

Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada sur le traitement par privation androgénique : manifestations indésirables et stratégies de prise en charge

Andrea Kokorovic, M. D.¹; Alan I. So, M. D.²; Hosam Serag, M.D.²; Christopher French, M. D.³; Robert J. Hamilton, M. D.⁴; Jason P. Izard, M. D.⁵; Jasmir G. Nayak, M. D.⁶; Frédéric Pouliot, M. D.⁷; Fred Saad, M. D.¹; Bobby Shayegan, M. D.⁸; Armen Aprikian, M. D.⁹; Ricardo A. Rendon, M. D.¹⁰

¹Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; ²Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ³Département de chirurgie, Division d'urologie, Memorial University, St. John's (T.-N.-L.), Canada; ⁴Division d'urologie, Département de chirurgie, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto (Ont.) Canada; ⁵Département d'urologie, Université Queen's, Kingston (Ont.), Canada; ⁶Section d'urologie, Département de chirurgie, Université du Manitoba, Winnipeg (Man.), Canada; ⁷CHU de Québec, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ⁸Département de chirurgie (urologie) et d'oncologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ⁹Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Qc), Canada; ¹⁰Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada

Citer comme suit à l'origine : 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):E307-22. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7355>

Publication en ligne (en anglais) le 21 avril 2021.

Sommaire disponible en anglais sur cuaj.ca

1. Introduction

Le cancer de la prostate (CP) est le cancer le plus courant chez les hommes au Canada. On estime que 23 300 nouveaux cas de CP ont été diagnostiqués en 2020, et que ce cancer a fait 4 200 décès¹. Le CP de stade avancé recoupe plusieurs états pathologiques, notamment le cancer localement avancé ou le cancer métastatique *de novo* (environ 25 % des nouveaux cas diagnostiqués²), le cancer récidivant après le traitement de la tumeur primaire et le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). Malgré des percées dans la prise en charge du CP de stade avancé au cours des dernières années, le traitement par privation androgénique (TPA) en demeure la pierre angulaire. Il est également utilisé pour traiter le cancer localisé chez les patients sous radiothérapie. Ainsi donc, le TPA joue un rôle important dans la prise en charge contemporaine du CP à divers stades.

Le TPA est un traitement très efficace, mais il reste qu'il n'est pas curatif, et son emploi est associé à d'importantes manifestations indésirables qui peuvent à la longue mener à des problèmes importants. De récentes percées ont grandement amélioré les issues du traitement et prolongé la survie des patients atteints de CP de stade avancé. La prise en charge et l'atténuation des manifestations indésirables liées au TPA jouent donc un rôle crucial dans les soins à

Table des matières:

1. Introduction

2. Méthodologie

3. Complications du TPA

3.1 Santé cardiométabolique

3.1.1. Complications cardiovasculaires

- Complications cardiaques
- Thromboembolie veineuse et manifestations vasculaires cérébrales

3.1.2. Composition corporelle

3.1.3. Changements métaboliques

3.1.4 Prise en charge des complications cardiovasculaires et des changements métaboliques et touchant la composition corporelles

- Dépistage et traitement
- Programmes d'exercice

3.2 Santé des os

3.2.1. Effets du TPA sur la santé des os

3.2.2. Évaluation de la santé des os et du risque de fracture

3.2.3. Prise en charge des complications osseuses

3.3 Bouffées de chaleur

3.4 Manifestations mammaires

3.5 Fonction cognitive

3.6 Fatigue et anémie

3.7 Fonction sexuelle et image corporelle

3.8 Qualité de vie liée à la santé (QdVS)

3.8.1. Effet du TPA sur la QdVS

3.8.2. Programme d'exercice pour améliorer la QdVS

3.8.3. TPA intermittent

4. Conclusions et directions futures

prodiguer. L'objectif du présent guide de pratique est de résumer les principales manifestations indésirables associées au TPA classique et de fournir des stratégies factuelles pour les atténuer. Le tableau 1 présente une liste d'options à notre disposition à l'heure actuelle.

2. Méthodologie

À l'aide des bases de données EmBASE et Medline, on a repéré tous les articles pertinents portant sur les effets indésirables du TPA, de l'arrivée de ce traitement sur le marché jusqu'en décembre 2020. Les mots-clés (anglais) suivants ont été utilisés : « prostate cancer », « androgen deprivation therapy », « complications », « adverse events » et « side effects ». On a examiné la bibliographie des articles de synthèse pour repérer tout article qui aurait échappé à notre stratégie de recherche. On a ajouté les lignes directrices factuelles existantes sur la prise en charge des effets secondaires du TPA, qu'on a examinées en tant que sources de données supplémentaires. Nous avons procédé à un examen exhaustif de la bibliographie de ces lignes directrices, et les études portant sur les effets secondaires du TPA ont été revues dans leur intégralité.

Un groupe d'experts formé d'urologues ayant une expérience considérable dans l'utilisation du TPA et la prise en charge de ses manifestations indésirables a été appelé à formuler des recommandations. On a attribué aux énoncés de ce guide de pratique un niveau de preuve (NP) reposant sur les critères de l'Oxford Center for Evidence-based Medicine³. À chaque énoncé, on a aussi attribué une cote de recommandation (forte, modérée ou faible) établie par consensus subjectif reposant sur les meilleures données publiées^{3,4}. Une cote de « forte » recommandation est accordée si l'énoncé est appuyé par des données cohérentes et de haute qualité ou lorsqu'il y avait unanimité chez les experts. Dans ces cas, de nouvelles études sont peu susceptibles d'influer sur la force de la recommandation. Les recommandations jugées « faibles » sont appuyées par des données de faible qualité

et lorsqu'il existe une grande incertitude entourant l'énoncé. Les énoncés présentés comme des « opinions d'experts » ne sont pas appuyés par des données explicites, mais ils sont suffisamment plausibles sur le plan biologique pour justifier une recommandation.

3. Complications du TPA

Les taux de testostérone correspondant à la castration amenés par le TPA entraînent des manifestations indésirables touchant divers systèmes organiques. Ces effets secondaires peuvent entraîner un niveau important de morbidité et miner la qualité de vie liée à la santé (QdVS) chez les hommes atteints de CP. Par chance, la majorité de ces complications ne limitent pas la dose et peuvent être prises en charge par des interventions pharmacologiques ou autres. Un autre point important à considérer, c'est la poussée du taux de testostérone qu'on observe avec l'instauration d'un traitement par un agoniste de la LHRH (hormone de libération de la lutéinostimuline), poussée qui peut être atténuée par l'ajout d'un antiandrogène (AA) de première génération pendant les 2 à 4 premières semaines du traitement^{5,6}. En partenariat avec une équipe multidisciplinaire, l'objectif général de l'urologue sera d'optimiser les résultats oncologiques tout en maintenant une QdVS acceptable. Pour ce faire, il faut avoir une compréhension approfondie des manifestations indésirables liées au traitement afin d'offrir un bon counseling aux patients et de prendre en charge toute complication. Dans le présent guide de pratique, nous allons nous concentrer sur les effets indésirables des agonistes et des antagonistes de la LHRH. Chaque complication liée au TPA est abordée à son tour, avec un sommaire des données probantes, un sommaire des recommandations, et finalement, une revue des données à l'appui des énoncés et recommandations.

3.1. Santé cardiométabolique

Le terme *santé cardiométabolique* fait référence à l'ensemble des effets du TPA en matière de maladie cardiovasculaire (MCV), de composition corporelle et de paramètres métaboliques (y compris les profils lipidiques, la résistance à l'insuline et l'équilibre glycémique).

Sommaire des données probantes

- Complications cardiovasculaires :
 - Le TPA peut augmenter le risque de complications cardiaques, surtout chez les patients atteints d'une MCV préexistante ou avec des antécédents d'événement cardiovasculaire majeur (ECVM).
- Manifestations thromboemboliques et vasculaires cérébrales :
 - Le TPA peut augmenter le risque de thromboembolie veineuse (TEV) et d'AVC.

Tableau 1. Sommaire des modalités de traitement hormonal

1.1	Orchidectomie (castration chirurgicale)
1.2	Castration chimique
1.2.1	Suppression androgénique
1.2.1.1	Agonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) : leuprolide, goseréline et triptoréline
1.2.1.2	Antagonistes de la LHRH : dégarélix, rélugolix
1.2.2	Antagonistes des récepteurs des androgènes (ou antiandrogènes [AA])
1.2.2.1	Première génération : bicalutamide
1.2.2.2	Deuxième génération : enzalutamide, apalutamide et darolutamide
1.2.3	Inhibiteurs de la synthèse des androgènes (inhibiteurs de CYP17 dans les surrénales) : acétate d'abiratéron, kétoconazole

- Composition corporelle :
 - Le TPA est associé à des changements dans la composition corporelle, y compris une hausse du poids corporel et de la masse grasse, et une baisse de la masse maigre et de la masse musculaire.
- Paramètres métaboliques :
 - Les complications métaboliques du TPA incluent la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose et les changements dans le profil lipidique.
 - Le TPA est associé à un risque accru de diabète incident et peut altérer l'équilibre glycémique chez les hommes ayant déjà reçu un diagnostic de diabète.
 - Les hommes recevant un TPA peuvent courir un risque de présenter un syndrome métabolique.

Recommandations

- **Le fournisseur de soins primaires doit être informé du fait que le patient a entrepris un TPA et qu'il pourra présenter des effets indésirables associés à ce traitement** (*opinion d'experts*).
- **Il faut fortement encourager le patient à apporter des modifications à son style de vie (abandon du tabac, modifications du régime alimentaire, exercice)** (*opinion d'experts*).
- **Les fournisseurs de soins doivent procéder à un examen physique complet avant l'instauration du TPA, y compris la mesure de la tension artérielle, du poids et du tour de taille, et le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)** (*opinion d'experts*).
- **Il faut mesurer la tension artérielle du patient et traiter toute hypertension** (*opinion d'experts*).
- **Les fournisseurs de soins devraient demander des épreuves de laboratoire de base, dont la glycémie à jeun et le profil lipidique (triglycérides, cholestérol des lipoprotéines de basse densité [LDL], cholestérol des lipoprotéines de haute densité [HDL] et cholestérol total)** (*opinion d'experts*).
- **Vérifier la présence de diabète par la mesure de la glycémie à jeun, une épreuve orale de tolérance au glucose ou la mesure de l'HbA1c** (*opinion d'experts*).
- **Traiter toute dyslipidémie selon les meilleures lignes directrices de pratique** (*opinion d'experts*).
- **Répéter les évaluations métaboliques susmentionnées à des intervalles de 6 à 12 mois pendant toute la durée du traitement** (*opinion d'experts*).
- **Il faut encourager les patients à suivre des programmes d'exercice supervisés comportant une combinaison d'exercices de musculation et d'exercices aérobiques** (NP 2; *forte recommandation*).
- **On peut envisager d'orienter les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) ou d'AVC vers un cardiologue ou un cardio-oncologue pour une évaluation et l'optimisation du traitement avant l'instauration du TPA** (*opinion d'experts*).

- **L'emploi d'un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) peut être envisagé chez les hommes ayant des antécédents d'IM ou d'AVC** (NP 2; *faible recommandation*).

