



2012, l'ANAMACaP fête ses 10 ans !

**Procès Verbal  
de l'Assemblée Générale Ordinaire  
du 22 septembre 2012 de 9h à 17h**

**&**

**Compte-rendu de la journée  
scientifique**

Amphithéâtre Charcot  
Site de la Pitié Salpêtrière  
(Paris 13)

**Après le mot de bienvenue du président, l'ordre du jour est présenté**

---

**Assemblée Générale Statutaire (pages 1 à 10)**

- ∞ **09h00 à 09h30** : **Accueil des adhérents**
  
- ∞ **09h30 à 11h00** : **Assemblée Générale Statutaire** (*Présenté par M. Roland MUNTZ, Président de l'ANAMACaP, Monsieur Alain MESTRE, secrétaire et Monsieur Jean-Claude ALBERT, Trésorier*)
  - 1) Approbation du compte-rendu de l'Assemblée Générale 2011
  - 2) Compte-rendu financier exercice 2011
  - 3) Compte-rendu d'activités exercice 2011
  - 4) Budget primitif 2012
  - 5) Elections :
    - a) du Conseil d'Administration
    - b) du bureau (Président – Secrétaire – Trésorier)
  - 6) Divers

**Programme de la journée scientifique (pages 12 à 67)**

- ∞ **11h00 à 11h45** : **Les perspectives de la lutte contre le cancer de la prostate en 2012**
- ∞ **11h45 à 13h15** : **Buffet**
- ∞ **13h15 à 17h00** : **La personnalisation de la prise en charge du cancer de la prostate**

---

**Membres présents et représentés :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Membres excusés :**

.....  
.....

*Le quorum étant requis, le Président déclare que l'Assemblée Générale peut valablement délibérer*

**Nombre de membres**

---

Au 31/12/2010 :	740 adhérents se sont acquittés de leur cotisation 2010
Au 31/12/2011 :	962 adhérents se sont acquittés de leur cotisation annuelle
Au 22/09/2012 :	1091 membres actifs enregistrés dans nos bases de données

**I) ASSEMBLEE GENERALE STATUTAIRE**

**1) Approbation du compte-rendu de l'Assemblée Générale du 17 septembre 2011**

Le Président rappelle que le compte-rendu de l'assemblée générale du 17 septembre 2011 a été communiqué à l'ensemble des membres  
Monsieur Alain MESTRE, secrétaire, donne lecture des points essentiels.  
Aucune observation et/ou demande de modification n'étant formulées, le procès-verbal est adopté à l'unanimité.

## 2) Compte-rendu financier de l'exercice 2011

Le Trésorier, Monsieur Jean-Claude ALBERT donne lecture en séance du bilan 2011 de l'ANAMACaP visé par notre expert-comptable, le cabinet LEVY, GEISSMANN & Associés de Strasbourg.

### Solde

	<u>2011</u>
	-
<i>Au 1<sup>er</sup> janvier</i>	4 391 €

### Produits d'exploitation

	<u>2011</u>	<u>N-1</u>
<i>Dons</i>	40 377 €	33 514 €
<i>Subventions (1)</i>	13 500 €	18 592 €
<i>Cotisations</i>	9 620 €	7 550 €
<i>Remboursement de frais (2)</i>	6 664 €	4 100 €
<i>Divers</i>	1 €	20 €
<b>TOTAL</b>	<b>70 162 €</b>	<b>63 776 €</b>

### Charges d'exploitation

	<u>2011</u>	<u>N-1</u>
<i>Missions / AG / Conf, rmbt frais (3)</i>	17 488 €	25 683 €
<i>Salaires et traitements</i>	21 011 €	19 504 €
<i>Caisses sociales</i>	16 942 €	16 112 €
<i>Fournitures / Matériel (4)</i>	2 473 €	1 425 €
<i>Accès Internet / fax / Tél.</i>	2 321 €	2 599 €
<i>Prestations de services</i>	2 796 €	2 245 €
<i>Frais postaux</i>	2 385 €	2 479 €
<i>Site Internet</i>	2 077 €	3 279 €
<i>Honoraires</i>	550 €	666 €
<i>Documentation</i>	1 102 €	821 €
<i>Assurances</i>	210 €	196 €
<i>Services bancaires</i>	202 €	215 €
<i>Cotisation</i>	100 €	90 €
<i>Loyer siège Sarrebourg (5)</i>	3 000 €	0 €
<i>Retrait</i>	0 €	20 €
<i>Chq non encaissé au 31/12/2010</i>	0 €	840 €
<i>Contentieux Getty Images (6)</i>	1 000 €	0 €
<b>TOTAL</b>	<b>73 657 €</b>	<b>76 174 €</b>

### Résultat :

Produits d'exploitation 2011 :	70 162 €
Charges d'exploitation 2011 :	73 657 €
Résultat 2011 :	- 3 495 €

### Bilan :

	Solde du compte au 31/12/2011	5 682 €
+	Total placement Livret A au 31/12/2011	53 275 €
=	Total disponibilités au 31/12/2011	58 957 €

- (1) Subventions moins importantes en 2011 car une seule conférence grand public a été organisée à Lille
- (2) Rmbt de frais plus élevés car les frais de procès et d'expertises de l'affaire ERNEST ont été remboursés par la famille à l'issu du procès
- (3) Différence en moins en 2011 car une seule conférence grand public a été organisée et les membres du staff ont assisté à moins de réunions/colloques
- (4) Différence supérieure en 2011 car nous avons dû acheter du matériel informatique et des licences de logiciels pour le remplacement de la secrétaire en prévision de son congé maternité.
- (5) Au lieu de recevoir comme chaque année un don direct de la société qui héberge le siège de l'association, le montant d'un loyer a été calculé mais est reversé sous forme de don indirect à l'ANAMACaP, c'est-à-dire que nous ne versons pas le loyer en contre partie de l'émission d'un reçu fiscal.
- (6) Lors de la création du site Internet de l'ANAMACaP, un membre bénévole a créé la charte graphique du site mais n'a pas pensé à acheter le droit des images et nous non plus. Nous avons réussi à négocier un forfait de 1000 € contre les 3900 € facturés par la société américaine Getty images.

### 3) Budget primitif (BP) année 2012

#### Produits d'exploitation Budget Primitif (BP) 2012

	<u>BP 2012</u>	<u>BP N-1</u>	<u>Réalisé N-1</u>
<i>Dons</i>	51 000 €	41 000 €	40 377 €
<i>Subventions</i>	25 000 €	18 199 €	13 500 €
<i>Cotisations</i>	10 000 €	9 500 €	9 620 €
<i>Remboursement de frais</i>	2 500 €	6 300 €	6 664 €
<i>Dommmages et intérêts</i>	0 €	1 €	1 €
<b>TOTAL</b>	<b>88 500 €</b>	<b>75 000 €</b>	<b>70 162 €</b>

#### Charges d'exploitation Budget Primitif (BP) 2012

	<u>BP 2012</u>	<u>BP N-1</u>	<u>Réalisé N-1</u>
<i>Salaires et traitements</i>	22 000 €	21 000 €	21 011 €
<i>Missions / AG / Conférences...7</i>	29 000 €	18 000 €	17 488 €
<i>Caisses sociales</i>	17 500 €	17 400 €	16 942 €
<i>Prestations de services</i>	2 500 €	2 500 €	2 796 €
<i>Fournitures / Matériel</i>	2 000 €	2 600 €	2 473 €
<i>Accès Internet / fax / Tél.</i>	2 200 €	2 400 €	2 321 €
<i>Frais postaux</i>	2 500 €	2 600 €	2 385 €
<i>Affiches / flyers / guides</i>	500 €	550 €	0 €
<i>Documentation</i>	1 000 €	850 €	1 102 €
<i>Site Internet</i>	2 000 €	3 000 €	2 077 €
<i>Assurances</i>	220 €	210 €	210 €
<i>Services bancaires</i>	200 €	120 €	202 €
<i>Cotisation</i>	100 €	120 €	100 €
<i>Honoraires</i>	600 €	500 €	550 €
<i>Divers</i>	3 180 €	150 €	0 €
<i>Loyer du siège</i>	3 000 €	3 000 €	3 000 €
<i>Contentieux Getty images</i>	0 €	-	1 000 €
<b>TOTAL</b>	<b>88 500 €</b>	<b>75 000 €</b>	<b>73 657 €</b>

#### Total

	BP 2012 Produits d'exploitation	88 500 €
=	BP 2012 Charges d'exploitation	88 500 €
	<b>Budget primitif 2012 équilibré</b>	

7) Poste en nette augmentation en 2012 car l'association fêtera ses 10 ans. L'organisation de l'assemblée générale et de sa journée scientifique comportant l'intervention de grands spécialistes sera plus élevée exceptionnellement. Coût estimé à 18000 € en 2012 (grand amphithéâtre, retranscription audio sur Internet de la journée, traiteur, remboursement de frais des intervenants etc....) contre 7000 € environ les autres années.

Le Président précise que les seuls partenariats que nous parvenons à négocier sont avec les laboratoires ou les entreprises. Grâce à ces partenariats (réalisés dans les strictes règles de l'art), le budget de l'association permet le financement de nos assemblées générales/journées scientifiques et de nos conférences grand public dans les grandes villes de France.

Après lecture, les membres présents ne formulent ni questions ni remarques, approuvent à l'unanimité le compte-rendu financier de l'exercice 2011 ainsi que le budget primitif 2012 et donnent quitus.

#### **4) Compte-rendu d'activités**

Le Président présente le compte-rendu d'activités 2011 à l'assemblée. Il rappelle que tous les membres qui souhaitent organiser une action quelconque de représentation de l'ANAMACaP (réunion, conférence...) ou qui ont une idée ou remarque sont les bienvenus.

#### **RENDEZ-VOUS – REUNIONS DE TRAVAIL :**

- 14/02/11 :** RV AMGEN: programme d'éducation thérapeutique
- 14/02/11 :** RV Labo FERRING : programme d'éducation thérapeutique
- 08/03/11 :** RV avec le Pr CUSSENOT : préparation de l'AG 2011 et divers
- 10/03/11 :** RV avec M. OSSENKOP-HUSS, Vice-président ANAMACaP dans le cadre de son contentieux avec son médecin généraliste
- 30/03/11 :** M. LE PECHON, membre, représente l'ANAMACaP à une réunion de l'AFSSAPS
- 09/03/11 :** RV avec Mme ERNEST, contentieux avec médecin généraliste
- 11/04/11 :** RV avec les labos SANOFI, le Pr OUDARD et le Dr SCOTTE dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique (patients traités par chimio)
- 17/05/11 :** RV avec le Pr CUSSENOT : préparation de l'AG 2011 et divers
- 01/08/11 :** RV avec le Pr CUSSENOT : préparation de l'AG 2011 et divers
- 02/08/11 :** RV avec Me GIOMMONI, affaire ERNEST
- 15/09/11 :** RV avec étudiante en pharmacie pour la réalisation d'une thèse sur le cancer de la prostate
- 15/09/11 :** RV avec labos Coloplast pour le renouvellement du partenariat
- 15/11/11 :** RV avec les labos JANSSEN pour un éventuel partenariat
- 22/11/11 :** RV avec les labos SANOFI pour un éventuel partenariat
- 01/12/11 :** RV avec les labos SANOFI pour la finalisation d'un partenariat

#### **PARTICIPATION MEETINGS, CONFERENCES, FORMATIONS :**

- 22/02/11 :** Participation de M. SONTAG, Vice-président de l'ANAMACaP, à la réunion du SNITEM « implication d'une association de patients dans l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques de la HAS »
- 04/03/11 :** M. ARNOLD, Vice-président de l'ANAMACaP, participe à la journée « 2011, année du droits des patients » organisée par le Ministère du travail, de l'emploi et de la santé

- 10/04/11 :** M. MUNTZ assiste à une conférence organisée par SANOFI et l'AFU « échanges en uro-oncologie dans le Grand Est »
- 12/04/11 :** M. MUNTZ assiste à la présentation du Dr Florian SCOTTE « Tour d'Europe à Pompidou »
- 05/05/11 :** M. ARNOLD, Vice-président de l'ANAMACaP, participe à la journée du SNITEM « info et formation dans l'utilisation des dispositifs médicaux »
- 17/05/11 :** M. MUNTZ participe à la formation EDUTHERA sur l'éducation thérapeutique
- 17/05/11 :** M. KLEIN, adhérent et membre du conseil d'administration, participe à la conférence de presse de l'INCa et du Ministère « La recherche sur le cancer avance, changeons de regard »
- 22/06/11 :** Participation de M. SONTAG, Vice-président de l'ANAMACaP, à la réunion annuelle des partenaires de l'INCa
- 12 - 14/11 :** Participation de M. MUNTZ à l'assemblée générale d'Europa Uomo (Coalition européenne des associations nationales de malades du cancer de la prostate)
- 22/10/11 :** Participation de M. OSSENKOP-HUSS, au Patientag à Munich
- 25/11/11 :** M. ARNOLD, Vice-président de l'ANAMACaP, participe à la 5ème journée Medtronic « Du droit à l'info des patients au pouvoir d'action des associations »
- 02/12/11 :** Participation de M. MUNTZ à la 20ème journée scientifique de l'ARTP « Vers une individualisation de la prise en charge du cancer de la prostate »
- 09/12/11 :** M. ARNOLD participe au forum de santé publique organisée par SANOFI « maladies chroniques et territoires »

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

- 08/01/10 :** Interview de M. MUNTZ pour la revue de l'infirmière
- 18/02/11 :** Interview pour le site [www.carevox.fr](http://www.carevox.fr) (dédié à l'info en santé) dossier sur le cancer de la prostate
- 02/03/11 :** Conférence grand public de l'ANAMACaP à Lille
- 11/04/11 :** Interview du site [20minutes.fr](http://20minutes.fr) – dossier dépistage
- 31/10/11 :** Interview pour la revue impact médecin et pharmacien
- 02/11/11 :** Interview Newsletter Celtipharm

#### **ORGANISATION GROUPE DE TRAVAIL ANAMACaP :**

**Février à juillet 2011 :** organisation d'un groupe de travail ANAMACaP sur la dysfonction érectile et ses solutions. Participation d'une trentaine de membres intéressés via un blog dédié. Synthèses éditées et adressées à l'ensemble des adhérents (cf. procès-verbal de l'assemblée générale 2011)

### **5) Elections :**

Le Président rappelle que l'élection des membres du bureau doit être organisée cette année (tous les trois ans selon les statuts de l'association). C'est également l'occasion d'élire un nouveau Conseil d'Administration qui est composé en majorité de collègues alsaciens sollicités lors de la création de l'association et dont certains sont partis ou ne souhaitent pas renouveler leur mandat.

## **a) Election du Conseil d'Administration**

*Le Conseil d'Administration :*

- élabore et/ou modifie les statuts pour les soumettre à l'assemblée générale extraordinaire
- veille à la conformité de la vie de l'association, aux règles statutaires qu'elle s'est fixée.
- le Conseil est présidé par le Président de l'association

### **Liste du Conseil d'Administration en place :**

MM. MUNTZ Roland - LAUCH Joseph - PARMENTIER René - VIRGILI Antoine - NIGON Marc - KLEIN Marcel - DUVAL Jean

MM. LAUCH et VIRGILI n'ont pas renouvelé leur adhésion annuelle. MM. PARMENTIER, DUVAL et KLEIN ne souhaitent pas renouveler leur mandat.

Le Président a une pensée particulière pour M. Jean DUVAL, qui était le modérateur de notre forum Internet et qui était très impliqué dans cette mission. Il a laissé un souvenir très chaleureux parmi beaucoup de nos membres.

Le Président salue également l'activité du Dr Marcel KLEIN au sein de l'ANAMACaP.

Une demande de candidature a été adressée à l'ensemble des adhérents avant l'assemblée générale.

### **Liste des candidats :**

- M. HANSS Michel né le 08/09/1956 - Profession : médecin biologiste hospitalier résidant à LYON (69)
- M. MOREAU Jacques, à l'initiative du spot TV ANAMACaP diffusé sur les chaînes Equidia, né le 19/02/1949 - Profession : Gérant de société de construction, agent immobilier à la retraite résidant à LAVAL (53)
- M. MESTRE Alain, secrétaire
- M. ALBERT Jean-Claude, trésorier
- M. ARNOLD Christian, vice-président chargé des affaires avec le monde anglo-saxon
- M. OSSENKOP-HUSS Roland, vice-président chargé des affaires avec le monde germanique

Le Président demande à l'assemblée d'accepter ces candidatures au poste d'administrateur de l'ANAMACaP :

Abstention : 0  
Refus : 0  
Accepté : à l'unanimité

### **Liste du nouveau Conseil d'Administration élu:**

MUNTZ Roland Président-fondateur de l'ANAMACaP. PDG retraité - 57400 SARREBOURG.  
MESTRE Alain Profession : Professeur d'Education Physique retraité - 05000 GAP  
ALBERT Jean-Claude Cadre commercial retraité - 57740 LONGEVILLE LES ST AVOLD  
ARNOLD Christian retraité responsable du secteur des lignes USA à Air France 92260 FONTENAY AUX ROSES  
OSSENKOP-HUSS Roland militaire retraité - 67000 STRASBOURG  
NIGON Marc Victor Professeur de sciences retraité - 04150 SIMIANE LA ROTONDE.  
MOREAU Jacques Gérant de société de construction, agent immobilier à la retraite - 53000 LAVAL  
HANSS Michel médecin biologiste hospitalier – 69000 LYON



## **b) Election du bureau (Président – Secrétaire – Trésorier)**

Le Président passe ensuite à l'élection des membres du bureau.

Extrait de l'article 10 des statuts : « L'association est administrée par un bureau élu pour 3 ans par l'assemblée générale des membres et choisi en son sein. »

Le bureau est actuellement composé de :

- Monsieur Roland MUNTZ, Président-fondateur
- Monsieur Alain MESTRE, secrétaire
- Monsieur Jean-Claude ALBERT, trésorier

Le secrétariat n'a réceptionné aucune autre candidature à l'un de ces postes. Le bureau actuellement en place se représente pour un nouveau mandat.

Le Président demande à l'assemblée quels sont les votes contres ou les abstentions à la réélection des membres du bureau en place.

Contre : 0

Abstention : 0

Messieurs MUNTZ Roland, MESTRE Alain et ALBERT Jean-Claude sont réélus à leur poste précédent pour une durée de 3 ans à l'unanimité.

## **c) Poste de Vice-président chargé des relations avec les organismes français**

Le Président procède ensuite au remplacement du poste de Vice-président chargé des relations avec les organismes français. Ce poste étant occupé jusqu'à lors par Monsieur Jean-Eric SONTAG qui souhaite se retirer de ses fonctions. Le Président rappelle que les 3 postes de vice-présidents sont directement rattachés au Président. Le secrétariat a reçu la candidature de Monsieur Jacques MOREAU que Monsieur MUNTZ propose à l'assemblée.

Aucune remarque n'étant formulée, Monsieur Jacques MOREAU occupe désormais ce poste.

## **6) Divers :**

### **❖ Promotion de l'ANAMACaP :**

Réactualisation du logo : dossier en attente (congé maternité de la secrétaire + non urgent).

Derniers travaux de refonte du site Internet : en cours. Dossier mis un peu entre parenthèses (congé maternité + organisation des 10 ans de l'association + prestataire engagé sur d'autres chantiers). Les dernières améliorations à apporter donneront un plus indéniable mais le site fonctionne correctement actuellement. Pas d'urgence.

Spot TV ANAMACaP : Monsieur Jacques MOREAU est à l'initiative de la création d'un spot TV ANAMACaP pour promouvoir l'association. Ce spot a été réalisé par ce dernier en collaboration avec une agence de communication et les deux chaînes de TV Equidia. La conception et la diffusion (depuis le 15/09/12 et pour plusieurs semaines) ont été gracieusement offertes.

Le Président diffuse à l'assemblée la vidéo visible sur les chaînes Equidia.

👉 Question de l'un des membres présents : Il existe actuellement une campagne contre la prévention et en particulier contre la mesure du taux de PSA effectuée régulièrement. De mon point de vue, attaquer la prévention du cancer de la prostate sur le prétexte du sur-traitement est absolument scandaleux.

👉 Réponse du Président : Le sujet est pour moi le plus important dans le futur du cancer de la prostate. La formation et la prévention sur le dépistage du cancer de la prostate sont les meilleures solutions qui pourraient quasiment éradiquer la maladie si nous n'étions pas assez stupides pour nous enfermer dans une controverse sur les résultats de son dépistage. Mais depuis 12 ans, le constat que je fais est que les conflits d'intérêts neutralisent toutes vellétés de bonnes volontés.

- Après avoir dépensé des millions de dollars, les chercheurs réussissent à publier le même jour dans un même journal de renommé scientifique une position et son contraire. Tous les responsables se gaussent de cette apparente contradiction pour ne rien faire.
- Les généralistes ne veulent pas se voir imposer une responsabilité en contradiction avec les principes d'une élémentaire prévention.
- Les urologues militent pour le dépistage mais n'arrivent pas à contrôler leurs dérives.
- Les oncologues sont réservés car le dépistage réduit leur activité.
- Les épidémiologues trouvent des raisonnements byzantins pour se singulariser.
- Les patients qui sont victimes de défaut de dépistage n'ont pas voix au chapitre.
- Ceux qui ont le pouvoir ne le prennent pas et le délèguent à des comités qui sont paralysés en leur sein par toutes ces forces contraires.

Lorsque je parviens à rencontrer les conseillers du Ministre de la Santé, le discours est cynique mais clair :

Tant que les patients ne démontrent pas leur puissance en se regroupant, ils ne pourront pas imposer l'information sur le dépistage ni imposer de bonnes pratiques aux urologues. Sur 350.000 malades du Cancer de la Prostate, l'ANAMACaP en regroupe 1200. Deux ou trois autres associations avec une douzaine d'adhérents chacune s'intéressent à un point particulier de la pathologie. Ce n'est pas cela qui fera bouger le ministre.

La solution aujourd'hui est entre les mains des urologues. En France nous constatons six fois plus de prostatectomies radicales qu'en Grande-Bretagne pour une même population et un même taux de mortalité, en d'autres termes, la prostatectomie radicale ne sauve pas plus de vies qu'en Grande-Bretagne mais crée plus d'invalidé (incontinence et/ ou impuissance) et présente ainsi un surcoût important : voilà ce que nous dit l'opposition au dépistage.

Nous entendons de plus en plus d'urologues prôner d'autres traitements que la chirurgie, mais chaque semaine, nous enregistrons des témoignages de prostatectomies de tumeurs indolentes. Il appartient aux urologues de réserver les traitements invasifs aux tumeurs à risque. En ont-ils les moyens ? Ou même la volonté ? Le paradoxe veut ainsi que les initiateurs du dépistage en soit également les fossoyeurs.

Bien sûr la prévention, l'information et le dépistage ne sont plus pour nous. Mais notre premier devoir est de penser à ceux qui nous suivent afin qu'ils ne tombent pas dans le piège qui ne nous a pas été épargné. Il s'agit d'un problème de santé publique auquel nous nous devons de participer en qualité de meilleurs témoins de ce problème. Nous savons pourquoi une épée de Damoclès repose sur nos têtes : la solidarité nous impose de le faire savoir aux autres.

**Aucune remarque ou question supplémentaires n'étant formulées, le Président clos l'assemblée générale statutaire pour laisser la place à la journée scientifique qui suit.**

Le Président

Roland WUNTZ

# Journée scientifique ANAMACaP du 22 septembre 2012

## Cancer de la Prostate : la prise en charge personnalisée

**Retranscription de la journée en audio/diapos réalisée par la  
société Callimédia**

**Visible sur Internet à l'adresse url suivante :**

**<http://anamacap.free.fr/retranscription-AG/2012/index.html>**

# SOMMAIRE

Le mot du Président

## **1) LES PERSPECTIVES DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER DE LA PROSTATE EN 2012** **14**

**Introduction, M. Roland MUNTZ** **14**

**Les perspectives de la lutte contre le cancer de la prostate en 2012, Pr Louis DENIS** **15**  
Questions-réponses, modérateur Pr Philippe MANGIN **20**

## **2) LA PERSONNALISATION DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE** **22**

**Introduction, Pr Olivier CUSSENOT** **22**

**La prévention personnalisée peut-elle répondre aux controverses sur le dépistage du cancer de la prostate ? Pr François EISINGER** **22**  
Questions-réponses avec l'assemblée **28**

**La personnalisation du diagnostic et des traitements focaux par l'imagerie du cancer de la prostate, Dr Pierre MOZER** **32**  
Questions-réponses avec l'assemblée **38**

**Dix ans d'avancées dans la prise en charge des séquelles thérapeutiques dues au cancer de la prostate, Pr François HAAB** **40**  
Questions-réponses avec l'assemblée **45**

**Personnalisation et accompagnement thérapeutique : traitements hormonaux, Pr Bertrand TOMBAL** **47**  
Questions-réponses avec l'assemblée **52**

**Personnalisation et accompagnement thérapeutique : chimiothérapies et immunothérapies, Dr Thibault de la Motte Rouge** **55**  
Questions-réponses avec l'assemblée **62**

## **3) CONCLUSIONS** **66**

**Ce qu'il faut retenir, Pr Olivier CUSSENOT** **66**

**Remerciements du Président** **67**

## LE MOT DU PRESIDENT

Il y a 10 ans, l'analyse sanguine du PSA était inconnue du grand public. Une rumeur circulait même parmi les médecins généralistes de son non-remboursement par la Sécurité Sociale. Le cancer de la prostate était alors souvent diagnostiqué au stade métastatique, donc incurable. Les malades décédaient dans des conditions horribles qui amenèrent l'AFU (Association Française d'Urologie) et son président de l'époque, le Professeur MANGIN, à préconiser le dépistage par PSA.

Le hasard a voulu que je rencontrais à cette époque le Pr MANGIN. De cette rencontre est née l'ANAMACaP et nos premières actions en faveur du dépistage menées sous l'autorité scientifique du Pr CUSSENOT.

Aujourd'hui, le dépistage est entré dans les mœurs. Mais il est inorganisé, anarchique et aboutit à des dérives qui font le lit de ses détracteurs. Parmi celles-ci, le surtraitement des tumeurs indolentes est le plus visé. Ni les urologues, ni les pouvoirs publics n'arrivent à imposer de bonnes pratiques. C'est alors aux patients qui sont les victimes de ces dysfonctionnements de faire entendre leur voix : c'est un principe fondamental d'une démocratie sanitaire. Mais, à ce jour, ni les urologues, ni les pouvoirs publics ne l'entendent.

L'autre chantier de cette décennie consiste en la prise en charge optimale des malades du cancer de la prostate. En 10 ans, des progrès considérables sur le plan médical ont été réalisés. Mais force est de constater que les nouveaux médicaments ne sont pas ou peu disponibles en France. Malgré le soutien des meilleurs d'entre eux (et je me dois de citer ici ceux qui ont été et sont toujours à nos côtés : les professeurs BOLLA, COSSET, CUSSENOT, FIZAZI, HAAB, OUDARD, VALLANCIEN, ANDRIEU, DE LA TAILLE, CHEVALIER, COLOMBEL, GENOT, LOBEL, DROUPY, PASTICIER, VILLERS, VIRAG etc...), ce ne sont pas les médecins qui seront à la pointe du combat pour imposer aux autorités de santé la mise à disposition des nouvelles molécules.

