



Journée Scientifique

du 20 septembre 2014

SOMMAIRE

THEMES

Point sur les traitements focaux et leur indication

Page 3

Présenté par le Professeur Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue, Chef du Service Urologie de l'Hôpital TENON (APHP), Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du Conseil Scientifique de l'ANAMACAP

Cancer de la prostate et risque de sous-traitement et de sur-traitement en gériatrie : le point de vue de l'urologue

Page 14

Professeur Pierre MONGIAT-ARTUS, urologue à l'Hôpital Saint-Louis (APHP), PARIS

Education thérapeutique et chimiothérapie orale du cancer de la prostate

Page 22

Docteur Ahmed KHALIL, oncologue médical à l'Hôpital TENON (APHP), PARIS

Présentation de la plate-forme WEB d'aide à la décision du patient et d'éducation à la prévention et/aux traitements du cancer de la prostate

Page 32

Professeur Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue à l'Hôpital TENON (APHP), Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du Conseil Scientifique de l'ANAMACAP

Aspects nutritionnels et suppléments médicamenteux en adjonction des traitements hormonaux pour la réduction des bouffées de chaleur

Page 36

Professeur Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue, Chef du service Urologie de l'Hôpital TENON (APHP), Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du Conseil Scientifique de l'ANAMACAP

QUESTIONS REPONSES AVEC L'ASSEMBLEE

Monsieur Roland MUNTZ, Président de l'ANAMACaP et Professeur Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue, Chef du service Urologie de l'Hôpital TENON (APHP), Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du Conseil Scientifique de l'ANAMACAP

Page 39

Point sur les traitements focaux et leur indication ^{vc}

Professeur Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue, Chef du Service Urologie de l'Hôpital TENON (APHP), Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du Conseil Scientifique de l'ANAMACAP

Le sujet sur les traitements focaux reste débattu. Cette notion de thérapie focale est apparue pour essayer de contrecarrer le sur-traitement et les traitements trop agressifs pour les petites tumeurs de cancers de prostate.

Thérapies focales du cancer prostatique, que faut-il en penser aujourd'hui ? Pourquoi ? Pour qui ? Comment ?

Pourquoi émerge ce concept de thérapies focales avec tous ces débats ? Pour qui cela peut-il être intéressant ? Comment peut-on réaliser ces thérapies focales ?

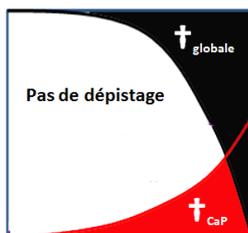
Entre le chaud, le froid, les radiations et l'électricité, il existe différentes techniques plus ou moins adaptées à chaque personne avec pour certains des avantages et des inconvénients.

Evolution des connaissances, « révolution » des concepts

Si on regarde l'évolution des connaissances sur le cancer de la prostate, la thérapie focale est une révolution. Pas au sens d'une révolution nouvelle mais plutôt d'un cycle sur les concepts. Les premiers traitements focaux proposés datent de 1955. Cela revient aujourd'hui à la mode avec de nouvelles technologies. Comme la prostatectomie, dont le concept et les bases du traitement ont été établis entre 1866 et 1905.

1) THERAPIES FOCALES DU CANCER PROSTATE. POURQUOI ?

Le dépistage du cancer de la prostate

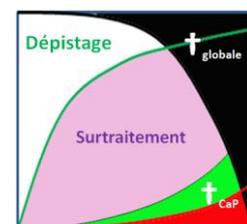


Aujourd'hui, nous sommes dans la situation des partisans du « pas de dépistage » avec une mortalité significative par cancer de la prostate limitée par la mortalité globale par les autres maladies. Mais la population a tendance à bien vieillir et plus longtemps. Donc, si on ne fait pas de dépistage du cancer de la prostate, la mortalité due à ce cancer est croissante. Le concept de dire que le cancer de la prostate chez les personnes âgées n'est pas grave est faux : plus on avance en âge plus les cancers sont graves plus la mortalité est importante.

Le dépistage est débattu parce qu'il faut dépister beaucoup d'hommes pour réduire la mortalité. Dans l'étude Européenne (ERSPC), un mort est évité au bout de 11 ans pour 1055 personnes dépistées. 37 cancers seront détectés. Parmi ces 37 cancers, 19 cas seront complexes (effets secondaires mais survie spécifique) et 18 hommes seront perdants (« sur-traitement » avec altération de la qualité de vie).

Les opposants du dépistage rétorquent que 18 perdants, c'est significatif, ces personnes vont être traitées aujourd'hui avec un traitement radical qui va altérer leur qualité de vie.

Les 19 cas plus complexes, ne sont généralement pas pris en compte, il s'agit d'une compétition entre les altérations du traitement sur la qualité de vie et les altérations de l'apparition de métastases sur cette qualité de vie. Dans le débat, les partisans du dépistage vont mettre ces 19 cas complexes avec les gagnants. Les opposants vont mettre ces 19 cas complexes avec les perdants. Chacun utilise les chiffres pour sa propre argumentation.



New trends of PCa epidemiology « PSA screened Era »

L'évolution de ce surtraitement est liée à l'utilisation du dosage du PSA comme outil de diagnostic précoce. Le PSA n'est pas un très bon test, mais il est le meilleur dont on dispose aujourd'hui comme signe d'alerte pour déclencher des examens plus approfondis et pour investiguer et diagnostiquer ce cancer de la prostate.

En moyenne, le volume des cancers de prostate était/est :

- de 6 cm³ quand ils étaient diagnostiqués en 1989
- de 2 cm³ quand ils étaient diagnostiqués dans les années 2000
- quasiment en dessous de 1 cm³ lors du diagnostic aujourd'hui. Plus de la moitié sont dits à « pronostics favorables » : ils ne sont pas palpables ou à peine palpables avec un PSA en dessous de 10 et un score de Gleason faible. Ils représentent ceux qui sont potentiellement exposés au surtraitement.

La prostatectomie radicale mérite-t-elle encore d'être un étalon d'or ?

Le débat peut aussi être enrichi avec l'efficacité relative des traitements radicaux comme la prostatectomie. Des études randomisées avec un suivi de 15 ans ont comparé des hommes opérés vs des hommes surveillés. On n'observe pas vraiment de différences significatives au long terme sur la mortalité pour deux raisons :

- après 15 ans, chez les personnes qui sont simplement observées, entre 15 et 20% vont décéder d'un cancer de la prostate. Ce qui n'est pas négligeable mais signifie aussi que 80 à 85% des patients dans groupe ayant subi une prostatectomie ont été surtraités.
- mais si on applique une prostatectomie, cela ne change quasiment pas l'évolution de la maladie. Cela signifie qu'au moment du diagnostic, pour ces patients supposés traitables par prostatectomie (pas de signes d'extension en dehors de la prostate), il était déjà trop tard : des cellules étaient parties ailleurs et le traitement n'a rien changé à l'évolution de la maladie déjà critique dans l'application de traitements locaux de la prostate.

En revanche, ce qui est très significatif sur le suivi à 15 ans, c'est la différence sur la dysfonction érectile et l'incontinence urinaire liée au traitement.

La thérapie focale pour le cancer de la prostate localisé avec un ou plusieurs foyers : une étude prospective de développement

Les premiers résultats de traitements focaux (Hashim U ahmed et al. 2012;13:622-32) ont été publiés dans le *Lancet Oncology*, revue sérieuse avec des résultats vérifiés et transparents. Le traitement proposé utilise des ultrasons focalisés. Les résultats de cette étude pilote indiquent :

- seulement 3 cas sur 39 de tumeurs résiduelles, sachant que l'on peut retraiter puisqu'il s'agit d'un traitement focal.
- la disparition des tumeurs sur les biopsies consécutives au traitement du cancer pour la majorité des patients.
- d'excellents résultats sur le plan fonctionnel. Le premier mois, petite baisse des différents paramètres, mais récupération quasi complète pour l'ensemble de la population traitée, en particulier, pas de troubles de la continence et une dysfonction érectile restant en dessous de 15 % pour ce groupe de patients.

Incertitudes de stratégie de prise en charge, bénéfice/risque du traitement (& dépistage)

Pour ces cancers à faibles risques se pose le choix du traitement qui va de la surveillance active aux traitements radicaux comme la curiethérapie, la radiothérapie externe, la prostatectomie...

La stratégie de prise en charge se base sur une classification anatomo-clinique (classification pronostique – modalités de surveillance) et sur une évaluation de la biologie (agressivité, multi-foyers).

Pour chaque patient qui se classe dans le groupe à faible risque évolutif aujourd'hui, tout est possible. Il faut prendre les bonnes décisions sur les paramètres qui font basculer plus vers un risque évolutif – encore faut-il pouvoir avoir ces arguments – et de l'autre côté, un patient qui peut être stressé, de façon non fondée sur une petite lésion et vouloir quand même être traité ou inversement avoir une lésion partielle et agressive et penser qu'il pourrait être simplement sous surveillance.

Nouveaux paradigmes -> Nouvelles controverses

Les partisans des traitements focaux mettent en avant les résultats cliniques :

- le faible risque pour ces cancers (dont certains pourraient être renommés sous le terme « lésions précancéreuses » plutôt que sous le terme « cancer »).
- le surtraitement et la perte de qualité de vie
- le bénéfice en termes de survie par rapport au traitement total n'est pas prouvé pour les bas risques, ce qui est en effet le cas,
- la chirurgie partielle est un standard pour des cancers plus agressifs (rein, vessie, sein) que les cancers de la prostate. Le cancer de la prostate reste, pour des lésions de petite taille de bas grade, celui qui est encore exposé à un traitement radical où tout l'organe est enlevé alors que c'est devenu maintenant une quasi-exception parmi les autres cancers.

Les opposants aux traitements focaux mettent en avant les observations histopathologiques :

- le cancer de la prostate est souvent multifocal
- quand on fait une thérapie focale, on a du mal aujourd'hui à évaluer les limites de la tumeur. On peut laisser des marges.
- même en surveillance active, on reste en permanence en suivi avec une nécessité de surveillance qui peut être agressive par les biopsies.

Réf. : Gleason Score 6 Adenocarcinoma : should it be labeled as Cancer ? Journal of Clinical Oncology – V30 – N35 – December 10 2012

2) THERAPIES FOCALES DU CANCER PROSTATE. POUR QUI ?

Aujourd'hui, les traitements focaux sont réservés au groupe de patients à faibles risques et même à très faibles risques. Selon la classification de D'AMICO, il s'agit de tumeurs dont le PSA est inférieur à 10 avec un score de Gleason inférieur à 7 et une tumeur non palpable ou qui touche moins d'un lobe.

Cette classification a été améliorée par la classification de CAPRA qui a repris cette stadification en fonction du nombre de biopsies positives (sur les standards de 12 prélèvements) et qui tient compte de l'âge, du PSA, du score de Gleason et du stade clinique (tumeur palpable ou non). Ce score est regroupé ensuite en risque faible, intermédiaire et élevé.

