

Conclusion

Le lien étroit entre le cancer de la prostate et la santé cardiometabolique a incité l'AUC à mettre l'accent dans ses lignes directrices sur le dépistage et la surveillance systématiques des facteurs de risque de maladie cardiaque de même que sur leur contrôle optimal, surtout chez les patients qui entreprennent une hormonothérapie. L'impact favorable des antagonistes et des agonistes de la GnRH contre le cancer de la prostate s'est confirmé dans les nombreux contextes où une privation androgénique est indiquée. Les antagonistes de la GnRH semblent sous-utilisés quand le risque CV est élevé. Arrivés sur le marché après les agonistes de la GnRH²⁵, les antagonistes de la GnRH ont été prescrits au compte-gouttes comparativement aux agonistes de la GnRH au Canada et à l'étranger, même si les lignes directrices confirment qu'ils démontrent une efficacité similaire. Les antagonistes de la GnRH devraient être proposés aux patients atteints d'un cancer de la prostate et d'une maladie CV, et à tout le moins discutés comme une option, pour tout patient chez qui l'hormonothérapie est indiquée. Les maladies CV, sont souvent responsables du décès des patients qui sont atteints d'un cancer de la prostate et l'innocuité CV est un aspect dont on ne tient pas suffisamment compte au moment de choisir et d'initier un traitement visant la suppression de la testostérone. ●

Références

- Kenk M, Gregoire JC, Cote MA, *et al.* Optimizing screening and management of cardiovascular health in prostate cancer: A review. *Can Urol Assoc J* 2020;14(9):E458-E464. DOI: 10.5489/cuaj.6685.
- Karzai FH, Madan RA et Dahut WL. Metabolic syndrome in prostate cancer: impact on risk and outcomes. *Future Oncol* 2016;12(16):1947-1955. DOI: 10.2217/fon-2016-0061.
- Bhindi B, Locke J, Alibhai SMH, *et al.* Dissecting the association between metabolic syndrome and prostate cancer risk: analysis of a large clinical cohort. *Eur Urol* 2015;67(1):64-70. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.040.
- Kokorovic A, So AI, Serag H, *et al.* Canadian Urological Association guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies. *Can Urol Assoc J* 2021;15(6):E307-E322. DOI: 10.5489/cuaj.7355.
- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, *et al.* Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-E205. DOI: 10.1503/cmaj.191292.
- Ji G, Huang C, Song G, *et al.* Are the Pathological Characteristics of Prostate Cancer More Aggressive or More Indolent Depending upon the Patient Age? *Biomed Res Int* 2017;2017:1438027. DOI: 10.1155/2017/1438027.
- Weiner AB, Li EV, Desai AS, Press DJ, Schaeffer EM. Cause of death during prostate cancer survivorship: A contemporary, US population-based analysis. *Cancer* 2021;127(16):2895-2904. DOI: 10.1002/cncr.33584.
- Elmehrath AO, Afifi AM, Al-Husseini MJ, *et al.* Causes of Death Among Patients With Metastatic Prostate Cancer in the US From 2000 to 2016. *JAMA Netw Open* 2021;4(8):e2119568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19568.
- Magee DE, Singal RK. Androgen deprivation therapy: indications, methods of utilization, side effects and their management. *Can J Urol* 2020;27(27 Suppl 1):11-16. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32101695>).
- Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, *et al.* Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(1):24-38. DOI: 10.1038/s41391-018-0079-0.
- Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, *et al.* Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497-2504. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9021.
- Culig Z et Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2-3):413-427. DOI: 10.1007/s10555-013-9474-0.
- Boccon-Gibod L, van der Meulen E et Persson BE. An update on the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2011;3(3):127-140. DOI: 10.1177/1756287211414457.
- van Poppel H et Nilsson S. Testosterone surge: rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? *Urology* 2008;71(6):1001-1006. DOI: 10.1016/j.urology.2007.12.070.
- NCCN. Prostate Cancer. Version 3.2022. 10 janvier 2022.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, *et al.* The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531-1538. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.
- Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ et Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):39-46. DOI: 10.1093/jnci/djp404.
- Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK et Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65(3):565-573. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.032.
- Margel D, Peer A, Ber Y, *et al.* Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol* 2019;202(6):1199-1208. DOI: 10.1097/JU.0000000000000384.
- Shore ND, Saad F, Cookson MS, *et al.* Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2187-2196. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325.
- Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, *et al.* Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. *Circulation* 2021;144(16):1295-1307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810.
- Tivesten A, Pinthus JH, Clarke N, Duivenvoorden W et Nilsson J. Cardiovascular risk with androgen deprivation therapy for prostate cancer: potential mechanisms. *Urol Oncol* 2015;33(11):464-475. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.05.030.
- Knutsson A, Hsiung S, Celik S, *et al.* Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE(-/-) mice. *Sci Rep* 2016;6:26220. DOI: 10.1038/srep26220.
- Sun L, Parikh RB, Hubbard RA, *et al.* Assessment and Management of Cardiovascular Risk Factors Among US Veterans With Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e210070. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0070.
- Moul JW. Twenty-five year evolution of medical hormonal therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009;103(2):145-146. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08271.x.