C'est encore aux malades de revendiquer une prise en charge de qualité équivalente à celle des pays qui nous entourent.

Il s'agit mes chers camarades, de se conduire en patient informé et responsable et de se regrouper au sein de la seule association reconnue d'utilité publique pour défendre notre cause et celle de ceux qui nous suivront.

**Le Président**

**Roland MUNTZ**

# 1) Les perspectives de la lutte contre le cancer de la prostate en 2012

## Introduction

**Monsieur Roland MUNTZ – Président fondateur de l’ANAMACaP - Né en 1945 - Maîtrise de droit - Ancien Maire, Magistrat, PDG de sociétés - Diagnostiqué à 54 ans : PSA 52 ng/mL et Gleason 4 + 5 - Rémission complète après chirurgie, hormonothérapie, radiothérapie et chimiothérapie**



J’ai l’honneur d’ouvrir cette journée scientifique d’information à destination des patients et de vous présenter le Professeur Louis DENIS. Louis DENIS est un ami depuis une dizaine d’années. C’est une personnalité du monde urologique. C’est un personnage dans la mesure où il a un passé scientifique et médical imposant et où il ne se cache pas d’être l’un de nos camarades. Il est directeur du centre d’oncologie d’Anvers depuis 1998 après une longue carrière d’urologue spécialisé en oncologie urologique. Il a travaillé en Virginie et a rejoint le département d’urologie d’Anvers où il est devenu le président de ce département en 1973. Il a ensuite travaillé à l’Université d’Anvers ainsi qu’à celle de Bruxelles. Il a été président d’un certain nombre d’organisations nationales et internationales. Il a édité ou coédité plus de 50 livres et écrit plus de 300 articles. Il est surtout le fondateur – et il se contente d’en être le secrétaire, mais je puis vous dire que c’est la tête pensante – d’une organisation qui fédère 28 associations nationales de patients en Europe. Depuis dix ans, il donne son énergie dans la croissance de cette association qui, au départ, était composée d’une demi-douzaine d’associations nationales et qui, maintenant, comprend 28 associations. C’est un personnage aussi dans la mesure où, malgré la maladie, il est toujours à la tête de ses troupes. Aujourd’hui, il abordera avec nous des perspectives de la maladie, de notre maladie, en 2012, pour le futur.

Dans ma conclusion d’assemblée générale statutaire, j’ai abordé tout à l’heure ce que nous avons fait dans le passé sur le plan de la prévention au sein de notre association. J’ai d’ailleurs plaisir à retrouver un camarade dans l’assemblée qui était l’un de ceux qui, dans un groupe de travail, contrôlait la maladie sans traitement et uniquement par la nutrition, par la gestion du stress et par de l’activité physique. Evidemment, ce que nous, patients, devrions faire en France –mais également les spécialistes médecins qui nous entourent – c’est de mettre un contenu à ces grands concepts que sont la nutrition, la gestion du stress et l’activité physique comme cela est fait aux Etats-Unis.

Vous savez que la notion de dépistage dans la prévention est le combat que je mène avec le Professeur MANGIN. C’est lui qui m’a insufflé, au départ, le chemin à suivre. Au sein d’EUROPA UOMO, Louis DENIS et moi-même avons des relations parfois contradictoires, parce que, à cette époque-là, Louis DENIS était opposé au dépistage. Depuis, j’ai constaté avec beaucoup de fierté, beaucoup d’amitié, beaucoup de précisions que Louis DENIS s’était orienté vers le dépistage. Non pas à mes thèses, mais, dans le cadre d’une étude très importante qui a lieu en Europe, le ERSPC, et dont il est l’un des dirigeants. Cette étude a réussi à démontrer scientifiquement que le dépistage était efficace et qu’il diminuait la mortalité du cancer de la prostate.

J’ai également l’honneur de vous présenter le grand-père de l’ANAMACaP. Si j’en suis le papa, c’est le Professeur MANGIN qui, lors d’une réunion républicaine du côté de Sarrebourg, m’a insufflé l’idée de créer cette association et qui m’a donné un grand coup de main pour le faire. Je le remercie encore une fois au nom de notre association. Il sera le modérateur du débat qui se tiendra après l’exposé du Professeur Louis DENIS.

# Les perspectives de la lutte contre le cancer de la prostate en 2012

**Professeur Louis DENIS - Urologue-oncologue - Fondateur et secrétaire d'Europa Uomo (Coalition européenne contre le cancer de la prostate) – Président de l'association de patients du cancer de la prostate WIJOOK en Belgique - Directeur du Centre d'oncologie d'Anvers - Il a été président ou membre du conseil dans un certain nombre d'organisations nationales et internationales urologiques et a été le directeur fondateur de la gestion de l'European Journal of Cancer. (Cf. CV complet dans la version audio/diapo de la journée scientifique 2012.)**



La réalité est que je suis un vieil homme de 80 ans qui, depuis vingt ans, tâche de contrôler le cancer de sa prostate, comme la plupart d'entre vous.

Je voudrais d'abord féliciter l'ANAMACAP pour ses dix ans d'activités, c'est important.

## La lutte contre le cancer de la prostate n'est pas finie

Que se passe-t-il en Europe concernant la lutte contre le cancer de la prostate qui est reconnue par tout le monde comme un problème complexe ? En Angleterre, ce problème est une priorité à résoudre pour leur système de santé sociale.

## Pré-histoire de cette lutte

Pour être simpliste, la lutte commence avec le Président NIXON, des Etats-Unis, qui a lancé la guerre contre le cancer en 1971. Il était un peu en compétition avec son prédécesseur, M. KENNEDY, qui a dit : « je veux voir un américain sur la lune ». M. NIXON, lui, a dit : « je veux voir la fin du cancer ».

La lune, c'était plus facile !

Ce que nous devons retenir de ce grand projet qui a coûté beaucoup d'argent, mais qui, n'a pas réussi à atteindre ce but, c'est que les Américains ont commencé un « national prostate cancer project » avec beaucoup d'argent sous la diligence de Monsieur le Professeur MURPHY de Seattle. Ce sont eux qui, dans leur laboratoire de Buffalo, ont découvert le PSA que vous connaissez sans doute (Prostate Specific Antigen).

Chez nous, en Europe, quinze ans plus tard, on a suivi avec « l'Europe contre le cancer » en 1986, avec M. Maurice TUBIANA et M. Umberto VERONESI de Milan. C'est un projet qui a duré approximativement une quinzaine d'années. Le but était de réduire la mortalité du cancer de 15%.

Le lancement du PSA s'est donc passé aux Etats-Unis en 1990. En même temps, on a débuté à Anvers le « European randomised screening trial », la grande étude ERSCP de diagnostic précoce sur le cancer de la prostate. Huit pays, soit 162 000 hommes, ont participé à cette étude. La première publication s'est passée il y a un an. On attend les résultats de la participation de 80 000 hommes de France qui l'ont intégrée un peu plus tard.

La question du dépistage restait extrêmement polémique. L'étude a démontré que la mortalité, dans le diagnostic précoce, est tombée de 30%. Tout le monde n'est pas convaincu parce que, les Américains n'ont pas réussi à faire une étude comparable. Leur étude PLCO, publiée en même temps, n'a jamais marché parce qu'ils avaient déjà trop fait de PSA aux Etats-Unis. Ils ne pouvaient donc pas prouver une diminution de la mortalité du cancer de la prostate.

Malheureusement, en Europe, nous étions les premiers à montrer depuis plus de dix ans déjà, qu'il y avait aussi un surtraitement de la prostate, justement parce que l'on a découvert trop de cancers indolents. Le fait est que, à partir du moment où l'on commence une sorte de dépistage précoce, on trouve toujours des cancers qui ne doivent pas être traités. Nous savons qu'il y a 30% de surtraitement dans le cancer de la prostate. Or, dès que l'on commence à faire plus de torts que de biens aux malades, les autorités publiques retirent l'argent des études. Pour les dames, on sait, depuis 2004, qu'il existe 20% de surtraitement dans les cancers du sein, mais cela est un secret. On ne l'a jamais mentionné. On le sait depuis 2004, mais c'est seulement ces dernières années que l'on réalise que tous les types de dépistage (colon, peau, poumon etc...) entraînent un surtraitement.

Le projet européen « Horizon » de 2014 à 2020 a pour but principal d'allonger la durée de vie des patients de deux ans de plus. Or, le plus important pour nous, actuellement ce n'est pas plus de quantité mais plus de qualité de vie. C'est tout à fait différent.

## Arrière plan actuel

L'arrière-plan est actuel, vous le connaissez tous : la crise économique et financière en Europe. Cela ne va pas changer sur le point des soins de santé, parce que tous les pays préfèrent garder la maîtrise de leurs instituts nationaux de soins de santé qui est une arme politique. De plus, cela représente énormément d'argent. En Belgique, c'est 11% du budget national. C'est approximativement la même chose un peu partout sauf aux Etats-Unis. Ils sont capables de dépenser plus de 16% de leur budget national sachant qu'ils ont en plus 40 millions de malades qui ne sont pas assurés.

Nous avons, bien sûr, les commissaires de santé de l'Europe unie, mais tous les commissaires de santé sont toujours parmi les candidats des petits pays. Nous avons eu un belge, un chypriote, maintenant nous avons M. John DALLI qui est de Malte. Pourquoi pas ? Mais ils n'ont pas de ressources et, si on n'a pas de ressources en tant que politicien, on ne peut pas faire grand-chose. Je n'ai jamais vu un français, un anglais ou un allemand candidat pour devenir commissaire sur la santé.

Le *Working Party 1* : Eurocourse. Il s'agit de développer des registres européens des cancers avec des termes cliniques. On peut y lire désormais le nombre de français qui meurent du cancer du poumon, le nombre d'interventions, mais le fait est que les cliniciens veulent en savoir plus.

Le *Working Party 6* : concerne le dépistage

Le *Working Party 9* : ECIS (*European cancer information system*). C'est un programme intéressant pour lequel on veut créer un système qui va dire, à toute l'Europe, dans les 27 langues ou plus, ce qui se passe au point de vue du cancer en général.

## Entre-temps

- 1) **L'âge de nos populations augmente.** Vous le savez tous, le cancer de la prostate est lié directement à votre âge. Quand un patient me demande : « Docteur, croyez-vous que j'ai le cancer de la prostate ? », Ma question est : « quel est votre âge ? ». Il répond : « 75 ». Alors la réponse est simple : « vous avez 75% de chances d'avoir un petit cancer de la prostate, mais je ne crois pas que vous soyez intéressé pour que je le trouve ». En général, ça calme le dialogue entre le malade et le médecin.
- 2) On fait tant de progrès en médecine que nous devons parler **d'une médecine futuriste** des innovations, des techniques, des recherches. C'est magnifique. Nos connaissances doublent actuellement tous les trois ans environ. Mais vous comprenez combien ce sera difficile d'introduire ce qui vaut la peine dans notre système actuel. C'est aussi un des problèmes, on va un peu trop vite.



- 3) **Compartmentation des services médicaux.** Cela commence à l'université où chaque professeur a son petit domaine qu'il ne veut jamais partager avec un autre. Parfois, les étudiants reçoivent les mêmes détails, mais, en général, ce sont des détails colorés par le professeur. On oublie toujours que collaborer veut dire qu'il faut commencer avec les jeunes, et les jeunes se trouvent à l'Université.  
Il y a 20 ans, on a contacté 40 recteurs pour tâcher d'avoir un cours d'oncologie en urologie. Deux seulement ont répondu. On s'est alors rendu compte qu'il fallait un peu de patience.
- 4) **Les traitements complexes pour l'individu engendrent généralement plus de promesses que de réalités.** Ce ne sont pas toujours les médicaments ou les traitements complexes qui sauvent la vie du patient. Parfois, ils sont nécessaires, mais dans 80% des cas, de simples solutions de votre généraliste en relation avec votre spécialiste suffiront pour garantir votre qualité de vie. Le malheur, c'est que vous devez être complètement informé. C'est-à-dire que c'est votre devoir de vous informer vous-même sans quoi il sera difficile de vous promettre que vous participerez à votre propre guérison.

### **Le retour du boomerang**

Après l'idolâtrie du PSA pendant 20 ans, la riposte est arrivée :

- Aux Etats-Unis, on estime maintenant que le test PSA est complètement négatif. Heureusement qu'en Europe, on a un peu plus de bon sens (sauf le gouvernement belge qui ne rembourse plus le test PSA depuis deux semaines !)
- On reproche aux spécialistes le taux de surtraitement considérable, mais ce sont les urologues qui nous ont supporté pour faire passer le message du surtraitement. Tout le monde accepte ce constat mais personne ne veut l'avouer.
- Les effets secondaires des traitements et le concept de survie. Comme je l'ai dit, la qualité de vie est plus importante, pour nous les patients, que la survie.

### **European Innovation Partnership (EIP) on Active and Healthy Ageing**

Ce programme a été mis en place cette année. Il a pour but d'améliorer la survie de 2 ans pour chaque citoyen à l'horizon 2020 atteint d'une maladie chronique à l'aide d'une éducation sanitaire et d'un support médical et social. En voici les recommandations :

- Vous avez droit à deux heures de télévision par jour. Pour le reste, il faut faire des promenades avec madame ou avec votre chien, vous achetez un vélo, n'importe quoi mais il faut bouger. Si vous ne bougez pas, vous risquez beaucoup d'autres maladies.
- Il faut avoir une bonne alimentation.
- Il faut rester calme dans les projets de vie, éviter le stress.

Ainsi, la devise est : ce qui est bon pour le cœur est bon pour la prostate. Pourquoi ? Parce que la plupart des malades avec un cancer de la prostate meurent d'une maladie cardiaque. Nous avertissons donc : faites des exercices.

### **Eurocourse**

J'ai accepté de participer au programme Eurocourse mis en place par des épidémiologistes. Eurocourse est extrêmement important parce que nous avons les capacités et les moyens techniques (pas financiers) d'établir un registre des cancers qui, pour chacun d'entre nous, pourra mesurer ce qui se passe dans sa vie. Parfois au lieu d'études randomisées, il faut seulement l'information de ce qui s'est passé. Si vous croyez que la réalisation de ce registre est impossible, je peux vous assurer que les mutuelles en savent plus sur vous que vous-même. Elles ont tout enregistré sur leurs ordinateurs, alors que vous-même avez oublié que, il y a dix ans, vous avez reçu tel médicament ou tel traitement. Le problème, bien sûr, c'est la sphère privée.

## Initiatives en Europe

Les initiatives en Europe concernent la protection des malades, la lutte contre le cancer, le dépistage de masse (utérus, sein, colon). Cela est très positif, mais n'oublions pas que tous les exercices de dépistage ont eu leurs victimes. Par exemple, la Suède, a commencé en 1986 le dépistage du col de l'utérus. Cette année là, en Suède, 6 000 hystérectomies non nécessaires ont été faites. Il faut donc toujours penser à ce que l'on fait au point de vue de la santé et aux dégâts.

L'épidémiologie avance en Europe, mais c'est un peu long.

## Le Point

La plupart de nos systèmes de sécurité sociale font face à une crise économique, à une augmentation rapide des coûts de la médecine en général ainsi que des frais relatifs à l'innovation et à la maintenance des techniques nouvelles et à des populations âgées (bien que, toutes les études randomisées, pratiquement, ne disent pas qu'elles n'admettent pas les personnes au-dessus de 80 ans et qu'en réalité, elles seront traitées avec les mêmes médicaments).

## Recherches cliniques pour l'Horizon 2020

Quelques promesses à l'horizon 2020 :

1. Stratégie optimale du diagnostic précoce
2. Dépistage individuel : cela signifie que vous devez, vous-même, faire un effort pour voir si le modèle proposé convient à votre situation.
3. Prise en charge individuelle des cancers à hauts risques : ce point est important. Dans le cancer de la prostate, 20 à 30 % des cancers sont à haut risque et peuvent vous tuer. Dans ce cas, il s'agit de la vraie lutte, du vrai effort qui doit être fait pour votre vie. C'est important de réaliser que ce n'est pas un seul médecin qui est responsable de vous guérir, mais une équipe de médecins, que pour la plupart, vous ne rencontrerez jamais (ex : anatomopathologiste)
4. Surveiller les malades à risque limité
5. Balance entre bénéfice et risques.
6. Coût : efficacité optimale
7. Infrastructures partagées en Europe

## La position d'Europa Uomo

Europa Uomo est une organisation qui fédère 28 associations nationales de patients atteints d'un cancer de la prostate en Europe dont l'ANAMACaP fait partie et dont je suis le secrétaire. Europa Uomo est vue en Europe comme assez sympathique.

L'Association Européenne des Urologues et l'Ecole Européenne d'Oncologie nous soutiennent beaucoup notamment financièrement. Ces rapprochements avec Europa Uomo nous donnent les avantages suivants :

1. Garantie d'information et d'éducation efficiente, actualisée et fondées sur les preuves
2. Excellence sans arrogance avec respect réciproque.
3. Garantie de compétence, de confiance et d'espoir dans nos relations avec les médecins traitants.
4. Programmes en commun sur les progrès cliniques et/ou sur les recherches de soin médical.

## Anxiété et désespoir

Emotionnellement, au moment de l'annonce d'un cancer, vous êtes dans une balance d'anxiété, de désespoir mais aussi de lutte pour la nouvelle vie.

Voici les informations de la maladie que l'on peut lire, en général, dans toutes ces petites brochures contre le cancer : le diagnostic du cancer de la prostate provoque de l'anxiété. Il ne faut pas en douter parce qu'il s'agit du premier cancer de l'homme et du troisième cancer de l'homme en terme de mortalité. C'est une maladie chronique qui finit en cachexie et en douleur atroce. La possibilité de guérison est limitée au stade précoce, avec risques d'incontinence et d'impuissance. La castration est la base du traitement médical. Notre personnalité virile écarte le recours aux soins psychologiques.. Je dois dire que, si on n'est pas informé, ces informations doivent donner un choc.

## Le malade membre d'ANAMACaP

A partir du moment où vous êtes membre de l'ANAMACAP, la situation change. Si vous avez pris le temps de vous informer convenablement, vous restez calme devant les résultats des PSA et même devant ceux des biopsies positives. *No panic !*

Il ne faut pas, non plus, oublier que le docteur, en face de vous, qui veut vous traiter est convaincu que votre survie est au minimum de dix ans.

La biologie du cancer nous dit que jusqu'à 70% des cas peuvent être suivis en surveillance. Les autres 30% à haut risque peuvent être guéris. Ce n'est pas la fin, ce n'est pas une condamnation à mort. On les guérit, on les contrôle. Mais, il faut un traitement plus difficile et dans ce cas, on peut accepter l'incontinence et/ou l'impuissance, si cela est nécessaire pour sauver sa vie.

L'histoire clinique est en général de 15 ans. Je dis toujours aux malades belges : « si vous voulez mourir d'un cancer de la prostate, c'est possible, mais il faut avoir beaucoup de patience ». N'oubliez pas que la plupart d'entre nous meurent avec ce petit cancer, et c'est un soulagement pour la famille parce qu'ils disent : « il est mort de son cœur, mais il avait quand même un cancer et il a évité la souffrance à la fin ».

Finalement, ce qui est le plus important, et tout le monde est d'accord, c'est qu'il n'est jamais urgent de prendre une décision de traitement. Vous avez au moins trois mois. Si le chirurgien vous dit le jeudi : « vous avez de la chance, j'ai encore un petit trou dans mon agenda, je vais vous opérer lundi ». Rentrez chez vous et vous dites à Madame : « on va chercher un autre médecin ».

Ne faites pas de diagnostic précoce si vous êtes âgé de 70 ans et plus.

Avant tout choix de traitement, réfléchissez : il faut traiter le cancer de la prostate seulement si on estime que le patient a au moins une survie de dix ans.

## Conclusions

Le diagnostic du cancer de la prostate, n'est pas une fin, mais le début d'un voyage, et, pour la plupart d'entre nous, un voyage d'agrément, parfois un voyage d'affaires, et si cela tourne mal, une épreuve personnelle qui peut vous aider. On comprend de plus en plus la biologie d'un cancer de la prostate. Avant le diagnostic d'un cancer, le malade attend de ses médecins confiance et compétence. Les exemples célèbres (Mitterrand, Pederle) nous rendent courageux et notre entourage nous permet de mieux supporter la maladie.

Ecartons l'indifférence des autorités de santé pour les maladies de la prostate qui affectent pourtant la moitié de notre population mâle : la diabolisation du PSA en est un exemple.

Ecartons le sur-diagnostic et surtout le sur-traitement de ce cancer en nous informant et en nous éduquant à la maladie.

Réduisons la mortalité du cancer de la prostate par des standards d'excellence et par l'accès aux traitements innovants. Les nouvelles molécules sont le défi de cette année.

Ce sera difficile, dans le proche avenir, car les nouvelles médications et les nouveaux traitements coûtent chers et on doit s'organiser avec les médecins et avec le système pour garantir qui, parmi nous, a besoin et doit recevoir cette médication. En général, les malades veulent tout avoir même si cela n'est pas nécessaire. Il faut donc choisir dans quel domaine on va dépenser des millions d'euros pour sauver ou avoir une survie de quelques mois. En dessous de 60 ans, 6 % des hommes meurent d'un cancer de la prostate. Pour moi, c'est inacceptable. En général, on meurt de son cancer de la prostate à l'âge de 86 ans. A 86 ans, les patients ont tant d'autres maladies que, parfois, et même souvent, (ce qui ne veut pas dire qu'il ne faut rien faire) ils ne sont pas capables de recevoir les nouvelles médications. Donc, ce sera aux spécialistes, avec notre aide, de se mettre autour de la table et de faire un règlement avec les gouvernements, les mutualités... Les médecins doivent comprendre qu'ils peuvent suivre des conseils logiques et humanitaires.

Finalement, la force de la chaîne dépend de la solidité de chacun de ses anneaux. La priorité d'EUROPA UOMO est de fortifier les associations nationales adhérentes.

Je vous remercie pour votre attention.

## Questions-réponses

**Modérateur Professeur Philippe MANGIN - ancien Chef de Clinique Chirurgicale Urologique aux Facultés de Médecine de Paris-Necker puis Paris-Bichat, ancien Chef des Services d'Urologie des CHU de Brest puis Nancy, ancien Président de l'Association Française d'Urologie, Membre de l'Académie Nationale de Chirurgie.**



**Intervention Pr Philippe MANGIN :** Dans la première partie développée, la prévention, on a vu que la médecine avait beaucoup progressé dans un certain nombre de cancers (baisse du cancer de l'estomac avec la maîtrise des problèmes infectieux, baisse du cancer du col utérin, baisse du cancer du poumon lié au tabac, baisse du cancer de l'œsophage et du larynx lié au tabac + alcool...). Et puis, dans le cancer de la prostate, depuis dix ans, on piétine un peu dans ce domaine de la prévention. Puis, en chimio-prévention, on connaît les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase mais les résultats sont mitigés (moins de cancers, mais un peu plus agressifs). Dans tout ce domaine de la chimio et de la nutri-prévention, on a l'impression de ne pas avoir beaucoup progressé. Comment voyez-vous l'avenir de la prévention du cancer de la prostate?

**Réponse Pr Louis DENIS :** Cette question est assez difficile parce que si nous étions capables de trouver une solution pour la prévention des cancers, ce serait beaucoup moins cher et moins triste que de tâcher de le guérir. Malheureusement, peu de gens comprennent la biologie du cancer en général et le diagnostic précoce (certainement pas les cliniciens en général, et certainement pas les malades).

Cela a l'air simple : trouver le cancer quand il est petit, il sera alors beaucoup plus facile de le guérir. Le fait est que la guérison d'un cancer de la prostate apporte les mêmes inconvénients d'incontinence et d'impuissance que les grands cancers de la prostate. On n'a pas d'appétit vers la biologie. Le cancer, c'est la mutation des cellules comme vous le savez. Sans mutation, pas de cancer. Nous serions encore tous des unicellulaires dans l'océan de cette planète. C'est le prix de l'évolution. A Anvers, beaucoup de gens se plaignent de notre industrie pétrochimique, la deuxième en Europe. Ma réponse, est : « si vous voulez vivre à Anvers ou à Paris, le prix à payer, c'est un peu de cancer.

Autrement, déménagez en Himalaya ! Mais, aussi longtemps que vous vivez dans notre société, il y a toujours des risques. »

Ce que peu de gens savent, c'est que nous tous, ici dans la salle, avons au moins un, deux ou trois petits cancers. 90% des cancers d'un millimètre disparaissent par eux-mêmes grâce à notre système immunitaire. 30% des cancers de moins de 0,5 cc (la valeur d'un ongle), disparaissent sans aucun traitement. Les Japonais, en 1948, ont eu une idée suprême pour un cancer rare, mais qui touchait quand même quelques centaines de bébés, dont le diagnostic était de 100 % par le laboratoire. Ils ont décidé de contrôler tous les bébés dans la région de Tokyo. Le résultat est que l'incidence de cette tumeur a été multipliée par 4. Ils ont commencé à tous les opérer pour, finalement, après dix ans, se rendre compte qu'il y avait plus de morts avec le diagnostic précoce et le traitement médical que de ne rien faire, parce qu'une certaine quantité de ces tumeurs disparaissent d'elles-mêmes. C'est une leçon que tous les cliniciens ont déjà oubliée depuis longtemps !

👏 **Intervention Pr Philippe MANGIN** : Il y a 10 ans, dans le domaine du diagnostic, de la biologie, on disposait de l'outil PSA (un test de présomption de cancer), qui n'était pas parfait, mais qui était très utile. On pensait trouver le test idéal dix ans plus tard, c'est-à-dire de nos jours. On a trouvé un deuxième test – le PCA3 – mais il s'avère être un test de présomption de cancer supplémentaire. Pensez-vous voir arriver un jour un test similaire à celui des tests de grossesse : cancer ou pas cancer ou est-ce encore très lointain ?

👏 **Réponse Pr Louis DENIS** : Certainement mais en changeant le système. Le système Gleason est une échelle cotée de 0 à 10. Maintenant, les experts considèrent qu'un de Gleason 3 + 3 n'est pas très important. A partir de 7 et surtout de 8 à 10, ça change. Cette connaissance est déjà un certain avantage.

Pour le reste, si vous soupçonnez, par exemple, que le pathologiste du petit hôpital où on va vous opérer n'est pas spécialisé dans la lecture des biopsies, vous pouvez alors envoyer les prélèvements à Barcelone, Londres... 80% des biopsies américaines sont maintenant référées à un deuxième centre où se trouvent des supers spécialistes. Ce n'est pas un blâme pour les médecins mais il est extrêmement difficile d'en faire le diagnostic. Plusieurs d'entre eux n'auront pas la même analyse du même échantillon qu'ils reçoivent. C'est une valeur subjective.

👏 **Intervention Pr Philippe MANGIN** : Il y a dix ans, effectivement, on disposait du Gleason dont on se sert toujours actuellement. On attendait aussi, dans les années à venir, d'avoir un profil génétique des tumeurs qui permette d'établir un pronostic et de choisir le traitement en fonction du profil génétique de la tumeur. Il me semble que l'on avance peut-être dans ce domaine ?

👏 **Réponse Pr Louis DENIS** : Cette méthode est déjà commercialisée, surtout aux Etats-Unis, mais ce n'est pas encore accepté en Europe. Je pense que cela va prendre un peu de temps car ce n'est pas seulement l'image vue au microscope qui compte. Ce qui compte, c'est la biologie de ce que l'on voit dans les cellules.

