



e
4

Forum des
cancers
Urologiques

6 et 7
JUN 2024

Hôtel Sheraton, Alger



4^e Forum des cancers urologique Alger 6 – 7 juin 2024

Bilan initial et suivi d'un patient atteint d'un CaP sous hormonothérapie et prévention

Pr Kamel Benakila
kbenakila@gmail.com



Introduction

- Le cancer de la prostate est hormonodépendant.
- Les androgènes et ses récepteurs jouent un rôle important dans la progression du cancer de la prostate.
- L'hormonothérapie → seul traitement significativement actif dans les formes avancées.
- Objectif : Suppression de l'action des androgènes au niveau des cellules cancéreuses hormonosensibles.
- Hormonothérapie est soit :
 - Castration chimique (analogues LH-RH, ou *luteinizing hormone-releasing hormone*)
 - castration chirurgicale (orchidectomie bilatérale)
 - Anti-androgènes , œstrogènes
- la castration est considérée comme efficace si le taux de testostérone : 50 ng / dl (soit 1,73 nmol /l)

Hormonodépendance (Historique)



Charles HUGGINS

1901 – 1955

Prix Nobel 1966

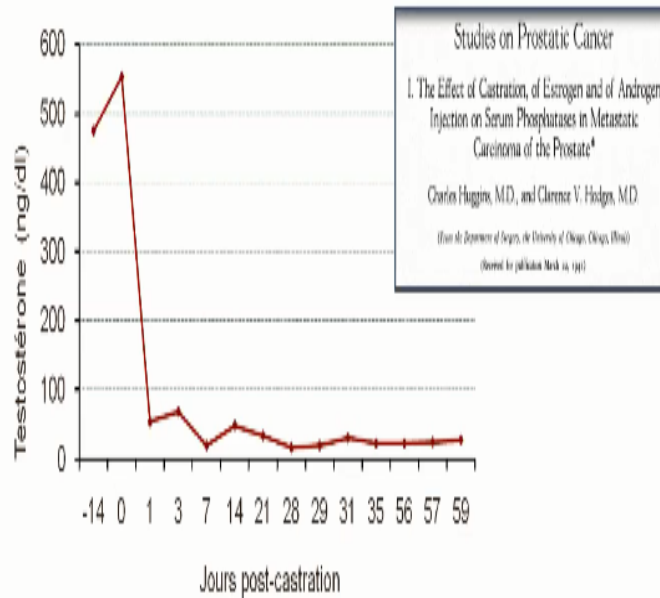
Hormonosensibilité du cancer de la prostate

The effect of estrogens and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate,

Cancer Res., 1941

The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland,

Arch. Surg., 1941



1896

Beatson réalise la 1^{ère} castration chez une jeune femme porteuse de cancer du sein évolué et la patiente survit 48 mois.

1941

Huggins et Hodges → dépendance aux androgènes de l'épithélium prostatique et l'efficacité de la castration dans le traitement du CaP.

(amélioration des douleurs osseuses CaP métastatique par castration.)

