

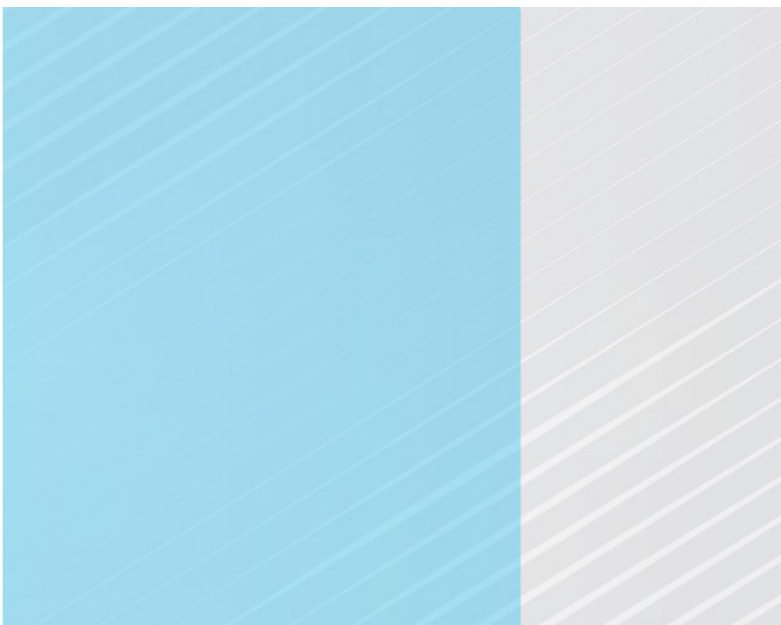
Dosage de la testostérone par la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem – LC-MS/MS

Avis d'évaluation de la pertinence clinique

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement





# Dosage de la testostérone par la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem – LC-MS/MS

Avis d'évaluation de la pertinence clinique

## *Rédaction*

Éléna Morarescu  
Simon Bélanger

## *Collaboration*


Phuong Hua

## *Coordination scientifique*

Éric Potvin

## *Direction*

Sylvie Bouchard  
Yannick Auclair





Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteurs principaux**

Éléna Morarescu, M. Sc.  
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

#### **Collaboratrice interne**

Phuong Hua, M. Sc.

#### **Coordonnateur scientifique**

Éric Potvin, Ph. D.

#### **Adjoint à la direction**

Yannick Auclair, Ph. D.

#### **Directrice**

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

#### **Repérage d'information scientifique**

Mathieu Plamondon, M.S.I.  
Renaud Lussier, M.S.I.  
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

#### **Soutien administratif**

Christine Lemire

---

### **Équipe de l'édition**

Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

#### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M.A.

#### **Avec la collaboration de**

Littera Plus, révision linguistique

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021  
Bibliothèque et Archives Canada, 2021  
ISBN 978-2-550-89238-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage de la testostérone par la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem – LC MS/MS – Avis d'évaluation de la pertinence clinique. Rédigé par Éléna Morarescu et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2021. 45 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

**D<sup>r</sup> Éric Lévesque**, hémato-oncologue au CHU de Québec – Université Laval

**D<sup>r</sup> Paul Perrotte**, urologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Frédéric Pouliot**, urologue au CHU de Québec – Université Laval

**D<sup>r</sup> Fred Saad**, urologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

## Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM)

**D<sup>r</sup> François Rousseau**, médecin biochimiste, chef du Département de médecine de laboratoire, CHU de Québec – Université Laval; professeur titulaire, Université Laval (président)

**D<sup>r</sup> Lambert Busque**, hématologue, chef de service, diagnostic moléculaire clinique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal; professeur titulaire, Université de Montréal; directeur médical de C3i (vice-président)

**D<sup>r</sup> Guy Fink**, biochimiste clinique, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke; professeur associé, Université de Sherbrooke

**D<sup>r</sup> Cédric Yansouni**, microbiologiste-infectiologue, CUSM; directeur adjoint, Centre J.D. MacLean pour maladies tropicales; professeur adjoint, Université McGill

**M<sup>me</sup> Suzanne K. Bédard**, membre citoyenne

## Déclaration d'intérêts

Le D<sup>r</sup> François Rousseau n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

## Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
1. CONTEXTE CLINIQUE DE L'ÉVALUATION .....	1
1.1. Contexte clinique .....	1
1.2. Objectifs de l'analyse proposée.....	2
1.3. Patients ciblés .....	2
2. PRÉCISIONS RELATIVES À L'ANALYSE.....	3
2.1. Description de la méthode.....	3
2.2. Modalités d'administration du test selon le demandeur.....	3
2.3. Société ou concepteur .....	3
2.4. Homologation .....	4
2.5. Valeur pondérée .....	4
2.6. Nombre d'analyses prévues et de patients visés.....	4
2.7. Données médico-administratives.....	4
2.8. Assurance qualité .....	5
3. DONNÉES PUBLIÉES.....	6
3.1. Utilité clinique .....	6
3.1.1 Relation entre la concentration de la testostérone sérique mesurée avant la TPA et la survie globale, la survie sans progression et la récurrence biochimique.....	6
3.1.2 Relation entre la concentration de la testostérone sérique et la survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sous TPA .....	7
3.1.3 Relation entre la concentration de la testostérone sérique et la survie sans progression du cancer de la prostate.....	10
3.1.4 Relation entre la concentration de la testostérone sérique, la récurrence biochimique et les métastases.....	13
3.1.5 Prise en charge des patients atteints d'un CPRC en fonction des concentrations sériques de la testostérone.....	14
3.2. Discordance entre le dosage immunologique et la LC-MS/MS aux faibles concentrations de la testostérone sérique.....	17
4. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE .....	21
5. INCIDENCE BUDGÉTAIRE .....	26
6. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES.....	28
6.1. Enjeux repérés dans la littérature.....	28
6.2. Enjeux soulevés par les experts consultés .....	28
7. RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION.....	29
8. RECOMMANDATION DE L'INESSS .....	30
ANNEXE A.....	31
Méthodologie .....	31

ANNEXE B.....	33
Rôle pronostique des concentrations sériques de la testostérone dans la survie globale et les délais avant le CPRC chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie.....	33
ANNEXE C.....	36
Algorithme des décisions cliniques selon les taux sériques de testostérone évalués par LC-MS/MS chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sous une thérapie de privation androgénique.....	36
ANNEXE D.....	37
Stratégie de repérage d'information scientifique.....	37
ANNEXE E.....	41
Littérature grise.....	41
ANNEXE F.....	42
Diagramme de sélection des publications.....	42
RÉFÉRENCES.....	43

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Nombre d'analyses prévues suivant l'introduction du test dans le <i>Répertoire</i> sur un horizon de trois ans.....	4
Tableau 2	Concentrations de la testostérone sérique durant la TPA et la survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé.....	9
Tableau 3	Corrélation entre la testostérone sérique durant la TPA et la survie sans progression vers un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC).....	12
Tableau 4	Résultats cliniques entre la testostérone sérique durant la TPA (cancer localisé), la récurrence biochimique et les métastases.....	14
Tableau 5	Concentration de la testostérone sérique comme facteur pronostique d'évolution du CPRC (progression de l'APS) chez les patients atteints d'un CRPC traités avec des AIRA.....	16
Tableau 6	Comparaison entre l'immunoessai et la LC-MS/MS aux concentrations faibles de testostérone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie.....	19
Tableau 7	Orientations des organisations relativement au suivi des patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie, avec la concentration de la testostérone sérique.....	22
Tableau 8	Coûts liés à l'introduction au <i>Répertoire</i> de l'analyse permettant le dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS : CHU de Québec.....	26
Tableau 9	Coûts liés à l'introduction au <i>Répertoire</i> de l'analyse permettant le dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS : Québec.....	27

# RÉSUMÉ

<b>DOSAGE DE LA TESTOSTÉRONNE SÉRIQUE PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE COUPLÉE À LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE EN TANDEM (LC-MS/MS)</b>	
<b>Demandeur</b>	CHU de Québec-Université Laval
<b>Objectif de l'analyse</b>	Le dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS serait principalement utilisé pour le suivi du niveau de castration chez les patients atteints d'un cancer de la prostate (CP) sous thérapie de privation androgénique (TPA).
<b>Contexte de la demande</b>	Actuellement au Québec, la testostérone sérique est dosée à l'aide d'un test immunologique (IA), ce qui ne permettrait pas de quantifier avec précision des concentrations faibles de testostérone. Cela pourrait conduire à des résultats erronés et avoir des répercussions sur la conduite thérapeutique.
<b>Nombre d'analyses prévues</b>	Pour répondre à la demande locale, au cours de chacune des trois prochaines années, 1 000, 1 200 et 1 450 analyses réalisées en IA pour le suivi des patients atteints d'un CP seraient réalisées par LC-MS/MS. Le demandeur précise que les estimations projetées sont basées sur une hausse progressive de 20 %.
<b>Données publiées</b>	<p>Une revue systématique avec méta-analyse [Claps <i>et al.</i>, 2018] et deux études primaires [Bryant <i>et al.</i>, 2019; Yamamoto <i>et al.</i>, 2017] ont évalué l'utilité clinique de la mesure précise de la concentration de la testostérone sérique pendant la TPA chez les patients atteints de CP. Ainsi, les concentrations &lt; 0,7 nmol/l ont été associées à une réduction du risque de décès d'environ 50 % et du délai avant une progression du CP résistant à la castration (CPRC) par rapport aux patients dont les niveaux dépassaient ce seuil.</p> <p>Une seule étude a évalué l'utilité de la testostérone sérique pour appuyer le choix d'un inhibiteur des récepteurs androgéniques (AIRA) [Hashimoto <i>et al.</i>, 2019]. Les patients avec des concentrations sériques de testostérone ≥ 0,17 nmol/l bénéficieraient davantage d'une thérapie AIRA comparativement à ceux avec une concentration inférieure. Une différence d'efficacité entre les traitements a aussi été notée pour les patients dont la concentration de la testostérone était &lt; 0,17 nmol/l.</p> <p>Deux études ont évalué et comparé la précision avec laquelle l'IA et la LC-MS/MS mesurent les faibles concentrations sériques de la testostérone chez les patients sous TPA [Rouleau <i>et al.</i>, 2019; Morote <i>et al.</i>, 2018]. Elles ont montré que l'IA sous-estime le nombre d'échantillons &lt; 0,7 nmol/l et surestime ceux ≥ 0,7 nmol/l.</p>

<b>DOSAGE DE LA TESTOSTÉRONNE SÉRIQUE PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE COUPLÉE À LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE EN TANDEM (LC-MS/MS)</b>	
<b>Positions et orientations d'organismes d'intérêt</b>	Huit publications d'organisations d'intérêt ont été repérées. Seul le <i>Consensus Canadien 2018</i> de l'Association des urologues du Canada recommande la mesure de la testostérone sérique par LC-MS/MS pour les cas de CP sous TPA.
<b>Incidence budgétaire</b>	Le dosage de tous les échantillons pour ces patients est d'abord effectué par IA. Selon le résultat obtenu par cette méthode, tous les échantillons qui ont une valeur de testostérone près du seuil de 0,7 nmol/l seront retestés par LC-MS/MS. L'ajout du dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS au <i>Répertoire</i> pourrait générer des coûts supplémentaires variant de 17 000 \$ à 38 000 \$ pour le total des trois premières années pour les patients desservis par le CHU de Québec. Des coûts de 51 000 \$ à 115 000 \$ sont estimés pour l'ensemble des patients du Québec pour la même période.
<b>Position des experts consultés</b>	Avec la thérapie anti-androgène, il est important de suivre la concentration sérique de la testostérone de manière à assurer la castration chimique du patient, notamment lorsque l'APS est en progression. La technique de mesure de la concentration sérique de la testostérone choisie doit permettre au clinicien de discriminer des valeurs près du seuil de castration de 0,7 nmol/l.
<b>Enjeux particuliers</b>	Il faut prévoir une augmentation du nombre d'analyses par année, des coûts additionnels en réactifs et matériaux consommables, du personnel détenant une expertise technique et des équipements nécessaires.
<b>Recommandation</b>	Suivant une délibération par les membres du Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale de l'Institut sur l'ensemble de la preuve, y compris la perspective des experts consultés, l'INESSS recommande d'introduire le test au <i>Répertoire québécois des procédures de biologie médicale</i> .

# 1. CONTEXTE CLINIQUE DE L'ÉVALUATION

## 1.1. Contexte clinique

Le cancer de la prostate demeure le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada; il figure toujours parmi les trois premières causes de décès par cancer. La suppression de la testostérone, obtenue par la thérapie de privation androgénique (TPA), est l'un des traitements standards<sup>1</sup> du cancer de la prostate récurrent et métastatique. Il est recommandé de monitorer la concentration de la testostérone pour s'assurer de l'efficacité de la suppression hormonale. Si la suppression n'est pas maintenue, une révision du traitement s'impose afin de maximiser la suppression androgénique [INESSS et GEOQ, 2015]. Historiquement, la concentration de la testostérone considérée comme comparable à celle obtenue par la castration était  $\leq 1,7$  nmol/l (ou 50 ng/dl). Entre 0 % et 13 % des patients traités avec un agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) n'obtiennent pas une diminution de la testostérone à  $\leq 1,7$  nmol/l ou ils ne la maintiennent pas [INESSS et GEOQ, 2015]. En 2000, Oefelein et ses collaborateurs ont réévalué la concentration sérique de la testostérone suivant une orchidectomie bilatérale et ils ont suggéré que le niveau comparable à celui de la castration serait plutôt  $\leq 0,7$  nmol/l (ou 20 ng/dl) [INESSS et GEOQ, 2015; Oefelein *et al.*, 2000].

Actuellement, les concentrations de la testostérone sérique sont généralement mesurées par des dosages immunologiques (électrochimiluminescents ou radioimmunologiques). La limite inférieure de quantification de ces méthodes est de 1,7 nmol/l. La spectrométrie de masse, la LC-MS/MS (de l'anglais *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*), serait plus sensible et plus exacte que les méthodes de dosage immunologique pour la mesure de la testostérone sérique correspondant au niveau de la castration, soit à moins de 0,7 nmol/l.

