dépistage. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <http://vosconseilsdepistage.e-cancer.fr/12-facons-de-reduire-son-risque-de-cancer-homme/>
130. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d’hommes présentant des facteurs de risque [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2012 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496949/fr/depistage-du-cancer-de-la-prostate-chez-les-populations-d-hommes-presentant-des-facteurs-de-risque
131. Article L5221-1. Code de la santé publique.
132. Autotest de la Prostate – MEDISUR [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://pharmacie.medisur.fr/product/autotest-de-la-prostate/>
133. Autotest Prostate Mylan [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.gamme-mylanmytest.fr/produits/prostate.html>
134. Les « autotests » en officine (cas des DMDIV destinés à être utilisés par le public) - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 2017 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-autotests-en-officine-cas-des-DMDIV-destines-a-et-re-utilises-par-le-public>
135. Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf
136. Haab F, Amarenco G, Coloby P, Grise P, Jacquetin B, Labat J-J, et al. Terminologie des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire : Adaptation française de la terminologie de l’International Continence Society. *Lett Médecine Phys Réadapt*. 1 juin 2010;26(2):57-68.
137. Haab F, Beley S, Cornu J-N, Culine S, Cussenot O, Hennequin C. Séquelles fonctionnelles de la prise en charge du cancer de prostate localisé. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2010;97(12):1537-49.

138. Chapitre 07 - Incontinence urinaire de l'adulte et du sujet âgé | Urofrance [Internet]. [cité 6 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/incontinence-urinaire.html>
139. Frullani Y. Approche du patient incontinent à l'officine. Actual Pharm. 1 févr 2014;53(533):32-4.
140. Comprendre l'incontinence urinaire [Internet]. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/incontinence-urinaire/mecanismes-frequence-causes>
141. Salomon L, Anastasiadis AG, Katz R, De La Taille A, Saint F, Vordos D, et al. Urinary Continence and Erectile Function: A Prospective Evaluation of Functional Results after Radical Laparoscopic Prostatectomy. Eur Urol. 1 oct 2002;42(4):338-43.
142. Callanquin J, Labrude P. Les dispositifs de la voie génito-urinaire. In: Les dispositifs médicaux et les accessoires: guide à l'usage des praticiens. Paris: Pharmathèmes; 2010. p. 110-6. (Les Guides de Pharmathèmes).
143. Bonnet S. Les protections urinaires : conseils à l'officine [Internet]. Université de Lorraine; 2013 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732150>
144. Lambert F, Baba-Aissa M. L'appareillage de l'incontinence urinaire - Urinary incontinence equipment. Corresp En Pelvi-Périnéologie. sept 2004;IV(3):8.
145. Homme - Seni [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: https://seni-france.fr/fr_FR/category/homme
146. MoliCare® Premium Men pad 2G HARTMANN | boutique [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://direct.hartmann.fr/boutique/protections-anatomiques/molicare%C2%AE-premium-men-pad-2g>
147. Classic Pad [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.lillehealthcare.com/fr/fr/produits/gamme-classic/classic-pad>
148. Clere N. La prise en charge de l'incontinence urinaire à l'officine. Actual Pharm. 1 mai 2011;50(506):30-2.
149. Bernard-Arnoux F, Hartmann D, Aulagner G. Chapitre 17 : Les principaux dispositifs médicaux en officine et/ou en maintien à domicile. In: Pharmacie clinique à l'officine. Maloine; 2018. p. 279-309.
150. Battu V. L'incontinence urinaire : les palliatifs et matériels (2/2). Actual Pharm. 1 janv 2015;54(542):55-7.
151. Haute Autorité de Santé. Dispositifs de drainage et de recueil des urines et des selles. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. [Internet]. 2017 [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775413/fr/evaluation-des-dispositifs-de-drainage-et-de-recueil-des-urines-et-des-selles
152. Incontinence urinaire masculine [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.bbraun.fr/fr/patients/incontinence-urinaire/incontinence-urinaire-masculine.html>