PERSPECTIVE DU CARDIOLOGUE :

DÉMARCHE MULTIDISCIPLINAIRE VISANT LA PRISE EN CHARGE DES RÉPERCUSSIONS D'UNE HORMONOTHÉRAPIE SUR L'ISSUE CV DANS LES CAS DE CANCER DE LA PROSTATE

D^r Darryl P. Leong, MBBS (hon.), MSP, Ph.D. biostatistique, FRACP, FESC

Raison d'être d'une démarche collaborative pour la prise en charge du risque CV et le choix d'un traitement

Les hommes vieillissants étant souvent atteints à la fois d'un cancer de la prostate et d'une cardiopathie ischémique, l'évaluation approfondie du risque CV de ceux qui sont aux prises avec ce cancer et la correction des facteurs de risque qui peuvent l'être s'imposent d'elles-mêmes. Or comme les hommes de plus de 60 ans risquent fort de présenter des facteurs de risque CV majeurs ou d'être atteints d'une maladie CV asymptomatique, même sans manifestation préalable, l'évaluation et la prise en charge du risque devraient reposer sur une démarche multidisciplinaire. Par ailleurs, le cancer de la prostate étant une tumeur maligne d'évolution lente, il convient d'adopter une démarche holistique faisant intervenir oncologues, urologues, cardiologues et médecins de première ligne pour prendre en charge les autres risques sanitaires et prolonger la survie.

Les lignes directrices et les études factuelles donnent un aperçu des objectifs thérapeutiques en pratique clinique

Les données probantes nous ayant appris que le dépistage et la prise en charge rapides des facteurs de risque CV permettent d'optimiser les résultats cliniques, il est logique que les cardiologues interviennent. Le choix d'un traitement à opposer au cancer de la prostate et qui a une incidence sur le risque CV, notamment une hormonothérapie, peut aussi se faire après concertation.

Les différents types d'hormonothérapie sont des agents efficaces à tous les stades du cancer de la prostate, mais ils

se distinguent les uns des autres par leurs effets négatifs sur le risque CV. L'Association des urologues du Canada privilégie les antagonistes de la GnRH au détriment des autres hormonothérapies chez les patients déjà atteints d'une maladie CV. Quant aux patients indemnes de coronaropathie, des données probantes portent aussi à croire que les antagonistes de la GnRH comporteraient moins de risques d'effets défavorables que les agonistes de la GnRH pour ce qui est des maladies CV. Il faudra toutefois approfondir la recherche pour confirmer ces observations. En tant que membres d'une équipe multidisciplinaire, les cardiologues sont en mesure d'orienter le processus décisionnel vers l'hormonothérapie qui offrira un équilibre optimal entre les bienfaits exercés et les risques courus.

Le dépistage et l'évaluation rapide du risque CV, des étapes essentielles pour optimiser l'issue du traitement

Dans un article récent, l'Association des urologues du Canada a décrit en détail la méthode d'évaluation du risque CV qu'elle préconise. Même s'il est bon que les oncologues en connaissent les grandes lignes, l'adoption d'une démarche multidisciplinaire permet à chaque spécialiste de se concentrer sur son champ d'expertise, un avantage certain dans les cas où le bilan clinique est complexe.