Le *Consensus canadien 2018* recommande l'utilisation de la LC-MS/MS pour déterminer les concentrations faibles de la testostérone sérique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate en thérapie de privation androgénique [Klotz *et al.*, 2018]. Cette approche permettrait également d'éviter les interférences analytiques qui peuvent survenir avec l'utilisation des méthodes immunologiques conventionnelles. Le test immunologique pourrait donc conduire à une mesure inexacte de la testostérone au niveau de castration et, par conséquent, à une décision thérapeutique erronée par rapport à la condition du patient [Rouleau *et al.*, 2019].

---

<sup>1</sup> L'autre traitement possible est l'orchidectomie bilatérale.

## **1.2. Objectifs de l'analyse proposée**

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sous thérapie de privation androgénique (TPA), la mesure de la testostérone sérique par LC-MS/MS vise à :

- évaluer la réponse à la TPA;
- évaluer le pronostic de la maladie;
- orienter la prise en charge selon les concentrations sériques de la testostérone mesurées pendant la thérapie;
- confirmer les concentrations les plus faibles de la testostérone sérique correspondant à la castration.

## **1.3. Patients ciblés**

Les patients atteints d'un cancer de la prostate récurrent ou métastatique sous thérapie de privation androgénique, chez qui la mesure de la testostérone sérique doit faire partie du suivi régulier de l'efficacité de la castration.

## 2. PRÉCISIONS RELATIVES À L'ANALYSE

### 2.1. Description de la méthode

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) est une méthode d'analyse capable de quantifier une concentration sérique de la testostérone au seuil de castration de moins de 0,7 nmol/l, obtenu par la thérapie de privation androgénique. Les étapes de préparation de l'échantillon et la chromatographie en phase liquide (LC) permettent d'éliminer les composants du plasma ou du sérum qui interfèrent avec le dosage de la testostérone. La quantification repose sur une double détection des molécules ionisées (selon le rapport masse sur charge). Le premier spectromètre de masse quantifie les molécules intactes du mélange initial et le second leurs fragments, ce qui permet l'identification des métabolites d'intérêt [AETMIS, 2007; Dooley, 2003].

La LLOQ<sup>2</sup> de la LC-MS/MS est de 0,1 nmol/l, tandis que la LLOQ de l'immunoessai est de 0,416 nmol/l [Rouleau *et al.*, 2019].

### 2.2. Modalités d'administration du test selon le demandeur

Des échantillons de sang seront prélevés par ponction veineuse selon les modalités habituelles pour ce type d'échantillon, puis acheminés à un laboratoire de biochimie aux fins de dosage de la testostérone sérique. Le dosage de tous les échantillons pour ces patients est d'abord effectué par immunoessai, méthode accessible dans la plupart des laboratoires. Selon le résultat obtenu par cette méthode, tous les échantillons dans lesquels la valeur de la testostérone est près du seuil<sup>3</sup> de 0,7 nmol/l seront retestés par LC-MS/MS pour confirmer la valeur obtenue. Un algorithme des décisions cliniques en fonction des niveaux sériques de la testostérone obtenus par LC-MS/MS (au seuil de 0,7 nmol/l) est présenté en [annexe C](#).

Le temps de réponse du dosage de la testostérone sérique est d'une semaine. L'analyse pourrait être effectuée deux fois par semaine selon le volume de demandes. Un expert mentionne que le temps de réponse d'une semaine est correct. Dans certaines situations, une mesure plus rapide pourrait être nécessaire pour des cas où les métastases apporteraient des complications cliniques, par exemple une compression médullaire.

### 2.3. Société ou concepteur

Sans objet.

---

<sup>2</sup> LLOQ : (de l'anglais *lowest limit of quantification*) a été définie comme la plus faible quantité d'analyte pouvant être détectée avec un coefficient de variation de 20 % et un rapport signal/bruit de  $\geq 10$ .

<sup>3</sup> Selon le formulaire de la demande (section 3.2), les échantillons qui ont une valeur de testostérone inférieure à 1 nmol/l seraient testés à nouveau.

## 2.4. Homologation

La LC-MS/MS sera réalisée à partir d'un protocole maison qui a fait l'objet d'une publication par Rouleau et ses collaborateurs [2019].

Les calibreurs proviennent d'une trousse homologuée par Santé Canada : *6PLUS1 Multilevel Serum Calibrator Set MassChrom Steroid Panel 2, MassCheck Steroids PA, ChromSystems instruments & Chemicals GMBH* (1<sup>er</sup> septembre 2015, licences n° : 95712<sup>4</sup> et 95713).

## 2.5. Valeur pondérée

La valeur pondérée est de 7,24.

## 2.6. Nombre d'analyses prévues et de patients visés

Selon le demandeur, environ 1 000 tests sont effectués pour le suivi du cancer de la prostate dans leur établissement. Ce nombre représente environ 25 % des tests de l'ensemble de la province pour ce type de patients. Une augmentation annuelle d'environ 20 % a été estimée (tableau 1). Un expert mentionne que le nombre de 4 000 est sous-estimé pour l'ensemble du Québec.

**Tableau 1 Nombre d'analyses prévues suivant l'introduction du test dans le Répertoire sur un horizon de trois ans**

Lieu	1 <sup>re</sup> année	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année
Établissement demandeur	1 000	1 200	1 450
Reste du Québec	3 000	3 600	4 300
Total	4 000	4 800	5 750

## 2.7. Données médico-administratives

Au Québec, pour les années 2017-2018 et 2018-2019, un total respectif de 159 235 et 168 795 tests immunologiques ont été effectués (code 30506) pour évaluer la testostérone sérique totale. Les données de production ne permettent pas de ventiler celles-ci par utilisation clinique.

---

<sup>4</sup> Cette trousse n'est plus autorisée par Santé Canada; information vérifiée le 20 juillet 2020.

## 2.8. Assurance qualité

Un aspect important dans l'établissement des essais pour la mesure de la testostérone dans les laboratoires cliniques médicaux est la participation à une évaluation externe de la qualité basée sur l'exactitude (EQA)<sup>5</sup> et la standardisation des programmes pour la spectrométrie de masse et l'immunoessai. Les programmes EQA assurent la fiabilité des essais à travers le temps et permettent une standardisation des mesures de la testostérone entre les laboratoires [Klotz *et al.*, 2018].

Le contrôle de la qualité interne est mis en place et il sera réalisé avec le système *Chromsystem MassCheck Steroid Panel 2*. Le contrôle de la qualité externe est exécuté à l'aide du système *UK-NEQAS steroids hormones*.

---

<sup>5</sup> *External quality assessment (EQA).*

## 3. DONNÉES PUBLIÉES

### 3.1. Utilité clinique

L'appréciation de l'utilité clinique du test proposé repose sur la relation qui existe entre l'exactitude de la concentration de la testostérone sérique mesurée et le risque de progression du cancer ou de décès par rapport à l'approche habituelle de mesure, soit les tests immunologiques. L'appréciation de ces paramètres doit tenir compte des stades d'évolution du cancer et des décisions cliniques subséquentes.

Une recherche de la littérature portant sur l'utilité et la validité cliniques du dosage sérique de la testostérone par LC-MS/MS a permis de repérer une revue systématique avec méta-analyse et quatre études primaires.

L'absence de suppression de la testostérone sérique en dessous de 0,7 nmol/L chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sous thérapie de privation androgénique est associée à des résultats cliniques défavorables. Les concentrations de la testostérone chez les patients soumis à cette thérapie sont systématiquement mesurées. Bien que la LC-MS/MS représente la méthode de référence employée pour mesurer les concentrations faibles de testostérone, la plupart des hôpitaux se servent d'une méthode de dosage immunologique. Une classification erronée du statut de castration d'un patient par la méthode immunologique pourrait induire en erreur les cliniciens qui prennent les décisions thérapeutiques pour ces patients [Rouleau *et al.*, 2019].

#### 3.1.1 Relation entre la concentration de la testostérone sérique mesurée avant la TPA et la survie globale, la survie sans progression et la récurrence biochimique

Une revue systématique avec méta-analyse a présenté des données mettant en relation la concentration de la testostérone sérique mesurée avant la thérapie par privation androgénique et la survie globale, la survie sans progression et la récurrence biochimique [Claps *et al.*, 2018].

Selon la méta-analyse (4 études), les concentrations de testostérone ne sont pas associées à la survie globale (RRI 1,03; IC à 95 % : 0,99 à 1,08;  $p = 0,19$ ) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé. En outre, les concentrations de la testostérone, avant la TPA, ne prédisent pas la récurrence biochimique (RRI 0,99; IC à 95 % 0,87 à 1,13;  $p = 0,93$ ) chez cette population (6 études).

Dans le stade avancé du cancer de la prostate, les concentrations de la testostérone plus élevées avant la thérapie par privation androgénique sont associées à un risque réduit de décès (survie globale, 2 études) (RRI 0,58; IC à 95 % 0,45 à 0,74;  $p < 0,0001$ ). Cette association est également significative (4 études) en termes de survie sans progression (RRI 0,84; IC à 95 % 0,71 à 1,00;  $p = 0,05$ ).

### 3.1.2 Relation entre la concentration de la testostérone sérique et la survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sous TPA

La recherche documentaire a permis de repérer une revue systématique avec méta-analyse<sup>6</sup> [Claps *et al.*, 2018] et deux études primaires [Bryant *et al.*, 2019; Yamamoto *et al.*, 2017] qui ont présenté des données sur la relation entre les concentrations sériques de la testostérone et la survie globale (SG) des patients atteints d'un cancer de la prostate traités par hormonothérapie. Les caractéristiques des études retenues sont présentées dans l'annexe B.

#### Études retenues

Parmi les 25 études incluses dans la méta-analyse, 4 (2 rétrospectives et 2 prospectives avec un total de 1 133 patients) ont été utilisées pour évaluer la relation entre les concentrations de la testostérone pendant la thérapie de privation androgénique et la survie globale [Claps *et al.*, 2018]. Les patients présentaient des stades différents d'évolution du cancer, allant de la récurrence biochimique<sup>7</sup> [Klotz *et al.*, 2015] à la maladie métastatique [Kamada *et al.*, 2015; Bertaglia *et al.*, 2013; Perachino *et al.*, 2010]. Les concentrations sériques de la testostérone évaluées pendant la thérapie étaient différentes également dans les études primaires, allant de < 0,7 nmol/l<sup>8</sup> à une moyenne de 1,4 nmol/l. Le suivi médian variait de 45,8 mois à 82,8 mois [Claps *et al.*, 2018].

En plus de cette méta-analyse, deux études primaires ont été repérées. Dans l'étude de Bryant, l'association entre les concentrations sériques de la testostérone et la survie spécifique au cancer a été analysée rétrospectivement à partir des données cliniques de 764 cas de cancer de la prostate localisé pour lesquels au moins une mesure de la testostérone sérique effectuée entre la 6<sup>e</sup> semaine et le 6<sup>e</sup> mois après le début de la thérapie de privation androgénique était disponible [Bryant *et al.*, 2019].

L'étude de Yamamoto a aussi évalué l'association entre les concentrations de la testostérone mesurées<sup>9</sup> et la survie globale de 222 patients atteints d'un cancer de la prostate avancé (stades C et plus, avec métastases osseuses et viscérales), traités par thérapie de privation androgénique primaire [Yamamoto *et al.*, 2017].

---

<sup>6</sup> La qualité méthodologique de cette revue systématique a été évaluée avec la grille AMSTAR 2 qui a mis en évidence une qualité méthodologique modérée [Shea *et al.*, 2017].

<sup>7</sup> Récurrence biochimique : les patients inclus dans l'étude ont eu une augmentation du niveau d'APS de plus de 3 ng/ml par rapport au niveau nadir observé pendant la radiothérapie.

<sup>8</sup> Conversion des unités de mesure de la testostérone : 20 ng/dl = 0,6834 nmol/l; 25 ng/dl = 0,8668; 30 ng/dl = 1,0401 nmol/l; 40 ng/dl = 1,3869 nmol/l; 50 ng/dl = 1,7336 nmol/l; 455 ng/dl = 15,7756 nmol/l; 480ng/dl = 16,6424 nmol/l (<http://unitslab.com/fr/node/136>).

<sup>9</sup> Mesures effectuées au début de la TPA puis plusieurs fois durant la TPA, durée de suivi moyenne de 60,5 mois.

## Résultats

Les analyses combinées des données issues de la méta-analyse de Claps et ses collaborateurs [2018] ont montré que, pendant la thérapie de privation androgénique, les concentrations sériques plus faibles de la testostérone, par rapport aux concentrations plus élevées, sont associées de façon indépendante à un risque diminué de décès de 52 % (RRI : 0,48;  $p = 0,006$ ; [tableau 2](#)).

L'étude canadienne de Klotz et ses collaborateurs [2015], incluse dans la méta-analyse, a montré une augmentation du risque de décès de plus du double dans les groupes dont les niveaux de testostérone étaient :

- entre 0,7 et 1,7 nmol/l (RRI 2,08; IC à 95 % 1,28 à 3,38,  $p = 0,01$ ); et
- > 1,7 nmol/l (RRI 2,08; IC à 95 % 1,19 à 3,65,  $p = 0,01$ ).

Les 626 patients évalués présentaient un cancer non métastatique et ils étaient dans la première année de la thérapie de privation androgénique.

Selon Claps et ses collaborateurs, l'analyse de biais des études primaires n'a pas montré de biais évidents relativement à la corrélation entre la survie globale et les concentrations sériques de la testostérone pendant la thérapie. Cependant, l'hétérogénéité des études incluses pour l'analyse de la survie globale était élevée ( $I^2 = 67\%$ ) et les deux études rétrospectives incluses présentaient une probabilité élevée de données manquantes. Également, chaque étude incluait des variables indépendantes différentes, ce qui pourrait représenter un facteur de confusion possible. Les méthodes de mesure de la testostérone sérique étaient hétérogènes, spécifiques à chaque pays, et les stades du cancer de la prostate étaient différents, ce qui pourrait influencer sur la survie globale ([tableau 2](#)) [Claps *et al.*, 2018].

Dans l'étude de Bryant [2019], la valeur la plus basse a été retenue pour la classification des patients en deux groupes : un groupe de 460 patients avec des concentrations de testostérone < 0,7 nmol/l et un autre groupe de 304 patients chez qui la concentration se situait entre 0,7 et 1,7 nmol/l. Le suivi médian a été de 5,27 années (0,67 à 16,9 années) et la médiane de la testostérone sérique au nadir a été de 0,52 nmol/l (ou 15,7 ng/dl). L'analyse multivariée a montré une survie spécifique associée au cancer de la prostate avec une tendance non significative dans le groupe des patients avec des concentrations de testostérone de 0,7 à 1,7 nmol/l par rapport au groupe < 0,7 nmol/l (le groupe de référence) ([tableau 2](#)).

