



**ANAMACAP**

Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate



**Procès Verbal**  
**de l'Assemblée Générale Ordinaire**  
du 2 octobre 2010 de 10h à 17h

Hôpital Tenon  
(Paris XXème)





## I) ASSEMBLEE GENERALE STATUTAIRE

### a) Approbation du compte-rendu de l'Assemblée Générale du 20 juin 2009

Le Président rappelle que le compte-rendu de l'assemblée générale du 20 juin 2009 a été communiqué à l'ensemble des membres et donne lecture des points essentiels.

Aucune observation et/ou demande de modification n'étant formulées, le procès-verbal est adopté à l'unanimité.

### b) Compte-rendu financier visé par un expert-comptable

Le Trésorier, M. Jean PERDRIX, ayant démissionné, le président donne lecture en séance du bilan de l'ANAMACaP visé par notre expert-comptable, le cabinet Michel LEVY de Strasbourg.

#### Report à nouveau

	<u>2008</u>	<u>N-1</u>
<i>Au 31 décembre</i>	<b>4 358 €</b>	<b>2 814 €</b>

#### Produits d'exploitation

	<u>2009</u>	<u>N-1</u>
<i>Dons</i>	28 956 €	30 238 €
<i>Subventions</i>	23 810 €	17 600 €
<i>Cotisations</i>	6 850 €	6 630 €
<i>Remboursement de frais</i>	2 404 €	2 205 €
<b>TOTAL</b>	<b>62 020 €</b>	<b>56 673 €</b>

#### Charges d'exploitation

	<u>2009</u>	<u>N-1</u>
<i>Missions / AG / Conf, rmbt frais 1</i>	16 504 €	11 851 €
<i>Salaires et traitements 2</i>	15 537 €	10 066 €
<i>Caisses sociales 3</i>	12 807 €	7 926 €
<i>Fournitures / Matériel 4</i>	3 302 €	4 132 €
<i>Accès Internet / fax / Tél.</i>	2 841 €	2 729 €
<i>Prestations de services 5</i>	2 674 €	5 230 €
<i>Frais postaux</i>	2 300 €	2 559 €
<i>Site Internet</i>	1 853 €	763 €
<i>Honoraires 6</i>	1 179 €	0 €
<i>Documentation</i>	855 €	867 €
<i>Assurances</i>	186 €	178 €
<i>Services bancaires 7</i>	186 €	124 €
<i>Cotisation</i>	40 €	50 €
<i>Affiches / flyers / guides</i>	23 €	2 432 €
<i>Divers</i>	0 €	688 €
<b>TOTAL</b>	<b>60 287 €</b>	<b>49 595 €</b>

- 1) Différence car en 2009, l'ANAMACaP a organisé 3 conférences grand public + location de l'amphi pour l'AG gratuite avant 2009 + prise en charge buffet AG  
 2 et 3) Différence car augmentation des heures de travail à partir du mois d'août + prime de 13<sup>ème</sup> mois  
 4) Plus élevé en 2008 car déménagement secrétariat (achat armoires, étagères, imprimantes, téléphones...)  
 5) Différence car en 2008 : frais de déménagement et création d'une vidéo lors d'une conférence en Lorraine  
 6) Différence car le cabinet d'expert comptable nous a adressé en 2009 les factures 2008 et 2009 pour le bilan + avances auprès d'huissiers dans l'affaire ERNEST  
 7) Ces frais sont remboursés par la banque chaque fin d'exercice sur notre demande

## Bilan

	Total produits d'exploitation 2009	62 020 €
+	Rachat de SICAV placées 2009	7 477 €
-	Total charges d'exploitation 2009	60 287 €
-	<u>Achat de SICAV à placer 2009</u>	<u>10 687 €</u>
=	TOTAL	- 1 477 €
+	<u>Report du solde exercice 2008</u>	<u>4 358 €</u>
=	Solde du compte au 31/12/2009	2 881 €
+	<u>SICAV placées au 31/12/2009</u>	<u>70 012 €</u>
=	<b>Total disponibilités au 31/12/2009</b>	<b>72 893 €</b>

Après lecture de ce rapport, les membres présents approuvent à l'unanimité les comptes et donnent quitus.

## c) Budget primitif année 2010

### Produits d'exploitation BP 2010

	<u>BP 2010</u>	<u>N-1 réalisé</u>
<i>Dons</i>	31 000 €	28 956 €
<i>Subventions</i>	26 500 €	23 810 €
<i>Cotisations</i>	9 000 €	6 850 €
<i>Remboursement de frais</i>	2 500 €	2 404 €
<b>TOTAL</b>	<b>69 000 €</b>	<b>62 020 €</b>

### Charges d'exploitation BP 2010

	<u>BP 2010</u>	<u>N-1 réalisé</u>
<i>Salaires et traitements</i>	19 500 €	15 537 €
<i>Missions / AG / Conférences...</i>	20 000 €	16 504 €
<i>Caisses sociales</i>	14 500 €	12 807 €
<i>Prestations de services</i>	1 000 €	2 674 €
<i>Fournitures / Matériel</i>	2 000 €	3 302 €
<i>Accès Internet / fax / Tél.</i>	3 200 €	2 841 €
<i>Frais postaux</i>	3 200 €	2 300 €
<i>Affiches / flyers / guides</i>	300 €	23 €
<i>Documentation</i>	900 €	855 €
<i>Site Internet (refonte)</i>	3 500 €	1 853 €
<i>Assurances</i>	200 €	186 €
<i>Services bancaires</i>	0 €	186 €
<i>Cotisation</i>	100 €	40 €
<i>Honoraires</i>	450 €	1 179 €
<i>Divers</i>	150 €	0 €
<b>TOTAL</b>	<b>69 000 €</b>	<b>60 287 €</b>

## Total

	BP 2010 Produits d'exploitation	69 000 €
=	BP 2010 Charges d'exploitation	69 000 €
	<b>Budget primitif 2010 équilibré</b>	

Après lecture de ce rapport, les membres présents approuvent à l'unanimité le budget primitif et donnent quitus.

## d) Compte-rendu d'activité

### RENDEZ-VOUS – REUNIONS DE TRAVAIL

- **16/02/2009** : 1<sup>ère</sup> réunion PAIR Prostate organisée par l'INCa
- **27/03/2009** : RV avec M. GARRAULT, Prs CUSSENOT et HAAB : Fédération associations
- **31/03/2009** : Réunion d'information INCa : outils de la plateforme cancer info
- **29/04/2009** : 2<sup>ème</sup> réunion PAIR Prostate organisée par l'INCa
- **05/05/2009** : RV Dr Pasticier et Sud Ouest : préparation conférence de Bordeaux
- **14/05/2009** : 3<sup>ème</sup> réunion PAIR Prostate organisée par l'INCa
- **19/05/2009** : RV avec M. PERDRIX chez le Pr GUILLEMAIN : état de la recherche sur la Photothérapie dynamique
- **28/05/2009** : RV avec le Pr MANGIN : Fédération associations
- **18/06/2009** : RV avec M. BARON, laboratoire UCB pharma : fin partenariat
- **19/06/2009** : Réunion de la Direction avant l'AG ANAMACaP
- **02/07/2009** : Séminaire PAIR Prostate (M. MUNTZ – M. PERDRIX – M. MOREAU)
- **27/08/2009** : RV Section française Movember pour partenariat
- **05/09/2009** : RV avec le Pr CUSSENOT : compte-rendu AG + Fédération associations
- **03/11/2009** : Participation à une expertise avec M. OSSENKOP-HUSS au centre Paul Strauss de Strasbourg
- **06/11/2009** : RV avec le Dr VIRAG : préparation conférence de Versailles
- **07/11/2009** : RV Pr CUSSENOT : préparation émission Magazine de la Santé sur France 5
- **07/12/2009** : RV avec intervenants et sponsors des conférences de Nice, Bordeaux et Versailles pour le débriefing annuel

### PARTICIPATION MEETINGS, CONFERENCES, FORMATIONS

- **04/02/2009** : Participation formation associations Pfizer : les sites Internet
- **20/09/2009** : Participation à une table ronde organisée par AMGEN à Berlin
- **20-23/2009** : Participation au congrès ECCO15/ESMO à Berlin
- **30/09/2009** : Formation INSERM : auto immunité et maladie
- **08/10/2009** : Formation INSERM : Néphrologie-urologie (représentation M. KLEIN)
- **05/11/2009** : 4<sup>ème</sup> forum des associations
- **20/11/2009** : 3<sup>ème</sup> journée Medtronic
- **04/12/2009** : Présentation de M. MUNTZ « le dépistage vu par le patient » à la 18<sup>ème</sup> journée scientifique de l'ARTP
- **10/12/2009** : Colloque cancer et sexualité (représentation Kirsten)
- **15 et 16/12** : Rencontres et journées de la cancérologie

### ORGANISATION DE CONFERENCES / PROMOTION DE L'ANAMACaP

- **20/02/2009** : Organisation d'une conférence grand public à Nice
- **15/05/2009** : Interview de M. MUNTZ pour la Newsletter EDAP-TMS

## **ORGANISATION DE CONFERENCES / PROMOTION DE L'ANAMACaP (suite)**

- **16/06/2009** : Organisation d'une conférence grand public à Bordeaux
- **19/06/2009** : Conférence de presse pour la création d'un centre de la prostate à TENON – interviews multiples de M. MUNTZ
- **20/06/2009** : Assemblée Générale de l'ANAMACaP et présentations de thèmes liés au cancer de la prostate par des spécialistes
- **08/09/2009** : Interview pour le magazine « bien être et santé »
- **24/11/2009** : Organisation d'une conférence grand public à Versailles
- **01/12/2009** : M. MUNTZ et le Pr CUSSENOT sont invités dans l'émission « Allô Docteurs » diffusée sur France 5

### **e) Politique générale : définition et vote**

#### **Rappel historique de la création de l'ANAMACaP :**

J'ai créé cette association car en 1999, un cancer de la prostate m'a été diagnostiqué avec des caractéristiques histologiques agressives : PSA à 52 ng/mL et Gleason de 9 (4 + 5). J'ai bénéficié d'une prostatectomie radicale à l'Institut Mutualiste Montsouris dans de bonnes conditions avec un résultat défavorable. Récidive immédiate après l'opération mais « légère » probablement grâce à la stratégie dite de debulking du Dr STRUM qui consiste à essayer de retirer le maximum de la tumeur pour les cancers agressifs et importants.

A partir de cette récurrence, je me suis aperçu que mes médecins et mes urologues me « berçaient de douces illusions ». Je me suis rendu compte que mon cancer était grave et agressif, j'ai donc pris ma santé en mains. J'ai circulé dans le monde entier et j'ai essayé d'appliquer les conseils glanés ici et là, notamment celui d'appliquer le protocole de BOLLA mais avec une radiothérapie de sauvetage. Cela m'a permis d'avoir un traitement très agressif. La radiothérapie a été pratiquée au Luxembourg dans des conditions optimales. J'ai également bénéficié aux USA d'un « cocktail antiangiogénique » à base de Celebrex et de Thalidomide. Cocktail qui m'a littéralement épuisé pendant 3 ans, mais depuis mon PSA est indosable et je note très peu d'effets secondaires. Je sais que je suis un exemple pour beaucoup de patients mais aussi pour beaucoup d'équipes médicales. Ceci est dû non seulement aux stratégies de traitement que j'ai vu à travers le monde mais également grâce aux informations accumulées dans les différentes associations de patients américaines et allemandes. J'ai donc souhaité répercuter ces informations en France.

Le hasard a voulu que je rencontre lors d'un dîner, un professeur d'urologie, Philippe MANGIN, qui se trouvait être le Président de l'AFU (Association Française d'Urologie) de l'époque. Il m'a conforté dans l'idée de créer une association de patients avec comme thème majeur le dépistage. Thème qu'il partageait également.

Etant à ce moment là et depuis de nombreuses années un élu de mon arrondissement de 60.000 habitants, je suis allé frapper à la porte d'une centaine de médecins pour leur demander quelles étaient les personnes atteintes d'un cancer de la prostate. Certains médecins m'ont répondu qu'il s'agissait du secret médical et d'autres m'ont renseignés. J'ai rencontré une trentaine de patients atteints par ce cancer. Une dizaine d'entre eux ont été d'accord pour se lancer dans la création d'une association et faire partie du conseil d'administration mais tous à la même condition, celle de n'être chargé d'aucune tâche.

Résidant en Alsace-Moselle, nous avons donc créé une association - loi de 1908 (plus avantageuse que celle de 1901) et qui permet la création d'une association composée d'une direction à 3 voire 2 personnes. N'ayant pas d'autres volontaires, nous étions 2 au sein du bureau : mon épouse en qualité de secrétaire-trésorière et moi-même en qualité de Président. L'association a fonctionné avec l'évolution que l'on connaît.

Mon épouse étant décédée il y a deux ans, j'ai demandé à M. Jean PERDRIX de la remplacer dans sa fonction. Il a accepté à condition de ne pas passer de temps à cette tâche. Nous avons connu quelques soubresauts au sein de notre direction et avec une critique constructive : cette association qui devient importante, qui est sérieuse et désormais reconnue d'utilité publique ne peut plus être gérée par une seule personne et une seule secrétaire. Ce pourquoi, j'ai procédé à un appel à candidature pour occuper certains postes de l'ANAMACaP.

Il m'appartient de vous présenter l'objet social et l'orientation que je souhaite apporter à notre association aujourd'hui.

### **L'accompagnement du malade**

- Soutien et défense générale des membres : via notre forum d'entraide.
- Témoignages : via notre rubrique sur le site Internet.
- Soutien et conseils aux adhérents dans le cadre d'actions en réparation : Affaire ERNEST (pendante devant le TGI de Paris, expertise judiciaire à notre avantage) - Affaire REGNIER.

### **L'éducation thérapeutique**

- Information sur la maladie, ses traitements, ses effets secondaires et les traitements des effets secondaires.
- Questions-réponses : questions des adhérents adressées à nos spécialistes et la plupart du temps aux membres de notre Conseil Scientifique.
- Soutien à la recherche (ADCaP – Fédération d'associations – PAIR – Pr CUSSENOT).
- Actions de formation (INSERM – SNITEM – PFIZER etc...).

### **Participation à la définition de la prise en charge du cancer de la prostate en France**

- Partenariats (avec l'INCa, l'ARTP, la HAS, l'INSERM).
- Elaboration de nouveaux paradigmes.
- Paradigme 2010 : la voix des patients doit intervenir dans la définition de la prise en charge. Nous ne devons pas être que des victimes. Nous devons être volontaires, indépendants et responsables pour participer nous-mêmes à cette définition.

### **Participation à la politique de santé publique dans notre pays**

- Intégration au CISS présidé par Christian SAOUT (Collectif Interassociatif Sur la Santé).
- Intégration aux ARS (Agences Régionales de Santé).
- Intégration aux conseils d'administration (Ligue contre le cancer – Hôpitaux).

Le président demande à l'assemblée quelles sont les éventuelles remarques ou avis sur cette définition de la politique générale de l'association.

Aucune observation n'étant formulée, le président demande à l'assemblée de voter afin de valider la définition de la politique générale de l'association.

Contre : 0

Abstention : 0

La définition est adoptée à l'unanimité.

## **f) Election de la Direction : secrétaire, trésorier, Vice-président**

Pour appliquer cette politique générale, l'ANAMACaP a besoin d'un bureau, d'un conseil d'administration et de Vice-présidents.