3.1.1. Complications cardiovasculaires

La principale cause de décès chez les hommes atteints de CP, autre que le cancer même, est la MCV⁷. Les premiers rapports décrivant ce lien potentiel ont été publiés il y a plus de 10 ans et ont mené en 2010 à la formulation d'une mise en garde par l'American Heart Association, l'American Cancer Society et l'American Urological Association⁸. Par la suite, la Food and Drug Administration des États-Unis et Santé Canada ont mis à jour les renseignements concernant l'innocuité des produits contenant un agoniste de la GnRH pour qu'il soit fait mention du risque de MCV^{9,10}. La monographie de Firmagon fait aussi état de tests de dépistage et d'interventions concernant les MCV.

Des études d'observation de cohortes de grande envergure décrivent un lien étroit entre le TPA et la MCV, y compris la coronaropathie, l'IM et le décès soudain d'origine cardiaque¹¹⁻¹⁵. Cela dit, des analyses *ad hoc* d'essais contrôlés avec répartition aléatoire (ECRA) portant sur la radiothérapie n'ont pas réussi à montrer cette association de manière constante¹⁶⁻¹⁹. Plusieurs méta-analyses ont tenté d'expliquer ces résultats contradictoires. Zhao *et al.* ont effectué une méta-analyse d'études d'observation en population examinant le lien entre la morbidité et la mortalité cardiovasculaire d'une part et l'emploi du TPA d'autre part chez plus de 119 000 patients atteints de CP²⁰. Les auteurs ont conclu que le TPA était associé à un risque significatif de mortalité d'origine cardiovasculaire (rapport des risques instantanés [RRI] de 1,17; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,04 à 1,32, $p = 0,01$). Une autre méta-analyse incluant huit études d'observation a noté une hausse de 38 % des MCV non mortelles chez les hommes traités par un agoniste de la GnRH comparativement aux hommes ne recevant pas ce traitement (risque relatif [RR] de 1,38; IC à 95 % : 1,29 à 1,48)²¹. En revanche, Nguyen *et al.* n'ont noté aucun lien entre l'emploi d'un agoniste de la GnRH et le décès d'origine cardiovasculaire dans une analyse groupée de huit ECRA incluant plus de 4 000 hommes²². Les auteurs ont conclu que le TPA réduit la mortalité spécifique du cancer de la prostate et la mortalité toutes causes confondues sans accroître le risque de décès d'origine cardiovasculaire.

Il semble y avoir une divergence entre les résultats des études d'observation en population et les ECRA dans les articles portant sur la radiothérapie concernant l'association entre le TPA et la MCV. Il est plausible qu'il existe des facteurs de confusion qui n'ont pas été pris en compte dans les études reposant sur des bases de données, ce qui a pu contribuer aux taux de manifestations CV plus élevés qui n'ont en général pas été observés dans les ECRA.

Par contre, les ECVm n'étaient pas considérés comme un principal critère d'évaluation dans le plan des ECRA, et par conséquent, ces ECRA n'auraient en toute probabilité pas été dotés de la puissance statistique requise pour déceler une différence, étant donné le faible taux d'événements rapporté. Il est également important de noter que les données de ces ECRA n'ont pas été stratifiées en fonction des antécédents de MCV des patients, et par conséquent, les conclusions doivent être interprétées avec prudence. En général, les études d'observation en population fournissent assez de données pour pointer vers un lien entre le TPA et la MCV.

La présence d'une maladie cardiaque préexistante semble représenter un facteur de risque important d'apparition d'ECVM chez les patients sous TPA. « ECVm » est un terme regroupant divers événements CV indésirables et qu'on définit comme un IM, une revascularisation coronarienne, un AVC ou une hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque. Dans une étude, les hommes ayant eu au moins deux ECVm avant le début du TPA couraient le risque le plus élevé de présenter une MCV pendant les six premiers mois de traitement (RRI de 1,91; IC à 95 % : 1,66 à 2,20 pour les agonistes de la GnRH par rapport à l'absence de traitement) comparativement à une cohorte appariée pour l'âge reflétant la population générale²³. Ziehr *et al.* n'ont noté aucune association entre le TPA et la mortalité d'origine cardiaque chez les hommes ne présentant aucun facteur de risque cardiaque (défini comme une insuffisance cardiaque congestive [ICC] ou des antécédents d'IM)²⁴. Néanmoins, les hommes ayant des antécédents de ces facteurs de risque et qui étaient traités par TPA couraient un risque significativement plus élevé de mortalité d'origine cardiaque après cinq ans par rapport aux hommes n'ayant pas reçu ce traitement (RRI de 3,28; IC à 95 % : 1,01 à 10,64, $p = 0,048$). Une association semblable a été signalée par Nanda *et al.* après une stratification similaire du risque cardiaque²⁵. Fait important, même un TPA de courte durée (soit 3 à 6 mois) semble accroître le risque de MCV¹⁹. Ensemble, ces données laissent entendre que les hommes ayant une maladie cardiaque préexistante courent le risque le plus important de présenter un ECVm.

La question à savoir si le profil de risque de MCV et d'ECVM sera différent selon qu'on a recours à un agoniste ou un antagoniste de la GnRH constitue matière à débat. Des études avec des modèles animaux portent à croire que les agonistes de la GnRH, contrairement aux antagonistes de la GnRH, peuvent provoquer une instabilité et une rupture des plaques athérosclérotiques^{26,27}; il reste à voir si cette observation se traduit ou non par des effets sur le plan clinique. Une analyse groupée de six ECRA comptant 2 328 hommes a noté que ceux qui présentaient une MCV préexistante et étaient traités par un antagoniste de la GnRH étaient 56 % moins susceptibles d'avoir un événement cardiovasculaire dans l'année suivant le début du TPA comparativement aux hommes traités par un agoniste de la GnRH (RRI : 0,44; IC

à 95 % : 0,26 à 0,74; $p = 0,002$)²⁸. Cela dit, ces données sont limitées en raison de l'exclusion de patients présentant certains facteurs de risque cardiaque préexistants et vu qu'elles comprennent des résultats d'analyses *a posteriori*, reflètent un court suivi de moins d'un an après le début du traitement. Les résultats de cette étude sont appuyés par un récent essai de phase II dans lequel des patients traités par un antagoniste de la GnRH se sont révélés 18 % moins susceptibles de présenter un ECVm (IC à 95 % : 4,6 à 31,2)²⁹. Toutefois, une étude de population de grande envergure menée en France n'a pas noté de différence entre ces deux modalités de traitement³⁰.

Récemment, on a comparé l'efficacité et l'innocuité du rélugolix, un antagoniste de la GnRH par voie orale, à celles du leuprolide dans l'essai clinique déterminant de phase III HERO³¹. Des hommes atteints d'un CP de stade avancé ont été répartis aléatoirement pour recevoir du rélugolix ou du leuprolide pendant 48 semaines. Le principal critère d'évaluation était le maintien de taux de testostérone aux niveaux correspondant à la castration (< 50 ng/dL) pendant toute l'étude. Le rélugolix s'est montré non inférieur et supérieur au leuprolide dans le maintien de ces taux de testostérone jusqu'à la semaine 48, ainsi qu'aux jours 4 et 15. On a surveillé l'apparition d'ECVM dans le cadre d'une analyse préspecifiée de l'innocuité. Un ECVm était défini comme un IM non fatal, un AVC non fatal et le décès toutes causes confondues. Les hommes traités par rélugolix avaient une incidence de 2,9 % d'ECVM (IC à 95 % exact : 1,7 à 4,5) comparativement à 6,2 % dans le groupe sous leuprolide (IC à 95 % exact : 3,8 à 9,5) après 48 semaines, ce qui représente une baisse de 54 % du risque (RRI de 0,46; IC à 95 % : 0,24 à 0,88). Chez les hommes ayant des antécédents d'ECVM (tels que définis dans l'étude), l'incidence de nouveaux ECVm semblait plus prononcée (3,6 vs 17,8 % dans les groupes sous rélugolix et sous leuprolide, respectivement). De façon globale, les données portent à croire que les hommes ayant des antécédents d'ECVM qui reçoivent du leuprolide sont 4,8 fois plus susceptibles de présenter des ECVm que les hommes sous rélugolix.

Plusieurs essais sont en cours pour examiner les issues cardiaques chez les hommes sous TPA. L'étude PRONOUNCE, dont le principal critère d'évaluation est le délai avant l'apparition du premier ECVm, vise à comparer l'innocuité cardiovasculaire du dégarélix et du leuprolide chez les hommes atteints de CP de stade avancé et de MCV préexistante (code d'identification de l'étude sur ClinicalTrials.gov : NCT02663908). L'étude RADICAL-PC (pour Randomized Intervention for Cardiovascular and Lifestyle Risk Factors in Prostate Cancer Patients) permettra d'obtenir d'autres données. Cet essai vise à évaluer les répercussions de modifications systématiques au style de vie et aux facteurs de risque cardiovasculaire chez les hommes atteints de cancer de la prostate, en mettant l'accent sur le TPA (code d'identification

de l'étude sur ClinicalTrials.gov : NCT03127631). Le principal critère d'évaluation est un critère composé comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'IM, l'AVC, l'insuffisance cardiaque ou la revascularisation artérielle.

Thromboembolie veineuse et manifestations vasculaires cérébrales

Les définitions des complications cardiovasculaires varient d'une étude à l'autre, et certaines incluaient l'AVC et la TEV. Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le lien entre le TPA et les manifestations vasculaires cérébrales restent encore à élucider, mais pourraient faire intervenir la capacité potentielle des agonistes de la GnRH à déstabiliser les plaques athérosclérotiques²⁶⁻²⁸. La corrélation entre les composés contenant des œstrogènes et les accidents thromboemboliques est bien caractérisée, mais le risque encouru avec le TPA ne contenant pas d'œstrogènes doit faire l'objet d'autres études.

Une analyse menée par Ehdaie *et al.* reposant sur la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) et comptant 59 000 hommes a noté que le TPA était associé à un risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP) ou d'embolie artérielle³². De la même manière, Kili-Drori *et al.* ont noté une corrélation entre le TPA et les hospitalisations pour traiter une TEV³³. Les hommes recevant un TPA étaient 84 % plus susceptibles d'être hospitalisés en raison d'une TVP, d'une EP ou les deux. Deux méta-analyses récentes ont montré une augmentation du risque de TVP et d'EP chez les hommes atteints de CP recevant un TPA ne contenant pas d'œstrogènes^{34,35}. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander le recours systématique à une prophylaxie contre la TEV chez les hommes sous TPA.

On a établi des liens similaires avec des manifestations vasculaires cérébrales. Une étude d'observation de grande envergure comptant plus de 37 000 hommes atteints de CP local ou régional a signalé un risque significativement accru d'AVC dans le groupe traité par un agoniste de la GnRH par rapport au groupe n'ayant pas reçu de traitement (RRI de 1,22; IC à 95 % : 1,10 à 1,36)¹³. Un TPA de plus longue durée a été associé à un nombre accru de manifestations. Une méta-analyse de huit études d'observation a noté une hausse de 51 % du risque relatif d'AVC chez les hommes traités par un agoniste de la GnRH comparativement aux patients qui ne recevaient pas ce traitement (RR de 1,51; IC à 95 % : 1,24 à 1,84)²¹.