Premier analogue LH-RH synthétisé

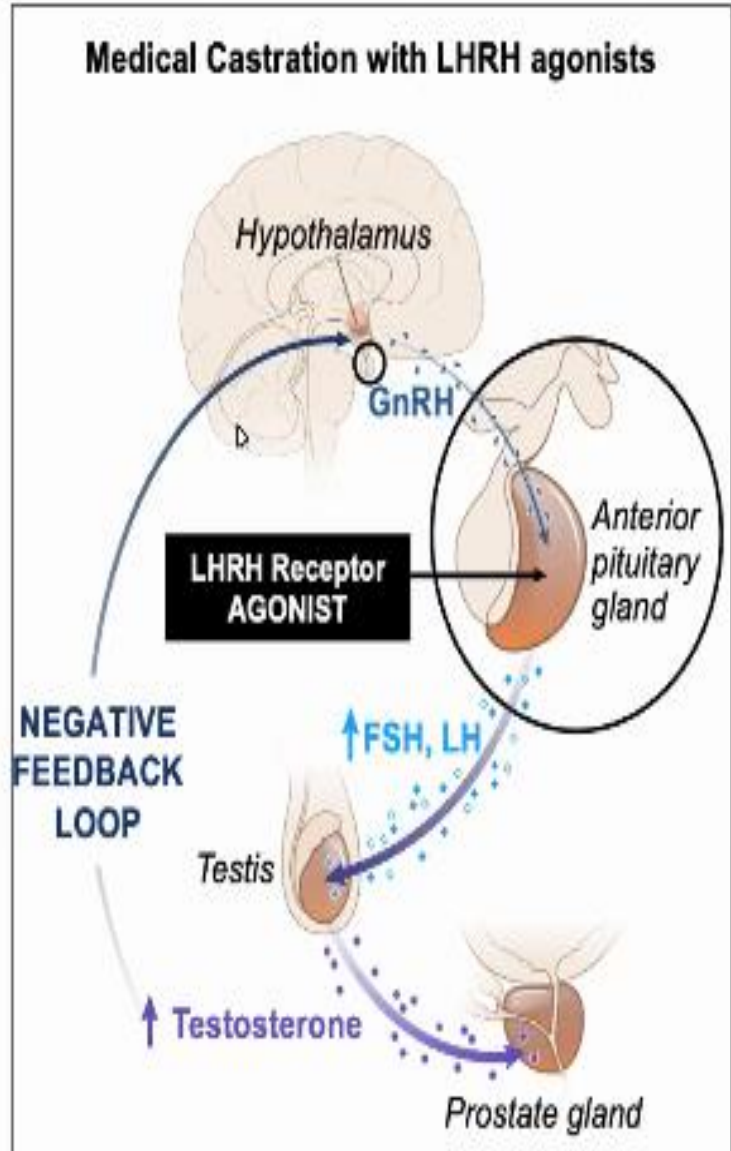


1977

Andrew Schally et Roger Guillemin
Prix Nobel de Médecine et de Physiologie†

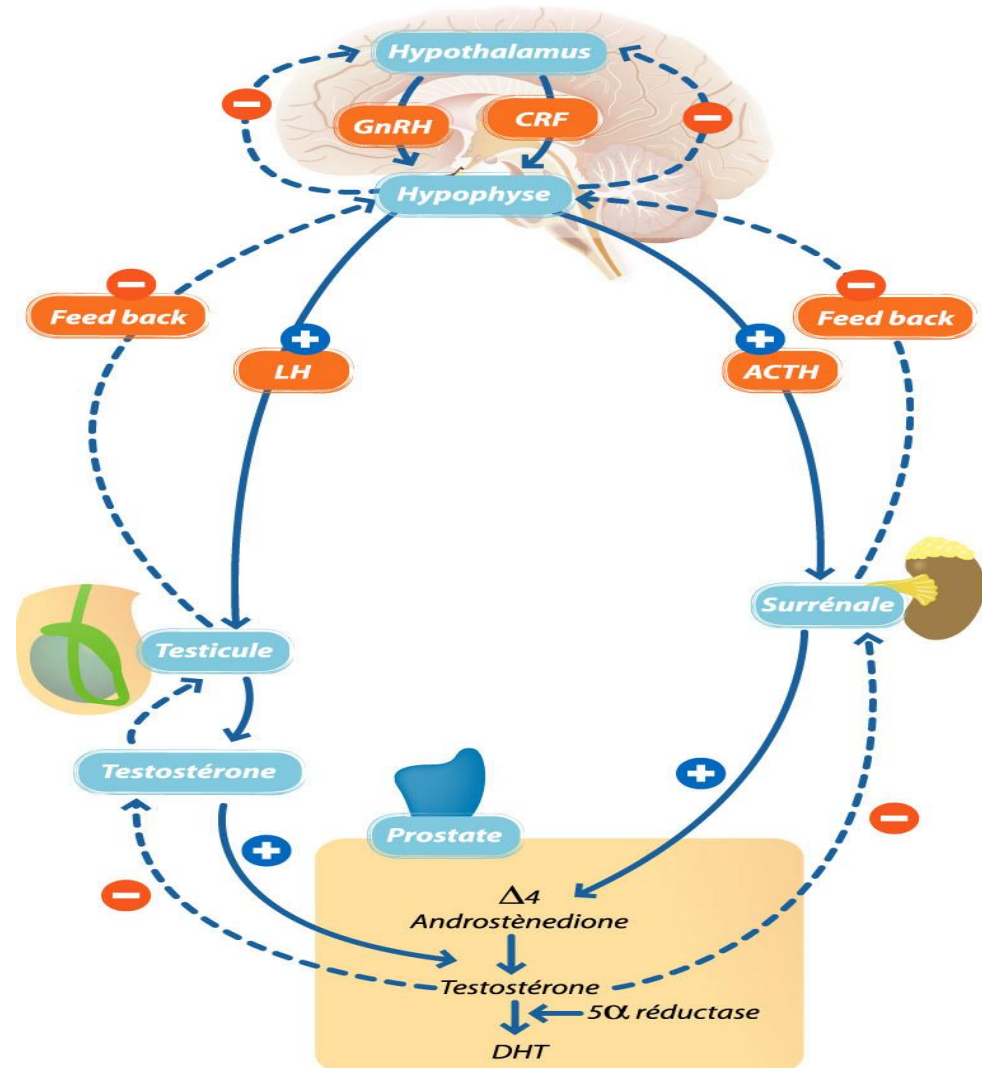


1971, Schally :
identification du
facteur
hypothalamique Gn
RH ou LHRH →
décryptage du
fonctionnement de
l'axe gonadotrope



Régulation hormonale de la production de la testostérone

- L'utilisation des agonistes de la GnRH est basée sur le caractère indispensable de la **pulsatilité** de la sécrétion par l'hypothalamus de GnRH → qui stimule de manière intermittente la sécrétion de LH et FSH par l'hypophyse.
- Les agonistes de la GnRH stimulent l'hypophyse **en permanence** → Destruction du caractère pulsatile, → induisant la non-réponse de l'hypophyse → inhibition de la sécrétion des hormones sexuelles gonadotropes.



Synthèse des androgène stéroïdien

- Bio synthèse à partir du Cholesterol

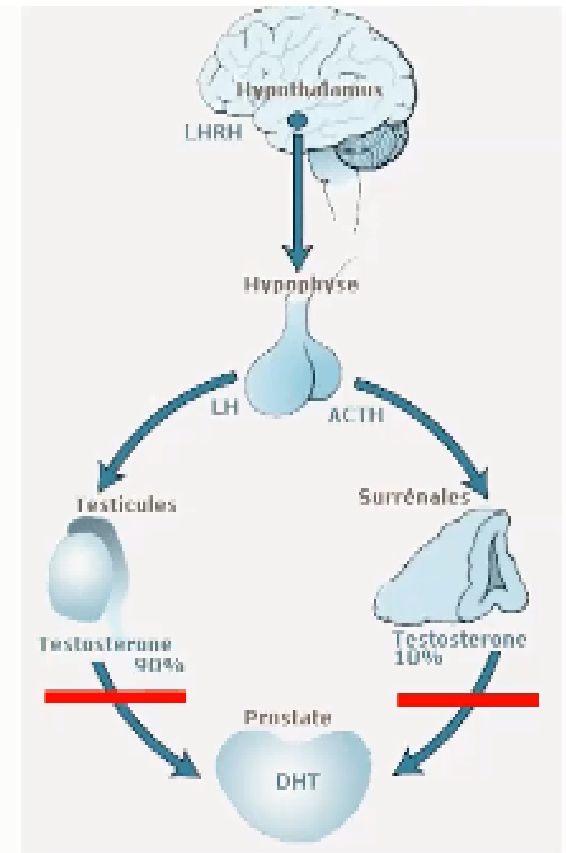
- circulant
- intracellular
- de novo

- Testosterone et DHT sont bio-actives

DHT a une affinité * 5 pour le RA

- Produites par

- Testis: Cellules de Leydig sécrètent testostérone
- Glandes surrénale sécrètent sDHEA