👏 **Question d'un membre** : Comment pouvez-vous penser que l'on va réduire tous les surtraitements dans tous les types de cancer ? J'ai vu que l'on donne le même protocole de traitement pour un cancer du sein à une femme de 40 ans et à une femme de 70 ans...

👏 **Réponse Pr Louis DENIS** : Bonne question, parce que, vous y avez répondu vous-même, d'abord, il faut prendre le malade. Une grande différence existe entre un homme de 55 ans et un homme de 80 ans. J'ai beaucoup de malades pour lesquels je n'hésite jamais à les mettre sur un système de surveillance active, sans autre consultation, sans autre examen, dès le moment que l'âge est de 70 ans, parce que je sais qu'ils n'auront jamais de problème. Si j'ai le même cas avec un homme de 55 ans, je suis plus prudent. Je fais davantage d'examens pour être sûr que je me suis décidé à suivre la bonne stratégie pour un certain temps. Cela dépend également du malade. Certains sont très calmes, comprennent la situation. D'autres sont très nerveux. Je dois dire que je n'en connais pas à Anvers, parce que, pour moi, cet état dépend de la conviction du médecin et de l'explication qu'il donne.

## 2) La personnalisation de la prise en charge du cancer de la prostate

### Introduction

**Professeur Olivier CUSSENOT - Chirurgien des hôpitaux, Urologue et Cancérologue, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris.**

**Professeur à l'Université Paris 6 et à l'Institut Universitaire de France.**

**Président du groupe recherche clinique (Urologie) à l'Institut National du Cancer.**

**Président du Conseil Scientifique de l'ANAMACaP**



Nous avons l'honneur d'accueillir le Professeur François EISINGER qui travaille à Marseille à l'Institut Paoli Calmettes. Il a une formation initiale de cardiologue, médecin interniste et professeur de santé publique. Il dirige le département d'anticipation et de suivi du cancer. C'est un spécialiste du risque et de la prévention qui va vous exposer sa position et sa vision du cancer de la prostate vis-à-vis de la controverse du dépistage.

## La prévention personnalisée peut-elle répondre aux controverses sur le dépistage du cancer de la prostate ?

**Professeur François EISINGER - Médecine Interne et Cardiologue - Médecin spécialiste des centres de lutte contre le cancer - HDR Santé Publique (et Pr. Associé) - Responsable à l'Institut Paoli-Calmettes du - Département d'Anticipation et de suivi des Cancers - Membre Comité d'Éthique de l'INSERM (ERMES) 2002-2009 - Plus de 160 Publications indexées - Editorial Consultant pour l'International Journal for Equity in Health - Editorial Board member (Clinical oncology section) pour l'European Journal of Cancer**



Je remercie les organisateurs de cette réunion. A la fois en tant que médecin et chercheur, c'est toujours extrêmement utile de rencontrer des patients. Aux côtés des réponses que l'on croit apporter à cette maladie, entendre des questions que l'on n'a pas l'habitude d'entendre est très utile pour nous permettre de progresser dans la lutte contre cette maladie.

Un point concernant ce qui pourrait être un conflit d'intérêts potentiel. Je suis consultant pour le Laboratoire ROCHE. Je les aide à réaliser des enquêtes en population autour des dépistages du cancer en général (cancer de la prostate, cancer du sein et autres). Ces enquêtes feront l'objet de publications scientifiques régulières.

## **Lutte contre le cancer de la prostate. Que faut-il choisir et pour qui ?**

Quand on cherche à lutter contre une maladie, on peut se poser plusieurs questions. On dispose d'une boîte à outils qui comprend, dans toutes les maladies, la prévention, le dépistage, les soins et la réhabilitation-réinsertion-suivie.

Donc, on a une multiplicité d'outils et une extrême diversité de l'être humain et c'est ce que nous affrontons aujourd'hui parce que nous avons de plus en plus d'outils et que, grâce à la génétique, on est capable de rentrer au plus près de la diversité des êtres humains. On va être confronté au choix du meilleur outil pour des personnes, et il est très vraisemblable que, pour des personnes différentes, l'outil sera différent.

## **Doit-on prévenir le cancer de la prostate ?**

La première question qui a été posée au Pr. DENIS tout à l'heure tournait autour de la prévention. Cela me paraît évident. Il est tellement plus souhaitable de ne pas être malade que d'être guéri que la prévention est notre quête vraisemblablement la plus importante et qu'on va essayer de lui donner sa place. La question est donc de savoir si l'on doit prévenir le cancer de la prostate.

## **Quels sont les autres solutions ?**

Pour pouvoir répondre à cette question, on doit comparer cet outil qu'est la prévention par rapport aux autres solutions :

- les soins et
- le dépistage

Prenons l'exemple du cancer du testicule. La chimiothérapie dans ce cancer guérit 94% de la maladie. Tous les autres outils s'effacent derrière la puissance de cet outil qui est le soin.

Autre situation comme la variole : la vaccination est tellement efficace que tous les autres outils disparaissent.

On doit donc, en permanence, essayer d'avoir un regard très large et de comparer le soin et le dépistage à la prévention qui, intuitivement, pourrait nous apparaître comme la plus attractive.

## **Les soins**

Ma priorité de médecin soignant docteur, est que mes patients soient vivants. Ensuite, on va tenir compte de la qualité de vie. Ce facteur est relativement récent. Les premiers outils de qualité de vie datent de 1985/1990.

Au cours du temps, la mortalité de tous les cancers a diminué, sous l'impact de l'efficacité conjointe de nombreux facteurs : la qualité des soins, l'accès aux soins, le contrôle des soins et le dépistage qui rendent les soins plus efficaces.

Le cancer de la prostate est un cancer pour lequel la mortalité est, certes, élevée en nombre absolu, mais dont les soins sont un outil efficace.

## **Le dépistage**

### **Dépistage - Principe et histoire naturelle**

Le cancer évolue en général par plusieurs phases successives, au fur et à mesure que le temps et que la taille de la tumeur progressent :

- le cancer existe au sens anatomique et histologique, mais il n'est pas détectable.
- Puis il est détectable, mais il n'y a pas encore de signe.
- Puis, viennent des signes
- Ensuite, c'est tardif

## Dépistage - Période du...

Le temps du dépistage se situe entre le moment où la tumeur peut être détectée – ici, le dépistage va être réalisé, on ne trouvera pas le cancer même s’il existe anatomiquement – et le moment où l’on a des signes cliniques (cela s’appelle du diagnostic précoce, ce n’est plus du dépistage systématique). La fenêtre du dépistage est la fenêtre entre ces deux moments.

## Dépistage - Efficacité si...

Pour que le dépistage ait du sens, il faut que notre capacité à guérir la maladie diminue au fur et à mesure que la tumeur grossit. Vous êtes tous imprégnés de cette logique, mais il faut la visualiser. On part du principe que des tumeurs, toutes petites, ont un taux de guérison considérable, et que des tumeurs tardives ont un taux de guérison plus faible.

J’insiste sur l’aspect continu et monotone de la fonction de risque d’en mourir. Il n’y a pas de noir et de blanc. Il ne faut pas croire qu’une tumeur de 2 mm est toujours accessible à la guérison et que des tumeurs de 3 cm ne sont jamais accessibles à la guérison. C’est toujours un tout petit peu plus, un tout petit peu moins, et notre capacité à guérir diminue de manière progressive.

## Dépistage - Le gain

Le dépistage donne un gain quantitatif pas qualitatif.

Un cancer qui n’est pas guéri, qui n’est pas dépisté peut quand même être guéri et c’est simplement, pour parler comme les économistes, un gain marginal qui est significatif, qu’on va essayer de mesurer, qu’on va essayer d’offrir à la population.

## Dépistage inutile : leucémie ?

Il existe des cancers qu’on ne peut pas dépister parce qu’ils évoluent trop vite. Pour les leucémies, entre le moment où la première cellule devient leucémique et le moment où vous avez 40 de température et des hémorragies, il se passe quatre mois. Mais, pour dépister les leucémies, il faudrait faire des prises de sang toutes les trois heures. Les cancers qui évoluent naturellement trop vite ne peuvent pas être accessibles au dépistage. C’est de l’idéologie que de croire que tous les cancers sont dépistables. Certains le sont, en fonction de leur histoire naturelle, d’autres ne le sont pas.

## Dépistage inutile : basocellulaires

Il existe des cancers où le dépistage est inutile. Concernant les basocellulaires, personne ne va les dépister parce que, quel que soit le stade auquel on fera le diagnostic, on va les guérir. On ne gagne pas à dépister. Cette zone-là est trop petite, parce qu’un basocellulaire, même tardif, est accessible à la guérison.

## Dépistage inutile : poumon ?

Il existe des cancers que l’on ne dépiste pas non plus. Avec les radiographies du thorax, un cancer du poumon (sans rentrer dans le débat des scanners), diagnostiqué tôt ou diagnostiqué tard, a le gradient de curabilité quasiment inexistant. Donc diagnostiqué tôt ou tard, votre capacité à guérir d’un cancer du poumon dépend du génie moléculaire de ce cancer et pas tellement de sa taille.

Comme vous pouvez le voir, il existe des cancers pour lesquels le dépistage est inaccessible. Il y a des cancers où ça l’est. La position de bon sens est de dire que, quand quelque chose marche, il faut l’offrir à tout le monde, quand quelque chose ne marche pas, il ne faut pas laisser les gens dans l’illusion d’un bénéfice qui n’existe pas.

## Dépistage – Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est très particulier. Beaucoup d’entre vous sont au courant du problème spécifique posé par le cancer de la prostate. Le voici : dans cette phase infraclinique où nous sommes capables de faire le diagnostic d’un cancer de la prostate, on ne sait pas :



- si la tumeur va augmenter très rapidement
- ou si on va avoir un bénéfice significatif
- ou si la tumeur ne va pas évoluer, voire régresser, voire disparaître, auquel cas on n'aura aucun bénéfice.

Le PSA n'est pas un mauvais test. Pour les gens qui travaillent dans la théorie de l'information, c'est un excellent test. C'est le cancer de la prostate, maladie hétérogène, qui rend l'application d'un bon outil difficile d'interprétation.

Comme vous l'a dit le Professeur DENIS, et je suis assez d'accord, l'étude américaine sur le dépistage du cancer de la prostate est de moins bonne qualité que l'étude européenne sur le même thème. Globalement, quand on voit l'étude européenne, on peut partir du principe que le bénéfice du dépistage du cancer de la prostate est réel. J'irais presque à dire indiscutable d'un point de vue statistique. **La question est la répartition de ce bénéfice**, parce que, quand on dit « le bénéfice moyen d'une société est de 30 € », c'est bien, mais la question est de savoir quelle est la répartition du bénéfice. S'il y en a qui gagne beaucoup, s'il y en a qui ne gagne rien, et s'il y en a qui perd. La question, pour moi, n'est pas : « est-ce que le dépistage apporte un bénéfice ? » – je suis confiant dans le fait que le dépistage apporte un bénéfice. Là où j'ai de réelles interrogations c'est sur la répartition de ce bénéfice.

### Dépistage par PSA – Bénéfice réel mais faible

Il existe une répartition très hétérogène.

Ma priorité est la compréhension de cette répartition par mes patients, par le public quand j'interviens dans ce type de conférence. J'aurais tendance à expliquer le dépistage sous la forme d'une métaphore : le dépistage est une loterie où l'on observe :

- des bons numéros (sauver la vie des gens). Le gain, quand il existe, est considérable.
- des numéros neutres : des gens pour qui il ne va rien se passer
- des gens qui vont payer le prix.

Il y a donc un transfert... On peut toujours rêver de futur plus ou moins merveilleux dans lequel on sera capable d'identifier ceux qui vont gagner et ceux qui vont perdre. C'est un peu l'objet de la fin de ma présentation, la personnalisation des choix grâce à la meilleure caractérisation des individus.

## La prévention

Les médecins qui s'intéressent au cancer de la prostate s'intéressent à la prévention.

### Définitions

On a appris dans nos têtes ce qu'est la prévention à partir du modèle magique des maladies infectieuses. Pour les maladies infectieuses, la prévention est quelque chose de merveilleux. « Vous ne ferez jamais la variole ! »

Les gens ont donc tendance à croire que la prévention vous rend inaccessible à cette pathologie, intouchable. Si on véhicule cette idée, on a, dans nos consultations, des gens qui souffrent d'être malades et qui, en plus, en perçoivent une injustice. Les gens me disent : « je ne comprends pas, je ne fumais pas, je ne buvais pas, je faisais du sport et j'ai eu un cancer ». Je leur dis : « oui, moi, ça ne me trouble pas ». Mais, eux, ça les trouble, parce que, dans leur tête, c'était une protection à 100%, c'est-à-dire ce qu'on appelle, techniquement, l'éradication de la maladie.

L'image que je donne, c'est de dire : rouler à 80 km/h et non pas à 200 km/h. Ce que je cherche à faire, c'est que les gens soient raisonnablement en sécurité en roulant à 80 km/h. Mais à cette vitesse, on peut avoir des accidents. Et si 99% des gens roulent à 80 km/h, c'est parmi eux qu'il y aura le plus d'accidents. **On réduit son risque mais on ne l'élimine pas.**

## **L'Éradication**

### **L'éradication n'existe que pour les maladies infectieuses.**

Même la chirurgie préventive dont je m'occupe de temps en temps (les mastectomies préventives, ovariectomies préventives, thyroïdectomies préventives) réduit le risque de 99%, mais on laisse toujours des cellules. Il n'y a pas de 100%.

L'éradication, c'est la différence qui existe entre :

- une maladie qui survient si l'on ne fait rien et
- le fait qu'il ne se passera jamais rien chez les gens que l'on vaccine.

## **La prévention**

Elle consiste à réduire la fréquence d'une maladie. Les gens qui bénéficient d'intervention de prévention seront moins souvent malades que les autres.

La prévention permet également la réduction de risque.

## **La réduction du risque**

Au bout d'un certain temps, les personnes que l'on protège rejoignent quand même le niveau d'être atteint.

Il faut donc simplement faire en sorte que cette maladie arrive cinq ans, dix ans, quinze ans plus tard. Ce qui m'apparaît extrêmement attractif dans le cancer de la prostate par rapport à d'autres pathologies, est que, si je gagne quinze ans, dans le moment moyen d'apparition, comme l'a dit M. DENIS, des gens entre temps seront morts de maladie cardiaque et ainsi de suite.

Donc, je ne parle pas d'éradication. Je ne parle même pas de diminution considérable. Si je suis simplement capable de décaler de dix ou quinze ans l'âge moyen d'apparition du cancer de la prostate, je vais gagner énormément d'années de qualité de vie.

## **Que faut-il savoir pour décider ? Tome 1 : l'efficacité**

Comment décider ? C'est une partie un peu technique concernant le conflit des pathologies.

Je suis pour une prise en charge globale des individus : médicale, psychologique, sociale, et pluri pathologique mais il a été démontré que l'esprit humain n'est pas capable de gérer tous les risques à cause de ce que l'on nomme une attention séquentielle aux risques où il faut faire une hiérarchie. Quand un médecin reçoit un patient diabétique, insuffisant rénal, hypertendu, qui a déjà fait un infarctus du myocarde antérieur, et qui demande un dépistage, on a l'impression de surcharger de crainte cette personne qui a d'autres priorités de santé à gérer.

## **Que faut-il savoir pour décider ? Tome 2 : les effets secondaires**

Ensuite, il s'agit de savoir comment communiquer les risques aux personnes. On souhaite – et c'est une très bonne chose – que nos patients et que toutes les personnes participent à leur choix dans les décisions de santé.

Est-ce que je me fais dépister, est-ce que je ne me fais pas dépister, est-ce que je me fais opérer ou pas ? Mais, pour pouvoir exercer son autonomie, il faut être informé. Pour être informé, il faut avoir été la cible d'une communication sur les risques et je peux vous dire que c'est quelque chose qui est cauchemardesque, parce que notre outil de connaissances pur, vrai, non négociable, légitime, ce sont les statistiques : 25%, 20%, 12%, 18%, etc. L'esprit humain est ainsi fait qu'il parvient plus ou moins à gérer des chiffres, et généralement plutôt mal. Ce qui compte c'est le bénéfice absolu et quand vous gagnez 20% d'un chiffre important, vous gagnez énormément et, si vous gagnez 70% d'un tout petit chiffre, vous ne gagnez rien. A un moment donné, il va falloir que l'on vous aide. D'autant que les chiffres peuvent être manipulés et qu'il faut tenir compte des effets secondaires.

J'ai un programme de recherche avec IBM pour mettre au point des outils graphiques. Il permet de véhiculer l'information de risque en abandonnant les chiffres (dont on sait qu'ils sont mal compris par les individus) en faveur de représentations graphiques (dont on a démontré que les individus les perçoivent et se les approprient beaucoup mieux).

Il existe trois types de prévention :

- La pharmacoprévention, des médicaments qui ont des effets secondaires relativement significatifs, qui réduisent le risque de cancer de la prostate. Beaucoup de recherches qui sont faites sur le sujet.
- La nutripoprévention, ou la *soft* prévention, ou la prévention douce (manger des tomates, prendre du curcumin, du thé vert etc...). Pour l'anecdote, l'Université de l'Ohio aux Etats-Unis fabrique une tomate transgénique dans laquelle on trouve des protéines de soja, parce que l'on a de bons arguments pour penser que la tomate et le soja réduisent le risque de cancer de la prostate, dans des proportions considérables. Le marketing est : « mangez cette tomate et vous réduirez votre risque de cancer de la prostate. » Ce qu'il y a de magique, c'est que cette tomate est la synthèse de la philosophie naturaliste – c'est la nature qui va nous guérir – et de la philosophie anti-naturaliste puisqu'il s'agit d'une OGM. Vous voyez que, de temps en temps, on a des convergences un peu étonnantes.
- La prévention réglementaire, qui n'existe pas pour le cancer de la prostate, mais qui existe intellectuellement. On a interdit le benzène. Ce ne sont, ni les médecins, ni les patients qui s'occupent de cette prévention, mais l'Etat. Un jour, l'Etat dit que le benzène donne des leucémies et qu'il interdit le benzène.

## Peut-on concilier approche collective et personnalisée ?

### Répondre à la question « qui » ?

Et les individus ? Comment vais-je arbitrer chez des personnes ? Qui va plutôt bénéficier d'une intervention plutôt que d'une autre ?

Le risque moyen de faire un cancer de la prostate en France aujourd'hui est de l'ordre de 10%. L'utilité du dépistage est, comme vous le savez, extrêmement débattue.

### La personnalisation peut-elle résoudre un problème de santé publique ?

On est capable, aujourd'hui, en théorie (cela n'a jamais été validé) de différencier, dans la population, des individus dont le risque de faire un cancer de la prostate était différent à partir d'analyses génétiques de la personne. Nous ne sommes pas tous égaux face au risque du cancer de la prostate. On est capable de dire à une personne que son risque n'est pas le risque moyen de 10%, mais 3 ou 34 ou 17%.

Attention, il existe une confusion majeure concernant les tests génétiques. Il faut donc distinguer les analyses génétiques de la personne (dans les cheveux, la salive, le sang etc...) et les analyses génétiques de la tumeur. Les analyses génétiques de la tumeur nous donnent une idée du futur de la tumeur et donc quel type de traitement il va falloir proposer. Les analyses génétiques de la personne nous donnent une idée du futur de la personne. Ce dont je m'occupe, ce sont des gènes de la personne et du risque moyen de développer un cancer de la prostate.

C'est du bon sens que de partir du principe que les gens qui sont peu menacés bénéficieront peu du test de dépistage ou d'intervention de prévention et que les gens qui sont très menacés en bénéficieront plus. Aujourd'hui, une des manières d'améliorer la prise en charge en terme de dépistage, c'est, soit d'améliorer le test, soit d'améliorer la définition des personnes à qui on le propose. Pour ces personnes-là, il est probable que le dépistage soit une loterie avec beaucoup plus de mauvais numéros que de bons numéros et ici, on peut penser strictement l'inverse.

Globalement, si on utilisait ces tests et si on utilisait une caractérisation par niveau de risque, on pourrait dire qu'il y a :

- 23% des hommes à qui on dirait de ne pas faire le dépistage du cancer de la prostate
- 19% à qui on dirait que, pour eux, c'est hyper important de le faire
- et 58% pour lesquels on serait toujours incertain.

Aujourd'hui, on ne les utilise pas et on se demande s'il faut faire le dépistage ou pas. Donc, on a 100% d'hommes à qui on dit : je ne sais pas trop, je vais réfléchir, j'ai mes propres idées. Cela fait 3 millions de personnes pour lesquelles on pourrait donner une réponse un peu moins incertaine que celle que l'on donne aujourd'hui.

### Trois questions centrales

#### 1) Naviguer entre une pensée algorithmique et probabiliste

Le problème de la pensée algorithmique, c'est qu'elle est dominante. La pensée algorithmique, pour simplifier, est la suivante : « Madame, vous avez 49 ans 11 mois et 30 jours, vous ne faites pas de mammographie » et deux jours plus tard, à 50 ans révolus : « vous faites une mammographie ». Vous tombez alors dans des cases. C'est la norme actuelle en médecine. On donne ce que l'on appelle des arbres de décision. Rien que le mot fait peur. Là aussi, c'est un mélange de théorie et de naturalisme, mais c'est un mode de pensée dominant.

La vraie pensée est probabiliste, c'est-à-dire « c'est 12% versus 40% » et ainsi de suite. L'inconvénient de cette pensée qui décrit la réalité des choses – nous l'avons évoqué plus haut – c'est qu'elle est difficilement compréhensible.

Ma position est de dire qu'il faut se rapprocher de la réalité en utilisant une pensée probabiliste, mais être capable de la traduire vers les personnes qui vont participer aux décisions en utilisant des outils de visualisation graphique.

#### 2) Valider les modèles de prédiction

Il faut valider nos modèles de prédiction pour lesquels on pense qu'ils sont bons. Il faut quand même toujours vérifier les choses.

#### 3) Adéquation des outils de prise en charge au niveau du risque

Il faut à un moment donné, que l'on ait une réelle adéquation entre le niveau de risques, le niveau de bénéfices et les outils que nous avons. Pour cela, il faut mieux gérer les outils à notre disposition. On a tout : les outils de prévention, les outils de dépistage, les outils de classification des risques mais il faut les articuler.


## Conclusion

Globalement, quand les risques sont élevés, il faut un dépistage précoce, fréquent, adapté et de la pharmacoprévention

Quand les risques sont standards, il faut se contenter d'une modification de mode de vie standard. Plus sophistiquée, mais accessible, cette classification doit tenir compte de l'âge auquel on propose ces interventions. Il faut prévenir quand on est jeune, dépister quand on est âgé, et il faut soigner tout ce qui arrive à nous comme patients.

Je vous remercie.

## Questions-réponses avec l'assemblée

 **Question d'un membre** : Je soulève le problème de la morbidité. On n'en parle jamais. Ce n'est pas la même chose de vivre onze ans avec un cancer en étant soigné et sans souffrance ou vivre avec des métastases, des blocages, des sondes, vivre le martyr. Le pauvre MITTERRAND, dont on cite souvent le cas, a souffert le martyr. Je voudrais que l'on soulève le problème de la morbidité dans le domaine du dépistage. A mon avis, un dépistage précoce permet sans doute des traitements qui évitent une morbidité et que l'on ne se retrouve pas avec des malades ayant des métastases ou un bassin bloqué.

↳ **Réponse Pr EISINGER** : Je vais répondre à la dernière partie de votre interrogation. De toute façon, c'est une loterie. Ce que je viens débattre avec les gens, c'est : quelle est la répartition entre les bons et les mauvais numéros, mais cela sera toujours une loterie. Il y a donc des gens qui vont bénéficier du dépistage, d'autres qui vont en pâtir.

L'apparition de la qualité de vie comme interrogation de la société des médecins et des patients est récente parce que notre espérance de vie a suffisamment progressé pour que cette question devienne légitime. Aujourd'hui, tout le monde s'y intéresse.

Mesurer la vie et la mort, cela est relativement simple. Mesurer la qualité de vie c'est différent d'une personne à une autre, en fonction des potentialités, de la capacité à achever certains objectifs, etc. La qualité de vie devient un outil quasiment systématique. Ces cinq dernières années, je n'ai pas vu passer de vrais programmes de recherche clinique dans lequel il n'y ait pas une dimension qualité de vie. Mais, les outils sont discutés.

La prise de position que vous avez, qui est, comme toutes nos prises de position, comme les miennes, construite à partir de sa propre histoire, ne peut pas prétendre détenir une vérité absolue pour tous les êtres humains qui sont tous différents.

👉 **Question de M. MUNTZ** : En quoi un dépistage peut-il tirer de mauvais numéros ? Ne faites-vous pas l'amalgame entre le dépistage et les traitements ?

↳ **Réponse Pr EISINGER** : Oui, bien entendu. Un dépistage dans lequel on ne prendrait pas de décision après résultat serait descriptif. Je prends donc l'ensemble des pratiques, telles qu'elles sont aujourd'hui, et je dis, sans me tromper beaucoup, qu'en 2012, parmi tous les hommes qui sont passés par le chemin dépistage, il y en a qui ont tiré des mauvais numéros. Tout le monde le sait.

Ce que vous dites, c'est que vous pensez pouvoir le corriger en ne traitant que les personnes qui auraient un cancer évolutif. Mais même à ce niveau-là, étant donné que ce sont des modèles de prédiction, il y aura quand même des gens qui tireront le mauvais numéro. Ce que l'on peut essayer de faire, c'est de minimiser le nombre de personnes surtraitées mais vous ne le ferez jamais disparaître. Le surdépistage existe partout, il est connu partout par tous les gens qui s'y intéressent. Le numéro de «Que Choisir» de ce matin porte sur le dépistage et le surtraitement du cancer du sein. Ce que l'on cherche à faire, si on considère que l'outil dépistage, en soi, peut apporter des bénéfices (ce qui est théoriquement possible avec le cancer de la prostate, vu son histoire naturelle, mais qui est impossible pour des leucémies et d'autres cancers) c'est d'essayer de diminuer le nombre de mauvais numéros, mais vous en aurez toujours. Aujourd'hui, avec les stratégies qui ont été appliquées, il y en a pas mal.

👉 **Question de M. MUNTZ** : Puis-je me permettre de ne pas être de votre avis ? Vous avez une approche médicale. Moi, je ne suis pas médecin. Comme la plupart des gens dans cette salle, nous sommes des citoyens. J'ai le droit de savoir si je suis atteint d'une maladie potentiellement mortelle, ou non. Le traitement de ce diagnostic est tout à fait différent, il dépend également de ma décision. Mais, vous faites l'amalgame immédiat en disant que le mauvais numéro serait dans le dépistage, à partir du moment où l'on aurait trouvé un cancer dit indolent et que, automatiquement, vous le traitez. Vous le traitez à partir de mauvaises pratiques, et notamment des spécialistes que sont les urologues, les radiothérapeutes. Cela s'appelle le surtraitement. Mais, à ma connaissance, un dépistage n'a jamais rendu ni impuissant, ni incontinent !