3.1.2. Composition corporelle

Les androgènes sont des agents modérateurs bien connus de l'habitus corporel chez les hommes. Les patients traités par TPA présentent une hausse du gain pondéral et du pourcentage de masse grasse, en grande partie due à une accumulation de tissu adipeux sous-cutané, plutôt que de tissu adipeux intra-abdominal³⁶⁻³⁸. Une méta-analyse de l'effet

du TPA sur la composition corporelle incluant 16 études longitudinales a noté une hausse du pourcentage de graisse corporelle de 7,7 % (IC à 95 % : 4,3 à 11,2, $p < 0,0001$)³⁹. Les auteurs ont aussi noté une augmentation significative du poids corporel et de l'IMC. On croit que ces changements surviennent tôt après l'instauration du traitement, parfois même en aussi peu qu'un mois³⁹. Un traitement de plus longue durée semble faire augmenter le gain pondéral et le pourcentage de masse grasse³⁹, et ces changements peuvent persister jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement⁴⁰. Le TPA entraîne aussi une perte de masse musculaire, avec une baisse subséquente du pourcentage de masse maigre^{31,36,41}. Dans leur méta-analyse de l'effet du TPA sur la composition corporelle, Haseen *et al.* ont montré une baisse globale du pourcentage de masse maigre de 2,8 % (IC à 95 % : -3,6 à -2,0, $p < 0,0001$)³⁹.

Ensemble, la perte de masse maigre et l'accumulation de masse grasse constituent ce qu'on appelle une *obésité sarcopénique*, une entité pathologique avec d'importantes répercussions. Une diminution de la masse musculaire entraîne une perte de la force de préhension, de la force musculaire absolue et de la vitesse de marche⁴². Le TPA entraîne aussi des changements néfastes dans de multiples autres paramètres physiques, dont la capacité d'exercice aérobie et la fonction physique globale^{42,43}. Ensemble, ces changements peuvent contribuer à la morbidité dans cette population de patients par l'augmentation des chutes et du risque de fracture⁴⁴.

Les études de population portent à croire qu'un IMC élevé peut être associé à une progression du CP et au décès⁴⁵⁻⁴⁷. Il peut aussi y avoir un lien entre l'obésité et l'apparition d'un CPRC et de métastases chez les hommes traités par un TPA précoce⁴⁸. Les liens mécanistes et le lien de cause à effet entre l'obésité et le CP restent à élucider. Cela dit, ces observations, en plus des multiples complications métaboliques et cardiovasculaires associées à l'obésité, ont des répercussions importantes pour les hommes atteints de CP et traités par TPA.

3.1.3. Changements métaboliques

Les conséquences métaboliques du TPA incluent la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose et les changements au profil lipidique^{49,50}. Dans une étude portant sur plus de 70 000 hommes, Keating *et al.* ont montré que les hommes sous TPA étaient plus susceptibles de présenter un diabète incident par rapport aux témoins non traités par TPA¹². Deux autres études de population ont aussi noté des résultats similaires, avec un lien entre le TPA et le diabète incident plus élevé de 16 à 28 %^{13,51}. En plus, l'emploi du TPA peut entraver l'équilibre glycémique chez les hommes atteints d'un diabète insulino-dépendant préexistant⁵². Le TPA semble aussi modifier le profil lipidique, quoique les résultats à cet effet soient contradictoires⁵³⁻⁵⁸. Dans l'ensemble, la plupart des études ont constamment trouvé une hausse des

taux de triglycérides et de cholestérol total, mais l'origine de cette hausse (c.-à-d. qu'elle soit liée au cholestérol HDL ou LDL) reste à déterminer.

Cette constellation de résultats chevauche le syndrome métabolique, défini de façon légèrement différente par différents organismes. Par exemple, l'Adult Treatment Panel III (ATP III) du National Cholesterol Education Program (NCEP) définit le syndrome métabolique comme la rencontre de trois des critères suivants (valeurs pour les hommes)⁵⁹: tour de taille ≥ 102 cm, taux sérique de triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L, taux sérique de cholestérol HDL < 1 mmol/L, tension artérielle $\geq 130/85$ mmHg, glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, ou besoin de médicaments pour traiter les problèmes 2 à 5 susmentionnés. Dans une étude, le TPA a été associé à un risque accru de syndrome métabolique en comparaison avec le groupe témoin; en effet, plus de 50 % des hommes sous TPA répondaient aux critères d'un syndrome métabolique⁵⁸. Le diagnostic de syndrome métabolique était attribuable à une hausse des taux de triglycérides, une hyperglycémie et une obésité abdominale. C'est une observation importante, car les patients ayant reçu un diagnostic de syndrome métabolique sont plus susceptibles de finir par présenter un diabète de type 2 et une MCV. Ces cas doivent être repérés rapidement et pris en charge pour atténuer ce risque.

On a étudié l'emploi de la metformine comme traitement potentiel des changements métaboliques induits par le TPA. Dans une petite étude menée auprès de 40 hommes, un traitement composé de 6 mois de metformine associé à de l'exercice a entraîné une baisse du tour de taille, de l'IMC et de la tension artérielle⁶⁰. Nous ne disposons pas de suffisamment de données pour recommander l'utilisation prophylactique de metformine chez les hommes sous TPA. L'essai PRIME (code d'identification de l'étude sur ClinicalTrials.gov : NCT03031821) a été conçu expressément pour répondre à cette question et pourrait fournir des éclaircissements dans l'avenir.

3.1.4. Prise en charge des complications cardiovasculaires et des changements métaboliques et touchant la composition corporelle

Les lignes directrices canadiennes actuelles pour la prévention et la prise en charge de la MCV et de la dyslipidémie n'abordent pas directement la question des hommes sous TPA. Le projet C-CHANGE (initiative d'harmonisation des lignes directrices nationales pour la prévention et la prise en charge des maladies cardiovasculaires au Canada) vise à repérer et prendre en charge les patients courant un risque de présenter une MCV, y compris les patients à risque de diabète ou de dyslipidémie⁶¹. Par conséquent, l'adoption de ces lignes directrices en tant que stratégie de dépistage et de traitement est une approche raisonnable à la prise en charge des hommes traités par TPA. En conséquence, il faut encourager les hommes à modérer leur apport calorique et à adopter de saines habitudes alimentaires afin de réduire leur

risque de MCV. Il faut fortement les encourager à cesser de fumer, et ramener la tension artérielle aux valeurs cibles de $<130/80$ mmHg. Il faut procéder à un dépistage du diabète par la mesure de la glycémie à jeun ou de l'hémoglobine A1c ou par un test de tolérance au glucose par voie orale au moment de l'instauration du TPA et à des intervalles de 6 à 12 mois par après. Il faut obtenir le profil lipidique (triglycérides, cholestérol LDL, cholestérol HDL et cholestérol total) au début du TPA et procéder à une surveillance pendant tout le traitement. La prise en charge de la dyslipidémie et l'atteinte des valeurs cibles pour les lipides doivent suivre les lignes directrices de 2021 de la Société canadienne de cardiologie sur la prise en charge de la dyslipidémie pour la prévention de la maladie cardiovasculaire chez l'adulte⁶². Chez les patients à risque élevé de MCV, orienter le patient vers un cardiologue ou un cardio-oncologue pour une évaluation plus poussée du profil de risque.

Il faut envisager un traitement pharmacologique en fonction des meilleures pratiques actuelles chez les patients à risque élevé selon les lignes directrices de l'initiative C-CHANGE, ce qui inclut les statines, l'AAS et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour la prévention primaire et secondaire. L'effet de ces interventions dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes atteints de CP sous TPA doit être validé davantage par des essais prospectifs avec répartition aléatoire, comme l'essai RADICAL-PC, tel que décrit plus haut.

Il est évident que l'exercice a de multiples effets bénéfiques chez les hommes atteints de CP traités par TPA. Plus précisément, les exercices de musculation permettront de prévenir la perte de masse musculaire et le déclin subséquent de la masse maigre⁶³⁻⁶⁵. Une étude prospective a noté des améliorations significatives de la masse maigre, la masse musculaire liée au squelette appendiculaire, la force musculaire et la fonction physique chez les hommes suivant un programme supervisé et multimodal de musculation pendant 3 ou 6 mois⁶⁶. L'exercice a d'autres bienfaits, notamment une baisse de l'IMC, de la masse grasse et de la glycémie, ainsi que des améliorations du profil lipidique et de la sensibilité à l'insuline^{43,63}. En plus de l'amélioration des indices métaboliques et de la composition corporelle, un programme d'exercice peut atténuer les issues cardiovasculaires. Par exemple, un programme d'exercice supervisé de 3 à 6 mois comprenant des exercices aérobiques et de musculation chez des hommes sous TPA améliore la consommation d'oxygène de pointe et les résultats d'un test de marche de 400 mètres^{67,68}. D'autres auteurs ont montré une amélioration de la fonction endothéliale chez des hommes ayant suivi un TPA sur une longue période en réponse à un programme d'exercice supervisé et des modifications à l'alimentation⁶⁹.

Prises ensemble, ces données appuient le recours à un programme d'exercice supervisé comprenant une combinai-

son d'exercices aérobiques et de musculation afin d'améliorer la composition corporelle et le profil métabolique des hommes sous TPA, ainsi que leur bien-être physique et mental général. Les recommandations de 2018 de l'American College of Sports and Medicine Roundtable fournissent des conseils détaillés et factuels concernant l'exercice chez les survivants du cancer afin d'atténuer la fatigue, l'anxiété et la dépression et d'améliorer le fonctionnement et la qualité de vie⁷⁰. De plus, le Groupe consultatif sur l'activité physique pour les personnes atteintes de cancer, organisé par Action Cancer Ontario, recommande 150 minutes d'exercice aérobique d'intensité modérée réparties sur 3 à 5 jours, en plus d'exercices de musculation 2 ou 3 fois par semaine⁷¹. Les exercices de musculation doivent faire travailler 8 à 10 groupes musculaires et comprendre deux séries d'exercices de 8 à 10 répétitions chacune. Ce programme doit se faire en continu, et il faut évaluer la capacité des patients à faire de l'activité physique vigoureuse avant et pendant le traitement. Des études portent à croire qu'un programme d'exercice supervisé chez les hommes atteints de CP est supérieur aux programmes d'exercice mis en place par le patient même et sans supervision⁴³.

Étant donné la complexité du jumelage d'un programme d'exercice à un traitement contre le cancer, l'idéal serait d'orienter le patient vers un professionnel (physiologiste de l'exercice, instructeur sportif agréé, programme communautaire, etc.) qui peut créer un programme d'exercice supervisé adapté aux hommes atteints de CP. Nous encourageons les médecins qui prescrivent un TPA à se familiariser avec les ressources à la disposition des patients dans leur région. Le tableau 2 fournit un sommaire des bienfaits de l'exercice.

Tableau 2. Bienfaits de l'exercice chez les hommes recevant un traitement par privation androgénique

Domaines physiques

Prévention de la perte musculaire et de la diminution subséquente de la masse maigre
Diminution de l'indice de masse corporelle
Amélioration de la force musculaire
Amélioration de la consommation maximale d'oxygène et de la fonction endothéliale
Amélioration de la fonction physique générale

Domaines fonctionnels

Fatigue moins intense
Diminution du risque de chutes et de fractures

Domaines endocriniens

Amélioration de la tolérance à l'insuline et de l'équilibre glycémique
Amélioration du profil lipidique

Multiples domaines de la qualité de vie liée à la santé

3.2. Santé des os

Sommaire des données probantes

Le TPA a des effets néfastes sur la santé des os des hommes atteints de CP, notamment une baisse de la densité minérale osseuse (DMO), l'apparition d'une ostéoporose et un risque accru de fractures cliniques.