### **Organigramme de l'association :**

Conseil d'administration (modèle : conseil constitutionnel) : rédige et modifie les statuts et le règlement intérieur, vérifie l'adéquation des activités des autres organes avec les statuts et le règlement intérieur. Composition : MM. MUNTZ Roland – LAUCH Joseph – PARMENTIER René – VIRGILI Antoine – NIGON Marc – KLEIN Marcel – DUVAL Jean

Assemblée générale (modèle : le parlement) : définit la politique générale de l'association

Direction (modèle : gouvernement de l'association) : chargée de l'exécution des opérations décidées par l'Assemblée Générale. Président (M. MUNTZ Roland) - Trésorier (M. ALBERT Jean-Claude, proposé par M. MUNTZ, à valider par l'assemblée) – Secrétaire (M. MESTRE Alain, proposé par M. MUNTZ, à valider par l'assemblée).

Vice-présidents (modèle ambassadeurs) : chargés des relations avec le monde anglo-saxon (M. ARNOLD Christian) – chargé des relations avec les associations allemandes (M. OSSENKOP-HUSS Roland) – chargé des relations avec les organismes français (M. SONTAG Jean-Eric). Le mandat de Vice-président est directement attaché à celui du président et dépend de sa fonction.

Commissions : nutrition (immunothérapie, psychologie, groupes de paroles etc... à constituer, les membres intéressés peuvent se faire connaître auprès du secrétariat).

Forum de discussion : modérateurs : M.M. DUVAL Jean, AUGÉARD Michel et MUNTZ Roland. Le Président rappelle les règles de bonnes conduites à respecter qui sont diffusées également sur le site.

Secrétariat général : Mme Laetitia BOLEA

Commissaire aux comptes : à définir lors de l'assemblée.

Expert comptable : Cabinet LEVY à Strasbourg

Conseil Scientifique : Prs Olivier CUSSENOT (Président) – Michel BOLLA – Jean-Marc COSSET – Karim FIZAZI – Stéphane OUDARD – Guy VALLANCIEN – François HAAB

### **Election de la Direction :**

Parmi les candidatures réceptionnées au secrétariat, le président a rencontré les membres volontaires aux postes de secrétaire, trésorier et vice-président. Il propose MM. Alain MESTRE et M. Jean-Claude ALBERT, aux postes respectifs de secrétaire et trésorier, et se présentent à l'assemblée.

**Secrétaire** : M. Alain MESTRE. Né en 1947 – résidant à GAP (05) – Professeur d'éducation physique retraité – Missions : conseiller national spéléo secours, coordination et mise en place d'un réseau de prévention des risques en milieu scolaire en partenariat avec le Ministère de la Santé.

**Trésorier** : M. Jean-Claude ALBERT. Né en 1950 – résidant à LONGEVILLE LES SAINT AVOLD (57) – Cadre commercial à la retraite.

Après ces présentations, l'assemblée applaudit les deux candidats. Après délibération, le président demande à l'assemblée de voter afin d'approuver l'élection des deux postes.

Contre : 0

Abstention : 0

Les candidatures de M. MESTRE et de M. ALBERT sont approuvées à l'unanimité.

## **Nomination des vice-présidents**

Les vice-présidents sont nommés par le Président mais il leur demande de se présenter à l'assemblée.

Chargé des relations avec les organismes français : M. Jean-Eric SONTAG. Né en 1948 – résidant à VEZIN LE COQUET (35) – ingénieur de France Telecom retraité.

Chargé des relations avec les associations allemandes : M. OSSENKOP-HUSS Roland. Né en 1941 – résidant à STRASBOURG (67) – militaire retraité.

Chargé des relations avec le monde anglo-saxon : M. ARNOLD Christian. Né en 1945 - résidant à FONTENAY AUX ROSES (92) – responsable retraité du secteur des lignes USA à Air France.

Après ces présentations, l'assemblée applaudit les trois vice-présidents nommés.

## **g) Nomination d'un commissaire aux comptes**

Le Président demande à l'assemblée quelles sont les personnes intéressées pour occuper cette fonction qui ne nécessite pas beaucoup d'investissement en termes de temps.

Une seule personne se propose : M. Daniel REGNIER.

L'Assemblée valide à l'unanimité cette proposition.

## **h) Présentation du nouveau site Internet**

Le président demande à la secrétaire, Laetitia, de présenter le nouveau site Internet.

Le site de l'association a été créé en 2002, c'est-à-dire une « éternité » dans le monde des nouvelles technologies qui progressent très vite.

Internet est un formidable outil de communication qui permet de montrer la vitrine d'une organisation. Nous comptons environ 20.000 visites par mois via notre site d'où l'importance d'effectuer fréquemment diverses mises à jour.

### **Buts de la refonte du site :**

- Nouvelle présentation plus moderne et dynamique. Mise en valeur des points importants sur la page d'accueil (actualités, dernières communications...)
- Autonomie des mises à jour (sans l'intervention d'un Webmaster)
- Amélioration de la navigation et de certaines rubriques
- Organisation d'un classement par thèmes dans certaines rubriques (la documentation, témoignages, les réponses à vos questions...)

### **Difficultés rencontrées :**

- Le site contient énormément d'informations, de documents, de témoignages....
- Les nouvelles technologies progressent très vite, le modèle de base de données utilisé en 2002 est dépassé.

Par ces 2 facteurs, il est difficile de combiner les anciennes bases avec certaines rubriques de la nouvelle version.

## **Projets :**

- Certaines améliorations n'ont pas pu être réalisées lors de cette refonte. Certains points demandent plus de temps pour être développés et pour étudier la méthodologie à utiliser. Il est donc nécessaire d'engager « une deuxième tranche de travaux » pour finaliser la refonte du site (classement de certaines rubriques par thèmes, facilité l'accès des membres, notification de réponses, amélioration du forum et des rubriques interactives...)
- De plus en plus de personnes utilisent Internet vis-à-vis de la santé. Il est parfois difficile pour les internautes de faire le tri entre toutes ces informations plus ou moins sérieuses. Il existe une certification : le HONcode, « qui est un engagement moral pour divulguer les informations éditoriales. Il démontre la volonté d'un site à publier de l'information de santé utile, objective, et correcte ». L'ANAMACaP va déposer pour son site un dossier de certification HONCode dans les mois à venir.



**Question :** Les non-membres peuvent-ils accéder au site Internet de l'ANAMACaP ?

+ **Réponse :** Oui, à ce jour l'ensemble du site est ouvert au grand public.



**Question :** N'est-ce pas un frein pour la promotion de l'association ? Si les gens accèdent facilement au site, ils ne souhaiteront probablement pas adhérer puisqu'ils ont déjà accès à son contenu.

+ **Réponse :** En effet, et dans l'avenir, certaines rubriques pourront éventuellement être fermées aux non-membres.

## **i) Questions diverses**

### **Affaires en cours :**

#### **Affaire REGNIER :**

Le Président demande à M. REGNIER, l'un de nos membres, de se présenter à l'Assemblée.

M. REGNIER tient à remercier l'ANAMACaP et son Président qui l'ont beaucoup aidé dans les moments difficiles.

« J'ai subi une prostatectomie radicale il y a 3 ans. Conséquences : impuissance totale et incontinence sévère jusqu'à ce jour. Les spécialistes envisagent d'ailleurs la pose d'un sphincter artificiel et d'une prothèse pénienne. Après la prostatectomie, des problèmes familiaux et la perte de mon emploi (cadre commercial chez LOREAL) se sont enchainés. J'ai 55 ans et je suis reconnu en invalidité catégorie 2, entraînant une perte considérable de mes revenus. Ces épisodes m'ont profondément marqué mais je me bats et j'essaie de retrouver une vie de qualité. Je ne suis pas le seul à penser que le choix de cette stratégie de traitement paraît être totalement injustifié par rapport à mes caractéristiques histologiques. Mais c'est fait et maintenant il faut réparer. Je conseille vivement aux gens qui n'ont pas subi cette intervention, de bien réfléchir et de bien se documenter avant d'opter pour ce que l'on prétend être « une intervention tout à fait banale ». Si on m'avait informé de ces effets secondaires dans de telles proportions et vu le stade peu agressif de mon cancer j'aurais opté pour une autre thérapie. J'ai manqué d'informations, je me suis précipité. J'y ai laissé mon ménage, mon activité professionnelle et je n'ai que 55 ans. Je pense que j'ai été désinformé et probablement « sur-traité ». Je suis très en colère et anéanti parce que personne ne le reconnaît.

L'assurance de ce Professeur admet l'accident médical, l'a écrit et l'a soumis à la CRCI (Commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux) par le biais de son avocat. La CRCI s'est déclarée incompétente et a indiqué qu'il fallait aller en justice pour obtenir réparation ».

Le Président remercie M. REGNIER et lui indique que l'association lui apporte tout son soutien.

#### Affaire ERNEST :

Cf. procès-verbaux des années précédentes.

Rappel : M. ERNEST était adhérent de l'ANAMACaP. Il s'agit d'un patient qui s'est vu refusé une prescription d'un test PSA par son médecin généraliste. Trois ans plus tard, une nouvelle consultation avait révélé à la suite d'analyses, un taux de PSA trop important. Ont suivi des biopsies. Résultats : cancer de la prostate développé et avancé. M. ERNEST est décédé dans des conditions atroces. Sur son lit de mort, il m'a fait promettre de soutenir sa famille et de continuer le combat contre son généraliste envers qui il avait développé une haine profonde et qu'il considérait comme l'auteur de sa mort et de ses souffrances. Poursuivre ce médecin a été un long chemin de croix : juridiction ordinaire, puis civile.

L'expertise médicale a conclu à une erreur manifeste du praticien puisqu'il avait expliqué son opposition au test de PSA par des raisonnements farfelus (trou de la sécurité sociale etc...).

Au civil, une tentative de conciliation entre les assureurs a été menée mais n'a pas abouti.

L'ANAMACaP a suivi cette action dans le but de soutenir la famille mais également dans un but politique. A ce jour et sans attendre la décision judiciaire, nous avons déjà le résultat. La plupart des médecins généralistes savent maintenant que les patients n'accepteront plus le non respect d'une recommandation de la Haute Autorité de Santé : si un patient demande un test de PSA, ils doivent le prescrire ou à tout le moins, expliquer les tenants et les aboutissants de ce test.

La décision judiciaire est pendante devant le Tribunal de Grande Instance de Paris.



**Question d'un membre :** Parmi ces affaires en cours, l'ANAMACaP se porte-t-elle partie civile ?

**+ Réponse du Président :** Oui, l'ANAMACaP se porte partie civile mais elle ne demande pas d'argent, seulement un euro symbolique. Nous intervenons toujours sur le principe. L'Association est représentée par un cabinet d'avocats au barreau de Paris : la SCP VERSINI CAMPINCHI et Associés.

Dans l'affaire REGNIER, il n'y a pas de contentieux pour l'instant. M. REGNIER a été devant la CRCI de Marseille et il s'est trouvé confronté « scandaleusement » à des attitudes conflictuelles, agressives de la part de son médecin, de ses avocats, de l'hôpital... alors que c'est une victime. En outre il n'était pas devant un Tribunal mais devant une commission d'un aléa thérapeutique.

Même l'un de nos anciens membres, qui avait une position importante au sein de l'association, a pris parti pour l'urologue de ce Monsieur REGNIER (qui se trouve être le sien également) et a fait des scandales pour le protéger. Cette affaire a suscité de la colère, de la trahison, de l'indignation. De nombreuses pressions ont été faites sur moi pour que le témoignage de M. REGNIER ne soit pas publié sur notre site Internet.

La prostatectomie radicale devait lui être proposée mais les autres types de traitement également. Il appartenait à ce médecin de ne pas être aussi enthousiaste et optimiste sur les effets secondaires. A noter qu'il a été conseillé de réaliser cette prostatectomie sous 15 jours alors que le Gleason était de 6.

Tout le monde peut commettre une erreur, mais dans ce cas-là on se précipite pour essayer de la réparer. Non seulement cet urologue ne s'est pas précipité mais il a essayé d'utiliser toutes les formes de pression pour défendre son aura en précipitant M. REGNIER dans les bas fonds. Cette attitude et ce manque de compassion ne sont pas acceptables.

## Actualisation du logo :

Le logo de l'association a été créé en 2002. Nous pourrions penser à le moderniser pour les 10 ans de l'association par exemple. Dans le monde, les logos d'associations de patients du cancer de la prostate contiennent souvent le sigle du ruban comme pour le sida mais de couleur bleue. Nous pourrions envisager d'intégrer ce ruban dans le logo de l'ANAMACaP dans un souci de promotion et de reconnaissance plus aisée du sigle du cancer de la prostate par le grand public dans le futur.

 **Remarque d'un membre :** nous avons un logo clair et net, assez masculin par sa représentation et ses couleurs et qui sort de l'ordinaire. Il se détache justement de ce qui peut se faire à l'étranger. En revanche, nous pourrions retravailler l'aspect visuel.

### Question posée aux membres :

❖ Quelles sont les membres qui souhaitent conserver le logo actuel en le redynamisant et quels sont les membres qui souhaitent voir un nouveau logo avec l'intégration éventuelle du ruban bleu ?  
➔ La grande majorité des membres opte pour la modernisation du logo actuel.

 **Remarque de M. ARNOLD :** A ce propos, j'ai représenté l'ANAMACaP à Los Angeles en septembre dernier lors d'une conférence organisée par le PCRI (Prostate Cancer Research Institut). J'y ai rencontré la principale association américaine de patients du cancer de la prostate et j'ai justement été interpellé par son logo qui contenait le ruban du type sida mais de couleur bleue. Je leur ai demandé pourquoi leur logo utilisait un sigle ressemblant à celui du sida. Ils m'ont répondu qu'ils l'avaient choisi délibérément parce que le logo du sida est extrêmement célèbre et reconnaissable dans le monde. Ils ont donc repris cette forme mais d'une couleur différente dans une démarche marketing et pour faire ressortir la connotation d'une cause importante. Par ailleurs, ils développent actuellement une journée annuelle consacrée à la prostate : le jour bleu. Un peu comme la mucoviscidose ou octobre rose pour le cancer du sein en France.

Après ces réflexions, les membres demandent à ce qu'on leur présente différentes propositions de logo pour la prochaine assemblée générale.

## Divers :

 **Suggestion d'un membre :** Je propose que l'on insère sur le site de l'association un document intitulé « Droits et obligations des patients et des professionnels de santé » car à ma connaissance, il existe beaucoup de cas de dossier complet ou partiel non transmis. Je peux vous communiquer les adresses de sites qui s'y rapportent.

+ **Réponse du Président :** Très bien. Nous en prenons bonne note et attendons les adresses.

 **Suggestion d'un membre :** Comment peut-on apprendre l'existence de l'ANAMACaP si l'on ne possède pas Internet ?

+ **Réponse du Président :** Réponse du Président : L'avantage d'un site Internet est qu'il nous permet de promouvoir l'association envers un grand nombre de personnes à un coût raisonnable. Il serait très compliqué et très coûteux d'adresser un courrier aux 350.000 malades du cancer de la prostate. Par ailleurs, nous organisons 2 à 4 fois par an des conférences grand public dans les grandes villes de France et nous avons adressé dernièrement une centaine de brochures de l'ANAMACaP à une trentaine de

centres ERI (Espace Rencontres et Informations) situés dans les hôpitaux ou centres anticancéreux français.



**Remarque d'un membre :**

Autour de moi j'informe les personnes concernées de l'existence d'un site dédié aux problèmes de la prostate. Beaucoup font la sourde oreille et ne veulent pas en entendre parler. Ils se satisfont du diagnostic de leur médecin.