D'AMICO

Groupe	Définition	Pronostic: rechute biologique à 5 ans	Modification
Faible risque	PSA ≤ 10ng/ml <u>ET</u> score Gleason ≤ 6 <u>ET</u> Stade clinique T1c ou T2a	< 25%	
Risque intermédiaire	PSA [11 et 20ng/ml], <u>OU</u> score gleason = 7 <u>OU</u> Stade clinique T2b	25-50%	% biopsies positives : < 33 % % biopsies positives: (33 et 55 %) % biopsies positives: > 55 % Gleason 3 + 4 Gleason 4 + 3
Risque élevé	PSA > 20ng/ml <u>OU</u> score de Gleason > 7 <u>OU</u> Stade clinique T2c	> 50%	

* Le groupe intermédiaire est très hétérogène regroupant des tumeurs de risque relativement faible (ex T1c et PSA < 10 et Gleason 3 + 4) et des tumeurs véritablement à haut risque (T2b et PSA > 10 et gleason 4+3). Afin d'affiner cette classification deux nouveaux paramètres ont été rajoutés: % de biopsies positives et combinaison des sous scores de Gleason biopsique (3 + 4 vs 4 + 3).

CAPRA

Pretreatment risk assessment tool^{1,2,3,4}

Variable	Ranges	Points
PSA (ng/mL)	2.0–6.0	0
	6.1–10.0	1
	10.1–20.0	2
	20.1–30.0	3
	Greater than 30	4
Gleason Score (Primary/Secondary)	1–3/1–3	0
	1–3/4–5	1
	4–5/1–5	3
Clinical Stage	T1/T2	0
	T3a	1
% of Positive Biopsy Cores	Less than 34%	0
	34% or greater	1
Age	Younger than 50	0
	50 or older	1

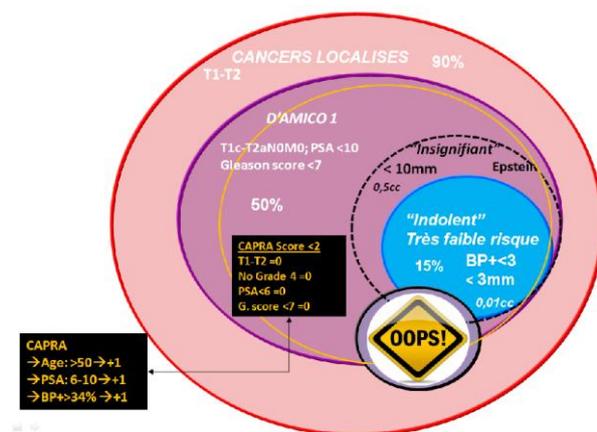
<3: Faible
3-4-5: Intermédiaire
>5: Elevé

Le standard de la prise en charge du patient, selon les recommandations faites par les sociétés savantes, se base surtout sur des éléments validés depuis longtemps. C'est la problématique car au moment où la recommandation est posée, de nouveaux éléments sont déjà arrivés. De plus, elles se basent sur le consensus minimum entre les différents spécialistes qui s'interrogent.

Actuellement, pour le cancer de la prostate, le minimum de l'évaluation est le taux de PSA, le stade par le toucher rectal et le score de Gleason sur les biopsies. Même si cela reste optionnel, l'évaluation se fait également sur la longueur des biopsies et le pourcentage des biopsies positives.

L'IRM est devenue un examen important. Ce n'est pas encore un standard systématique parce que l'accès et la formation des radiologues pour les IRM prostatiques en France ne sont pas équivalentes partout. La densité du PSA et le volume de la prostate sont importants pour pondérer le PSA normalement sécrété par la prostate. Plus elle sera grosse par hypertrophie bénigne, plus le PSA sera élevé. Un PSA à 4 avec une prostate de 20 cm³ est hautement suspect alors qu'un PSA à 4 avec une prostate de 80 cm³ l'est beaucoup moins.

Définition des cancers de la prostate à faible risque



Dans le grand groupe des cancers dits localisés, le sous-groupe classé dans la catégorie de D'AMICO 1 est considéré à faible risque (50 % des cancers localisés). Parmi cette catégorie, il existe un petit sous-groupe de cancers dits à très faible risque, supposés « indolents » et candidats à la surveillance active. Ce sont ceux qui font moins de 10 mm de diamètre (0,5 cm³). Si on n'a pas mesuré le volume par une imagerie performante, cela se traduit par moins de 3 biopsies positives avec des longueurs inférieures à 3 mm et moins de 15 % de tissu tumoral sur ces biopsies.

Oups dans 20 % des cas

Lorsque vous suivez cette classification, vous vous trompez quand même dans 20 % des cas : dans un sens ou dans l'autre, parce que le PSA varie avec le volume de la prostate et les troubles urinaires. Si vous êtes obèse, si vous prenez des statines ou si vous avez un traitement de l'hypertrophie bénigne, il faut corriger la valeur du PSA. Il existe également une variabilité individuelle importante de la sécrétion du PSA.

Ainsi ces variabilités individuelles peuvent vous faire changer de classe à risque et vous pouvez passer à un traitement agressif ou au contraire être sous-estimé.

Certains (Reese AC et al, Cancer. 2011) ont évalué les performances du toucher rectal : il est erroné dans 35 % des cas au minimum, cela dépend de la taille de la prostate et de la profondeur de la tumeur au sein de la prostate où elle est localisée. Pour palper une tumeur qui fait au moins 1 cm, on ne peut la palper dans 100 % des cas qu'à condition qu'elle soit elle-même à moins d'1 cm dans l'épaisseur de la prostate. Si elle est un peu plus antérieure (au-delà de 1,5 cm), il faut qu'elle fasse au moins 2 cm pour pouvoir commencer à palper quelque chose, cela reste donc très imprécis.

C'est un peu la même chose pour le score de Gleason. Le score de Gleason est sous-estimé dans 20 % des cas à la biopsie en comparaison de l'analyse de la pièce opératoire après prostatectomie.

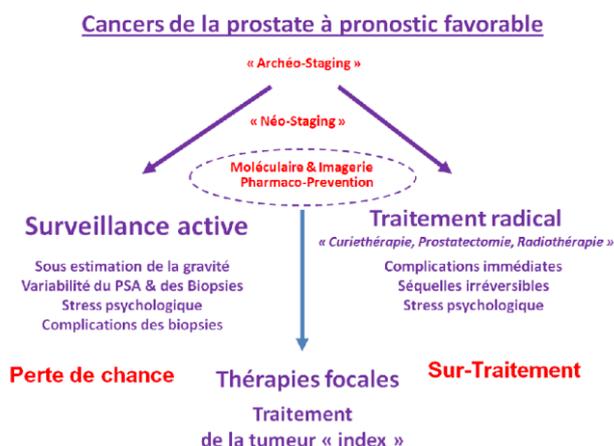
Si vous faites relire les lames des biopsies par des anatomopathologistes en double-aveugle, ils ne sont pas d'accord entre eux non plus sur le score de Gleason dans 5 à 10 % des cas.

D'où cette incertitude des 20 %.

Cancers de la prostate à pronostic favorable

Aujourd'hui, tout montre que même si le cancer de la prostate est multifocal, quand on regarde les patients décédés de métastases multiples, un seul foyer parent est à l'origine de l'ensemble des métastases. C'est ce qu'on voudrait nommer tumeur « index ». Aujourd'hui, on considère que c'est la plus volumineuse. Cependant, certaines preuves montrent que ce n'est pas toujours la plus volumineuse qui est la plus agressive sur le plan moléculaire.

Les thérapies focales cherchent à l'identifier cette tumeur « index », c'est celle qu'il faut traiter. Ce n'est pas la peine de s'intéresser aux autres.



De manière basique, en opposant les notions de bénéfiques/risques, de perte de chance ou de surtraitement, les thérapies focales se placent entre la surveillance active et le traitement radical à condition de pouvoir traiter cette tumeur index.

Aujourd'hui, le PSA, les biopsies, le score de Gleason et le toucher rectal sont un « Archéo-staging ». Il faut passer à un *staging* plus performant où il existe des progrès. L'IRM avec l'imagerie et les tests moléculaires permettent d'améliorer ce *staging* pour apprécier l'agressivité des tumeurs et avoir une meilleure vision, ne serait-ce que de leur volume. La pharmacoprévention (traitement hormonal de trois mois,

sujet présenté lors de la journée scientifique ANAMACaP 2009, pages 20 à 28 <http://anamacap.fr/telechargement/association/pv/PVAG-2009.pdf>) fait partie de ce tri des lésions. Certaines disparaissent au bout de ces trois mois de traitement, d'autres pas, c'est alors la signature de celles qu'il faut traiter, soit de façon radicale, soit potentiellement par des thérapies focales si cela est possible.

IRM multiparamétrique

L'IRM multiparamétrique a fait de gros progrès : à l'IRM, des images permettent d'apprécier l'anatomie de la prostate. On peut ajouter d'autres paramètres sur ces images tels que :

- des mesures qui reflètent la vascularisation et le timing de cette vascularisation dans la prostate au cours de l'examen avec l'injection d'un produit de contraste
- l'existence de la cohésion entre les cellules ou de la spectroscopie.

Pour avoir une bonne IRM multiparamétrique, au moins deux de ces trois paramètres doivent être fonctionnels.

Commencent à émerger aujourd'hui pour la prostate, comme cela existe pour le sein depuis près de 10 ans, des critères avec des scores qui permettent d'avoir une vision et une interprétation objectives des données de cette IRM multiparamétrique. Cela donne un score ESUR allant jusqu'à 15 (ou PI-RADS allant jusqu'à 5). Si le score est à 15, pour le diagnostic en particulier, cela équivaut quasiment à 100 % de biopsies positives et cela confirme, à priori, la présence d'un cancer de façon quasi certaine. Cela justifie de faire des biopsies ciblées sur cette lésion parce que s'il y a plusieurs lésions dans la prostate, chacune va avoir un score pour elle.

Au sein de prostatites étudiées, on a essayé de corrélérer le volume des tumeurs index sur la prédiction de l'agressivité. On observe que la densité du PSA et que le score de Gleason sont reliés au volume de la tumeur index. Mais cela n'est pas vrai dans 100 % des cas. Le nombre de foyers dans la prostate n'a pas de lien avec l'agressivité de la maladie.

Grâce aux progrès de l'IRM, on peut aujourd'hui fusionner les images (sujet présenté par le Pr P. MOZER lors de la journée scientifique ANAMACaP 2012 : <http://anamacap.fr/telechargement/association/pv/PVAG2012.pdf>, pages 32 à 38), routine qui malheureusement n'est pas disponible partout pour des raisons techniques puisqu'il faut une IRM multiparamétrique avec des scores et un système de fusion d'images. C'est-à-dire qu'au moment où vous faites la biopsie, on vient superposer sur votre image échographique les régions suspectes où les prélèvements biopsiques seront effectués. A chaque prélèvement, un petit trait sera représenté, comme un genre de GPS. Vous pouvez ensuite savoir quelles biopsies ont été positives ou négatives. Vous avez ainsi exactement la topographie de celles qui ont été faites avant parce qu'on les garde en mémoire. Cet outil est quasiment essentiel et préalable pour s'adresser à des thérapies focales puisqu'il faut voir où est la tumeur et confirmer son agressivité avec ces biopsies de façon précise.