Recommandations

- **Procéder à une anamnèse complète et un examen physique, incluant le risque de chute et la mesure de la taille avant l'amorce du TPA** (*opinion d'experts*).
- **Conseiller les patients concernant l'abandon du tabac et l'abstinence d'alcool** (*opinion d'experts*).
- **Encourager les patients à suivre un programme d'exercice comprenant une combinaison d'exercices aérobiques et de musculation, de préférence sous supervision** (NP 2; forte recommandation).
- **Les fournisseurs de soins devraient obtenir une mesure de base des taux de calcium et de 25-hydroxyvitamine D au début du TPA** (*opinion d'experts*).
- **Les patients doivent assurer une prise adéquate de calcium (1200 mg/jour par voie orale provenant des aliments et des suppléments)** (*opinion d'experts*).
- **Commencer la prise de suppléments de vitamine D (800 à 2000 UI/jour par voie orale) au début du TPA** (*opinion d'experts*).
- **Les fournisseurs de soins doivent vérifier la présence d'ostéoporose chez les hommes amorçant un TPA de longue durée en mesurant la DMO par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA) (conformément aux lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada)** (*opinion d'experts*).
- **Calculer le risque de fracture ostéoporotique majeure sur 10 ans à l'aide d'un outil validé** (*opinion d'experts*).
- **Les hommes ayant reçu un diagnostic d'ostéoporose, ayant des antécédents de fracture de fragilité à la hanche ou à la colonne vertébrale, ayant des antécédents de multiples fractures de fragilité ou ayant un risque modéré ou élevé de fracture sur 10 ans doivent être traités par un bisphosphonate ou du denosumab aux doses recommandées pour la population générale** (NP 1; forte recommandation).
- **Répéter l'examen par DEXA tous les 2 à 3 ans chez les hommes sous TPA ayant un faible risque de fracture. En présence d'ostéopénie ou d'un risque modéré ou élevé de fracture, répéter l'examen par DEXA tous les 1 à 2 ans jusqu'à la fin du traitement. Les patients qui ont entrepris un traitement pharmacologique doivent subir un examen de suivi par DEXA afin d'évaluer la réponse à ce traitement** (*opinion d'experts*).

3.2.1. Effets du TPA sur la santé des os

Les hommes atteints de CP sont surtout des hommes âgés courant un risque accru d'ostéoporose, même s'ils ne suivent pas de TPA^{72,73}. Par ailleurs, on a montré que le TPA réduisait la DMO, entraînant une ostéoporose et un risque accru de fractures cliniques⁷⁴⁻⁷⁷. Une étude prospective de cohorte de grande envergure a montré que le TPA amenait une baisse de 2,5 % de la DMO au niveau du col du fémur et de 4,0 % au niveau de la colonne lombaire après 12 mois de traitement, comparativement à l'absence de changement significatif chez les témoins en santé appariés pour l'âge et les hommes atteints de CP ne recevant pas de TPA⁷⁸. Le taux maximal de perte de DMO survient pendant la première année de traitement, mais la DMO continue de baisser avec la poursuite du TPA^{74,79,80}.

Les hommes sous TPA courent un risque accru de fractures^{77,80,81}. Dans une étude d'observation de grande envergure portant sur plus de 50 000 hommes, ceux qui recevaient un TPA affichaient un taux d'incidence de fractures de 19 % dans les 5 ans suivant le diagnostic de CP, contre 13 % dans le groupe ne recevant pas de TPA⁷⁷. Le nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif (c.-à-d. entraîner une fracture) était de 28 pour les hommes recevant un agoniste de la GnRH⁷⁷. Ces résultats sont appuyés par une revue systématique, qui a montré que les hommes sous TPA présentaient un risque accru de 23 % de fracture (RR de 1,23; IC à 95 % : 1,10 à 1,38) par rapport à des témoins non traités par TPA⁸².

3.2.2. Évaluation de la santé des os et du risque de fracture

Tous les hommes qui amorcent un TPA doivent subir un test de dépistage de l'ostéoporose selon les lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada⁸³. Procéder à une anamnèse complète et à un examen physique, en focalisant sur le risque de chute et la mesure de la taille. Parmi les épreuves de laboratoire à réaliser, notons la mesure des taux de calcium et de 25-hydroxyvitamine D.

Chez tous les hommes qui amorcent un TPA, il faut mesurer la DMO à l'aide d'un examen DEXA. On définit l'ostéoporose comme une DMO à au moins 2,5 écarts types sous la masse osseuse maximale chez les jeunes adultes (c.-à-d. un score $T \leq -2,5$). On définit l'ostéopénie (faible masse osseuse) comme une DMO à au moins 1,0 écart type, mais à moins de 2,5 écarts types sous la masse osseuse maximale chez les jeunes adultes (c.-à-d. un score $T < -1$ et $> -2,5$). Les résultats de la mesure de la DMO, en plus des autres variables cliniques, doivent servir à calculer le risque de fracture ostéoporotique majeure sur 10 ans. Les outils recommandés pour le calcul du risque de fracture sont les suivants : l'outil CAROC de l'Association canadienne des radiologistes (CAR) et Ostéoporose Canada (OC) (www.osteoporosecanada.ca)⁸⁴ et l'outil FRAX (Fracture Risk Assessment tool) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), version adaptée au Canada

(<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19>)⁸⁵. À l'aide de ces outils, on peut stratifier les patients selon le risque de fracture (faible [$<10\%$], modéré [10 à 20%] ou élevé [$>20\%$]), ce qui permet de tenir compte du risque dans le choix du traitement pharmacologique⁸⁶. Il faut répéter les examens par DEXA tous les 1 à 2 ans, ou à des intervalles plus courts chez les hommes atteints d'ostéoporose ou d'ostéopénie.

3.2.3. Prise en charge des complications osseuses

Tous les hommes sous TPA doivent être encouragés à suivre des normes de soins des os minimales, tels que soulignés par les lignes directrices d'Ostéoporose Canada⁸³, ce qui inclut la prise d'une quantité adéquate de calcium (1200 mg/jour au total provenant de l'alimentation et de suppléments) et des suppléments de vitamine D (800 à 2000 UI/jour). À noter qu'on n'a pas montré que ces stratégies diminuaient le risque de perte de DMO ou de fractures chez les hommes sous TPA; en revanche, on a montré qu'elles prévenaient les fractures dans la population générale passé l'âge de 50 ans⁸⁷. Les modifications au style de vie incluent l'abandon du tabac et la réduction de la consommation d'alcool, étant donné que le tabac et l'alcool sont tous deux associés à une perte de tissu osseux et à des fractures⁸⁸. Un programme d'exercice améliore de nombreux domaines physiques chez les hommes atteints de CP sous TPA, y compris la préservation de la masse musculaire et de la force, ce qui peut en retour réduire le risque de fracture (voir la section 3.1.4 sur l'exercice). De plus, l'exercice semble aider à préserver la DMO chez les hommes sous TPA^{89,90}.

On a étudié l'effet de divers traitements pharmacologiques sur la DMO chez les hommes sous TPA. Les bisphosphonates (pamidronate, alendronate, risédronate et acide zolédronique) exercent leur action en inhibant l'activité des ostéoclastes, ce qui diminue la résorption osseuse. Smith *et al.* ont évalué le rôle du pamidronate sur la perte osseuse chez des hommes atteints de CP de stade avancé ou récidivant sans métastase osseuse et recevant du leuprolide⁹¹. L'étude a noté que le pamidronate (60 mg par voie intraveineuse toutes les 12 semaines) avait amélioré significativement la DMO à la hanche et à la colonne lombaire 48 semaines après le début du traitement. Des observations semblables ont été faites pour l'acide zolédronique, l'alendronate et le risédronate chez les hommes atteints de CP non métastatique⁹²⁻⁹⁴. Cela dit, l'impact des bisphosphonates sur la réduction du risque de fractures chez les hommes atteints de CP non métastatique sous TPA n'a pas encore été étudié dans des essais cliniques. Par conséquent, on ne recommande pas à l'heure actuelle le recours systématique aux bisphosphonates chez les hommes ne présentant aucun autre facteur de risque. Le denosumab est un anticorps monoclonal humain agissant contre le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK), qui intervient dans la différenciation et

l'activation des ostéoclastes. On a montré qu'il améliorait la DMO et réduisait le risque de fractures vertébrales chez les hommes atteints de CP non métastatique sous TPA et courant un risque élevé de fractures⁹⁵.

L'acide zolédronique et le denosumab se sont révélés efficaces dans la réduction des complications musculosquelettiques (CMS) chez les hommes atteints de CPRC. Le rôle des agents ciblant les os chez les hommes atteints de CPRC dépasse le cadre du présent guide de pratique et est décrit ailleurs⁹⁶. (Note des rédacteurs : *Un guide de pratique de l'AUC portant précisément sur la santé des os dans le cancer de la prostate est en cours de préparation et sa publication est prévue pour le milieu de l'année 2021.*)

En fonction des recommandations actuelles des lignes directrices d'Ostéoporose Canada, Action Cancer Ontario et l'American Society of Clinical Oncology^{83,97,98}, associées aux résultats d'essais cliniques mentionnés plus haut, le Comité des guides de pratique a formulé des recommandations sur la prise en charge de la santé osseuse chez les hommes sous TPA. Le tableau 3 présente un sommaire des agents sur le marché.

3.3. Bouffées de chaleur

Sommaire des données probantes

Les bouffées de chaleur sont un effet secondaire courant et inconfortant du TPA.

Recommandations

- **Il faut conseiller aux patients de repérer et d'éviter tout facteur déclenchant potentiel** (*opinion d'experts*).
- **Le meilleur agent pour traiter les bouffées de chaleur reste à établir, mais plusieurs se sont révélés efficaces et peuvent être envisagés** (NP 2; faible recommandation).
- **Le recours au TPA intermittent atténue les bouffées de chaleur et doit être envisagé chez des patients sélectionnés avec soin** (NP 2; forte recommandation).

- **L'acupuncture peut avoir un effet bénéfique et peut être envisagée chez les patients qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recourir à une pharmacothérapie** (NP 3; faible recommandation).

Les bouffées vasomotrices ou « bouffées de chaleur » surviennent chez la plupart des hommes sous TPA et sont décrites comme une sensation de chaleur désagréable d'apparition soudaine au niveau du visage. Si elles sont inconfortantes, elles peuvent mener à une détérioration de la QdVS et une baisse de l'observance du TPA. Des modifications au style de vie peuvent être recommandées, y compris l'évitement des facteurs déclenchants cernés par le patient, surtout la chaleur et les aliments épicés⁹⁹.

On a évalué plusieurs agents pharmacologiques dans le traitement des bouffées de chaleur^{100,101}. La gabapentine à raison de 900 mg par jour réduit les bouffées de chaleur en comparaison avec le placebo¹⁰¹. Le rôle de la venlafaxine (75 mg/jour), de l'acétate de médroxyprogestérone (20 mg/jour) ou de l'acétate de cyprotérone (100 mg/jour) dans la réduction des bouffées de chaleur chez les hommes traités par TPA a été évalué dans un ECRA mené auprès de 311 hommes¹⁰⁰. Les auteurs ont noté une baisse significative de la fréquence des bouffées de chaleur avec tous ces traitements (par rapport aux valeurs de base : -47,2 % avec la venlafaxine, -94,5 % avec la cyprotérone, -83,7 % avec la médroxyprogestérone; $p < 0,001$ dans tous les cas); cela dit, la médroxyprogestérone et la cyprotérone semblaient plus efficaces que la venlafaxine. L'acétate de mégestrol s'est aussi révélé bénéfique dans la réduction de la fréquence des bouffées de chaleur chez les hommes sous TPA¹⁰². Le tableau 4 présente les agents couramment utilisés pour traiter les bouffées de chaleur.