Dans l'étude de Yamamoto [2017], avec une durée moyenne de suivi des patients de 60,5 mois, la concentration médiane de la testostérone sérique mesurée était de 16,7 nmol/l au départ et de 0,45 nmol/l au nadir pendant la thérapie de privation androgénique. Une réduction de  $\geq 16,6$  nmol/l correspondait à une réduction du pourcentage de décès de 54 % (RRI 0,46; IC à 95 % 0,24 à 0,97,  $p = 0,041$ ). La concentration au nadir de la testostérone  $\leq 0,7$  nmol/l et une réduction de la testostérone  $\geq 16,6$  nmol/l avec la thérapie par rapport aux concentrations mesurées avant la thérapie sont reconnues comme des facteurs pronostiques indépendants favorables pour la survie globale ([tableau 2](#)) [Yamamoto *et al.*, 2017].

**Tableau 2 Concentrations de la testostérone sérique durant la TPA et la survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé**

Méta-analyse Claps <i>et al.</i> , 2018 (N = 1 133 patients)	Concentration sérique de la testostérone (nmol/l)	Survie globale RRI (IC à 95 %)	Poids de l'étude	Hétérogénéité	Test Z <sup>†</sup>
Perachino <i>et al.</i> , 2010 (N = 129)	Concentration moyenne de 1,4	0,76 (0,59 – 0,95)	40,4 %	*Chi <sup>2</sup> = 9,13 p = 0,03 I <sup>2</sup> = 67 % **Tau <sup>2</sup> = 0,17	2,72 p = 0,0006
Bertaglia <i>et al.</i> , 2013 (N = 153)	< 0,7	0,40 (0,11 – 1,40)	12,6 %		
Kamada <i>et al.</i> , 2015 (N = 225)	≥ 0,7	0,17 (0,05 – 0,55)	14,0 %		
Klotz <i>et al.</i> , 2015 (N = 626)	≤ 0,7	0,46 (0,29 – 0,73)	32,9 %		
<b>Total</b>		<b>0,48 (0,28 – 0,81) p = 0,006</b>	<b>100,0 %</b>		
Études primaires	Concentration sérique de la testostérone (nmol/l)	Survie globale RRI (IC à 95 %)	Valeur p		
<b>Bryant <i>et al.</i>, 2019</b> (N = 764)	< 0,7	1 (référence)	-		
	0,7 -1,7	1,95 (0,90 – 4,22) <sup>‡</sup>	0,090		
<b>Yamamoto <i>et al.</i>, 2017</b> (N = 222)	< 0,7	0,47 (0,23 – 0,96)	0,040		
	Réduction ≥ 16,6	0,46 (0,24 – 0,97)	0,041		

Sigle et abréviations : IC : intervalle de confiance; N : nombre de patients; p : valeur p; RRI : rapport des risques instantanés (de l'anglais *hazard ratio*).

\* : Chi<sup>2</sup> : test Q de Cochran est utilisé pour reconnaître et mesurer l'hétérogénéité entre les études qui servent à la méta-analyse; le test présente une puissance faible quand le nombre d'études est petit. L'interprétation de I<sup>2</sup> : 50 % à 75 % représente une hétérogénéité substantielle.

\*\* Tau<sup>2</sup> : test Tau<sup>2</sup> exprime l'hétérogénéité entre les études en nombres et non en pourcentage comme I<sup>2</sup>.

† Test Z permet de comparer les moyennes de deux échantillons. Il est utilisé dans le cas où des valeurs seraient manquantes pour certaines observations : soit l'observation manquante des deux échantillons est supprimée, soit les valeurs manquantes sont estimées.

‡ Survie spécifique au cancer de la prostate. Cancer localisé à risque intermédiaire (stade 2a ou 2b) et à risque élevé (stade 3a ou 3b).

## CONSTATS

- Au stade avancé du cancer de la prostate, les concentrations de la testostérone (plus élevées) avant la TPA sont associées de façon significative à un risque réduit de décès (survie globale et survie sans progression) [Claps *et al.*, 2018].
- Pendant la TPA, les patients qui ont atteint les concentrations les plus faibles de la testostérone sérique (< 0,7 nmol/l) ont présenté un pronostic favorable : une réduction du risque de décès d'environ 50 % [Claps *et al.*, 2018].
- Pendant la TPA, les patients qui ont eu une réduction de la testostérone sérique  $\geq 16,6$  nmol/l par rapport aux concentrations de la testostérone observées au début de la thérapie ont présenté une réduction du risque de décès de 54 % par rapport à ceux qui n'avaient pas obtenu cette réduction [Yamamoto *et al.*, 2017].
- Pendant la première année de la TPA, a été observée : une augmentation du risque de décès de plus du double dans les groupes qui avaient atteint des concentrations sériques de la testostérone situées entre 0,7 et 1,7 nmol/l, et > 1,7 nmol/l chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique [Klotz *et al.*, 2015].

### 3.1.3 Relation entre la concentration de la testostérone sérique et la survie sans progression du cancer de la prostate

#### Études retenues

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) correspond à une phase d'évolution de la maladie – l'élévation de l'antigène prostatique spécifique (APS)<sup>10</sup>, la progression clinique de la maladie préexistante ou l'apparition des nouvelles métastases – malgré les niveaux de castration de la testostérone sérique [Saad *et al.*, 2019 (CUA-CUOG)]. La recherche documentaire a permis de repérer une revue systématique avec méta-analyse [Claps *et al.*, 2018] et une étude primaire [Yamamoto *et al.*, 2017] qui ont évalué la relation entre les concentrations de la testostérone sérique et le délai avant la progression.

La méta-analyse de Claps [2018] a retenu trois études primaires prospectives portant sur 985 patients sous thérapie de privation androgénique pour évaluer l'association entre les concentrations de la testostérone et la survie sans progression (SSP) du cancer vers la phase de cancer de la prostate résistant à la castration. Parmi les trois études primaires retenues, il y avait une étude primaire canadienne menée sur 626 patients qui

---

<sup>10</sup> APS : antigène prostatique spécifique.

présentaient un cancer de la prostate non métastatique et étaient traités avec une thérapie de privation androgénique continue [Klotz *et al.*, 2015]. La survie sans progression était définie par le temps écoulé depuis le début de la thérapie jusqu'au moment de la progression du cancer, du point de vue biochimique (augmentation de l'APS par rapport à sa concentration nadir atteinte pendant la thérapie) ou la progression radiologique ou le décès [Claps *et al.*, 2018]. Il est important de mentionner que les deux autres études étaient de très faible puissance et n'ont pas démontré d'association entre la concentration de la testostérone durant la thérapie et la survie sans progression.

L'association entre les concentrations sériques de la testostérone et la survie sans progression vers la phase de cancer de la prostate résistant à la castration a été également examinée dans une étude rétrospective menée sur 222 patients atteints d'un cancer de la prostate avancé<sup>11</sup> et traités par une thérapie de privation androgénique [Yamamoto *et al.*, 2017].

## Résultats

L'analyse combinée des données des études primaires retenues par la méta-analyse de Claps [2018] a montré que les concentrations les plus faibles de la testostérone sérique mesurées pendant la thérapie de privation androgénique étaient associées à une réduction de 41 % du risque de progression de la maladie vers le cancer de la prostate résistant à la castration (RRI : 0,59;  $p < 0,0001$ ; [tableau 3](#)). Ce résultat concerne uniquement l'étude canadienne de Klotz [2015], puisque les deux autres études étaient de très faible puissance et n'ont pas démontré d'association entre la concentration de la testostérone durant la thérapie et la survie sans progression.

Klotz et ses collaborateurs [2015] ont observé que le risque de progression vers le cancer de la prostate résistant à la castration est significativement plus élevé ( $p = 0,015$ ) chez les patients dont les concentrations minimales de la testostérone atteintes durant la première année de la thérapie de privation androgénique étaient entre 0,7 et 1,7 nmol/l (RRI 1,62; IC à 95 % 1,20 à 2,18) ou  $> 1,7$  nmol/l (RRI 1,90; IC à 95 % 0,98 à 4,70), et ce, comparativement à ceux qui ont atteint des concentrations  $< 0,7$  nmol/l.

Le calcul de l'hétérogénéité des études primaires retenues pour la méta-analyse concernant cette variable (survie sans progression vers le CPRC) a montré un résultat non significatif ( $I^2 = 0$  %). Cependant, le faible nombre d'études utilisées pour la méta-analyse pouvait influencer sur le résultat. De plus, les méthodes de mesure de la testostérone sérique étaient hétérogènes, spécifiques à chaque pays, et les patients inclus dans les études primaires avaient des stades différents d'évolution du cancer de la prostate, ce qui pourrait influencer sur la survie sans progression vers le cancer de la prostate résistant à la castration [Claps *et al.*, 2018].

---

<sup>11</sup> La cancer de la prostate avancé a été défini comme un stade C ou plus élevé ou un niveau clinique de la maladie de  $T \geq 3$ . Les stades cliniques de la maladie ont été définis selon le système de classification de 1997, en fonction de la taille de la tumeur, de la présence des adénopathies satellites ou des métastases osseuses.

Dans l'étude de Yamamoto, chez les 222 patients inclus, l'influence pronostique de plusieurs facteurs a été estimée. L'atteinte d'une concentration de la testostérone au nadir  $\leq 0,7$  nmol/l et la démonstration d'une réduction d'au moins 16,6 nmol/l pendant la thérapie de privation androgénique, par rapport au début de la thérapie, n'ont pas été associées à la survie sans progression ( $p = 0,185$  et  $p = 0,106$ , respectivement, en analyse univariée) [Yamamoto *et al.*, 2017].

**Tableau 3** Corrélation entre la testostérone sérique durant la TPA et la survie sans progression vers un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)

<b>Méta-analyse :</b> <b>Claps <i>et al.</i>, 2018</b> (N = 985 patients)	<b>Concentration sérique de la testostérone (nmol/l)</b>	<b>Survie sans progression RRI (IC à 95 %)‡</b>	<b>Poids de l'étude</b>	<b>Hétérogénéité</b>	<b>Test Z†</b>
Bertaglia <i>et al.</i> , 2013 (N = 153)	< 0,7	0,57 (0,20 – 1,62)	5,9 %	*Chi <sup>2</sup> = 0,05 p = 0,97 I <sup>2</sup> = 0 % **Tau <sup>2</sup> = 0,00	4,03 p < 0,0001
Klotz <i>et al.</i> , 2015 (N = 626)	$\leq 0,7$	<b>0,60 (0,46 – 0,79)</b>	87,1 %		
Wang <i>et al.</i> , 2017 (N = 206)	$\leq 0,7$	0,54 (0,21 – 1,40)	7,1 %		
<b>Total</b>		<b>0,59 (0,46 – 0,77)</b> p < 0,0001	100,0 %		
<b>Études primaires</b>	<b>Concentration sérique de la testostérone (nmol/l)</b>	<b>Survie sans progression RRI (IC à 95 %)‡</b>	<b>Valeur p</b>		
<b>Yamamoto <i>et al.</i>, 2017</b> (N = 222)	< 0,7	1,37 (0,85 – 2,16)	0,185		
	Réduction $\geq 16,6$	0,64 (0,37 – 1,10)	0,106		

Sigle et abréviations : CPRC : cancer de la prostate résistant à la castration; IC : intervalle de confiance; N : nombre de patients; RRI : rapport de risque instantané.

\* Test Chi<sup>2</sup> : le test Q de Cochran est utilisé pour identifier et mesurer l'hétérogénéité entre les études qui servent à la méta-analyse; le test présente une puissance faible quand le nombre d'études est petit. L'interprétation de l'I<sup>2</sup> : 50 % à 75 % représente une hétérogénéité substantielle.

\*\* Le test Tau<sup>2</sup> : exprime l'hétérogénéité entre les études en nombres, et non en pourcentage comme le I<sup>2</sup>.

† Test Z : le test permet de comparer les moyennes de deux échantillons; il est utilisé dans le cas où des valeurs seraient manquantes pour certaines observations : soit l'observation manquante des deux échantillons est supprimée, soit les valeurs manquantes sont estimées.

‡ Analyse multivariée.

¥ Analyse univariée.

## CONSTATS

- Les concentrations les plus faibles de la testostérone sérique étaient associées à une réduction de 41 % du risque de progression de la maladie vers un CPRC ( $p < 0,0001$ ) [Claps *et al.*, 2018].
- Durant la première année de la TPA, les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui n'ont pas atteint les concentrations de la testostérone sérique  $< 0,7$  nmol/l présentaient un risque augmenté de développer un CPRC entre :
  - 34 % et 62 % si la concentration au nadir était entre 0,7 et 1,7 nmol/l;
  - 59 % et 97 % si la concentration au nadir était supérieure à 1,7 nmol/l [Klotz *et al.*, 2015].

### 3.1.4 Relation entre la concentration de la testostérone sérique, la récurrence biochimique et les métastases

#### Étude retenue

Une étude a examiné l'association entre les concentrations sériques de la testostérone de moins de 0,7 nmol/l par rapport aux valeurs entre 0,7 et 1,7 nmol/l, et les résultats cliniques chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sous thérapie de privation androgénique [Bryant *et al.*, 2019].

#### Résultats

Les résultats cliniques ont été analysés chez 764 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire et élevé et qui ont eu au moins un dosage de la testostérone entre 6 semaines et 6 mois après le début de la thérapie de privation androgénique. La valeur la plus basse a été retenue pour la classification des patients en deux groupes : un groupe de 460 patients avec une concentration sérique de la testostérone  $< 0,7$  nmol/l et un autre groupe de 304 patients avec des concentrations entre 0,7 et 1,7 nmol/l. Les patients avec une réponse à la thérapie  $\geq 1,7$  nmol/l ont été exclus. Les résultats cliniques évalués à long terme étaient : la récurrence biochimique<sup>12</sup>, les métastases<sup>13</sup> et la mortalité spécifique au cancer de la prostate<sup>14</sup>.

<sup>12</sup> La récurrence biochimique a été définie comme une augmentation de l'antigène prostatique spécifique par rapport à la valeur nadir (la plus basse) observée durant les deux ans de TPA.

<sup>13</sup> Les métastases ont été mises en évidence par des scintigraphies osseuses ou des radiographies.

<sup>14</sup> La mortalité spécifique liée au cancer de la prostate a été confirmée par le diagnostic observé dans les certificats de décès et à l'aide de l'Index national de mortalité et du registre des tumeurs (pour les données manquantes de l'INM).