**Question d'un membre :**

Pour répondre à ces propos, j'organise des soirées témoignage-débat en Bretagne pour informer mes contemporains du cancer de la prostate et surtout pour parler de l'après cancer et de la vie de couple. Pourquoi l'ANAMACaP n'essaierait pas de se servir des membres de bonnes volontés pour essayer de propager une information de bouche à oreilles dans une ville ou un département donné ?

**+ Réponse du Président :**

Toutes les bonnes volontés sont les bienvenues à partir du moment où l'objet social de l'association est respecté.

## II) DONNEES RECENTES SUR LES TRAITEMENTS FOCaux

✂ Présenté par le Pr A. AZZOUZI, urologue au CHU d'Angers

La photothérapie dynamique de la prostate (2<sup>ème</sup> génération) est actuellement évaluée dans le cadre d'une étude clinique multicentrique internationale regroupant Toronto, l'University College London Hospital, le CHU de LILLE et le CHU d'ANGERS. A ce jour, quelques patients dans le monde ont pu bénéficier, à titre expérimental, de cette technique.

Le Pr AZZOUZI remercie l'assemblée de cette seconde invitation à participer à l'une de nos assemblées et indique qu'il en est très heureux et honoré.

Actuellement, il existe un grand débat dans le domaine de l'urologie. En début d'assemblée, il était question de la polémique du dépistage du cancer de la prostate. Il a d'ailleurs été précisé que le vrai débat ne concernait pas le dépistage mais le surtraitement. C'est exact, les patients ont le droit de savoir s'ils ont un cancer ou pas, le problème c'est de proposer très souvent au patient un traitement agressif qui pourra causer des effets secondaires alors que dans certains cas, d'autres traitements moins invasifs peuvent être appliqués. Il arrive également que le patient soit stressé par le caractère urgent d'une opération (décision sous 15 jours après le diagnostic du cancer) alors que ce caractère urgent n'est pas toujours justifié. Dans les cas de cancers agressifs, la prostatectomie radicale est bien évidemment indiquée. En revanche, il existe toute une partie des cancers de la prostate qui ne nécessitent pas une prostatectomie radicale et encore moins une prostatectomie radicale immédiatement. Dans les cas de cancers de la prostate non agressifs (cf. la classification de d'Amico PSA  $\leq 10$ , Gleason  $\leq 6$ , stade  $\leq T2a$ , peu de biopsies positives), le meilleur allié est le temps (réflexion, recherche d'informations).

En 2008, on a compté 22.000 prostatectomies radicales en France contre 5.500 en Grande-Bretagne pour un nombre équivalent de cancers diagnostiqués. Cette différence fait réfléchir.

Le paradigme actuel est le suivant : on découvre un cancer de la prostate, on propose un traitement radical (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie prostatique).

L'autre approche pourrait être la suivante : le jour où l'imagerie pourra montrer exactement où se trouve le cancer de la prostate comme pour le cancer du rein, le paradigme du cancer de la prostate pourra changer. On pourra traiter différemment ce cancer et la radicalité du traitement prendra une place moins importante.

### QU'EST-CE QUE LA THERAPIE FOCale ?

---

Il s'agit de traiter le cancer à un endroit ciblé sans traiter la totalité de la prostate. En photothérapie, on peut traiter la moitié de la prostate avec quelques fibres, cela s'appelle une hémiblation (qui peut également se pratiquer en cryothérapie, en ablathermie voire même en curiethérapie à propos de laquelle un essai est en cours aux USA).

Le concept de la thérapie focale n'est pas récent. L'idée de départ date de 1929. Puis en 1955, une étude est parue sur une série de prostatectomies partielles avec 7 ans de recul.

La thérapie focale n'est pas révolutionnaire, c'est la technologie actuelle qui est révolutionnaire.

### 2 ELEMENTS IMPORTANTS :

---

- 1) Il a été démontré que le taux de récurrence biologique du cancer de la prostate était lié au volume tumoral. Plus le volume tumoral est important, plus le risque de récurrence est élevé.
- 2) Seulement 20 % des cancers de la prostate sont unifocaux contre 80 % qui sont multifocaux (existence de plusieurs foyers tumoraux).  
Le taux de récurrence est identique si l'on traite le volume de la tumeur index<sup>1</sup> seul ou si l'on traite le volume de la tumeur index + les tumeurs satellites.

<sup>1</sup> tumeur index = tumeur principale. Il existe également des tumeurs dites satellites plus petites qui ne sont pas liées les unes aux autres.

Si on prend l'exemple d'une prostate où l'on visualise une tumeur index qui représente 80 % du volume tumoral, entourée par des tumeurs satellites, et que l'on observe une lésion extra-capsulaire : dans 9 cas sur 10 c'est la tumeur index qui est impliquée.

Donc, avec le concept du traitement focal, si la tumeur à risques est la tumeur index, c'est elle que l'on va choisir de traiter et on va éventuellement délaissier les autres petites tumeurs.

On n'a pas encore les preuves de ce que l'on avance. Des essais de phase 2 et 3 vont être enclenchés. Grâce à l'IRM et à l'évolution de l'imagerie médicale, on pourra voir de mieux en mieux le cancer, on pourra alors traiter la partie malade de la prostate uniquement. Le patient sera suivi, donc si une autre partie se développe ultérieurement, on la traitera de nouveau et autant de fois que nécessaire.

Si ces hypothèses se confirment, le domaine de l'urologie va connaître de gros bouleversements, car actuellement, on traite de manière radicale.

Certains patients choisissent de ne pas subir de prostatectomie mais choisissent la surveillance active. Entre les traitements agressifs et la surveillance, on constate les inconvénients suivants :

## **INCONVENIENTS DES TYPES DE STRATEGIES :**

---

Inconvénients des traitements agressifs (prostatectomie radicale - radiothérapie) :

- 20 % de cas d'incontinence dont 2 % de cas d'incontinence sévère
- Au moins 50 % de cas de troubles de l'érection
- Un peu moins de 10 % de toxicité rectale (pour la radiothérapie)
- Coût
- Surtraitement (une étude du Pr GROSCLAUDE publiée en 2009 indique que les cas de surtraitement dans les cancers de la prostate de stade T1 sont potentiellement de 56 %)

Inconvénients de la surveillance active :

- 30 % des cas de cancers qui progressent
- Pression psychologique, situation difficile à vivre (épée de Damoclès)
- La surveillance en elle-même est étroite (tests tous les 3 mois, biopsies etc..)
- Coût

Entre ces 2 stratégies, on peut trouver la thérapie focale.

## **LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE :**

---

La photothérapie dynamique de prostate est basée sur la combinaison de 3 éléments :

- Un photo-sensibilisant à base de chlorophylle laquelle est inerte si on ne l'active pas avec de la lumière.
- De la lumière
- De l'oxygène (« fioul » de la technique)

Cette technique est basée sur une thrombose vasculaire qui va boucher les vaisseaux et affamer la tumeur qui a besoin d'éléments nutritifs pour se développer.

Les biopsies et l'IRM vont permettre de savoir à quel endroit dans la prostate on va insérer les aiguilles. Une seule radiologue, basée au College London Hospital, centralise, lit et indique avant le traitement la zone à cibler.

Comme pour la curiethérapie, on utilise une sonde endorectale ainsi qu'une grille qui sera traversée par des aiguilles afin d'insérer des fibres laser. Le produit va être injecté pendant dix minutes. Le temps de l'illumination est d'environ vingt minutes. Le traitement par photothérapie dure donc trente minutes. L'intervention totale est d'une heure à une heure quinze avec l'insertion des fibres avant la photothérapie. Le patient est ensuite mis à l'abri de la lumière pendant six heures. Ce traitement a déjà été réalisé en

ambulatoire. Il est possible d'être hospitalisé le matin, subir le traitement, puis rentrer le soir même à son domicile. Le patient ne ressent pas ou peu de douleurs après l'intervention, du paracétamol seul est prescrit.

### ◆ Photothérapie de 1<sup>ère</sup> génération :

Le photo-sensibilisant (WST9) utilisé dans les essais précédents a causé des effets secondaires importants.

- 1) Les essais ont été réalisés à Toronto sur des patients qui n'avaient jamais eu de traitement pour le cancer de la prostate.  
On a pu obtenir une nécrose de la prostate jusqu'à 73 % de la zone traitée. Deux ou trois patients ont été traités de manière radicale.  
Les résultats ne se sont pas montrés exceptionnels. On a retrouvé 50 % de biopsies positives dans les lobes traités.  
Bonne tolérance du traitement mais présence d'effets secondaires. Pas de fistules, pas d'incontinence. Un score IPSS (évaluation de la qualité mictionnelle) amélioré à 3 mois. 13 % de troubles de l'érection.
- 2) Des essais sur une seconde ligne de traitement après radiothérapie ont été menés. Des effets secondaires ont également été constatés : thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde, AVC, augmentation de l'enzyme hépatique, troubles cardiovasculaires.

### ◆ Photothérapie de 2<sup>ème</sup> génération :

Le photo-sensibilisant utilisé actuellement (WST11 à base de chlorophylle) ne provoque pas d'effets secondaires.

La première étude a été réalisée en France. Objectif principal : déterminer les conditions optimales de destruction des tumeurs sur des cancers localisés de bas risques (PSA  $\leq$  10 - Gleason  $\leq$  6 - nombre de biopsies peu nombreuses). Evaluation de la tolérance et évaluation de la qualité de vie après le traitement.

La phase II a été réalisée dans plusieurs centres sur 40 patients tous éligibles à la surveillance active. Suivi à 6 mois avec des biopsies pour évaluer l'efficacité du traitement. Possibilité de re-traitement en cas d'échec.

Critères de jugement :

- ▶ Biopsie à 6 mois négative sur la zone traitée
- ▶ Taux de PSA à 6 mois
- ▶ Volume de la nécrose à 7 jours sur l'IRM (élément très important pour le pronostic mais également sur le plan du partage de l'information avec le patient qui voit l'efficacité du traitement directement sur l'image).
- ▶ Evaluation de la qualité mictionnelle
- ▶ Evaluation de la qualité des érections
- ▶ Pas d'effets secondaires (1 patient a fait une rétention d'urine mais il avait déjà des problèmes urinaires et 1 patient à qui on a retiré sa sonde pour lui en remettre une).

Ces études ont permis de mettre en évidence un point positif : la précision de la technique. On sait qu'avec un centimètre de fibre on nécrose un centimètre cube de prostate. Par ailleurs, il existe une corrélation relativement bonne entre l'énergie délivrée et le volume de nécrose obtenu.

Seuls 2 cas d'illumination excessive ont été constatés à Londres en 2008 à cause d'un problème de laser. On travaille encore sur le laser afin d'éliminer ces problèmes.

### ◆ Troubles urinaires du bas appareil :

La photothérapie dynamique provoque une inflammation de la prostate. Les patients qui ont opté pour cette méthode ont constaté, les 2 ou 3 premières semaines voire un mois après, une sorte de prostatite physique liée à la réaction du traitement. Ils ont du mal à uriner pendant cette période puis cela s'améliore avec le temps. La photothérapie dynamique n'altère pas le confort mictionnel mais, au contraire, peut l'améliorer.

### ◆ Troubles de l'érection :

A un mois du traitement, on constate des troubles de l'érection (due à cette sorte de prostatite physique) mais à 6 mois, 80 à 85 % des patients retrouvent leur vie sexuelle d'avant traitement.

### ◆ Le taux de PSA :

Même si cela est possible, il ne s'agit pas d'un traitement radical. Donc une partie de la prostate continue de fabriquer son PSA.

A 6 mois du traitement, on a constaté une diminution de 50 % du taux de PSA.

(Les résultats d'une deuxième phase II sont en cours d'analyse. A priori, les résultats sont meilleurs).

### ◆ Biopsies à 6 mois :

Sur 20 patients évaluables, on a pu constater 61 % de biopsies négatives et 39 % de biopsies positives. Sur ces 39 %, 67 % sont positives sur des petites distances de moins de 1 mm et 84 % sur moins de 3 mm (sachant que les biopsies avant traitement ne dépassaient pas 5 mm voire 7 pour un patient).

(Les résultats d'une deuxième phase II sont en cours d'analyse. A priori, les résultats sont bien meilleurs : environ 80 % de biopsies négatives à 6 mois).

En photothérapie dynamique, une biopsie positive sur 1 mm après traitement ne constitue pas un échec. On part du principe que l'on peut vivre avec le cancer de la prostate, on peut cohabiter avec lui, on n'est pas obligé de l'éradiquer.

### ◆ Volume de nécrose :

Le volume de nécrose moyen est de 44 %. Aucune biopsie située dans la zone de nécrose n'est revenue positive. Ce qui représente un élément important puisque ce résultat prouve que les zones qui ont été traitées ne contiennent plus de cancer.

### ◆ Extension :

Aucun cancer extra-prostatique n'a été constaté après la photothérapie dynamique.

### ◆ Validation :

La photothérapie dynamique est une technique qui n'a pas encore été validée. Il s'agit d'un traitement naissant, en évaluation, qui est en train d'être optimisé.

### ◆ Avantages :

- ▶ L'apprentissage est très aisé. Un spécialiste qui a déjà pratiqué la curiethérapie prostatique maîtrisera la technique avec 5 patients. Pour un spécialiste qui n'a jamais fait de curiethérapie prostatique, on estime que 10 à 20 patients suffisent pour apprendre la technique.
- ▶ Le photo-sensibilisant WST11 a une très bonne tolérance chez le patient et ne provoque pas d'effets secondaires.
- ▶ La corrélation entre l'énergie délivrée et le volume de nécrose est satisfaisant.
- ▶ Qualité de vie : amélioration de la qualité mictionnelle et troubles de l'érection stabilisés à 6 mois pour 80 % des patients.
- ▶ Absence de tumeurs dans les zones traitées

### ◆ Améliorations à apporter :

- ▶ Le taux de biopsies négatives après traitement (les résultats en cours de la dernière étude se rapprochent d'un taux de 80 %)
- ▶ Il faut une approche plus conformationnelle du haut des lobes traités (le jour où l'IRM sera plus précise, cette technique sera encore plus précise).

## ◆ Perspectives :

La photothérapie dynamique a débuté à Toronto mais le CHU d'Angers en France est le centre référent dans le monde pour ce traitement. Les Etats-Unis sont intéressés par cette technique (de gros centres américains tel que le Memorial à New York, UCLA à Los Angeles, Saint-Louis dans le Missouri), ce qui prouve que ce traitement n'est pas un gadget.

Une phase III va débuter en Europe. 30 centres européens vont y participer. Le CHU d'Angers chapeautera le projet en France. L'hôpital TENON sera l'un des centres investigateurs. 400 patients seront inclus au niveau européen dont 80 en France. Cette phase III est prévue en ambulatoire.

## TEMOIGNAGE DE L'UN DE NOS MEMBRES QUI A BENEFICIE DE CETTE TECHNIQUE :

---

« J'ai 62 ans. J'ai été traité par photothérapie dynamique par le Pr AZZOUZI il y a un an. Mon cancer de la prostate a été détecté avec un taux de PSA à 10 ng/mL. Mon cas est un peu particulier car la même semaine des troubles abdominaux et sexuels sont apparus suite à une antibiothérapie pour des problèmes dentaires. Mais selon les différents spécialistes que j'ai rencontrés, il n'y a pas de cause à effet avec le diagnostic du cancer.