Sur l'IRM multiparamétrique, deux paramètres peuvent être très discriminants : le volume de la tumeur et l'ADC (Apparent Diffusion Coefficient), paramètre qui apprécie l'agressivité tumorale. Plus l'ADC est bas, plus la tumeur est agressive (corrélation à un score de Gleason >7). Lorsqu'un volume mesuré en IRM fait moins de 10 mm et qu'un ADC est au-dessus de 800-900, ces tumeurs seront de bas grade avec une faible agressivité et candidates à une surveillance.

Dès que l'on sort de ce cadre, il faut vérifier. Si vous aviez des score de Gleason 6 mais que les paramètres sur l'IRM montrent que la tumeur est plus grosse ou que l'ADC est bas c'est probablement que le score de Gleason 6 est faux et il faut refaire des biopsies. Cela peut être une forte suspicion d'une tumeur plus agressive.

3) THERAPIES FOCALES DU CANCER PROSTATE. COMMENT ?

Les principes de base des traitements focaux :

Le chaud : les plus anciennes sont les **ultrasons focalisés (HIFU)**, avec des améliorations techniques dans le temps : le but est de brûler, de détruire par la chaleur. C'est le cas aussi des traitements par radiofréquences (micro-ondes) plutôt utilisés pour le rein et de façon plus rare pour la prostate. L'émission de radiofréquences est appliquée par des aiguilles insérées dans la prostate de la même manière que pour la curiethérapie et la cryothérapie : on passe par le périnée, on place des aiguilles à l'aide d'une carte qui permet de dessiner la région à détruire et où l'on va concentrer ces aiguilles.

Le froid : par la **cryothérapie** en congelant la lésion avec des cryosondes implantées avec des aiguilles.

La lumière : par la **photothérapie dynamique** qui consiste à injecter un produit photosensibilisant. On met dans l'aiguille une fibre laser. Le tissu sera détruit uniquement par le photosensibilisant autour de la région éclairée à l'intérieur de la prostate par cette aiguille.

Les rayons : par la **curiethérapie prostatique** focalisée: insertion de grains radioactifs dans la prostate, mais au lieu de traiter l'ensemble de la glande, on ne traite que la région où la tumeur est présente.

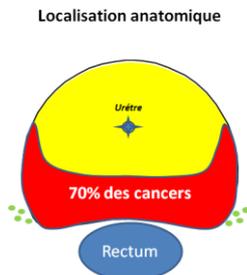
Par **la tomothérapie**, qui est une radiothérapie permettant de dessiner parfaitement un volume dans la prostate avec une résolution centimétrique et n'irradier que ce volume. Elle permet de faire du traitement anatomique en termes de radiothérapie externe.

Par **le CyberKnife** et la protonthérapie : radiothérapie très précise qui ne délivre son énergie que sur le volume déterminé. C'est un système très performant développé surtout pour les tumeurs cérébrales au départ, avec une résolution millimétrique, qui permet d'avoir une précision très importante et évidemment pas d'irradiation sur les points d'entrée externes. L'énergie est uniquement délivrée à l'intérieur du tissu.

L'électricité (électroporation) : on utilise entre deux aiguilles un champ électrique de haute intensité qui a été développée avec des résultats pour des tumeurs inopérables, parce qu'elles envahissaient les structures vasculaires ou nerveuses vitales. L'électroporation détruit les structures cellulaires, mais garde toute la structure des vaisseaux, des nerfs, des enveloppes. En l'utilisant sur un vaisseau, cela détruit momentanément les cellules vasculaires mais cela garde tout la structure du vaisseau qui continue à fonctionner et à se régénérer. Même chose pour les nerfs. C'est une technique très encourageante.

Compromis anatomique et technologique

Quelle est la problématique des traitements focaux ? C'est le compromis entre l'anatomie et la technologie. Pourquoi les traitements focaux apparaissent-ils ? Pour avoir un traitement qui va éviter les troubles de la fonction sexuelle et de l'incontinence urinaire. Il va falloir essayer de préserver une structure nerveuse de chaque côté de la prostate pour les érections et de préserver le sphincter, si possible le canal de l'urètre et le col de la vessie et de pouvoir traiter le cancer de façon très précise. Sans compter qu'en arrière, se trouve le rectum, si vous le brûlez ou congelez, vous vous retrouvez avec un anus artificiel.



On propose des effets ablatifs qui font « un trou » : le chaud, le froid, la photothérapie dynamique. La problématique est que 70 % des cancers sont dans cette région postérieure de la prostate. En fonction des techniques que vous allez utiliser, la radiofréquence avec l'HIFU à cause des températures élevées qu'elle génère pour détruire les tissus, le froid c'est pareil ou la photothérapie dynamique, vous êtes obligés, en tout cas en arrière, d'avoir une marge de sécurité d'au moins 5 mm sinon vous allez faire un trou dans le rectum. Même chose si vous traitez un cancer de façon plus proche, vous risquez de traiter les nerfs avec puisqu'ils vont être en même temps brûlés ou congelés par ces techniques. C'est une des limites de ces traitements ablatifs, qui génèrent un trou, puisqu'on ne peut pas s'approcher de certaines structures, en tout cas pour ce qui est du rectum en arrière, c'est une région qui n'est pas négociable car vous risquez de laisser de la tumeur.

Les techniques de radiothérapie sont un peu plus séduisantes aujourd'hui parce que leur résolution et la précision de la dose que vous allez délivrer est excellente et précise à quelques mm près. La zone est préservée au maximum et est plus réduite en arrière, vous pouvez donc traiter davantage de foyers cancéreux postérieurs, puisqu'ils représentent 70 % de la localisation des cancers de prostate. L'électroporation, trop récente, pourra être une solution encore plus séduisante.

La thérapie focale est une situation idéale quand un cancer est situé en plein milieu d'un lobe.

Conclusion

Cette réflexion évolue actuellement en France à l'heure où les traitements focaux ne sont pas dans les recommandations mais réalisés dans des protocoles de recherche clinique (HIFU, photothérapie dynamique, curiethérapie et le CyberKnife) qui visent essentiellement à les comparer à la surveillance active.

Les groupes anglais ont un programme plus ambitieux et proposent de traiter focalement des tumeurs plus agressives (Score de Gleason 7) à partir du moment l'ensemble du volume tumoral peut être traité. Ils comparent les thérapies focales à la prostatectomie ou aux traitements curatifs, même pour les tumeurs de haut grade. Cette démarche, avec ses perspectives, donne une vision de type : « volume curable totalement. » On s'approche d'une évolution que l'on a pour d'autres cancers, comme le cancer du sein où l'on dispose de traitements combinés et où le sein n'est plus enlevé de façon globale, on fait une tumorectomie éventuellement associée à autre chose.

Questions-réponses

 **Question de la salle :**

Deux questions au niveau de la détection : d'une part, dans les facteurs d'appréciation du degré de risque, vous ne parlez pas du temps de doublement du PSA. D'autre part, quand vous parlez de l'IRM, j'ai pu constater que la différence de détection entre une IRM à 1 Tesla et une IRM à 3 Tesla peut être très significative.

↳ Réponse du Pr Cussenot :

Le premier facteur de l'IRM est la personne qui l'interprète avec des scores bien définis, ce qui ne se fait pas beaucoup aujourd'hui. Avec peu de centres en France qui ont cette performance. Entre 1.5 Tesla et 3 Tesla, le bénéfice est plus pour l'agressivité que pour la détection parce que la résolution de l'image est meilleure. La génération qui arrive est l'IRM à 7 Tesla, la résolution d'image est comme si vous regardiez au microscope les biopsies, elle n'est accessible qu'en protocole. Expérimentalement, une IRM à 11 Tesla est en cours de construction, cela montre encore que l'évolution de cette imagerie est importante et qu'elle transforme complètement la vision des choses.

Pour l'autre question. Le temps de doublement du PSA est difficile à apprécier et cela dépend où vous le situez, pour le diagnostic ou pour la surveillance active ? Pour le diagnostic, il existe une telle variabilité avec souvent des oscillations que cela est difficile. Avec 5 ans de recul et avec un PSA tous les 6 mois, vous avez un élément important et significatif pour analyser les choses. Aujourd'hui, le temps de doublement du PSA est complètement transformé par une suspicion. L'accès à une bonne IRM vous donne la réponse tout de suite sans avoir ces oscillations souvent associées à une hypertrophie bénigne.

En cas de rechute, cela dépend du contexte. Vous êtes censés avoir un PSA bas. Un PSA qui augmente rapidement est un facteur qui témoigne d'une maladie à rechute rapide et souvent métastatique. On n'est pas dans le même contexte, parce que dans le cadre du suivi après traitement on est dépollué d'un PSA « normal ».

Le PSA densité est plus performant en diagnostic dans le temps, technique dont on dit qu'il ne faut pas que le PSA dépasse 0,75 ng/mL par an. Tout cela est très moyenné avec une forte variabilité individuelle qui fait qu'en pratique, cela n'est pas très utilisable.

↳ Roland MUNTZ :

L'efficacité de toutes ces thérapies focales n'est-elle pas corrélée à l'évolution des techniques de l'imagerie ? Dans le futur, avec un Tesla à 20 ou plus par exemple, à partir du moment où on aura une cible bien déterminée, c'est évidemment le CyberKnife qui va gagner.

↳ Réponse du Pr Cussenot :

L'évolution est en effet l'imagerie. Aujourd'hui, on a déjà une option. Avec une 1.5 Tesla et à fortiori avec une 3 Tesla. En France et si vous ne voyez rien en IRM, ce n'est pas la peine de faire des biopsies au hasard. On sait que vous n'allez jamais trouver de lésions qui vont faire plus de 3 ou 5 mm, on est bien en deçà. Il vaut mieux surveiller par l'IRM que d'imposer des biopsies. Vous avez quand même une tranquillité, mais à condition d'avoir l'IRM et la personne qui sait interpréter cette IRM.

↳ Question de la salle :

En matière de rechute, de récurrence locale, les traitements focaux présentent-ils des avantages équivalents aux autres types de stratégie ?

↳ Réponse du Pr Cussenot :

On est un peu dans le même débat. Les traitements focaux, pour les récurrences locales après les radiothérapies ont été proposés avec de l'HIFU, il y a plus de dix ans, c'était une limite de performance. Aujourd'hui, on peut faire des traitements de rattrapage après la radiothérapie, avec d'autres techniques de radiothérapie de hautes doses : le CyberKnife et la curiethérapie focale sur la zone de récurrence.

En cas de rechute après une radiothérapie, la question de ne pas pouvoir opérer pour rattraper ne peut plus se poser aujourd'hui puisqu'il existe des techniques très performantes de rattrapage.