En analyse univariée, le groupe avec une concentration de la testostérone sérique de 0,7 à 1,7 nmol/l par rapport au groupe chez qui elle était < 0,7 nmol/l a présenté des taux de récurrence biochimique plus élevés (28,1 % contre 18,3 %, p = 0,016) et des taux de métastases plus élevés durant un suivi de 10 ans (12,9 % contre 7,8 %, p = 0,01). La différence entre les deux groupes est significative pour la récurrence biochimique et les métastases. Cette tendance persiste dans l'analyse multivariée (tableau 4).

**Tableau 4 Résultats cliniques entre la testostérone sérique durant la TPA (cancer localisé), la récurrence biochimique et les métastases**

Études primaires	Concentration sérique de la testostérone (nmol/l)	Récurrence biochimique RRI (IC à 95 %)	Métastases RRI (IC à 95 %)
Bryant <i>et al.</i> , 2019 (N = 764)	< 0,7	1 (référence)	1 (référence)
	0,7 -1,7	1,62 (1,07 – 2,45) p = 0,024	2,19 (1,21 – 3,94) p = 0,009

#### CONSTAT

- Les patients chez qui la concentration sérique de la testostérone était entre 0,7 nmol/l et 1,7 nmol/l comparativement à ceux chez qui elle était < 0,7 nmol/l ont présenté des taux plus élevés de récurrence biochimique et de métastases durant un suivi de 10 ans [Bryant *et al.*, 2019].

### 3.1.5 Prise en charge des patients atteints d'un CPRC en fonction des concentrations sériques de la testostérone

#### Étude retenue

La recherche documentaire a permis de repérer une seule étude qui a évalué l'importance d'analyser les concentrations sériques de la testostérone pour une prise en charge adéquate des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration [Hashimoto *et al.*, 2019].

L'objectif de cette étude rétrospective était de clarifier les avantages de l'usage des concentrations sériques de la testostérone pour appuyer le choix de l'abiratérone ou de l'enzalutamide (agents inhibiteurs des récepteurs androgéniques, AIRA) pour le traitement de 115 patients atteints d'un CPRC<sup>15</sup>. Avant le début de la thérapie avec un de ces agents inhibiteurs, tous les patients avaient un niveau de testostérone < 1,7 nmol/l. L'abiratérone a été administrée à 43 patients et l'enzalutamide à 72 patients. La concentration sérique de la testostérone a été mesurée<sup>16</sup> par dosage immunologique

<sup>15</sup> CPRC : cancer de la prostate résistant à la castration qui a été défini comme une maladie qui évolue par : une progression de l'APS (augmentation de 25 % par rapport au niveau le plus bas atteint sous TPA) ou le diagnostic des métastases osseuses et/ou viscérales, malgré les niveaux de castration de la testostérone, soit < 1,7 nmol/l.

<sup>16</sup> La testostérone sérique a été mesurée par l'immunoessai ARCHITECT II CLIA.

pendant les thérapies, et l'efficacité clinique de chaque agent a été évaluée en fonction de la concentration de la testostérone.

## Résultats

Pendant le suivi médian de 25,7 mois, une progression de la maladie a été observée chez 84 patients (73 %), mise en évidence par une augmentation de la concentration de l'antigène prostatique spécifique par rapport à sa concentration antérieure la plus basse atteinte avec les agents inhibiteurs des récepteurs androgéniques. Également, 60 patients (52 %) sont décédés durant cette même période. Les concentrations sériques de la testostérone étaient plus basses chez les patients traités avec l'abiratérone que chez ceux traités avec l'enzalutamide : 0,10 nmol/l contre 0,27 nmol/l ( $p < 0,001$ ). Deux groupes de patients ont fait l'objet de l'analyse en fonction des concentrations de testostérone atteintes :

- très faibles :  $< 0,17$  nmol/l; et
- faibles : entre 0,17 nmol/l et 1,7 nmol/l.

Après un suivi médian de 26 mois, la survie sans progression de l'antigène prostatique spécifique et la survie globale étaient significativement plus longues dans le groupe de « faible » concentration de la testostérone que dans celui de « très faible » concentration (durée médiane 12,2 contre 4,5 mois,  $p \leq 0,001$ ; 36,0 contre 26,2 mois  $p = 0,037$ , respectivement).

Dans le groupe à « très faibles » concentrations de testostérone de patients traités à l'abiratérone par rapport au groupe traité à l'enzalutamide :

- la survie sans progression (SSP) était plus élevée (médiane : 10,3 mois contre 4,5 mois,  $p = 0,002$ ); cependant,
- la survie globale (SG) n'était pas meilleure ( $p = 0,077$ ).

Pendant la thérapie avec ces deux agents inhibiteurs des récepteurs androgéniques, aux très basses concentrations ( $< 0,17$  nmol/l) de la testostérone, le groupe traité à l'enzalutamide comparativement à celui traité à l'abiratérone présente un risque d'évolution du CPRC (progression de l'APS) environ trois fois plus élevé (307 %) (tableau 4). Ces résultats ont montré que les niveaux de la testostérone sérique ont été associés également au pronostic du cancer de la prostate résistant à la castration. Ainsi, chez les patients qui ont atteint une concentration très faible de la testostérone ( $< 0,17$  nmol/l), l'efficacité de l'abiratérone était légèrement plus élevée que celle de l'enzalutamide.

Dans une analyse multivariée, chez le groupe à « très faibles » concentrations de la testostérone, l'usage de l'enzalutamide ( $p = 0,007$ ), la durée d'une thérapie de privation androgénique primaire  $< 12$  mois ( $p = 0,011$ ) et les métastases osseuses ( $p = 0,015$ ) étaient significativement associés à la progression de l'antigène prostatique spécifique (tableau 5).

**Tableau 5 Concentration de la testostérone sérique comme facteur pronostique d'évolution du CPRC (progression de l'APS) chez les patients atteints d'un CRPC traités avec des AIRA**

Concentration sérique de la testostérone (nmol/l)	TPA avec AIRA (Abiratérone contre Enzalutamide) RRI (IC à 95 %)	Durée de la TPA primaire (≥ 12 contre < 12 mois) RRI (IC à 95 %)	Métastases osseuses (EOD0 contre EOD1) RRI (IC à 95 %)
Groupe 1 (très faible) : < 0,17	3,07 (1,36 - 6,94) p = 0,007	2,50 (1,23–5,08) p = 0,011	2,60 (1,20–5,64) p = 0,015
Groupe 2 (faible) : ≥ 0,17 à < 1,7	1,00 (0,46 - 2,20) p = 0,993	2,60 (1,20–5,64) p = 0,015	1,00 (0,45–2,23) p = 0,993

Sigles et acronyme : AIRA : agent inhibiteur des récepteurs androgéniques; RRI : rapport de risque instantané; TPA : thérapie de privation androgénique.

**Note** : Analyse multivariée

La testostérone sérique était associée à l'efficacité de la thérapie ciblée par agents inhibiteurs des récepteurs androgéniques et aussi au pronostic du cancer de la prostate résistant à la castration. Une concentration sérique de la testostérone de 0,17 nmol/l à 1,7 nmol/l était un facteur significatif pour prédire l'efficacité de la thérapie ciblée par les agents inhibiteurs. La concentration sérique de la testostérone devrait être considérée pour guider le choix du traitement chez les patients atteints de ce type de cancer de la prostate, selon les auteurs.

## CONSTATS

- Chez les patients qui ont reçu un diagnostic de CPRC, l'usage de l'enzalutamide et les concentrations de la testostérone  $\geq 0,17$  nmol/l ont été associés à une augmentation du risque de progression du cancer de plus de trois fois [Hashimoto *et al.*, 2019].
- Les concentrations sériques de la testostérone ont été aussi associées à l'efficacité thérapeutique des AIRA. Ainsi, dans le groupe de patients à très bas niveaux de testostérone traités à l'abiratéronne par rapport au groupe traité à l'enzalutamide :
  - la SSP de la maladie était plus élevée ( $p = 0,002$ ); cependant,
  - la SG n'était pas meilleure ( $p = 0,077$ ).
- La testostérone est associée au pronostic du CRPC. Une concentration sérique de la testostérone de 0,17 nmol/l à 1,7 nmol/l est un facteur significatif pour prédire l'efficacité de la thérapie ciblée par AIRA.
- Chez les patients à très faibles concentrations ( $< 0,17$  nmol/l) de testostérone, l'usage de l'enzalutamide ( $p = 0,007$ ), la durée d'une TPA primaire  $< 12$  mois ( $p = 0,011$ ) et les métastases osseuses ( $p = 0,015$ ) étaient significativement associés à la progression de l'APS.

## 3.2. Discordance entre le dosage immunologique et la LC-MS/MS aux faibles concentrations de la testostérone sérique

### Études retenues

La recherche documentaire a permis de repérer deux études primaires [Rouleau *et al.*, 2019; Morote *et al.*, 2018] dont les objectifs étaient d'évaluer et de comparer la précision avec laquelle un dosage immunologique et la LC-MS/MS arrivent à mesurer les faibles concentrations de la testostérone sérique chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sous thérapie de privation androgénique.

L'étude rétrospective de Rouleau était menée sur 524 échantillons de sérum de patients atteints d'un cancer de la prostate traités par hormonothérapie [Rouleau *et al.*, 2019]. Toutes les mesures de la testostérone ont été initialement effectuées par l'immunoessai (IA)<sup>17</sup>. Lorsque les concentrations sériques de la testostérone étaient  $< 3$  nmol/l, elles étaient automatiquement soumises à une autre mesure en utilisant la LC-MS/MS.

<sup>17</sup> Utilise la plate-forme modulaire automatisée de Roche Diagnostics *electrochemiluminescent* IA. La limite inférieure de quantification (LLOQ, de l'anglais *lower limit of quantification*) a été établie à 0,416 nmol / l et, selon le fabricant, le coefficient de variation intra-essai était de 4,6 % pour une concentration de 0,85 nmol / l.

Un algorithme des décisions cliniques basées sur les concentrations sériques de la testostérone mesurées par LC-MS/MS est présenté en [annexe C](#).

L'étude prospective de Morote a aussi évalué la précision et l'exactitude des mesures de la testostérone sérique par la méthode CLIA<sup>18</sup> et la méthode LC-MS/MS (comme référence) dans l'évaluation de la testostérone sérique. L'étude était menée sur 126 patients atteints d'un cancer de la prostate sous thérapie de privation androgénique [Morote *et al.*, 2018].

## Résultats

Dans l'étude de Rouleau [2019], sur le total de 524 échantillons :

- l'IA a permis d'évaluer des concentrations de testostérone supérieures à sa limite inférieure de quantification (LLOQ) de 0,416 nmol/l pour 149 échantillons de sérum, soit 28,4 %. En comparaison,
- la LC-MS/MS a détecté des niveaux de testostérone supérieurs à sa LLOQ de 0,1 nmol/l pour 435 échantillons, soit 83,0 % du total.

La méthode immunologique surestime significativement la concentration sérique de la testostérone, de 45,8 % comparativement à la LC-MS/MS ( $0,672 \pm 0,359$  nM contre  $0,461 \pm 0,541$  nM;  $p < 0,0001$ ). Ce biais systématique de mesure a entraîné une classification erronée d'un certain nombre de patients relativement à leur statut de castration :  $< 0,7$  nmol/l, entre 0,7 et 1,7 nmol/l et  $> 1,7$  nmol/l.

Parmi les 339 échantillons avec une concentration de la testostérone  $< 0,7$  nmol/l mesurée par l'IA, la LC-MS/MS a mis en évidence 10 échantillons  $\geq 0,7$  nmol/l. Donc, environ 3 % des échantillons sont sous-évalués (différence moyenne de 38,55 %;  $p = 0,002$ ). À l'opposé, parmi les 96 échantillons présentant une concentration de la testostérone  $\geq 0,7$  nmol/l d'après l'immunoessai, la LC-MS/MS a évalué 48 échantillons  $< 0,7$  nmol/l. De ce fait, 50 % des échantillons sont surévalués (différence moyenne de 77,22 %;  $p < 0,0002$ ). Ainsi, tous ces patients avec une évaluation incorrecte des concentrations sériques de la testostérone présentaient un risque de décision thérapeutique inadéquate.

La classification par les deux méthodes des 435 échantillons sériques des patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie est présentée dans le [tableau 6](#) [Rouleau *et al.*, 2019]. La reproductibilité des deux méthodes est similaire ( $p = 0,1004$ ).

Quant à l'étude de Morote [2018], parmi les 126 échantillons analysés avec les deux méthodes, seulement 56 (44,44 %) ont présenté des concentrations de testostérone qui coïncidaient dans le même intervalle :  $\leq 0,7$  nmol/l, entre 0,7 et 1,7 nmol/l et  $> 1,7$  nmol/l pour 32 patients (35,4 %), 22 patients (17,5 %) et 2 patients (1,6 %), respectivement.

---

<sup>18</sup> CLIA : de l'anglais *chemiluminescent assay*. Les mesures CLIA de la testostérone ont été *performées* dans leurs laboratoires de référence en utilisant une plateforme automatique (Advia Centaur XPi; Siemens Inc.).

La méthode IA par rapport à la méthode LC-MS/MS :

- a sous-estimé le nombre d'échantillons avec des niveaux de testostérone qui se trouvaient < 0,7 nmol/l (34 par IA contre 83 par LC-MS/MS);
- a surestimé le nombre d'échantillons avec des niveaux de testostérone qui se trouvaient > 0,7 nmol/l (92 par IA contre 43 par la LC-MS/MS).

Considérant que le niveau de castration de la testostérone cliniquement significatif est fixé à < 1,7 nmol/l par les auteurs de cette étude, 15 % des patients ont été incorrectement classés dans le niveau « non castration » en raison d'une surestimation des niveaux de la testostérone par la méthode IA par rapport à la LC-MS/MS (tableau 6) [Morote *et al.*, 2018].

Au moins la moitié des participants à l'étude étaient considérés comme non castrés médicalement par la thérapie de privation androgénique selon les résultats de l'immunoessai, par rapport aux résultats de la LC-MS/MS, lorsque le niveau de castration cliniquement significatif était fixé à < 0,7 nmol/l.