153. Laboratoire Coloplast. Conseils sur l'incontinence urinaire masculine - Coloplast [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://www.coloplast.fr/intestin-vessie/guides-utilisation/conseils-fuites-urinaires-homme/#section=Comment-utiliser-une-poche-de-jambe-Conveen-_292344
154. Callanquin J, Labrude P. Les sondes urinaires. In: Les dispositifs médicaux et les accessoires: guide à l'usage des praticiens. Paris: Pharmathèmes; 2010. p. 98-109. (Les Guides de Pharmathèmes).
155. OMÉDIT Centre. Bon usage des sondes urinaires et des étuis péniers - Introduction [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/sondage/co/module_Sondage_urinaire.html
156. Cornu J-N, Haab F. Traitements pharmacologiques de l'hyperactivité vésicale idiopathique : revue de la littérature. Prog En Urol. 1 avr 2013;23(4):227-36.
157. de Boccard G-A. Les troubles de l'érection et leurs traitements [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2003 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2429/22871>
158. Wagner L. Erection: How it works. Médecine Reprod. 31 déc 2011;13(1):5-12.
159. Pillon F. Diagnostiquer une dysfonction érectile. Actual Pharm. 1 mai 2015;54(546):18-21.
160. Cour F, Droupy S, Faix A, Methorst C, Giuliano F. Anatomie et physiologie de la sexualité. Prog En Urol. 1 juill 2013;23(9):547-61.
161. Giuliano F, Droupy S. Dysfonction érectile. Prog En Urol. 1 juill 2013;23(9):629-37.
162. Rouprêt M, Seisen T, De La Taille A, Desgrandchamps F. Troubles sexuels associés aux maladies de la prostate. Prog En Urol. 1 juin 2012;22:S14-20.
163. Pillon F, Frullani Y, Buxeraud J. Aborder la question des troubles érectiles à l'officine. Actual Pharm. 1 mai 2015;54(546):29-30.
164. Wisard M. Dysfonction érectile : bouger, perdre du poids, renoncer à fumer, boire moins, se détendre, ça marche parfois aussi ! [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2007 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-136/32731>
165. Pillon F, Frullani Y, Allaert F-A, Buxeraud J. Les médicaments de la dysfonction érectile. Actual Pharm. 1 mai 2015;54(546):22-8.
166. TADALAFIL ACCORD 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/tadalafil_accord_10_mg_cp_pellic-185059-interactions.html
167. Couic-Marinié F, Pillon F. Une ordonnance de Viagra® chez un homme jeune. Actual Pharm. 1 oct 2013;52(529):13-5.

168. Audouin M, Beley S, Cour F, Vaessen C, Chartier-Kastler E, Bitker M-O, et al. Dysfonction érectile après prostatectomie totale : physiopathologie, évaluation et traitement. *Prog En Urol*. 1 mars 2010;20(3):172-82.
169. Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L, Huyghes E. Les traitements topiques de la dysfonction érectile, et le Vitaros® en pratique. *Sexologies*. 1 janv 2018;27(1):59-62.
170. EDEX 10 µg/1 ml pdre/solv p sol inj en cartouche bicompartiment - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/edex_10_g_1_ml_pdre_solv_p_sol_inj_en_cartouche_bicompartiment-5839.html
171. VITAROS 300 µg crème - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/vitaros_300_g_creme-138457.html
172. Cornu J-N. Crème d'alprostadil pour traiter la dysfonction érectile : quels conseils aux patients lors de la prescription ? *Prog En Urol - FMC*. 1 sept 2015;25(3):F69-72.
173. MUSE 1000 µg bâton p us urétr - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/muse_1000_g_baton_p_us_uretr-11358.html
174. Prostatectomie totale par laparotomie [Internet]. Association Française d'Urologie. 2015 [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/prostatectomie-totale-par-laparotomie>
175. Accompagner le patient cancéreux à l'officine. *Le Moniteur des pharmacies*. 12 sept 2015;Cahier n°2(3094):16.
176. AFSOS. La Socio esthétique en cancérologie [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. 2018 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/socio-esthetique-cancerologie/>
177. Diététiciennes du réseau Oncologie 37. Conseils diététiques. 2016.
178. Effets indésirables possibles - Radiothérapie externe [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Radiotherapie-externe/Effets-indesirables-possibles>
179. Association Française d'Urologie. Curiethérapie de la prostate [Internet]. 2018 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/sites/default/files/98_curietherapie_de_la_prostate_1.pdf
180. Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Curiethérapie de prostate à haut débit de dose [Internet]. 2016 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.iuct-oncopole.fr/rehttps://www.iuct-oncopole.fr/documents/20049/1675456/Curieth%C3%A9rapie+de+prostate+%C3%A0+haut+d%C3%A9bit+de+dose.pdf/77fcb04b-4eb4-49e7-9a59-1ca3c579de3e>