On observe un taux incompressible de 9 à 10 % de résistance à la radiothérapie pour les cancers de la prostate qui peuvent devenir une récurrence locale, on les « rattrape » par des thérapies focales, par le CyberKnife et en fonction de la localisation, par de l'HIFU ou une autre technique. C'est plus difficile après parce que les tissus ont été irradiés et l'HIFU a besoin de cette marge de sécurité de 5 mm. Si la prostate est plus petite et que le rectum est tout près : la grande peur est évidemment de brûler avec cette technique le rectum, car cela fera un trou qui ne cicatrisera jamais. Dans ce cas, il y a un vrai apport des nouvelles techniques comme le CyberKnife ou la curiethérapie focale.

 **Question de la salle :**

En cas de prostatectomie, la présence de marges positives est-elle une conséquence du caractère géographique ou une décision du chirurgien ? Avec des conséquences qui peuvent être considérables ? Est-ce un choix immédiat à décider très vite lors de l'opération.

 **Réponse du Pr Cussenot :**

Ce n'est pas une décision mais un aléa de la chirurgie prostatique. Avec des conséquences, qui nécessitent un traitement de rattrapage derrière, sinon, cela grève le pronostic. On mesure en millimètres la taille de la marge. Si la limite de la pièce est passée en dessous de 1 mm, on n'a pas un risque majeur, on peut se permettre de surveiller le taux de PSA, PSA donc indosable. Si le PSA apparaît, cela veut dire qu'il y a une récurrence biologique. Si la taille de la marge est de plus de 1 mm, on peut proposer d'emblée une radiothérapie de rattrapage, car on sait que de toute façon, cela va récidiver et évoluer vite.

 **Question de la salle :**

Tout à l'heure, vous avez parlé du taux de PSA qui peut être sous-évalué à cause des statines. Pouvez-vous nous expliquer pourquoi cela varie et y a-t-il un taux de sous-estimation évaluable ?

 **Réponse du Pr Cussenot :**

Il n'y a pas de taux. On sait que le « sous-évalue » vous allez probablement le corriger de 30 % en plus, c'est une moyenne, c'est comme si vous preniez de l'Avodart, on multiplie alors le taux par 2 pour se faire une idée. Le précurseur des hormones qui aboutit à la testostérone et à la dihydrotestostérone est le cholestérol. Diminuer le métabolisme du cholestérol a un impact sur l'activité hormonale en aval. C'est pour cela que l'on se retrouve dans la situation du Dutastéride et du Finastéride. A un moment, il était avancé que les statines prévenaient du cancer de la prostate. On s'est aperçu qu'on a moins de cancers de la prostate, mais on a des cancers plus agressifs chez les gens sous statines. En fait, c'est exactement la même problématique : cela donne en effet des cancers plus agressifs « en partie », mais quand il en reste, il ne reste que les plus agressifs.

 **Roland MUNTZ :**

Dans le même nombre que s'ils n'étaient pas sous statines ? Sous statines ou sous dutastéride, on dit qu'il y a une diminution de l'incidence de 25 %, mais, dit-on, il y a des cancers agressifs à la sortie. Ceux-là sont-ils du même nombre que ceux qui ne sont pas dans le bras sous Avodart ?

 **Réponse du Pr Cussenot :**

C'est le même nombre en valeur absolue mais pas en valeur relative. C'est une vision statistique des choses. Puisque vous avez supprimé les cancers les moins agressifs ceux qui apparaissent sont donc les plus agressifs.

 **Roland MUNTZ :**

Au final, une prévention médicamenteuse par Finastéride ou Dutastéride est-elle efficace ?

- ↳ **Réponse du Pr Cussenot :** Elle est efficace pour les cancers non agressifs indolents, c'est pour cela que la FDA (Food and Drug Administration, organisme américain) ne l'a pas retenue, parce qu'elle ne prévient pas les cancers mortels et donc, n'a pas d'intérêt réel. Prescrire ce médicament à tous les hommes, aurait réduit globalement l'incidence du cancer de la prostate, mais n'aurait pas changé la mortalité. Cela n'aurait pas influé sur les cancers agressifs, mais cela aurait diminué le surtraitement.
- 👉 **Roland MUNTZ :** Et cela fait pousser les cheveux....
- 👉 **Question de la salle :** J'ai lu dans la presse qu'un de vos confrères avait déclaré que l'idéal était de rechercher un test urinaire qui permette de savoir à priori qui aurait besoin d'une biopsie.
- ↳ **Réponse du Pr Cussenot :** Cela est déjà dépassé. Après le PSA est arrivé toute une vague de tests il y a 5 années : le PCa3. Cela améliorerait les performances du PSA comme le Prostate Health Index (Phi), formule mathématique plutôt corrélée à l'agressivité. Le PCa3 donnait une probabilité de 50 %. S'il était juste au-dessus de 35, vous n'aviez aucune certitude et le test coûtait quand même 300 euros non remboursés. Tout cela est désormais « balayé » par les performances de l'IRM pour un coût moindre.
- 👉 **Question de la salle :** J'ai lu un article où il était évoqué un lien entre insuline et cancer. Les diabétiques insulinodépendants présentent-ils plus de risques que les « êtres normaux » aux risques du cancer ?
- ↳ **Réponse du Pr Cussenot :** Il n'y a pas plus de risques. En fait, c'est l'insulinorésistance : c'est pour cela qu'il y a un facteur aggravant de la surcharge pondérale dans le risque de cancers agressifs. Ce n'est pas l'insuline mais l'Insulin Growth-Factor (IGF), associée au récepteur de l'insuline. L'IGF est un facteur de croissance pour les tumeurs, elle est sécrétée par le foie ou par certaines tumeurs. Il y a des développements, des inhibiteurs pour le récepteur de ce facteur de croissance d'Insulin Growth-Factor.
- 👉 **Question de la salle :** Cette question n'a jamais été développée. Je suis diabétique insulinodépendant depuis l'âge de 38 ans, j'ai 78 ans, cela fait donc 40 ans que je prends de l'insuline.
- ↳ **Réponse du Pr Cussenot :** Le risque n'est pas l'insuline pour vous, mais l'Insulin Growth-Factor qui n'a rien à voir avec l'insuline que vous injectez.
- 👉 **Question de la salle :** Je voudrais savoir ce que vous pensez des rôles respectifs de l'IRM et des biopsies dans le suivi des thérapies focales, quand on sait qu'après une biopsie, il faut un certain temps pour que l'IRM soit valable, puisqu'il y a des remaniements hémorragiques qui ne permettent pas...
- ↳ **Réponse du Pr Cussenot :** En cas de suspicion, il vaut mieux faire l'IRM avant, sinon, on est obligé d'attendre au minimum 6 semaines voire un peu plus avec des remaniements hémorragiques. La surveillance active peut être faite en IRM parce qu'on attend environ six mois entre l'IRM et d'autres biopsies potentielles. Le suivi par biopsies était systématique dans la surveillance active. Aujourd'hui avec l'évolution, les équipes qui bénéficient de l'imagerie ne font des biopsies « ciblées » que dans le cas où une anomalie apparaît ou change sur l'IRM.

👉 **Question de la salle :**

Pour moi, c'est s'informer sur les équipes qui font de l'IRM de façon performante. De plus, lorsqu'un homme est atteint d'un cancer agressif, peut-on avoir des soucis pour la descendance des filles, y a-t-il matière à rechercher quelque chose ?

👉 **Réponse du Pr Cussenot :**

Des formes familiales et des prédispositions existent entre le cancer du sein et le cancer de la prostate. Dans certaines familles, la prédisposition est commune pour le cancer du sein et pour le cancer de la prostate, c'est parfaitement connu, mais heureusement, c'est rare. Ce sont des familles où il y a au minimum trois cancers du sein ou de la prostate chez des gens jeunes de moins de 50 ans, ce sont des profils assez particuliers. Il y a une petite association sein-prostate sur l'aspect surcharge pondérale et une hérédité polygénique. Il y a des facteurs de risque communs et une hérédité qui peut être partagée pour le sein et la prostate. Si dans une famille, il y a des cancers du sein jeunes, avant 40 ans, il est justifié de faire aussi un dépistage du cancer de la prostate chez les enfants à partir de 40 ans.

Cancer de la prostate et risque de sous-traitement et de sur-traitement en gériatrie : le point de vue de l'urologue vc

Professeur Pierre MONGIAT-ARTUS, urologue à l'Hôpital Saint-Louis (APHP), PARIS

Je suis urologue. Je dois une grande partie de ma carrière si ce n'est pas toute ma carrière au Professeur CUSSENOT. Je voulais initialement être chirurgien-pédiatre et il se trouve que maintenant, je m'intéresse plus particulièrement à la gériatrie, non seulement pour des raisons évidentes de tendance démographique de notre société, mais aussi, parce que je pense que les soins à la personne âgée sont tout à fait inappropriés et qu'on peut se permettre de poser certaines questions quand on s'adresse à des personnes âgées, que l'on ne pose pas dans les mêmes termes que pour les gens plus jeunes.

C'est l'occasion de repenser la façon dont on conçoit le soin au patient, ce qui vous explique peut-être une vision un peu originale de la présentation que je vais vous donner.

Conflits d'intérêts

Je travaille avec presque tous les laboratoires qui gagnent de l'argent avec le cancer de prostate. Je ne me force pas, nos relations sont bonnes et je ne me cache absolument pas, parce que dans mon esprit, je pense que c'est très intéressant de garder un certain contrôle sur ce qui est dit. Il existe des discours « tendancieux » qui sont vraiment à combattre. Je ne prétends pas avoir raison, mais ma position est que l'on maîtrise un peu mieux les choses de l'intérieur que de l'extérieur.

Pourquoi se poser la question du sur et du sous-traitement du cancer de prostate chez la personne âgée ?

Le cancer, en général, est l'une des maladies de la personne âgée. Plus d'une fois sur deux, le diagnostic de cancer, tous cancers confondus, est porté au-delà de 70 ans. 70 ans étant la barrière assez arbitraire déterminée par l'INCA (Institut National du Cancer) pour caractériser les personnes âgées. Cela est bien plus important encore pour la mortalité, puisqu'on meurt du cancer principalement au-delà de 70 ans aujourd'hui.

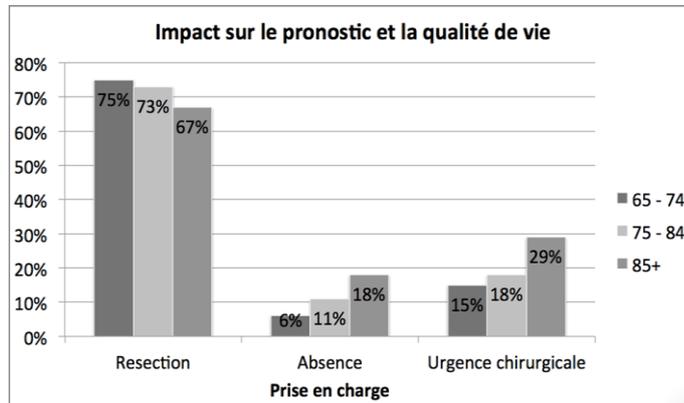
Les autres cancers : le sous-traitement du cancer colo-rectal

Les progrès que l'on fait, généralement, se font avec l'étude d'autres spécialités et d'autres concepts que ceux que l'on étudie habituellement. Je vous propose d'aborder la notion de sous-traitement par le cancer du colon-rectum.