**Tableau 6 Comparaison entre l'immunoessai et la LC-MS/MS aux concentrations faibles de testostérone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie**

Concentration sérique de la testostérone (nmol/l)	Immunoessai N échantillons (%)	LC-MS/MS N échantillons (%)
<b>Rouleau <i>et al.</i>, 2019</b>		
< 0,7	339 (77,93)	376 (86,44)
0,7 à 1,7	82 (18,85)	38 (8,74)
> 1,7	14 (3,22)	21 (4,82)
Total	435 (100,00)	435 (100,00)
<b>Morote <i>et al.</i>, 2018</b>		
< 0,7	32 (27,0)	83 (65,9)
0,7 à 1,7	72 (57,1)	40 (31,7)
> 1,7	20 (15,9)	3 (2,4)
Total	126 (100,0)	126 (100,0)

Abréviations : LC-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (de l'anglais *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*); N : nombre d'échantillons à l'étude.

## CONSTATS

- L'immunoessai par rapport à la LC-MS/MS :
  - sous-estime les concentrations sériques de la testostérone de  $< 0,7$  nmol/l;
  - surestime les concentrations de la testostérone de  $\geq 0,7$  nmol/l [Rouleau *et al.*, 2019; Morote *et al.*, 2018].
- Au moins la moitié des participants à l'étude étaient considérés comme non castrés médicalement par la TPA selon les résultats de l'IA, par rapport aux résultats de la LC-MS/MS, lorsque le niveau de castration cliniquement significatif était fixé à  $< 0,7$  nmol/l [Morote *et al.*, 2018].

## 4. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

Huit publications d'organisations d'intérêt ont été repérées sur le sujet traité. Une seule d'entre elles, le *Consensus canadien 2018* de l'Association des urologues du Canada, recommande la mesure de la testostérone sérique par LC-MS/MS chez les hommes qui reçoivent une thérapie de privation androgénique pour traiter le cancer de la prostate. Cette technique est une méthode de référence, puisqu'elle présente une spécificité, une sensibilité et une exactitude adéquates à de faibles concentrations ( $\leq 0,7$  nmol/l).

Les autres publications mentionnent que le bilan diagnostique (progression de la maladie) et le suivi thérapeutique (notamment le début ou l'arrêt de la TPA) devraient être effectués selon les concentrations de l'antigène prostatique spécifique [Saad *et al.*, 2019 (CUA-CUOG); Lowrance *et al.*, 2018 (AUA); EAU, 2019; ESMO, 2016]. Quant à la concentration sérique de la testostérone, elle peut servir pour le suivi de la thérapie de privation androgénique (réponse au traitement) [AUA-ASTRO-SUO, 2020; Mohler *et al.*, 2019 (NCCN); Cornford *et al.*, 2017 (EAU-ESTRO-SIOG)] et la confirmation du diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration [Cornford *et al.*, 2017 (EAU-ESTRO-SIOG)]. Un sommaire des orientations des organisations d'intérêt relativement au suivi des patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie est présenté au tableau 7.

**Tableau 7 Orientations des organisations relativement au suivi des patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie, avec la concentration de la testostérone sérique**

ORGANISATION	Suivi avec l'APS	Suivi avec la concentration cible de la testostérone sérique (nmol/l)	Degré de recommandation et niveau de la preuve	Mesure de la testostérone par LC-MS/MS
<i>Consensus canadien 2018</i> [Klotz <i>et al.</i> , 2018]	Oui	≤ 0,7	2A (consensus à ≥ 85 %)	Oui
CUA-CUOG 2019 [Saad <i>et al.</i> , 2019]	Oui	Non	Non mentionnés	Non mentionnée
AUA-ASTRO-SUO 2020	Oui	Non	Principe clinique	Non mentionnée
AUA 2018 [Lowrance <i>et al.</i> , 2018]	Oui	< 1,7*	Non mentionnés	Non mentionnée
NCCN 2019 [Mohler <i>et al.</i> , 2019]	Oui	< 1,7	2B	Non mentionnée
EAU-ESTRO-SIOG 2017 [Cornford <i>et al.</i> , 2017]	Oui	< 1,7	A - 4	Non mentionnée
EAU 2019	Oui	Non	Non mentionnés	Non mentionnée
ESMO 2016	Oui	Non	Non mentionnés	Non mentionnée

Sigles et acronymes : APS : antigène prostatique spécifique; AUA : American Urological Association; CUA-CUOG : Association canadienne d'urologie, de l'anglais Canadian Urological Association -le Groupe Canadien d'Uro-Oncologie, de l'anglais Canadian Uro-Oncology Group; EAU-ESTRO-SIOG : European Association of Urology- European Society for Radiotherapy & Oncology- International Society of Geriatric Oncology; ESMO : European Society for Medical Oncology; LC-MS/MS : de l'anglais *liquid chromatography -tandem mass spectrometry*; NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

\* : Niveau cible : < 1,7 nmol/l ou < 50 ng/dl.

### ***Consensus canadien 2018, Association des urologues du Canada***

Le *Consensus canadien 2018* souligne ce qui suit concernant les hommes qui reçoivent une hormonothérapie pour le cancer de la prostate.

#### ***Consensus 1***

- 1a. : l'atteinte d'une concentration de la testostérone sérique inférieure ou égale à 0,7 nmol/l semble présenter un avantage clinique (niveau de consensus : *catégorie 2A*);
- 1b. : la suppression de la testostérone à ≤ 0,7 nmol/l est un objectif clinique raisonnable (niveau de consensus : *catégorie 2A*).

#### ***Consensus 2a***

- les prescripteurs de la TPA devraient faire une surveillance régulière des concentrations de la testostérone sérique et de l'APS tout au long de la première année de traitement (*catégorie 2A*).

*Consensus 2b-1* – chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate récurrent ou métastatique en TPA :

- l'immunoessai peut ne pas être suffisamment spécifique, sensible, précis ou reproductible pour la détection de la testostérone sérique au niveau de castration, à moins que la méthode ne soit validée de manière externe par rapport à la spectrométrie de masse;
- la LC-MS/MS validée est la méthode de référence pour l'analyse de la testostérone sérique au niveau de castration, avec une spécificité, une sensibilité et une exactitude adéquates aux faibles concentrations ( $\leq 0,7$  nmol/l) (*catégorie 2A*).

*Consensus 2b-2* – les cliniciens qui traitent des hommes atteints d'un cancer de la prostate récurrent ou métastatique et qui reçoivent une TPA :

- devraient envisager d'encourager l'accès aux tests de testostérone validés, de préférence par la LC-MS/MS, soit dans leur centre, soit en collaboration avec d'autres centres;
- devraient envisager des moyens de communiquer le besoin d'un test de mesure de la testostérone au niveau de castration et envisager d'ajouter une notation supplémentaire à la demande afin de promouvoir une évaluation fiable et précise de la testostérone à de faibles concentrations (*catégorie 2A*) [Klotz *et al.*, 2018].

*Consensus 3a* : chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate récidivant ou métastatique qui reçoivent une TPA, une concentration de la testostérone constamment supérieure au seuil cible de 0,7 nmol/l peut indiquer un échec du traitement, et un autre traitement médical ou chirurgical devrait être envisagé (*catégorie 2A*).

*Consensus 3b* : chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate récurrent ou métastatique qui reçoivent une TPA avec une suppression adéquate de la testostérone, la hausse des taux d'APS nécessite la prise en considération d'une thérapie de rechange, y compris le traitement pour le CRPC (*catégorie 2A*).

***Guide de pratique 2019 de l'Association des urologues du Canada (AUC) et du Canadian Uro Oncology Group (CUOG) : prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration***

Ces deux organisations mentionnent, de façon conjointe, que le cancer de la prostate résistant à la castration est défini comme une maladie en progression, malgré la concentration sérique de castration de la testostérone. Toutefois, les auteurs ne mentionnent pas les valeurs de castration de la testostérone ni la méthode à utiliser pour déterminer ces valeurs. Le suivi de la progression de la maladie ou la réponse thérapeutique sont évalués par la progression de l'APS [Saad *et al.*, 2019 (CUA-CUOG)].

### **AUA-ASTRO-SUO 2020**

Dans leurs lignes directrices, l'AUA, l'ASTRO et le SUO recommandent de façon conjointe que, pour les patients atteints d'un CPRC, les cliniciens doivent considérer les valeurs de base (*baseline*) des paramètres cliniques (c.-à-d. APS, testostérone, LDH, Hgb, concentration de phosphatase alcaline), entre autres, pour discuter du pronostic et prendre une décision relative au traitement (selon le principe clinique). Dans l'argumentaire, il est mentionné que les mesures périodiques de la testostérone peuvent servir pour confirmer la réponse à la TPA [AUA-ASTRO-SUO, 2020].

### **Castration-resistant prostate cancer: American Urology Association (AUA) guideline 2018**

Dans ses lignes directrices, l'AUA souligne que la concentration sérique de castration de la testostérone doit être maintenue à < 50 ng/dl (ou < 1,7 nmol/l) chez les patients atteints d'un CPRC asymptomatique et non métastatique ou symptomatique et métastatique. Cependant, la méthode d'évaluation de la testostérone n'est pas mentionnée. L'APS est utilisé dans le suivi actif de l'évolution du CPRC, et une augmentation de sa concentration sérique traduit une progression de la maladie malgré une castration chirurgicale ou médicamenteuse [Lowrance *et al.*, 2018 (AUA)].

### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019**

Le NCCN mentionne que la TPA est administrée en tant que traitement systémique primaire du cancer de la prostate régional ou avancé. Les faibles concentrations sériques de la testostérone < 50 ng/dl (< 1,7 nmol/l) devraient être atteintes et maintenues avec la TPA, car ces taux ont été associés à une amélioration de la survie. La plupart des hommes atteints d'une maladie avancée cessent finalement de répondre à la TPA classique. Leur cancer est classé dans la catégorie CPRC, qui évolue du point de vue clinique, radiologique et biochimique, malgré le niveau de castration de la testostérone < 50 ng/dl (< 1,7 nmol/l). Pour ces hommes et pour ceux qui présentent des métastases, la TPA doit être associée à un agoniste ou un antagoniste de la LHRH<sup>19</sup> pour maintenir les concentrations sériques de castration de la testostérone (recommandation 2B). Cependant, la méthode d'évaluation de la testostérone sérique n'est pas mentionnée [Mohler *et al.*, 2019 (NCCN)].

### **European Association of Urology (EAU) - European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) - International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Guidelines 2017**

Les lignes directrices de ces sociétés mentionnent que, pour le traitement du cancer de la prostate récurrent, métastatique et résistant à la thérapie de castration :

- la castration chirurgicale est considérée comme l'étalon-or pour la TPA avec un niveau moyen de testostérone sérique observé de 15 ng/dl (ou 0,52 nmol/l).

---

<sup>19</sup> De l'anglais *luteinizing hormone-releasing hormone*.

- un niveau sérique de testostérone < 20 ng/dl (ou < 0,7 nmol/l) a été associé à un meilleur résultat clinique par rapport aux hommes qui ont atteint des niveaux se situant entre 20 et 50 ng/dl (0,7 et 1,7 nmol/l).

Les lignes directrices recommandent :

- d'évaluer la concentration sérique de la testostérone pour le suivi de la TPA des patients chez qui la progression de la maladie est soupçonnée par l'augmentation de la concentration d'APS (degré de recommandation B);
- de confirmer le diagnostic de CPRC par le niveau sérique de la testostérone, qui doit être < 50 ng/dl ou de 1,7 nmol/l (niveau de preuve : 4; recommandation A). Cependant, la méthode d'évaluation du niveau de la testostérone sérique n'est pas mentionnée;
- chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avec métastases, le début ou l'arrêt de la TPA doit être fait selon les concentrations d'APS et non selon le niveau sérique de la testostérone (niveau de preuve 1b; recommandation B) [Cornford *et al.*, 2017 (EAU-ESTRO-SIOG)].

En 2019, ces sociétés recommandent toujours l'usage de l'APS, et non la testostérone sérique, dans le suivi de la récurrence après le traitement en intention curative du cancer de la prostate [EAU, 2019].

### ***European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016***

Une mise à jour des lignes directrices de pratique clinique pour établir le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer de la prostate publiées en 2015 [Parker *et al.*, 2015] a été réalisée en 2016. Les algorithmes montrent que le bilan diagnostique et le suivi thérapeutique des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé ou métastatique sont faits selon les concentrations de l'APS. La testostérone n'est pas mentionnée [ESMO, 2016].

## 5. INCIDENCE BUDGÉTAIRE

L'analyse de l'incidence budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS au *Répertoire* pour confirmer la concentration des résultats près de la limite de quantification du test immunologique. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit : 1) un scénario *statu quo* dans lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire*, et 2) un nouveau scénario dans lequel le test par LC-MS/MS y est ajouté et intégré à la pratique clinique québécoise. L'analyse se scinde en deux volets. Le premier considère les coûts liés au nombre d'analyses estimé par le demandeur pour les patients desservis par son établissement, alors que le second considère le nombre d'analyses nécessaires pour desservir l'ensemble des patients québécois. L'information qui a permis d'effectuer l'analyse de l'incidence budgétaire a été obtenue de diverses sources, et notamment par l'entremise d'experts engagés dans la prise en charge de patients atteints d'un cancer de la prostate. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont étayées ci-dessous. Les résultats de l'analyse de l'incidence budgétaire figurent au tableau 8.

- Cette analyse vise les patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie pour lesquels la mesure du niveau de castration de la testostérone doit faire partie de la surveillance régulière.
- Aucun envoi hors Québec n'a été fait au cours des dernières années.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est 7,24.

### **Usage de l'analyse uniquement pour les patients pris en charge par le CHU de Québec – Université Laval, pavillon Saint-François d'Assise**

Au cours de chacune des trois prochaines années, 1 000, 1 200 et 1 450 analyses seraient réalisées par le demandeur pour répondre à la demande locale. Le demandeur précise que les estimations projetées sont basées sur une hausse progressive de 20 % par année comme c'est le cas pour toutes les analyses de biochimie. Les analyses de scénarios présentées tiennent compte, notamment, des variations dans la valeur pondérée du test et dans le nombre d'analyses projeté.

**Tableau 8 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS : CHU de Québec**

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Nombre d'analyses	1 000	1 200	1 450	3 650
Impact net*	7 240 \$	8 688 \$	10 498 \$	26 426 \$
Analyse de scénario†	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			16 913 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			38 053 \$

\* L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

† Des analyses de scénarios ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation ( $\pm 20\%$ ) de la valeur pondérée et du nombre d'analyses sur les coûts projetés sur l'horizon temporel.