181. Curiethérapie de la prostate - document patient [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.icm.unicancer.fr/sites/default/files/article/guide_curietherapie_prostate.pdf
182. OMéDIT Centre. Conseils patients : les anticancéreux oraux. Comment bien gérer les éventuels effets secondaires et manipuler les comprimés ou les gélules ? [Internet]. 2017 [cité 2 août 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7251.pdf
183. Haute Autorité de Santé. Le risque médicamenteux au domicile. 18 juin 2019;25.
184. Ravery V. Complications de l'hormonothérapie pour traiter le cancer de la prostate : gynécomastie et bouffées de chaleur [Internet]. Association Française d'Urologie. 2007 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/complications-de-lhormonotherapie-pour-traiter-le-cancer-de-la-prostate>
185. Berthozat C, Boulieu R, Charbonnel J-F, Dumont J, Vallet E. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. Courbevoie: les éditions le Moniteur des pharmacies - Newsmed; 2014. (Pro-officina).
186. David C, Boinet T. L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate. Actual Pharm. 1 févr 2019;58(583):13-7.
187. OMéDIT Centre. Aide au bon usage des anticancéreux oraux [Internet]. 2013 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5092.pdf
188. ERLEADA - Fiche information patient [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2020/04/Erleada_patient.pdf
189. DISTILBENE 1 mg cp enr - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.proxy.scd.univ-tours.fr/medicament/distilbene_1_mg_cp_enr-5419.html
190. Bredin C, Massoure M-P, Corberand D, Rey P. Complications digestives des chimiothérapies. EMC - Gastro-Entérologie. 25 sept 2010;9-100-A-10:1-15.
191. Jovenin N, Eche-Gass A, Chèze S, Launay-Vacher V, Mayeur D, Rey J-B, et al. Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC) : quelle prise en charge en 2018 ? Mise à jour du référentiel AFSOS. Bull Cancer (Paris). 1 mai 2019;106(5):497-509.
192. Mailliez A, Bonnetterre J. Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. Bull Cancer (Paris). 1 févr 2010;97(2):233-43.
193. OMéDIT Centre CA. Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. 2010 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8911.pdf

194. Geling O, Eichler H-G. Should 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists Be Administered Beyond 24 Hours After Chemotherapy to Prevent Delayed Emesis? Systematic Re-Evaluation of Clinical Evidence and Drug Cost Implications. *J Clin Oncol*. 20 févr 2005;23(6):1289-94.
195. Organisation Mondiale de la Santé. Diarrhée [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/diarrhoea/fr/>
196. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une diarrhée chimio-induite. *Actual Pharm*. 1 juin 2015;54(547):53-6.
197. Paret A, Federici L, Albaret P. Chapitre 15 : Soins de support en oncologie : rôle du pharmacien d'officine. In: *Pharmacie clinique à l'officine*. Maloine; 2018. p. 237-55.
198. Letarte N. L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de diarrhée et de constipation secondaires à la chimiothérapie. *Actual Pharm*. 1 juin 2012;51(516, Supplement 1):9-11.
199. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une constipation chimio-induite. *Actual Pharm*. 1 avr 2015;54(545):55-8.
200. Letarte N. L'éducation thérapeutique d'un patient atteint de toxicité hématologique secondaire à une chimiothérapie. *Actual Pharm*. 1 juin 2012;51(516, Supplement 1):6-8.
201. AFSOS. Prophylaxie de la Neutropénie Fébrile [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. 2014 [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/prophylaxie-de-neutropenie-febrile/>
202. Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 2016. (Guides pratiques médicaux).
203. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une neutropénie chimio-induite. *Actual Pharm*. 1 févr 2016;55(553):51-4.
204. AFSOS. Anémie et cancer [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. 2016 [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/anemie-et-cancer/>
205. Thrombocytopénie [Internet]. 2011 [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-ind-sirables/hematologiques/thrombocytopenie.html/>
206. AFSOS. Mucites et candidoses [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. 2015 [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>
207. Battu C. La prise en charge précoce des toxicités cutanées en oncologie par une hygiène et des soins dédiés. *Actual Pharm*. 1 juin 2019;58(587):55-8.
208. Sibaud V, Delord J-P, Robert C. Dermatologie des traitements anticancéreux: guide pratique. Éditions Privat; 2014. 231 p.

209. AFSOS. Prise en charge du syndrome main-pied induit par le Sunitinib et le Sorafenib [Internet]. 2011 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-syndrome-main-pied-induit-sunitinib-sorafenib/>
210. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 1 févr 2004;20(1):11-5.
211. Malbos D, Buxeraud J. Toxicité cutanéomuqueuse et pharyngienne des anticancéreux. *Actual Pharm*. 1 juin 2020;59(597):47-51.
212. Monographie - Sodium bicarbonate - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=497>
213. Vigarios E. Soins bucco-dentaires des patients en oncologie. *Actual Pharm*. 1 oct 2018;57(579):27-31.
214. Battu C. La prise en charge d'un patient présentant une alopécie. *Actual Pharm*. 1 déc 2018;57(581):53-6.
215. Battu C. L'accompagnement de l'atteinte unguéale secondaire à un traitement anticancéreux. *Actual Pharm*. 1 févr 2019;58(583):55-8.
216. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D, et al. Neuropathies périphériques chimio-induites : symptomatologie et épidémiologie. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2018;105(11):1020-32.
217. AFSOS. Toxicité des chimiothérapies : le docétaxel.pdf. 2013.
218. Le Jeune C, Aslangul E. Corticothérapie prolongée et alimentation. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2013;34(5):284-6.
219. AFSOS. Fatigue et cancer [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. 2018 [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/cancer-et-fatigue/>
220. Causes de la fatigue - Fatigue [Internet]. e-cancer.fr. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/Causes-de-la-fatigue>
221. Krakowski I. Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves: Proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 1 juin 2004;3(3):134-43.
222. Bulletin Officiel N°2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie [Internet]. SANH0530076C mai 22, 2005. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>
223. Gilbert P, Ayach L, Loustalot MC, Gauthier-Villano L, Pourroy B, Pisano P. Extraits de plantes en automédication : des risques certains mais peu de données [Internet]. 2018 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: http://www.sfpo.com/squelettes/pdf/posters_pdf/p42.pdf
224. Thériaque [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