Une étude parue cette année dans un grand journal (*De Angelis R 2014 Lancet Oncol*) fait l'état des lieux des résultats obtenus dans différents pays d'Europe ou grandes régions d'Europe sur la lutte contre le cancer. Pour ce qui est du cancer colorectal, la pente croît peu, mais on constate une amélioration dans le taux de guérison du cancer colorectal. Ce qui ne va pas du tout, c'est que si on découpe ces résultats par tranche d'âge, certes, les plus jeunes sont guéris, mais plus on avance en âge, moins on a de chance de guérir du cancer colorectal. Ce qui est encore plus choquant, c'est qu'il ne faut surtout pas être une personne âgée pour pouvoir guérir du cancer colorectal en France, en Europe ou dans le monde (*Bossard N 2007 INVS*).

Le cancer colo-rectal... mais pas n'importe comment !

Favre J 2007 Eur J Cancer



Ce qui me choque le plus, ce n'est pas tellement de mourir d'une maladie, parce qu'après tout, nous sommes tous mortels et on meurt quand même plutôt d'une maladie que d'accident ou de prédation. Mais quand vous regardez cette diapositive, vous y voyez les traitements apportés aux patients en fonction de leur catégorie d'âge. Tout à gauche, plus on est a priori en bonne santé, dans un système de soins qui marche bien, plus on a de chance d'avoir un diagnostic posé quand il faut avec une chirurgie réglée : c'est-à-dire qu'on vous enlève la maladie avec un

morceau de côlon et on vous remet en continuité le tube digestif immédiatement. Ce qui ne va pas du tout, c'est à l'extrême droite. Les personnes âgées sont opérées moins souvent de façon réglée. Cette absence de recours chirurgical peut s'expliquer pour des raisons purement médicales. Mais à ce moment-là, quand on assume les soins, on organise une prise en charge palliative appropriée que le patient est en droit d'attendre du système de santé. Or, ces personnes ne sont pas opérées et quand elles arrivent amenées par les pompiers aux urgences, là, elles sont opérées en urgence, dans des conditions médicales de mauvaise qualité, parce que cela se passe la nuit très souvent, et donc sans préparation digestive et dans l'immense majorité des cas avec une colostomie (dérivation cutanée des selles).

Le cancer colo-rectal... mais pas à n'importe quel coût !

Ce coût de désorganisation du soin est à l'évidence individuel avant tout, mais il l'est aussi pour la société (Corn-Ruelle L 2005 INVS). Il est bien établi que plus on prend en charge une maladie à un stade avancé, plus cette prise en charge est coûteuse. Pour le cancer colorectal, nous disposons des chiffres. Cette façon de faire est préjudiciable pour chacun d'entre nous et pour la communauté.

Les autres cancers : le cancer du sein

On fait de plus en plus de progrès dans le cancer du sein, au moins sur la guérison (De Angelis R 2014 Lancet Oncol). On guérit de plus en plus ce cancer mais pas à tous les âges. Comme pour le cancer colorectal, plus on avance de tranche d'âge, moins on a de chance d'être guéri quand on se voit porter le diagnostic. Les courbes sont presque pires que pour le cancer colorectal. Pour moi, c'est effroyable, parce que cela signifie qu'une patiente très jeune avec un cancer du sein qui n'est pas encore éligible à la politique de dépistage, n'est pas examinée. Donc, les maladies sont diagnostiquées à un stade moins favorable et probablement du fait de la gravité de la maladie (pas par défaut de mise en œuvre de thérapeutiques), ces patientes très jeunes meurent. Arrive ensuite la tranche d'âge concernée par la phase de dépistage. Malgré toute la littérature, on observe un bénéfice qui n'est peut-être pas aussi important qu'on a pu le dire, mais il existe une diminution de la mortalité. Et dès que les patientes ont passé l'âge légal pour recevoir une convocation et bénéficier d'une mammographie, plus personne n'a les seins examinés. Non seulement le diagnostic est fait plus tardivement parce qu'on ne touche plus ces femmes, mais en plus, elles ne sont pas opérées. C'est inacceptable. C'est un échec, à mon avis, terrifiant de la médecine clinique. Vous cotisez toute votre vie. Vous nourrissez la recherche, le système de santé, les soins. Mais quand vous êtes vieux, vous ne bénéficiez plus de tous les travaux faits avec votre argent. Parce que dans votre tranche d'âge, la différence de taux de guérison entre les jeunes et les vieux est en hausse constante. Autrement dit, le bénéfice de guérison, grâce à certains progrès médicaux, profite à la courbe des jeunes. La courbe des vieux ne s'élève pas beaucoup.

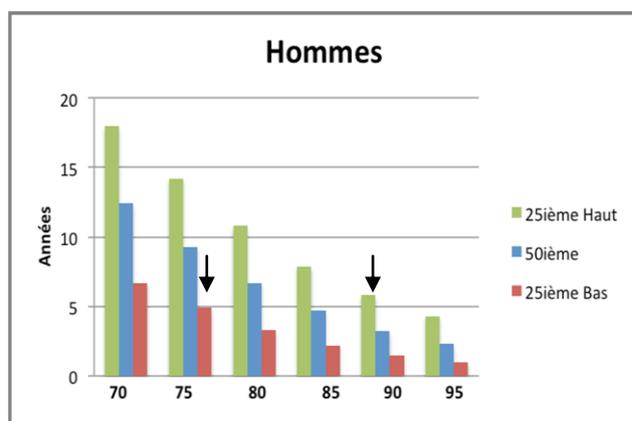
« Agisme »

L'agisme est un anglicisme, mais je le prononce devant vous parce qu'il est rentré dans le dictionnaire. Il s'agit de cette « attitude discriminatoire et ségrégationniste à l'encontre des personnes âgées ».

Selon *Jönson H (2012 Gerontologist)*, cet agisme répond à beaucoup de théories :

- la **gestion de la terreur** face à la personne âgée
- la nécessité pour chacun d'entre nous d'une **identification sociale** à un groupe, en l'occurrence à une tranche d'âge.
- peut-être qu'on a gardé un certain nombre de comportements **évolutionnistes**, actuellement, c'est une sorte de faible contribution sociale qu'on fait payer aux gens qui ne contribuent que peu à la société.

Cette discrimination est bien sûr totalement paradoxale. Les jeunes ne le restent pas toute leur vie. Donc c'est de l'auto-ségrégation anticipée. Ces attitudes-là n'ont strictement aucun fondement. La grande caractéristique de la population âgée est son hétérogénéité. Les personnes âgées ne sont que des individualités. La personne âgée n'existe absolument pas.



Sur ce diagramme, fort ancien mais qui reste pertinent, on observe les probabilités de survie par tranche d'âge en fonction de l'état de santé de la population. En vert, sont représentés les 25 % de la population en meilleur état de santé; en rouge, les 25 % en moins bon état de santé. Approximativement, si vous avez 90 ans et que vous êtes en très bon état de santé, vous avez une probabilité de survie supérieure à un homme de 75 ans en mauvais état de santé.

Le cancer de la prostate : comme les autres...

Dans le cancer de la prostate, on ne fait pas mieux. On le guérit de mieux en mieux mais pas à tous les âges. Le différentiel de survie avec les « jeunes », comme pour le sein, va en croissant. On guérit moins les personnes âgées que les jeunes (*De Angelis R 2014 Lancet Oncol*). Il existe certainement de nombreuses explications, mais on peut trouver des pistes par la double peine du diagnostic du cancer de prostate. La double peine :

- c'est d'abord la façon dont est posé le diagnostic qui est inapproprié
- puis la manière dont est proposé et appliqué le traitement également inapproprié.

Le cancer de la prostate : diagnostic inapproprié

Les chiffres français issus de la *SNIRAM* (caisse d'assurance maladie) donnent les résultats suivants :

- un test PSA est prescrit tous les ans avec un objectif de dépistage au-delà de 75 ans, donc hors recommandations de toutes sociétés savantes et de tutelles :
 - o une fois sur deux chez des patients qui ont un cancer, une maladie de Parkinson, une insuffisance coronarienne
 - o et surtout chez un tiers des hommes atteints de maladie d'Alzheimer.

Je voudrais bien entendre l'argumentaire des prescripteurs face à l'information éclairée qu'ils ont pu donner à ces patients.

Le cancer de la prostate : traitement inapproprié

Le cancer de prostate tue à tous les âges. Il n'existe pas de maladie moins grave ou plus grave parce qu'elle touche une personne âgée. L'agressivité de la maladie est inhérente à la structure de la maladie que l'on révèle par le score de Gleason.

En revanche, si la maladie a potentiellement la même agressivité quel que soit l'âge à laquelle on la diagnostique chez les patients, les traitements ne sont pas du tout proposés selon les caractéristiques du patient. L'âge chronologique, c'est celui qu'on retrouve pratiquement dans toutes les recommandations. Le score de Charlson, est très décrié, mais il a l'avantage de traduire en chiffres, en score finalement, une somme de maladies ou d'états pathologiques que présente un sujet. Plus le score est élevé, plus on est malade et plus on a un risque de décès élevé dans les 5 ans, dans les 10 ans.

Avec un cancer de la prostate localisé, on propose un traitement local agressif (*Daskivich T 2011 Cancer*) :

- seulement dans 15 % des cas lorsque le patient a plus de 75 ans
- une fois sur deux à un patient avec un score de Charlson supérieur à 3 (ce qui signifie qu'il est très malade, ce qui ne saute pas aux yeux du clinicien). Cela est parfaitement inapproprié puisqu'on impose un traitement local pour une maladie qui ne va rien ajouter au risque de décès très élevé à court terme de ces patients par une ou l'autre de ses autres maladies ou états pathologiques.

Or, dans cette même population, le risque de décès non spécifique (non lié au cancer) à 10 ans est le suivant :

- pour un patient de plus de 75 ans le risque est de 24 %
- alors que pour un patient avec un Charlson supérieur à 3, le risque est de 70 %.

Il existe donc une totale inadaptation entre ce qui est proposé par le praticien et la réalité de l'état de santé de son patient.

Le cancer de prostate chez la personne âgée est plus volontiers diagnostiqué sous forme dite de « haut risque ». Il s'agit d'une forme qui appelle une réaction, et certainement pas une attitude de surveillance sans que la décision en ait été particulièrement bien pesée. Pourtant, alors que l'on sait que la gravité de la maladie au diagnostic augmente avec l'âge, le taux d'application des traitements locaux qui augmentent l'efficacité sur l'évolution de la maladie (diminution de 46 % de la mortalité après 75 ans - *Bechis S 2011 JCO*), va en diminuant.