### **Déploiement de l'analyse à l'ensemble des patients du Québec**

Selon le demandeur, 3 000, 3 600 et 4 300 analyses pourraient être réalisées pour répondre aux besoins de la province au cours des trois prochaines années.

Le demandeur précise que les estimations projetées sont également basées sur une hausse progressive de 20 % par année. Les analyses de scénarios présentées considèrent notamment des variations dans la valeur pondérée du test et dans le nombre d'analyses projeté.

**Tableau 9 Coûts liés à l'introduction au Répertoire de l'analyse permettant le dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS : Québec**

	<b>AN 1</b>	<b>AN 2</b>	<b>AN 3</b>	<b>TOTAL</b>
Nombre d'analyses	3 000	3 600	4 300	10 900
Impact net*	21 720 \$	26 064 \$	31 132 \$	78 916 \$
Analyse de scénario†	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			50 506 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			113 639 \$

\* L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

† Des analyses de scénarios ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation ( $\pm 20\%$ ) de la valeur pondérée et du nombre d'analyses sur les coûts projetés sur l'horizon temporel.

Bien que ce test puisse influencer sur la prise en charge de patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie, il y a peu d'information scientifique disponible concernant les répercussions cliniques de ce dosage en contexte réel de soins, notamment à propos de l'ajustement de la thérapie. Donc, seuls les coûts pour réaliser l'analyse ont été considérés. Ainsi, l'ajout du dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS au *Répertoire* pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 26 426 \$ pour le total des trois premières années pour les patients desservis par le CHU de Québec. Selon les analyses de scénarios réalisées, ces coûts pourraient varier de 16 913 \$ à 38 053 \$. Les coûts liés au dosage de la testostérone sérique seraient d'environ 78 916 \$ pour cette période afin de desservir l'ensemble des patients du Québec. Selon les analyses de scénarios effectuées, ces coûts pourraient varier de 50 506 \$ à 113 639 \$.

## 6. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

### 6.1. Enjeux repérés dans la littérature

Malgré les progrès récents du diagnostic et un appel à l'amélioration des performances en cette matière, il existe une incertitude quant à la précision des mesures à des concentrations très faibles de testostérone en utilisant les tests de dosage immunologique disponibles commercialement. La capacité du test à fournir des performances analytiques accrues est généralement en contradiction avec l'exigence d'offrir un test de diagnostic de routine à haut débit. L'immunoessai et la LC-MS/MS sont les deux principales méthodes employées aujourd'hui pour mesurer la testostérone. La LC-MS/MS n'est pas couramment utilisée dans la pratique clinique en raison de son coût plus élevé, du débit réduit de la production des résultats et de sa disponibilité limitée dans les laboratoires [Shayegan *et al.*, 2017].

Dans un sondage auprès des urologues, des uro-oncologues et des radio-oncologues canadiens, la majorité des répondants (79 %) n'ont pas été en mesure de préciser la méthode d'analyse de la testostérone employée par leur laboratoire dans le suivi des patients atteints d'un cancer de la prostate traités par hormonothérapie. Parmi les 21,0 % qui savaient quelle méthode de dosage était appliquée dans leur centre, 55 % ont indiqué la RIA<sup>20</sup>, 32 % n'ont indiqué que CLIA<sup>21</sup> et 13 % n'ont indiqué que la MS<sup>22</sup>. La limite inférieure de détection de la testostérone variait entre les différents centres. Ainsi, les limites les plus communes données par les répondants étaient de 0,7 nmol/L (27,7 %), suivies de 0,3 nmol/L (22,3 %). Plus du tiers des répondants (31,8 %) ne connaissaient pas la limite inférieure de détection de la testostérone de l'essai utilisé par leur centre [Shayegan *et al.*, 2017].

### 6.2. Enjeux soulevés par les experts consultés

L'établissement demandeur effectue déjà environ 1 000 tests par LC-MS/MS par année depuis 2016. Les équipements sont déjà disponibles et la main-d'œuvre est formée. Cependant, pour environ 3 000 tests de plus par année pour tout le Québec, davantage de ressources sont à prévoir pour répondre aux besoins (matériel, équipement et main-d'œuvre qualifiée).

---

<sup>20</sup> RIA : radioimmunoessai, de l'anglais *radioimmunoassay*.

<sup>21</sup> CLIA : immunoessai chimiluminescent, de l'anglais *chemiluminescent immunoassay*.

<sup>22</sup> MS : spectrométrie de masse, de l'anglais *mass spectrometry*.

## 7. RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION

Les membres du Comité scientifique des analyses de biologie médicale (CSABM) de l'INESSS sont d'accord avec l'approche clinique proposée par le demandeur. Le besoin de recourir à la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), méthode de référence selon la littérature présentée en appui pour certains suivis en uro-oncologie, est tout à fait justifié. À l'échelle provinciale, la méthode immunologique employée dans certains centres pourrait toutefois être suffisamment sensible pour répondre aux besoins cliniques des différentes équipes d'urologie et ne pas nécessairement commander une transition vers la LC-MS/MS.

## 8. RECOMMANDATION DE L'INESSS

### Dosage de la testostérone par LC-MS/MS

La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Aucune précision n'accompagne la recommandation

# ANNEXE A

## Méthodologie

### Question décisionnelle

Quelle est l'utilité clinique du dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS dans les cas de cancer de la prostate?

### Questions d'évaluation

1- Quelles sont les preuves scientifiques montrant que le dosage de la testostérone sérique par LC-MS/MS possède une valeur diagnostique et pronostique ou qu'il influe sur la prise en charge des individus atteints d'un cancer de la prostate?

2- Quelles sont les lignes directrices et recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation de la LC-MS/MS pour le dosage de la testostérone sérique dans un contexte de cancer de la prostate?

### Stratégie de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise

La stratégie de recherche d'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Le détail des différentes stratégies de recherche d'information est présenté à l'[annexe D](#). Seuls les documents publiés en français et en anglais ont été considérés.

Les bases de données suivantes ont été interrogées : MEDLINE (PubMed), Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) et la base de données de l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). La recherche d'information a été complétée par la consultation de la bibliographie des articles retenus, de sites Web de sociétés savantes, d'organismes professionnels, réglementaires et gouvernementaux d'intérêt ([annexe E](#)).

### Sélection des publications et extraction des données

Les études ont été sélectionnées par le professionnel scientifique responsable de l'évaluation en fonction des critères PICOTS (Population, Intervention, Comparateur, Résultat d'intérêt [de l'anglais *outcome*], Temporalité et Milieu d'intervention [de l'anglais *setting*]) explicités dans les questions d'évaluation. Les devis d'études considérés étaient les rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, les revues systématiques avec ou sans méta analyse, les études contrôlées à répartition aléatoire (*randomisées*) et les études primaires. Une recherche manuelle à partir des listes de références des documents consultés a également été effectuée. Le diagramme de sélection des publications est présenté à l'[annexe F](#). Une synthèse narrative des données extraites a été rédigée.

Aucune évaluation de la qualité méthodologique des documents recensés n'a été réalisée.

### **Collecte des données contextuelles et expérientielles**

Des experts ont été consultés afin de recueillir l'information contextuelle et expérientielle pertinente à l'évaluation.

### **Validation par les pairs**

Afin d'en assurer la validation scientifique, cet avis a fait l'objet d'une révision interne et externe par quatre lecteurs. Les noms de toutes les personnes consultées sont indiqués dans les pages liminaires du présent rapport. La version finale du document n'engage pas la responsabilité des différentes personnes consultées.

### **Formulation de la recommandation**

Une recommandation basée sur l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été formulée par le Comité scientifique des analyses de biologie médicale. Le cas échéant, les différents enjeux et constats soulevés au cours de ce processus accompagnent la recommandation sous la forme de précisions propres à cette évaluation.

## ANNEXE B

### Rôle pronostique des concentrations sériques de la testostérone dans la survie globale et les délais avant le CPRC chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie

Étude (pays) nombre de patients	Type d'étude	Thérapie de privation androgénique	Stade du cancer de la prostate	Méthode de mesure de la testostérone	Suivi	Autre information
Claps <i>et al.</i> , 2018 1 339 patients (Italie)	Revue systématique avec méta-analyse : 25 études dont 5 études primaires retenues pour la présente évaluation	LHRH agoniste ou LHRH agoniste + bicalutamide ou LHRH agoniste ou orchidectomie	Localisé ou métastatique ou récurrence chimique	Spécifique à chaque pays : immunoessai de fournisseurs différents	Médian : 14,0 mois à 82,8 mois (6,9 ans)	SG : analysée sur 4 études (1 133 patients) SSP : analysée sur 3 études (985 patients)
<b>Études primaires analysées dans la méta-analyse de Claps <i>et al.</i>, 2018</b>						
Bertaglia <i>et al.</i> , 2013 153 patients (Italie)	Étude prospective	Thérapie avec LHRH agoniste chaque 3 mois + bicalutamide 50 mg/ j x 4 semaines	Cancer de la prostate métastatique (stades B, C et D)	Immunoessai en chimiluminiscence (CLIA)	Médian : 65 mois	Patients avec niveaux à $\leq 1,04$ nmol/l : - 73 % diminution du risque de rechute biochimique - 70 % augmentation du délai de progression vers CPRC Risque de biais* : faible

Étude (pays) nombre de patients	Type d'étude	Thérapie de privation androgénique	Stade du cancer de la prostate	Méthode de mesure de la testostérone	Suivi	Autre information
Kamada <i>et al.</i> , 2015 225 patients  (Japon)	Étude rétrospective	Hormonothérapie : LHRH agonistes	Cancer avancé; - 65,2 % stade 3 et plus	Immunoessai (trousse Architect Testostéron II)	Médian : 45,8 mois	Patients à ≥ 1,04 nmol/l contre à < 1,04 nmol/l: - risque de décès presque 6 fois augmenté; - pas associé avec la SSP.
Klotz <i>et al.</i> , 2015 626 patients  (Canada)	Étude <i>randomisée</i> et contrôlée, prospective multicentrique	Orchidectomie ou LHRH agoniste en continu + anti- androgène non stéroïdien pour un minimum de 4 semaines	Localisé ou avancé localement	Immunoessai	Médian : 6,9 ans (82,8 mois)	Suivi de l'évolution de la maladie : avec l'APS
Perachino <i>et al.</i> , 2010 129 patients  (Italie)	Étude rétrospective	LHRH agoniste	Maladie métastatique	Immunoessai en chimiluminiscence (CLIA)	Moyen : 47,5 (17,8-77,2) mois	
Wang <i>et al.</i> , 2017 206 patients  (Chine)	Étude prospective	LHRH agoniste + bicalutamide (6 semaines) -après flutamide	Maladie avec métastases osseuses et viscérales	Immunoessai avec une sensibilité fonctionnelle de 0,13 ng/dl	Médian : 14 mois	À la fin de l'étude, tous les patients étaient vivants.
<b>Études primaires repérées</b>						
Bryant <i>et al.</i> , 2019 764 patients  (États-Unis)	Étude rétrospective	LHRL agoniste avec ou sans un antagoniste du récepteur androgénique	Cancer localisé à risque intermédiaire (stade 2a ou 2b) et à risque élevé (stade 3a ou 3b); M0.	Non mentionnée	Médian : 5,27 ans (0,67 – 16,9 ans)	Total TPA : 8 ans (médian) et 256 décès

Étude (pays) nombre de patients	Type d'étude	Thérapie de privation androgénique	Stade du cancer de la prostate	Méthode de mesure de la testostérone	Suivi	Autre information
Yamamoto <i>et al.</i> , 2017 222 patients (Japon)	Étude rétrospective	Hormonothérapie primaire	Cancer avancé, stade 3 (ou C) et plus, avec métastases osseuses	Immunoessai (trousse Architect Testostéron II)	Médian : 60,5 mois	Suivi de l'évolution du cancer : avec l'APS
Hashimoto <i>et al.</i> , 2019 115 patients (Japon)	Étude rétrospective	Abiratérone (43 patients) ou Enzalutamide (72 patients)	115 patients avec diagnostic de CPRC pendant la TPA, stades T1 à T4, 83 patients avec métastases	Immunoessai en chimiluminiscence (CLIA)	Médian : 25,7 mois	Les patients qui ont eu une TPA de : $\geq 12$ mois contre $\leq 12$ mois et la présence de métastases osseuses ont été associés à une augmentation du risque de progression du CPRC
Rouleau <i>et al.</i> , 2019 435 échantillons de patients (cancer de la prostate) (Canada)	Étude rétrospective	Hormonothérapie : LHRH agoniste (215 patients)  LHRH antagoniste (33 patients)	304 patients avec cancer de la prostate de stades T1 à T4; 115 patients avec métastases	Précision de la : LC-MS/MS contre Immunoessai en électro-chimiluminiscence	Avril à septembre 2017	La reproductibilité des deux méthodes est similaire ( $p = 0,1004$ )
Morote <i>et al.</i> , 2018 126 échantillons de patients (cancer de la prostate) (Espagne)	Étude prospective	LHRH agoniste	Cancer de la prostate avancé; 45 patients avec métastases osseuses.	LC-MS/MS contre immunoessai en chimiluminiscence (CLIA)	Médian : 18 mois (4 mois à 48 mois)	Corrélation significative entre les deux méthodes : $r^2 = 0,644$

Sigles : APS : antigène prostatique spécifique; c. : contre; CPRC : cancer de la prostate résistant à la castration; IC : intervalle de confiance; LC-MS/MS : de l'anglais *liquid chromatography-tandem masse spectrometry*; LHRH : de l'anglais *luteinizing hormone-releasing hormone*; M0 : sans métastases; n.r. : non rapporté;  $r^2$  : coefficient de corrélation; RRI : rapport de risque instantané; TPA : thérapie de privation androgénique; T : testostérone sérique; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