225. AFSOS. Question phytothérapie - Volume 2 [Internet]. 2019 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/ressource-doc/question-phytotherapie-volume-2/>
226. Les stades du cancer de la prostate [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-masculins/cancer-prostate/formes-de-la-maladie/les-stades-de-la-maladie.html/>
227. IETO 37. Plaquette d'information sur le programme d'éducation thérapeutique proposé par l'IETO 37 sur le cancer de la prostate [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.cort37.fr/wp-content/uploads/2020/01/Plaquette-IETO-PROSTATE-.pdf>

Annexes

Annexe 1 : Liste des cancers de la prostate (68)

Epithelial tumours			
<i>Glandular neoplasms</i>			
Acinar adenocarcinoma	8140/3	Acute myeloid leukaemia	9861/3
Atrophic		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9811/3
Pseudohyperplastic			
Microcystic		Miscellaneous tumours	
Foamy gland		Cystadenoma	8440/0
Mucinous (colloid)	8480/3	Nephroblastoma	8960/3
Signet ring-like cell	8490/3	Rhabdoid tumour	8963/3
Pleomorphic giant cell		Germ cell tumours	
Sarcomatoid	8572/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Prostatic intraepithelial neoplasia, high-grade	8148/2	Melanoma	8720/3
Intraductal carcinoma	8500/2	Paranglioma	8693/1
Ductal adenocarcinoma	8500/3	Neuroblastoma	9500/3
Cribriform	8201/3		
Papillary	8260/3	Metastatic tumours	
Solid	8230/3		
Urothelial carcinoma	8120/3	<i>Tumours of the seminal vesicles</i>	
<i>Squamous neoplasms</i>			
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Epithelial tumours	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Adenocarcinoma	8140/3
Basal cell carcinoma	8147/3	Squamous cell carcinoma	8070/3
Neuroendocrine tumours		Mixed epithelial and stromal tumours	
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Cystadenoma	8440/0
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3		
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3	Mesenchymal tumours	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Leiomyoma	8890/0
		Schwannoma	9560/0
Mesenchymal tumours		Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Stromal tumour of uncertain malignant potential	8935/1	Gastrointestinal stromal tumour, NOS	8936/1
Stromal sarcoma	8935/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Leiomyosarcoma	8890/3	Angiosarcoma	9120/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Liposarcoma	8850/3
Leiomyoma	8890/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Angiosarcoma	9120/3	Haemangiopericytoma	9150/1
Synovial sarcoma	9040/3		
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Miscellaneous tumours	
Osteosarcoma	9180/3	Choriocarcinoma	9100/3
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8802/3	Seminoma	9061/3
Solitary fibrous tumour	8815/1	Well-differentiated neuroendocrine tumour / carcinoid tumour	8240/3
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3	Lymphomas	
Haemangioma	9120/0	Ewing sarcoma	9364/3
Granular cell tumour	9580/0		
		Metastatic tumours	
Haematolymphoid tumours			
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3		
Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma	9823/3		
Follicular lymphoma	9690/3		
Mantle cell lymphoma	9673/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.

Annexe 2 : Les grades de Gleason (226)