On a étudié le rôle de la médecine complémentaire dans le traitement des bouffées de chaleur. La modalité la plus étudiée est l'acupuncture. Il a été montré que l'acupuncture diminue les bouffées de chaleur de 89 à 95 %^{103,104}; cela dit, ces résultats ne sont pas fondés sur des données tirées d'ECRA. Chez les hommes qui ne souhaitent pas recevoir d'agent pharmacologique, l'acupuncture peut être une option raisonnable, même si elle repose sur des données de faible qualité.

Dans un ECRA comparant le TPA continu au TPA intermittent, des hommes sous traitement intermittent ont présenté des scores significativement supérieurs quant aux bouffées de chaleur ($p < 0,001$)¹⁰⁵. L'utilisation du TPA intermittent est discutée plus en détail dans la section sur la QdVS du présent guide de pratique.

Tableau 3. Agents couramment utilisés pour la prise en charge des manifestations osseuses chez les hommes sous traitement par privation androgénique

Agent	Mode d'action	Doses (choisir une option)
Alendronate (Fosamax)	Bisphosphonate	– 10 mg/jour par voie orale – 70 mg/semaine par voie orale
Risédrone (Actonel)	Bisphosphonate	– 5 mg/jour par voie orale – 35 mg/semaine par voie orale – 150 mg/mois par voie orale
Acide zolédronique (Aclasta)	Bisphosphonate	– 5 mg/année par voie intraveineuse
Denosumab (Prolia)	Inhibiteur du ligand du RANK	– 60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois

Tableau 4. Agents couramment utilisés pour la prise en charge des bouffées de chaleur chez les hommes recevant un traitement par privation androgénique

Agent	Dose	Mode d'action	Approuvé par Santé Canada contre les bouffées de chaleur
Acétate de médroxyprogestérone (Provera)	20 mg/jour par voie orale	Dérivé synthétique de la progestérone	Non
Acétate de mégésterol (Megace)	20 mg 2 f.p.j. par voie orale	Dérivé synthétique de la progestérone	Non
Acétate de cyprotérone (Androcur)	50-100 mg/jour par voie orale	Antiandrogène	Non (approuvé pour le traitement palliatif des patients atteints d'adénocarcinome avancé de la prostate)
Gabapentine (Neurontin)	900 mg/jour par voie orale	Agent antiépileptique	Non
Venlafaxine (Effexor)	75 mg/jour par voie orale	Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine	Non

3.4. Manifestations mammaires

Sommaire des données probantes

Les manifestations indésirables d'ordre mammaire liées au TPA incluent la gynécomastie et la mastodynée. La gynécomastie survient le plus souvent pendant la prise d'AA en monothérapie et est une rare complication des agents agissant sur la LHRH pris en monothérapie ou d'un blocage androgénique combiné.

Recommandations

- Il n'est actuellement pas recommandé de prescrire un traitement prophylactique contre la gynécomastie chez les hommes sous TPA (*opinion d'experts*).
- On peut utiliser le tamoxifène ou la radiothérapie pour la prévention et le traitement des manifestations mammaires chez les hommes recevant le bicalutamide en monothérapie; le tamoxifène est plus efficace que la RT (NP 1; forte recommandation).

La gynécomastie (augmentation du tissu mammaire) et la mastodynée (sensibilité des seins), connues ensemble sous le terme « manifestations mammaires », peuvent être des effets secondaires incommodes du TPA et peuvent survenir ensemble ou séparément. La gynécomastie survient en conséquence de la conversion dans le tissu périphérique de la testostérone en œstradiol, ce qui augmente le rapport de l'activité des œstrogènes par rapport à celle des androgènes. Cet effet est plus prononcé avec les AA en monothérapie, l'incidence pouvant aller jusqu'à 85 % des hommes prenant 150 mg de bicalutamide¹⁰⁶. L'incidence chez les patients traités par blocage androgénique combiné est plus faible, soit 13 à 22 %¹⁰⁶. Plusieurs études ont montré que le tamoxifène et la RT étaient des traitements prophylactiques efficaces contre les manifestations mammaires¹⁰⁷⁻¹¹². Les données tirées des ECRA portent à croire que le tamoxifène est plus efficace qu'une simple fraction de 12 Gy le jour de l'amorce du traitement par bicalutamide dans la prévention de cette complication^{107,108}. Les

traitements par tamoxifène et par RT sont bien décrits pour la prise en charge de manifestations mammaires^{107,113-115}. Le tamoxifène est plus efficace qu'une simple fraction de 12 Gy de RT dans la réduction de la gravité des manifestations mammaires après leur apparition chez les hommes traités par bicalutamide¹⁰⁷.

3.5. Fonction cognitive

Sommaire des données probantes

L'utilisation du TPA chez les hommes atteints de CP peut être associée à des changements cognitifs, à la dépression et à l'apparition de la démence; cependant, les données étayant le lien de causalité restent faibles et des données prospectives supplémentaires sont nécessaires.

Recommandations

- Il faut surveiller l'apparition d'un déclin cognitif et de la dépression pendant tout le traitement par TPA (*opinion d'experts*).

L'effet du TPA sur la fonction cognitive a été mesuré lors d'études cliniques, tant subjectivement (par les symptômes déclarés par les patients) qu'objectivement (par des tests cognitifs normalisés). Des changements dans les fonctions cognitives associés au TPA ont été notés chez 25 à 50 % des patients^{116,117}. Les changements cognitifs rapportés par les patients comprenaient les difficultés touchant la concentration, le traitement de l'information, la fluidité verbale, le traitement de l'information visuelle, la fonction visuospatiale, la mémoire et la fonction exécutive, en plus de la fatigue chronique et de l'apathie. La gravité des symptômes signalés variait grandement, allant de petites difficultés comme le fait d'oublier un article sur une liste de choses à faire, à des effets plus graves compromettant le fonctionnement quotidien^{116,117}. Les études évaluant la fonction cognitive par des tests objectifs ont noté que les hommes sous TPA avaient des difficultés concernant la mémoire verbale¹¹⁸, les capacités spatiales¹¹⁹ et l'attention¹²⁰. Cela dit, d'autres

études n'ont noté aucun effet appréciable du TPA sur la fonction cognitive^{116,121,122}, ou n'ont noté un déclin que chez un sous-groupe de participants¹²³. Certaines études ont même rapporté une amélioration de la mémoire verbale¹²⁴ ou un risque réduit de démence¹²⁵.

En outre, le TPA peut être associé à l'apparition de symptômes de dépression¹²⁶. Plus précisément, le TPA a été associé à des taux accrus de dépression majeure et d'aggravation des symptômes de dépression sans risque accru de tendances suicidaires¹²⁶. Plusieurs études récentes et une méta-analyse ont conclu que les hommes sous TPA couraient un risque accru de présenter de la démence ou une maladie d'Alzheimer en comparaison avec les hommes atteints de CP non traités par TPA¹²⁷. Les différences dans les observations de ces études reflètent peut-être une variation dans la méthodologie, notamment dans le schéma de TPA (continu ou intermittent), les méthodes (castration chirurgicale ou chimique), le recours à d'autres traitements concomitants (p. ex. la radiothérapie) et la nature des groupes témoins (témoins en bonne santé ou hommes atteints de CP, mais non traités par TPA)¹²⁸⁻¹³⁰. Vu les données contradictoires, la tenue d'autres ECRA est requise.

3.6. Fatigue et anémie

Sommaire des données probantes

La fatigue est un effet secondaire notable du TPA et la cause sous-jacente est souvent multifactorielle. L'anémie est fréquente chez les hommes recevant un TPA, mais dans la plupart des cas, elle est légère et ne justifie donc pas un traitement.

Recommandations

- **Il faut conseiller aux hommes qui présentent de la fatigue de suivre un programme d'exercice** (NP 2; forte recommandation).
- **Les hommes atteints d'anémie grave ou ceux qui présentent une baisse du taux d'hémoglobine plus importante que ce à quoi on s'attend en réponse au TPA doivent être orientés vers un spécialiste pour des évaluations plus poussées** (opinion d'experts).

La fatigue est un effet secondaire notable du TPA¹³¹. Le mécanisme sous-jacent est probablement lié aux effets physiques néfastes du TPA associés à la piètre QdVS chez certains hommes. Elle peut aussi être liée à la dépression¹³². La meilleure façon de traiter la fatigue est par l'exercice; de nombreux essais cliniques bien conçus ont en effet noté un effet bénéfique¹³³. Récemment, Taafee *et al.* ont noté que divers programmes d'exercice sont efficaces pour réduire la fatigue chez les hommes sous TPA, et que ce sont les hommes affichant la fatigue la plus intense qui sont les plus susceptibles de tirer profit

de l'exercice¹³⁴. La section 3.1.4 présente des suggestions de programmes d'exercice.

L'anémie est un effet secondaire courant du TPA et en temps normal, elle est normocytaire et normochrome¹³⁵. La plupart des études rapportent une baisse des taux d'hémoglobine de 1 à 2 ng/dL par rapport au départ¹³⁵, ce qui est peu susceptible d'entraîner des issues cliniquement pertinentes. Cela dit, l'anémie symptomatique pourrait être plus marquée chez les hommes atteints de CP métastatique et d'anémie associée à un cancer pré-existant¹³⁵. L'impact de l'anémie sur la fatigue chez les hommes sous TPA reste à élucider, mais contribue probablement. Un traitement est rarement indiqué, mais peut inclure une transfusion de sang et la prise d'érythropoïétine dans les cas graves. Comme les causes de l'anémie sont multifactorielles, il faut rechercher la présence de causes sous-jacentes secondaires (c.-à-d. carence en fer, en vitamine B12 ou en folates) si l'anémie est grave ou si le taux d'hémoglobine baisse davantage que ce à quoi on s'attend en lien avec le TPA uniquement. Dans ces cas, il peut être utile de diriger le patient vers un hématologue.

3.7. Fonction sexuelle

Sommaire des données probantes

Le TPA influe sur de nombreux domaines de la fonction sexuelle, dont l'image corporelle, la libido et la fonction érectile.

Recommandations

- **Il faut envisager d'orienter vers un sexologue les hommes qui souhaitent améliorer leur vie sexuelle afin de recevoir un traitement multimodal** (opinion d'experts).
- **Le TPA intermittent peut améliorer la libido et la fonction érectile et doit être envisagé chez certains patients bien sélectionnés** (NP 1; forte recommandation).

Le TPA exerce un profond effet négatif sur la fonction sexuelle. De multiples domaines de la fonction sexuelle sont affectés, et incluent une réduction de la taille du pénis et des testicules, une baisse de la libido (chez jusqu'à 90 % des hommes), une sensibilité moindre à la stimulation sexuelle et une dysfonction érectile¹³². Dans une étude, la longueur du pénis avait diminué, passant de 10,76 cm à 8,05 cm en moyenne après 15 mois de TPA, pour atteindre un plateau par la suite¹³⁶. Des études de pathologie ont montré une atrophie testiculaire importante chez les hommes sous TPA¹⁰⁶. Ces changements, jumelés à des altérations du poids et de la masse musculaire et l'apparition d'une gynécomastie, peuvent avoir un effet néfaste sur l'image corporelle perçue par le patient, ce qui peut mener à une mauvaise fonction sexuelle et à une détérioration de l'intimité avec le ou la partenaire.