Synthèse Testiculaire

CELLULE DE LEYDIG

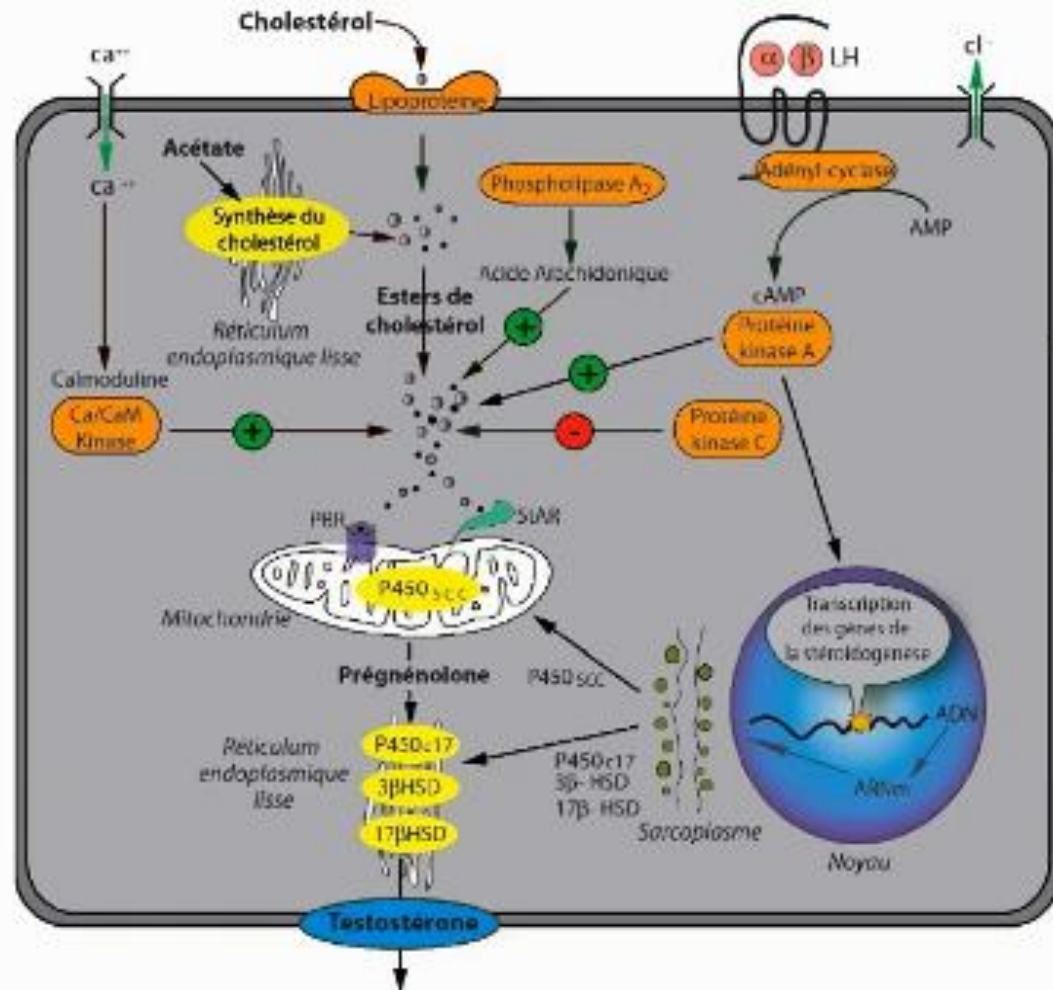
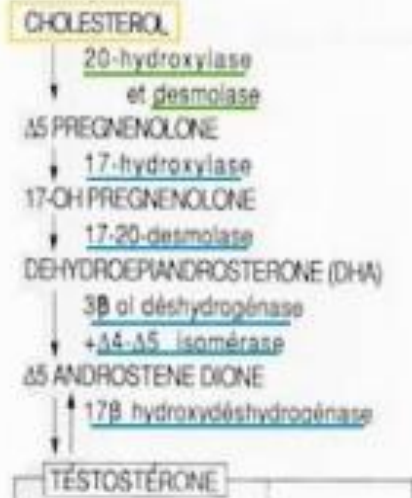
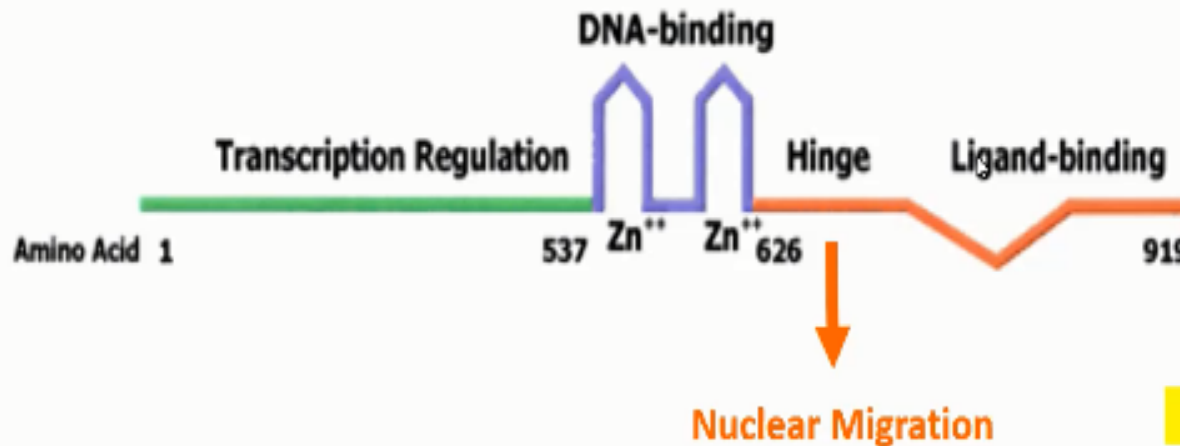


Figure 1 : Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig

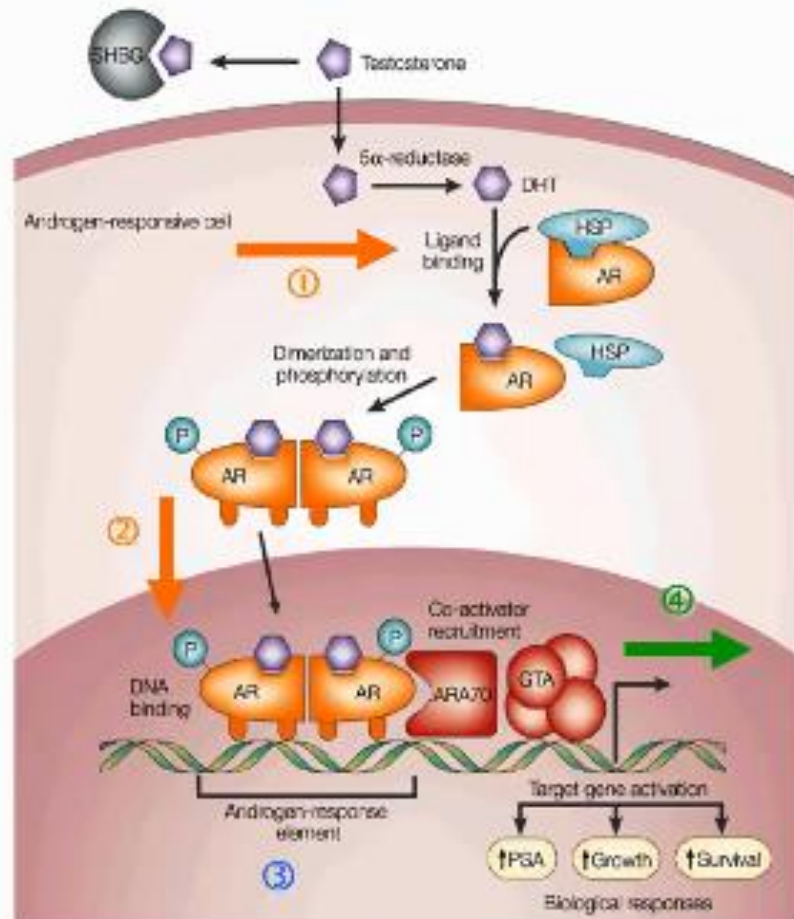
Récepteur aux androgènes

- Recepteur intracellulaire
- 919 Amino Acids, **110 kDa**
- Chromosome X locus q11-12
- structure composée de 4 domaines