Mes résultats d'examen ainsi que les biopsies réalisées m'ont permis de rentrer dans le cadre de ce traitement. L'intervention s'est très bien déroulée, aucune trace au réveil. En revanche, la prostatite aiguë normalement provoquée par l'opération a été très pénible. Elle a duré une quinzaine de jours environ. L'envie d'uriner est soudaine et très pressante et au moment de se soulager, les brûlures sont très désagréables. Cependant si c'est seul prix à payer pour être délivré d'un cancer de la prostate, ce n'est pas cher payé. Une fois la quinzaine de prostatite passée, j'ai noté une très sérieuse amélioration de la miction par rapport à la période avant photothérapie dynamique (jet franc et massif). Ce bon état de miction commence à devenir moins bon avec le temps (à un an, l'effet positif du traitement sur la miction décline probablement).

Les biopsies à 6 mois se sont révélées négatives. Par contre, mon taux de PSA reste élevé (> 13 ng/mL). »

## QUESTIONS - REPONSES :

---

 **Question :** Pourquoi les critères d'inclusion ne concernent que les patients dits naïfs (qui n'ont jamais reçus de traitement pour le cancer de la prostate) ?

+ **Réponse Pr A. :** Seuls les patients dits naïfs sont sélectionnés car on ne peut pas mélanger les traitements sinon on ne saura pas déterminer lequel d'entre eux donne tel ou tel résultat. Seuls les patients de bas risques sont sélectionnés car actuellement on cherche à démontrer l'efficacité du traitement. Comme pour toutes les méthodes en évaluation, on intègre dans un premier temps les cas les plus simples, car, si cela ne fonctionne pas avec ce type de patients, cela ne fonctionnera pas avec les cas plus avancés.

 **Question :** Que deviennent les cellules nécrosées ?

+ **Réponse Pr A. :** Une fibrose s'installe avec un processus de cicatrisation. Par ailleurs lorsque l'on réalise les biopsies à 6 mois, on constate qu'un lobe a gardé son volume alors que le lobe traité est rétracté. Sur ce dernier lobe, les biopsies sont un peu difficiles à réaliser sur des petites prostates (20 à 25 cc).



**Question :**

Quel est le profil du patient qui peut prétendre à la photothérapie dynamique ? Quels sont les cas d'échec ?

**+ Réponse Pr A. :**

Ce sont les patients de bas risques dans la classification de d'Amico qui sont également éligible à la surveillance active ( $PSA \leq 10$  -  $Gleason \leq 6$  - 2 biopsies positives maximum). Pour la photothérapie dynamique, on peut élargir à 4 le nombre de biopsies positives mais sur des distances inférieures à 5 mm (sinon on pense que l'on va exposer le patient à un échec). Dans la phase II de l'étude, les patients qui demandaient à être traités par cette technique et qui rentraient dans les critères d'inclusion pouvaient bénéficier de ce traitement. La prochaine phase III est un essai randomisé. Cela signifie que le patient qui entre dans l'étude bénéficiera soit de la photothérapie dynamique soit d'une surveillance active pendant 2 ans sans pouvoir choisir. Les échecs sont en général des cas mal gradés au départ (on sait qu'il existe 20 à 30 % d'erreur de classification de Gleason). A ce jour, 70 patients (ce qui est très peu) ont été traités à Angers avec cette technique alors que pour d'autres études, sur des prostatectomies radicales par exemple, 7000 patients sont inclus. Cette technique n'en est qu'à ses débuts d'évaluation et d'optimisation.

### III) LES NOUVELLES TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE ET DE CURIETHERAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

⌘ Présenté par le Dr F. PENE, radiothérapeute à l'Hôpital TENON, Paris 20<sup>ème</sup>

Le Docteur PENE remercie l'ANAMACaP pour cette invitation à participer à l'assemblée générale et tout particulièrement le Président Monsieur Roland MUNTZ et le Professeur Olivier CUSSENOT.

#### PRESENTATION DES DIFFERENTES TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE :

Depuis une dizaine d'année et grâce au soutien de l'INCa (Institut National du Cancer), plusieurs techniques de radiothérapie se sont développées.

- Radiothérapie 3D
- IMRT (radiothérapie avec modulation d'intensité)
- IGRT (radiothérapie guidée par l'image)
- Tomothérapie
- Arcthérapie
- Curiéthérapie bas débit
- Curiéthérapie haut débit

Une radiothérapie peut s'utiliser seule dans les cas de tumeurs localisées (sous réserve qu'elles aient les bonnes caractéristiques histologiques et que le PSA soit inférieur à 10), si par contre il y a une extension extra-capsulaire voire une atteinte des vésicules séminales, quelle que soit la technique de radiothérapie utilisée, elle sera combinée à une hormonothérapie afin d'agir sur la survie globale.

Attention, la technique de curiéthérapie doit s'attaquer uniquement à des tumeurs parfaitement localisées, intracapsulaires prostatiques.

#### LA RADIOTHERAPIE 2D :

La radiothérapie 2D a été utilisée partout en France jusque dans les années 2000/2001. Son inconvénient : elle irradiait largement le pelvis, donc beaucoup d'organes sains dits « OAR » (rectum, vessie, intestin grêle, têtes fémorales, bulbe pénien), avant d'atteindre la prostate. Il n'y avait pas de moyens techniques de cibler directement la prostate, la « dose utile » à son irradiation (74 grays) était donc fatalement limitée et diminuée (65 grays) en traversant ces différentes zones.

#### LA RADIOTHERAPIE 3D :

En passant du 2D au 3D, nous avons pu augmenter la dose de 65 Gy à 74 Gy (voire à 82 sous certaines conditions). Le taux de stérilisation locale de la tumeur a bondi de 78 % à 92 % avec le même taux de complications aiguës et tardives (taux bas : 3 à 4 % de complications urinaires, idem de complications digestives).

La radiothérapie 3D est une chaîne de plusieurs technologies :

- Centrage par simulateur scanner qui permet de définir la zone que l'on souhaite traiter
- Collimation multi-lames<sup>1</sup>
- Système de contention (immobilisation du corps)
- Adressage des données dans un système de contrôle à la fois administratif et médical (âge, poids, taille etc... sécurisé afin que le système ne démarre pas s'il ne s'agit pas du « bon patient »)

Le centrage se fait manuellement. C'est un travail fastidieux, bien qu'il existe actuellement des logiciels de contourage automatique, qui permettent de « contourer » les organes à traiter et ceux dits « à risque »

(OAR) coupe par coupe. On procède ensuite à la dosimétrie des volumes. On compte en général une semaine à dix jours entre le centrage et la mise en route du traitement.

Le système de contention peut paraître insuffisant (calle jambes et pieds pour la prostate) mais il permet au patient de retrouver de lui-même la bonne position séance après séance. Par ailleurs, la difficulté du traitement de la prostate dans le cadre d'une radiothérapie ne provient pas du système de contention mais du mouvement interne de l'organe. En effet, la prostate bouge de haut en bas et latéralement par retransmission des mouvements respiratoires et cardiaques, par les mouvements de l'intestin grêle (digestion), de la réplétion ou non de la vessie (devant) et du rectum (derrière). De ce fait, on ajoute des marges de 2 cm autour du volume prostatique : le volume traité est ainsi multiplié par 3 de façon à être sûr de traiter la totalité de la prostate pendant ces mouvements. Des travaux sont en cours pour améliorer cet aspect mais ce n'est pas encore au point, cela permettrait de diminuer le volume à traiter et donc d'augmenter le nombre de grays (de 82 à 84) pour tous les patients. Plus le nombre de grays est élevé plus la stérilisation locale des cellules cancéreuses est importante.

A noter : certains organes étant compris dans les marges, on peut voir apparaître à distance (18 mois à 3 ans) des saignements de la vessie et du rectum (cystite radique, rectite radique). On connaît le fort risque d'ostéoporose chez le patient sous hormonothérapie. Par contre, si le radiothérapeute donne de fortes doses de rayons au niveau du col fémoral et si le patient n'a pas reçu de médicaments pour y parer, il risque une fracture du col fémoral 10 à 15 ans après la radiothérapie (30 % des cas pour le traitement de radiothérapie contre 70 % dans le traitement d'hormonothérapie).

Le but du radiothérapeute est d'essayer au maximum de conserver 100 % de la dose prévue pour la prostate et si possible les vésicules séminales en donnant la dose la moins forte possible à la vessie, au rectum et aux organes alentours.

<sup>1</sup> Un **collimateur multilames** : élément d'un accélérateur de radiothérapie constitué de nombreuses lames métalliques indépendantes commandées par un système informatique et permettant de délimiter des faisceaux d'irradiation de forme complexe tridimensionnelle.

## **L'IMRT (radiothérapie avec modulation d'intensité) :**

L'IMRT emploie les mêmes techniques et la même chaîne de technologies que la radiothérapie 3D. La différence réside dans le fait que ce n'est plus le radiothérapeute qui place les faisceaux mais l'ordinateur. Il suffit de lui indiquer le nombre de grays que l'on veut délivrer à la prostate (74 Gy), aux vésicules séminales (52 ou 54 Gy), que l'on souhaite moins de 30 Gy sur 50 % du volume du rectum, moins de 32 grays sur 40 % du volume de la vessie + les indications souhaitées pour les cols fémoraux et éventuellement à l'intestin grêle en cas de radiothérapie du pelvis. L'ordinateur procède ensuite aux calculs et à la balistique des faisceaux.

La particularité de l'IRMT est que le logiciel distribue les faisceaux de telle manière à ce qu'ils ne s'opposent jamais. En effet, les faisceaux de la RT 3D s'affrontaient. La porte d'entrée de l'un pouvait être la porte de sortie de l'autre. Ce n'est jamais le cas en IRMT, c'est même à cela que l'on la reconnaît au premier coup d'œil sur une dosimétrie

L'IMRT a été conçue pour privilégier l'absence d'irradiation des cols fémoraux mais le problème principal de réduction des marges n'est pas résolu. Cette solution n'est pas encore idéale, il s'agit de faire des choix ou des compromis. Ainsi, on peut choisir de moduler l'intensité ou de délivrer ou pas une irradiation sur l'un des autres organes à risque pour essayer de l'épargner au maximum (vessie - rectum - cols fémoraux). Cela dépend de l'âge du patient, de son histoire, de la façon dont il vide sa vessie. Par ailleurs, il existe un moyen assez simple pour épargner au maximum la vessie : il suffit de demander au patient de venir à chaque séance avec la vessie pleine. Plus elle sera distendue, plus son volume sera en dehors de la marge irradiée.

## **Nouvelles techniques innovantes d'imagerie basée sur le principe d'éliminer les marges :**

### **L'IGRT (radiothérapie guidée par l'image) :**

Un système de contrôle de la qualité du traitement (imagerie portale) est associé à l'appareil de traitement conventionnel. Mais, pour pratiquer l'IGRT, il faut une **imagerie embarquée 3D** dans l'accélérateur, permettant de visualiser la prostate et les cas échéants de corriger sa position avant la séance d'irradiation.

L'IGRT est donc la visualisation 3D du patient en place sous l'appareil, permettant un traitement optimal avec une délimitation précise de la tumeur. La forme la plus connue actuellement de cette IGRT est **l'irradiation asservie à la respiration**.

L'IGRT va rendre visible à l'appareil des organes qui ne le sont pas spontanément lors de radiographies standards. Elle permet :

- Une visualisation directe de l'os, du poumon...
- Une visualisation indirecte de la prostate, du foie...grâce à la mise en place de grains d'or par exemple qui va permettre un recalage quotidien ou hebdomadaire (= le Cone Beam imaging )

La RT 2D et la RT 3D prennent leurs repères par rapport aux limites osseuses. L'IGRT prend ses repères par rapport à la tumeur. Puisque la tumeur bouge, les faisceaux vont bouger avec elle afin qu'il n'y ait pas de marges. Ce concept est une révolution.

### **Exemple de l'IGRT pour le traitement des tumeurs pulmonaires :**

L'IGRT a été développée dans un premier temps pour le traitement des poumons. Les tumeurs pulmonaires bougent environ de 4 cm à cause de la respiration. Les marges sont donc très importantes. De ce fait, les radiothérapeutes spécialisés en pneumologie se sont intéressés à l'IGRT depuis 5 ou 6 ans et obtiennent de bons résultats. On respire tous de façon régulière. On va donc modéliser la respiration en apprenant aux patients à la réguler grâce à un écran de contrôle. On ne traitera la tumeur que lorsqu'elle sera à un certain niveau du faisceau d'irradiation dans les temps inspiratoires ou expiratoires pour ne pas avoir de marges. La tumeur ne sera traitée que lorsqu'elle apparaîtra devant l'appareil de radiothérapie, de manière discontinue (technique du « stop and go »).

### **Mais comment rendre visible la tumeur ?**

- ▶ Dans le cas du cancer des poumons :  
Visualisation directe : l'image embarquée peut voir quand il s'agit de la tumeur ou du poumon :  
La tumeur (= tissu) n'a pas la même densité que le tissu pulmonaire sain (= air)  
Le mouvement n'est pas aléatoire (respiration régulière)
- ▶ Par contre, dans le cas du cancer de la prostate :  
Visualisation indirecte :
  - 1) On ne voit pas la prostate, il s'agit de tissu mou qui possède la même densité que le muscle, la graisse etc... (sauf dans les cas d'imagerie conventionnelle : IRM, scanner injecté).
  - 2) La tumeur bouge de manière inévitable car les mouvements digestifs, de la vessie et du rectum ne sont pas contrôlables.

Il faut donc faire appel à une méthode supplémentaire : il s'agit des grains d'or intra prostatiques. Il suffit d'insérer des grains d'or radio-opaques dans la prostate pour pouvoir la visualiser à l'image. On part du principe que la prostate est autour des grains d'or qui seront donc les centres des faisceaux d'irradiation. Les manipulateurs en radiothérapie vont alors perpétuellement recalibrer les faisceaux de manière à ne traiter que ces grains d'or. Il s'agit d'une méthode très compliquée qui comprend au minimum 3 logiciels afin de former une sorte de triangulation (coût supplémentaire).

Un essai thérapeutique médico-économique est en cours afin de déterminer la fréquence optimale du recalage (quotidien ? hebdomadaire ?).

## **LA TOMOTHERAPIE :**

---

Cette technique permet de délivrer une dose adaptée à la tumeur tout en épargnant encore mieux qu'un accélérateur les organes à risques avoisinants.

L'appareil se présente sous forme d'un anneau contenant un accélérateur linéaire qui tourne autour du malade pendant que la table se déplace. Il délivre ainsi la dose de manière dite hélicoïdale. Un tube à

rayons X, identique à celui d'un scanner, est également inclus dans l'anneau de l'appareil. Il permet de contrôler en temps réel la position du patient (recalage automatique de la cible par imagerie embarquée). L'immobilisation est minimale, cela permet au patient d'être dans une position plus confortable.

Chaque rotation va traiter une coupe de la tumeur ciblée en dirigeant de manière ultra-précise le rayonnement sur l'ensemble de la tumeur.

La tomothérapie permet d'éliminer les marges, seule la prostate reste le centre cible des faisceaux. Une petite tranche de la vessie et du rectum est encore irradiée.

## **L'ARCHTHERAPIE :**

---

Il s'agit de la même technique que la tomothérapie mais on s'est inspiré de la technique stéréotaxique<sup>1</sup> pour le traitement des tumeurs cérébrales. L'archthérapie délivre la même irradiation hélicoïdale à la différence que ce n'est pas la table qui est mobile mais la tête de l'appareil, et ceci, de manière non plus perpendiculaire comme pour les autres traitements de radiothérapie, mais de manière obliquée de 20 à 30°.