Diverses interventions peuvent aider à améliorer la fonction sexuelle pendant le TPA. Les patients ont besoin de conseils appropriés avant le traitement concernant les effets secondaires, notamment en ce qui concerne l'image corporelle. Les patients intéressés doivent être orientés vers des groupes de soutien psychosocial et/ou des sexologues. La dysfonction érectile peut être traitée par diverses interventions, notamment des inhibiteurs de la phosphodiesterase; cependant, sans une excitation mentale et physique adéquate, l'efficacité du traitement peut demeurer faible¹³⁷. On a montré que le TPA intermittent était associé à une meilleure fonction sexuelle, et il faut envisager cette option chez les patients à qui elle convient.

3.8. Qualité de vie liée à la santé

Sommaire des données probantes

Les patients sous TPA présentent des atteintes significatives dans de nombreux domaines de la QdVS.

Recommandations

- **Il faut encourager les hommes à suivre un programme d'exercice afin d'améliorer la QdVS pendant le traitement** (NP 2; forte recommandation).
- **Le TPA intermittent est associé à une meilleure QdVS et doit être envisagé chez certains patients bien sélectionnés** (NP 1; forte recommandation).

3.8.1. Effet du TPA sur la QdVS

La constellation des effets secondaires causés par le TPA touche à de multiples systèmes organiques qui ont le potentiel d'affecter plusieurs domaines fonctionnels et psychologiques. Il n'est donc pas surprenant que de multiples mesures de la QdVS soient affectées par une hormonothérapie. Les hommes atteints de CP constituent une population vulnérable qui souffre d'anxiété et de détresse, et l'ajout d'autres facteurs altérant la QdVS secondaires au TPA justifie une discussion.

Plusieurs rapports publiés ont fait état de l'effet du TPA sur de nombreuses mesures de la QdVS. Dans une étude prospective de cohorte en population menée auprès de 1 600 hommes atteints d'un CP localisé et de témoins appariés pour l'âge, les patients sous TPA étaient plus susceptibles de présenter un déclin des scores de santé physique générale et de santé mentale après trois ans de suivi¹³⁸. De même, Fowler *et al.* ont noté un profond déclin de nombreux indices de QdVS chez les hommes sous TPA après une prostatectomie radicale, y compris l'effet du cancer et de son traitement, l'inquiétude au sujet du cancer et de la mort, et des inquiétudes au sujet de l'image corporelle, de la santé mentale, de la santé générale et des niveaux d'activité et d'énergie¹³⁹. Ces résultats sont compatibles avec les données tirées des ECRA, qui ont constamment montré

une détérioration significative de la fonction sexuelle chez les hommes recevant différentes formes de TPA^{140,141}. Les études susmentionnées ont surtout évalué des cohortes historiques, mais les données contemporaines recueillies par le biais de questionnaires validés font état de résultats similaires. Plus précisément, des études ont noté des scores de QdVS inférieurs dans les domaines de la vitalité et de l'activité hormonale chez les patients recevant un TPA néoadjuvant avant une RT^{142,143}. Les scores plus faibles de vitalité et d'activité hormonale semblent refléter de pires résultats quant aux bouffées de chaleur, à la dépression et au manque d'énergie et un poids corporel plus élevé. Globalement, les données pointent vers un effet significatif sur diverses mesures de la QdVS chez les hommes atteints de CP traités par TPA.

3.8.2. Programme d'exercice pour améliorer la QdVS

L'effet du TPA sur la QdVS peut être atténué en partie par un programme d'exercice. Plusieurs ECRA ont étudié cette intervention, et la majorité de ces ECRA ont montré des résultats favorables^{43,63}. Des revues systématiques sur ce sujet ont aussi signalé une amélioration de nombreux paramètres de QdVS chez les hommes sous TPA suivant un programme d'exercice¹⁴⁴. Ensemble, ces données étayaient le recours à un programme d'exercice comme stratégie raisonnable pour compenser les détériorations de la QdVS associées au TPA. La durée et le type d'exercice permettant d'obtenir un bienfait optimal restent inconnus, mais les médecins peuvent suivre les directives publiées concernant les programmes d'activité physique chez les patients atteints de cancer^{70,71}, examinés ailleurs dans le présent guide de pratique.

3.8.3. TPA intermittent

Une autre stratégie pour réduire l'impact du TPA sur la QdVS consiste à utiliser un traitement intermittent. L'essai canadien PR7 était un ECRA comparant le TPA continu au TPA intermittent chez les patients présentant une récidive biochimique après une RT définitive et sans signe de métastases¹⁰⁵. Il n'y a pas eu de différence dans les résultats concernant la survie globale (8,8 contre 9,1 ans; RRI de 1,02, IC à 95 % : 0,86 à 1,21) entre les deux groupes de traitement. Il faut toutefois préciser qu'une analyse de sous-groupe non planifiée a montré une survie inférieure chez les hommes affichant un score de Gleason > 7 sous traitement intermittent. Plus précisément, plus d'hommes du groupe de traitement intermittent sont décédés de causes spécifiques au cancer, tandis que dans le groupe de traitement continu, plus d'hommes sont décédés de causes non liées au cancer. Des améliorations dans de multiples domaines de la QdVS ont été observées dans le groupe sous TPA intermittent, notamment la fonction physique, la fatigue, les bouffées de chaleur, les problèmes urinaires

et la dysfonction érectile. Le groupe sous TPA intermittent affichait aussi une meilleure libido.

Le rôle du TPA intermittent chez les hommes présentant une maladie métastatique est controversé. Hussein *et al.* ont réalisé un essai de phase III chez des hommes atteints d'un CP hormonosensible métastatique récemment diagnostiqué et répartis aléatoirement pour recevoir un TPA continu ou un TPA intermittent¹⁴⁵. Les critères d'évaluation principaux étaient la non-infériorité du TPA intermittent quant à la survie globale et à l'évaluation de la QdVS trois mois après la répartition aléatoire. Les hommes du groupe de traitement intermittent semblaient avoir une survie plus faible que ceux du groupe de traitement continu, mais les résultats ont été jugés non concluants sur le plan statistique. Trois mois après la répartition aléatoire, on a constaté une amélioration statistiquement significative de la dysfonction érectile et de la santé mentale chez les hommes recevant un traitement intermittent. La fonction physique, la libido et la vitalité tendaient à être améliorées par le TPA intermittent, mais les résultats n'ont pas atteint le seuil de signification statistique.

Dans l'ensemble, la décision de poursuivre un TPA intermittent ou continu doit tenir compte des préférences du patient, de ses attentes quant à l'impact du traitement sur la QdVS et de l'état de sa maladie. Un bon counseling et une prise de décision partagée sont essentiels pour assurer un équilibre adéquat entre des résultats favorables en matière de QdVS et une maîtrise acceptable du cancer. En général, les hommes atteints d'un CP non métastatique sont susceptibles de bénéficier d'un TPA intermittent sans avoir à se préoccuper de résultats compromis quant au cancer, tandis qu'il faut user de prudence au moment de prescrire un traitement intermittent à des patients atteints de CP métastatique. L'essai HERO, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du rélugolix, un antagoniste de la GnRH par voie orale, a montré une augmentation sensiblement supérieure des taux de testostérone chez les hommes recevant du rélugolix que chez ceux recevant du leuprolide, ce qui pourrait avoir des répercussions importantes pour le TPA intermittent et la QdVS³¹. Cette question devra être abordée dans de futurs essais cliniques.

4. Conclusions et orientations futures

Le TPA améliore la survie des hommes atteints de CP; cependant, il est associé à de nombreux effets indésirables qui touchent plusieurs systèmes organiques (tableau 5). Les patients ont besoin d'un counseling approprié concernant les effets indésirables, et le traitement ne doit être réservé qu'aux patients susceptibles d'en tirer un bienfait oncologique. Un partenariat entre l'urologue et les fournisseurs de soins primaires selon une approche multidisciplinaire est impératif pour atténuer les complications qui peuvent survenir

Urologue, oncologue médical, radio-oncologue	Instauration du TPA
Urologue, oncologue médical, radio-oncologue, médecin de soins primaires	Examens initiaux <i>Anamnèse</i> : inclut les antécédents d'ECVM, de TEV ou d'AVC, le risque de chute, les facteurs de risque de maladie cardiaque <i>Examen physique</i> : inclut le poids, le tour de taille, l'IMC, la taille, la tension artérielle <i>Épreuves de laboratoire</i> : glycémie à jeun, hyperglycémie provoquée par voie orale ou taux d'HbA1c, profil lipidique (cholestérol total, LDL, HDL), taux de calcium, taux de 25-hydroxyvitamine D <i>Autres</i> : DMO mesurée par DEXA, calcul du risque de fracture ostéoporotique majeure sur 10 ans à l'aide d'un outil validé
Urologue, oncologue médical, radio-oncologue, médecin de soins primaires	Recommandations générales et prise en charge des complications liées au TPA selon le guide de pratique de l'AUC sur les complications du TPA
Médecin de soins primaires	Surveillance et suivi Procéder à des évaluations des paramètres métaboliques à des intervalles de 6 à 12 mois pendant au moins 24 mois après l'instauration du TPA Surveiller la tension artérielle et traiter toute hypertension jusqu'à l'atteinte des valeurs cibles de <130/80 Surveiller l'apparition d'une dyslipidémie, d'une résistance à l'insuline et d'un syndrome métabolique. Prendre en charge selon les meilleures lignes directrices cliniques.

Fig. 1. Approche multidisciplinaire pour la prise en charge de patients sous traitement par privation androgénique (TPA). AUC : Association des urologues du Canada; DEXA : absorptiométrie à rayons X en double énergie; DMO : densité minérale osseuse; ECVM : événements cardiovasculaires majeurs; HDL : lipoprotéine de haute densité; IMC : indice de masse corporelle; LDL : lipoprotéine de basse densité; TVE : thromboembolie veineuse.

en réponse au TPA (figure 1). Ce point est devenu de plus en plus important à l'heure où on assiste à l'émergence rapide de traitements pharmacologiques efficaces pour le CP avancé, pour le traitement duquel le TPA reste un pilier.

Conflits d'intérêts : Le Dr So a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Amgen, Astellas, Bayer, Janssen, Ferring et TerSera et a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Ferring et Janssen. Le Dr Izard a reçu des subventions ou des honoraires de la part d'AbbVie, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen et Sanofi et a participé à des essais cliniques appuyés par AbbVie, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen et Merck. Le Dr Saad a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Amgen, Astellas, Bayer, Janssen et Sanofi et a reçu une rémunération/des honoraires de ces mêmes sociétés; il a participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, Astellas, Bayer, Janssen et Sanofi. Le Dr Shayegan a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer et Janssen et a reçu une subvention de recherche de la part de Janssen.