Gelmann, JCO 2002

Activation du récepteur aux androgène

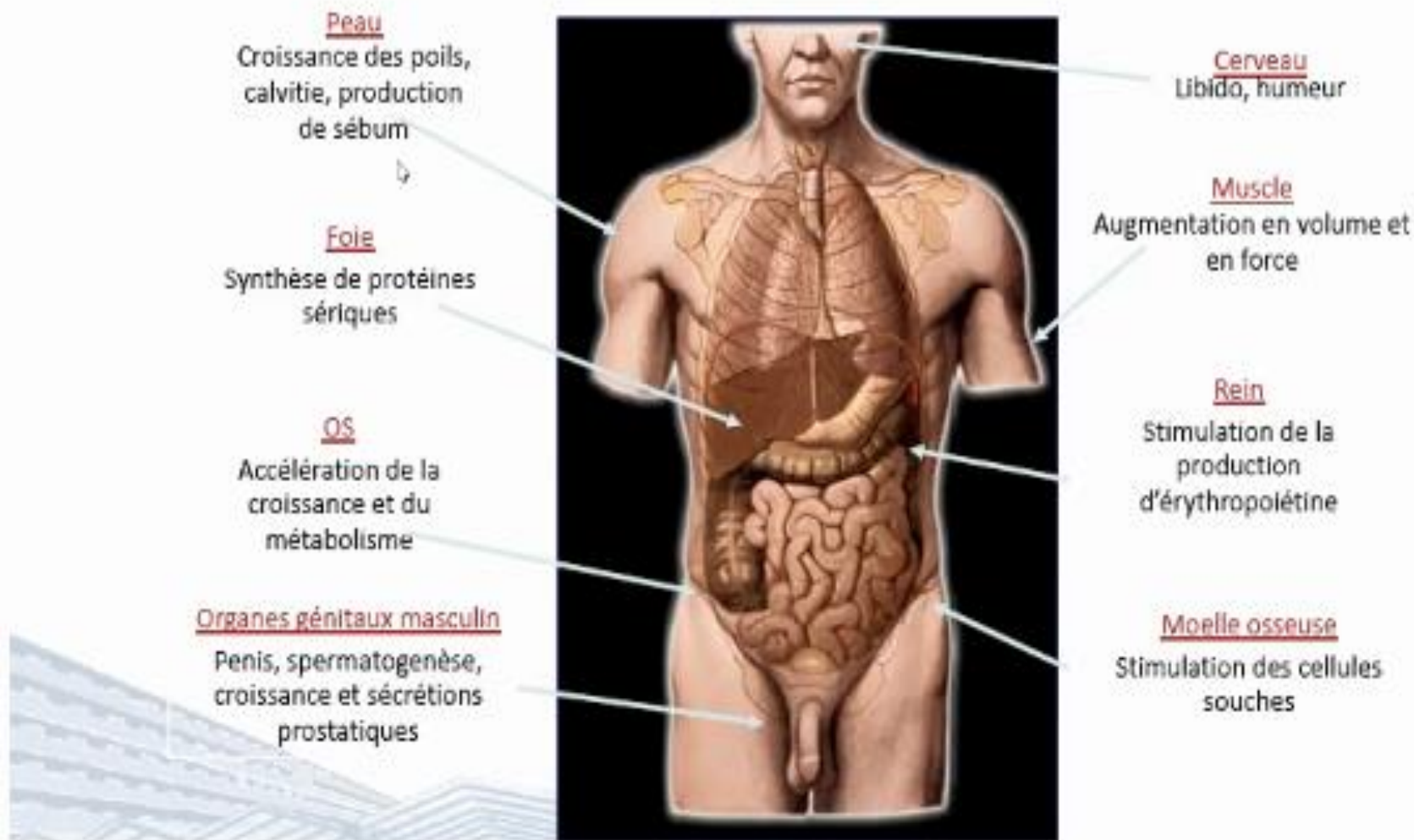


Etapes de l'activation

1. **ligand binding (DHT)**
2. **Nuclear translocation**
3. **DNA binding**
4. **Gene transcription**