Grâce à l'archthérapie, on peut :

- choisir de ne pas traiter tous les volumes (dose nulle pour les têtes fémorales)
- choisir de diminuer les doses d'irradiation des zones critiques à 20 grays (vessie et rectum traités auparavant à 40 ou 50 grays).
- conserver 100 % de la dose prévue pour la prostate.
- imaginer augmenter les doses de traitement de la prostate de 74 Gy actuellement à 82, 86 voire 90 Gy pour se rapprocher des doses administrées en curiethérapie.

<sup>1</sup> Méthode radiographique utilisée en neurochirurgie, qui permet de repérer les structures intracrâniennes dans les trois plans de l'espace. Cette méthode permet de traiter de façon très peu invasive (uniquement pose d'un cadre de stéréotaxie) des lésions intracrâniennes inaccessibles chirurgicalement du fait de leur profondeur ou de leur situation en zone fonctionnelle ou pour des raisons d'ordre général.

## **LA CURIETHERAPIE (= radiothérapie interne ou brachythérapie) :**

---

Le principe de la curiethérapie est différent. Les rayons ne sont pas délivrés par des appareils externes.

### **◆ La curiethérapie dite de « bas débit » (source délivrant de 0,4 à 2 Grays / h) :**

Cette méthode consiste à implanter directement à l'intérieur la prostate des implants qui contiennent de l'iode radioactif 125. Ils ont la taille et la forme d'un grain de riz (à ne pas confondre avec les grains d'or, au nombre de 3, qui ne sont pas radioactifs mais qui permettent de voir la prostate). La tumeur doit impérativement être localisée à l'intérieur de la prostate car elle est la seule à être irradiée. Les curiethérapeutes sélectionnent les patients avec de bonnes caractéristiques histologiques (jusqu'à un Gleason 7 de forme mineure - stade débutant - PSA < 10 - prostate < 50 cc - pas de ganglions touchés etc...).

Les grains sont mis en place définitivement sous contrôle d'une sonde d'échographie endorectale par voie périnéale sous anesthésie générale. L'irradiation est continue sur une période de plusieurs semaines mais la décroissance (demi-vie) de radioactivité des grains est assez rapide (60 jours).

Le malade devra pendant ces 60 jours prendre quelques précautions (ne pas approcher les femmes enceintes et avoir des rapports protégés).

Les implants ne sont plus radioactifs au bout d'un an. On juge que la radioactivité est arrêtée presque totalement par le corps lui-même (radioactivité  $\beta$  et non pas  $\gamma$  lors de radiothérapie externe)

L'intervention dure une heure et demi environ sous anesthésie générale ou péridurale. L'amélioration de la précision dans la distribution des doses a été possible, grâce aux progrès de l'imagerie (en trois dimensions) et de l'informatique. La dose délivrée est supérieure à 140 grays. L'hospitalisation dure environ trois jours. A la sortie le malade doit prendre un anti-inflammatoire non-stéroïdien pendant quelques jours et pendant trois mois un médicament alphabloquant.

On peut imaginer que lorsque l'IRM pourra localiser la tumeur plus nettement, on ne traitera qu'une partie de la prostate et que l'on pourra éventuellement revenir plus tard pour traiter un éventuel deuxième foyer.

Il arrive qu'un patient rapporte à son curiethérapeute un grain qui est arrivé par le conduit urinaire car il était implanté un peu trop près de l'urètre !

### ◆ La curiethérapie dite de « haut débit de dose » (source délivrée supérieure à 12 grays/h) :

Cette méthode est utilisée moins souvent que la curiethérapie dite de bas débit par grains d'iode.

Il s'agit d'une sorte de compromis entre la radiothérapie externe (où le patient se déplace à l'hôpital 4 à 5 fois par semaine pendant de nombreuses semaines) et la curiethérapie de bas-débit (qui se pratique en une seule fois).

Le traitement par curiethérapie haut débit est rapide (quelques minutes) et fractionné. Il est répété entre 2 et 10 fois à raison d'une à plusieurs séances par semaine, en fonction de la radioactivité du matériel qui conditionne la dose totale (demi-vie : 73 jours, non radioactif au bout de 2 ans). Si on souhaite donner 120 grays au total, on délivre entre 12 et 20 grays par séance. On utilise ici de l'iridium-192 radioactif. Ce type de traitement ne nécessite généralement pas d'hospitalisation, sauf si la mise en place du matériel vecteur non radioactif nécessite une anesthésie générale.

Aucune précaution n'est à prendre vis-à-vis de l'entourage, puisque les corps radioactifs ne sont pas laissés en place contrairement à la curiethérapie bas-débit (pas d'utilisation de tamis pour uriner, pas de rapports protégés, pas de risque de retrouver des grains dans les urines, etc....)

## QUESTIONS - REPONSES :

---

 **Question :** L'intensité en grays de la radiothérapie est-elle fonction de l'agressivité des cellules ou du volume tumoral ? Par exemple, pour une radiothérapie de sauvetage (ou de rattrapage) dans le cadre d'une récurrence locale, en sachant que la prostate a été retirée mais qu'il reste quelques résidus de cellules tumorales, l'intensité joue-t-elle un rôle ?

+ **Réponse Dr P. :** Oui. Il y a encore 2 ou 3 ans, on ne dépassait pas 65 à 70 grays. On pensait que cette dose devait suffire à traiter des cellules peu nombreuses pour une radiothérapie de sauvetage. Grâce aux nouvelles techniques d'imagerie (IRMT), on a pu définir des volumes qui nous ont permis d'augmenter les doses. Par ailleurs, une étude récente démontre qu'en post opératoire une augmentation de la dose donne des taux de stérilisation meilleurs.

 **Question :** Quels sont les effets sur les fonctions érectiles avec les nouvelles techniques de radiothérapies externes postérieures à la 3D (IGRT, tomothérapie, arcthérapie). Quel est l'organe qui risque d'être encore touché ?

+ **Réponse Dr P. :** Que ce soit les techniques antérieures ou postérieures à la 3D, l'organe qui risque d'être touché est le bulbe pénien qui fait partie des organes à risque (OAR). Pour garantir au patient que le système génital n'a pas été « abimé » par la radiothérapie, les doses administrées au bulbe pénien doivent être inférieures à 40 grays voire 35 et même 30 Gy. 50 à 70 % des patients qui avaient une activité sexuelle avant la radiothérapie récupèrent leur fonction (soit après le traitement soit après la période d'hormono-sensibilité<sup>1</sup> pour ceux à qui l'on a administré un traitement par hormonothérapie en complément).

<sup>1</sup> les effets secondaires de l'hormonothérapie de longue durée (18 mois, 3 ans) disparaissent plusieurs mois voire années après l'arrêt du traitement (= période d'hormono-sensibilité) contrairement à une hormonothérapie de courte durée.



**Question :**

Pensez-vous que la radiothérapie par protons puisse s'appliquer pour le cancer de la prostate en France ?

**+ Réponse Dr P. :**

Pas du tout. Il existe deux centres en France qui utilisent cette technologie qui est extrêmement coûteuse et réservée essentiellement aux cas particuliers en neurologie, pédiatrie ou ophtalmologie qui ne peuvent être traités qu'avec ce moyen (sélection des dossiers par une commission). Les techniques que nous venons d'aborder utilisent essentiellement des photons (qui traversent le corps) alors que la technique qui utilise le proton est extrêmement précise. Le coût de ce traitement est de 2 à 3 millions d'euros par patient. Ce n'est absolument pas applicable à une maladie qui compte 40.000 malades par an. D'autant que les traitements du cancer de la prostate sont satisfaisants.

Par contre, il existe un effet de mode aux USA indubitable envers cette technique.

J'ai oui dire que certains installateurs offraient une Porsche aux radiothérapeutes américains qui s'équipaient d'un appareil à protons dans le cadre des traitements des cancers de la prostate !

Espérons que ce n'est qu'une « urban legend », sinon, où va-t-on s'arrêter ?



**Question :**

Peut-on se faire opérer des hémorroïdes après un traitement par radiothérapie ?

**+ Réponse Dr P. :**

Oui parfaitement. Il suffit d'attendre quelques semaines. Pour information, les saignements du rectum après radiothérapie peuvent intervenir jusqu'à un an et demi après le traitement. Seuls 2 à 3% des patients auront une rectite radique de grade 3 (incontinence des selles ou autres symptômes interférant avec la qualité de vie, intervention chirurgicale indiquée). Sur 2000 patients, je n'ai eu à traiter que 2 cas de rectite radique de grade 3.

## IV) TRAITEMENTS DE L'INCONTINENCE URINAIRE APRES PROSTATECTOMIE

⌘ Présenté par le Dr Jean Nicolas CORNU, urologue à l'Hôpital TENON, Paris 20<sup>ème</sup>

En complément, voir l'intervention du Pr HAAB, chef du service urologie de l'hôpital TENON, lors de notre assemblée générale 2006 : <http://www.anamacap.fr/index.php?id=34>

Le Dr CORNU est très heureux d'avoir été invité à participer à l'assemblée.

Une mise au point est nécessaire dans le traitement de l'incontinence urinaire post prostatectomie grâce aux dernières techniques apparues ces dernières années.

Selon la définition, on peut considérer comme incontinente, toute personne qui perd la moindre fuite d'urine involontairement.

La gêne ressentie par le patient est une chose différente, mais il est important de la prendre en compte.

### TYPES D'INCONTINENCE :

---

- L'incontinence peut survenir à l'effort (celle à laquelle on s'intéresse après la prostatectomie)
- L'incontinence peut être une urgence mictionnelle (= par impériosité. On ne peut pas se retenir, on est obligé de courir pour se rendre aux toilettes)
- L'incontinence peut être mixte, elle peut associer ces deux mécanismes

Les deux premiers types d'incontinence sont différents, les traitements associés le sont également. En 2007, on dénombrait 60.000 cas de cancers de la prostate en France et 25.000 prostatectomies. Plusieurs milliers de patients ont donc été touchés par l'incontinence.

### L'INCONTINENCE DEPEND DE :

---

- l'âge
- du traitement d'une radiothérapie après la chirurgie
- du délai après le traitement
- la manière dont on mesure l'incontinence (1, 5, 10 protections etc..). La définition satisfaisante serait de calculer le nombre de patients opérés par prostatectomie qui consultent pour un problème d'incontinence au-delà de la période de un an.

L'incidence précise est très difficile à déterminer. Selon les chirurgiens qui publient dans les revues scientifiques mondiales, le taux s'échelonne de 1 à 70 %, mais la réalité correspond certainement à un taux un peu inférieur à 10 %.

### POURQUOI UNE INCONTINENCE APRES UNE PROSTATECTOMIE ?

---

Lorsque l'on retire la prostate, tous les nerfs qui l'entourent et le sphincter situé en dessous sont blessés. La problématique est très complexe. D'un point de vue anatomique, la disparition du bloc prostatique fait du sphincter urinaire le seul acteur de la continence, sans son support anatomique habituel.

#### ◆ Les facteurs de risque :

- L'âge : la densité des cellules musculaires fonctionnelles dans le sphincter décroît avec l'âge. Plus on opère un patient âgé, plus le patient est exposé aux risques de complication. Le mécanisme récupèrera moins bien.
- Le surpoids, l'obésité
- Les troubles existants en pré-opératoire
- Le volume prostatique
- La gravité du cancer. Si le cancer est étendu ou qu'il y a un début de franchissement capsulaire, le chirurgien est obligé d'opérer plus large. Les « dégâts » sont donc plus importants.
- L'expérience du chirurgien
- Les autres paramètres techniques (considérés comme mineurs)

A ce jour, aucune étude scientifique ne démontre un bénéfice supérieur quant à la continence entre la prostatectomie dite à ciel ouvert, par coelioscopie ou par voie coelioscopique robot-assistée.

La radiothérapie après l'acte de chirurgie aggrave un peu le problème d'incontinence. La cicatrisation est très difficile à évaluer. La récurrence peut également avoir un rôle car les tissus sont modifiés.

## **EVALUATION DE L'INCONTINENCE DU PATIENT :**

---

L'évaluation est très importante car l'incontinence est très différente d'un patient à l'autre en termes d'intensité, de perception et de retentissement. Chaque patient est unique.

Après une prostatectomie, les fuites surviennent le plus souvent à l'effort ; il importe d'abord d'éliminer une part d'incontinence par impériosités (contraction de la vessie provoquant des fuites sur urgences) : c'est le rôle du bilan urodynamique.

Les fuites sont parfois invalidantes. Elles peuvent être permanentes ou intermittentes et impliquent le port d'un nombre variable de protections. Les hommes qui viennent consulter sont souvent actifs (activités professionnelles ou loisirs). La qualité de vie peut être extrêmement affectée par ce trouble, et elle doit être évaluée, au mieux grâce à des questionnaires standardisés. Il est aussi indispensable de mesurer, en grammes, la quantité d'urines perdue en 24 heures (par ce que l'on appelle un Pad-Test, test qui consiste à peser les protections sur une journée).

Certains patients, et à juste titre, pensent avoir troqué « un petit cancer » contre une incontinence permanente. La consultation montre souvent que les patients ne connaissent pas les traitements existants. L'autre problématique liée à la fonction sexuelle (autre effet secondaire classique de la prostatectomie) et la perception qu'a le conjoint du problème d'incontinence.

## **LORS D'UNE 1<sup>ère</sup> CONSULTATION, ON DETERMINE :**

---

Le type de chirurgie, l'établissement, la date, le stade du cancer, la stabilité du PSA (en cas de récurrence, cette dernière est évidemment traitée en 1<sup>er</sup> lieu).

Le patient et l'urologue peuvent alors parler de l'incontinence. On essaie d'estimer :

- ▶ la part d'incontinence à l'effort et éventuellement la part d'incontinence par impériosité.
- ▶ l'importance de cette incontinence : nombre de protections par jour, évolutivité des symptômes, les thérapeutiques déjà mises en œuvre. Un patient qui est incontinent depuis 6 mois et qui n'a pas fait de rééducation, doit d'abord se rééduquer et attendre un délai d'un an après la chirurgie pour constater une évolution ou non. Un patient qui a fait 25 séances de rééducation et qui est à 5 ans de la prostatectomie, a peu de chances de voir une amélioration dans le temps s'il est incontinent. On ne traite pas ces deux types de patients de la même manière.

Il existe des échelles d'agressivité différentes pour adapter le traitement. Il est très important d'évaluer la qualité de vie et le retentissement de cette dysfonction chez le patient. Ces dérèglements de la qualité de vie peuvent se présenter sous de multiples aspects parfois très graves.

## **LES TRAITEMENTS :**

---

- ▶ **La rééducation.** On sait que la rééducation est bénéfique après la prostatectomie. Les modalités de cette rééducation sont un peu débattues, mais il est essentiel que la prise en charge soit précoce, au sortir de l'hospitalisation.
- ▶ **Les règles diététiques** (boissons, alimentations etc...) sont peu standardisées ; elles n'agissent pas sur la cause et améliorent parfois les symptômes sans les guérir.
- ▶ **Les traitements médicamenteux.** Il existe des médicaments pour le traitement des incontinences par impériosité (molécules à effet anticholinergique) mais pas encore de médicaments qui stoppent l'incontinence d'effort. Une piste très sérieuse pour l'incontinence urinaire d'effort est le traitement par duloxétine, un analogue d'anti-dépresseur, qui est efficace pour les petites fuites; attention cependant, sa prescription doit être encadrée et surveillée par le médecin. Ce traitement est en phase de développement.
- ▶ **La chirurgie :**

- ❖ L'une des premières techniques consistait à injecter un produit par voie endoscopique pour essayer de combler (effet appelé « bulking » en anglais) les berges de l'urètre et produire une résistance au passage des urines. D'une part, ce procédé ne fonctionne pas très bien, et d'autre part, le problème récidive car le produit se réabsorbe. Cela a été abandonné il y a pas mal de temps en pratique courante.