Tableau 5. Aperçu des effets indésirables associés au traitement par privation androgénique

Complication	Sommaire des manifestations	Prise en charge
Maladie cardiovasculaire	Risque accru de manifestations cardiaques Hausse du risque d'AVC Hausse du risque de TVP/PE	1. Modifications du style de vie pour favoriser une alimentation et un poids sains 2. Abandon du tabac 3. Programme d'exercice physique 4. Surveillance et optimisation de la prise en charge de la glycémie, de la tension artérielle et du profil lipidique 5. Envisager l'utilisation d'un antagoniste de la GnRH chez les patients présentant des comorbidités cardiaques importantes 6. Envisager une orientation vers un cardio-oncologue
Changement dans la composition corporelle	Hausse de l'IMC Hausse du pourcentage de graisse corporelle Baisse de la masse musculaire	1. Modifications du style de vie pour favoriser une alimentation et un poids sains 2. Programme d'exercice physique 3. Surveillance et optimisation de la prise en charge de la glycémie, de la tension artérielle et du profil lipidique
Changement dans les paramètres métaboliques	Résistance à l'insuline/intolérance au glucose Risque accru de diabète incident Perte de l'équilibre glycémique Modification du profil lipidique Risque accru de syndrome métabolique	1. Modifications du style de vie pour favoriser une alimentation et un poids sains 2. Programme d'exercice physique 3. Surveillance et optimisation de la prise en charge de la glycémie, de la tension artérielle et du profil lipidique
Santé des os	Diminution de la DMO Risque accru d'ostéoporose Hausse du risque de fractures cliniques	1. Abandon du tabac et de l'alcool 2. Apport adéquat en calcium (1200 mg/jour) et suppléments de vitamine D (800 à 1000 UI/jour) 3. Programme d'exercice physique 4. Traitement par bisphosphonate ou denosumab pour les hommes présentant des facteurs de risque de fracture osseuse (c.-à-d. antécédents de fracture par faible traumatisme, diagnostic d'ostéoporose, risque modéré ou élevé de fracture sur 10 ans)
Bouffées de chaleur		1. Éviter les déclencheurs 2. Traitement pharmacologique 3. Envisager l'acupuncture 4. Envisager un TPA intermittent
Manifestations mammaires	Gynécomastie Mastodynie	1. Traitement par tamoxifène ou RT à faible dose (tamoxifène de préférence) 2. Traitement chirurgical pour certains patients
Fonction cognitive	Concentration Mémoire Démence Dépression	1. Les données probantes étayant un lien de causalité sont faibles 2. Éducation appropriée des patients et surveillance des symptômes
Fatigue et anémie		1. Thérapie par l'exercice pour la fatigue 2. Recherche des causes secondaires de l'anémie et orientation vers un hématologue si indiqué sur le plan clinique
Fonction sexuelle altérée	Diminution de la taille du pénis et des testicules Perte de libido Diminution de la sensibilité à la stimulation sexuelle Dysfonction érectile	1. Counseling approprié avant le traitement 2. Thérapie sexuelle 3. Traitement par inhibiteur de la PDE-5 et autre traitement de la DE, le cas échéant 4. Envisager un TPA intermittent
Qualité de vie	Multiples domaines	1. Programme d'exercice 2. Envisager un TPA intermittent

DE : dysfonction érectile; DMO : densité minérale osseuse; EP : embolie pulmonaire; GnRH : hormone de libération des gonadotrophines; IMC : indice de masse corporelle; RT : radiothérapie; TPA : traitement par privation androgénique; TVP : thrombose veineuse profonde.

Le Dr Aprikian a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Astellas et Bayer et a reçu des subventions d'AbbVie, Astellas, Bayer, Sanofi et TerSera. Le Dr Rendon a été membre de conseils consultatifs et du Bureau des conférenciers d'AbbVie, Amgen, Astella, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Jansen et Sanofi et a reçu des honoraires de ces mêmes sociétés. Les autres auteurs ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnel ou financier en lien avec le présent rapport.

Avant d'être publié, ce guide de pratique a été passé en revue par le Comité des guides de pratique de l'AUC, les membres à titre particulier de l'AUC et le Conseil d'administration de l'AUC.

Références

- 2020, Canadian Cancer Statistics 2020. Canadian Cancer Society.
- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2018. Toronto, ON: Canadian Cancer Society, 2018.
- Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), 2018. À l'adresse : <https://www.cebm.net>. Consulté le 13 février 2021.
- The Grading of Recommendations: Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) working group, 2018. À l'adresse : <http://www.gradeworkinggroup.org>. Consulté le 12 février 2021.
- Pagliarulo V. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. In: Schatten H, editor. Molecular & Diagnostic Imaging in Prostate Cancer: Clinical Applications and Treatment Strategies. Cham: Springer International Publishing; 1-30., 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99286-0_1
- Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C *et al.* A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix vs. leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:1670-4. <https://doi.org/10.1097/00005392-200204000-00021>
- Chowdhury S, Robinson D, Cahill D *et al.* Causes of death in men with prostate cancer: An analysis of 50 000 men from the Thames Cancer Registry. *BJU Int* 2013;112:182-9. <https://doi.org/10.1111/bju.12212>
- Levine GN, D'Amico AV, Berger P *et al.* Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: A science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010;121:833-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192695>
- U.S. Food & Drug Administration. FDA drug safety communication: update to ongoing safety review of GnRH agonists and notification to manufacturers of GnRH agonists to add new safety information to labeling regarding increased risk of diabetes and certain cardiovascular diseases. [En ligne] 2010. À l'adresse : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229986.htm>. Consulté le 13 février 2021.
- GnRH agonists: Heart-related risk in men treated for prostate cancer. [En ligne] 2011. À l'adresse : <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13541a-eng.php>. Consulté le 13 février 2021.
- Saigal CS, Gore JL, Krupski TL *et al.* Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1493-1500. <https://doi.org/10.1002/cncr.22933>
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2497>
- Keating NL, O'Malley A, Freedland SJ *et al.* Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: Observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1518-23.
- Wirth MP, See WA, McLeod DG *et al.* Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: Results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-70. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000140159.94703.80>
- Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: A nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol* 2014;65:704-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.002>
- Roach M 3rd, Bae K, Speight J *et al.* Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9881>
- Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU *et al.* Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:92-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.3752>
- Voog JC, Paulus R, Shipley WU *et al.* Cardiovascular mortality following short-term androgen deprivation in clinically localized prostate cancer: An analysis of RTOG 94-08. *Eur Urol* 2016; 69:204-10. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.027>
- D'Amico AV, Denham JW, Crook J *et al.* Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007; 25:2420-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3369>
- Zhao J, Zhu S, Sun L *et al.* Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: A meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One* 2014;9:e107516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107516>
- Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A *et al.* Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: A meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386-96. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.039>
- Nguyen PL, Je Y, Schutz FA *et al.* Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-66. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1745>
- O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L *et al.* Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1243-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1792>
- Ziehr DR, Chen MH, Zhang D *et al.* Association of androgen-deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer. *BJU Int* 2015;116:358-65. <https://doi.org/10.1111/bju.12905>
- Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH *et al.* Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;302:866-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1137>
- 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. <https://doi.org/10.1038/srep26220>
- Hopmans SN, Duivenvoorden WC, Werstuck GH *et al.* GnRH antagonist associates with less adiposity and reduced characteristics of metabolic syndrome and atherosclerosis compared with orchiectomy and GnRH agonist in a preclinical mouse model. *Urol Oncol* 2014;32:1126-34. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.06.018>
- Albertsen PC, Klotz L, Tombal B *et al.* Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565-73. <https://doi.org/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 pre-existing cardiovascular disease. *J Urol* 2019;202:1199-1208. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000384>
- Scaife LM, Vincendeau S, Balusson F *et al.* Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists—a nationwide, population-based cohort study based on 2010–2013 French Health Insurance data. *Eur J Cancer* 2017;77:99-108. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.002>
- Shore ND, Saad F, Cookson MS *et al.* Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004325>
- Ehdaie B, Atria CL, Gupta A *et al.* Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer* 2012;118:3397-3406. <https://doi.org/10.1002/cncr.26623>
- Kliit-Drori AJ, Yin H, Tagalakis V *et al.* Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of venous thromboembolism. *Eur Urol* 2016;70:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.022>
- Guo Z, Huang Y, Gong L *et al.* Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21:451-60. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0059-4>
- Nead KT, Boldbaatar N, Yang DD *et al.* Association of androgen deprivation therapy and thromboembolic events: A systematic review and meta-analysis. *Urology* 2018;114:155-62. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2017.11.055>
- Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ *et al.* Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599-603. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8299>
- Berruti A, Dogliotti L, Terrone C *et al.* Changes in bone mineral density, lean body mass, and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002;167:2361-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64985-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64985-3)
- Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004;63:742-5. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2003.10.063>
- Haseen F, Murray LJ, Cardwell CR *et al.* The effect of androgen deprivation therapy on body composition in men with prostate cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;4:128-39. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0114-1>
- Cheung AS, Tinson AJ, Milevski SV *et al.* Persisting adverse body composition changes 2 years after cessation of androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *Eur J Endocrinol* 2018;179:21-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0117>
- Spry NA, Taaffe DR, England PJ *et al.* Long-term effects of intermittent androgen suppression therapy on lean and fat mass: A 33-month prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:67-72. <https://doi.org/10.1038/pcan.2012.33>
- Storer TW, Miciek R, Travis TG. Muscle function, physical performance, and body composition changes in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Asian J Androl* 2012;14:204-21. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.104>

43. Cormie P, Zopf EM. Exercise medicine for the management of androgen deprivation therapy —related side effects in prostate cancer. *Urol Oncol* 2020;38:62-70. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.008>
44. Bylow K, Dale W, Mustian K et al. Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Urology* 2008;72:422-7. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2008.03.032>
45. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>
46. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU et al. Obesity and mortality in men with locally advanced prostate cancer: Analysis of RTOG 85-31. *Cancer* 2007;110:2691-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.23093>
47. Gong Z, Agalliu I, Lin DW et al. Obesity is associated with increased risks of prostate cancer metastasis and death after initial cancer diagnosis in middle-aged men. *Cancer* 2007;109:1192-1202. <https://doi.org/10.1002/cncr.22534>
48. Keto CJ, Aronson WJ, Terris MK et al. Obesity is associated with castration-resistant disease and metastasis in men treated with androgen deprivation therapy after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *BJU Int* 2012;110:492-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10754.x>
49. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2507>
50. Basaria S, Muller DC, Carducci MA et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006;106:581-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.21642>
51. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009;27:3452-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0923>
52. Haidar A, Yassin A, Saad F et al. Effects of androgen deprivation on glycaemic control and on cardiovascular biochemical risk factors in men with advanced prostate cancer with diabetes. *Aging Male* 2007;10:189-96. <https://doi.org/10.1080/13685530701653538>
53. Smith MR, Lee H, McGovern F et al. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: Differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer* 2008;112:2188-94. <https://doi.org/10.1002/cncr.23440>
54. Yannucci J, Manola J, Garnick MB et al. The effect of androgen deprivation therapy on fasting serum lipid and glucose parameters. *J Urol* 2006;176:520-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.057>
55. Bagatell CJ, Knopp RH, Vale WW et al. Physiologic testosterone levels in normal men suppress high-density lipoprotein cholesterol levels. *Ann Intern Med* 1992;116:967-73. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-12-967>
56. Eri LM, Urdal P, Bechensteen AG. Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen, and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995;154:100-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67239-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67239-2)
57. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F et al. Toremifene improves lipid profiles in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer: Interim analysis of a multicenter phase 3 study. *J Clin Oncol* 2008;26:1824-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5517>
58. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:3979-83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.9741>
59. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
60. Nobes JP, Langley SE, Klopfer T et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2012;109:1495-1502. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10555.x>
61. Tobe SW, Stone JA, Anderson T et al. Canadian Cardiovascular Harmonized National Guidelines Endeavour (C-CHANGE) guideline for the prevention and management of cardiovascular disease in primary care: 2018 update. *CMAJ* 2018;190:E1192-1206. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180194>
62. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult [Epub ahead of print]. *Can J Cardiol* 2021;S0828-282X(21)00165-3. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
63. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: A systematic review. *J Clin Oncol* 2014;32:335-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.5523>
64. Hanson ED, Sheaff AK, Sood S et al. Strength training induces muscle hypertrophy and functional gains in black prostate cancer patients despite androgen deprivation therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:490-8. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls206>
65. Galvão DA, Nosaka K, Taaffe DR et al. Resistance training and reduction of treatment side effects in prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:2045-52. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000233803.48691.8b>
66. Taaffe DR, Newton RU, Spry N et al. Responsiveness to resistance-based multimodal exercise among men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:1211-20. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7311>
67. Cormie P, Galvão DA, Spry N et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: A randomized controlled trial. *BJU Int* 2015;115:256-66. <https://doi.org/10.1111/bju.12646>
68. Galvão DA, Spry N, Denham J et al. A multicenter, year-long, randomized controlled trial of exercise training targeting physical functioning in men with prostate cancer previously treated with androgen suppression and radiation from TROG 03.04 RADAR. *Eur Urol* 2014;65:856-64. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.041>
69. Gilbert SE, Tew GA, Fairhurst C et al. Effects of a lifestyle intervention on endothelial function in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Br J Cancer* 2016;114:401-8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.479>
70. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J et al. Exercise guidelines for cancer survivors: Consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:2375-90. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>
71. Segal R, Zwaal C, Green E et al. Exercise for people with cancer: A clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2017;24:40-6. <https://doi.org/10.3747/co.24.3376>
72. Panju AH, Breunis H, Cheung AM et al. Management of decreased bone mineral density in men starting androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009;103:753-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08156.x>
73. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009;104:800-5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08483.x>
74. Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C et al. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust* 2011; 194:301-6. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2011.tb02979.x>
75. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68000-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68000-7)
76. Maillefer JF, Sibilia J, Michel F et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161:1219-22. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)61639-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)61639-2)
77. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041943>
78. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endo Metab* 2005;90:6410-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0183>
79. Morote J, Orsola A, Abascal JM et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol* 2006;175:1679-83. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00999-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00999-7)
80. Smith MR, Lee WC, Brandman J et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: A claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7897-903. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.6908>
81. Smith MR, Boyce SP, Moynour E et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00033-9)
82. 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.24283>
83. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100771>
84. Leslie WD, Berger C, Langsetmo L et al. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: Results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int* 2011;22:1873-83. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1445-5>
85. Leslie WD, Lix LM, Langsetmo L et al. Construction of a FRAX® model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment. *Osteoporos Int* 2011;22:817-27. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1464-2>
86. Siminowski K, Leslie WD, Frame H et al. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2005;56:178-88.