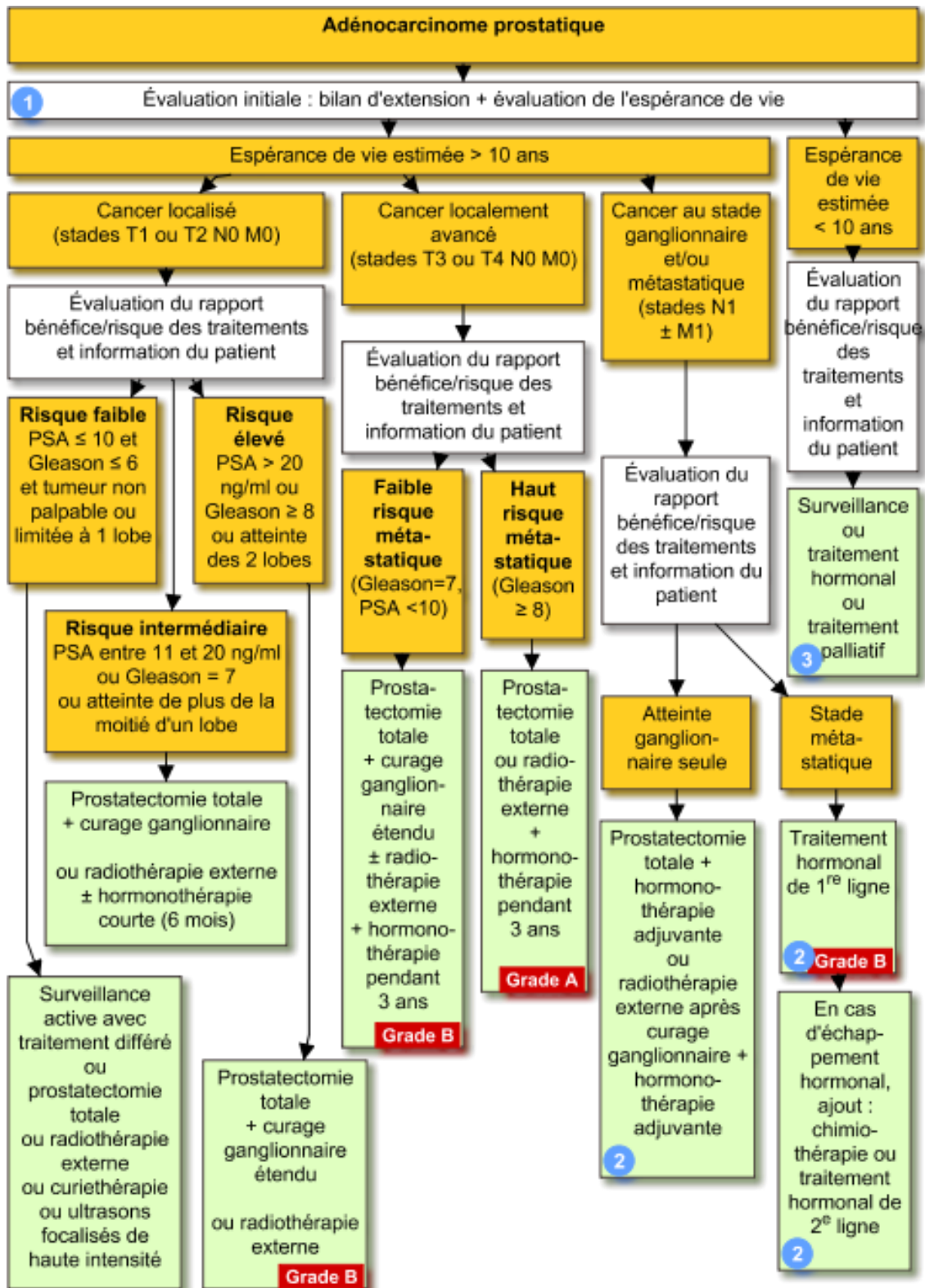
Grade	Glandes tumorales/épithélium	Aspects histologiques
1	Prolifération monotone de glandes simples, arrondies, étroitement regroupées	Nodules arrondis aux bords bien dessinés
2	Glandes simples, arrondies, plus dispersées	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis
3A	Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3B	Glandes simples, de très petite taille, de forme, de taille et d'espacement irréguliers	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3C	Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers	Zones irrégulières constituées de cylindres massifs et arrondis
4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées
4B	Même aspect que 4A + cellules claires	Massifs et cordons irréguliers ; aspect d'hypernéphrome
5A	Massifs arrondis, papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale	Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable, avec nécrose (comédocarcinome)
5B	Adénocarcinome anaplasique	Massifs très irréguliers

Annexe 3 : Classification pTNM (58)

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.
- PT2 : tumeur limitée à la prostate, quelle que soit sa localisation.
- pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate :
 - pT3a : extension extra prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical (l'atteinte de l'apex ou de la pseudo-capsule est classée pT2) ;
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale.
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne).
- R : reliquat tumoral postopératoire ou marges d'exérèse chirurgicales :
 - Rx : marges d'exérèses non évaluées ;
 - R0 : marges d'exérèses négatives ;
 - R1 : atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue).

Remarque : il n'y a pas de classification pT pour le stade T1.

Annexe 4 : Arbre décisionnel de la prise en charge du cancer de la prostate (108).