↳ **Réponse Pr EISINGER** : On pourrait faire la liste de tous les mauvais numéros qu'il y a dans le dépistage. Il y en a de très nombreux. Imaginons que grâce à l'analyse des gènes de la tumeur, si l'on était capable, avec une fiabilité de 80%, avec toujours des mauvais numéros résiduels, des gens, étant donné leur âge, vont mourir d'autre chose avant. Ces gens-là, vous allez leur imposer un traitement parce que leur cancer est évolutif et ils vont en pâtir parce qu'ils n'auront pas d'augmentation d'espérance de vie.


D'ailleurs, globalement, les études, même européennes, montrent que l'on n'a pas d'augmentation d'espérance de vie liée au dépistage. On a une réduction de la mortalité cancer très vraisemblable. Personnellement, je fais partie des gens qui considèrent que le dépistage apporte un bénéfice indiscutable. Mais, le prix à payer, c'est également ce que l'on appelle « l'avance au diagnostic ».


L'avance au diagnostic, c'est, si, avec les progrès des médicaments, ce que j'appelle le gradient entre les formes diagnostiquées tôt et tard se réduit parce que mes traitements s'améliorent, quelqu'un qui aurait fait un cancer de la prostate à 65 ans découvert sur des signes et que j'aurais guéri... Un cancer grave, évolutif, je vais le soigner à 60 ans, et si mon taux de guérison est sensiblement équivalent, cela s'appelle l'avance au diagnostic. Qu'ai-je offert à cette personne : cinq ans de maladie en plus.

Pour le cancer du poumon, c'est ce qui se passe. Les gens qui avaient un diagnostic de cancer de poumon à 60 ans parce qu'ils crachaient du sang, ou à 57 ans parce qu'on a fait une radiographie du thorax, mouraient tous les deux à 63 ans, mais il y en avait un qui vivait trois ans malade, qualité de vie, et l'autre qui vivait cinq ans malade. Ce sont des prix à payer. Il ne faut pas croire à l'idéologie du monde noir et blanc, que le dépistage serait bien et que le non-dépistage serait mal. Maintenant, j'ai été suffisamment victime de l'idéologie quand j'étais jeune, pour ne pas accepter que, de temps en temps, on veuille rendre manichéenne une situation qui est gris clair ou gris foncé.

Mon idéal c'est que des gens comme nous, qui sommes des chercheurs, réussissions à définir combien il y a de bons et de mauvais numéros, parce qu'il y en aura toujours. Le monde idéal serait un monde où je serais capable de faire comprendre aux gens cette philosophie de la loterie et qu'ils puissent prendre leur décision en ayant été informés. Tout cela est complexe parce que les choses s'enchaînent : qui se fait dépister ? Qui ne se fait pas dépister ? Les pauvres ? Les riches ? Ceux qui comprennent ? Ceux qui ne comprennent pas ? La manière dont vous allez être soigné dépend de votre point d'entrée dans le système de santé. Le premier médecin que vous allez rencontrer détermine les prises en charge.


Je sais que la réalité est complexe, je ne voudrais pas que l'on croie que le dépistage est simple et que c'est tout blanc ou tout noir. Je souhaite que l'on caractérise ensemble les bonnes stratégies. Imaginons que chacun d'entre vous soit ministre de la Santé, ministre de la Recherche, président de la République ! Vous avez 100 € à investir dans la recherche, dans le cancer de la prostate. Comment allez-vous faire votre allocation ? Vous allez donner 10 € pour la prévention, 20 € pour l'amélioration des traitements, 15 € pour la prise en charge après ? Quelles sont vos priorités ? Ma priorité, c'est, premièrement, de ne pas mettre tout l'argent au même endroit, de respecter la diversité pour que l'on améliore globalement tous nos outils. Mais, si j'ai une préférence, c'est pour la prévention. La prévention, c'est ce qui améliore le plus la qualité de vie ! On ne sera jamais malade. Jamais malade d'un cancer de la prostate. C'est ce que l'on appelle la rectangularisation de la vie. Aujourd'hui, on parle de quantité de vie ajustée sur la qualité de vie sans handicap : « je préfère mourir à 80 ans en pleine forme qu'à 82 ans en ayant eu une courbe progressive, etc. » La prévention, normalement, est quelque chose qui le permet...

 **Question d'un membre :** Vous tenez un discours scientifique, *a priori* irréfutable, mais, pour moi, la vie ce n'est pas des statistiques. Vous dites que la qualité de vie est difficilement mesurable. Moi, je peux vous dire que passer une journée à se tasser les fesses dans un amphithéâtre, c'est moins bien que de faire une journée de bateau ! Personnellement, vous voyez, je sais la mesurer ! Ma question est : est-ce- qu'une décision de type individuel est forcément de même nature qu'une décision qui porte sur une population ? Est-ce que cela ne dépend pas un peu du décideur ?

 **Réponse Pr EISINGER :** Vous avez tout à fait raison de me faire la critique d'être un scientifique, c'est mon ambition. C'est pour cela que, de temps en temps, j'ai besoin d'entendre des critiques. Il n'y a que comme ça que l'on peut progresser.

Qu'est-ce qu'une bonne décision ? Une bonne décision, on est capable de la juger en répondant à trois questions. **Pourquoi j'ai pris cette décision ?** C'est la philosophie utilitariste, ce ne sont que des statistiques et rien d'autre. La deuxième question c'est : **comment la décision a-t-elle été prise ?** Par rationalité procédurale. Aujourd'hui, la rationalité procédurale, ce sont les RCP. La décision est bonne parce qu'elle a suivi le bon cheminement pour être prise. La troisième question qui me permet de savoir si la décision est bonne, c'est votre position à vous, c'est **qui prend la décision**. Je peux vous dire que, tous les jours, malgré mon analyse utilitariste, malgré le fait que ma position a été validée en RCP, j'ai des patients qui me disent qu'ils vont prendre l'autre option. Je n'ai aucun problème avec cela. Je me sens même très à l'aise. Comme je sais que le monde est gris clair ou gris foncé. Il faut bien que quelqu'un, à un moment, vous dise : en moyenne A est mieux que B. Le traitement A guérit plus que le traitement B. Je suis payé par vos impôts pour le faire, j'essaie de le faire.

Malgré cela, il y a des gens qui, face à un risque, vous disent préférer prendre leur voiture que le train. Aucun problème, ce que je veux c'est qu'ils aient compris, au préalable, qu'en moyenne on est plus souvent vivant dans le train que dans la voiture ! Cette diversité humaine est ce qui fait que j'aime mon métier.

 **Intervention du Pr MANGIN :** Juste un rectificatif, pour qu'il n'y ait pas une erreur d'interprétation. Quand vous avez parlé d'un exemple avec un homme de 60 ans à qui on diagnostique un cancer de la prostate ou pour lequel on choisit l'autre option : attendre les symptômes à 65 ans puis le guérir et donc le faire gagner cinq ans de qualité de vie. Sachez que ce raisonnement est faux pour une raison très simple : un cancer de prostate qui donne des symptômes est un cancer très évolué qui n'est plus guérissable. C'est la base même du raisonnement. Le propre du cancer de la prostate, c'est de ne jamais donner de symptôme quand il est réellement localisé. Si vous attendez cette phase-là, vous êtes sûr de ne plus pouvoir le guérir.

**Professeur François EISINGER**

Je donnais cet exemple en fonction de l'évolution de nos traitements. C'est-à-dire qu'un jour, j'espère que l'on aura des traitements qui permettront de le contrôler.

# La personnalisation du diagnostic et des traitements focaux par l'imagerie du cancer de la prostate

**Docteur Pierre MOZER - Maître de Conférence et urologue dans le service d'urologie de la Pitié-Salpêtrière à Paris (APHP). Lauréat de l'Académie de Médecine et de l'Académie de Chirurgie - A réalisée une année de recherche aux Etats-Unis dans le service d'urologie de l'Université Johns Hopkins. Son activité de recherche l'a conduit à développer un outil de fusion d'images IRM-Echographie pour améliorer la précision des biopsies de prostate.**



Merci beaucoup pour cette invitation. Je suis urologue et chercheur, plus particulièrement en informatique, actuellement sur l'Université Pierre et Marie Curie au sein d'un institut qui s'appelle l'Institut des systèmes intelligents et robotiques.

L'objectif de cette présentation est de vous montrer que les nouvelles technologies d'imagerie permettent d'apporter cette personnalisation du diagnostic et du traitement dans le cancer de la prostate.

Je commencerai en faisant un petit rappel sur la réalisation des biopsies standards. Puis je vous montrerai que, aujourd'hui, on a des outils pour faire des cartographies ultrasonores 3D que l'on peut même fusionner avec l'imagerie IRM qui est en passe de faire la preuve de sa pertinence dans le cadre du diagnostic du cancer localisé de prostate.

## Les biopsies de prostate

Les biopsies sont encore aujourd'hui le seul moyen de faire le diagnostic d'un cancer de la prostate, mais surtout, elles évaluent le pronostic de la maladie. Vous avez sûrement entendu parler de ce score de *gleason* qui est coté entre 2 et 10, le plus souvent à 6 ou au-dessus de 6. Ce facteur va être un marqueur très important du pronostic de la maladie.

Aujourd'hui on essaie de sortir du paradigme : « j'ai un cancer de la prostate, je vais retirer la prostate ou je vais l'irradier de façon totale ». On va essayer de se dire qu'il faut trouver des traitements moins invasifs, pour mettre les patients, autant que possible, à l'abri de l'incontinence et de l'impuissance. Pour cela, il faut être capable de savoir où se trouve la maladie dans la prostate et être capable d'enregistrer sa localisation de façon, ensuite, à pouvoir délivrer diverses énergies pour pouvoir traiter ce cancer.

Le cancer de la prostate n'est pas une maladie orpheline. On parle, en France, de 150 000 patients qui ont, chaque année, une biopsie de prostate. En Europe, on parle d'un million de personnes par an. Aux Etats-Unis, c'est plus d'un million. On n'a pas les chiffres exacts, mais c'est l'ordre de grandeur.

## La biopsie standard

Actuellement, la biopsie standard est réalisée sous anesthésie locale, avec un contrôle échographique 2D à l'aide d'une sonde endorectale.

Paradoxalement, on ne voit pas, le plus souvent et dans l'immense majorité des cas, le cancer dans l'image échographique. Donc, le clinicien ne se sert pas de l'image échographique pour guider une aiguille vers une cible qu'il verrait. Non, il se sert de l'échographie pour se représenter dans l'espace la forme de la prostate (image 1), de façon à y réaliser des prélèvements qui sont étagés et faire ainsi ce qu'il appelle une cartographie.



L'opérateur a une sonde dans la main, avec une imagerie 2D qui est en coupe transverse. Il se reconstruit la forme de la prostate dans sa tête et il essaie de réaliser une cartographie de biopsie de prostate (image 2).

Image 1

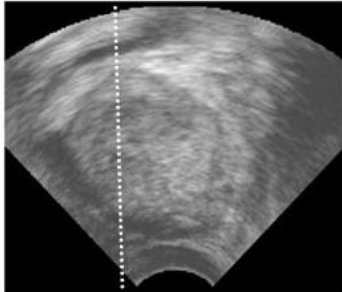
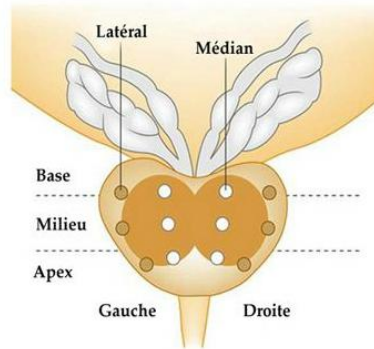


Image échographique

Où est le cancer ?

Image 2



→ Echantillonnage de la prostate avec 12 biopsies

Problèmes de la biopsie standard actuelle :

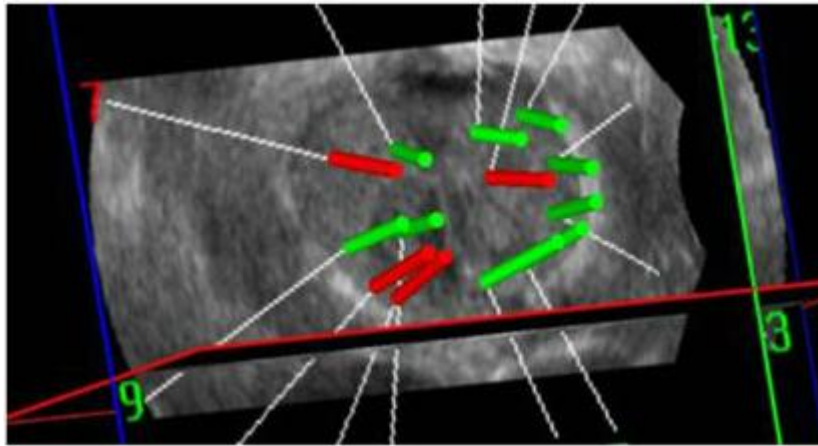
- **Variabilité interopérateur importante** : il faut avoir cette charge cognitive. On sait très bien qu'il y a des gens qui ont une représentation 3D différente des autres. Il y a des groupes qui ont été bien identifiés dans les études de représentation graphique, et puis, en plus, bien sûr, quand on bouge la sonde, on bouge la prostate et on la déforme. Quand on rajoute les mouvements du patient au cours des biopsies de prostate, on peut être sûr actuellement qu'on a une variabilité interopérateur importante. De plus, un radiologue ou un urologue n'ont pas appris les choses de la même façon, donc il est fort probable qu'ils ne se représentent pas les choses de la même manière. Il est fort peu probable également que deux radiologues ou deux urologues aient la même représentation. Preuve en est, vous êtes sûrement nombreux à avoir un GPS. Certains règlent le GPS pour voir comment ils tournent et d'autres règlent le GPS pour que la carte soit fixe à l'écran. Cela est lié à des capacités intrinsèques qui sont des capacités cognitives.
- Il n'existe **pas d'enregistrement de la localisation des biopsies**. On fait des biopsies, on espère les avoir bien faites, mais il n'y a aucun contrôle qualité du geste qui a été réalisé. On en est conscient en urologie. Quand on vous fait une biopsie pour une lésion du cerveau, on va vous faire une image IRM montrant la pointe de la biopsie dans la lésion. Quand on va vous faire une biopsie du rein – ce qui est assez rare, mais se fait – on va vous faire une image scanner avec l'aiguille de la biopsie dans la lésion du cancer du rein. Quand on vous fait une biopsie du sein, on va vous faire une image avec l'aiguille de la biopsie dans les calcifications et même on va ensuite mettre le tissu qui a été prélevé sur un film de radio, pour s'assurer que la calcification est bien présente sur le petit morceau prélevé. Paradoxalement, jusqu'ici, ce n'était pas le cas pour les biopsies de prostate à cause d'un déficit en outils technologiques.

### L'approche échographie 3D / Koelis

Afin de pouvoir enregistrer et guider ce que l'on fait, on utilise l'échographie 3D, sans bouger une sonde d'échographie. On n'a plus une image en deux plans, mais on obtient un véritable volume d'image de la prostate. En pratique, le patient est couché sur le côté. L'opérateur dispose d'un appareil d'échographie 3D et d'un ordinateur avec un programme informatique très complexe qui lui permet de savoir ce qu'il fait.

En réalisant les douze biopsies, ce système permet déjà un contrôle qualité de ce que l'on fait. Et, si l'on voit qu'un endroit est mal échantillonné, sans biopsie, à ce moment-là on peut se guider pour aller faire un prélèvement supplémentaire. Cette méthode est une rupture dans la façon de raisonner. Il s'agit d'enregistrer, d'apporter de la qualité, ou au moins d'avoir un retour de ce qui est fait.

Image 3



Cette méthode permet également de représenter les biopsies négatives en vert, les biopsies positives en rouge (image3). Quand on discute avec le patient, c'est bien plus simple de lui expliquer, qu'ici par exemple, sur les douze carottes, quatre sont positives. Sans représentation graphique avec les patients, la discussion reste complètement abstraite, et beaucoup ne comprennent pas. Quand on leur explique avec un support visuel : « Voyez-vous, ici c'est votre prostate. Vous avez une lésion ici, une lésion là. Vous voyez que c'est très proche des bandelettes neurovasculaires. Peut-être qu'en vous opérant, ici, il va falloir qu'on passe plus large parce que cette biopsie, ici, est positive. », Le patient adhère tout de suite à ce qu'on lui explique.

Ai-je des arguments scientifiques ? Une étude randomisée prospective multicentrique avec étude de la compréhension du patient ? La réponse est non. Par contre, est-ce que j'ai une expérience clinique de gens que je vois en consultation ? La réponse est oui. L'intérêt, bien sûr, c'est que l'on est capable de donner un compte-rendu normalisé (image 4). Cela simplifie également le dialogue avec le médecin traitant.

Image 4

HOPITAL PITE-SALPETRIERE  
47-83 boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris Cedex 13  
Tel : 01 42 16 00 00

Service Urologie et  
Transplantations Rénales  
Pr Marc Olivier Sibler  
Tel : 01 42 17 71 11

**RAPPORT DE BIOPSIES DE PROSTATE 3D**

Date Biopsie : 28.07.2010

Chirurgien référent : P.M. Opérateur : P.M.

**Informations Patient**

Nom : [REDACTED] ID Patient : [REDACTED]  
Prénoms : [REDACTED] TS : [REDACTED]  
2<sup>ème</sup> Prénoms : [REDACTED] PSA (ng/ml) : 11.8  
Date de naissance : [REDACTED] Volume (cc) : 36

**Commentaires**

2<sup>ème</sup> série de biopsie  
PSA 7.2 en 2007  
IRM révèle zone suspecte en base caudale  
Quatre résultats anormaux  
CANCER T2 BASE GAUCHE - PIN  
Traitement focal ?

**Résumé des biopsies**

Biopsies histologiques	5/14	PC3	Non
Longueur totale des biopsies	232	PNI	Non
Longueur totale tumour	48	ASAP	Non
Gleasons	3+3	PIN	Oui

**Gleasons :**  
PC3 : Évaluation selon prostatectomie  
PNI : Évaluation par avertissement  
ASAP : Focus suspect  
PIN : Non, sans cytomorphologie précoce

KID, @RapportForme 04/03 Page 1 sur 2 Néant glen 6 03/03/01

HOPITAL PITE-SALPETRIERE  
47-83 boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris Cedex 13  
Tel : 01 42 16 00 00

Service Urologie et  
Transplantations Rénales  
Pr Marc Olivier Sibler  
Tel : 01 42 17 71 11

**RAPPORT DE BIOPSIES DE PROSTATE 3D**

**Tableau des biopsies**

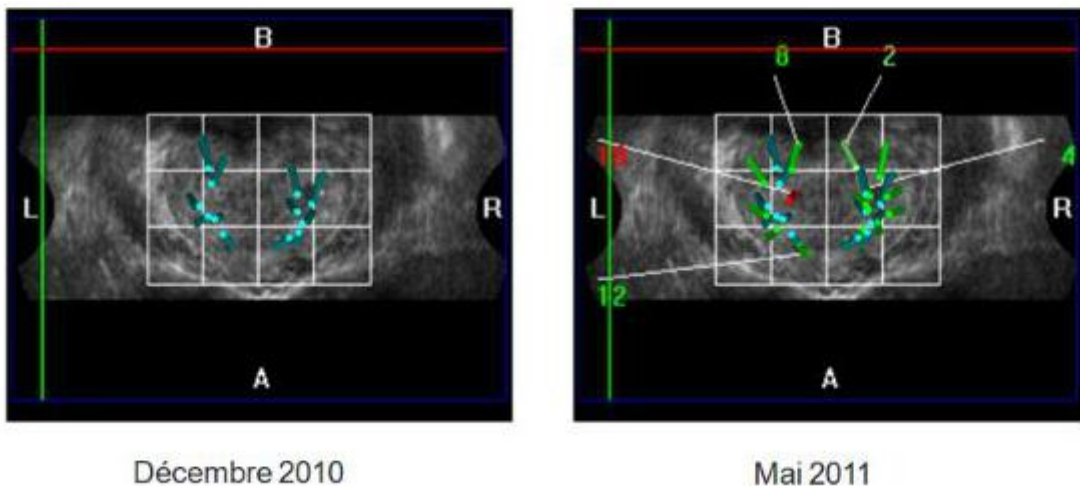
Biopsie	Longueur	Taille Tum.	Gleason	PC3	PNI	ASAP	PIN	Qualité cytologi.
13	18	-	-	-	-	-	-	Bon
16	-	-	-	-	-	-	-	Bon
14	-	-	-	-	-	-	-	Bon
17	-	-	-	-	-	-	-	Bon
15	-	-	-	-	-	-	-	Bon
15	-	-	-	-	-	-	-	Bon
16	-	-	-	-	-	-	Oui	Bon
18	18	3+3	-	-	-	-	-	Bon
17	15	3+3	-	-	-	-	-	Bon
16	-	-	-	-	-	-	-	Bon
13	-	-	-	-	-	-	-	Bon
19	-	-	-	-	-	-	-	Bon
19	18	3+3	-	-	-	-	-	Bon
19	17	3+3	-	-	-	-	-	Bon

**Cartographie 3D des biopsies**

Autre point, l'approche échographie 3D / Koelis permet de fusionner des biopsies faites à des temps différents (image 5). De plus, on peut être confiant sur l'échantillonnage de la glande.

Image 5

## Fusion Intersérie



### La cartographie à l'aide de l'IRM

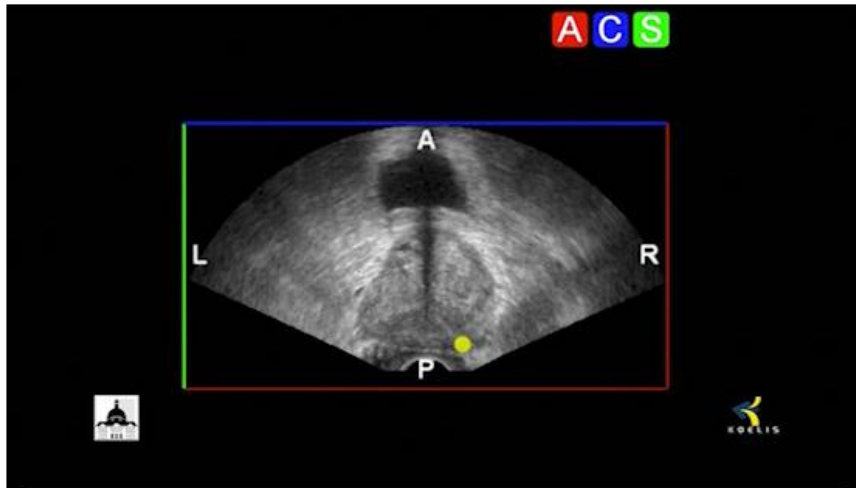
L'IRM est actuellement en phase de faire la preuve de sa sensibilité et de sa spécificité dans le cadre du cancer de la prostate. Contrairement à d'autres pathologies particulières comme des tumeurs cérébrales, la charge de patients, devant bénéficier de biopsies de prostate actuellement (150 000 par an) rend, à mon sens, illusoire l'idée de vouloir faire directement des biopsies à l'intérieur de l'IRM. Même aux Etats-Unis, le système de santé ne pourra jamais prendre ce coût en charge. Qui plus est, certains verrous technologiques sont à lever : dans l'anneau IRM, il existe une puissance magnétique très importante qui rend nécessaire l'utilisation des matériaux non ferromagnétiques. Tout cela rend ces développements très complexes et très chers.

Donc, l'idée sous-jacente, est **d'utiliser les mathématiques et l'informatique pour être capable de fusionner l'IRM (réalisée quelques semaines avant) avec l'échographie que l'on fait au moment des biopsies**. On peut voir une cible dans l'IRM que l'on ne voit pas dans l'échographie.

Techniquement, on crée un module tridimensionnel de la prostate à partir de l'IRM. On fait la même chose à partir de l'échographie. La cible visible à l'IRM (caractérisée par un point en jaune) est sélectionnée, puis on fait apparaître l'image échographique qui superpose complètement l'image IRM (image 6). Cela permet d'en déduire la position à biopsier sous contrôle échographique. **Cela revient à transférer, virtuellement, une image IRM dans l'image échographique**. Résultat, on a un volume tridimensionnel.

Image 6

## Image échographique et IRM 3D avec les biopsies



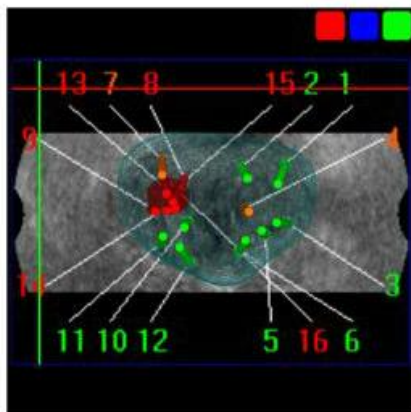
Exemples à partir de deux cas cliniques.

Le premier, est un homme de 63 ans. Toucher rectal souple. PSA pas très élevé à 4,5 ng/mL. Volume de prostate de 30 grammes. On sélectionne la cible sur l'IRM et puis on fait les biopsies. On s'aperçoit que, dans la cible, les biopsies sont rouges, les autres sont vertes, d'autres sont oranges (ce sont les néoplasies intraépithéliales) (image 7).

Le résultat du compte-rendu : dans les douze premières biopsies standards, 2 sont positives avec un score de *Gleason* de (4+3 = 7). Par contre, les biopsies supplémentaires, celles que l'on a faites et qui sont centrées sur l'IRM, permettent de mieux caractériser la maladie : on retrouve un score de *Gleason* plus élevé (4+4 = 8).

Faire ces biopsies supplémentaires sur la cible issue de l'IRM, par transfert, à l'aide de méthodes mathématiques et informatiques, a permis d'améliorer le diagnostic.

Image 7



Biopsy	Length	Tumor Size	Gleason	PCI	PNI	ASAP	PIN
1	8.0	-	-	-	-	-	-
2	10.0	-	-	-	-	-	-
3	3.0	-	-	-	-	-	-
4	20.0	-	-	N	N	N	Y
5	12.0	-	-	-	-	-	-
6	6.0	-	-	-	-	-	-
7	8.0	-	-	N	N	N	Y
8	14.0	13.0	4+3	N	N	N	N
9	12.0	8.0	4+3	N	N	N	N
10	11.0	-	-	-	-	-	-
11	10.0	-	-	-	-	-	-
12	10.0	-	-	-	-	-	-
13	6.0	6.0	4+4	N	Y	N	N
14	7.0	5.0	4+3	N	N	N	N
15	12.0	12.0	4+4	N	Y	N	N
16	8.0	8.0	4+4	N	N	N	N

Deuxième cas, un patient un peu plus âgé (68 ans), avec un toucher rectal souple, un PSA plus élevé à 7,4 avec un volume de prostate de 73 grammes (ce qui commence à être une prostate de taille significative). La cible est vue dans la partie antérieure de la prostate. Cela signifie (c'est un peu subtil), que quand on fait des biopsies standards, jamais, l'aiguille ne va aussi loin dans la prostate. Donc, on ne trouve pas, à ce moment-là, le cancer dans la prostate. On est obligé d'avoir une méthode d'imagerie capable de nous dire : ici, le cancer est dans la partie antérieure de la prostate, il va falloir pousser beaucoup plus l'aiguille pour faire le prélèvement et pouvoir atteindre cette zone. C'est ce que l'on a fait à ce patient-là. Résultat du compte rendu : les douze premières biopsies sont négatives. Les autres biopsies supplémentaires sont donc positives avec un *Gleason* 6. Avec une biopsie standard et sans cette IRM, on n'aurait jamais trouvé cette lésion.