Le cancer de la prostate : pourquoi ?

Pourquoi en sommes-nous là ? Certes la notion d'agisme est en partie en cause, mais je pense très sincèrement que nous sommes face à une réelle difficulté d'évaluation individuelle des patients (*Gill T 2012 JAMA*). Nous avons beaucoup de mal à évaluer quelle est la pertinence du soin apporté à quelqu'un. Finalement, quel est son réel état de santé. Cela est d'autant plus surprenant dans nos sociétés, que lorsque l'on interroge les personnes âgées, elles ne veulent pas seulement être traitées, elles veulent guérir, ce qui n'est pas choquant. Et même, ce qui est un élément d'encore meilleur pronostic, elles ont une volonté très fréquente de participer aux essais cliniques (*Extermann M 2001 JCO, Brawley O 2004 JCO*).

Le cancer de la prostate : que faire ?

Face à un état des lieux qui malheureusement n'est pas très réjouissant, il existe des pistes d'amélioration à court terme. Elles sont très simples. Et souvent, c'est par les choses les plus simples que l'on obtient les meilleurs résultats. Il faut pousser dans ce sens le corps médical, c'est votre rôle en tant que patient. Il faut être exigeant vis-à-vis des médecins. Les personnes doivent être évaluées de façon appropriée. Quel que soit l'âge chronologique auquel on fasse débiter la notion de personne âgée. On est une personne âgée quand on a des fragilités particulières. Et ces fragilités particulières sont de deux ordres : médicales et sociales. Ce n'est pas le texte de loi actuellement discuté à l'assemblée qui dit l'inverse.

Deux pistes d'amélioration :

- **l'évaluation médicale** : elle doit porter en premier lieu sur les **réserves organiques**, de chaque organe, sur le grand système qui fait fonctionner la machine mais aussi sur les **réserves fonctionnelles**. La fonction étant absolument essentielle et étant un facteur prédictif très important du devenir d'une personne.
- **l'évaluation sociale**

Dans l'étude de *Caillet P 2011 JCO*, tous cancers confondus, les patients de plus de 70 ans avaient leur dossier discuté en 1^{ère} RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire). Le groupe de ces patients avait une médiane d'âge de près de 80 ans. Après décision standard, ces patients ont été évalués par un gériatre, selon les modalités que je vous ai expliquées rapidement. Ensuite, le dossier a été rediscuté en 2^{ème} RCP avec le gériatre : 2 fois sur 10, la décision thérapeutique a été modifiée. Dans 80 % des cas, il s'agissait d'une désescalade parce que les soins étaient jugés inappropriés par rapport aux réserves de la personne. Dans tout de même 10 % des cas, soit 1 personne sur 10, il fallait faire plus et intensifier la décision thérapeutique. Les facteurs principaux de modification de ces choix, étaient l'état nutritionnel du patient et son altération fonctionnelle.

Conclusion

Il s'agit d'un état des lieux mais cela ne suffit pas. Il faut aller plus loin et surtout améliorer l'état de santé des gens. Finalement, lors d'un diagnostic de cancer, c'est peut-être l'occasion de se rendre compte que la personne a un diabète déséquilibré bien plus dangereux que le cancer, qui, lui, fait peur par son nom.

En onco-gériatrie, malheureusement, aujourd'hui, les soins sont inappropriés. Le sur-traitement et le sous-traitement sont des réalités. Ce n'est pas la volonté de bien faire qui est en cause, c'est le système qui fonctionne mal pour l'instant. Il ne faut ni imposer nos soins ni dénier nos soins aux patients âgés.

Je vous remercie.

Questions-réponses

 **Question de la salle :** Mais il y a très peu de gériatres sauf en maison de retraite à Paris.

 **Rép. Pr Mongiat-Artus :** La question se résout bien en amont. Il faut des gens qui aient une culture médicale de ce qu'est la personne âgée. Heureusement qu'il existe des gériatres, mais certains ne partagent pas avec vous les questions que vous vous posez. Certains n'ont aucun diplôme de gériatre, mais sont de bons médecins, avec la tête sur les épaules et du bon sens, qui vont aider à rendre service aux patients. L'idée est d'essayer de donner un peu de recul et de dire qu'avec peu de transformations d'évaluation (c'est le plus difficile) on obtiendra beaucoup d'amélioration. C'est ce qui manque le plus.

 **Question de la salle :** Est-ce que d'après vous, en pourcentage, il existe plus de sur-traitement chez les personnes âgées dans le cadre d'un cancer de la prostate que chez les sujets plus jeunes ?

 **Rép. Pr Mongiat-Artus :** Malheureusement, je ne suis pas là pour donner mon avis et je n'ai pas d'argument solide à vous proposer. Mon sentiment, globalement, c'est qu'il y a plutôt du sous-traitement que du sur-traitement. Mais là, je parle sans aucune étiquette universitaire. C'est mon ressenti.

- Roland MUNTZ :** Je vais vous donner le reporting de ce que nous avons nous à l'ANAMACaP. Nous avons évidemment des patients âgés, voire très âgés. Et je confirme ce que vient de dire notre orateur, ces patients, en grande majorité, se plaignent de ne pas être soignés par les médecins. Je dirais même plus. Ils vont jusqu'à subodorer qu'il y aurait des instructions qui seraient données aux médecins d'écarter des soins les patients à partir d'un certain âge. Ce n'est pas mon sentiment, ce n'est pas mon approche personnelle. C'est ce qui ressort d'éléments et de patients, je vous rassure, qui étaient même médecins. Et je vous rassure encore, qui étaient même professeurs de médecine.
- Rép. Pr Mongiat-Artus :** Malheureusement, j'ai lu des lettres de patients en ce sens. Et il faut bien avouer que si je n'ai jamais fait l'objet d'une quelconque pression pour écarter des soins des personnes âgées, je crois que c'est surtout, là encore, comme vous le disiez, l'état d'esprit dans lequel se trouve la médecine actuellement qui justifie cette suspicion. La vérité est du côté du malade.
- Question de la salle :** J'aimerais savoir s'il n'y a pas une mise en cause de la formation du corps médical dans plusieurs domaines, pas seulement pour le cancer de prostate. On arrive à avoir des techniciens de la médecine. Les patients sont des numéros de dossier. Parfois, quand ils vont dans les chambres, ils ne s'adressent même pas au patient, ils parlent avec l'infirmière et la personne est dans son lit et ne participe pas à la conversation. Donc le côté humain disparaît petit à petit. Je crois que c'est un problème de formation du corps médical qui touche les personnes âgées mais les autres aussi.
- Rép. Pr Mongiat-Artus :** C'est un problème au-delà de la formation du corps médical, c'est un sujet qui me tient particulièrement à cœur, mais je crois que c'est un problème social. Je ne peux malheureusement que vous donner totalement raison.
- Question de la salle :** Que pensez-vous de la réflexion ancrée dans les esprits que l'on entend souvent : « Oh, il a un cancer de la prostate, il est vieux, ça évolue lentement, il ne va mourir de ça ». Alors que vous venez de nous décrire précisément le contraire.
- Rép. Pr Mongiat-Artus :** Il ne s'agit pas d'un problème de communication, mais d'un problème de connaissance. Il est tout à fait évident que la grande subtilité, c'est de savoir adapter l'agressivité d'un soin à l'état de santé d'une personne. Son état de santé étant l'équilibre entre la menace que représente sa maladie et ses réserves. Vos termes, si vous les rapportez, c'est que vous les avez entendus, mais ils sont beaucoup trop caricaturaux pour exister. Là encore, je m'arrêteraient tout de suite au premier mot, il n'y a pas UN cancer de la prostate. Il faut qualifier et caractériser la maladie pour avoir une idée de sa dangerosité pour un individu. Mais le cancer, a priori, n'a pas de raison d'être moins dangereux à un âge qu'à un autre.
- Question de la salle :** Je suis en totale sympathie intellectuelle et a fortiori compassionnelle avec votre position. Mais je vais me faire un instant l'avocat du diable pour que vous m'appreniez les réponses à donner à ceux qui sont le « diable ». Vous parliez des vieux qui ont une faible utilité sociale. Si on corrige tout cela, il va falloir faire plus d'exams, plus de ci, plus de cela, même si on évite le sur-diagnostic et le sur-traitement. Quand je vois, me semble-t-il, que les temps d'accès aux IRM en France ont augmenté dans les 2 dernières années, alors il est facile de répondre : « mais vous n'avez qu'à mettre 10 fois plus d'IRM ». Oui, mais si je vois le problème du point de vue du coût de la santé publique en France par rapport aux possibilités budgétaires, je ne peux pas tout faire. Alors, si je ne peux pas tout faire, c'est là qu'on devient cynique, méchant et « diable » : il vaut mieux que je m'occupe des gens de 25 ans, qui, s'ils ont un accident de la route, trouveront tout de suite une place dans un service de réanimation que de quelqu'un qui a plus de 80 ans, qui s'est fait renversé par un autobus. J'ai eu un cas dans ma famille, on fait trois fois le tour

du périphérique à Paris avant de parvenir à lui trouver un lit. Que peut-on répondre au « diable » ?

↳ **Rép. Pr Mongiat-Artus :** Je plaide pour des choses très simples. On ne va pas révolutionner le système de santé français. Simplement, il faut que les gens soient un peu plus médecins que techniciens comme vous le disiez, et remettre un peu le bon sens au cœur de notre métier, ce qui manque le plus. Si vous me demandez de vous donner un exemple, il est très simple : on dérembourse le PSA et on oblige à faire un toucher rectal par an par personne. Ça ne coûte pas beaucoup plus cher. Je crois même qu'on ferait des économies. Il n'y a pas de raison de dépenser plus. Je vous donnais l'exemple du cancer colorectal. Le cancer colorectal, dans sa façon dont il est pris en charge en urgence chez les personnes âgées, a un coût faramineux. Il faudrait évidemment qu'il y ait une analyse très précise de la situation. Mais dans le cancer de la prostate, à partir du moment où les choses seront bien réglées et les filières de soins claires, le coût diminuera.

👉 **Question de la salle :** Est-ce que ce n'est pas aussi parce qu'il y a de plus en plus de médecins généralistes femmes, qui hésitent plus à faire un toucher rectal...

↳ **Rép. Pr Mongiat-Artus :** Enfin, on touche ses patients. C'est une tendance qui est crainte par tout le monde. Mais dans ce cas là, il faut changer de médecin.

👉 **Question de la salle :** Je ne crois pas que ce soit un problème de médecin homme ou de médecin femme, car personnellement, j'ai été dépisté du cancer de la prostate assez tardivement, parce que mon médecin était un homme. Quand j'ai changé de médecin, j'ai pris une femme, j'ai eu tout de suite le toucher. C'est elle qui m'a peut-être sauvé la vie, je n'en sais rien. Donc, je ne pense pas que ce soit un problème d'homme ou de femme.