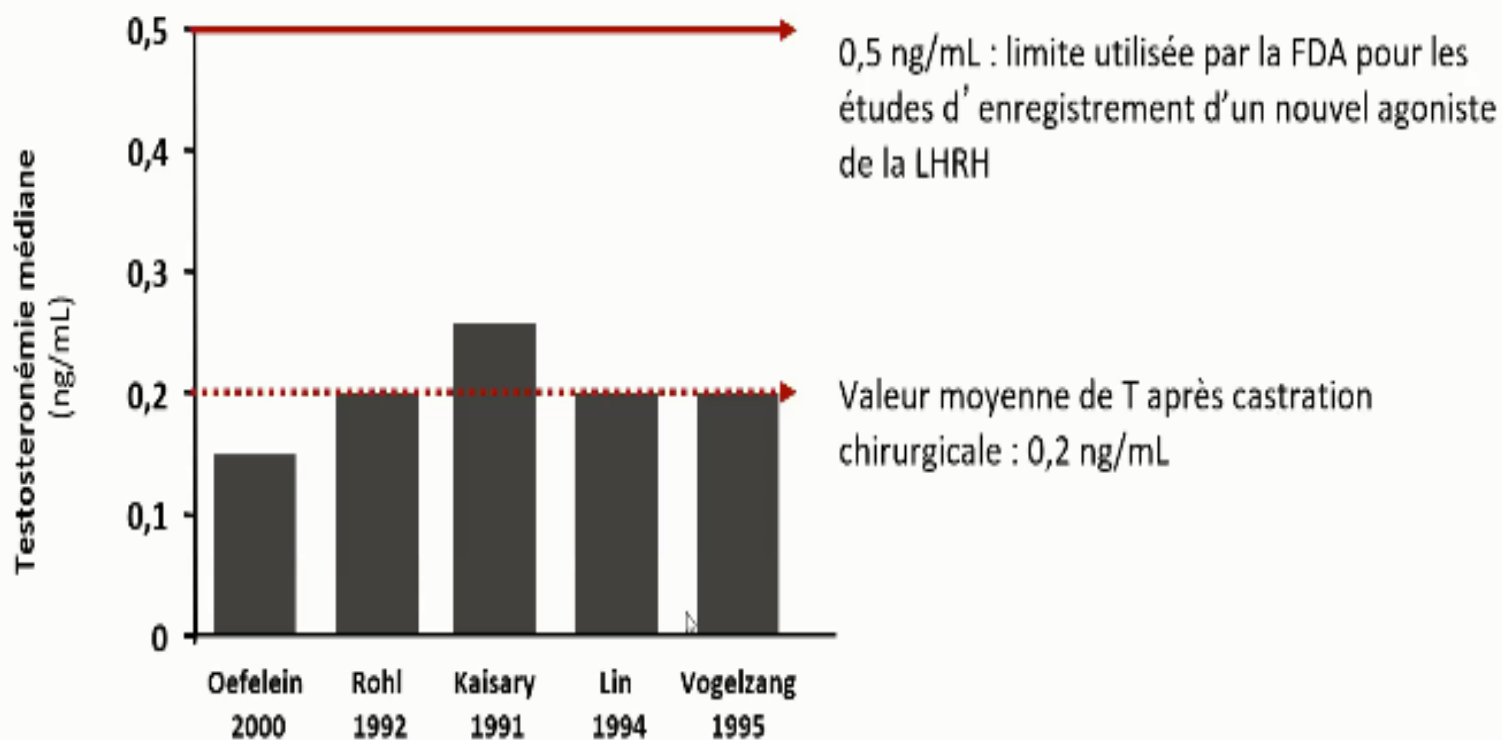
**Prolifération
différenciation**

La testostérone est la principale hormone mâle

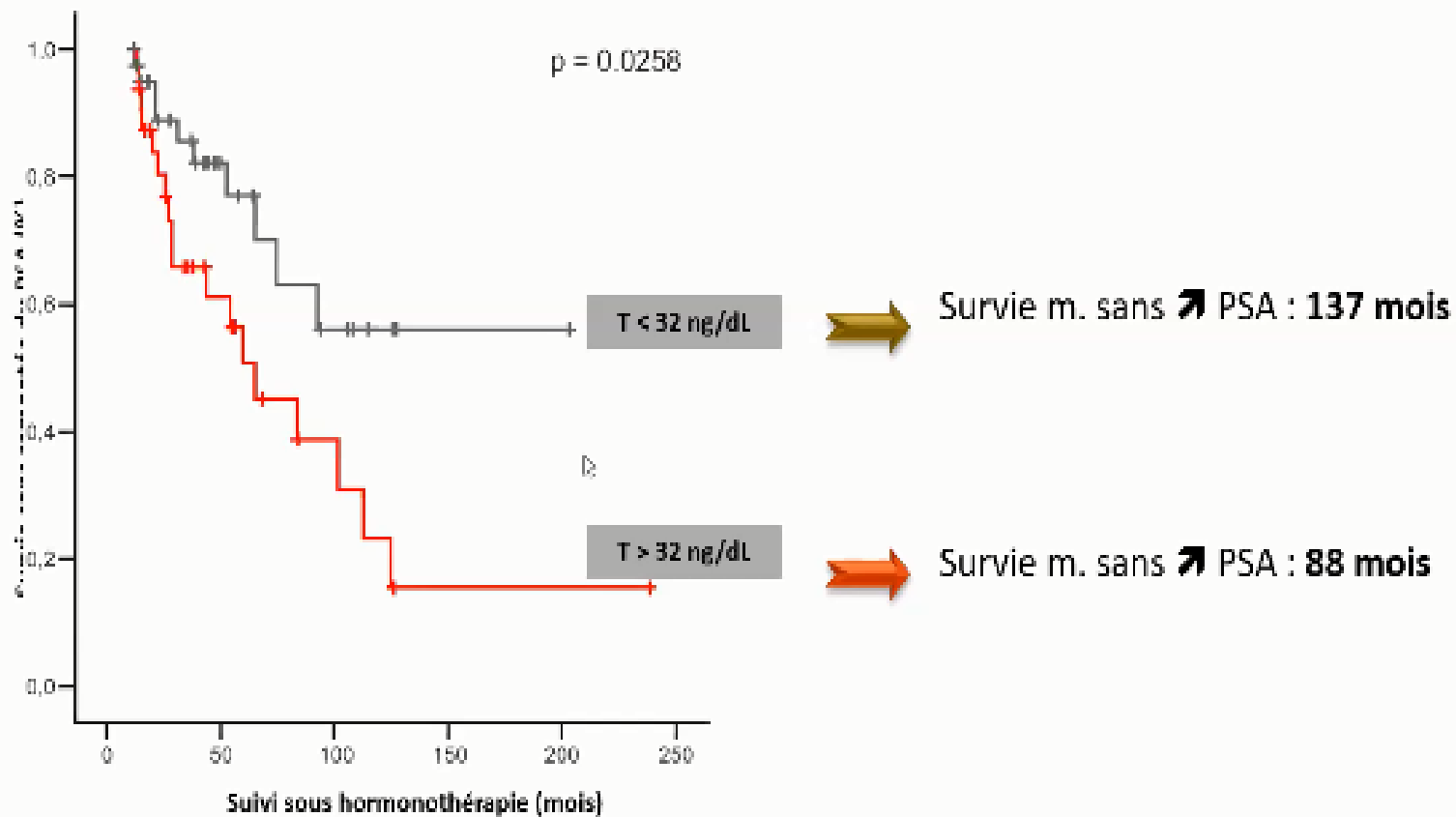


Effets attendus d'une hormonothérapie dans le CaP

Mimer l'effet de la castration chirurgicale => gold standard



Corrélation entre niveau de castration et SSP en situation M+

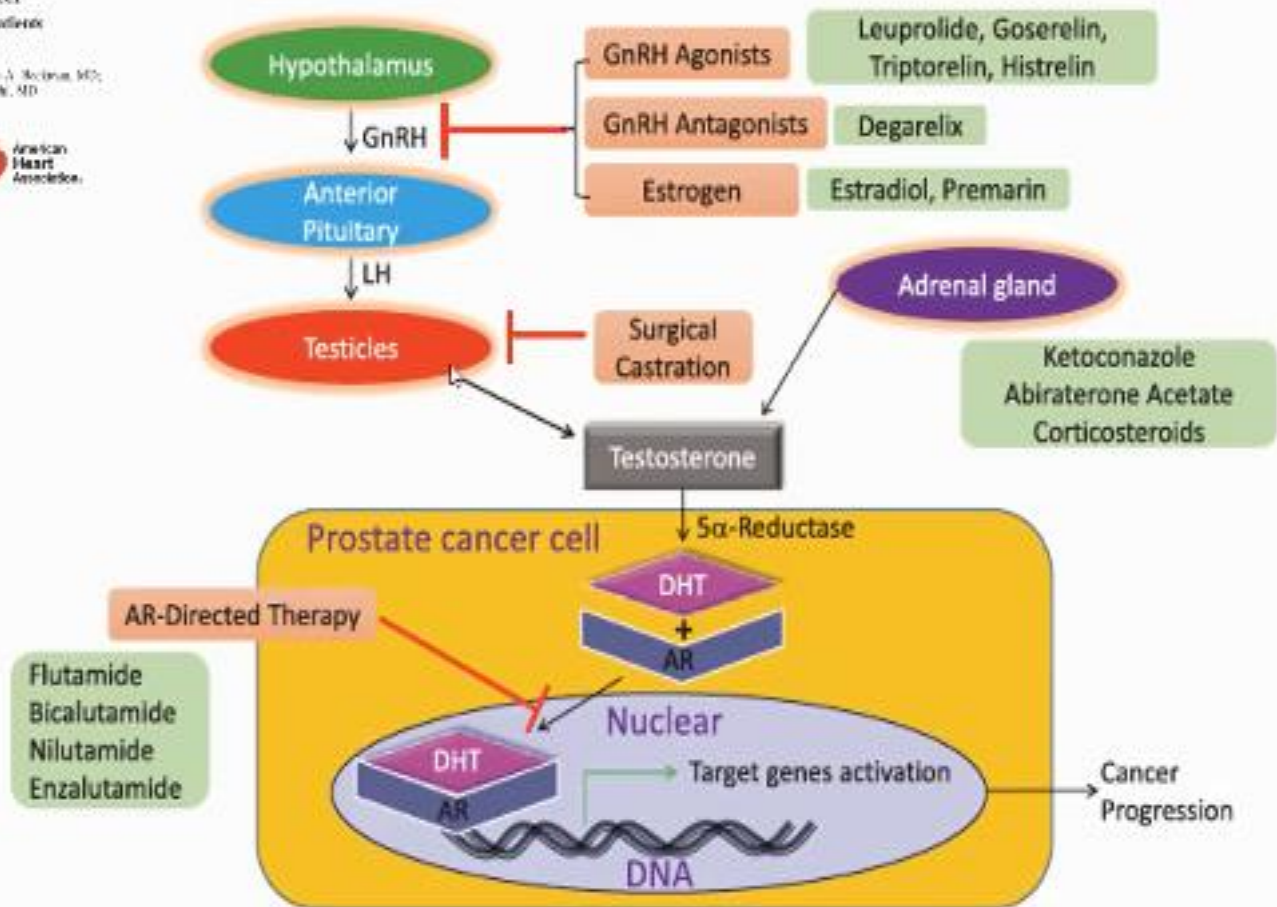


Mécanisme d'action

Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation
 Therapy for the Treatment of Prostate Cancer
 ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients
 With Prostate Cancer

Neeraj Shah, MD, MPH, MSc, MD; Lon W. Jones, PhD; Lajos A. Szeliga, MD;
 David F. Pines, MD, MPH; Vikki S. Margolis, MD, MPH; David M. Book, MD

Circulation



L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

- Le cancer de la prostate est hormonodépendant.
- L'hormonothérapie est le seul traitement significativement actif dans les formes avancées.
- Elle a pour objectif la suppression de l'action des androgènes au niveau de la prolifération des cellules cancéreuses hormonosensibles.
- Quatre types d'hormonothérapies sont utilisés :
 - la castration chirurgicale → diminution plus rapide de la Testo
maintien des concentrations de testo plus faibles (20 ng/dl)
 - la castration Chimique agoniste de LHRH et antagonistes
 - les anti-androgènes,
 - Les œstrogènes: leurs effets indésirables cardiovasculaires ont limité l'utilisation.

Indications de l'hormonothérapie

- CaP métastatiques M1
- Hormonothérapie et radiothérapie
- Hormonothérapie isolée: patients qui sont pas éligibles au TRT local ou le refuse

Blocage androgénique complet

Exceptionnel et donc optionnel

15 jours anti androgène pourrait prévenir

Acétate de cyprotérone

BAC associe agoniste de la LHRH et anti-androgène de première génération.

- méta-analyses concluent à un bénéfice modeste en survie (< 5%) qui n'apparaît pas avant 5 ans de traitement, avec une altération QoL liée à l'utilisation de l'anti-androgène.

Prévention du flare up (flambée androgénique) et association agoniste de la LHRH/anti-androgène de première génération