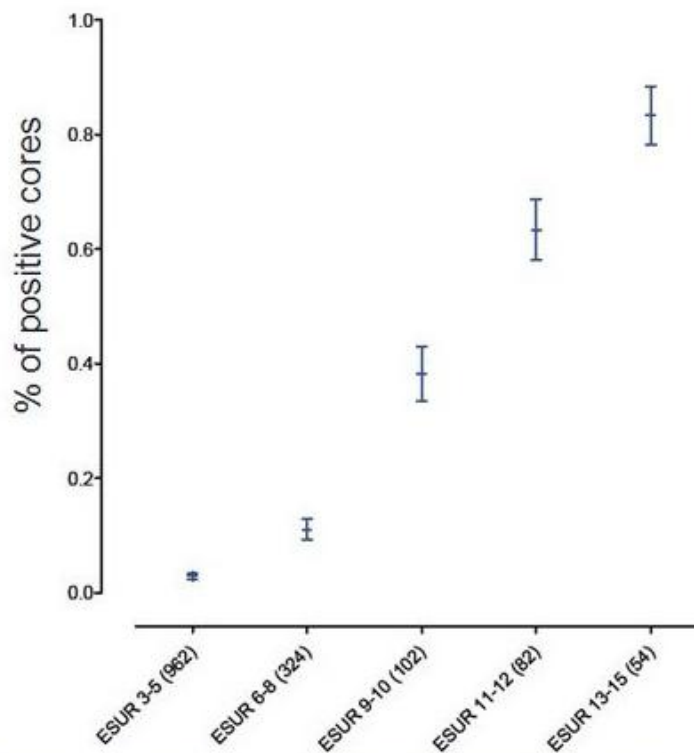
## Score IRM ESUR

On s'est encore amélioré. Actuellement, les radiologues font des progrès incroyables. Ils ne se contentent plus de dire « il y a une cible » à l'IRM, mais ils sont capables de donner un score à cette cible. On est passé de qualitatif à quantitatif. Il existe donc un score que l'on appelle **le score ESUR** qui se mesure sur une échelle de 3 à 15 (3, c'est peu suspect et 15, très suspect).

Aujourd'hui, quelqu'un qui vient en consultation avec une IRM où une cible a été trouvée, on peut lui dire : « Si vous avez un score ESUR entre 3 et 5, vous êtes proche de 0 d'avoir une biopsie positive, si vous avez un score ESUR entre 13 et 15, il y a une probabilité supérieure à 80% que vous ayez un cancer ».

(Image 10 : graphique rapportant la probabilité d'avoir une biopsie positive, exposant le travail de trois centres différents : la Pitié-Salpêtrière en collaboration avec Olivier CUSSENOT, François CORNU, radiologue à Paris, et Bernard MALAVAUD et Daniel PORTALES, de Toulouse).

Image 10



**Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients.**

Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, Malavaud B. - Réf. : Eur Urol. 2012 Dec;62(6):986-96. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.044. Epub 2012 Jun 27. - Source : Department of Radiology, Clinique Pasteur, Toulouse, France.

## Conclusion

Aujourd'hui, nous possédons des outils qui permettent le contrôle qualité des biopsies et je pense que c'est un concept qui va émerger bientôt et de façon très importante en chirurgie. Dans n'importe quelle industrie, on fait de la qualité. Dans les soins, on en fait, mais, aujourd'hui, il convient d'enregistrer tout ce que l'on réalise et de le diffuser. On peut donc rajouter de l'IRM ou des séries de biopsies qu'on a réalisées auparavant. Surtout, notre prochain espoir est de pouvoir exporter ces données pour réaliser un traitement focalisé dans les zones de biopsies positives chez les patients qui ont des lésions éligibles à ce type de traitement. Il s'agit là réellement d'une personnalisation de la prise en charge. On ne fait plus douze biopsies standards pour tout le monde. On va essayer de voir la lésion et d'orienter les prélèvements vers cette cible.

## Remerciements


Je tiens vraiment à vous remercier. Je prends grand plaisir à être parmi vous. Je tiens à remercier M. le président de l'ANAMACAP, M. MUNTZ, mais aussi beaucoup Olivier CUSSENOT avec qui je prends beaucoup de plaisir à travailler.


Ce travail est une recherche 100 % française et je remercie mes collègues, de la Pitié Salpêtrière, en particulier mon radiologue, Raphaël RENARD PENNA et mon anatomopathologiste, Vincent PERRA et toute l'équipe de la Pitié. Ce travail est issu d'une équipe de recherche où j'ai fait une thèse d'informatique à Grenoble, dirigée par Jocelyne TROCCAZ, unité du CNRS. Il a été financé entre autres par le ministère de la Recherche, les appels à projets « technologie pour la santé », l'Assistance Publique, l'Université Pierre et Marie Curie, l'Université Joseph Fourier, l'Association française d'Urologie. Ce travail a également pu être possible grâce à la bourse que j'ai obtenu lorsque j'étais jeune interne, grâce à la Société KOELIS qui développe ce dispositif, mais aussi, surtout, grâce aux patients qui ont accepté au début d'avoir des échographies endorectales 3D (réalisées dans le service de gynécologie et non pas dans le service d'urologie parce que l'on n'avait pas l'appareil).


## Conflits d'intérêts

Je n'ai pas de conflit d'intérêts. Cela a fait l'objet de technologies brevetées. Je n'ai pas gagné d'argent avec ce travail et je n'en gagnerai sûrement pas.

## Questions-réponses avec l'assemblée

 **Intervention du Professeur CUSSENOT :** Vous avez compris que c'était un enjeu majeur pour le diagnostic, mais aussi pour éviter des traitements indus, puisque l'on peut arriver, grâce à ce système, à des traitements focalisés et vraiment personnalisés, en fonction de la tumeur, grâce à l'imagerie.

 **Dr Pierre MOZER :** Ici, il est question de l'échographie 3D mais derrière, il y a des logiciels. C'est un peu comme si on avait un ordinateur avec Microsoft Word, mais qu'il faille un programme un peu plus complexe pour le faire tourner. Vingt systèmes ont été vendus dans le monde : en France, dans de nombreux pays d'Europe (Norvège, Angleterre, Belgique), aux Etats-Unis, au Japon. J'invite à aller sur le site web de la société qui contient une carte Google Maps des centres équipés (<http://www.koelis.com/patients/where-to-find-urostation>)

 **Question d'un membre :** Arrivez-vous, désormais, à déterminer s'il y a un franchissement capsulaire de la tumeur plus facilement qu'avant ?



↳ **Réponse Dr Pierre MOZER** : La réponse est oui, mais je ne suis pas le mieux placé pour y répondre, dans le sens où, il s'agit du domaine de la radiologie. C'est le radiologue, en faisant une IRM, qui va pouvoir dire s'il suspecte un franchissement capsulaire ou pas. C'est lié à l'imagerie IRM, essentiellement.

Il est vrai que sur certaines biopsies, si celles-ci sont faites d'une certaine manière et centrées sur cette question, on peut voir s'il y a un franchissement capsulaire, mais la meilleure méthode pour répondre à cette question est l'IRM.

👏 **Intervention du Professeur CUSSENOT** : je pense qu'aujourd'hui l'IRM a fait des progrès et qu'elle ne rate pas de cancer agressif. La problématique, c'est qu'elle reste un examen qui a une certaine subjectivité et il faut des radiologues entraînés. C'est en cela, finalement, que la limitation d'interprétation de cet examen existe. Si la personne n'a pas l'expérience du diagnostic du cancer de la prostate en IRM, toute la qualité de la machine, même une IRM 3 Tesla performante, ne pourra pas compenser l'interprétation.

👏 **Question d'un membre** : imaginons que le dispositif KOELIS soit en place dans un hôpital. Les biopsies sont faites et géographiquement, le patient change d'endroit et va passer une IRM. Avec quel document sort-il de l'hôpital qui dispose de KOELIS pour que cette représentation 3D soit acceptée par l'IRM ?

↳ **Réponse Dr Pierre MOZER** : cela se fait dans l'autre sens. On réalise l'IRM avant les biopsies. Généralement, et en partant de ce principe-là, on récupère les images DICOM qui sont un format normalisé par différentes institutions internationales. N'importe quel format DICOM peut être lu par le système à biopsie.

👏 **Question d'un membre** : Personnellement, j'ai bien passé des biopsies avant les IRM. Il faut qu'il existe un moyen de transport.

↳ **Réponse Dr Pierre MOZER** : Le format est en numérique normalisé.

👏 **Question d'un membre** : A-t-on aujourd'hui une idée du délai nécessaire pour pouvoir aller vers des traitements focalisés à la suite de ces dernières avancées technologiques ?

↳ **Réponse Dr Pierre MOZER** : Les traitements focalisés existent déjà via des données de localisation issues de procédés soit mécaniques, soit des représentations cognitives de la part des opérateurs. Actuellement, cela serait un traitement subfocalisé. Il y a différents protocoles qui sont déjà ouverts, en particulier les protocoles EDAP TECHNOMED avec HIFU (ultrasons focalisés) et le protocole de photodynamothérapie (association de la technologie du laser à un produit photosensibilisant). La tendance chez les industriels est d'être capable d'injecter dans leur machine les données issues de la localisation de biopsies. D'un point de vue scientifique, les verrous ont été levés. Le problème est de nature industrielle et d'accords entre les différents intervenants. Mais, je sais que cela avance.

👏 **Intervention du Professeur HAAB** : Je voudrais revenir sur l'exposé de Pierre MOZER et insister sur la qualité des travaux qui vous ont été présentés. De mon point de vue, ils sont absolument essentiels. Les biopsies de prostate ne sont pas un geste anodin et ça l'est de moins en moins parce qu'on a de plus en plus de difficulté à juguler le risque d'infection, après biopsie de prostate, compte tenu de l'émergence de germes résistants. Les biopsies doivent donc être optimisées. Il faut les faire en s'assurant de leur donner la meilleure qualité et la meilleure utilisée possible. Tous les travaux que vous a présentés Pierre MOZER vont dans ce sens-là. Chapeau. C'est un travail qu'il mène depuis presque dix ans maintenant. On est en plein dans le sujet d'aujourd'hui. Bravo.

# Dix ans d'avancées dans la prise en charge des séquelles thérapeutiques dues au cancer de la prostate

Professeur François HAAB - chef du service urologie de l'hôpital TENON à Paris - Secrétaire Général de la Société Interdisciplinaire Francophone d'Urodynamique et de Pelvipérinéologie (SIFUD) depuis 2005. Membre des comités "traitement médical de l'incontinence urinaire" et "recommandations cliniques". 1ere et 2eme consultation internationale de l'Organisation Mondiale de la Sante (OMS) sur l'Incontinence Urinaire. Membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP. (Cf. CV complet dans la version audio/diapo de la journée scientifique 2012.)



Je suis assez spécialisé dans la prise en charge des séquelles urinaires et je vois souvent, en consultation, des patients en colère qui viennent me voir. Ils ont le sentiment d'avoir la double peine :

- le cancer : il a fallu vivre avec, assumer ce diagnostic, assumer les traitements,
- et puis, ensuite, il faut gérer les complications des traitements.

Je note souvent un vécu, un ressenti, parfois difficile, à la fois vis-à-vis du thérapeute qui les a pris en charge, en disant « il y a une erreur, une faute ». Cette notion d'erreur ou de faute ou de « on m'a mal opéré » est souvent une idée reçue. Et puis, parfois je ressens véritablement une colère vis-à-vis des patients eux-mêmes, qui se disent « j'ai fait le mauvais choix, je n'aurais pas dû me faire opérer, j'aurais dû choisir un autre traitement ». C'était probablement le bon choix, parce que, au moment où vous le patient l'a fait, il a jugé utile d'avoir accès à ce type de traitement et, dans l'immense majorité des cas, ce n'est pas une faute du praticien qui l'a pris en charge.

## Epidémiologie

La grande difficulté est d'avoir une idée des vrais chiffres sur ce fameux risque d'incontinence urinaire après chirurgie du cancer de prostate. Tous les chiffres circulent.

Deux phases sont à distinguer :

- **La phase du postopératoire précoce (les six premiers mois)**, où ce risque d'incontinence urinaire est très élevé. Probablement plus de la moitié des malades se trouvant dans le postopératoire précoce ont un risque d'avoir une incontinence urinaire à des degrés divers. Cette période sera, fatalement, forcément difficile à vivre, car, hormis la rééducation, on dira le plus souvent au patient d'attendre, parce que le temps, parfois, permet de récupérer cette incontinence urinaire. Or, même si cela est parfois expliqué par le chirurgien avant l'intervention, c'est une chose d'utiliser les mots en disant « vous avez un risque de fuite urinaire » et une autre de vivre avec une incontinence urinaire et de se rendre compte de ce que c'est. Je pense qu'il n'y a que quand on l'a ressenti, expérimenté, que l'on est en permanence mouillé, en permanence dans des protections, que l'on peut se rendre compte de ce que représente ce handicap. L'incontinence urinaire est bien un handicap et non un sujet d'inconfort.



- **Le problème de la récupération et du taux résiduel d'incontinence urinaire.** Ce taux peut être estimé, aujourd'hui, au-delà d'un an, à environ 20 à 25% quand on regarde les études bien conduites sur le risque d'incontinence urinaire. Cela ne veut pas dire qu'un quart des malades aura une incontinence urinaire totale, mais cela signifie que 20 à 25% des patients auront des fuites d'urine à des degrés variables.

Le risque d'incontinence urinaire totale, qui est souvent celui qui est donné (dès que je me lève, cela se met à couler) est de l'ordre de 3 à 5%. Ce risque a finalement peu varié au cours de ces dernières années, malgré la modification des techniques chirurgicales.

## Physiopathologie

Ce risque semble avoir peu varié parce qu'on ne connaît pas, aujourd'hui, de manière absolument certaine, le mécanisme qui conduit à cette incontinence urinaire. Plusieurs pistes sont avancées :

- Lésion musculaire : la première piste, probablement simpliste, est une lésion directe du sphincter (« On m'a raté, on a coupé trop loin »). C'est probablement simpliste, parce que, dans les modèles expérimentaux, lorsque l'on fait des lésions directes du sphincter, ce n'est pas facile de faire des lésions qui créent une incontinence et ces lésions ne donnent pas le même type d'incontinence urinaire.
- Lésion neurologique : on a coupé les nerfs qui vont vers le sphincter. Là aussi, cette piste est trop simpliste parce que lorsqu'on fait des études (là aussi expérimentales) et que l'on sectionne les nerfs, on ne crée pas forcément une incontinence telle que celle que ressentent ou expriment les patients après une chirurgie de la prostate.
- Fibrose urétrale : la vérité est peut-être plutôt auprès de cette troisième piste qui est très difficile à explorer : un problème de la cicatrisation de l'urètre. L'urètre est le conduit qui permet d'uriner. Il s'agit d'un tuyau qui a la propriété particulière d'être extrêmement souple. Il doit être souple pour être facile à comprimer, à écraser. Lorsque l'on suture ce fameux urètre (puisque'il faut le recoudre, le raccommoder) pour le raccrocher à la vessie après l'ablation de la prostate, l'urètre, parfois, se rigidifie et devient dur. Les Américains, chez les femmes, désignent le terme de « tuyau de pipe » lorsqu'il est impossible à comprimer. En cas de rigidification, l'urètre va être impossible à écraser par le sphincter qui est autour. A ce moment là, fatalement, la fuite va survenir.

L'enjeu ou le risque de survenue d'une incontinence urinaire est donc probablement plus basé sur une problématique de cicatrisation interne que de lésion durant l'intervention. D'où le fait qu'il n'existe aujourd'hui pas de facteur prédisposant à l'incontinence urinaire. Votre chirurgien ne peut pas vous dire à l'avance (hormis quelques exceptions) : « Monsieur, vous avez un risque, moins ou plus important que les autres d'avoir une incontinence urinaire ». Le seul élément que l'on peut prendre en compte, c'est la vessie. On l'oublie trop souvent mais dans la prostate, on peut observer en même temps un cancer mais également observer ce qu'on appelle l'adénome, l'hypertrophie bénigne de la prostate. Quand on est face à un patient qui a un cancer de prostate, on ne parle que du cancer et on oublie qu'il y a peut-être un adénome dans la prostate, qui plus est, symptomatique. Et inversement, quand un patient a un adénome de la prostate, parfois on oublie le cancer. Pourtant, il s'agit du même organe. Les deux pathologies peuvent survenir ensemble. Parfois, l'adénome, l'hypertrophie de la prostate, sont responsables d'une modification du comportement de la vessie. Cela va induire, par l'obstruction, une hyperactivité de la vessie qui va également concourir au risque d'incontinence urinaire. Certains éléments sont à prendre en compte. Quel est le statut du malade avant l'intervention ? Quelle est sa symptomatologie après l'intervention ?

## Les modes de prise en charge

### Les traitements palliatifs

Il faut d'abord essayer de proposer des traitements conservateurs que l'on va appeler palliatifs :

- **La rééducation pelvi-périnéale** : elle est incontournable dans le postopératoire immédiat et même idéalement débutée avant l'intervention chirurgicale pour que le malade puisse, immédiatement, après l'intervention, débiter son auto-rééducation.
- **Les protections**
- **Les étuis péniens** : ils sont connus depuis des années et sont souvent sous-utilisés dans la prise en charge de l'incontinence urinaire, notamment après chirurgie de la prostate. L'étui pévien est aujourd'hui, s'il est utilisable, probablement, le meilleur mode de drainage et de collection des urines en cas d'incontinence urinaire. Une très belle étude a été conduite dans plusieurs centres en France, pour faire tester par des patients souffrant d'incontinence, les deux modes de prise en charge (d'un côté, les protections, de l'autre, les étuis péniens) en leur demandant leur préférence et ce qui convenait le mieux. Dans plus de 90% des cas, il y a une nette préférence pour l'étui pévien parce qu'il y a une sensation de mieux maîtriser et surtout de ne pas être dans l'humidité. L'étui pévien n'est pas toujours facile à choisir. Certaines infirmières spécialisées, parfois, peuvent aider, et conseiller à trouver le bon produit adapté à chaque patient. Des études sophistiquées de qualité de vie ont démontré, quels que soient les domaines utilisés, que la performance des produits était plutôt en faveur de l'étui pévien.

## Les traitements chirurgicaux

Si ces traitements palliatifs n'ont pas fonctionné et que le patient est gêné, on va avoir recours à des stratégies interventionnelles.

- **Les agents injectables** :
  - le collagène (un des plus anciens)
  - le silicone macroplastique
  - les cellules musculaires.

Le principe des agents injectables est de créer une sorte d'œdème permanent du canal de l'urètre. Cet œdème a pour vocation de bloquer des fuites d'urine qui seraient peu importantes, sans bloquer l'évacuation des urines. On crée une espèce de bulle à l'intérieur de l'urètre pour essayer de resserrer le canal urétral. Il existe différentes techniques. Cela peut être fait par voie rétrograde, antegrade. Peu importe, toutes les études internationales vont dans le même sens : les agents de comblement inertes – collagène ou macroplastique – marchent mal. Cela peut aider un certain nombre de patients, pour un court terme. Mais le plus souvent le résultat se dégrade très rapidement, voire parfois, la symptomatologie des fuites est exacerbée par ces injections urétrales, parce que cela va augmenter la rigidité de l'urètre. Comme indiqué tout à l'heure, une des propriétés fondamentales de l'urètre est d'être souple pour pouvoir se fermer. Si vous le rigidifiez avec un agent de comblement, vous risquez, au contraire, d'augmenter le risque d'incontinence urinaire.

On a essayé d'optimiser cette méthode par l'injection, non pas de produits inertes, mais de produits vivants. Il s'agit de cellules musculaires que l'on injecte directement dans le sphincter. Différents travaux ont été menés en France ou aux Etats-Unis. Aujourd'hui, toutes les études qui ont été faites donnent des résultats décevants chez l'homme. Probablement parce que ce que l'on renforce avec ces cellules musculaires ne correspond pas à ce qui a été lésé ou endommagé au cours de l'intervention. Chez la femme, les résultats sont plus intéressants mais c'est un autre sujet. Cette piste n'est pas totalement abandonnée, mais les espoirs la concernant sont plutôt amoindris.

- **Les ballons de compression.** Depuis une dizaine d'années, des ballonnets de pression sur l'urètre ont été mis au point. Il s'agit de la même philosophie de compression urétrale que ces fameux agents de comblement injectables, sauf que ces derniers se faisaient par l'intérieur de l'urètre, et qu'ici, les ballons se mettent à l'extérieur du canal de l'urètre. C'est un peu une prostate gonflable, que l'on injecte de part et d'autre de l'urètre et qui va écraser le canal de l'urètre pour essayer, là aussi, de supprimer la fuite sans compromettre la miction. Le volume de cette prostate gonflable est adapté à chaque patient par l'intermédiaire de deux extrémités que l'on peut ponctionner sous la peau, par petites piqûres, pour gonfler ou dégonfler les ballonnets en fonction de la réponse décrite par le patient. Différentes études, conduites en France et à l'étranger, montrent une efficacité de l'ordre de 60 à 80% des patients traités à condition de bien sélectionner ces patients, mais surtout de bien positionner ces ballons parce que ce n'est pas simple. La pose des ballons est réalisée par voie périnéale sous contrôle radiologique. On rencontre la même problématique que pour les biopsies : comment optimiser le positionnement des ballons qui se fait par contrôle radiographique en deux plans pendant l'intervention (cf. intervention précédente du Dr Pierre MOZER). Parce que, ce n'est pas très commode et très souvent les ballons sont mis en décalé. De fait, ils ne peuvent pas fonctionner. Ils doivent être mis face à face. Aujourd'hui, il existe des systèmes d'optimisation de la mise en place des ballons pour s'assurer que ces deux ballons soient bien face à face.
  
- **Le sphincter artificiel :** c'est le traitement le plus connu et le plus évalué dans la prise en charge de l'incontinence urinaire sévère. Il semble qu'il existe encore beaucoup trop de réticences, de craintes ou d'emphase à son sujet. C'est un produit très simple, et c'est d'ailleurs ce qui en fait son succès. Le sphincter artificiel est comme un brassard à tension. On insère un brassard (appelé manchette) autour du canal de l'urètre et on va laisser cette manchette obturer le canal. Souvent, par méconnaissance, on pense qu'on touche à la vessie dans cette opération alors qu'on n'y touche pas. Lorsque la vessie est remplie, le patient a envie d'uriner. Pour libérer le passage, il appuie sur une petite pompe cachée dans le scrotum. La vessie se vide et le système se referme automatiquement. Mécaniquement, c'est quelque chose de très intelligent et surtout de très simple. Finalement, pour l'instant, même si des recherches, sont en cours pour essayer d'optimiser ce type de dispositif, son caractère purement mécanique et hydraulique fait que les résultats sont plutôt satisfaisants et assez concordants dans la plupart des études. En termes de résultat, on parle souvent des patients qui utilisent entre zéro et une protection par jour, parce que, sur un sphincter artificiel, quand vous faites un effort très violent, il peut y avoir quelques gouttes qui s'échappent, mais avec des patients qui se disent améliorés à 80 / 90% et qui sont, globalement, très satisfaits. Quasiment dans toutes les études, on observe un taux de satisfaction aux alentours de 75 à 80%. Toutes ces techniques ont un taux d'échec. On ne doit pas sur-annoncer des résultats en matière de prise en charge. Le sphincter artificiel a des inconvénients. Le premier est qu'il peut tomber en panne et c'est une certitude, il tombera forcément en panne un jour ou l'autre. La durée de vie d'un sphincter artificiel est, en moyenne, entre sept et dix ans. Cela peut être un peu plus ou un peu moins. Vous achetez une voiture chez le meilleur concessionnaire, vous pouvez tomber en panne au coin de la rue ! Cela arrive. Il arrive d'avoir des patients qui, malheureusement, ont une panne précoce, trois mois après la mise en place d'un sphincter artificiel. De la même manière, certains patients vivent pendant quinze ans avec le même sphincter. La bonne nouvelle c'est que le sphincter se répare, on en remet un autre en place. La complication principale est comme, à chaque fois qu'on met une prothèse, l'infection nosocomiale. C'est toujours la crainte du patient et du chirurgien. Ce risque, nous le mesurons de manière très précise dans le service. On sait qu'il est de l'ordre de 0,3%. Ce n'est pas beaucoup, mais, pour le patient à qui cela arrive, c'est forcément trop, puisque cela doit conduire à l'ex-plantation du dispositif et à sa réimplantation dans un deuxième temps. Autres points. Pendant longtemps, on a considéré que la radiothérapie lorsqu'elle était faite après la chirurgie, était une contre-indication à la mise en place d'un sphincter artificiel. Ce n'est plus le cas aujourd'hui.

Cela augmente un peu plus le risque de complication, puisque les tissus sont un peu plus abimés, mais la radiothérapie n'est pas une contre-indication à l'implantation d'un sphincter artificiel. Autre idée reçue : une maladie qui serait encore en train d'évoluer n'est pas une contre-indication à la mise en place d'un sphincter urinaire artificiel ou à un des autres traitements dont on a parlé. Ce n'est pas parce que la maladie carcinologique n'est pas totalement contrôlée que l'on doit laisser le patient avec une incontinence urinaire sévère.

- **La bandelette sous urétrale.** Les bandelettes ont d'abord été mises au point chez les femmes, à la fin des années 1990. Depuis environ sept ou huit ans, on voit le développement et l'évaluation de ces techniques chez les hommes. Le principe est de mettre une sangle sous le canal de l'urètre, qui permet de réaliser, là aussi, une compression de l'urètre, sans compromettre la miction. Cette technique repose beaucoup sur ce que nous racontent les malades qui souffrent d'incontinence et qui disent que, quand ils sont assis, ils n'ont pas de fuite, uniquement quand ils sont debout. Cela veut dire que la simple pression de l'assise d'un fauteuil suffit à bloquer la fuite. Comme on ne peut pas se promener avec un tabouret sous les fesses, on le met à l'intérieur. La sangle reproduit donc la compression que fait, normalement, l'assise d'un fauteuil. Tout cela a été évalué. On fait une petite incision, en général, sous le canal de l'urètre, entre les testicules et l'anus, et progressivement, on se porte sur le canal de l'urètre pour y glisser cette bandelette (un tissu synthétique qui ressemble à du voile de mariée, à du tulle) et exercer ce phénomène de compression. C'est une intervention d'une vingtaine de minutes et qui, dorénavant, pourrait être faite en chirurgie de jour. Dans le service de l'hôpital TENON, on a maintenant un peu plus de 450 patients qui ont bénéficié de cette technique réservée à des incontinenances urinaires plutôt moyennes à modérées. Une incontinence urinaire totale relève d'un sphincter artificiel. Sur l'étude initiale, on ne parle pas de 100% de patients guéris, ce serait mentir. Mais 63% des malades nous disent ne plus avoir de fuite du tout, 15% des malades disent avoir été très améliorés et 22% des malades nous disent que cela n'a pas fonctionné. On a une expérience à six ans sur cette technique et le risque de dégradation est relativement faible dans le temps. On sait, assez vite, si ça marche ou non. La majorité des malades sont très améliorés ou améliorés. Il s'agit d'une technique qui apporte un vrai bénéfice avec peu de risques puisque nous n'avons quasiment pas déploré de complications très significatives. Vous pouvez voir sur Internet, notamment sur le site du Journal de la Santé, des vidéos qui ont été réalisées sur le sujet (un lien Internet est également inséré sur le site [www.anamacap.fr](http://www.anamacap.fr), rubrique « effets secondaires » - « problèmes de continence » - « vidéos »).