Annexe 5 : Protocoles antiémétiques pour prévenir les NVCI (193)

Protocole Antiémétique n° 1						
	Jours d'administration de la chimiothérapie		Jours post chimiothérapie			
	J1	.../...	J2	J3	J4	
Prednisolone PO	50 mg (H-1)	50 mg (H-1)	Pas de relais			
ALTERNATIVE : Métoclopramide IV	10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)	10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)				
* si échec → protocole n° 2 au prochain cycle						
Protocole Antiémétique n° 2						
	Jours d'administration de la chimiothérapie				Jours post chimiothérapie	
	J1	.../...	J2	J3	J4	
Ondansétron	8 mg PO (H-1)	8 mg PO (H8)	8 mg PO (H-1)	8 mg PO (H8)	Pas de relais	
+/- Prednisolone PO	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	Pas de relais			
* si échec → passage immédiat au protocole n° 3						
Protocole Antiémétique n° 3						
	Jours d'administration de la chimiothérapie				Jours post chimiothérapie	
	J1	.../...	J2	J3	J4	
Ondansétron	8 mg I.V. (H-30min)	8 mg I.V. (H8)	8 mg I.V. (H-30min)	8 mg I.V. (H8)	8 à 16 mg PO	8 à 16 mg PO
Prednisolone PO	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	Pas de relais			
* si échec → traitement de secours : Métoclopramide i.v. 10 mg à renouveler maximum 3 fois (soit 30 mg/jour max.)						
OU alternative à l'Ondansétron en cas d'association à un médicament torsadogène						
	Jours d'administration de la chimiothérapie		Jours post chimiothérapie			
	J1	.../...	J2	J3	J4	
Palonosétron I.V.	250 µg I.V. (H-30min)	250 µg I.V. tous les 2 jours (H-30min)	Pas de relais			
Prednisolone PO	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	Pas de relais			
* si échec → traitement de secours : Métoclopramide i.v. 10 mg à renouveler maximum 3 fois (soit 30 mg/jour max.)						
Protocole Antiémétique n° 4						
1 - PROTOCOLE STANTARD HAUTEMENT ÉMÉTISANT						
	Jours d'administration de la chimiothérapie				Jours post chimiothérapie	
	J1	.../...	J2	J3	J4	
Ondansétron	8 mg I.V. (H-30min)	8 mg I.V. (H8)	8 mg I.V. (H-30min)	8 mg I.V. (H8)	Pas de relais	
Aprepitant PO ⁽¹⁾	125 mg (H-1)	80 mg (H-1)	80 mg	80 mg	/	/
Rolapitant PO	180mg (H-2)	/	/	/	/	/
OU NEPA* si Cisplatine	300mg/0,50mg (H-1)	/	/	/	/	/
Prednisolone PO	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	60 mg	60 mg	60 mg	
*NEPA = Gélule associant Nétupitant 300mg + Palonosétron 0,50mg.						

2 - PROTOCOLE STANTARD MOYENNEMENT ÉMÉTISANT (notamment ceux comprenant une anthracycline et du Cyclophosphamide (FEC, AC) ou du Melphalan à haute dose ET avec facteurs de risques personnels ≥ 5)

	Jours d'administration de la chimiothérapie				Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...	J2	J3	J4		
Ondansétron I.V.	8 mg I.V. (H-30min)	8 mg I.V. (H8)	8 mg I.V. (H-30min)	8 mg I.V. (H8)	Pas de relais		
Aprepitant PO ⁽¹⁾	125 mg (H-1)	80 mg (H-1)	80 mg	80 mg	-		
Prednisolone PO	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	Pas de relais				

3 - CAS PARTICULIERS DES PROTOCOLES CONTENANT Trabectedine, Ifosfamide ou Cyclophosphamide (>1 500 mg/m²)

HAUTEMENT ÉMÉTISANT	Jours d'administration de la chimiothérapie		Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...	J2	J3	J4
Palonosétron I.V.	250 µg I.V. (H-30min)	250 µg I.V. tous les 2 jours (H-30min)	Pas de relais		
Prednisolone PO	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	60 mg	60 mg	60 mg

+/- Aprepitant après évaluation de la balance bénéfice/risque (dernier recours)

Aprepitant PO ⁽¹⁾	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	80 mg	80 mg	-
------------------------------	-------------	-------------	-------	-------	---

MOYENNEMENT ÉMÉTISANT	Jours d'administration de la chimiothérapie		Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...	J2	J3	J4
Palonosétron I.V.	250 µg I.V. (H-30min)	250 µg I.V. tous les 2 jours (H-30min)	Pas de relais		
Prednisolone PO	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	Pas de relais		

+/- Aprepitant après évaluation de la balance bénéfice/risque (dernier recours)

Aprepitant PO ⁽¹⁾	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	80 mg	80 mg	-
------------------------------	-------------	-------------	-------	-------	---

(1) L'aprépitant, EMEND[®] est un inhibiteur puis inducteur du cytochrome 3A4, mais également un substrat : en cas de traitement avec d'autres médicaments interagissant avec le CYP3A4, la posologie d'EMEND[®] pourra être réévaluée en cas de signes d'intolérance et/ou de toxicité. Avec

*NEPA : Si administration avec Dexaméthasone, diminuer la posologie de Dexaméthasone de 50%

NB ➤ EMEND[®] n'est pas un protocole de rattrapage

➤ thérapeutiques de secours : anxiolytiques – neuroleptiques (ex. : CHLORPROMAZINE (LARGACTIL[®]) : 25 mg toutes les 3 à 6 H PO, IV ou IM)

Tableau d'équivalence des corticoïdes

Corticoides	Posologies arrondies (mg)	Posologies arrondies (mg)
Dexaméthasone	12	8
Méthylprednisolone	64	44
Prednisone	80	55
Prednisolone	80	55

Le passage d'un corticoïde à l'autre doit se faire avec prudence (profils pharmacocinétiques très différents).