- ❖ Les bandelettes sous-urétrales. Cette technique a été couronnée de succès depuis son invention dans les années 90 chez la femme. Bien que le problème ici chez l'homme après prostatectomie soit totalement différent, on a donc essayé de reproduire cette technique chez l'homme en comprimant l'urètre avec une sorte de hamac pour faire obstacle à l'écoulement des urines sans les bloquer complètement pour ne plus avoir de fuites à l'effort. Facile à dire mais difficile à reproduire. De nombreuses méthodes ont été proposées, variables selon le type de matériel, les moyens de fixation...

Les premières datent de 2000 avec les bandelettes que l'on a appelé **InVance**. Elles étaient fixées à l'os du pubis et emprisonnaient l'urètre de manière à créer une compression et un obstacle artificiel à l'écoulement des urines. De bons résultats ont été obtenus, mais au prix de graves complications de l'os sur les vis en titane (infections locales). Les complications sont parfois plus importantes que l'incontinence urinaire. Le rapport bénéfice / risque doit être calculé à l'aune de ces constatations. Cette méthode est donc de moins en moins appliquée.

- ❖ Toutes ces techniques chirurgicales ont été un peu mise de côté au profit **des bandelettes AdVance**. Technique qui est beaucoup utilisée à TENON, en Europe et aux USA. On implante une bandelette synthétique en microfilaments dans le corps qui passe (comme pour la femme) par le trou obturateur du cadre du bassin. Elle est posée par voie périnéale (en arrière des bourses) où l'on fait une incision qui permet de disséquer complètement l'urètre. La bandelette est ainsi posée en arrière, sans aucune fixation, elle va se bloquer dans les tissus pour rester en place. Cette méthode permet de comprimer un peu l'urètre mais elle permet surtout de retendre l'urètre à l'endroit où il était positionné avant la prostatectomie, en le ramenant vers le col vésical.

Plus de 250 patients ont subi cette intervention à TENON pour laquelle nous avons 3 ans de recul. Cette intervention a été appliquée sur des hommes ayant une incontinence légère à modérée (moins de 5 protections par jour). Résultats : 70 % des patients n'ont plus du tout de fuite. 14 % ont une baisse des fuites de plus de 50 % (ce qui rend quand même la situation socialement plus acceptable). Sur le reste des patients (16%), le système n'a pas fonctionné, mais aucun cas d'aggravation n'a été noté.

La durée d'hospitalisation est courte (2 jours). Cette intervention est révolutionnaire car elle a très peu de complications, donc peu de risques. Dans le pire des cas, l'intervention ne change pas la situation d'incontinence du patient, et la pose d'un sphincter artificiel reste tout à fait possible. L'efficacité du traitement est durable dans le temps et apparaît très vite (dès la 1<sup>ère</sup> consultation à 1 mois). Idem en cas d'échec. Les échecs tardifs sont très rares.

Facteurs d'échec où le système fonctionne moins bien :

- Si le patient a subi une prostatectomie puis une radiothérapie
- Si la perte d'urine est supérieure à 200 g par jour
- Si le patient a été opéré d'une sténose de l'anastomose après prostatectomie

### Les alternatives plus connues à la pose de bandelettes :

- ❖ **Les ballons Pro-ACT.** L'intervention se fait également par voie périnéale en arrière des bourses. On pose 2 petits ballonnets gonflés de chaque côté de l'urètre pour établir un obstacle à

l'écoulement des urines. Les 2 extrémités sont accessibles car situées à côté des bourses, ce qui permet un regonflage éventuel des ballons. C'est une bonne technique rivalisant avec les bandelettes AdVance ; les deux dispositifs restent à être comparés l'un à l'autre pour dire quel est le meilleur. Les inconvénients possibles sont des infections, une migration du système, un nouveau gonflage ou dégonflage des ballons. A ce jour, rien ne permet formellement de choisir entre ces 2 dernières techniques. Des essais sont en cours pour permettre une comparaison.

❖ **Le sphincter urinaire artificiel.** Il s'agit d'une thérapeutique plus agressive, avec une intervention plus lourde et difficile. Inconvénients possibles : pannes (donc nouvelle intervention), infections. Mais quand la pose fonctionne, les résultats sont très bons. Ce traitement est réservé aux incontinences sévères (perte de plus de 500 g d'urine par jour). Le système comprend une manchette qui est placée autour de l'urètre pour le comprimer. Cette manchette est reliée à un réservoir et à une pompe qui est située sous les bourses. En actionnant la pompe, on va pouvoir évacuer les urines sur commande. Le patient doit apprendre à manipuler son sphincter, il doit également être apte à utiliser ce système car il ne doit pas rester fermé en permanence sous peine de catastrophe (attention à l'âge avancé ou aux déficiences mentales). Chaque patient doit prévenir chaque médecin de la présence de son sphincter artificiel. Quelques précautions sont à prendre : ne pas trop « appuyer sur le matériel » en position assise, en faisant du vélo, avoir les ongles bien coupés pour éviter les blessures au niveau des bourses.

## QUELQUES NOUVEAUTES :

---

- **Les cellules souches musculaires.** Il s'agit de prélever de jeunes cellules souches musculaires (elles se renouvellent en permanence) dans la cuisse, l'épaule etc... du patient pour les cultiver en laboratoire afin de les faire se multiplier puis de les réinjecter dans le sphincter du patient. Une douzaine de personnes à travers le monde ont bénéficié de cette technique dans un essai clinique mené à Tenon, et dans deux autres centres autrichien et américain. Les résultats ont été quelque peu décevants.

Il s'agit d'un concept très séduisant mais qui est encore dans le domaine de la recherche clinique pure. Ce traitement fait l'objet de débats sur la faisabilité, les résultats, la lourdeur de l'intervention, le coût et l'éthique.

- **La duloxetine.** Ce médicament est très prometteur. Il s'agit d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (famille des antidépresseurs). Pour se contracter, la vessie a besoin de recevoir des ordres via les neurotransmetteurs et parmi eux, la sérotonine. La duloxétine augmente la qualité de ce message. Ce médicament contient une molécule initialement prévue pour jouer un rôle d'antidépresseur mais on s'est aperçu qu'il influençait le comportement urinaire des patients. On a donc imaginé que cela pouvait influencer sur l'incontinence. Il est déjà utilisé dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort chez la femme avec une efficacité modeste, mais qui fait partie de l'arsenal thérapeutique surtout à l'étranger.

Chez l'homme, il n'y a que 2 équipes qui ont testé ce médicament chez quelques dizaines de patients pour vérifier son efficacité. L'une de ces équipes se trouve à TENON, sous la houlette des Prs HAAB et CUSSENOT.

**La première étude prospective (sélection et suivi étroit des patients) de la Duloxetine contre un placebo en double aveugle a été récemment publiée dans la plus grande revue internationale d'Urologie, European Urology** (Cornu JN et al, Duloxetine for Mild to Moderate Postprostatectomy Incontinence: Preliminary Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial., Eur Urol 2010, In press). En voici les principaux enseignements :

31 patients ont participé à cette étude.

Objectif principal : vérifier l'efficacité du médicament en observant le nombre de fuites par semaine.

Déroulement : Pendant les 2 premières semaines les deux bras ont reçu un placebo. Puis le premier bras a continué de recevoir le placebo alors que l'autre bras a reçu de la duloxetine (avec diminution progressive de la dose car il s'agit d'un antidépresseur. Beaucoup de précautions ont été prises car on a constaté dans les études menées chez la femme que l'arrêt brutal pouvait dans certains cas conduire à des suicides.)

Observations : Dans le bras placebo : à la fin de l'étude on a constaté 10 % de fuites urinaires en plus. Dans le bras Duloxetine : à la fin de l'étude, le nombre de fuites par semaine a diminué de 70 %. La courbe de la qualité de vie a augmenté pour les patients qui ont eu le médicament alors qu'elle n'a pas changé pour les patients qui ont eu le placebo.

Conclusion : La Duloxetine est efficace potentiellement pour traiter l'incontinence urinaire modérée mais il existe des effets secondaires (comme pour tous les médicaments qui fonctionnent) dans 20 % des cas (troubles digestifs, nausées, constipation, fatigue, transpiration...).

Si les résultats se confirment sur un nombre de patients plus élevé, il faudra trouver une place à ce médicament, par exemple :

- pour les patients qui ne veulent pas être opérés
- pour les patients chez qui l'opération n'a pas complètement fonctionné
- pour les patients qui sont très légèrement incontinents

## MESSAGES CLEFS A RETENIR :

---

- La rééducation dans le cadre de l'incontinence n'est pas préconisée par tous les établissements après prostatectomie mais elle est importante et son rôle est prouvé scientifiquement.
- Le bilan initial entre le spécialiste de l'incontinence et le patient est très important afin de bien évaluer le problème et de le traiter au mieux.
- Il existe désormais des options peu invasives pour les incontinenes faibles à modérées. Les ballonnets et les bandelettes fonctionnent bien. Le sphincter artificiel ne doit pas être la seule solution, il est plutôt réservé au traitement de l'incontinence sévère.

## CONCLUSION :

---

L'incontinence n'est pas une fatalité. Il faut en parler. Certains patients vivent pendant 10 ans enfermés chez eux avant de consulter.

Il existe des traitements plus ou moins agressifs mais qui fonctionnent.

Il existe également des essais cliniques qui évoluent très vite et dont les patients ne peuvent avoir connaissance qu'en consultant des spécialistes.

## QUESTIONS - REPONSES :

---



**Question :** Pourquoi doit-on disséquer l'urètre pour la pose de bandelettes AdVance ?

**+ Réponse Dr C. :** On doit disséquer l'urètre pour le libérer des attaches qui l'entourent et qu'il puisse bouger. De ce fait, au moment de poser la bandelette AdVance, on pourra faire remonter l'urètre au niveau du col de la vessie et ainsi augmenter sa longueur fonctionnelle.



**Question :** Vous n'avez parlé que de la prostatectomie, qu'en est-il du taux d'incontinence de la curiethérapie par exemple ?

**+ Réponse Dr C. :** En effet, nous avons évoqué les différents traitements de l'incontinence après prostatectomie car il s'agit d'incontinence à l'effort. La dysfonction de la continence est également évaluée en termes d'incidence pour d'autres types de traitements, mais il s'agit alors plus souvent d'incontinenes par impériosités. Avant la décision thérapeutique, on l'informe que le taux d'incontinence après prostatectomie est de 10 % environ (survenant plutôt à l'effort), après curiethérapie que l'incontinence d'effort est rare, plutôt avec des sensations d'urgentes, etc.



**Question :** L'incontinence est-elle vraiment nulle après un traitement de curiethérapie ?

**+ Réponse Dr C. :** Oui mais attention, il s'agit ici d'incontinence urinaire d'effort à ne pas confondre avec les comportements mictionnels (aller souvent aux toilettes, avoir des brûlures, des urgentes). Un traitement par curiethérapie a peu de chances, théoriquement, de provoquer des fuites à l'effort, mais peut provoquer des troubles mictionnels irritatifs.



**Question :** Quelle est la durée de vie d'un sphincter artificiel ?

+ **Réponse Dr C. :** En théorie, il n'y en a pas. On sait qu'il faudra, statistiquement une révision du mécanisme dans les 7 à 10 ans après l'opération mais il ne s'agit pas d'une complication.

## V) SUIVI DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE LA PROSTATE EN FRANCE

✎ Présenté par le Dr Jean Nicolas CORNU, urologue à l'Hôpital TENON, Paris 20<sup>ème</sup>

En complément, voir l'intervention du Pr Bertrand LUKACS, urologue à l'hôpital TENON, lors de notre assemblée générale 2008, pages 13 à 18 : <http://anamacap.fr/telechargement/association/pv/PVAG2008.pdf>

### LA BASE DE DONNEES OBSERVAPUR :

La base de données OBSERVAPUR sert à étudier le point de vue épidémiologique et médico-économique de la prise en charge du cancer de la prostate en France.

OBSERVAPUR signifie **OBSERV**atoire des **Pr**atiques en **UR**ologie.

- a) Elle permet de recueillir tous les actes thérapeutiques en France relatifs au cancer de la prostate grâce à la base nationale PMSI. Chaque année, on peut donc relever le nombre de personnes qui ont subi :
  - une prostatectomie totale soit par voie ouverte soit par voie coelioscopique/robotique (indissociables).
  - une radiothérapie dans les hôpitaux publics (dans le privé le recueil des chiffres est difficile, les données sont donc incomplètes).
  - une curiethérapie
  - un Ablatherm
- b) Elle permet également de recueillir les prescriptions médicamenteuses relatives au cancer de la prostate (tout ce qui est remboursé par la sécurité sociale laisse des traces).

Dans chacune de ces bases de données a et b, le patient a un même numéro d'identification qui permet de conserver son anonymat et de croiser ces différentes informations. Ainsi pour un même patient on peut connaître :

- la date et le type de traitement initial qu'il a reçu (ex. : prostatectomie)
- les diagnostics et thérapeutiques (imagerie, test PSA etc...)
- toutes les prescriptions médicamenteuses (ex. : hormonothérapie)
- et depuis peu, la cause du décès éventuel du patient et la date de celui-ci.

Ces bases de données sont mises à jour en permanence, cela permet donc de suivre un patient et son parcours dans le temps et d'en tirer des informations très intéressantes.

### COMMENT EXPLOITER CES DONNEES ?

A partir de ces données, plusieurs éléments vont pouvoir être déduits dans les années à venir si le recueil de cette base de données se poursuit seront par exemple :

- 1) Que devient un patient qui a été traité pour un cancer de la prostate localisé ?
- 2) Quelle est l'évolution des pratiques en France concernant le traitement des formes localisées (zoom sur la prostatectomie) ?
- 3) Quelle est la prescription des PSA en France ?

## 1) Que devient un patient qui a été traité pour un cancer de la prostate localisé ?

On pourrait se poser les questions suivantes : sur toutes les prostatectomies réalisées en France, combien de patients ont eu une récurrence et comment les a-t-on traités ?

A ce jour, il n'y a pas d'études scientifiques qui permettent de donner ces résultats de manière absolue. Il ne s'agit que d'estimations car les études sont ciblées sur quelques centaines ou rarement milliers de patients et non sur la totalité de la population masculine française qui a subi une prostatectomie.

### ◆ Les suites du traitement du cancer de la prostate localisé : le traitement des récurrences après prostatectomie :

Avec ces bases de données, on peut voir si le patient a subi une radiothérapie et/ou une hormonothérapie à la suite de la prostatectomie.

Si dans les 3 à 6 mois après prostatectomie, le patient a reçu l'un de ces traitements, on considère qu'il n'a pas reçu une prostatectomie seule mais une prostatectomie associée à un traitement adjuvant

Cependant, ces bases ne nous permettent pas de connaître :

- Les données sur l'anatomopathologie
- Les données clinico-biologiques
- Les chiffres de la radiothérapie dans le secteur privé

Mais cela laisse tout de même entrevoir le potentiel de la base OBSERVAPUR.

### ◆ Les suites du traitement du cancer de la prostate localisé : la mortalité globale après traitement :

Ces données sont connues pour tous les patients qui ont subi une prostatectomie, une radiothérapie, une curiethérapie et un Ablatherm.