## Le traitement médical

Certains d'entre vous ont accepté de participer à un protocole d'évaluation sur un médicament : la Duloxétine, dont le nom commercial est le « Cymbalta ». Médicament également commercialisé comme antidépresseur et dont on sait qu'il a des propriétés sur le sphincter urinaire. Un essai clinique a pu être mené pour comparer l'effet de ce médicament par rapport à un placebo, et voir, chez les patients souffrant d'incontinence urinaire après chirurgie de la prostate, si on leur apportait quelque chose. Sur le critère principal (le nombre de réductions d'épisodes de fuite), le groupe placebo varie peu, mais le groupe traité à une nette diminution des fuites d'urine. Attention, on est dans un protocole d'étude dans lequel on sélectionne la population. Les patients à qui on a proposé ce traitement avaient des incontinenances de faible intensité. Il est bien évident que l'on ne va pas guérir une incontinence sévère par l'utilisation de la Duloxotine, ce d'autant qu'il s'agit d'une prescription hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le traitement de l'incontinence urinaire. Ce produit a une AMM pour la dépression et pour les douleurs neuropathiques des diabétiques. En termes de qualité de vie, cette étude est sortie comme significative en faveur du traitement, malgré ses effets secondaires. Ce sont, en effet, des médicaments qui ne sont pas anodins. 20% des patients environ ne supportent pas du tout le traitement qui va être interrompu. Le principal effet secondaire, à l'initiation du traitement, consiste en quelques troubles digestifs, nausées, vomissements et puis une sensation de fatigue.

Pour des traitements au long cours, il faut surveiller les effets secondaires éventuels et en particulier, faire une prise de sang pour vérifier, tous les trois à six mois, la fonction hépatique et que le médicament n'induit pas de problème. Ce traitement ne guérit pas, il bloque les fuites. Le jour où on l'arrête, les symptômes reviennent.

### Traitement « sur mesure »


Il existe donc tout un panel de techniques à proposer. Comme pour les biopsies, le but est finalement d'arriver à du sur-mesure. Il n'y a pas une technique qui est forcément meilleure que toutes les autres.


Le critère le plus utile que nous prenons en compte aujourd'hui est de faire peser les protections sur une journée aux patients (en faisant des efforts habituels) :


- Pour de toutes petites fuites quotidiennes, **moins de 30 grammes / 24 heures** : cela ne nécessite probablement pas le recours à la chirurgie mais de la rééducation et une assistance par de la Duloxétine.
- Si les fuites sont plus importantes, **de 30 à 300 grammes / 24 heures** : les bandelettes ou les ballons. Par ailleurs une étude démarre en France pour essayer de comparer ces deux techniques – ballons et bandelettes – et voir laquelle des deux est la plus pertinente, mais elles sont probablement relativement proches.
- Lorsque les fuites sont majeures, **plus de 300 grammes / 24 heures**, c'est probablement le sphincter urinaire artificiel qui reste la technique de référence.


Je vous remercie.

## Questions-réponses avec l'assemblée

 **Question d'un membre** : Il existe un moyen mécanique, absolument efficace, qui s'appelle la pince pénienne, dont vous n'avez pas parlé.

 **Réponse Pr François HAAB** : Oui, bien sûr cela fait partie des palliatifs. Les « clans à verge » ont différents modèles. Le plus utilisé en France est l'Uriclip qu'on arrive à trouver dans certaines pharmacies. Quand on regarde dans les études, l'Uriclip a, soit des fans totaux, des *aficionados*, ils sont peu nombreux. La plupart des patients qui l'utilisent, très rapidement, le rejettent. Mais cela fait partie des solutions qui sont tout à fait envisageables et quand cela fonctionne, c'est utile. Nous le prescrivons de temps en temps. On peut l'utiliser notamment quand on a un doute sur la vessie : lorsque les patients ont des incontinences totales qui évoluent depuis des années, on a envie de savoir ce que va donner le sphincter artificiel sur une vessie qui a perdu l'habitude qu'on lui oppose une certaine résistance. Parfois, le clan à verge peut être utile à cet effet, à titre de test thérapeutique. Il y a bien d'autres solutions palliatives dont je n'ai pas parlé. L'ingéniosité des patients n'a pas de limite. On voit parfois des montages plus ou moins rocambolesques, permettant de bloquer les fuites. Chacun essaie de trouver sa solution comme il le peut. En revanche, ce qui est parfois dommage, c'est que les patients attendent des années avant de consulter ou de se faire prendre en charge. Ils ont alors parfois supprimé tout un tas de leurs activités qui leur faisaient plaisir, alors qu'il existe des solutions.

 **Question d'un membre** : C'est pour cela qu'entre une chirurgie lourde et la protection, il existe ces pinces péniennes, j'insiste, qui sont un palliatif à effet immédiat et peu onéreux.

 **Réponse Pr François HAAB** : Non, ce ne sont pas des interventions lourdes. Je ne suis pas d'accord avec ce terme. Quasiment, toutes les interventions dont il a été question ici peuvent se faire en ambulatoire y compris le sphincter artificiel (quelques cas ont été déjà réalisés). Ces interventions durent entre vingt et trente minutes. Il ne s'agit pas de chirurgies lourdes. Il s'agit de chirurgies relativement minutieuses où toute la difficulté est dans l'indication, beaucoup plus que dans la réalisation.

👏 **Question d'un membre :** Je suis d'accord avec vous. Je pensais principalement aux personnes âgées qui, justement, ne veulent plus de chirurgie.

👉 **Réponse Pr François HAAB :** Les personnes âgées qui ont eu la chirurgie de la prostate, c'est encore autre chose. Le vieillissement induit d'autres problèmes, notamment sur la vessie. Je l'ai abordé très brièvement en début d'exposé. Le vieillissement vésical s'accompagne de modifications du fonctionnement de la vessie avec beaucoup d'hyperactivité de la vessie et, pour le coup, le clan à verge peut parfois être délétère en créant des problèmes d'hyperpression vésicale qui peuvent poser des difficultés.

👏 **Question d'un membre :** Ce qui me surprend, c'est que vous avez parlé de 20 à 25% d'incontinents. Or, sur tous les écrits que l'on voit dans le monde entier, on parle de 5%. Idem sur le site d'ANAMACAP.

👉 **Réponse Pr François HAAB :** C'est l'éternel débat. La question que vous soulevez là est à la fois importante et pas importante. On peut faire varier le curseur comme on veut en fonction de la définition qu'on utilise. Le tout c'est de dire exactement comment on a défini son chiffre. Peu importe qu'on dise 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, mais que l'on donne alors la définition qu'on a utilisée pour aboutir à ce chiffre. Je suis parfois surpris de voir des publications de certains centres (français, européens ou autres) qui annoncent parfois 0% d'incontinence urinaire, chez eux, en disant : « avec ma technique, on a 0% d'incontinence urinaire », sans expliquer ce qu'ils entendent par 0%. Lorsque l'on fait une étude en population générale chez des patients qui n'ont pas été opérés de la prostate, le taux d'incontinence urinaire se situe entre 5 et 8% environ chez les hommes, voire au-delà, notamment en raison des gouttes retardataires. Donc, si on suivait ces centres jusqu'au bout de leur raisonnement, on se dirait que finalement, l'opération de la prostate protège de l'incontinence urinaire puisqu'ils ont des taux d'incontinence inférieurs à celui de la population générale !

👏 **Question d'un membre :** Comment fonctionne le Cymbalta ?

👉 **Réponse Pr François HAAB :** Le Cymbalta fonctionne par deux effets. C'est un médicament inhibiteur de la recapture de la sérotonine. C'est grâce à cette action qu'il est antidépresseur. Mais il se trouve que la cellule nerveuse qui pilote le sphincter située tout en bas de la moelle épinière, va être également sous l'influence de la sérotonine et d'un autre neuromédiateur sur lequel le Cymbalta joue. Si je schématise, le Cymbalta augmente l'intensité du courant électrique qui va sur le sphincter. Ce médicament a son AMM européenne pour l'incontinence urinaire chez la femme. Il n'avait jamais été évalué chez l'homme avant que nous fassions cette étude. Il n'a pas son AMM chez l'homme, dans cette indication, et il ne n'aura pas. L'étude « pilote » que l'on a faite montre que cela fonctionne mais pour avoir une AMM ou une modification d'AMM, il faudrait une étude de grande ampleur. Le laboratoire ne la fera jamais. Il n'aura donc jamais son autorisation. On restera donc dans le cadre d'une prescription hors AMM. C'est une prescription à faire avec prudence, ce n'est pas un médicament anodin, il demande donc une explication sur son utilisation, sur les effets secondaires, sur le fait qu'il ne faut pas l'arrêter brutalement, puisque c'est un médicament pour lequel il y a un effet de rebond à l'arrêt du traitement. On est dans un accord avec le patient. Ce traitement est pour des incontinenances de faible amplitude, pour les patients qui décrivent une incontinence de fin de journée : « je n'ai rien le matin, je n'ai rien en début d'après-midi, puis, quand commence à arriver la soirée, avec le piétinement, ça commence à lâcher un peu ». Et bien, le médicament a tendance à renforcer ce genre de choses. Mais il y a des ennemis de l'incontinence urinaire. Le premier des ennemis : le Champagne, c'est dramatique. Le Champagne, pour une raison que l'on ignore, de manière précise, exacerbe l'incontinence ! Si vous voulez vous mettre en grande difficulté, allez à un cocktail le soir à 19 h avec du Champagne, c'est sûr que cela va être difficile !

👏 **Question d'un membre :** La chaleur aussi, sûrement ?

👉 **Réponse Pr François HAAB :** Non mais dans les aliments : Champagne et vin blanc sec (on n'en connaît pas la raison précise) sont assez délétères, le vin rouge beaucoup moins.

# Personnalisation et accompagnement thérapeutique : traitements hormonaux

**Professeur Bertrand TOMBAL - Onco-urologue - Chef du Service Urologie des Cliniques universitaires Saint Luc - Université catholique de Louvain Brussels - président du groupe génito-urinaire de l'European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC), président de la Skeletal Care Academy, et membre du comité scientifique de l'EAU - A été récipiendaire de plusieurs prix pour ses recherches dans le domaine de l'urologie (Cf. CV complet dans la version audio/diapo de la journée scientifique 2012.)**



Ce dont je vais vous parler aujourd'hui est un programme qui a largement été développé avec WIJOOK (association de malades du cancer de la prostate belge présidée par Louis DENIS) et notre service. Ce sont en fait les branches belges, flamandes et francophones de l'association de patients EUROPA UOMO. Le professeur Louis DENIS, qui était présent ce matin, était l'un des grands supporters de cette approche.

## **Le traitement hormonal**

Le traitement hormonal est un traitement systémique c'est-à-dire le traitement général des patients qui, malheureusement, au cours de leur histoire, ne pourront plus être traités uniquement par un traitement local (prostatectomie, radiothérapie, curiethérapie ou autre). C'est un traitement que l'on va aussi utiliser chez les patients qui bénéficient d'une radiothérapie pour en augmenter l'effet. Globalement, c'est un peu l'équivalent de la chimiothérapie. On n'utilise pas la chimiothérapie en première ligne dans le cancer de la prostate, on va souvent utiliser ce que l'on appelle l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie est un ancien traitement dont les bases ont été découvertes en 1941 par un urologue, Charles HUGGINS, qui a eu le prix Nobel de médecine en 1966 pour ses découvertes. Il a découvert que si vous preniez un homme avec un cancer de la prostate extrêmement avancé, avec des métastases très douloureuses, (comme on n'en voit plus beaucoup à l'heure actuelle grâce au dépistage), et si vous lui administrez des œstrogènes (des hormones féminines) ou si vous leur enlevez chirurgicalement les testicules (castration chirurgicale) le cancer était en fait très rapidement amélioré, souvent de façon spectaculaire, malheureusement, le plus souvent, de façon transitoire. En fait, quand vous supprimez la production de testostérone, c'est comme à l'automne, quand la sève descend des arbres, à ce moment-là, il y a un processus global au niveau de la prostate et des cellules périphériques qui vont se réduire à peau de chagrin par un phénomène que l'on appelle apoptose et qui est en fait un phénomène similaire à celui qui se passe dans les feuilles. Aujourd'hui, on a des techniques beaucoup plus modernes.

Heureusement, de nos jours, on n'utilise plus les œstrogènes et cela pourrait être discuté, mais, heureusement, on n'enlève de moins en moins souvent chirurgicalement les testicules, grâce au travail d'un autre prix Nobel, M. SCHALLY, qui a démontré qu'en bloquant une hormone au niveau du cerveau, on pouvait avoir en quelques semaines un résultat tout à fait similaire à celui de la castration chirurgicale. M. SCHALLY a amené énormément de bien : la possibilité de pouvoir donner des médicaments et des injections au lieu de faire une opération délabrante. Malheureusement, il a aussi amené quelque chose de relativement mauvais : il a rendu le traitement extrêmement facile.

Ce traitement, qui au départ était administré dans des indications bien précises, chez des patients avec des maladies très agressives ou pour des durées de temps très courtes en association avec l'hormonothérapie, est devenu un peu le traitement que l'on donne à tous les patients chez qui on ne peut plus faire de traitement radical. La France n'échappe à ce phénomène.

M. SCHALLY a donc amené une activité pharmaceutique très importante. En Belgique, l'utilisation des hormones représente 35% du coût global du traitement du cancer de la prostate. C'est un effort financier extrêmement important et ce sont des traitements utilisés de manière routinière.

Comme tout traitement médical, le *yin* vient avec le *yang*. Personne ne peut négliger que l'hormonothérapie est un traitement important. Quand vous en avez besoin, c'est un traitement efficace. C'est un traitement dont on peut améliorer la tolérance. Mais, malheureusement, comme tout traitement, il a des effets secondaires mais ils ne sont pas une fatalité.

## Comment aller contre cette fatalité des effets secondaires ?

### Rôle de la Testostérone

La testostérone sert essentiellement à maintenir :

- la masse musculaire, la force,
- la densité et la solidité osseuse – c'est très important –
- la libido, le désir sexuel, la fréquence de l'activité sexuelle
- et cette énergie physique et mentale. Cette espèce d'agressivité qui caractérise le sexe mâle. Pour rappel, hormone vient de *humora* en latin et partage la même racine sémantique que « humeur ».

Quand vous supprimez la testostérone, vous avez toute une série de modifications physiologiques : diminution de la libido et de l'intérêt sexuel, dysfonction érectile, fatigue, bouffées de chaleur, diminution de la force musculaire, déclin de la vitalité et de l'activité physique, diminution des capacités intellectuelles, détresse psychologique. C'est très intéressant de voir que cela peut induire de la dépression, une certaine labilité émotionnelle car les patients qui ne savent pas que c'est l'effet du médicament blâment souvent la maladie, le contexte, voire la famille pour un problème qui est en fait purement pharmacologique.

### Effets indésirables à long terme

Pendant des années, ces effets secondaires sont embêtants, mais ce n'est pas une catastrophe. Pour rappel entre 50 et 65 ans, la plupart des dames vivent un phénomène relativement similaire, celui de la ménopause, avec des bouffées de chaleur, une diminution de l'activité sexuelle et elles sont néanmoins très heureuses. Ce qui est apparu récemment, avec l'utilisation prolongée des hormones chez des patients de plus en plus jeunes et qui vont vivre de plus en plus longtemps avec leur cancer, même avancé, c'est une série de complications qui, elles, posent plus de problèmes :

- La première, **l'obésité sarcopénique**. Cela veut dire que les muscles vont fondre et que la graisse va se déposer.
- La seconde, importante également et similaire à ce qui se passe chez la femme, c'est **la perte osseuse**, l'ostéoporose et le risque de fracture. En fait, cela arrive chez tout le monde, pour un laps de temps très court. Un des gros problèmes de l'hormonothérapie est que vous allez tous, nous allons tous avoir une tendance à évoluer vers ce problème si nous n'y faisons pas attention.



## Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique c'est un tour de taille au-dessus de 104 cm associé à une hypertension artérielle, traitée ou pas et/ou un diabète, traité ou pas et/ou une augmentation du cholestérol et/ou une augmentation de la graisse. Cela peut-il se traduire par une augmentation du risque cardiovasculaire et du risque de maladie coronarienne ? La réponse est plus que probablement oui, bien qu'il y ait encore des foyers de résistance et certaines discussions intenses.

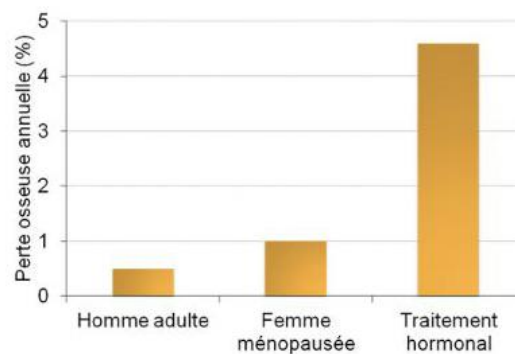
Le syndrome métabolique est un des maux du siècle. C'est une cause de mortalité nettement supérieure au cancer de la prostate. A savoir que, si vous recevez des hormones pour un risque de maladie très faible cette transformation en syndrome métabolique, essentiellement si vous avez des facteurs de risque, pourrait vous amener à un risque mortel plus important. Si vous estimez que le risque d'un individu qui n'a pas de traitement est de 1, l'orchidectomie (castration chirurgicale) ou l'administration des médicaments tels qu'on les donne maintenant augmente de 25% le risque de diabète et de maladie cardiovasculaire et augmente le risque d'infarctus du myocarde et de décès de cause cardiaque.

Aujourd'hui, on se demande si c'est le cas avec un traitement de courte durée. Difficile à dire. Si le patient est en grande forme et qu'on lui administre un traitement pendant six mois, les avis sont partagés. En tout cas, les facteurs de risque augmentent. Cela va-t-il augmenter les chances de décès et de mourir d'une maladie cardiovasculaire ? On n'est pas tout à fait sûr, mais avec une tendance importante vers le oui. En tout cas, le risque est suffisamment important pour que la toute puissante FDA (Food and Drug Administration aux Etats-Unis), qui gère la mise sur le marché des produits pharmaceutiques, a contacté l'industrie il y a deux ans pour lui demander de changer la notice scientifique. En 2010, la notice scientifique des médicaments hormonaux s'est vue modifier pour préciser que ces médicaments avaient un impact démontré sur les facteurs de risques cardiovasculaires, sur les événements cardiovasculaires et sur la mortalité cardiovasculaire.

Le deuxième effet secondaire est l'ostéoporose et, en fait, l'homme qui reçoit un traitement hormonal va commencer à perdre de l'os, beaucoup plus que la femme ménopausée (image 1). Cela peut-il avoir des conséquences ? Oui. Exemple avec l'un de mes patients. Après trois ans de traitement hormonal, pour un cancer métastatique, le patient se portait très bien. Son PSA était indétectable, il n'avait aucune plainte. Au retour d'un voyage en Grèce dans une compagnie *low cost*, après avoir été extrêmement secoué, il est admis en hospitalisation pour des douleurs dorsales qui se sont révélées être une fracture ostéoporotique. Ce patient était assez fâché après moi : « vous pouvez traiter le cancer, mais pas les fractures ostéoporotiques ! » Non, les fractures ostéoporotiques ne sont pas vraiment traitées mais on peut diminuer un peu la douleur.

Image 1

### L'hormonothérapie du CaP accélère la perte osseuse liée à l'âge



ADT, androgen-deprivation therapy.  
1. Lindsay R, et al. *Osteoporosis Int*. 1997;7:1-6; 2. Maillefert JF, et al. *J Urol*. 1999;161:1219-1222.

UROLOGY UCL 

## Fatalité ?

Soyons clairs. Si vous avez besoin d'hormones, ce traitement peut vous aider à vivre mieux et plus vieux. La question est de savoir si les effets secondaires sont une fatalité. La bonne nouvelle, c'est que ce n'est absolument pas une fatalité, mais une responsabilité partagée. Nous ne sommes pas seuls responsables. Nous sommes responsables de ne pas vous informer, de ne pas vous expliquer certaines mesures à prendre, mais c'est une responsabilité partagée de les mettre en application.

Il existe trois règles d'or :

- La première : **primum non nocere** du serment d'Hippocrate (ne pas faire pire que la maladie elle-même). L'hormonothérapie n'est pas un traitement pour calmer l'anxiété d'une petite augmentation du PSA. Voici quelques chiffres pour vous rassurer (1. Freedland et al. JAMA 2005;294:433–9; 2. Studer et al. J Clin Oncol 2006;24:1868–76.). Aujourd'hui, si vous avez été opéré d'une prostatectomie radicale et que vos PSA commencent à monter, la médiane de survie est de 16 ans. Si vous avez été traité par radiothérapie et que vous étiez très content pendant deux ou trois ans et qu'à un moment donné, votre PSA monte, la médiane de survie est de 10 ans. Donc, il ne va rien se passer dans l'immédiat, vous ne courez pas de risque. Une enquête a été réalisée par mon collègue Alexandre de la TAILLE de Paris. Il a demandé aux urologues français à quel moment ils utilisaient l'hormonothérapie. Cette enquête révèle que beaucoup de ces patients n'avaient pas besoin d'hormonothérapie (ce n'est pas un problème spécifique à la France, on voit ça partout en Europe). Avant de recevoir un traitement hormonal, n'hésitez pas à demander à votre médecin si vous en avez vraiment besoin. Est-ce que dans certains cas, une simple surveillance ne serait pas une alternative dotée de moins d'effets secondaires. Prescrite seule, l'hormonothérapie n'est utile qu'en cas de cancer symptomatique, localement avancé avec un PSA élevé ou métastatique. En association avec la radiothérapie, uniquement pour les cancers localisés à haut risque ou les cancers localement avancés.
- Deuxième règle d'or : **identifier les facteurs de risque**. Si vous avez 72 ans, que vous faites 500 km de vélo par semaine + 1 heure de natation et 2 heures de jogging, il ne va rien se passer. Vous ne courez aucun risque. Néanmoins, déjà moi, à 47 ans, je ne pratique pas le sport avec autant d'intensité. Malheureusement, beaucoup plus d'entre nous ont des facteurs de risques. Quels sont les facteurs de risques ? Ils sont importants à connaître, parce que tout le monde va avoir de l'obésité sarcopénique, tout le monde va avoir des pertes osseuses, mais heureusement, tout le monde n'aura pas des fractures ou des décès.  
**Facteurs de risque de développer des complications cardiovasculaires** : être âgé de plus de 65 ans, avoir déjà eu des antécédents cardiovasculaires. Par contre, la durée du traitement n'est pas un facteur de risque. Même trois mois, c'est suffisant. Donc, si vous avez déjà un stent coronarien, que vous devez prendre du Plavix, que vous devez prendre de l'aspirine junior, faites attention, parlez-en à votre médecin et à votre cardiologue, il faudra faire un peu plus attention.  
**Facteurs de risque des complications osseuses** : être au-dessus de 65 ans, avoir une durée du traitement supérieur à un an, la maigreur, le tabagisme, l'alcool, l'histoire familiale d'ostéoporose et un antécédent de fracture de la hanche.  
**Densité minérale osseuse (DMO)**. On peut monitorer sa densité osseuse en faisant ce que l'on appelle une densité minérale osseuse, les femmes font cela très souvent. En Belgique, cet examen est désormais remboursé pour les hommes traités pour un cancer de la prostate au moment du traitement puis tous les cinq ans, au même titre que les femmes.
- Troisième règle : Le patient doit **être impliqué et proactif**. Il doit participer avec l'urologue au traitement de ces effets secondaires. Dans la mesure où l'hormonothérapie atteint d'abord et avant tout les muscles (quand on supprime la testostérone, le muscle fond et la graisse se dépose), le muscle sera la réponse. Il existe toute une série de moyens à mettre en route pour diminuer l'intensité des symptômes et éviter les complications :

- arrêter de fumer
- réduire la consommation d'alcool
- faire de la musculation
- penser à une supplémentation en calcium-vitamine D. A ne pas faire seul mais avec son médecin en fonction de ses besoins personnels.
- Bouger (très important). Aujourd'hui, on insiste de plus en plus auprès de l'industrie pharmaceutique pour que lorsqu'un patient reçoit un traitement hormonal, il reçoive aussi le mode d'emploi sur le « comment vivre avec ce traitement ». Ces produits existent un peu partout, notamment en France avec le guide du patient fait par Thierry DEBRAY. Il existe un programme belge distribué en Europe, qui s'appelle Feel+ et qui est destiné à aider les patients qui reçoivent une hormonothérapie. C'est un programme fait avec le sponsor de l'industrie, sponsorisé par la Commission européenne, EUROPA UOMO et WIJOOK de Louis DENIS.

## Programme Feel+

Lors d'une hormonothérapie, on doit insister sur quatre étapes :


- La première, le patient doit **parler**. Les hommes n'aiment pas parler. Il ne faut pas avoir peur, il ne faut pas rester dans son coin. Si vous êtes ici, c'est que même si vous n'êtes pas prêts à parler, vous avez déjà envie d'écouter. Cela constitue une première approche, mais il faut aller plus loin. Parler est très important. Parfois, le patient peut apprendre toute une série de trucs de ses collègues. Exemple : le clan pénien fait partie de ces choses que l'on apprend l'un à l'autre.
- La deuxième, c'est qu'on doit vous apprendre à **aborder proactivement les effets secondaires** en particulier, pour les hommes plus jeunes. Je pense à tout ce qui est lié à la sexualité, à la diminution qui peut créer des frustrations énormes chez l'homme. Il faut l'expliquer. Idem pour les bouffées de chaleur et les autres effets secondaires. Les explications existent, elles sont disponibles, vous devez les mettre sur vos sites internet. C'est très intéressant.
- **La plus importante : bouger**. On sait aujourd'hui que l'exercice physique est très important, non pas dans le traitement des effets secondaires de l'hormonothérapie, mais bien au-delà, dans la prévention du cancer de la prostate. Voici deux très grandes études publiées dans des journaux très célèbres. La première (Physical Activity after Diagnosis and Risk of Prostate Cancer Progression: Data from the Cancer of the Prostate Strategic *EL Richman et al. Cancer Res 2011;71:3889-3895.*) a été réalisée sur 1 455 hommes. Considérons que quelqu'un qui marche moins de trois heures par semaine à une vitesse de moins de 3 miles / heure a un risque 1. Quelqu'un qui marche plus de trois heures à un rythme soutenu à un risque de cancer de la prostate diminué de plus de 50%. Une autre étude (Physical Activity and Survival After Prostate Cancer Diagnosis in the Health Professionals Follow-Up Study. *SA. Kenfield et al., J Clin Oncol 29:726-732. 2011*) portant sur 2 700 patients. A nouveau, on part avec le risque 1 pour le patient qui marche moins de 90 minutes à moins de 2 miles / heure. Si vous prenez celui qui marche plus de 90 minutes par semaine avec un rythme soutenu, son risque diminue de 50%.  
Marcher n'est pas suffisant, il aussi faire de la musculation. La musculation se fait à tout âge. En Belgique, on a initié le programme Feel+ dans une dizaine de centres. Il n'y en a qu'un pour qui cela a marché. Ce sont les patients d'EUROPA UOMO autour de Louis DENIS. C'est là l'importance du groupe. Ils sont aujourd'hui une dizaine à s'entraîner trois fois par semaine.. Clairement, la motivation est importante. La motivation n° 1 c'est le groupe. Le groupe est très efficace.
- Il est important d'adapter son **alimentation**, mais on a remarqué qu'en France, en général, le niveau d'alimentation est déjà approprié.