Annexe 6 : Triptyque de l'OMEDIT Centre sur la gestion des effets indésirables et de la manipulation des anticancéreux oraux (182).

LES EFFETS INDÉSIRABLES

→ La nature et la sévérité des effets indésirables peuvent varier d'une personne à l'autre.

Vous êtes susceptible de n'en avoir que certains, voire aucun.

→ Contactez votre médecin si ces effets sont sévères ou si d'autres effets surviennent.

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

→ Pensez à toujours signaler et demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un nouveau médicament ou un complément alimentaire, même si c'est à base de plantes.

→ Certains produits peuvent interagir avec votre traitement. Évitez de prendre vos traitements avec du jus de pamplemousse, celui-ci peut modifier l'efficacité de certains médicaments.

Ce document vous a été remis par :



.....



.....

DIARRHÉE

- Éviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool
- Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, cola, bouillons, boissons gazeuses)
- Privilégier les féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), les carottes et les bananes



CONSTIPATION

- Pratiquer une activité physique régulière
- Privilégier les aliments riches en fibres (compote de pruneaux, fruits et légumes frais)
- Boire au moins 2 litres d'eau par jour (eau, thé, tisanes, cola, bouillons, boissons gazeuses)



NAUSÉE ET VOMISSEMENT

- Boire lentement entre les repas des boissons légèrement fraîches ou à température ambiante (éviter les boissons trop chaudes)
- Éviter les aliments frits, gras ou épicés
- Manger lentement
- Faire plusieurs petits repas légers
- En cas de vomissements, se rincer la bouche à l'eau froide et attendre 1 à 2 heures avant de manger



IRRITATION, ULCÉRATION DE LA BOUCHE

- Utiliser une brosse à dents souple, un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additifs ainsi qu'un bain de bouche sans alcool
- Privilégier une alimentation liquide, froide, dépourvue d'acidité (vinaigre, noix, gruyère, épices)



ERUPTION CUTANÉE

- Se laver avec du produit sans savon
- Éviter de s'exposer au soleil, et dans tous les cas utiliser une protection solaire écran total
- Utiliser une crème de jour ou un maquillage sans parfum, hypoallergénique, sans conservateurs et spécial peau sensible



TOUX

- La toux peut être le symptôme d'une infection ou celui d'une réaction pulmonaire au traitement

- Cela doit vous alerter et vous mener à consulter rapidement le médecin



FIÈVRE

- En cas de fièvre supérieure à 38°C ou de frissons, contacter rapidement le médecin

RETARD DE CICATRISATION

- Certains anticancéreux peuvent provoquer des retards de cicatrisation
- Y penser en cas de plaie ou chirurgie mais également en cas de tatouage ou piercing

SYNDROME MAIN PIED

- Il se manifeste par des sensations de picotement, d'engourdissement ou des rougeurs au niveau des mains ou de la plante des pieds
- En cas d'apparition de ces symptômes, tremper les mains et les pieds dans de l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer des crèmes hydratantes sur les zones atteintes.
- Si ces symptômes deviennent douloureux, prévenir rapidement le médecin
- Éviter le soleil et toute exposition à la chaleur
- Éviter les chaussures et les vêtements trop serrés
- Utiliser un savon doux sans parfum
- Éviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains



- Éviter les pansements adhésifs

CHUTE DES CHEVEUX

- La chute des cheveux, cils et sourcils sont des effets indésirables très fréquents lors des chimiothérapies. Cela commence généralement 10 à 20 jours après le début du traitement.
- Elle est toujours réversible à l'arrêt du traitement. La repousse peut demander plusieurs semaines. La couleur et la texture des cheveux peuvent être modifiées.



ÉLIMINATION

- Les anticancéreux peuvent avoir une élimination urinaire. Uriner assis et nettoyer en cas de projection hors des toilettes.