Attention, la comparaison des groupes est délicate. Par exemple, si on trouve qu'après une prostatectomie on meurt plus tard qu'après une radiothérapie, ce serait une erreur de penser que la prostatectomie est meilleure que la radiothérapie car :

- Les données pronostiques ne sont pas connues (on ne connaît pas les patients, leur PSA, etc)
- Les données de la radiothérapie dans le privé ne sont pas répertoriées

Mais on va pouvoir comparer la mortalité de ces groupes par rapport à la mortalité de la population totale.

### ◆ Les suites du traitement du cancer de la prostate localisé : la complication des traitements :

L'incontinence urinaire qui nécessite une chirurgie (pose de sphincter artificiel, de ballonnets, de bandelettes) est répertoriée puisqu'elle est prise en charge par la sécurité sociale.

Ainsi, on peut imaginer suivre toutes les personnes qui ont subi une prostatectomie totale et ressortir les données suivantes vis-à-vis de l'incontinence urinaire :

- L'incidence précise de la prostatectomie
- Le nombre de patients concernés
- Le délai d'intervention
- La comparaison entre la prostatectomie dite à ciel ouvert et la prostatectomie par voie coelioscopique/robotique

## 2) Les prostatectomies en France

Grâce à la base Observapur, on peut réaliser des photographies du nombre de prostatectomies en France. On peut rechercher par exemple, le nombre de malades qui ont subi une prostatectomie, qui, où, comment etc...

### ◆ Le nombre de prostatectomies en France :

Sur un graphique de 1998 à 2009, on constate que le nombre de prostatectomies n'a cessé d'augmenter depuis 1998 pour commencer à diminuer à partir de 2007. Depuis ce type de graphique, il faut interpréter les chiffres. Beaucoup d'hypothèses sont possibles : on commence peut-être à diriger les patients vers d'autres types de traitements (curiethérapie ?), vers de la surveillance active ?

De plus, le nombre de prostatectomies baisse depuis 2007 alors que le nombre de cancers de la prostate diagnostiqués continuent d'augmenter : cela signifie que les pratiques changent.

Sans Observapur ou ce type de recueil de données, on n'a pas les moyens de conclure ces hypothèses de manière ferme.

### ◆ Les différences régionales :

Les différences régionales sont toujours évidentes. Le nombre de prostatectomies réalisées selon les régions peut varier du simple au quadruple selon les régions (La Corse a le taux le plus faible alors que la Bretagne, l'Auvergne et la Franche Comté ont les taux les plus élevés).

## 3) Prescription des PSA en France

En 2007, environ 5 millions de dosage PSA remboursés par la Sécurité Sociale ont été réalisés.

- Si on retire 1,2 millions de tests PSA prescrits pour les 300.000 patients porteurs d'un cancer de la prostate sous traitement qui réalisent 3 à 4 dosages par an.
- Si on retire les 450.000 tests de PSA que l'on prescrit pour les patients qui ont des symptômes urinaires liés à une hyperplasie bénigne de la prostate.
- Il reste tout de même 3,35 millions de tests PSA prescrits chaque année pour rechercher un cancer de la prostate. **Donc malgré toutes les controverses, on peut en déduire qu'il existe un « dépistage » par PSA en France.**

### ◆ Ces dosages ont un coût. A raison de 18,72 € par dosage de PSA total :

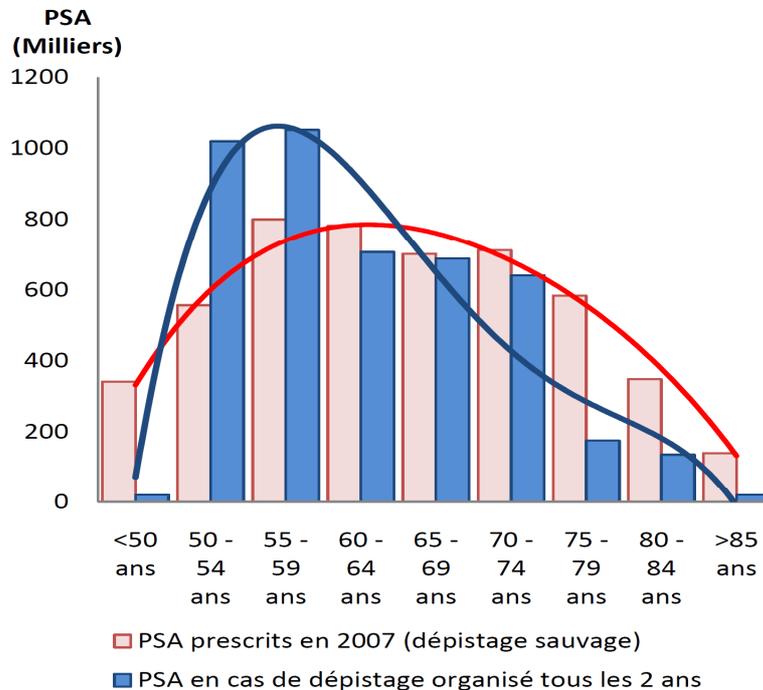
- Coût de l'ensemble des dosages PSA : environ 93,8 millions d'euros par an
- Coût des PSA réalisés pour « dépister » : environ 65 millions d'euros par an

### ◆ Le dépistage est donc « sauvage »

- Le dépistage du cancer de la prostate a bien lieu puisque 3,35 millions de dosage PSA ont été prescrits en 2007 dans le but de « dépister ».
- On constate des messages contradictoires entre les urologues qui prônent un dépistage systématique après 50 ans (comme pour le cancer du sein) et les autorités françaises de santé qui ne partagent pas cette opinion.
- A cause de cette polémique du dépistage, les messages sont brouillés pour les patients comme pour les médecins généralistes qui ne savent plus s'il faut dépister ou non.

### ◆ Résultat de ce dépistage sauvage - Graphique rose clair ci-après :

Les dosages de PSA prescrits en 2007 concernent 800.000 patients âgés entre 55 et 59 ans. Mais environ 550.000 dosages de PSA ont été réalisés pour des patients entre 75 et 79 ans, ce n'est pas raisonnable ni en terme d'âge, ni en terme de coût.



### ◆ Hypothèse d'un dépistage organisé - Graphique bleu foncé ci-dessus :

Si on proposait un dépistage à tous les hommes de plus de 50 ans tous les 2 ans, on obtiendrait le graphique bleu (les patients traités seraient intégrés dans la courbe dans le cadre du suivi après traitement, ce qui explique la présence des patients de 84 ans par exemple).

### ◆ Comparaison des deux graphiques :

Le volume des tests PSA prescrits est à peu près équivalent (donc coût équivalent). Mais la courbe des PSA prescrits en 2007 est trop déplacée vers la droite : elle s'intéresse à des malades trop âgés et elle ignore les hommes de 50 ans qui eux, pourraient bénéficier d'un potentiel dépistage du cancer de la prostate.

### ◆ Le PSA libre :

Beaucoup d'urologues remettent en cause l'utilisation du PSA libre. Les progrès de la science et du diagnostic nous démontrent qu'il y a beaucoup d'autres examens à effectuer en première ligne plutôt qu'un PSA libre pour soigner un patient.

Malgré cela 1,2 millions de PSA libres sont prescrits chaque année. Cela coûte forcément de l'argent.

## CONCLUSION :

- ▶ La base OBSERVAPUR est une base exhaustive dont les données complètent les essais cliniques
- ▶ OBSERVAPUR informe sur ce qui se passe dans la vraie vie (pratique clinique REELLE)

- ▶ Ainsi, ces données pourraient servir d'outil d'évaluation des pratiques en fonction de l'évolution des recommandations et des techniques
- ▶ Elle est unique au monde, rendue possible par la fusion des bases de données PMSI et SNIIRAM et de la collaboration du Pr Bertrand LUKACS avec ces organismes.

## VI) NOUVELLES MOLECULES HORS AMM DANS LE CANCER DE LA PROSTATE HORMONO ET CHIMIO RESISTANT

⌘ Présenté par le Pr Olivier CUSSENOT, urologue-chercheur à l'Hôpital TENON, Paris 20<sup>ème</sup>

### LES CANCERS DE LA PROSTATE REFRACTAIRES

---

Il est difficile d'avoir accès aux nouvelles molécules. Cela est frustrant autant pour le patient que pour le médecin qui connaissent l'existence de ces traitements à l'étranger. Cette situation a une dimension nationale et réelle en cancérologie car l'action 21.1 qui prévoit de « faciliter l'accès aux traitements par des molécules innovantes » a été inscrite dans le plan cancer 2009-2013.

Cet accès va être prioritaire dans un premier temps pour les cancers de la prostate réfractaires : qui ont échappé aux traitements classiques de 1<sup>ère</sup> ligne d'hormonothérapie et éventuellement de 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie.

Il existe 3 catégories d'accès à ces prescriptions hors Autorisation de Mise sur la Marché :

- 1) Les essais thérapeutiques
- 2) Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 3) L'accès hors essai thérapeutique et hors ATU

#### 1) Les essais thérapeutiques

C'est le préalable à tout développement de molécules. Ils sont menés et pris en charge par les laboratoires pharmaceutiques (promoteurs) qui possèdent les droits de propriété intellectuels sur le développement de ces molécules.

Les essais thérapeutiques ont l'inconvénient d'être d'accès temporaire avec des critères stricts de sélection.

#### Rappel des différentes phases d'étude :

##### **Étude de phase I**

Préliminaire à l'étude d'efficacité d'un médicament. Evaluer la tolérance et l'absence d'effets secondaires. Etudie la cinétique et le métabolisme chez l'homme. Groupes de petite taille (20 à 80 participants).

##### **Étude de phase II**

Détermine la dose optimale et ses éventuels effets secondaires.

Subdivisée en 2 phases. II a et II b.

- II a estime l'efficacité sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades
- II b détermine la dose thérapeutique sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).

##### **Étude de phase III**

Compare l'efficacité soit à un placebo, soit à un traitement de référence.

Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants.

##### **Étude de phase IV (médicament ayant une AMM) ou post-marketing**

Il s'agit du suivi à long terme d'un traitement. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives.

#### 2) Les Autorisations Temporaires d'Utilisation : ATU

Les ATU permettent (à titre exceptionnel et à des fins thérapeutiques) la mise à disposition temporaire de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM en France à condition que leur efficacité soit fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques réalisés dans le but de déposer une demande d'AMM.

**L'ATU dite " de cohorte "** : Peut être donnée pour une durée d'un an après avis de la commission d'AMM à la demande du titulaire des droits d'exploitation, celui-ci s'étant engagé à déposer une demande d'AMM. Elle est assimilable à une pré-AMM.

**L'ATU dite " nominative "** : malades nommément désignés, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. Peut être accordée pour une durée précise et au maximum pour un an. L'utilisation est de type " compassionnelle ". Elle concerne des médicaments présumés efficaces, utiles et bien tolérés, en fonction des données disponibles. Le coût des médicaments faisant l'objet d'ATU nominatives est **à la charge de l'établissement de santé** dans lequel le patient est admis.

Ces deux types d'accès aux molécules sont en perte de vitesse. Pour les ATU de cohorte, les laboratoires sont peu intéressés sauf exception. Pour les ATU nominatives, elles sont rarement acceptées sauf pour des maladies orphelines par exemple.

### 3) Prescription hors essai thérapeutique et hors ATU :

Le dépassement de l'Autorisation de Mise sur le Marché peut porter sur la posologie, la population concernée ou l'indication.

Cette prescription ne concerne que des médicaments qui ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché pour autre chose que l'indication sur laquelle elle va porter.

Un médicament hors essai thérapeutique et hors ATU peut être prescrit sous la responsabilité du médecin mais dans ce cas là, il faut :

- s'assurer que la prescription hors AMM est « reconnue » (données acquises de la science)
- s'assurer qu'on ne fait pas prendre au malade un risque injustifié
- informer le malade sur la justification de la prescription et sur le signalement non remboursable de la sécurité sociale.

Des dérogations sont possibles sur le remboursement mais cela reste une décision exceptionnelle laissée à la discrétion des CPAM. Actuellement en cancérologie, il existe environ 1/3 des prescriptions hors AMM pour les maladies avancées.

Il existe une certaine inégalité car les médicaments plus anciens avaient souvent une AMM un peu plus large lors de leur lancement (ex. : La Vincristine indiqué pour les traitements des tumeurs solides : il couvre tous les cancers).

Aujourd'hui, les nouvelles molécules sont assez restrictives (Ex. : Le Nevaxar indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2).

## L'HORMONOTHERAPIE

### ◆ Les médicaments :

A ce jour, les médicaments qui ont une Autorisation de Mise sur le Marché pour le cancer de la prostate sont peu nombreux et finalement, ce ne sont pas les médicaments qui répondent aux maladies les plus avancées.

Réduction de l'activité androgénique	
Castration médicale réversible	<b>Estrogènes (Distilbène)</b> <b>Analogues LHRH (Zoladex, Decapeptyl, Eligard, Enantone)</b> <b>Antagonistes LHRH (Firmagon)</b>
Inhibiteurs enzymatiques	5ARI 1 & 2 (Dutastéride - Finastéride) CYP17 (Abiratérone)

Antiandrogènes	<b>Anti androgènes stéroïdiens (Androcur)</b> <b>Anti androgènes non stéroïdiens (bicalutamide, nilutamide, flutamide)</b>
Nouveaux antiandrogènes	MDV3100

Seuls les médicaments grisés ont une Autorisation de Mise sur le Marché pour le cancer de la prostate

### ◆ La résistance à la castration :

Deux grands principes permettent de classer la maladie de façon très schématique dans la phase d'échappement au traitement hormonal :

- 1) soit le récepteur des androgènes reste actif malgré la castration
- 2) soit le récepteur des androgènes n'est plus actif et il existe une autre voie d'activation de la tumeur qui ne dépend plus de ce récepteur des androgènes. Cela divise un peu les possibilités d'action en 2<sup>ème</sup> ligne au moment de l'hormono résistance.

**Dans le 1<sup>er</sup> cas où le récepteur reste actif :** la majorité des patients qui meurent d'un cancer de la prostate (80 %), ont des métastases qui portent cette anomalie du récepteur des androgènes. C'est à ce moment que vont intervenir les nouveaux médicaments :

- L'Abiratérone : qui inhibe l'enzyme de la synthèse surrénalienne. On sait que dans la synthèse des hormones (qui va activer le récepteur des androgènes par la testostérone, voie classique qui passe par les testicules, ou par les hormones qui proviennent des glandes surrénaliennes), l'Abiratérone inhibe la synthèse enzymatique surrénalienne mais agit probablement aussi sur l'inhibition enzymatique intra cellulaire prostatique au sens large.  
Avec ce médicament, plus de la moitié des patients qui étaient classés hormono-dépendants répondent au traitement.  
L'Abiratérone devrait obtenir prochainement une Autorisation de Mise sur le Marché, elle est accessible en ATU individuelle.
- Le MDV3100. Il s'agit d'un autre mécanisme. Il inhibe directement le récepteur des androgènes. Avec ce médicament, des patients ont une réponse au traitement alors qu'ils sont considérés en échappement au traitement hormonal.  
Le MDV3100 sera en phase III d'essai thérapeutique en début d'année 2011.

### ◆ Les métastases osseuses :

Toute une gamme de médicaments se sont développés ou sont en essai thérapeutique pour agir sur l'action des métastases osseuses :

- Les antiangiogéniques : qui inhibent la vascularisation au sein des métastases osseuses
- Les inhibiteurs de molécules : qui sont impliqués dans le développement tumoral mais aussi dans le développement de l'endothélium vasculaire.