87. Tang BM, Esllick GD, Nowson C *et al.* Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis [published correction appears in *Lancet* 2012;380:806]. *Lancet* 2007;370:657-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61342-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61342-7)
88. Lee CE, Leslie WD, Czykowsky P *et al.* A comprehensive bone-health management approach for men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Curr Oncol* 2011;18:e163-72. <https://doi.org/10.3747/co.v18i4.746>
89. Taaffe DR, Galvão DA, Spry N *et al.* Immediate vs. delayed exercise in men initiating androgen deprivation: Effects on bone density and soft tissue composition. *BJU Int* 2019;123:261-9. <https://doi.org/10.1111/bju.14505>
90. Newton RU, Galvão DA, Spry N *et al.* Exercise mode specificity for preserving spine and hip bone mineral density in prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:607-14. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001831>
91. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL *et al.* Pamidronate to prevent bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010845>
92. Smith MR, Eastham J, Gleason DM *et al.* Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>
93. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL *et al.* Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-24. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00006>
94. Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S *et al.* Preventive effect of risendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol* 2007;14:1071-5. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2007.01911.x>
95. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N *et al.* Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>
96. Saad F, Aprikian A, Finelli A *et al.* 2021 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2021;15:E81-90. <https://doi.org/10.5489/cauj.7074>
97. Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C *et al.* Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: A program in evidence-based care— Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29:348-55. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.01.007>
98. Saylor PJ, Rumble RB, Michalski JM. Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement summary of a Cancer Care Ontario guideline. *JCO Oncol Pract* 2020;16:389-93. <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00778>
99. Rhee H, Gunter JH, Heathcote P *et al.* Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU Int* 2015;115 Suppl 5:3-13. <https://doi.org/10.1111/bju.12964>
100. Irani J, Salomon L, Oba R *et al.* Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: A double-blind, randomized trial. *Lancet Oncol* 2010;11:147-54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70338-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70338-9)
101. Loprinzi CL, Dueck AC, Khoyratty BS *et al.* A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB). *Ann Oncol* 2009;20:542-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn644>
102. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK *et al.* Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994;331:347-52. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408113310602>
103. Harding C, Harris A, Chadwick D. Auricular acupuncture: a novel treatment for vasomotor symptoms associated with luteinizing-hormone releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *BJU Int* 2009;103:186-90. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07884.x>
104. Ashamalla H, Jiang ML, Guirguis A *et al.* Acupuncture for the alleviation of hot flashes in men treated with androgen ablation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1358-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.025>
105. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G *et al.* Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy [published correction appears in *N Engl J Med* 2012;367:2262]. *N Engl J Med* 2012;367:895-903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201546>
106. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S *et al.* Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015;67:825-36. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2014.07.010>
107. Perdonà S, Autorino R, De Placido S *et al.* Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: A randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:295-300. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70103-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70103-0)
108. Di Lorenzo G, Perdonà S, De Placido S *et al.* Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: The role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol* 2005;174:2197-2203. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000181824.28382.5c>
109. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M *et al.* Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:808-15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.12.013>
110. Serretta V, Altieri V, Morgia G *et al.* A randomized trial comparing tamoxifen therapy vs. tamoxifen prophylaxis in bicalutamide-induced gynecomastia. *Clin Genitourin Cancer* 2012;10:174-9. <https://doi.org/10.1016/j.dgc.2012.03.002>
111. Widmark A, Fosså SD, Lundmo P *et al.* Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003;61:145-51. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02107-6](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02107-6)
112. Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL *et al.* Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:476-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.03.022>
113. Di Lorenzo G, Autorino R, Perdonà S *et al.* Management of gynecomastia in patients with prostate cancer: A systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:972-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70464-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70464-2)
114. Fagerlund A, Cormio L, Palangi L *et al.* Gynecomastia in patients with prostate cancer: A systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0136094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136094>
115. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K *et al.* Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47:587-92. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2004.12.003>
116. Wu LM, Tanenbaum ML, Dijkers MPJM *et al.* Cognitive and neurobehavioral symptoms in patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy or observation: A mixed methods study. *Social Sci Med* 2016;156:80-9. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.03.016>
117. Wu LM, Diefenbach MA, Gordon WA *et al.* Cognitive problems in patients on androgen deprivation therapy: A qualitative pilot study. *Urol Oncol* 2013;31:1533-8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.07.003>
118. Beer TM, Bland LB, Bussiere JR *et al.* Testosterone loss and estradiol administration modify memory in men. *J Urol* 2006;175:130-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00049-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00049-2)
119. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psycho-Oncol* 2009;18:237-47. <https://doi.org/10.1002/pon.1401>
120. Salminen EK, Portin RI, Koskinen A, Helenius H, Nurmi M. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin Can Res* 2004;10:7575-82. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0750>
121. Alibhai SMH, Timilshina N, Duff-Canning S *et al.* Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer* 2017;123:237-44. <https://doi.org/10.1002/cncr.30320>
122. Alibhai SMH, Mahmoud S, Hussain F *et al.* Levels of sex hormones have limited effect on cognition in older men with or without prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:167-75. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.03.005>
123. Morote J, Tabernero AJ, Álvarez Ossorio JL *et al.* Cognitive function in patients with prostate cancer receiving luteinizing hormone-releasing hormone analogues: A prospective, observational, multicenter study. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2017;98:590-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.219>
124. Salminen E, Portin R, Korpela J *et al.* Androgen deprivation and cognition in prostate cancer. *Br J Cancer* 2003;89:971-6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601235>
125. Hong J, Liao C, Huang C, Lu Y. Chemical castration decreased the risk of dementia in patients with prostate cancer — from 13 368 patients, Taiwan National Health Insurance Research Database. *Eur Urol Suppl* 2017;16:e86. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(17\)30120-3](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(17)30120-3)
126. Siebert AL, Lapping-Carr L, Morgans AK. Neuropsychiatric impact of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Current evidence and recommendations for the clinician. *Eur Urol Focus* 2020;6:1170-9. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.014>
127. Sari Motlagh R, Qohul F, Mori K *et al.* The risk of new-onset dementia and/or Alzheimer disease among patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2021;205:60-7. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001341>
128. Treanor CJ, Li J, Donnelly M. Cognitive impairment among prostate cancer patients: An overview of reviews. *Eur J Cancer Care* 2017;26:e12642. <https://doi.org/10.1111/ecc.12642>
129. Jamadar RJ, Winters MJ, Maki PM. Cognitive changes associated with ADT: A review of the literature. *Asian J Androl* 2012;14:232-8. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.107>
130. McGinty HL, Phillips KM, Jim HSL *et al.* Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2014;22:2271-80. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2285-1>
131. Storey DJ, McLaren DB, Atkinson MA *et al.* Clinically relevant fatigue in men with hormone-sensitive prostate cancer on long-term androgen deprivation therapy. *Ann Oncol* 2012;23:1542-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr447>

132. Higano CS. Sexuality and intimacy after definitive treatment and subsequent androgen deprivation therapy for prostate cancer [published correction appears in *J Clin Oncol* 2013;31:824]. *J Clin Oncol* 2012;30:3720-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.8509>
133. Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients—a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2012;20:221-33. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1271-0>
134. Taaffe DR, Newton RU, Spry N *et al.* Effects of different exercise modalities on fatigue in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy: A year-long, randomized controlled trial. *Eur Urol* 2017;72:293-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.019>
135. Grossmann M, Zajac JD. Hematological changes during androgen deprivation therapy. *Asian J Androl* 2012;14:187-92. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.102>
136. Park KK, Lee SH, Chung BH. The effects of long-term androgen deprivation therapy on penile length in patients with prostate cancer: A single-center, prospective, open-label, observational study. *J Sex Med* 2011;8:3214-9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02364.x>
137. Elliott S, Latini DM, Walker LM *et al.*; ADT Survivorship Working Group. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: Recommendations to improve patient and partner quality of life. *J Sex Med* 2010;7:2996-3010. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01902.x>
138. Smith DP, King MT, Egger S *et al.* Quality of life three years after diagnosis of localized prostate cancer: Population-based cohort study. *BMJ* 2009;339:b4817. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4817>
139. Fowler FJ Jr, Collins MM, Corkery EW *et al.* The impact of androgen deprivation on quality of life after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:287-95. <https://doi.org/10.1002/cncr.10656>
140. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC *et al.* Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *BJU* 2004;93:975-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04763.x>
141. Chroder FH, Collette L, De Reijke TM *et al.*; EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Prostate cancer treated by anti-androgens: Is sexual function preserved? *Br J Cancer* 2000;82:283-90. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.0916>
142. Chen MC, Kilday PS, Elliott PA *et al.* Neoadjuvant leuprolide therapy with radical prostatectomy: Long-term effects on health-related quality of life. [Epub ahead of print]. *Eur Urol Focus* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.03.001>
143. Okamoto K, Sekine Y, Nomura M *et al.* Effects of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on cognitive, sexual, and hormonal functions in patients with prostate cancer: Relationship with testicular and adrenal androgen levels. *Basic Clin Androl* 2015;25:3. <https://doi.org/10.1186/s12610-015-0019-y>
144. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2014;32:335-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.5523>
145. Hussain M, Tangen CM, Berry DL *et al.* Intermittent vs. continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212299>

Correspondance: Dr Ricardo Rendon, Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada; rrendon@dal.ca