Le pic d'androgènes observé après une première injection d'agoniste de la LHRH est exceptionnellement symptomatique (éventuellement chez les patients porteurs d'une forte masse tumorale). Cette exacerbation symptomatique serait partiellement prévenue par un anti-androgène prescrit dès le jour de l'injection de l'analogue de la LHRH (pour une durée usuelle de quinze jours). Seul l'acétate de cyprotérone a été étudié dans cette situation, aucune donnée de qualité n'est disponible pour le bicalutamide. La prévention de la flambée androgénique est optionnelle et n'est à considérer que chez les patients à haut volume tumoral traités par agoniste de la LHRH. L'intérêt oncologique d'une association par un agoniste de la LHRH et un anti-androgène de première génération au long cours a été étudiée. L'étude la plus importante et les méta-analyses concluent à un bénéfice modeste en survie (moins de 5 %) qui n'apparaît pas avant 5 ans de traitement, avec une altération de la qualité de vie liée à l'utilisation de l'anti-androgène

Traitement Hormonal intermittent

Pas de preuve que le THI permette de retarder l'apparition de la résistance à la castration

Pas de preuve formelle que le THI réduise le risque d'EI par rapport au traitement continu

=> 3 conditions

- initiation par un analogue ou un antagoniste de la LHRH
- sélection des seuls patients ayant eu une réponse optimale à 6—9 mois (PSA total inférieur à 4 ng/ml (idéalement $\leq 0,2$ ng/ml)
- reprise du traitement s'appuyant sur l'apparition de symptômes ou l'augmentation du PSA au-delà (d'un seuil de 4 à 20 ng/ml)

Indication de l'hormonothérapie

Tableau de recommandation 1 Indications SAd.

Recommandations	Grade
Les patients ayant un CaP métastatique doivent recevoir une SAd de façon immédiate et continue	Fort
Il n'y a pas d'indication à prescrire systématiquement un anti-androgène dit de première génération lors de la première injection d'agoniste de la LHRH	Fort
Un anti-androgène de première génération de courte durée peut être prescrit pour prévenir l'effet <i>flare-up</i> , encadrant la première injection d'agoniste de la LHRH, en cas de métastase menaçante	Faible
Il n'y a pas d'indication à un traitement par anti-androgène de première génération en monothérapie	Fort
Le THi est une option thérapeutique pour les patients sélectionnés	Faible
Proposer l'intensification du traitement systémique pour tout patient M1	Fort

Bilan avant prescription d'une hormonothérapie

Tableau 27 Bilan à réaliser avant prescription d'une hormonothérapie.