Presque tous les patients atteints d'un cancer de la prostate sont aussi exposés à d'autres risques pour leur santé, mais les maladies CV demeurent la menace la plus importante. Or une démarche collaborative réunissant plusieurs spécialistes est le meilleur moyen de leur prodiguer des soins optimaux.

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE AVANCÉ SUSCEPTIBLES DE TIRER AVANTAGE D'UNE CONSULTATION EN CARDIOLOGIE

Symptômes cardiaques possibles

Douleur à poitrine, essoufflement, syncope, palpitation

Patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ne voyant pas un cardiologue périodiquement

Coronaropathie, AVC, artériopathie périphérique

Facteurs de risque cardiovasculaire mal maîtrisés

Dépend de la capacité d'accueil en cardiologie, participation du médecin de famille

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2022 Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}

OPTIMISATION DU BÉNÉFICE DE L'HORMONOTHÉRAPIE PAR RAPPORT AUX RISQUES POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

Synthèse et analyse de la littérature

D^{re} Carole Lambert, FRCPC, MA(ed)

Radio-oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Professeure titulaire, Département de radiologie,
radio-oncologie et médecine nucléaire
Vice-doyenne adjointe aux études médicales postdoctorales,
Affaires pédagogiques
Université de Montréal, Montréal (Québec)

D^r Laurence Klotz, FRCSC, membre de l'Ordre du Canada

Professeur de chirurgie, Université de Toronto
Titulaire, Chaire de recherche sur le cancer de la prostate Sunnybrook
Président, Bureau de la recherche de la Société internationale d'urologie
Président, Canadian Urology Research Consortium
Centre des sciences de la santé Sunnybrook, Toronto (Ontario)

Perspective du cardiologue

D^r Darryl P. Leong, MBBS (hon.), MSP, Ph.D. biostatistique, FRACP, FESC

Scientifique, Institut de recherche sur la santé des populations
Professeur agrégé de médecine, Division de cardiologie
Membre associé, Département des méthodes de recherche en santé,
des données probantes et de l'impact
Directeur, Programme de cardio-oncologie, Université McMaster et
Centre des sciences de la santé de Hamilton
Directeur, Programme de recherche des résidents en médecine interne
Hamilton (Ontario)

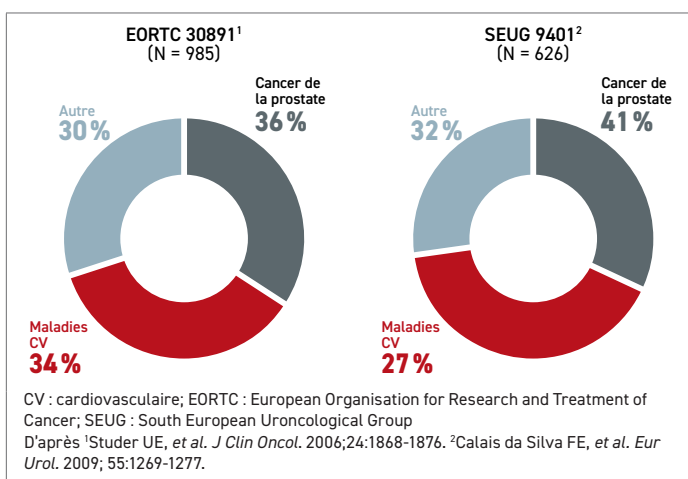
L'importance de l'évaluation et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (CV) chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate est abordée dans les lignes directrices de nombreux pays. Le cancer de la prostate étant, à l'instar des maladies CV, lié au vieillissement, la survie des hommes atteints de ces deux pathologies est d'autant plus menacée. C'est un fait particulièrement important dont il faut tenir compte lorsque la prise en charge implique une hormonothérapie, un traitement d'usage courant contre ce type de cancer, mais qui exacerbe le risque CV. Le choix du traitement optimal repose sur l'équilibre entre les risques et les bénéfices. Or, plusieurs études suggèrent que les antagonistes de la GnRH sont associés à un risque CV moins grand que les agonistes de la GnRH. Selon les lignes directrices canadiennes, il serait donc pertinent d'envisager l'utilisation des antagonistes de la GnRH chez les hommes ayant déjà subi un incident CV.