👉 **Question de la salle :** Certains médecins traitants refusent de faire le toucher rectal.

↳ **Rép. Pr Mongiat-Artus :** Ce n'est pas compliqué, vous changez de médecin. Et vous faites savoir pourquoi vous changez.

👉 **Question de la salle :** Je suis exactement dans le cas qui vient d'être présenté précédemment. On parle profession, médecin est une profession. Beaucoup de professions nécessitent tout au long d'une carrière des formations, des mises à jour, etc..., comme les médecins généralistes. Quelle obligation ont-ils de se mettre à jour des technologies nouvelles, des diagnostics, etc... ?

↳ **Rép. Pr Mongiat-Artus :** A mon avis, l'enseignement de la médecine générale est une catastrophe. Parce que le système d'enseignement français finalement est hérité de Napoléon, c'est un système pyramidal. Et c'est pareil dans toutes branches pas seulement en médecine. Encore très récemment, ceux qui étaient généralistes, étaient les moins travailleurs, et surtout les moins passionnés. Cela se paie un jour. Je ne veux pas jeter l'opprobre sur les spécialités, mais c'est la réalité. Donc ces gens étaient des gens qui avaient moins travaillé pendant toute leur scolarité. A l'époque, qu'est-ce qu'ils avaient comme stage ? Les stages que personne ne voulait en périphérie où ils retrouvaient leurs congénères. Et que se passe-t-il maintenant ? Qui sont à la tête des unités de formation des généralistes dans les facs ? Quand je suis allé faire mon pré-passage à ce qu'on appelle le CNU, Conseil National des Universités, où on évalue si vous avez toutes les compétences pour pouvoir accéder à une fonction universitaire, j'ai dit : ce qui me plairait bien, c'est de m'occuper des généralistes, parce que les erreurs monstrueuses faites dans certaines prises en charge sont catastrophiques. Après tout, je suis peut-être urologue mais à partir du moment où on a du bon sens, qu'on sait apprendre aux gens, on peut faire apprendre le raisonnement au moins. Parce

que c'est ce qui manque le plus. Je me suis fait « descendre en flamme ». Il faut pousser les gens, comme je l'ai été, pour augmenter leur niveau d'exigence. Jusqu'à présent, c'est ceux qui ont été le moins fouettés. Je ne sais pas s'il y en a dans la salle mais j'assume parfaitement ce que je dis. Et ce n'est pas du tout accusatoire.

↳ **Roland MUNTZ :**

Quand je vous disais que le Pr MONGIAT-ARTUS allait nous décoiffer... Ceci étant, si la formation du généraliste laisse à désirer, le système de santé français, tel qu'il est, pour nous patients, est quand même agréable comparé à d'autres, quoi qu'il ait un trou très important. Mais le généraliste est comme le plombier. Certains plombiers sont bons, très bons et d'autres le sont moins. C'est de notre responsabilité de choisir le bon plombier. Maintenant à la question : quel est le bon plombier ? C'est ça le problème. Ceci étant, je remercie encore une fois le Pr MONGIAT-ARTUS et nous avons eu raison de faire appel à vous.

Education thérapeutique et chimiothérapie orale du cancer de la prostate

Docteur Ahmed KHALIL, oncologue médical à l'Hôpital TENON (APHP), PARIS

A Tenon, nous avons un projet d'éducation thérapeutique du traitement oral de la chimiothérapie. Avant de vous présenter ce projet, je vais faire un point sur les nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont connu de nombreux changements et progrès ces dix dernières années (2004-2014).

ONCOLOGIE ET CANCER DE LA PROSTATE

La population que je vois chaque jour pour un cancer de la prostate est formée de patients hormono-résistants. Ces patients sont donc déjà passés par l'étape des traitements hormonaux. Ils ont répondu à ces traitements pendant 5 ans, parfois 2-3 ans, parfois 1 an et pour certains quelques mois. Ces hommes arrivent en oncologie après une hormonothérapie orale assez supportable, pour passer à l'étape suivante qui est la plus difficile. Quel traitement proposer ? Une chimiothérapie ? Existe-t-il des nouveautés ? Quelle est la meilleure thérapie ? On commence à aborder l'espérance de vie, qui est toujours le sujet le plus difficile de la consultation.

Pour chaque patient, le cancérologue doit faire un choix entre :

- les chimiothérapies classiques (les cytotoxiques),
- les thérapies ciblées (nouvelles générations de médicaments apparus ces 4 dernières années),
- le traitement hormonal qui reste un traitement de référence que l'on continue,
- et les nouveautés à venir comme l'immunothérapie et les radio-isotopes (nouvelle génération de radiothérapie très spécifique arrivée en 2014).

LES PROGRES DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE EN ONCOLOGIE (2004-2014)

Avant 2004, lorsque les patients atteints d'un cancer de la prostate arrivaient en oncologie après échec du traitement hormonal, nous n'avions rien à leur proposer sauf un médicament très ancien : le **mitoxantrone (Novantrone)** qui a duré 15 ans avec des résultats très faibles et un traitement très lourd.

Après 2004, nous avons noté un changement très important avec l'arrivée du médicament **docetaxel (Taxotère)**. De 16 mois de survie, d'espérance vie, on est passé à 18 mois. C'était la première étape dans le progrès des nouvelles stratégies thérapeutiques du cancer de la prostate. De 2004 à 2010, aucune nouveauté. On est resté avec le docetaxel. Ensuite, on revenait aux bases : traitement hormonal ou traitement contre la douleur.

A partir de 2010, les choses ont commencé à changer avec un autre médicament de la même famille des taxel : le **cabazitaxel (Jevtana)**. Une étude, nommée TROPIC, a comparé le nouveau médicament Jevtana avec le très ancien Novantrone. Depuis 6 ans, c'était la première fois que l'on gagnait encore 2,4 mois de plus par rapport à l'espérance de vie. Dans le domaine de la cancérologie, gagner 2-3 mois c'est beaucoup. On progresse pas à pas pour arriver à une espérance de vie prolongée. Dans le même temps, on se pose toujours les mêmes questions : faut-il appliquer pour tout le monde ce médicament ? A quel prix en termes d'effets secondaires, de qualité de vie, de surveillance, de quotidien ?

Le Cabazitaxel est un très bon médicament, le problème est qu'il est toxique. Il n'est pas possible de l'appliquer à tous les patients à cause des problèmes de chute du taux de globules blancs, ce qu'on appelle l'aplasie, qui vient avec la chimiothérapie. Les globules blancs sont très importants dans l'application du traitement par Cabazitaxel. Donc un patient un peu fatigué, avec pas mal d'antécédents, de métastases osseuses continuant de détruire la moelle osseuse (qui produit les globules blancs) ne pourra pas en bénéficier.

2010-2011. Les progrès commencent à aller plus loin, plus vite en gagnant plus de confort avec l'arrivée **l'abiratérone (Zytiga)**. L'abiratérone est une nouvelle génération de traitement hormonal oral. Ces 4-5 dernières années voient arriver sur le marché le début des traitements oraux. Pas seulement pour le cancer de la prostate mais dans tous les domaines de la cancérologie, pour n'importe quel organe. Le Zytiga, au fond, est un traitement hormonal mais avec un mécanisme d'action très différent. Il bloque le récepteur qui nourrit les cellules cancéreuses de manière très avancée, avec plusieurs mécanismes d'action pour gagner des résultats très positifs.

L'avantage du Zytiga est la tolérance. Il s'agit d'un traitement oral. 4 cachets à prendre tous les jours avec des effets secondaires très faibles et gérables contrairement à la chimiothérapie classique. Les patients vivent vraiment bien dans 85 à 90 % des cas. On fait une analyse approfondie à intervalle régulier avec le patient pour savoir si on a toujours un bénéfice.

A ce moment là, le docetaxel (Taxotère) reste toujours le traitement de référence. Une étude a comparé le docetaxel (Taxotère) avec le traitement standard de l'époque mitoxantrone (Novantrone) et la corticothérapie (cortisone), traitement de préférence parce que la cortisone permet un gain sur la douleur, sur le contrôle de la maladie et sur l'état général du patient.

Une étude a également comparé l'abiratérone (Zytiga) avec la cortisone. On gagne encore 4 mois de plus. L'espérance de vie qui était à 10,9 mois est montée à 14,8 mois.

Même avec le Zytiga, plusieurs questions se sont posées : ce traitement peut-il être appliqué à tous les patients ? Pour n'importe quel état général de santé ? Doit-on le donner aux personnes âgées ou plutôt jeunes ? Aux patients avec des augmentations de PSA ?

Une analyse approfondie a donc été réalisée pour les sous-groupes. Les résultats montrent qu'il y a toujours des bénéfices avec ces médicaments. Le Zytiga est devenu le médicament standard après le docetaxel (Taxotère). Pour tous les patients, c'est certain, on gagne en espérance de vie avec une qualité de vie très importante, surtout lorsque le patient sort de chimiothérapie avec le Taxotère et qu'il est épuisé avec des problèmes d'aplasie et de fièvre.

Le Zytiga étant un très bon médicament, efficace, avec une très bonne tolérance où tous les patients se portent bien, on s'est ensuite demandé : pourquoi continuer à appliquer le docetaxel (Taxotère) au départ ? Pourquoi ne pas essayer le Zytiga avant le Taxotère, pour décaler la chimiothérapie pour plus tard avec tous les effets secondaires qu'elle engendre ? Il s'agit de gagner quelques mois avec une qualité de vie très importante. Une étude a donc été réalisée pour déterminer si le Zytiga devait être utilisé avant le Taxotère ou non. Cela a été comparé avec la cortisone. On constate des bénéfices très évidents en donnant du Zytiga avant le Taxotère avec à nouveau une augmentation de l'espérance de vie.

Puis la question quel traitement pour quel patient s'est posée. Comment peut-on faire les choix ? Avec les avis d'experts, il a été décidé de commencer avec le Zytiga pour les patients qui ne sont pas en bon état général et qui ne peuvent pas supporter la chimiothérapie. Pour les patients en bon état général, qui peuvent supporter la chimiothérapie, on commencera avec le Docétaxel, parce que s'il n'est pas utilisé à ce moment là, il ne le sera peut-être jamais. L'oncologue de référence va faire un choix en fonction de différents paramètres : l'état général du patient et les autres médicaments qu'il prend, l'agressivité de la tumeur, les symptômes, la réponse précédente au traitement hormonal (si elle est très courte, le Zytiga n'aura peut-être pas sa place, si elle est très longue, avec une très bonne réponse, le Zytiga sera préféré pour commencer, le Taxotère viendra après).

Il y a 2-3 ans, on s'est demandé si le Zytiga avait d'autres bénéfices que l'espérance de vie. Les patients sous Zytiga utilisent-ils moins de produits morphiniques contre la douleur comportant des effets secondaires ? La réponse est oui. Décale-t-on vraiment la chimiothérapie avec quelques mois de traitement par Zytiga ? Oui, on gagne 9 mois de décalage, ce n'est pas rien. Autre avantage, le plus souvent les patients sous Zytiga sont en bon état général. On gagne également des bénéfices biologiques sur le contrôle du PSA.