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur : facteurs de risque cardiovasculaires ; facteurs d'ostéoporose ; facteurs de risque de chute ; trouble de l'humeur (mini-GDS) ; trouble de la sexualité (Urolife) Pression artérielle Poids Taille Périmètre abdominal et IMC
Paraclinique	Glycémie à jeun Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDH-Chol, LDL-Chol) Vitamine D Ostéodensitométrie

Modalités de la suppression androgénique

Modalités	Castration	Limitations
Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible
Œstrogène Distilbene	<i>Idem</i> orchidectomie Même à 1 mg/kg	Toxicité cardiovasculaire +++
Agoniste LHRH Gosereline Leuroreline Triptoreline	2-4 semaines Équivalence des différentes formes disponibles (avis d'experts)	10-15 % de résistance primaire Flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes préexistants)
Antagoniste LHRH Degarelix Relugolix	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles Oral
Anti-androgène de 1 ^{re} génération Bicalutamide Nilutamide Cyprotérone	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : - moindre survie globale - moindre survie sans progression clinique - plus d'interruption pour effet secondaire

Modalités de surveillance de l'hormonothérapie

Tableau 28 Modalités de surveillance de l'HT.

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur : facteurs de risque de chute ; trouble de l'humeur (mini-GDS) ; trouble de la sexualité (Urolife) Pression artérielle Poids Taille Périmètre abdominal et IMC
Paraclinique	PSA Glycémie à jeun Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDH-Chol, LDL-Chol) Vitamine D

Modalités de surveillance de l'hormonothérapie

Geriatric Depression Scale

Tableau 7. Mini-GDS.

Mini-GDS	Oui	Non
Vous sentez-vous découragé et triste ?	1	0
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	1	0
Êtes-vous heureux la plupart du temps ?	0	1
Avez-vous le sentiment que votre situation est désespérée ?	1	0
Somme = 0 = probabilité très faible de dépression		

Tableau 8. Composants du score FRAX®.

- Âge
- Antécédents personnels ou familiaux au premier degré d'une fracture pathologique
- BMI bas
- Tabagisme
- Prise de corticoïdes
- Polyarthrite rhumatoïde
- Consommation d'alcool
- Densité osseuse

Score Osteopénie

Effets secondaires de Sad

Complications métaboliques de l'hormonothérapie

- La baisse de la testostérone est associée au diabète de type 2, à l'obésité et à la dyslipidémie¹
- Entraîne des modifications de la composition corporelle, entraînant
 - l'augmentation du tissu adipeux viscéral → responsables l'insulinorésistance
- Ht ↗ de 10 % la masse grasse et ↘ de 3 % la masse maigre du corps
- Ces changements apparaissent pendant 3 premiers mois de traitement par l'Ht.

. 1 - Grossmann M et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1834–40. DOI : 10.1210/jc.2007-2177

Complications cardiovasculaires

- l'Ht agit sur les facteurs de risque cardiovasculaires (insulinorésistance, hypertriglycémie et obésité)
- Ht : hausse modérée du risque relatif d'accidents cardiovasculaires de l'ordre de 10 % à 30 % .
- Principaux facteurs de risque des complications cardiovasculaires sont :
 - l'âge- et les comorbidités cardiovasculaires
- Etudes portant sur 80 000 patients de CaP → constater que l'Ht est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire estimée à **17 %**¹

1- Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer*. 2009;115:2388–99.
DOI : 10.1002/cncr.24283.

Complications osseuses

- L'hypogonadisme est associé :
 - Perte de densité minérale osseuse → Augmentation du risque de fractures.
- Perte de densité minérale osseuse est rapide après 6 à 12 mois de TrT , puis rythme plus lent.
- Causes d'ostéoporose chez ♂: hypogonadisme , l'alcoolisme et la corticothérapie.
- l'incidence de l'hormonothérapie sur la masse corporelle maigre et la force musculaire → risque de chute et de fracture.
- Taux de mortalité des patients ayant subi une fracture : 2 fois ↗ que chez les autres patients .²

NB: L'âge et la durée de l'hormonothérapie sont les principaux facteurs de risque de fracture

²- Beebe-Dimmer JL et al. Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:70–8. DOI : 10.1002/pds.2258.

Les autres Effets indésirables

- L'asthénie +++ due (liée à l'action anabolisante de la testostérone¹) -
 - facteurs neurophysiologiques,
 - la sarcopénie
 - l'anémie.
- L'hémoglobine diminue 1 à 2 g/dl pendant les 6 premiers mois de TRT
- Bouffées de chaleur ressenties dans 50 % à 80 % H → altération QoL > 50 % des patients
- Risque de la dépression et le déclin cognitif.
- Dysfonction érectile.
- Gynécomastie,
- Diminution de la taille des testicules et du pénis
- Perte des poils du corps.

Syndrome de castration

Le Syndrome de Castration apparition des EI dès 3 à 6 premiers mois

Neuropsychologique

- Instabilité émotionnelle, morosité, dépression
- ⚡ libido, dysfonction érectile, impuissance
- Fatigue
- ⚡ capacités intellectuelles

Vasomoteur

- Bouffée de chaleur

Hématologique

- Anémie

Métabolique

- ⚡ vitalité et de l'activité physique
- ⚡ masse grasse
- Toxicité cardiovasculaire
- Syndrome métabolique

Musculaire et osseux

- Ostéoporose
- ⚡ force musculaire

Diagnostic des complications de Sad

Type	Diagnostic
Bouffées de chaleur	Interrogatoire
Troubles de la libido et de l'érection	Interrogatoire Questionnaire Urolife®
Fatigue (physique et psychique)	Interrogatoire EVA
Syndromes anxieux et dépressif	Interrogatoire mini-GDS
Altération cognitive	Après consentement : - mini-Cog - voire MMT
Résistance à l'insuline (risque de DNID)	Facteurs de risque Poids Glycémie à jeun
Altération du profil lipidique	Bilan lipidique (HDL-Chol augmenté)
Risque cardiovasculaire	Facteurs de risque (antécédents personnels ++)
Sarcopénie	Facteurs de risque Vitamine D Densité osseuse
Risque de chute	Facteurs de risque

La prévention

Prise en charge des complications Sad

Type	Prise en charge
Bouffées de chaleur	Acétate de cyprotérone 100 mg/j (Medroxyprogestérone, IRS)
Troubles de la libido et de l'érection	Pas de spécificité (pour les érections : IIC ++)
Fatigue (physique et psychique)	Activité physique : - 30 minutes de marche par jour - exercices de contractions musculaires spécifiques (± kinésithérapie)
Syndromes anxieux et dépressif	Consultation spécialisée
Altération cognitive	Consultation spécialisée
Résistance à l'insuline (risque de DNID)	Conseils diététiques (± consultation de diététicien) Activité physique (30 minutes de marche par jour)
Altération du profil lipidique	Conseils diététiques (± consultation de diététicien) Activité physique (30 minutes de marche par jour)
Risque cardiovasculaire	Conseils diététiques (± consultation de diététicien) Activité physique (30 minutes de marche par jour) Arrêt du tabac
Sarcopénie	Conseils diététiques (± consultation de diététicien ± supplémentation 800-1000 UI/j de vitamine D et 800-1 200 mg/j de calcium) Compensation d'un déficit en vitamine D Arrêt du tabac Activité physique Consultation rhumatologique si facteur de risque ou densité osseuse < -1,5
Risque de chute	Consultation spécialisée si détection (gériatrie)