Contexte

Il existe un lien étroit entre les maladies CV et le cancer de la prostate; le risque d'en être atteint augmentant à partir de la cinquantaine et les deux entités partageant plusieurs facteurs de risque. Notamment, le syndrome métabolique, définit comme une perte de sensibilité à l'insuline, une hausse de la triglycéridémie et une adiposité abdominale^{1,2} est l'un d'entre eux. En outre, plus les paramètres accompagnant le syndrome métabolique sont perturbés, plus le cancer de la prostate sera d'un grade élevé et plus il sera à risque d'évoluer défavorablement³. Dans deux articles qu'elle a publiés au cours des dernières années, l'Association des urologues du Canada (AUC) insiste sur l'importance d'évaluer et de contrôler les facteurs de risque et de tenir compte des antécédents de maladie CV chez les patients atteints d'un cancer de la prostate^{1,4}.

Le cancer le plus souvent diagnostiqué chez l'homme, est celui de la prostate⁵, une maladie souvent relativement lentement évolutive⁶. En fait, après un diagnostic de cancer de la prostate, les patients meurent souvent des suites d'autres maladies, surtout en lien avec des incidents CV. À preuve, une étude menée auprès de 29 000 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé ou avec des métastases ganglionnaires régionales, suivis à long terme, a révélé que les maladies CV supplantaient le cancer comme cause de décès (23 % vs 17 %)⁷. D'autres études sur le cancer de la prostate localisé ont permis de faire le même constat (figure 1), alors que chez les patients métastatiques, malgré que le cancer était responsable du décès de la majorité d'entre eux, les incidents CV s'inscrivaient tout de même comme la deuxième cause de décès⁸.

FIGURE 1 | Les maladies CV se situent au deuxième rang des causes les plus fréquentes de décès chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate



Dans le premier article de l'AUC, portant sur l'association entre le cancer de la prostate et le risque de maladie CV, des spécialistes canadiens soulignent l'importance du dépistage

systématique et de la correction des facteurs de risque CV chez tous les patients atteints de ce type de cancer¹, mais encore davantage chez les patients susceptibles de recevoir un traitement hormonal. Dans le deuxième article, l'AUC publie des lignes directrices sur la prise en charge des effets indésirables de l'hormonothérapie, bon nombre d'entre eux, telles les altérations du métabolisme et de la composition corporelle, accroissant directement ou indirectement le risque de complications CV⁴.

Le traitement par privation androgénique

La privation androgénique est indiquée dans le traitement de beaucoup de patients atteints d'un cancer de la prostate, qu'il soit localisé, récidivant ou métastatique^{9,10}. Utilisée en monothérapie, elle peut être efficace pour retarder la récurrence du cancer, mais elle ne peut généralement pas, à elle seule, le guérir. Utilisée en combinaison avec la radiothérapie, elle peut prolonger la survie de certains patients dont la maladie est encore à un stade précoce¹¹. Pour les patients atteints d'une maladie plus avancée ou plus agressive, des traitements hormonaux de 2 à 3 ans sont associés à un plus faible risque de récurrence chez les patients traités par radiothérapie⁹. L'hormonothérapie peut aussi contribuer à maîtriser les symptômes liés au cancer et à ralentir significativement l'évolution de la maladie dans les cas récidivants ou métastatiques.

Le traitement par privation androgénique exploite le rôle joué par l'activation des signaux androgéniques pendant la croissance des cellules prostatiques malignes¹². La testostérone et la dihydrotestostérone, deux des nombreuses hormones qui interviennent dans la fonction glandulaire de la prostate, y stimulent la croissance des cellules malignes. Le traitement hormonal du cancer de la prostate consiste donc à inhiber leur activité, ce qui peut être fait en pratiquant une orchidectomie bilatérale, par l'administration exogène d'agonistes ou d'antagonistes de la gonadolibérine (GnRH) ou à l'aide de traitements qui ciblent les voies de signalisation en bloquant les récepteurs androgéniques¹⁰.