Avec ces quatre étapes, on peut améliorer sa qualité de vie sous traitement hormonal


Aujourd'hui, si on veut résumer le traitement du cancer, et plus particulièrement celui du cancer de la prostate, M. PEABODY, américain d'Harvard University célèbre qui, en 1925 disait quelque chose de très important : « une des qualités essentielles du clinicien est son intérêt dans l'humanité, dans l'humain et pas seulement dans le cancer. En fait, le secret du traitement des malades est de prendre soin de ses patients. »


Je vous remercie.

## Questions-réponses avec l'assemblée

 **Question d'un membre** : Existe-t-il une réversibilité du traitement ?

 **Réponse Pr Bertrand TOMBAL** : Cela dépend de trois choses : de votre âge, de la durée du traitement et, un peu, mais c'est moins important, du type de molécule que vous utilisez. Si vous avez moins de 70 ans et que la durée de traitement est inférieure à un an, vous avez près de 70% de chances de récupérer une testostérone tout à fait normale. Mais je ne me focaliserai pas sur les chiffres parce que le niveau de suppression de la testostérone que le médecin va atteindre pour avoir un effet clinique et le niveau auquel vous avez des effets secondaires est entre la normalité et le niveau le plus bas. Vous n'avez donc pas besoin de récupérer une testostérone complètement normale pour ne plus avoir d'effets secondaires. Malheureusement, si vous êtes âgé de plus de 70 ans et que l'hormonothérapie a été donnée pour des temps très longs, il n'est pas toujours évident que la testostérone revienne à la normale. On le sait, par exemple dans les grandes études d'hormonothérapie intermittentes où on vous donne six mois de traitement et puis on attend... Au cours du temps, cette capacité à récupérer diminue un peu.


 **Question d'un membre** : Qu'en est-de l'hormonothérapie intermittente pour justement limiter les effets secondaires sur la durée ?


 **Réponse Pr Bertrand TOMBAL** : L'hormonothérapie intermittente (donnée sur de petits cycles au lieu d'un cycle continu) a pour idée initiale de retarder le temps d'apparition de la résistance au traitement hormonal. Malheureusement, cela n'a pas pu être démontré. Trois grandes études démontrent qu'en terme de survie globale, les effets sont les mêmes.

Concernant les effets secondaires, il faut différencier les effets à court terme (essentiellement la diminution de la libido, les bouffées de chaleur, la labilité émotionnelle) où, clairement, dans les premiers cycles, il y a une récupération dans les phases d'interruption de traitement. Par contre, concernant les effets secondaires robustes (taux de fracture ostéoporotique, nombre d'évènements cardiovasculaires), les deux grandes études qui ont été faites n'ont pas vu de différence.

L'hormonothérapie intermittente n'est pas une alternative à ne rien faire. Cela veut dire que, si un patient n'a pas besoin d'hormones, il n'est pas nécessaire de lui donner 6 mois de traitement parce qu'il est anxieux face au développement éventuel de la maladie (cela arrive parfois).


Je pense que l'hormonothérapie intermittente n'est pas bien. Soit, vous avez besoin d'hormones, soit vous n'en avez pas besoin. Un patient avec un cancer métastatique et des douleurs ou avec un cancer avancé qui va subir un traitement par radiothérapie a besoin d'hormones. Mais si après six mois, vous vous sentez mal, que votre PSA a bien répondu, que vous faites du sport quatre fois par jour, faut-il arrêter le traitement et surveiller le PSA ? On peut dire globalement oui.


 **Question d'un membre** : Vous n'avez pas parlé de la mutilation suite à l'hormonothérapie sur des cancers localisés faiblement développés (niveau 1).


 **Réponse Pr Bertrand TOMBAL** : J'aime bien l'histoire et le passé. Si vous allez voir l'autorisation de mise sur le marché en France, en Belgique, aux Etats-Unis, on vous dira que l'hormonothérapie est le traitement des cancers avancés de la prostate parce qu'il n'y a pas de bénéfice chez les formes de cancers localisés.


La firme ASTRAZENECA, pour laquelle j'ai un respect énorme, a fait des essais cliniques dans le cancer de la prostate qui sont, encore aujourd'hui, des essais qui influencent la façon dont on traite les patients. A un moment donné, ils ont sorti une molécule que l'on prenait par la bouche, en se demandant si c'était une bonne alternative à l'injection. Ils font une grande étude pour les comparer, chez des patients qui avaient besoin d'hormones. L'étude montre que l'effet est équivalent avec moins d'effets secondaires. Sur cette base, ils ont voulu utiliser cette hormone moins toxique sur des patients qui n'ont, en théorie, pas besoin d'hormones. Ils ont réalisé une étude (Early Prostate Cancer), pour donner cette molécule moins toxique chez des gens avec des tumeurs débutantes qui avaient l'espoir secret de ne pas être opérés ou de ne pas avoir de rayons. Une partie des patients a reçu une hormonothérapie très précoce, l'autre partie rien. En particulier dans les Pays scandinaves, cela a tourné à la catastrophe, parce que la mortalité des gens qui recevaient l'hormonothérapie était plus élevée que pour ceux qui n'en recevaient pas.

En médecine, il y a quelques principes de base auxquels je crois et que j'essaie d'enseigner aux étudiants. En particulier, dans le cancer, avec cette espèce de croyance que plus tôt c'est le mieux. Non, c'est absolument faux. Au plus tôt n'est pas toujours le mieux, n'est pas souvent le mieux et est très souvent moins bien que plus tard. Pour l'hormonothérapie en particulier, il y a un moment opportun pour la mettre en route. Si vous la débutez trop tôt, il n'est pas exclu – et plusieurs études l'indiquent – que le bénéfice soit l'effet inverse de celui que vous recherchez. Il n'y a donc pas de place pour les traitements hormonaux modernes, peut-être dans dix ans, avec une nouvelle molécule, pour les cancers localisés ou qui récidivent après un traitement local, en suivant une cinétique... Le PSA est souvent critiqué, mais c'est un outil fantastique. Vous avez été opéré de la prostate, trois ans après votre PSA monte. Le PSA n'a pas de valeur, mais la valeur à laquelle il monte a de la valeur. Si votre PSA monte tout doucement, il ne va rien vous arriver, pas de danger, ça ne sert à rien de mettre en route une hormonothérapie.

 **Question d'un membre :** Dans le cadre d'un cancer déjà métastatique sous Abiratérone, faut-il prendre parallèlement ou continuer le Decapeptyl ?

 **Réponse Pr Bertrand TOMBAL :** C'est une bonne question. En fait, on ne sait pas, mais on pense que c'est beaucoup mieux et pour deux raisons. Sur l'Abiratérone, son mécanisme d'action est tel que cela est efficace si la testostérone est basse. Cela dépend à nouveau de votre âge et de votre capacité à récupérer de la testostérone. L'un des modes d'action de l'Abiratérone, ou des nouvelles molécules, est que vos cellules sont devenues super sensibles aux androgènes. Donc si vous ramenez de la testostérone, il se peut, chez certains patients qui sont devenus de type super sensitif, qu'ils aient un effet d'explosion cancéreuse. Cela n'est pas démontré par des études. De manière conventionnelle, on ne dit pas que vous devez recevoir le produit, mais on dit que votre testostérone doit rester dans ce que l'on appelle les limites de castration, c'est-à-dire inférieures à 50 ng / dl. Donc, la réponse est oui.

 **Question d'un membre :** Dans un cancer avancé, l'activité sportive maintient la masse musculaire, mais est-ce que cela fait augmenter le taux de testostérone ?

 **Réponse Pr Bertrand TOMBAL :** Non, pas si vous avez un traitement hormonal. Si vous avez un syndrome métabolique avec une testostérone qui diminue, il est beaucoup plus utile d'aller au gymnase que de prendre la testostérone. Si je vais au gymnase, que je perds 15 kg ou que je gagne du muscle, ma testostérone va monter mais pas si je suis sous contrôle hormonal.

Les anti androgènes utilisés seuls (le Bicalutamide à la dose 150) ont un profil d'effets secondaires différents. Cela ne veut pas dire qu'il n'a pas d'effets secondaires mais vous n'aurez pas, essentiellement, les effets périphériques, c'est-à-dire il n'y a pas d'ostéoporose, il y a même une augmentation de la masse osseuse. Le risque cardiovasculaire est discuté, on n'est pas sûr, mais sur les grandes études, il semble inférieur, bien qu'il y ait moins de patients. Par contre, vous avez une gynécomastie qui peut être douloureuse mais que vous pouvez traiter, soit par une administration préventive de deux petites doses de rayons, soit, si vraiment vous en souffrez, par du Tamoxifène, (mais attention aucune étude n'a démontré l'innocuité sur le cancer) soit, si cela devient vraiment un problème, on peut faire une petite exérèse de la glande sous aéroilaire. En Belgique, on utilise encore beaucoup le Casodex 150, ça représente plus ou moins 10% des patients, mais ce n'est efficace que si il n'y a pas de métastase.

👉 **Question d'un membre** : Peut-on garder un traitement hormonal sans plus de danger, pendant dix ans et plus ?

👉 **Réponse Pr Bertrand TOMBAL** : Si vous faites de la gym, certainement, oui. L'un de mes premiers patients, un vieux monsieur, le grand-père d'une amie radiologue vient me voir avec sa petite mallette. Il me dit qu'il a 85 ans et qu'il vient faire un dépistage par PSA. Je lui dis que cela ne sert pas à grand-chose, je lui explique. Je n'avais pas vraiment préparé ma consultation en découvrant le dossier du patient, je me rends compte que, 20 ans auparavant, il avait une résection endoscopique de la prostate par le prédécesseur de mon prédécesseur et qu'à cette époque, comme il trouvait que c'était un cancer, il lui avait coupé les deux testicules. Ce monsieur n'était absolument pas au courant. Il était parfait, en pleine santé. Le problème, c'est qu'il avait une ostéoporose extrêmement avancée. Depuis dix ans, il faisait fracture ostéoporotique sur fracture ostéoporotique et jamais personne n'avait fait le lien avec la castration que tout le monde ignorait. Le patient était veuf, n'avait plus d'activité sexuelle. A la question « est-ce que vous pouvez vivre longtemps ? », Oui, vous pouvez vivre longtemps avec beaucoup de choses.

👉 **Question d'un membre** : Comment l'hormonothérapie potentialise la radiothérapie ?

👉 **Réponse Pr Bertrand TOMBAL** : L'association de radiothérapie et d'hormonothérapie a quelque chose de miraculeux que les fundamentalistes étudient. Ce sont des travaux français, une étude du Professeur BOLLA, qui démontre que quand vous avez un cancer de risque relativement élevé, que vous avez un cancer agressif, l'association d'une hormonothérapie et d'une radiothérapie en augmente, de façon spectaculaire les résultats au point de réduire le risque de décès de 2. Ce que l'on ne connaît pas encore bien, c'est la durée exacte du traitement hormonal. On se dispute encore un peu. On sait que six mois, c'est le *minimum minimorum* et qu'il faut probablement aller jusqu'à trois ans, mais ce n'est pas clair.

# Personnalisation et accompagnement thérapeutique : chimiothérapies et immunothérapies

**Docteur Thibault de la MOTTE ROUGE – Oncologue - Chef de Clinique Assistant dans le Service d'oncologie médicale du professeur David Khayat à l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris(APHP) - A été président de l'Association d'Enseignement et de Recherche des Internes en Oncologie (AERIO) en France. Membre de plusieurs sociétés renommées d'oncologie, dont la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Fait parti du groupe faculté de l'ESMO pour les tumeurs urogénitales. Membre du comité scientifique de l'International Congress of Anti-Cancer Treatment (ICACT).**



Merci de m'avoir invité à vous parler de la chimiothérapie et de l'immunothérapie. Je suis oncologue médical, je ne suis pas urologue. L'oncologie médicale prend également en charge le traitement du cancer de la prostate.

## Rôle de l'oncologue dans le traitement du cancer de la prostate

Au début, lorsqu'un patient a un cancer de la prostate, il voit soit le chirurgien, soit éventuellement le radiothérapeute. L'oncologue médical, souvent, intervient un peu plus tardivement dans le traitement. Il a plusieurs rôles :

- **Thérapeutique : donner les traitements médicamenteux**, notamment de chimiothérapie. L'oncologue médical intervient au stade des métastases, lorsque le cancer est hormonosensible, mais le plus souvent il intervient quand le patient est en échec de l'hormonothérapie, au stade dit « réfractaire à la castration ».
- **De recherche biologique** : pour améliorer la compréhension du cancer
- **de recherche clinique** : pour développer de nouveaux médicaments anticancéreux à des stades de la maladie où, malheureusement, on n'a plus beaucoup de traitements disponibles.

Il est vrai que quand on est amené à voir un oncologue médical, on peut se voir proposer de participer à des essais cliniques. Il ne faut pas avoir l'impression de servir de « cobaye », mais le prendre comme une chance d'accéder éventuellement à de nouveaux traitements et de faire participer les progrès de la recherche clinique pour les nouveaux malades.

## Histoire naturelle du cancer de la prostate avant l'ère de la chimiothérapie

La chimiothérapie dans le cancer de prostate est assez récente contrairement à d'autres cancers, par exemple le cancer du sein. Le cancer de prostate a très longtemps été une maladie du ressort de l'urologue ou du radiothérapeute, puisque cette maladie est localisée. Ensuite, parfois, malheureusement, il y a des rechutes.

Le plus souvent il s'agit de rechutes biologiques. Puis on voit souvent apparaître des métastases qui vont être, très souvent, hormonodépendantes donc sensibles à un traitement hormonal. Et puis, malheureusement, on arrive dans une phase où les métastases ne sont plus sensibles au traitement hormonal et, à ce moment-là, on parle d'une phase où on est métastatique réfractaire à la castration, puisque la castration est le traitement référence d'hormonothérapie dans le cancer de prostate.

Avant l'ère de la chimiothérapie, cette phase où le patient devenait résistant à l'hormonothérapie était la phase terminale de la maladie. La survie des patients était assez brève, de l'ordre d'une douzaine de mois.

Pour bien comprendre le cancer de la prostate, voici quelques définitions importantes :

- **La rechute biologique** : c'est l'élévation du PSA après un traitement local. Le plus souvent, on ne décèle pas de métastase avec tous les examens d'imagerie actuels. Même les plus poussés comme le Pet scan à la Fluorocholine ne peuvent pas détecter de cellules microscopiques. Ici, on détecte la récurrence uniquement sur l'élévation du PSA. Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de cellules qui sont allées se mettre ailleurs, mais on n'a pas les moyens, à l'heure actuelle, de les détecter avec la médecine. La rechute biologique est soit un problème de rechute locale (la maladie est revenue localement), mais, le plus souvent, ce sont des micro-métastases infra cliniques qui sont allées se mettre dans les os.

- **L'hormonosensibilité** est une notion importante à retenir. Dans le cancer de la prostate, la plupart du temps, les cellules tumorales sont sensibles à l'hormonothérapie puisqu'elles ont besoin de la testostérone pour vivre et pour proliférer. Quand on enlève la testostérone, elles meurent.

- **La résistance à la castration** : c'est la capacité des cellules cancéreuses à proliférer et à se développer, même quand on a supprimé la testostérone. La difficulté pour le traitement du cancer est le phénomène d'adaptation qui se fait dans les cellules. Les cellules qui avaient besoin de testostérone pour vivre, vont continuer à vivre et à proliférer même si on leur supprime la testostérone.

## La chimiothérapie

### Les principes

Ce sont des traitements médicamenteux qui **diffusent dans tout l'organisme**. **L'action principale** est d'entraîner la mort de la cellule par un phénomène appelé l'apoptose. Cela inhibe également la prolifération cellulaire.

**Les cibles de la chimiothérapie** sont nombreuses et différentes. Dans le cancer de la prostate, on utilise souvent des chimiothérapies qui inhibent les microtubules servant à la division des cellules. Mais il peut y avoir des chimiothérapies qui visent d'autres cibles.

Comment ça marche ? En fait, par chance, les cellules cancéreuses sont souvent plus sensibles à la chimiothérapie que les cellules normales. On va donc tuer plus facilement les cellules cancéreuses avec la chimiothérapie par rapport aux cellules normales. Grâce à cela, on arrive à soigner les gens. Mais la chimiothérapie n'est pas un traitement anodin, elle est toxique. Toute la qualité de l'oncologue est d'arriver à trouver le bon dosage toxique qui soit efficace.

Dans les années 1990, on pensait que le cancer de la prostate était une maladie chimio-résistante et que la chimiothérapie n'avait pas beaucoup de rôle à jouer. Une revue de la littérature montrait à l'appui de nombreux essais de chimiothérapies différentes, que le taux de réponse à la chimiothérapie était faible puisque de moins de 10%. Il faut savoir que, le cancer de la prostate, par rapport à d'autres cancers, est une maladie difficile à évaluer, parce que souvent, il n'y a que des métastases osseuses. Ce n'est pas comme quand on a des boules à un endroit, que l'on peut mesurer avec des scanners et dont on va voir la diminution. Les métastases dans l'os sont beaucoup plus diffuses et donc plus difficiles à mesurer.



## 1ère Chimiothérapie en 1996, la Mitoxantrone

La première chimiothérapie date de 1996. Elle s'appelle la Mitoxantrone. Des essais cliniques ont été faits où l'on a comparé la Mitoxantrone à des corticoïdes. On s'est aperçu que la Mitoxantrone, malheureusement, n'améliorait pas la survie des patients. Par contre, elle améliorait la qualité de vie et permettait de diminuer les douleurs. La Mitoxantrone a reçu son AMM parce qu'elle améliorait la qualité de vie des malades, mais pas par rapport à une augmentation de la survie globale.

C'était la première chimiothérapie utilisée dans le cancer de la prostate. On est passé d'une situation où on n'utilisait finalement que des hormonothérapies à une situation où on utilisait la chimiothérapie par Mitoxantrone dont le bénéfice, malheureusement, était surtout d'améliorer la qualité de vie sans prolonger la vie des patients.

## Le Docetaxel

Dans les années 2000, l'enjeu était d'essayer d'améliorer la durée de vie des patients. Pour cela, une drogue a révolutionné la prise en charge des cancers de prostate au stade réfractaire à la castration : le Docetaxel (Taxotère). Deux essais de phase 3, sur des milliers de patients, ont confirmé que cette drogue était efficace et améliorait la survie globale par rapport au traitement par Mitoxantrone. En 2004, une publication parue dans le *New England Journal of Medicine* (l'un des plus grands journaux de médecine,) démontre que l'utilisation du Taxotère par rapport à la Mitoxantrone permet d'améliorer la survie des patients. L'amélioration de la survie peut sembler relativement modeste, puisque la médiane de survie est de 2,5 mois environ, mais elle est significative. Les patients qui répondent au traitement ont probablement un bénéfice plus important. Malheureusement, cela ne fonctionne pas pour tous les patients, mais chez les patients pour qui ça marche, le bénéfice est présent.

## Quand débiter le Docetaxel

Probablement pas dès l'apparition d'une résistance à la castration chez tous les patients. Si on suit les recommandations de l'AMM, on débute le Taxotère quand le cancer est métastatique hormonorésistant. Il est important de garder ce médicament pour une phase où le patient est dans une situation avancée avec des métastases avérées.

- On peut traiter **les patients asymptomatiques** (sans symptômes) à **haut risque** chez qui la maladie a tendance à s'aggraver assez rapidement : quand le temps de doublement du PSA est court ou quand il y a des métastases viscérales. Ce sont des marqueurs d'aggravation rapide de la maladie. On propose alors assez volontiers de la chimiothérapie par Taxotère, même si les patients ne présentent pas de symptômes.
- Chez **les patients asymptomatiques avec une progression lente**, on discute au cas par cas avec le patient. Avec un PSA qui augmente progressivement, un patient n'ayant aucune douleur, on peut parfois penser que le rapport bénéfice / risque n'est pas en faveur de la chimiothérapie. Je vais préférer attendre un peu et différer la mise en place de la chimiothérapie, pour voir apparaître plus de symptômes. Des nomogrammes, arguments non formels, ont été développés (Armstrong AJ, *et al.* Clin Canc Res 2007;13:6396-6403) pour aider à savoir si il est vraiment utile de débiter à ce moment là une chimiothérapie ou si on peut se permettre d'attendre encore un peu.

## Comment et quand évaluer la réponse à la chimiothérapie ?

Il ne faut pas l'évaluer trop tôt parce qu'au début du traitement, il peut y avoir un phénomène de rebond (flare-up) avec une augmentation du PSA chez 23 % des patients avant une décroissance. On peut avoir une impression d'aggravation par ce phénomène de rebond au début du traitement, alors qu'en fait, le traitement est efficace.

Les règles actuelles, presque internationales, recommandent de ne pas évaluer l'efficacité du traitement avant d'avoir fait trois mois de traitement. Cela correspond, à peu près, à quatre injections de Taxotère. Ensuite, l'évaluation doit tenir compte de plusieurs paramètres différents : l'évolution du PSA, de la scintigraphie, des imageries par scanner, des symptômes.

Un groupe international s'est mis en place, le PCWG2. Il a émis des critères de recommandations, surtout pour la recherche clinique, mais qui peuvent être utilisés en pratique clinique quotidienne pour dire quand la maladie s'aggrave ou pas.

### **Critères d'évaluation PCWG2 de la progression tumorale**

- **La scintigraphie osseuse** : il faut plus de deux nouvelles lésions pour juger que la maladie s'est vraiment aggravée.
- **L'imagerie (scanner)** : il faut plus de 20 % d'augmentation des lésions
- **L'évolution du PSA** : il faut une augmentation supérieure ou égale à 25% par rapport au nadir (PSA au plus bas), 3 mois après le début du traitement. Cela doit être confirmé par un dosage de contrôle environ 3 semaines après.

On utilise souvent des critères un peu plus subjectifs en pratique quotidienne. Mais en recherche clinique, on essaie de tenir compte de ces critères, parce que le but est de ne pas arrêter trop tôt un traitement qui pourrait fonctionner.

### **Combien de cycles de chimiothérapie faut-il faire ?**

Il n'y a pas de recommandations très précises. Dans les essais, on pouvait aller jusqu'à douze cycles. Actuellement, on sait que faire une séquence de chimiothérapie, l'arrêter, puis la reprendre chez les patients qui avaient bien répondu, fonctionne bien également. Donc, souvent, on essaie de ne pas faire de chimiothérapie trop longtemps pour éviter l'apparition de toxicités chroniques, en sachant qu'elles commencent à apparaître après six cycles de traitement. Par exemple, je fais assez souvent six cycles de traitement, puis une pause. Quitte à reprendre trois à six mois plus tard de la chimiothérapie si la maladie révolue.

Entre 2005 et 2010, on a donc réussi à améliorer la quantité de vie des patients grâce au Docetaxel qui a vraiment amélioré la prise en charge des patients avec un cancer de prostate métastatique et résistant à l'hormonothérapie, ou réfractaire à la castration.

### **Chimiothérapie de 2ème ligne : le Cabazitaxel en phase III**

Après une première ligne de chimiothérapie (dans le cancer de la prostate, le Docetaxel), malheureusement, parfois, on se retrouve en échec. Jusqu'ici, on n'avait pas de traitement standard en 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie. Souvent, on faisait la Mitoxantrone puisque c'est un des autres médicaments utilisés dans le cancer de prostate.

Récemment, une étude a comparé la Mitoxantrone à une nouvelle drogue de chimiothérapie, le Cabazitaxel (Jevtana), dans une étude de phase 3. On a fait deux bras où les patients recevaient, soit le Cabazitaxel, soit la Mitoxantrone après échec d'un traitement par Taxotère. Les patients devaient être résistants au Taxotère ou être en rechute précocement après l'utilisation de Taxotère. Les résultats ont été présentés dans les plus gros congrès de cancérologie. Le Cabazitaxel, la nouvelle drogue, améliore la survie globale par rapport à la Mitoxantrone. On passe d'une survie globale de 12,7 mois à une survie globale de 15 mois. Une amélioration significative, certes pas extrêmement importante, mais, pour les malades chez qui cela fonctionne, c'est très significatif. L'étude démontre que l'on a deux fois plus de patients en vie à deux ans, ce qui est un résultat très intéressant. Cela permet de réduire le risque de décès de 30%. C'est une nouvelle drogue à notre disposition. Depuis 2010-2011, on peut utiliser le Cabazitaxel comme traitement de deuxième ligne après échec du Taxotère.

Le Cabazitaxel a donc permis d'améliorer encore plus la quantité de vie, en sachant que, à l'heure actuelle, en France, l'accès au Cabazitaxel n'est pas encore totalement simple. Malheureusement, les autorités de santé ne l'ont pas encore inscrit sur la liste des médicaments coûteux de chimiothérapie\*, ce qui restreint son utilisation en pratique dans pas mal de centres. Le coût du traitement est pris sur le budget de l'hôpital et comme ce médicament est extrêmement coûteux, vendu par le laboratoire à des prix élevés, comme tous les nouveaux traitements anticancéreux, certains hôpitaux ne veulent pas payer cela sur leur budget. Normalement, il doit y avoir un processus qui fait que le médicament est remboursé, mais, actuellement, ce processus n'a toujours pas été réalisé en France, alors qu'on est presque à deux ans des résultats de l'essai clinique.

\* Commentaire rajouté par l'ANAMACaP en aout 2013 : Le Journal Officiel du 30 juillet 2013 a fait paraître l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation de la spécialité Cabazitaxel. Désormais, le Cabazitaxel est accessible pour tous les patients qui peuvent en bénéficier et constitue une alternative thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel.

## L'immunothérapie

L'immunothérapie est un concept où on va renforcer l'immunité anti tumorale. L'immunité sert à lutter contre les infections mais également à lutter contre les cancers. On renforce l'immunité anti tumorale pour empêcher le développement du cancer. Les essais n'ont été faits qu'aux Etats-Unis. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue, uniquement aux Etats-Unis, pour un produit qui s'appelle le Sipuleucel-T (Provenge®). Il s'agit d'une sorte de vaccination : on va prendre des cellules, les incuber avec des cellules immunitaires et on va réinjecter le tout au patient. Deux études de phase 3 ont confirmé que cela fonctionne. Chez des patients qui sont assez faiblement symptomatiques, qui n'ont pas de métastases viscérales et qui ont une maladie probablement pas très agressive, l'utilisation de Sipuleucel-T permet d'améliorer la survie globale par rapport à un traitement par placebo. La FDA a donc accordé l'AMM aux Etats-Unis. Par contre, en Europe, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché. Ce n'est donc pas un traitement que l'on peut utiliser en Europe. Pourquoi n'y a-t-il pas d'AMM en Europe ? Les résultats sont un peu débattus, parce que le mécanisme d'action est très innovant. Le fait que des essais n'aient pas été faits en Europe n'a pas aidé pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Ce traitement est extrêmement coûteux – de l'ordre de 100 000 dollars aux Etats-Unis – cela pose donc question pour sa mise en place dans les systèmes de santé européens.