MANIPULER LES COMPRIMÉS / GÉLULES



- Ne pas écraser les comprimés ni ouvrir les gélules



- Ne pas sortir les médicaments de leur blister en aluminium, étant sensibles à la lumière ils seraient moins efficaces



- Se laver les mains avant et après chaque manipulation



- Ne pas laisser à la portée des enfants

- Éviter la manipulation des comprimés et des gélules par des femmes enceintes ou allaitantes



- Respecter la température de conservation du médicament



- Ne pas jeter les traitements inutilisés à la poubelle, les apporter à votre pharmacien



- Respecter les heures de prise



- Ne prendre aucun autre médicament que ceux prescrits



- En cas d'oubli, ne jamais doubler la prise suivante et ne pas augmenter le nombre de prises



- En cas de prise en trop, contacter rapidement le médecin



- En cas de vomissements, ne pas reprendre le médicament et attendre la prochaine prise



CONSEILS PATIENTS : LES ANTICANCÉREUX ORAUX

COMMENT BIEN GÉRER LES EVENTUELS EFFETS INDÉSIRABLES ET MANIPULER LES COMPRIMÉS OU LES GÉLULES ?

Ce document a été élaboré par la Commission Régionale des Anticancéreux de l'OMEDIT Centre Val de Loire
À retrouver sur le site internet : <http://www.omedit-centre.fr/>




Date de mise à jour : Mai 2017

Annexe 7 : Plaquette d'information sur le programme d'éducation thérapeutique proposé par l'IETO 37 sur le cancer de la prostate (227)



Institut d'Education Thérapeutique
en Oncologie d'Indre-et-Loire

Education Thérapeutique du Patient (ETP - Prostate)

-  **C'est quoi ?** : un programme pour aider tous patients ayant un cancer à acquérir de nouvelles ressources en lien avec la maladie.
-  **Pour quoi ?** : Améliorer la qualité de vie du patient avec la maladie et renforcer son autonomie.
-  **Comment ?** : Sous forme d'ateliers animés par des professionnels formés à l'ETP.



Pour intégrer ce programme
&
accéder aux Soins de support ou pour toute information,

contactez-nous ou venez nous rencontrer :

Pôle Santé Léonard de VINCI

Rez-de-jardin du Bâtiment de Radiothérapie (CORT 37)

11 avenue du Professeur Alexandre Minkowski - 37175 Chambray-lès-Tours

Tél. : 02.47.75.04.38. - Email : ieto37@cort37.fr

Sous le haut patronage de :



Avec le soutien de :



et de l'Industrie pharmaceutique

Ne pas jeter sur la voie publique



Institut d'Education Thérapeutique
en Oncologie d'Indre-et-Loire

Propose pour les patients atteints d'un cancer :



Un Programme d'Education Personnalisé de Santé (PEP'S 37)
avec ces différents ateliers :



Une prise en charge (sous orientation écrite d'un professionnel de santé) en :



Psychologie



Diététique



Socio-Esthétique

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Elise Bertheau

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21201397

N° Thèse : 67

Nom et Prénom : Bertheau Elise

Sujet : Prise en charge du cancer de la prostate à l'officine

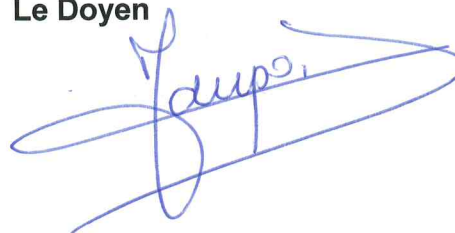
.....

Tours, le : 19/11/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



Elise BERTHEAU

N°67

Prise en charge du cancer de la prostate à l'officineRÉSUMÉ :

En France, le cancer de la prostate est le premier cancer masculin et la troisième cause de décès par cancer chez l'homme. Cette pathologie fréquente représente plus de 25 % des cancers masculins. Le cancer de la prostate peut être une maladie difficile à vivre pour le patient et son entourage. Ils se tournent fréquemment vers le pharmacien d'officine pour trouver une réponse à leurs questions et améliorer la prise en charge du patient. Ce dernier doit être apte à les soutenir, à répondre à leurs interrogations et à leur apporter des conseils tout au long du parcours de soins du patient.

Cette thèse s'adresse à l'équipe officinale pour actualiser ses connaissances à propos du cancer de la prostate et de ses traitements. Elle a été rédigée pour les aider à donner des conseils ou proposer des solutions selon les troubles ressentis par le patient : incontinence urinaire, troubles de l'érection, fatigue. La prise en charge des effets secondaires liés aux différents traitements (prostatectomie, radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie) est aussi évoquée ainsi que les modalités de prise des anticancéreux oraux.

MOTS-CLÉS :

Cancer de la prostate, pharmacien d'officine, conseils associés, traitements anticancéreux.

JURY :

Président : **Mme Karine MAHEO**, professeur d'université, HDR – faculté de pharmacie – TOURS

Membres :

- **M. Charles BROSSET**, pharmacien d'officine titulaire – AZAY-SUR-CHER
- **Mme Elodie CHATEAU**, diététicienne – JOUE-LES-TOURS ; préparatrice en pharmacie – SAVONNIERES
- **Mme Laure DUPREY**, pharmacien d'officine adjoint – MONTS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 19 novembre 2020 en visioconférence