Les antagonistes et les agonistes de la GnRH, aussi appelée hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH), inhibent la libération de la testostérone. Ces deux classes de médicaments agissent différemment. Les antagonistes, qui bloquent directement les récepteurs hypophysaires de la GnRH, inhibent la testostérone plus rapidement que les agonistes¹³. De leur côté, les agonistes déclenchent dans un premier temps une poussée de testostérone circulante (et des micro-poussées avec les doses subséquentes), qui est suivie d'une désensibilisation des récepteurs hypophysaires et d'une régulation négative de la sécrétion de testostérone¹⁴.

Selon plusieurs lignes directrices, dont celles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), les agonistes et les antagonistes de la GnRH montrent une efficacité similaire quand un traitement hormonal est indiqué¹⁵.

Les agonistes de la GnRH homologués au Canada comprennent le leuprolide, la goséréline et la triptoréline; le seul antagoniste de la GnRH qui le soit est le dégarélix. Une étude comparant le dégarélix au leuprolide a révélé que ces deux agents étaient aussi efficaces pour inhiber la sécrétion de testostérone sur une année¹⁶, ce qui concorde avec les résultats de plusieurs autres études comparatives sur ces deux classes de traitement. Au 14^e jour de cette étude, un taux de testostérone comparable à un niveau de castration était démontré chez beaucoup plus de sujets traités par le dégarélix (100 % vs 18,2 %). Pendant toute la durée de l'étude, l'utilisation du dégarélix, contrairement à celle du leuprolide, n'a pas été associée à des poussées de testostérone après injection de doses subséquentes.

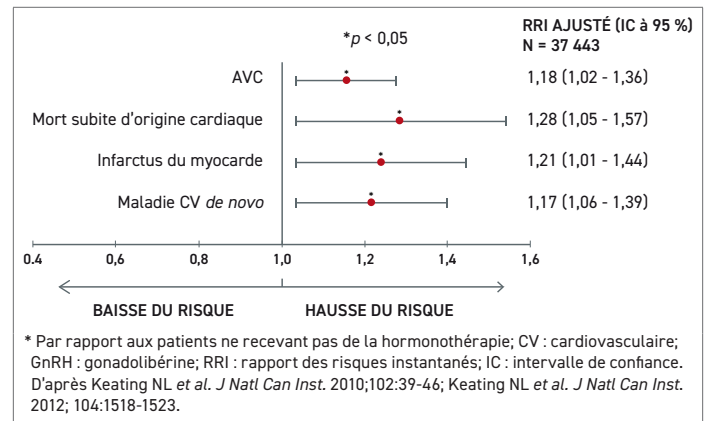
Hormonothérapie et prise en charge du risque CV

Le lien entre la privation androgénique et le risque de maladie CV est bien établi. Une étude observationnelle menée chez plus de 37 000 patients atteints d'un cancer de la prostate a révélé qu'un traitement par privation androgénique, soit par une orchidectomie ou par l'utilisation d'un agoniste de la GnRH, était associé à une hausse du risque de maladie et d'incidents CV¹⁷. L'orchidectomie s'accompagnait d'un risque important de coronaropathie *de novo* et d'infarctus du myocarde (IM) tandis que l'utilisation des agonistes de la GnRH, était associée à ces mêmes risques, en plus d'un risque accru d'AVC et de mort subite d'origine cardiaque (figure 2). À la lumière des données issues de cette étude, Santé Canada a exigé en 2011 que la monographie des agonistes de la GnRH soit modifiée de façon à mentionner le risque CV plus élevé. Dans ses lignes directrices sur l'utilisation de la privation androgénique, l'AUC propose des stratégies spécifiques pour réduire le risque CV chez les patients traités par ces agents, notamment en évaluant d'emblée le risque CV et en prenant en charge les facteurs de risque associés. Dans ces lignes directrices, il est aussi préconisé d'informer le médecin de première ligne de l'amorce d'une hormonothérapie chez leur patient.