Conduite pratique préventive (1)

- Faire évaluation sur le terrain avant une hormonothérapie (CaP localement avancé ou métastatique)
- Recherche d'ATCD cardiovasculaires, dyslipidémie, d'obésité, de tabagisme, d'alcoolisme et d'ostéoporose (antécédents personnels ou familiaux).
- Examen physique : l'indice de masse corporelle et pression artérielle.
- Bilan biologique doit être exigé : (refait annuellement)
 - Glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée HbA1c
 - Bilan lipidique, Calcémie, Phosphorémie ,Dosage de la vitamine D.
- Evaluer le risque d'ostéoporose et de fractures. outil en ligne :
World Health Organization's Fracture Risk Assessment, ou FRAX : qui prend en compte l'âge, IMC et d'autres facteurs de risque .
- L'ostéodensitométrie DXA, ou « Dual-energy X-ray absorptiometry », est recommandée avant le début d'une HAA de longue échéance. Elle doit être refaite après un an.

Conduite pratique préventive (2)

- Conseils hygiéno-diététiques
- Activité physique → prévenir le gain de poids et la résistance à l'insuline.
- l'arrêt du tabac et de l'alcool ;
- Supplémentation quotidienne en calcium (800 -1200 mg/jour) et en vitamine D (800–1000 UI/jour).
- Surveillé profil lipidique : triglycérides, du cholestérol total et du LDL.
- Surveillance rigoureuse des diabétiques → équilibre glycémique et de l'HbA1c.
- Bouffées de chaleur : traitées par venlafaxine, acétate de Médroxy -progestérone ou **acétate de cyprotérone**
- Trouble sexuel: inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 ,IIc prostaglandines et les implants péniens
- Etudes Ht continue VS Ht intermittente : en faveur de hormonothérapie intermittente : bouffées de chaleur, activité sexuelle et l'amélioration de l'asthénie
- Thérapie ciblée de l'os : bisphosphonates (acide zolédronique), denosumab – un inhibiteur de RANK (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*),
- Modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (raloxifène, torémifène)

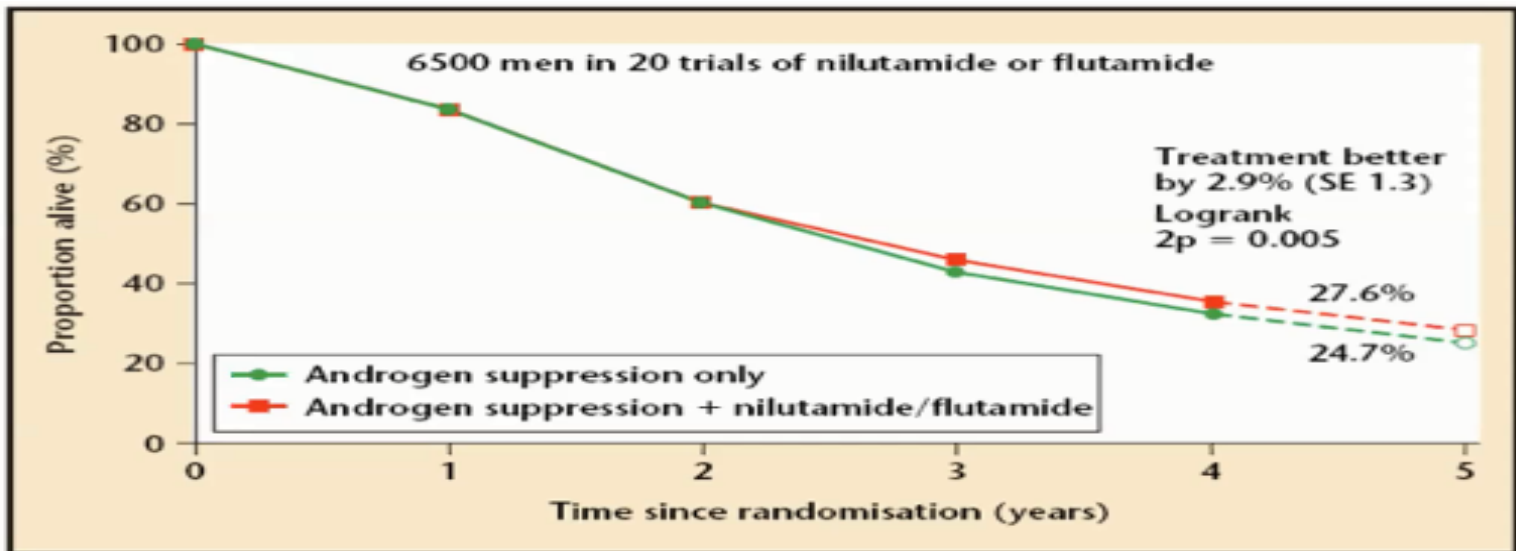
Evaluation et suivi de la suppression androgénique

	Modalité	Évaluation initiale	Évaluation de suivi
Clinique	Qualité de vie	Oui	Oui
	Asthénie	Oui	Oui
	Facteurs de risque cardiovasculaires	Oui	Oui
	Facteurs de risque de sarcopénie	Oui	Oui
	Facteurs de risque de chute	Oui	Oui
	Érections + sexualité	Oui	Oui
	Humeur	Oui	Oui
	Poids + taille	Oui	Oui
Paraclinique	Bilan hépatique	Optionnel	Optionnel
	Glycémie à jeun	Oui	Oui
	Bilan lipidique	Oui	Selon le risque
	Vitamine D	Oui	Oui
	Ostéodensitométrie (hanche + rachis)	Oui	Non
	Hémoglobine	Optionnel	Optionnel
	Phosphatases alcalines	Optionnel	Optionnel
	PSA	Oui	Oui
	Testostéronémie	Si signe d'appel de déficit androgénique	Selon la réponse thérapeutique (PSA)

Résistance à la castration

Evolution to the castration resistant prostate cancer

After 24-36 months of ADT, metastatic Pca becomes mCRPC



Définition

- ⇒ Progression clinique (développement de métastases, progression de métastases existantes).
- ⇒ Biologique 2 à 3 augmentations consécutives du PSA au dessus du NADIR avec une testostéronémie effondrée .

Conclusion

- Le cancer de la prostate est hormonodépendant.
- L'hormonothérapie → seul traitement significativement actif dans les cancers métastatiques.
- Prescription des hormones en prenant en considération les antécédents du patient (comorbidités)
- Intérêt de dépister les situations de fragilité
- Gestion des effets indésirables au cours du suivi

MERCI