### Nouvelles immunothérapies : essais de phase III en cours : les futurs traitements ?

De nouvelles immunothérapies sont en cours d'essais de phase III. Certaines sont assez proches de bons résultats et pourront être proposées aux patients, en France également.

**Essai Ipilimumab** : module l'immunité anti tumorale. Cette molécule a prouvé son efficacité dans le traitement du mélanome (amélioration de la survie). Elle est également testée dans le cancer de prostate. Pour l'instant, les études ont inclus le nombre de patients, on n'a pas encore les résultats, mais d'ici un ou deux ans, on saura si ce traitement peut être efficace.

**Vaccin PROSTVAC** : stimuler l'immunité contre les cibles portant le PSA. De manière plus intéressante, un nouveau vaccin, Prostavac, est en cours d'essais de phase III. En France, il va être proposé aux patients dans le cadre d'essais cliniques. Le but est d'intégrer des patients qui sont faiblement symptomatiques, de les traiter avec un vaccin et de voir si on améliore la survie globale. Résultats précoces : il semble y avoir un intérêt puisque les patients qui ont reçu ce vaccin dans un petit essai, ont une survie supérieure à ceux qui avaient eu juste un contrôle.

## L'angiogénèse

L'angiogénèse est une autre cible intéressante : c'est le fait que des vaisseaux aillent nourrir les tumeurs. On sait qu'on a des médicaments utiles qui peuvent inhiber l'angiogénèse, dont certains sont commercialisés pour d'autres cancers. Malheureusement, le résultat est un peu décevant puisque les trois études de phase III faites jusqu'à maintenant où on a combiné le Taxotère, par exemple, avec du Bevacizumab sont négatives.

On a utilisé d'autres traitements antiangiogéniques, utilisés par exemple dans le cancer du rein, mais on n'a pas amélioré la survie des patients. On sait qu'il y a un effet probable chez certains patients, mais lesquels ?

Une autre étude de phase III est en cours avec un médicament, assez original, le tasquinimod, qui a des fonctions antiangiogéniques et pour lequel, on aura peut-être une commercialisation si l'essai est positif.

## Les voies de recherche explorées : compréhension des mécanismes de la cellule tumorale

Les autres manières d'améliorer le traitement, c'est de mieux comprendre ce qui se passe au sein de la cellule tumorale. Une cellule tumorale est quelque chose de très compliqué puisque beaucoup de voies de signalisation sont activées. On essaie donc de comprendre quelles sont les voies qui sont activées de manière spécifique. Dans le cancer de la prostate, c'est surtout la voie des androgènes, mais il y a certainement des voies annexes qui aident.

Le Cabozantinib est une molécule qui inhibe la voie c-met. Cette molécule permet d'améliorer, de manière assez spectaculaire, la scintigraphie osseuse. Le Cabozantinib sera disponible dans un essai de phase III prochainement en France, chez les patients qui auront déjà reçu du Taxotère et de l'Abiratérone. Cela peut être intéressant de participer à ce type d'essais.

Une autre molécule est intéressante, l'OGX 11, qui favorise la mort des cellules cancéreuses et que l'on va utiliser en combinaison avec le Taxotère. Les essais ont inclus des patients. On attend les résultats.

## Les traitements disponibles actuellement

Nous sommes passés d'une situation où nous avons que la Mitozantrone en phase réfractaire à la castration à une situation où l'on dispose maintenant de plusieurs traitements différents.

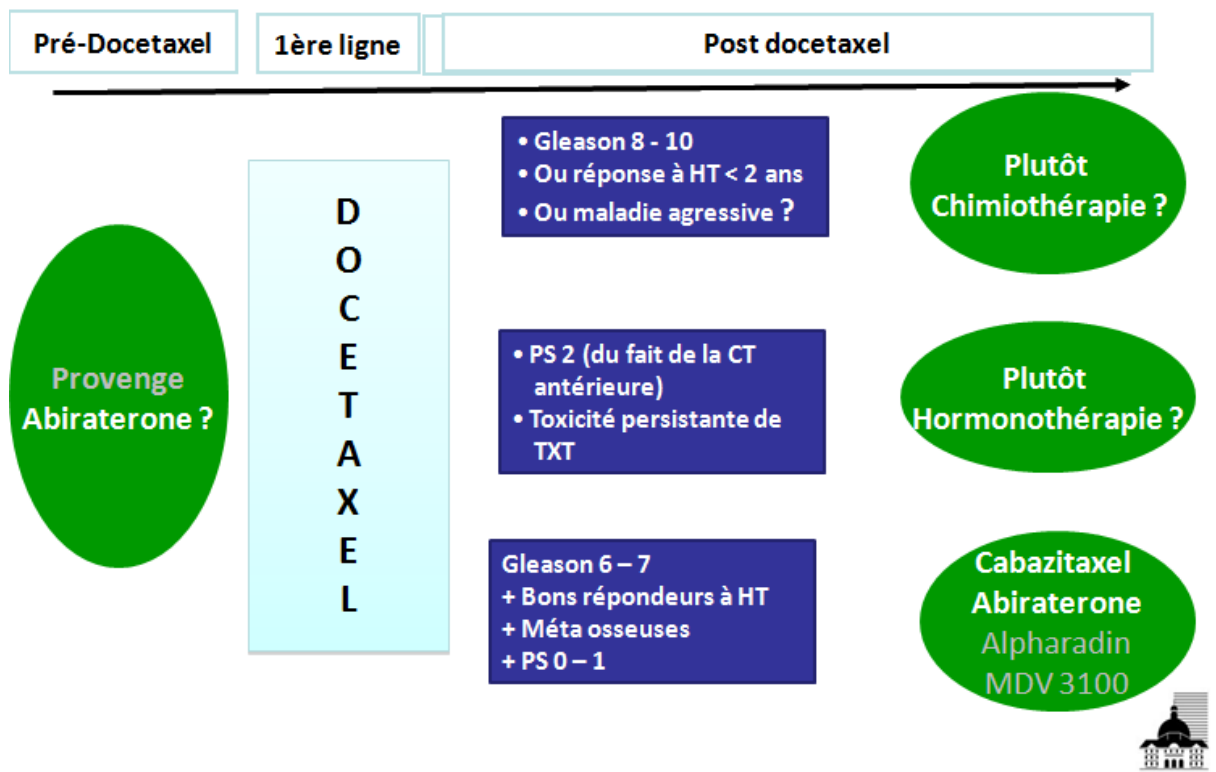
Concernant les nouvelles hormonothérapies :

- l'Abiratérone est désormais commercialisée et a une autorisation de mise sur le marché avec un bénéfice très net dans le traitement du cancer de prostate ayant déjà reçu du Taxotère. C'est l'un traitement que l'on peut utiliser en plus.
- L'Enzalutamide ou MDV3100 dont on a eu les résultats cette année, montre également une amélioration de la survie. J'espère qu'on aura bientôt l'autorisation de mise sur le marché.

Il existe également une stratégie qui consiste à cibler les métastases osseuses avec des molécules radioactives (Radium-223 ou Alpharadin), qu'on ne peut pas encore utiliser en France, mais qui est également très prometteuse puisqu'elle améliore aussi la survie globale des patients.

## Quelle stratégie thérapeutique en 2012 ?

Comment utiliser ces médicaments les uns par rapport aux autres. Certains types de patients bénéficieront-ils plus d'un traitement ou plutôt d'un autre ?



C'est un peu le schéma actuel que l'on peut proposer aux patients avec des métastases réfractaires à la castration. Avant l'utilisation du Taxotère, on voit qu'on pourrait utiliser le Provenge. Malheureusement, on ne dispose pas de ce médicament en Europe, donc on ne peut pas le faire. Un essai a été présenté cette année et montre que peut-être, l'Abiratérone, dans cette situation, s'accompagne d'un bénéfice en termes de survie et pourrait donc être utilisé précocement avant l'utilisation de Taxotère.

Pour l'instant, le Taxotère reste la chimiothérapie de référence en première ligne, c'est le traitement que l'on doit utiliser.

Après, la situation est moins claire. Doit-on plutôt utiliser une autre chimiothérapie comme le Cabazitaxel quand le Taxotère n'est plus efficace ou doit-on plutôt utiliser les hormonothérapies, Abiratérone ou MDV3100 ? On n'a pas encore la réponse à cette question.

On sait que des patients ont des maladies qui, potentiellement, répondent plutôt à la chimiothérapie qu'à l'hormonothérapie. Cela pourrait aider à savoir quel type de traitement proposer au patient et, surtout, dans quel ordre.

## Futur : caractérisation des voies moléculaires altérées et traitement personnalisé

On commence à avoir ce que l'on appelle des cartographies moléculaires de la tumeur. Il s'agit de prendre des biopsies de la tumeur au stade des métastases et de regarder ensuite toutes les anomalies dans pas mal de voies différentes. En fonction des anomalies que l'on trouvera, on proposera des traitements spécifiques pour chaque type d'anomalie. Malheureusement, on n'en est pas encore là dans le cancer de la prostate, mais c'est probablement les stratégies que l'on aura dans les dix prochaines années. C'est très intéressant puisque cela permettra de donner les médicaments efficaces qui cibleront vraiment certaines anomalies spécifiques.

## Conclusion

On peut dire que l'on dispose de nombreux nouveaux traitements. Le problème, actuellement, est de savoir dans quelles séquences on va les utiliser. Certains sont encore en cours de développement et sont porteurs d'espoir. Dans les prochaines années, il y aura probablement d'autres molécules à notre disposition.

Le futur est l'analyse tumorale personnalisée, ce à quoi les oncologues des hôpitaux universitaires essaient de travailler afin de pouvoir personnaliser le traitement des patients.

Je vous remercie.

## Questions-réponses avec l'assemblée

**Modérateur Pr Jean-Marie ANDRIEU – oncologue - ancien chef du service de cancérologie à l'hôpital Européen Georges-Pompidou, inventeur avec le Dr Louis Wei Lu, directeur de recherche à l'I.r.d., d'un vaccin thérapeutique contre le V.I.H**



**Question d'un membre :** Pouvez-vous nous dire quelques mots sur l'essai Abiratérone dans l'indication pré-Taxotère ?

**Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE :** L'Abiratérone a été testée effectivement dans deux essais. Un post Taxotère et un pré Taxotère. Dans l'essai pré Taxotère, les patients qui étaient inclus étaient des patients assez faiblement symptomatiques puisqu'ils ne devaient pas recevoir de morphinique et ne devaient pas avoir de douleur significative. Ce sont probablement des patients qui avaient une évolution peu rapide de leur tumeur. Les critères d'inclusion des essais étaient faits pour que ce soit des patients avec une évolution peu rapide ou asymptomatique, pour lesquels on n'avait pas forcément envie de débiter de la chimiothérapie tout de suite. Cet essai, qui a été rapporté cette année au congrès de l'ASCO montre clairement une amélioration de la survie sans progression de la maladie.

Pour ce qui est de la survie globale, c'est un peu moins net. L'amélioration de la survie globale n'est pas significative dans l'essai, à l'heure actuelle. On ne sait donc pas si cela va améliorer la survie globale de manière significative. Ce que je pense, c'est que, comme ça l'améliore de manière significative après le Taxotère, il y a beaucoup de chances pour que ce soit également le cas avant. Toute la question sera de savoir s'il vaut mieux utiliser de l'Abiratérone ou de la chimiothérapie par Taxotère chez les patients qui échappent à l'hormonothérapie de première ligne, donc à la castration. Nous n'avons pas de réponse formelle à cette question. Il faut essayer de suivre, pour l'instant, les essais cliniques. Il vaut mieux proposer une hormonothérapie par Abiratérone chez les patients qui sont assez faiblement symptomatiques, avec une évolution plus rapide, et plutôt la chimiothérapie dans l'autre cas.

L'autre point qui nous freine également pour l'instant est que nous n'avons pas d'autorisation de mise sur le marché pour l'Abiratérone avant le Taxotère. Si on l'utilise, c'est hors AMM, ce qui pose problème, parce que ce médicament, est très coûteux. C'est une discussion qu'il faudra avoir avec les autorités de santé. De plus en plus, les agences régulatrices de santé cherchent à contrôler le respect de l'AMM pour les médicaments très coûteux comme l'Abiratérone. Le coût est à peu près de 3 300 € par mois de traitement.

👏 **Intervention du Pr Jean-Marie ANDRIEU** : Pourriez-vous nous parler du mécanisme d'action de l'Abiratérone ?

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : Pour l'Abiratérone, chez les patients qui ont un cancer de prostate traité par suppression de la testostérone, il y a probablement une réactivation de certaines voies des androgènes. Soit il peut y avoir de la synthèse des androgènes par les stéroïdes qui sont fabriqués au niveau surrénalien, soit même, il peut y avoir de la synthèse d'androgènes au sein de la tumeur par les cellules tumorales elles-mêmes. Cette synthèse fait intervenir une voie, qui s'appelle le CYP17, qui est une enzyme qui catalyse la transformation en testostérone. L'Abiratérone va inhiber cette enzyme (CYP17), et va empêcher la synthèse d'androgènes, à la fois au niveau surrénalien et au niveau intratumoral.

👏 **Intervention du Pr Jean-Marie ANDRIEU** : L'Abiratérone est un inhibiteur de la formation de la testostérone à partir de molécules précurseuses. Le but de l'Abiratérone est de diminuer encore la testostérone. Cela veut dire que l'on compte, on espère, on souhaite, on imagine – peut-être même que c'est vrai – que cette molécule ait un rôle sur l'hormonosensibilité. Comment se fait-il que l'Abiratérone soit essayée après le Taxotère qui soigne les patients hormonorésistants– et non pas avant ?

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : C'est une bonne question. Il faut savoir que les laboratoires suivent les agences de santé qui, pour donner l'AMM d'un traitement anticancéreux, demande une amélioration de la survie globale. La façon la plus rapide d'avoir un résultat d'amélioration de la survie globale est d'intégrer les patients qui « ont la survie la plus courte ». Malheureusement, ce sont les patients qui ont déjà reçu le Taxotère et c'est pour cela que les essais ont été faits d'abord à ce moment-là. Des essais vont être montés à des phases beaucoup plus précoces, aux phases où les patients sont hormonosensibles. On va probablement combiner la castration avec l'Abiratérone pour améliorer la prise en charge de ces patients.

👏 **Intervention du Pr Jean-Marie ANDRIEU** : Trois moyens : le Casodex, les hormones et maintenant l'Abiratérone. On pourrait donc imaginer qu'on les utilise tous les trois, deux contre trois, trois contre deux.

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : Oui, tout à fait, et même à la place du Casodex, utiliser maintenant le MDV3100.

👏 **Question d'un membre** : Un de vos confrères, oncologue à l'Hôpital Avicène de Bobigny, nous a indiqué qu'à son avis, le Cabazitaxel (Jevtana) était très efficace et avait beaucoup moins d'effets secondaires, notamment dans le cancer du sein. Si je me souviens bien et si je ne fais pas d'erreur, il préconisait le remplacement du Docétaxel (Taxotère) par le Cabazitaxel. Il s'indignait qu'il n'y ait pas d'autorisation dans ce sens et il encourageait aussi les patients et leurs associations à exiger que le Cabazitaxel soit prescrit en lieu et place des Taxols actuels. Quelle est votre opinion ? Faut-il agir, essayer de faire quelque chose pour que le Cabazitaxel soit accepté ? On sait que c'est, avant tout, un problème économique.

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : Effectivement, l'utilisation du Cabazitaxel actuellement est un peu freinée par les problèmes économiques. Pour ce qui est de remplacer le Taxotère par le Cabazitaxel, pour l'instant, on n'a pas la preuve scientifique. On ne peut donc pas le recommander. Des essais sont en cours par Sanofi, qui comparent Taxotère face au Cabazitaxel. S'il y a une supériorité du Cabazitaxel, à ce moment-là, effectivement, on pourra remplacer le Taxotère par le Cabazitaxel mais pour le moment, on n'a pas la réponse.

Par contre, je pense que les associations de patients peuvent avoir un rôle important à jouer pour mettre la pression sur les pouvoirs publics et obtenir le remboursement du Cabazitaxel. Pour l'instant, il n'est toujours pas inscrit sur la liste des médicaments coûteux, comme tous les autres médicaments de chimiothérapie. Cela freine clairement son utilisation en pratique courante.

Ce sont des discussions qu'il faut avoir avec l'ANSM (ce n'est plus l'AFSSAPS qui s'en occupe) pour comprendre pourquoi le processus prend autant de temps et quels sont les problèmes qui retardent la mise en place du remboursement. En Angleterre il n'est pas remboursé, puisque les Anglais remboursent très peu de médicaments anticancéreux. Mais il est vrai que la plupart des pays européens remboursent le traitement. En France, l'accès au traitement est possible, mais comme le coût est pris sur le budget des hôpitaux assez serré en ce moment. C'est pour cette raison, qu'en cancérologie, la liste en sus des médicaments coûteux a été inventée. Pour que tous les patients de France aient un accès équivalent à celui de la Pitié-Salpêtrière qui est l'un des CHU les plus importants du territoire.

👉 **Intervention de M. Roland MUNTZ** : Je vous rassure. Une lettre de l'ANAMACAP est déjà partie rue de Ségur. Une lettre de l'un de nos conseillers scientifiques, le Professeur VALLANCIEN, idem. Mais, on botte en touche. Que faire ?

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : Pour le virus du SIDA, les patients sont très bien organisés et ont mis des pressions énormes sur les autorités de santé. Je pense qu'il faut faire pareil en cancérologie, qu'il y ait une organisation avec du *lobbying* aux niveaux du ministère, de l'ANSM pour mettre la pression sur les pouvoirs publics. Cela peut passer également par des articles dans certains médias.

👉 **Intervention du Pr Jean-Marie ANDRIEU** : A quand les urologues médicaux ou les uro-cancérologues ? Pour quelles raisons, un cancer de la prostate continue à être vu initialement par des urologues chirurgiens, aussi compétents soient-ils ? Le traitement du cancer de la prostate *ab initio* c'est d'abord : faut-il le traiter ? Devant un PSA, même sur une biopsie ? Ensuite, faut-il traiter le cancer ? S'il faut le traiter, par quoi ? Faut-il commencer par des hormones ? Maintenir des hormones pendant 2, 3, 5 ans ? Ne pas faire de chirurgie, de radiothérapie ou au contraire, faire de la chirurgie, de la radiothérapie ?

L'histoire nous met face aux urologues, mais l'avenir n'est-il pas dans la prise en charge initiale de ce que j'appellerai des urologues médicaux ou des cancérologues urogéniques ?

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : Je vais essayer de vous apporter une réponse. Je pense que l'avenir est dans la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui se fait de plus en plus et qui est obligatoire pour traiter tous les dossiers des patients atteints de cancer. La concertation pluridisciplinaire consiste à mettre dans la même pièce un urologue, un radiothérapeute, un oncologue pour discuter de la stratégie thérapeutique d'un cancer.

👉 **Intervention de M. Roland MUNTZ** : Puis-je avancer une autre réponse ? Nous savons que la RCP réunit un oncologue, un urologue et un radiothérapeute. Combien d'oncologues en France sont-ils spécialistes du cancer de la prostate ? A ma connaissance, vous compris, et que je découvre, cinq. Quelle est la chance qu'un de ces cinq oncologues participe à une RCP ? Un urologue célèbre français a d'ailleurs dit qu'il était contre ces RCP puisque ces collègues urologues avaient toujours le monopole de la décision.

Par contre, en tant que représentant des patients, je trouve que la RCP a tout de même un intérêt dans la mesure où, cette fois, les urologues ne seront plus seuls à décider d'un éventuel surtraitement et auront plus de difficultés à opérer un homme âgé, PSA 6, *gleason* 5, que nous avons dans nos rangs. Avant hier, nous avons encore eu un cas de surtraitement, posté sur notre forum, qui a été décidé dans une RCP.

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : Pour moi, la RCP c'est la première étape. L'étape suivante consistera à mettre en place des recommandations nationales pour que, dans toutes les RCP, on prenne les décisions avec les mêmes référentiels et qu'on ait, à peu près, les mêmes décisions communes, partout en France. Il s'agit surtout d'un problème d'organisation.

La RCP à laquelle j'assiste tous les mercredis matin de 8 h à 10 h à la Pitié, traite vingt à trente dossiers à chaque fois. En deux heures, on a du mal à finaliser la liste des dossiers. Cela prend beaucoup de temps. Si on fait venir le patient, cela va prendre encore plus de temps. Mais sur le principe, cela serait forcément mieux, je suis d'accord.



👏 **Intervention du Pr Jean-Marie ANDRIEU** : Nous sommes dans une société où il y a de plus en plus de responsabilités individuelles. Les patients, les gens, nous, les citoyens, nous devrions aller de plus en plus vers ce que l'on appelle « l'équi-savoir ». C'est-à-dire essayer de tendre à en savoir autant que les professionnels sur tel ou tel sujet, de façon à pouvoir participer à une décision qui nous concerne personnellement, en particulier entre la chirurgie et la radiothérapie, entre autres. Il y a des dizaines de sujets de cette nature où des comités de patients participent... Si les patients eux-mêmes ne peuvent pas venir, on pourrait imaginer que des responsables d'associations envoient des émissaires dans les séries de RCP les plus représentatives afin d'y apporter un élément de discussion, de contestation, de proposition. Ce serait remarquable.

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : En tant qu'oncologue, j'ai connu des RCP avec des patients, mais pas en urologie. Quand je travaillais à l'Institut Gustave Roussy, il y avait parfois des patients qui venaient pour les RCP de gynécologie, de sarcomes. Je pense qu'en urologie, on est face à un problème de nombre qui fait que, d'un point de vue purement pragmatique, c'est très compliqué à organiser.

👏 **Question d'un membre** : Avez-vous une durée moyenne de l'effet de la chimiothérapie sous Taxotère?

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : Elle est très variable suivant les patients. J'ai des patients qui vont être en rémission pendant parfois plus d'un an, plus de 24 mois mais ce n'est pas la majorité des patients. Pour certains, même en cours de traitement, on voit que le Taxotère n'est pas efficace. C'est très difficile de se prononcer précisément à l'avance pour un patient par rapport à un autre.

👏 **Intervention du Pr Jean-Marie ANDRIEU** : Il faudrait essayer de trouver des médicaments dont la durée d'efficacité soit largement supérieure à la durée du traitement. Pour le Taxotère, on n'est pas loin d'avoir une durée d'efficacité du médicament qui soit équivalente à la durée du traitement. C'est quand même insuffisant.

👏 **Question d'un membre** : Tout à l'heure, vous avez montré des scintigraphies de patients avant et après traitement, qui montraient que les tumeurs cancéreuses qui avaient métastasé dans les os avaient diminué de façon spectaculaire. D'après ce que vous dites, actuellement, la survie n'est que de deux ans. Ces patients ont-ils été guéris ?

👉 **Réponse Dr Thibault de la MOTTE ROUGE** : Cet essai était mené avec la molécule Cabozantinib. On sait que, malheureusement, au stade métastatique réfractaire à la castration, la probabilité de guérison totale est très faible. On ne connaît pas les durées de survie avec cette molécule, puisque des études sont en train de se monter et vont être lancées pour étudier la durée de survie chez ces patients-là.

Malheureusement, comme souvent en cancérologie, on a parfois de très belles réponses (on arrive à beaucoup faire diminuer les tumeurs), mais souvent elles reviennent aussi assez rapidement. C'est l'une des difficultés de la cancérologie.

## 3) Conclusions

### Ce qu'il faut retenir

**Professeur Olivier CUSSENOT**

Aujourd'hui, dans la prise en charge du cancer de la prostate, on est encore beaucoup sur un modèle linéaire. Dès le début de la maladie, un schéma préconçu va associer différents traitements aux différents stades de cette maladie. Dans l'aboutissement, on cherche une probabilité pour savoir si ce traitement sera efficace avec une bonne qualité de vie ou efficace mais altérant la qualité de vie ou inefficace.

Ce modèle linéaire est le modèle habituel de prise en charge de la maladie. La notion de personnalisation et d'accompagnement thérapeutique essaie de lutter contre ce modèle prédéfini au départ, en essayant de l'adapter à chaque personne. Cela a différents impacts pour la prise en charge du patient même pour les essais cliniques, comme le disait M. ANDRIEU tout à l'heure. Les essais cliniques, aujourd'hui, à cause des autorités réglementaires, vont chercher une différence rapide sur la survie. C'est-à-dire qu'ils vont tester les médicaments en commençant par les médicaments les plus graves. Les angiogéniques que l'on a vu tout à l'heure auraient peut-être un intérêt plus tôt dans la maladie. Mais comme l'étude n'est pas sortie pour les maladies les plus graves, on ne le saura pas, parce qu'on est dans ce modèle linéaire. On teste les médicaments en commençant par la fin et en remontant. Les patients suivent le trajet inverse, c'est-à-dire que, aux différentes phases de la maladie, un schéma va de la maladie la plus simple à la maladie la plus grave.

La notion de prise en charge personnalisée pour le cancer de la prostate se résume de cette manière : il s'agit d'un choix stratégique et d'actions thérapeutiques évidents sur le choix de la maladie dès le départ, mais aussi en l'adaptant au cours de la maladie. C'est cette notion qui est difficile dans le dialogue. Dès le début de la maladie et du diagnostic, on doit donner un pronostic et un schéma thérapeutique alors que celui-ci doit être adapté au patient, avec un chemin qui n'est pas forcément le même et qui devra être redressé ou amélioré à chaque étape. Cette personnalisation permet, pour ces deux patients identiques qui n'auront pas le même schéma, qu'on puisse leur apporter qualité de vie et guérison, et pas altération de la qualité de vie ou échec thérapeutique.

Il n'y a pas une modalité unique linéaire. A chacun son parcours. A nous de l'adapter pour l'amener à un résultat. Ce parcours doit être interactif entre le médecin et le patient, et doit être aménagé en fonction de la psychologie et de l'état général de ce patient. Ce parcours, comprend les actions thérapeutiques, la stratégie de ne rien faire, la prévention (de la maladie, des complications du cancer, des effets secondaires du traitement).

La finalité de cette journée était d'essayer de résumer, comme l'ont fait les différents orateurs, une prise en charge adaptée, allant de la prévention au diagnostic, à la prise en charge des séquelles thérapeutiques et, bien sûr, aux maladies les plus graves, celles qui nécessitent les traitements les plus lourds.

Je remercie les sponsors de cette journée. Je remercie M. MUNTZ et Laetitia d'avoir organisé, comme toujours, cette réunion de façon très conviviale, très interactive et très efficace.

- -

Avant de clôturer la journée, le Président Roland MUNTZ remercie les sponsors, l'Institut Universitaire de Cancérologie, l'Université Pierre & Marie Curie (Paris 6), l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, les intervenants et les modérateurs de la journée scientifique, tous ceux qui ont aidé à l'organisation de cette journée, les membres de l'ANAMACaP qui se sont déplacés et enfin, le président de notre conseil scientifique, le Pr Olivier CUSSENOT, sans qui ces journées scientifiques ne seraient pas organisées.

--

Journée scientifique organisée avec le soutien de :