Les données probantes dont nous disposons aujourd'hui nous suggèrent que les antagonistes de la GnRH seraient plus sécuritaires au niveau CV que les agonistes de la GnRH chez les patients déjà connus porteurs d'une maladie CV. En 2014, une analyse des données regroupées de 6 études randomisées a comparé le sort d'hommes présentant un cancer de la prostate

et des antécédents CV, certains étant traités par un antagoniste et d'autres par un agoniste de la GnRH, en termes de risque d'IM, d'incidents thrombotiques et de décès d'origine CV. Malgré un profil de risque similaire au départ, l'étude a révélé que le risque était de 50 % inférieur chez ceux qui avaient reçu un antagoniste plutôt qu'un agoniste (RRI : 0,44; $p = 0,002$)¹⁸.

FIGURE 2 | Hausse significative du risque de quatre incidents CV d'importance chez les patients traités par un agoniste de la GnRH



Deux études à répartition aléatoire plus récentes visant à comparer les antagonistes et les agonistes de la GnRH ont elles aussi montré que l'antagoniste était plus sûr sur le plan CV. L'une d'elles a fait ressortir une réduction du risque absolu d'accidents CV et vasculaires cérébraux de 18,1 % ($p = 0,032$) sur 1 an avec l'antagoniste¹⁹. La seconde étude a établi un parallèle entre le rélugolix, un antagoniste oral de la GnRH, et un taux relatif d'incidents CV de plus de 50 % inférieur (RRI : 0,44; IC à 95 % : de 0,24 à 0,88), avec une proportion comparable de patients castrés à 1 an (96,7 % vs 88,8 %) ²⁰.

Ces données ont soulevé la critique, car plusieurs de ces études n'incluaient pas une analyse préséparée de l'innocuité mais des résultats *a posteriori*. Ce constat a jeté les bases d'une étude intitulée PRONOUNCE dont les résultats ont été publiés récemment et qui visait à combler cette lacune²¹. Environ la moitié des sujets prévus avaient été recrutés quand il a fallu l'interrompre au début de la pandémie de COVID-19. Pour ce qui est de la survie sans progression (SSP), les courbes illustrant les incidents étaient superposables (figure 3). Compte tenu du faible nombre d'incidents CV au moment de cette interruption prématurée, les résultats obtenus à ce chapitre n'étaient malheureusement pas concluants. Les IM ont été moins fréquents dans le groupe recevant l'agoniste, mais le nombre de décès y était plus élevé. Ces différences n'étaient pas significatives (figure 4). Un des aspects intéressants de l'étude PRONOUNCE était que tous

les patients devaient être suivis par un cardiologue qui optimisait le contrôle pharmacologique des paramètres métaboliques en lien avec la maladie CV au besoin. Cette exigence porte à croire que l'optimisation de la santé CV chez les hommes sous hormonothérapie peut réduire considérablement le risque d'incidents CV et met en lumière l'importance de dépister et de prendre en charge rapidement ces éléments.

FIGURE 3 | Paramètre d'évaluation principal de l'étude PRONOUNCE : estimation à rebours selon la méthode de Kaplan-Meier de la probabilité cumulative de survie sans progression

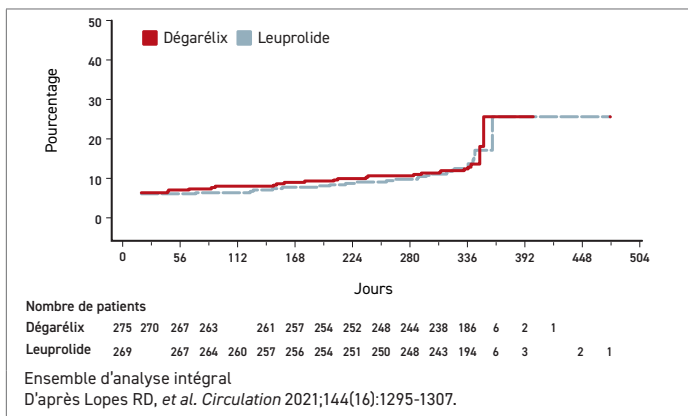
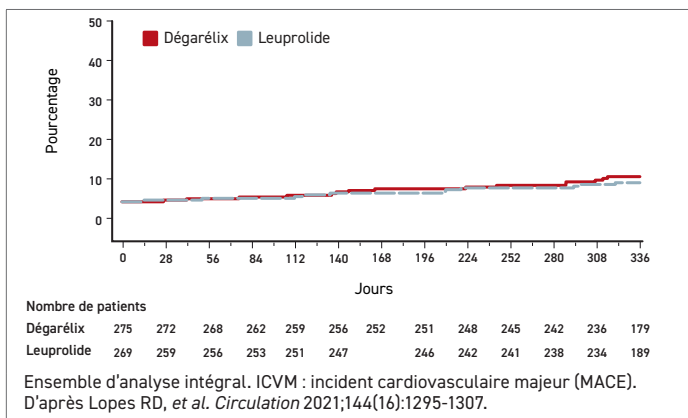