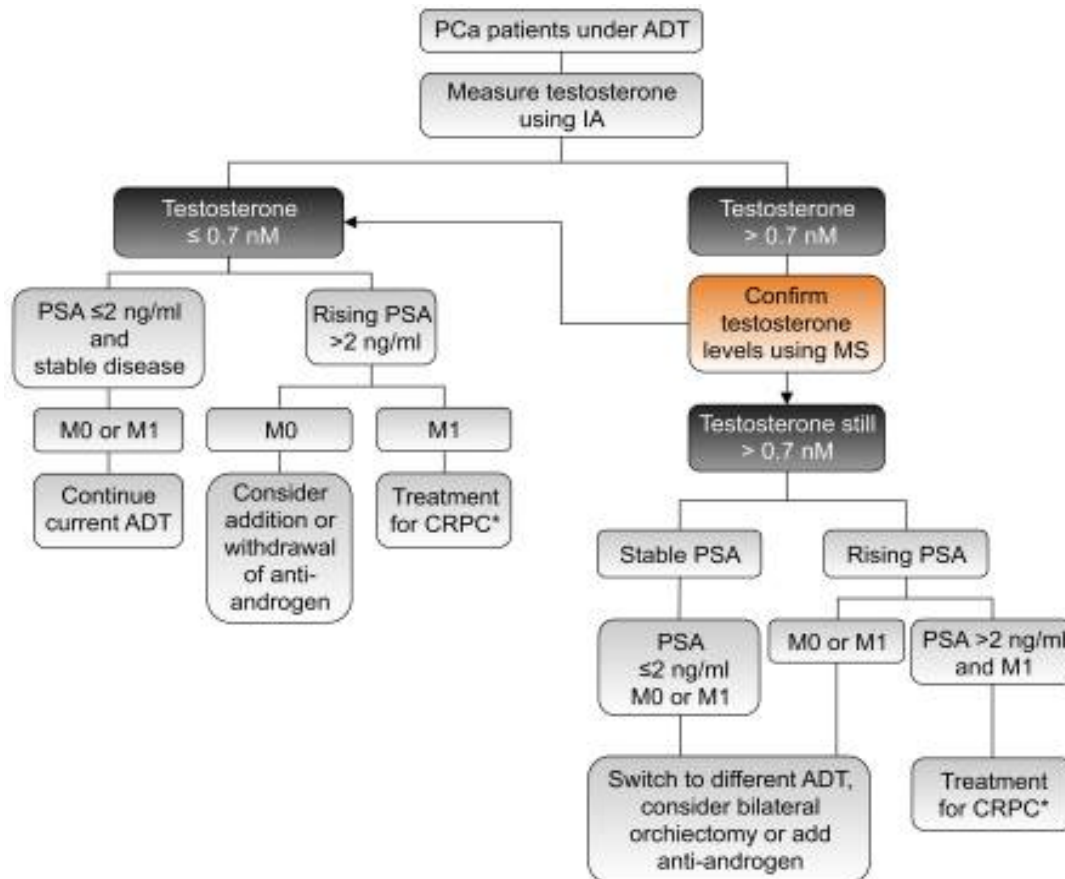
**Notes :**

[Claps *et al.*, 2018] : pour la SG (survie globale) : 4 études évaluées : 2 études rétrospectives et 2 études prospectives, 2 études menées en Italie, une au Canada et une au Japon; pour la SSP (survie sans progression) : 3 études prospectives ont évalué la survie sans progression, une étude était menée en Italie, une au Canada et une en Chine.

\* Risque de biais évalué par Claps *et al.*, 2018.

## ANNEXE C

Algorithme des décisions cliniques selon les taux sériques de testostérone évalués par LC-MS/MS chez des patients atteints d'un cancer de la prostate sous une thérapie de privation androgénique



Source : [Rouleau *et al.*, 2019] : Algorithme de prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate sous hormonothérapie, mis à jour et modifié par Klotz et ses collaborateurs [2018].

Sigles : ADT : de l'anglais *androgen deprivation therapy*, thérapie de privation androgénique; IA : immunoessai, de l'anglais *immunoassay*; CRPC : cancer de la prostate résistant à la castration (de l'anglais *castration resistant prostate cancer*); M0 : non métastatique; M1 : métastatique; LC-MS/MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, de l'anglais *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*; APS : antigène prostatique spécifique (de l'anglais *prostate-specific antigen*).

# ANNEXE D

## Stratégie de repérage d'information scientifique

### Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM)	
Date du repérage : octobre 2019	
Limites : 2005- ; anglais, français	
Dernière mise à jour : juillet 2020	
#1	Prostatic Neoplasms[mh]
#2	cancer of prostate[tiab] OR cancer of the prostate[tiab] OR prostate cancer[tiab] OR prostate gland tumor*[tiab] OR prostate gland tumour*[tiab] OR prostate neoplasia[tiab] OR prostate neoplasm*[tiab] OR prostate tumor*[tiab] OR prostate tumour*[tiab] OR prostatic cancer[tiab] OR prostatic neoplasia[tiab] OR prostatic neoplasm*[tiab] OR prostatic tumor*[tiab] OR prostatic tumour*[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Chromatography, Liquid[mh]
#5	liquid chromatography[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	Tandem Mass Spectrometry[mh]
#8	mass spectrometry-mass spectrometry[tiab] OR ms ms[tiab] OR msms[tiab] OR ms2[tiab] OR tandem mass spectra*[tiab] OR tandem mass spectro*[tiab] OR tandem mass spectru*[tiab] OR tms[tiab]
#9	#7 OR #8
#10	LC MSMS[tiab]
#11	(#6 AND #9) OR #10
#12	Luminescent Measurements[mh]
#13	bioluminescence measure*[tiab] OR bioluminescent assay*[tiab] OR bioluminescent measure*[tiab] OR chemiluminescence measure*[tiab] OR chemiluminescent assay*[tiab] OR chemiluminescent measure*[tiab] OR chemoluminescence measure*[tiab] OR CLIA[tiab] OR CLIA[tiab] OR electro luminescence[tiab] OR electroluminescence[tiab] OR luminescence measure*[tiab] OR luminescent assays*[tiab] OR luminescent techni*[tiab] OR phosphorescence measure*[tiab] OR phosphorescent assay*[tiab] OR phosphorescent measure*[tiab]
#14	#12 OR #13
#15	androgen deprivation therapy[tiab] OR ADT[tiab]
#16	Receptors, LHRH[mh]
#17	follicle stimulating hormone-releasing hormone receptors[tiab] OR GnRH receptor*[tiab] OR gonadoliberin receptor*[tiab] OR gonadorelin receptor*[tiab] OR gonadorelin receptor*[tiab] OR gonadotropin releasing hormone receptor*[tiab] OR LHFShRH receptor*[tiab] OR LHRH receptor*[tiab] OR luliberin receptor*[tiab] OR luteinizing hormone releasing hormone receptor*[tiab]
#18	#16 OR #17
#19	#11 OR #14 OR #15 OR #18
#20	Testosterone[mh]
#21	17-beta-hydroxy-4-androsten-3-one[tiab] OR 17-beta-hydroxy-8 alpha-4-androsten-3-one[tiab] OR 17beta hydroxy 4 androsten 3 one[tiab] OR 17beta hydroxyandrost 4 en 3 one[tiab] OR 8-Isotestosterone[tiab] OR 4 androsten 17beta ol 3 one[tiab]
#22	adrotest[tiab] OR andro 100[tiab] OR androfort[tiab] OR androgel[tiab] OR androderm[tiab] OR androlin[tiab] OR andronaq[tiab] OR andropatch[tiab] OR androsorb[tiab] OR androst 4 en 17beta ol 3 one[tiab] OR androstenolone[tiab] OR androtest[tiab] OR androtop[tiab] OR andrusol[tiab] OR aquaviron[tiab] OR axiron[tiab] OR bio t gel[tiab] OR col 1621[tiab] OR col1621[tiab] OR delta 4 androsten 17beta ol 3 one[tiab] OR depot hormon-m[tiab] OR fortesta[tiab] OR fortigel[tiab] OR geno cristaux[tiab]
#23	histerone[tiab] OR homosteron[tiab] OR hydroxyandrostenone[tiab] OR intrinsa[tiab] OR libigel[tiab] OR livensa[tiab] OR mertestate[tiab] OR natesto[tiab] OR neotestis[tiab] OR nsc 9700[tiab] OR nsc9700[tiab] OR operone[tiab] OR oreton f[tiab] OR orquisteron[tiab] OR percutacrine androgenique[tiab] OR percutacrine androgenique forte[tiab] OR percutacrine androgine[tiab] OR primotest[tiab] OR primoteston[tiab]

#24	sterotate[tiab] OR striant[tiab] OR sustanon[tiab] OR sustenon[tiab] OR synandrol[tiab]
#25	teslen[tiab] OR testamone[tiab] OR testandrone[tiab] OR testaqu[tiab] OR testerone[tiab] OR testim[tiab] OR testo enant[tiab] OR testoderm[tiab] OR testogel[tiab] OR testoject 50[tiab] OR testolin[tiab] OR testoluton[tiab] OR testopel[tiab] OR testosterone[tiab] OR testosterone[tiab] OR testro[tiab] OR testrone[tiab] OR testryl[tiab] OR tostrelle[tiab] OR tostrex[tiab] OR virosterone[tiab] OR vogelxo[tiab]
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25
#27	#3 AND #19 AND #26
#28	Review[pt] OR review*[tiab]
#29	#27 AND #28
#30	Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase I[pt] OR Clinical Trial, Phase II[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Multicenter Study[pt]
#31	Clinical Trial[mh] OR Clinical Trials as Topic[mh] OR Double-Blind Method[mh] OR Placebos[mh] OR Random Allocation[mh] OR Randomized Controlled Trials as Topic[mh] OR Single-Blind Method[mh] OR Drug Therapy[sh] OR Therapeutic Use[sh]
#32	((doubl*[tw] OR singl*[tw] OR treb*[tw] OR tripl*[tw]) AND (blind*[tw] OR dumm*[tw] OR mask*[tw])) OR placebo[tiab] OR random*[tw] OR trial*[tiab] OR groups[tiab]
#33	#30 OR #31 OR #32
#34	#27 AND #33
#35	Comparative Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Case-Control Studies[mh] OR Cohort Studies[mh] OR Cross-Sectional Studies[mh] OR Epidemiologic Studies[mh] OR Follow-Up Studies[mh] OR Longitudinal Studies[mh] OR Observational Studies as Topic[mh] OR Prospective Studies[mh] OR Retrospective Studies[mh] OR Risk Factors[mh]
#36	case control[tw] OR cohort[tw] OR compared[tw] OR concurrent stud*[tiab] OR cross sectional[tw] OR ((follow up[tw] OR observational[tw]) AND (studies[tw] OR study[tw])) OR groups[tw] OR incidence stud*[tiab] OR longitudinal[tiab] OR multivariate[tw] OR non experimental stud*[tiab] OR nonexperimental stud*[tiab] OR observation stud*[tiab] OR observational stud*[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tw]
#37	#35 OR #36
#38	#27 AND #37
#39	#29 OR #34 OR #38
#40	animals[mh:noexp] NOT (humans[mh:noexp] AND animals[mh:noexp])
#41	#39 NOT #40

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : octobre 2019</b>	
<b>Limites : 2005- ; anglais, français</b>	
<b>Dernière mise à jour : juillet 2020</b>	
1	Prostate Tumor/
2	(cancer of prostrate OR cancer of the prostrate OR prostate cancer OR prostate gland tumor* OR prostate gland tumour* OR prostate neoplasia OR prostate neoplasm* OR prostate tumor* OR prostate tumour* OR prostatic cancer OR prostatic neoplasia OR prostatic neoplasm* OR prostatic tumor* OR prostatic tumour*).ti,ab.
3	1 OR 2
4	Liquid Chromatography/
5	liquid chromatography.ti,ab.
6	4 OR 5
7	Tandem Mass Spectrometry/
8	(mass spectrometry-mass spectrometry OR ms ms OR msms OR ms2 OR tandem mass spectra* OR tandem mass spectro* OR tandem mass spectru* OR tms).ti,ab.
9	7 OR 8
10	LC MSMS.ti,ab
11	(6 AND 9) OR 10
12	Luminescence/

13	(bioluminescence measure* OR bioluminescent assay* OR bioluminescent measure* OR chemiluminescence measure* OR chemiluminescent assay* OR chemiluminescent measure* OR chemoluminescence measure* OR CLIA OR CLIA's OR electro luminescence OR electroluminescence OR luminescence measure* OR luminescent assays* OR luminescent techni* OR phosphorescence measure* OR phosphorescent assay* OR phosphorescent measure*).ti,ab.
14	12 OR 13
15	(androgen deprivation therapy OR ADT).ti,ab.
16	Gonadorelin Receptor/
17	(follicle stimulating hormone-releasing hormone receptors OR GnRH receptor* OR gonadoliberin receptor* OR gonadorelin receptor* OR gonadorelin receptor* OR gonadotropin releasing hormone receptor* OR LHFSHRH receptor* OR LHRH receptor* OR luliberin receptor* OR luteinizing hormone releasing hormone receptor*).ti,ab.
18	16 OR 17
19	11 OR 14 OR 15 OR 18
20	Testosterone/
21	(17-beta-hydroxy-4-androsten-3-one OR 17-beta-hydroxy-8 alpha-4-androsten-3-one OR 17beta hydroxy 4 androsten 3 one OR 17beta hydroxyandrost 4 en 3 one OR 8-Isotestosterone OR 4 androsten 17beta ol 3 one).ti,ab.
22	(adrotect OR andro 100 OR androfort OR androgel OR androderm OR androlin OR andronaq OR andropatch OR androsorb OR androst 4 en 17beta ol 3 one OR androstenolone OR androtest OR androtop OR andrusol OR aquaviron OR axiron OR bio t gel OR col 1621 OR col1621 OR delta 4 androsten 17beta ol 3 one OR depot hormon-m OR fortesta OR fortigel OR geno cristaux).ti,ab.
23	(histerone OR homosteron OR hydroxyandrostenone OR intrinsa OR libigel OR livensa OR mertestate OR natesto OR neotestis OR nsc 9700 OR nsc9700 OR opterone OR oreton f OR orquisteron OR percutacrine androgenique OR percutacrine androgenique forte OR percutacrine androgine OR primotest OR primoteston).ti,ab.
24	(sterotate OR striant OR sustanon OR sustenon OR synandrol).ti,ab.
25	(teslen OR testamone OR testandron OR testaquia OR testerone OR testim OR testo enant OR testoderm OR testogel OR testoject 50 OR testolin OR testoluton OR testopel OR testosterone OR testosterone OR testro OR testrone OR testryl OR tostrelle OR tostrex OR virosterone OR vogelxo).ti,ab.
26	20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25
27	3 AND 19 AND 26
28	limit 27 to (embase and (english or french) and yr="2005 -Current")
29	Review/ OR review*.ti,ab.
30	28 AND 29
31	Clinical Trial/ OR "Clinical Trial (topic)"/ OR Control Group/ OR Controlled Clinical Trial/ OR exp "Controlled Clinical Trial (topic)"/ OR Crossover Procedure/ OR Double-Blind Method/ OR Double-Blind Procedure/ OR Double-Blind Studies/ OR Multicenter Study/ OR Equivalence Trial/ OR Phase 1 Clinical Trial/ OR Phase 2 Clinical Trial/ OR Phase 3 Clinical Trial/ OR Phase 4 Clinical Trial/ OR Placebo/ OR Pragmatic Trial/ OR Random Allocation/ OR Randomization/ OR Prospective Study/ OR Randomized Controlled Trial/ OR "Randomized Controlled Trial (topic)"/ OR Single-Blind Method/ OR Single Blind Procedure/ OR Single-Blind Studies/ OR dt.fs.
32	((((doub)* OR singl* OR trebl* OR tripl*) ADJ (assign* OR allocat* OR blind* OR dumm* OR mask* OR volunteer*)) OR random*).tw. OR (groups OR placebo* OR rct OR trial*).ti,ab.
33	(factorial* OR crossover* OR cross ADJ1 over*).ti,ab.
34	(nonrandom* OR non-random* OR quasi-random* OR quasirandom* OR sham OR pragmatic study OR pragmatic studies).ti,ab.
35	((control* ADJ3 (study OR studies OR trial* OR group*)) OR allocated).ti,ab.
36	((open label OR open-label) ADJ5 (study OR studies OR trial*)).ti,ab.
37	((equivalence OR superiority OR non-inferiority OR noninferiority) ADJ3 (study OR studies OR trial*)).ti,ab.
38	Case study/ OR case report.tw.
39	OR/31-38
40	28 AND 39
41	Case-Control Study/ OR Cohort Analysis/ OR Comparative Study/ OR Cross-Sectional Study/ OR