Ces médicaments inhibent l'implantation ou la possibilité de développement de la tumeur dans l'os parce qu'ils empêchent les facteurs de croissance comme la moelle osseuse de stimuler la tumeur.

## LA CHIMIOTHÉRAPIE

L'Estramustine, la Mitoxantrone et le Docetaxel sont les seules molécules qui ont une Autorisation de Mise sur le Marché pour le cancer de la prostate. Le cabazitaxel est accessible en ATU individuelle.

## L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Les vaccins : facteurs de croissance associés à des antigènes
- Les modulateurs d'immunité qui semblent assez prometteurs (antimonoclonaux antilymphocytes CTLA4).

◆ **Médicaments ayant une Autorisation de Mise sur le Marché hors cancer de la prostate** : (cf. point n°3 ci-dessus « accès hors essai thérapeutique et hors ATU »)

Rappel : il s'agit d'une liste de médicaments qui ont une Autorisation de Mise sur le Marché mais pour d'autres cancers et sont disponibles en pharmacie. Ils ont montré dans les essais cliniques sur peu de patients un intérêt pour le cancer de la prostate.

Si une prescription est faite hors AMM pour un cancer de la prostate, elle doit quand même être justifiée par des données cliniques, c'est-à-dire, des publications dans la littérature scientifique même si les essais sont réalisés sur des petites séries de patients. Il faut prendre en compte le bénéfice/risque et le choix avec le patient de l'utilisation de ces médicaments. A noter également le risque que cette prescription ne soit pas remboursée.

- |  |   |                                       |
|--|---|---------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thalidomide (Celgen)</li> <li>- Dasatinib (Sprycel)</li> <li>- Sunitinib (Sutent)</li> <li>- Sorafenib (Nevaxar)</li> </ul> | } | Antiangiogéniques                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib (Velcade)</li> <li>- Everolimus (Afinitor)</li> <li>- Erlotinib (Tarceva)</li> </ul>                             | } | Inhibiteurs de facteurs de croissance |

◆ **Médicaments n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché - En essai thérapeutique** :

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zibotentan</li> </ul>  | } | Inhibiteur de l'Endotéline A   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abiraterone</li> <li>- MDV3100</li> </ul>                                | } | Jouent sur la énième ligne d'hormonothérapie.<br>L'Abiraterone devrait bientôt probablement obtenir son AMM. |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipilimumab</li> <li>- GVAX</li> <li>- Sipuleucel-T (Provenge)</li> </ul> | } | Immunothérapie   |

## DISCUSSION ENTRE LE PRESIDENT ET LE PR OLIVIER CUSSENOT

R. M. : Certains de ces médicaments qui n'ont pas d'AMM ne sont pas disponibles actuellement en France, cela signifie t-il qu'ils le sont à l'étranger ?

Pr O.C. : **Oui mais attention, vous n'avez pas le droit de les importer à moins d'être suivi à l'étranger et de vous les faire prescrire à l'étranger. Vous êtes en plus exposé à payer le médicament. Vous ne pouvez pas être traité en France par un médecin français avec ces molécules.**

R. M. : A ma connaissance, des médecins français ont fait des prescriptions à des patients présents dans cette salle qui sont allés se procurer des médicaments à la pharmacie internationale de Munich, en Belgique, voire même aux Etats-Unis.

Pr O. C. : **Oui mais cela ne rentre pas un cadre réglementaire ou administratif hors AMM.**

R. M. : Dans certaines régions, il y a des remboursements pour ce type de médicaments et dans d'autres régions, il est beaucoup plus difficile d'obtenir un remboursement.

Pr O.C. : **C'est pour cela que la mesure 21.1 du plan cancer 2009-2013 a été menée. Il existe une inégalité notamment pour les patients qui sont chimio-résistants puisqu'il n'y a plus de traitement de référence. Ces patients ne peuvent bénéficier que d'essais**

**thérapeutiques ou de prescriptions hors ATU mais la sécurité sociale peut se réserver le droit de ne pas prendre en charge ces traitements.**

R. M. : Est-ce que l'ANAMACaP pourrait demander la mise en place d'une ATU de cohorte pour ce type de médicaments ? Ce genre d'action pourrait-il se concevoir pour l'Abiraterone, le Thalidomide, la Leukine, le GM-CSF etc... ?

**Pr O.C. : Oui, c'est une action qui peut se concevoir. Certains de ces médicaments sont intéressants, mais certains ont surtout une connotation plus urgente et pourraient bénéficier aux patients qui sont en chimio-résistance.**

R. M. : Cela signifie qu'il faudrait prendre rendez-vous directement avec le laboratoire ? Faudrait-il l'accord des autorités sanitaires ?

**Pr O.C. : L'Abiratérone est maintenant accessible en ATU, après echec d'une première ligne de chimiothérapie par taxotère. Le MDV3100 ne pourra rentrer dans ce cadre que lorsque les phases III seront terminées.**

Le Président demande à l'Assemblée son accord pour lancer une demande d'ATU de cohorte auprès des laboratoires concernés en association avec le Pr CUSSENOT.

Les membres de l'Assemblée répondent favorablement et à l'unanimité au lancement de ce projet.

## **QUESTIONS - REPONSES :**



**Question :**

Quelle est la molécule que vous donnez de préférence pour les cancers de la prostate hormono et chimio-résistants au stade de métastases osseuses ?

**+ Réponse Pr C. :**

Les molécules que je souhaite donner ou que je donne ? Il semble en tout cas que les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de l'Endothéline A, qui ne sont pas encore sur le marché, montrent une efficacité pour empêcher la progression des métastases osseuses. Et puis il y a l'Abiratérone et le MDV3100 qui jouent directement sur la tumeur. Pour ma part, l'idéal est d'associer un médicament qui agit sur le côté hormonal tel que l'Abiraterone + un antiangiogénique. Problématique à venir : il va falloir que les laboratoires acceptent ces associations et fassent de nouvelles études sur l'association de tel ou tel molécule. On a vu dans l'exposé l'aspect hormonal, l'aspect sur les métastases osseuses et l'aspect immunitaire. Il n'y a pas de raison que ce soit l'un ou l'autre. Ces médicaments agissent sur différents mécanismes et peuvent être complémentaires, à l'exemple de la trithérapie pour le SIDA.



**Question :**

Quel est le mécanisme de développement entre le cancer de la prostate et les métastases osseuses ? S'agit-il des mêmes cellules ?

**+ Réponse Pr C. :**

Ce sont les cellules de la prostate qui vont créer une colonie dans l'os parce qu'elles y trouvent les facteurs de croissance adéquats pour se développer.



**Question :**

Après une radiothérapie, est-il possible de traiter une récurrence éventuelle avec une prostatectomie ?

**+ Réponse Pr C. :**

La question ne doit pas être posée dans ce sens, car elle renvoie à une manipulation psychologique pour pousser à la prostatectomie : La phrase « on ne fait pas de radiothérapie en première intention car on ne pourra pas faire de prostatectomie en cas de récurrence » est « malhonnête » car si on réalise une prostatectomie c'est parce qu'on pense que ce sera un traitement efficace. Si on sait que ce traitement est insuffisant dès le départ, qu'il y aura des marges positives ou que la maladie a dépassé la capsule, la prostatectomie ne sert à rien si ce n'est à majorer les séquelles thérapeutiques. Autant choisir d'emblée le bon traitement, c'est à dire la radiothérapie qui est un traitement plus sûr que la chirurgie pour les cancers qui ont un risque d'extension extracapsulaire élevé (ex : plus de 20% sur des nomogrammes). La récurrence locale après radiothérapie n'existe plus. C'était le cas il y a 10-15 ans lorsque les doses en Grays étaient insuffisantes.

Aujourd'hui, les patients à qui l'on donne un traitement de référence tel qu'un blocage androgénique (de 6 mois ou plus en fonction du stade de la maladie) associée à une radiothérapie (dont la dose est ajustée en fonction de la gravité de la maladie) n'ont pas de récurrence locale dans la prostate. Lorsque la récurrence existe, elle se situe au niveau des ganglions ou des os, et ce risque ne diffère en rien de la prostatectomie. Si très exceptionnellement on constatait une récurrence locale après radiothérapie, l'Ablatherm voire même dans certains cas des traitements focaux pourraient être des traitements de rattrapage.



**Question :** Pourquoi les cellules cancéreuses migrent-elles dans le foie, les poumons etc... ?

**+ Réponse Pr C. :** Les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse constituent deux sites préférentiels pour les cellules cancéreuses. Quelques fois, cette migration peut arriver lors de l'évolution très tardive de la maladie, alors qu'elle a pu être bloquée à différents niveaux, notamment osseux. La tumeur va s'adapter et prendre une forme particulière pour s'implanter dans un autre organe. Il existe également des sous-types de cancer de la prostate qui peuvent aller dans les organes comme le foie, les poumons, le cerveau. Il s'agit de tumeurs avec différenciation neuro-endocrines qui n'ont pas tout à fait le même aspect et la même origine cellulaire dans la progression de la maladie qui peut évoluer de façon assez précoce.



**Question :** S'il y a une récurrence, comment savoir si elle est locale, à distance et où elle se trouve ?

**+ Réponse Pr C. :** La récurrence locale peut être objectivée par l'imagerie et la biopsie, c'est assez simple pour la prostate. Pour les métastases à distance, l'augmentation successive du PSA nous révèle la présence d'une récurrence mais on ne sait pas encore où elle se trouve. Actuellement, il n'y a aucune technique d'imagerie qui permette d'identifier le site de la récurrence tant que le PSA n'a pas atteint 2 ng/mL (ce qui correspond à un volume tumoral visible d'environ 0,5 à 1 cm environ).



**Question :** Dans ce cas là, ne fait-on pas une scintigraphie osseuse ?

**+ Réponse Pr C. :** Bien sûr, il faut faire un bilan d'extension mais si le PSA n'a pas atteint 2 ng/mL, on sait que la probabilité de trouver la zone de la récurrence est très faible. Il existe quelques cas où l'on trouve un volume tumoral alors que le PSA est bas, il s'agit des tumeurs neuro-endocrines.



**Question :** Pour ces cancers agressifs dits neuro-endocrines, n'existent-ils pas d'autres marqueurs que le PSA ?

**+ Réponse Pr C. :** En effet, par ailleurs pour les Gleason au-delà de 8, on regarde désormais systématiquement sur les biopsies s'il y a un marquage de Chromogranine A, marqueur qui témoigne d'une composante neuro-endocrine. Ensuite, on peut doser la Chromogranine A ou la NSE dans le sang mais il faut savoir que ce sont des marqueurs qui détectent ce type de tumeurs neuro-endocrines à un stade avancé. Ils sont utiles et permettent de suivre la réponse thérapeutique à un traitement mais n'ont pas la même finesse que le PSA. Si une tumeur neuro-endocrine ne développe que quelques métastases ganglionnaires, la Chromogranine A restera normale, elle ne détectera rien mais ce marqueur est intéressant au niveau histologique sur les biopsies pour les hauts grades. Les résultats peuvent orienter assez rapidement vers la stratégie de traitement à adopter (en général, la chimiothérapie est assez précoce car on sait que le traitement hormonal pour ces types de tumeurs est peu efficace).



**Question :** Mais quel est le contrôle possible quand on sait que les tumeurs neuro-endocrines ne produisent pas ou très peu de PSA et si en plus la Chromogranine A n'est marquée que lorsque la tumeur est massive ?

**+ Réponse Pr C. :** Le suivi se fait par l'imagerie, la Chromogranine A et la NSE mais on ne détectera pas une tumeur de 2 mm.



**Question :** Dans le cadre d'un cancer hormono-dépendant, quelle est la durée de réponse d'un traitement avec des métastases osseuses ?

**+ Réponse Pr C. :** Pour une maladie avancée qui a été bloquée, il faut maintenir le traitement le plus longtemps possible et au moins 5 ans. Tout dépend du seuil, mais pour les patients qui ont une réponse complète des PSA au-delà de 5 ans (ce n'est malheureusement pas la situation la plus fréquente), on peut ensuite alléger le traitement.



**Question :** Au bout de combien de temps peut-on estimer avoir échappé à une récurrence ?

**+ Réponse Pr C. :** Tout dépend de la maladie de départ. Pour une maladie localisée pour laquelle on a appliqué un traitement à visée curative dans le but de guérir, on peut estimer qu'une rémission est complète au-delà de 5 ans. Mais on peut voir des récurrences plus tardives que d'autres. Pour les prostatectomies, par exemple, la majorité des récurrences est à 70 à 80 % des cas dans les 2 ans. Au-delà de 5 ans, cela devient beaucoup plus rare.



**Question :** Comment faut-il interpréter un très faible taux de Chromogranine A dans le sang ?

**+ Réponse Pr C. :** Il n'y a pas à l'interpréter, cela n'est pas significatif. Il faut simplement savoir que le taux peut être hautement positif si on prend des médicaments contre les douleurs de l'estomac, mais il ne faut pas s'affoler.



**Question :** Un traitement à base de Somatuline est-il considéré comme « lourd » ?

**+ Réponse Pr C. :** La Somatuline est un médicament que l'on donne dans les cas de tumeurs neuro-endocrines pures. On sait que ce traitement peut être utilisé pour stabiliser partiellement la maladie. Ce médicament est donné par injection tous les mois. On ne le considère pas comme un traitement « lourd ». Ces effets secondaires sont assez proches des analogues de la LH-RH mais la Somatuline n'a pas d'impact sur la fonction sexuelle. Les troubles essentiels constatés sont digestifs (diarrhée inconstante).



**Question :** Un taux élevé de Chromogranine A peut-il être la cause de troubles digestifs (ballonnements, constipation) et de pertes cognitives ?

**+ Réponse Pr C. :** La Chromogranine A est un facteur physiologique produit par le pancréas. Elle peut être élevée dans les cas de tumeurs neuro-endocrines mais le taux élevé n'a aucun impact physiologique.



**Question :** L'utilisation d'un complément de Vitamine D peut-elle renforcer les chances de survie ?

**+ Réponse Pr C. :** La Vitamine D est indiquée sur le plan ostéo-musculaire mais attention, il ne faut pas prendre de surdose pour ne pas produire de calculs urinaires. On sait que la Vitamine D a un effet anti-tumoral qui stabilise la croissance d'un certain nombre de tumeurs. De fortes doses de Vitamine D de Rocaltrol ont été proposées en association à de la chimiothérapie. Il n'est pas certain aujourd'hui que cela ait un véritable intérêt car d'autres associations de molécules sont plus efficaces. La supplémentation de Vitamine D en traitement de fond peut être bénéfique vis-à-vis de l'os, du muscle, de la prévention et de la récurrence à condition d'avoir un taux de Vitamine D correcte aux alentours de 50 ng/mL (le seuil normal se situe à 30 ng/mL) mais beaucoup de personnes ont un déficit voire une carence en Vitamine D.



**Question :** Concernant la Vitamine D, doit-on demander la prescription d'un dosage de la D2 et/ou D3 pour en connaître le taux ?

**+ Réponse Pr C. :** Cela dépend. Si on vous dose la première fois la Vitamine D3 et que l'on vous donne une supplémentation car le taux est bas, il faudra alors redoser la vitamine D3. Et inversement. Si vous prenez une supplémentation de Vitamine D2, alors il faudra redoser la D2 pour contrôler le taux.

Le Président remercie les intervenants et les membres présents pour l'excellente qualité des débats qui seront reproduits dans un compte-rendu disponible sur notre site Internet.

**La Secrétaire**

**Laetitia BOLEA**