FIGURE 4 | Paramètre d'évaluation principal de l'étude PRONOUNCE : estimation à rebours selon la méthode de Kaplan-Meier de la probabilité cumulative d'un premier ICVM confirmé



Le mécanisme grâce auquel les antagonistes de la GnRH protègent mieux les patients contre les incidents CV que les agonistes restes à élucider. Des données expérimentales, tirées surtout de modèles murins transgéniques, suggèrent que les agonistes de la GnRH activeraient les récepteurs de la GnRH sur les lymphocytes T et les macrophages nichés dans les plaques athérosclérotiques formées dans les parois des artères, d'où leur fragilisation, puis leur rupture^{22,23}. Si tel est le cas, le bénéfice de l'utilisation préférentielle des antagonistes à des stades très précoces de maladie CV ou

avant le développement d'athéromes pourrait être mitigé. Cependant, puisque la maladie CV peut évoluer avec le temps et que les patients avec cancer de la prostate survivent souvent longtemps sous traitement, il reste important de continuer d'encourager les études comparant les deux classes d'hormonothérapie chez les populations de patients avec ou sans maladie CV établie.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate susceptibles de recevoir un traitement hormonal, l'évaluation du risque CV et l'optimisation de la médication doivent être faites au moment du diagnostic. Une étude menée récemment aux États-Unis auprès de plus de 90 000 patients atteints d'un cancer de la prostate a révélé que le tiers d'entre eux n'avait pas subi d'évaluation formelle du risque CV²⁴. Chez les patients dépistés plus de la moitié présentaient des facteurs de risque CV non contrôlés et près du tiers de ceux qui présentaient des facteurs de risque modifiables ne recevaient aucun traitement. Dans le sous-groupe de patients recevant un traitement de privation androgénique, incluant ceux atteints d'une maladie CV connue, le pourcentage ayant subi une évaluation du risque CV et qui étaient traités était à peine plus élevé.

Dans ses dernières publications sur les stratégies de prise en charge du risque CV, l'AUC recommande qu'il soit évalué d'emblée chez tous les patients¹ atteints d'un cancer de la prostate et de façon plus exhaustive dans le cas des patients qui amorcent un traitement hormonal⁴. L'AUC y recommande également le dépistage du diabète et des dyslipidémies, l'évaluation de l'indice de masse corporelle et des habitudes de vie nocives pour la santé CV, comme l'usage du tabac, une mauvaise alimentation et la sédentarité, avant d'instaurer une hormonothérapie. Pour les patients avec une maladie CV avérée, (p. ex., antécédents d'IM ou d'AVC), les lignes directrices suggèrent de considérer l'utilisation d'un antagoniste plutôt qu'un agoniste de la GnRH afin de mitiger les risques. Cette décision doit aussi tenir compte du taux plus élevé de réactions au point d'injection et de l'intervalle posologique plus court des antagonistes (1 mois vs de 3 à 6 mois).

Bien que d'autres aspects de la santé soient abordés dans les lignes directrices de l'AUC sur le traitement par privation androgénique, notamment la santé osseuse, la considération du risque d'anémie et la préservation d'une qualité de vie acceptable, il demeure que les incidents CV constituent le risque le plus important que comporte ce type de traitement. Les maladies CV étant une menace majeure pour la survie à long terme des patients atteints d'un cancer de la prostate.