	Epidemiology/ OR Follow-Up/ OR Longitudinal Study/ OR Observational Study/ OR Prospective Study/ OR Retrospective Study/ OR Risk Factor/
42	(case control OR cohort OR compared OR cross sectional OR ((follow up OR observational) AND (studies OR study)) OR groups OR multivariate OR retrospective).tw.
43	(concurrent stud* OR incidence stud* OR longitudinal OR non experimental stud* OR nonexperimental stud* OR observation stud* OR observational stud* OR prospective).ti,ab.
44	OR/41-43
45	28 AND 44
46	30 OR 40 OR 45
47	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
48	46 NOT 47

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database</b>	
<b>Date du repérage : octobre 2019</b>	
<b>Limites : 2005- ; anglais, français</b>	
<b>Dernière mise à jour : juillet 2020</b>	
1	(cancer of prostate OR cancer of the prostate OR prostate cancer OR prostate gland tumor* OR prostate gland tumour* OR prostate neoplasia OR prostate neoplasm* OR prostate tumor* OR prostate tumour* OR prostatic cancer OR prostatic neoplasia OR prostatic neoplasm* OR prostatic tumor* OR prostatic tumour*).ti,ab.
2	liquid chromatography.ti,ab.
3	(mass spectrometry-mass spectrometry OR ms ms OR msms OR ms2 OR tandem mass spectra* OR tandem mass spectro* OR tandem mass spectru* OR tms).ti,ab.
4	LC MSMS.ti,ab
5	(2 AND 3) OR 4
6	(bioluminescence measure* OR bioluminescent assay* OR bioluminescent measure* OR chemiluminescence measure* OR chemiluminescent assay* OR chemiluminescent measure* OR chemoluminescence measure* OR CLIA OR CLIAs OR electro luminescence OR electroluminescence OR luminescence measure* OR luminescent assays* OR luminescent techni* OR phosphorescence measure* OR phosphorescent assay* OR phosphorescent measure*).ti,ab.
7	(androgen deprivation therapy OR ADT).mp.
8	(follicle stimulating hormone-releasing hormone receptors OR GnRH receptor* OR gonadoliberin receptor* OR gonadorelin receptor* OR gonadorelin receptor* OR gonadotropin releasing hormone receptor* OR LHFSTRH receptor* OR LHRH receptor* OR luliberin receptor* OR luteinizing hormone releasing hormone receptor*).mp.
9	OR/5-8
10	(17-beta-hydroxy-4-androsten-3-one OR 17-beta-hydroxy-8 alpha-4-androsten-3-one OR 17beta hydroxy 4 androsten 3 one OR 17beta hydroxyandrost 4 en 3 one OR 8-Isotestosterone OR 4 androsten 17beta ol 3 one).mp.
11	(adrotect OR andro 100 OR androfort OR androgel OR androderm OR androlin OR andronaq OR andropatch OR androsorb OR androst 4 en 17beta ol 3 one OR androstenolone OR adrotect OR androtop OR andrusol OR aquaviron OR axiron OR bio t gel OR col 1621 OR col1621 OR delta 4 androsten 17beta ol 3 one OR depot hormon-m OR fortesta OR fortigel OR geno cristaux).mp.
12	(histerone OR homosteron OR hydroxyandrostenone OR intrinsa OR libigel OR livensa OR mertestate OR natesto OR neotestis OR nsc 9700 OR nsc9700 OR opterone OR oreton f OR orquisteron OR percutacrine androgenique OR percutacrine androgenique forte OR percutacrine androgine OR primotest OR primoteston).mp.
13	(sterotate OR striant OR sustanon OR sustenon OR synandrol).mp.
14	(teslen OR testamone OR testandrone OR testacqua OR testerone OR testim OR testo enant OR testoderm OR testogel OR testobject 50 OR testolin OR testoluton OR testopel OR testosterone OR testosterone OR testo OR testrone OR testryl OR tostrelle OR tostrex OR virosterone OR vogelxo).mp.
15	OR/10-14
16	1 AND 9 AND 14

# ANNEXE E

## Littérature grise

### Sites Web consultés (dernière consultation : 24 juillet 2020)

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) :

document publié en juillet 2015 : *Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi – Cancer de la prostate*

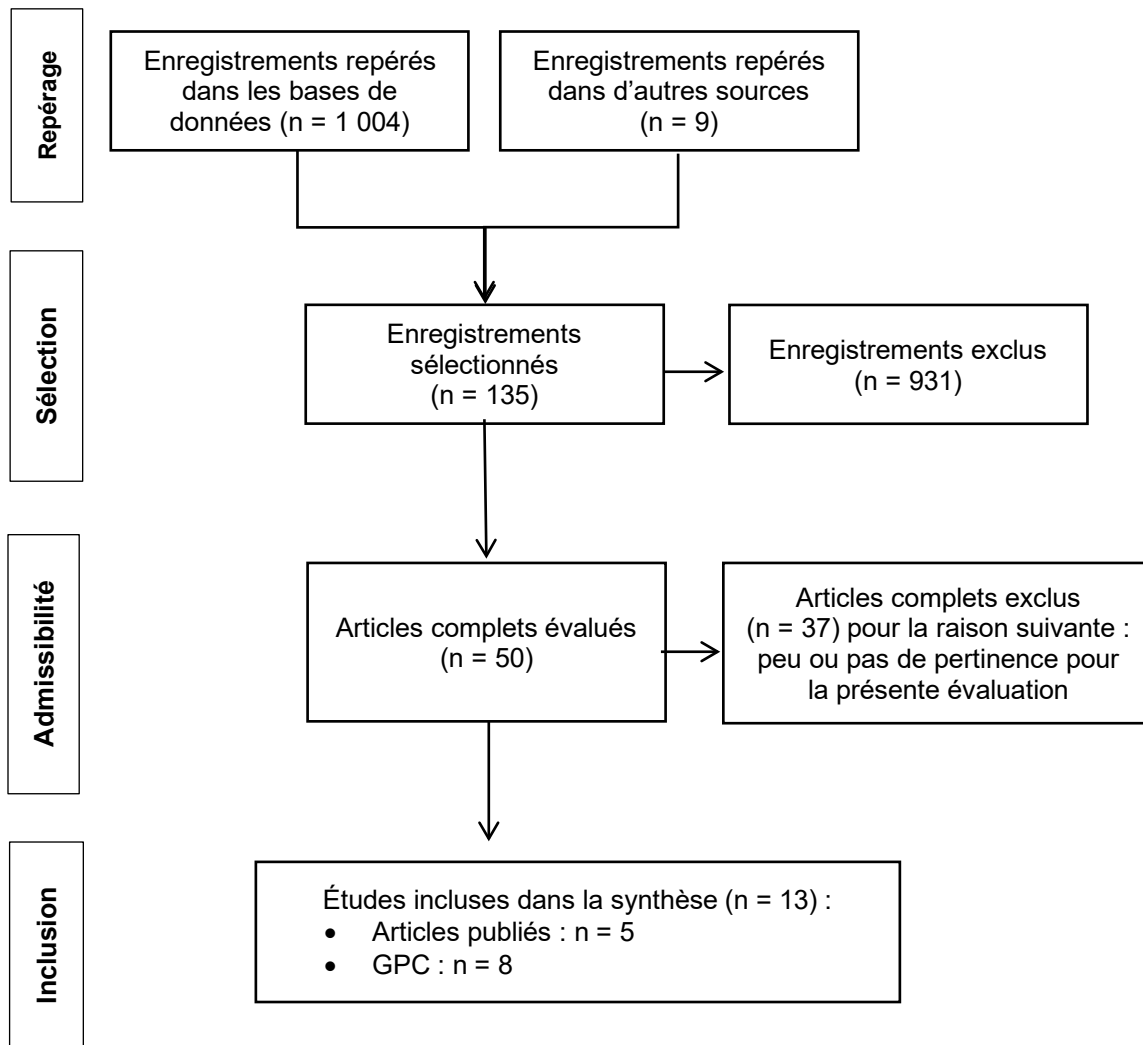
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/CEPO-GEOQ\\_Algorithme\\_cancer\\_prostate.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/CEPO-GEOQ_Algorithme_cancer_prostate.pdf)

- Canadian Urological Association (CUA)  
[www.cua.org](http://www.cua.org)
- Canadian Urological and Oncological Group (CUOG)  
<https://cuog.ca/home>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)  
[www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)  
[www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)  
<https://www.esmo.org/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)  
[www.asco.org](http://www.asco.org)
- National Cancer Institute (NIH)  
[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)
- American Urological Association (AUA)  
<https://www.auanet.org/guidelines>
- European Association of Urology (EUA)  
<https://uroweb.org/>
- European Society for Radiotherapy & Oncology - International Society of Geriatric Oncology (ESTRO-SIOG)  
<https://uroweb.org/>
- Cancer de la prostate au Canada  
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/cancer-de-la-prostate.html>

# ANNEXE F

## Diagramme de sélection des publications

Le processus de sélection des publications (articles scientifiques, guides de pratique clinique ou autres) est présenté au diagramme de flux ci-dessous.



## RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport sommaire préparé par Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/ETMIS2007\\_Vol.3\\_No3.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/ETMIS2007_Vol.3_No3.pdf).
- American Urological Association, American Society for Radiation Oncology, Society of Urologic Oncology (AUA-ASTRO-SUO). Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Linthicum, MD : American Urological Association (AUA); 2020. Disponible à : <http://www.auanet.org/guidelines/advanced-prostate-cancer>.
- Bertaglia V, Tucci M, Fiori C, Aroasio E, Poggio M, Buttigliero C, et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):325-330.e1.
- Bryant AK, McKay RR, Kader AK, Parsons JK, Einck JP, Kane CJ, et al. Substrate testosterone nadir and clinical outcomes in intermediate- or high-risk localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1068-76.
- Claps M, Petrelli F, Caffo O, Amoroso V, Roca E, Mosca A, et al. Testosterone levels and prostate cancer prognosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(3):165-175.e2.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):630-42.
- Dooley KC. Tandem mass spectrometry in the clinical chemistry laboratory. *Clin Biochem* 2003;36(6):471-81.
- European Association of Urology (EAU). Prostate Cancer – Summary of Changes (2019) [site Web]. Arnhem, Pays-Bas : EAU; 2019. Disponible à : <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=summary-of-changes>.
- European Society for Medical Oncology (ESMO). eUpdate – Prostate Cancer Algorithms [site Web]. Lugano, Suisse : ESMO; 2016. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20190616192021/https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Algorithms>.
- Hashimoto K, Tabata H, Shindo T, Tanaka T, Hashimoto J, Inoue R, et al. Serum testosterone level is a useful biomarker for determining the optimal treatment for castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol* 2019;37(7):485-91.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi – Cancer de la prostate. Québec, Qc : INESSS et GEOQ; 2015. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/CEPO-GEOQ\\_Algorithme\\_cancer\\_prostate.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/CEPO-GEOQ_Algorithme_cancer_prostate.pdf).
- Kamada S, Sakamoto S, Ando K, Muroi A, Fuse M, Kawamura K, et al. Nadir testosterone after long-term followup predicts prognosis in patients with prostate cancer treated with combined androgen blockade. *J Urol* 2015;194(5):1264-70.
- Klotz L, Shayegan B, Guillemette C, Collins LL, Gotto G, Guérette D, et al. Testosterone suppression in the treatment of recurrent or metastatic prostate cancer — A Canadian consensus statement. *Can Urol Assoc J* 2018;12(2):30-7.
- Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: A secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1151-6.
- Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Jarrard DF, Resnick MJ, Cookson MS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J Urol* 2018;200(6):1264-72.
- Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5):479-505.
- Morote J, Comas I, Planas J, Maldonado X, Celma A, Placer J, et al. Serum testosterone levels in prostate cancer patients undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(2):e491-6.
- Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: Implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):1021-4.
- Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v69-v77.
- Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: Prognostic significance? *BJU Int* 2010;105(5):648-51.
- Rouleau M, Lemire F, Déry M, Thériault B, Dubois G, Fradet Y, et al. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. *Endocr Connect* 2019;8(2):132-40.
- Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, et al. 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2019;13(10):307-14.

- Shayegan B, Pouliot F, So A, Fernandes J, Macri J. Testosterone monitoring for men with advanced prostate cancer: Review of current practices and a survey of Canadian physicians. *Can Urol Assoc J* 2017;11(6):204-9.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- Wang Y, Dai B, Ye DW. Serum testosterone level predicts the effective time of androgen deprivation therapy in metastatic prostate cancer patients. *Asian J Androl* 2017;19(2):178-83.
- Yamamoto S, Sakamoto S, Minhui X, Tamura T, Otsuka K, Sato K, et al. Testosterone reduction of  $\geq 480$  ng/dL predicts favorable prognosis of Japanese men with advanced prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(6):e1107-15.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