Le Zytiga a des effets très positifs mais le problème est que la réponse au Zytiga est généralement tardive. On la constate à partir de 3 à 4 mois de traitement, ce qui est très long pour les patients et pour les médecins. Les patients viennent en consultation avec un PSA qui augmente et se demandent si le traitement fonctionne ou pas. Notre rôle est de rassurer les patients. On connaît cet effet mais on est obligé d'attendre car même sans certitude sur le résultat, en cas de réponse au Zytiga, les bénéfices sont importants.

2012 – Une nouvelle génération de traitement hormonal s’ajoute à l’arsenal thérapeutique : **l’enzalutamide (Xtandi ou MDV3100)**, qui bloque les cellules cancéreuses avec un triple mécanisme, est validé après la chimiothérapie. Ce type de médicament n’est pas très loin de la chimiothérapie. Une étude a comparé l’enzalutamide contre placebo en 2^{ème} ligne de traitement après le Taxotère (traitement de référence). On gagne encore 4,5 à 5 mois. De plus, les effets secondaires sont les mêmes que tous les autres traitements hormonaux : bouffées de chaleur etc.... Les patients ont l’habitude de vivre avec depuis longtemps. Dans la majorité des cas, on ne constate pas d’autres effets secondaires nouveaux ou inconnus sauf dans des cas rares mais l’information est bien donnée aux patients.

Le Xtandi, comme le Zytiga, est un traitement oral. Le patient reste à son domicile et prend 4 comprimés par jour.

Un nouveau médicament, malheureusement, pas encore arrivé en France, a été comparé pour les patients complètement asymptomatiques : patient sous surveillance post-radiothérapie ou post-prostatectomie, en bon état général, avec une évolution de nature très lente, naïf de tout traitement chez qui on commence à découvrir des métastases (osseuses ou autres). Avec ce médicament on s’est posé la question : faut-il le commencer à ce moment là ou pas ? A ce jour, les résultats sont positifs, on gagne 4 mois d’espérance de vie avant de commencer n’importe quel traitement. Ce médicament n’est pas encore disponible en France, mais il devrait arriver très bientôt.

2014 - Après la nouvelle génération de radiothérapie sont arrivés les radio-isotopes : **Alpharadin (Radium223 ou Xofigo)**. Une nouvelle molécule envoie un certain type d’énergie de façon très efficace et moins toxique.

La radiothérapie reste un traitement de référence au départ pour un cancer de la prostate puis pour les métastases osseuses ou le contrôle local des métastases osseuses, surtout si elles sont douloureuses. Habituellement pour le traitement par radio-isotopes, le patient reçoit 6 injections faites en hospitalisation, pour les risques d’irradiation. Ce traitement est disponible depuis ces 3-4 derniers mois, il a été validé tout récemment. Il est indiqué pour les patients symptomatiques, avec des métastases osseuses seulement et une évolution pas trop rapide. Ce traitement contrôle bien la situation, dure et surtout décale d’autres médicaments. Après les 6 injections, on attend, on fait une surveillance régulière. Peu de patients en ont bénéficié pour l’instant. Le traitement est donné en association avec l’équipe de médecine nucléaire qui a un rôle très important dans l’administration de ce médicament.

CONCLUSION

Donc, petit à petit, on gagne sur l’efficacité, l’espérance de vie et la qualité de vie. Dans le domaine de la cancérologie, il faut être très patient. Dans les années 1970, pour n’importe quel organe, à part la chirurgie et après 1 an de traitement, l’espérance de vie était malheureusement très courte. Depuis cette époque, on a inventé le domaine de l’oncologie médicale et on a commencé à gagner quelques mois pour arriver à une espérance de vie plus tardive. Ce que l’on recherche surtout depuis ces 15 dernières années, c’est la qualité de vie. On essaie d’utiliser maintenant pour le cancer métastatique, le terme de maladie chronique, au même titre que d’autres maladies (cardiaques, hypertension, diabète etc...) pour lesquelles on ne sera jamais guéri mais il existe toujours un médicament, un traitement qu’il faut utiliser de façon très adaptée, avec le moins d’effets secondaires possible pour qu’il soit vivable et supportable.

Entre 2004 et 2010, pour un cancer de la prostate métastatique, on utilisait le traitement hormonal. Puis lorsqu’il devenait résistant à la castration, le Taxotère. A cette période là, c’était très difficile pour les patients et pour nous, parce qu’après le Taxotère, nous n’avions rien d’autre à proposer. Ce n’était pas aisé d’expliquer qu’un seul médicament était disponible et en plus très difficile à supporter.

Entre 2010 jusqu’à août 2014, l’arsenal thérapeutique s’élargit de 5 à 6 molécules supplémentaires. Chacune d’elles permet de gagner 2 à 3 mois d’espérance de vie en plus par rapport à l’histoire naturelle de sa maladie. Désormais, notre métier, notre quotidien est de choisir le type de traitement, l’ordre et la séquence pour chaque malade.

Actuellement, pour tous les patients, l'indication du Cabazitaxel, de l'Abiratérone, de l'enzalutamide et du radium223 se fait toujours après le Taxotère. Dans le dernier congrès américain 2014 de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), le Taxotère a encore donné une bonne surprise. Le résultat d'une analyse démontre une augmentation énorme de l'espérance de vie. Donc, le Taxotère est toujours un médicament très efficace.

Pour chaque patient, il faut faire une séquence thérapeutique adaptée en fonction de ses besoins et de sa maladie personnalisée. Est-elle lente, rapide, symptomatique, asymptomatique, que fait le patient dans la vie, voyage-t-il beaucoup, sort-il beaucoup, s'occupe-t-il de sa famille ? Ces éléments, le choix du traitement personnalisé et les mots utilisés sont très importants.

Il existe aussi un traitement de support pour soutenir les métastases osseuses, pour essayer de décaler les métastases osseuses le plus tard possible. Il s'agit du XGEVA en injection une fois par mois. C'est un très bon médicament également mais ce n'est pas un traitement de fond, c'est plutôt un traitement pour essayer de contrôler les métastases osseuses ou pour réduire la douleur, problème majeur dans notre quotidien avec le cancer de la prostate.

PROJET D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DE CHIMIOTHERAPIE ORALE

Pourquoi ?

Les traitements se font de plus en plus par voie orale (cachets). Le patient suit son traitement à domicile. On a toujours un bon contact entre les patients et l'hôpital mais parfois, ces derniers sont très angoissés. De multiples questions se posent. Que faire en cas d'oubli d'un comprimé ? Y a-t-il des interactions avec d'autres médicaments ? Que faire s'il arrive un problème à minuit ou le week-end. Le patient est obligé de chercher, parfois paniqué, ce qu'il va faire, est-ce bien ou pas ? Faut-il se rendre aux urgences puis attendre des heures ou peut-il attendre le lundi ou le lendemain matin ? Comment fait-on pour rassurer les patients et surtout, pour la prise en charge des effets secondaires ? Existe-il des standards pour la surveillance de ces traitements via les oncologues, les médecins traitants, les infirmières, les pharmaciens, les équipes de nuit ? Jusqu'à maintenant, les standards ne sont pas très clairs. Il faut essayer de créer une équipe pour l'éducation thérapeutique de la chimiothérapie orale qui soit spécialisée dans ce domaine pour informer les patients sur qui contacter, quoi faire et les numéros utiles à joindre. Pas seulement pour le cancer de la prostate mais pour tout type de cancer.

Au départ, ce projet d'éducation thérapeutique de chimiothérapie orale est un soutien à la formation des professions de santé. Mais il faut élargir la formation pour les autres membres de l'équipe médicale et aussi pour les patients. Donc à ce moment-là, un Institut de Cancérologie a commencé à s'engager avec nous dans cette démarche.

Qui ?

Les participants à ce projet sont :

- d'une part, le groupe hospitalier des Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisiens Saint-Antoine et Tenon et le groupe hospitalier Pitié Salpêtrière / Charles Foix où les services d'hématologie, de cancérologie et d'urologie sont concernés.
- et d'autre part les professionnels des bureaux de santé de ville, parce que ce sont eux que les patients consultent dans la plupart des cas comme premiers professionnels de santé (arrondissements des 11^e, 12^e et 13^e).

Pour quelles maladies ?

Pour commencer, on a choisi quelques groupes de maladie :

- l'hémopathie, le traitement d'hématologie, les lymphoïdes, surtout les leucémies et les myélomes multiples qui disposent aujourd'hui de beaucoup plus de traitements oraux
- et deux cancers : le cancer du rein dont 90 % des traitements sont oraux (chimiothérapies orales ou thérapies ciblées) et le cancer de la prostate.

Déroulement

4 phases sont prévues pour la réalisation de ce projet :

- 1) **expliquer et sensibiliser les professionnels de santé des villes** à l'éducation thérapeutique, surtout les médecins traitants, les pharmaciens, les infirmières.
- 2) **former**. C'est notre métier. Il faut donner les formations nécessaires aux personnes correspondantes. Quels sont les effets secondaires, lesquels sont les plus dangereux, quelle est la prise en charge pour chacun...
- 3) **écrire un programme d'éducation thérapeutique de traitement oral** de façon générale. Il se décomposera ensuite en deux parties : l'une pour l'hématologie, parce que très spécifique, l'autre pour la cancérologie (la prostate et les reins). Ils seront élaborés pour les groupements hospitaliers et les professionnels de santé des villes qui deviendront un principe, il s'agit du premier projet de ce type.
- 4) ensuite il faudra essayer de faire des **outils d'éducation thérapeutique** qui seront validés par l'équipe médicale et surtout aussi par les associations de patients : ce critère est-il raisonnable, vivable, compréhensible, facile à mettre en place ou non ?

On attend l'accord pour lancer ce projet au mois d'octobre. Notre objectif est que le patient prenne son traitement à domicile et vive comme tout le monde.

Questions-réponses

 **Question de la salle :** Parmi toute la gamme des médicaments que vous avez citée, vous n'avez pas parlé du VP16. Est-ce une marque commerciale ou le nom de la molécule ? En avez-vous entendu parler ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** En fait, on utilise 3-4 médicaments depuis des années comme le VP16, le Navelbine ou le Taxol. Jusqu'à maintenant, la réponse pour ce type de médicament est très personnelle. Les études ne sont pas très claires sur leur efficacité, mais le retour d'expérience des équipes d'oncologie médicale donne des résultats positifs pour quelques patients. Pour certains patients qui arrivent parfois en fin de course, pour lesquels tous les médicaments possibles ont été utilisés et qui restent en bon état général et très demandeurs pour l'application d'un traitement, je leur propose : le VP16 ou le Navelbine, qui fonctionnent parfois mais sans certitude. Le taux de réussite est très faible mais quand on constate une réponse au traitement, cela fonctionne très bien. Sans rentrer dans les détails, les cancers de la prostate neuroendocrine (moins de 5 % des cas) ou en partie neuroendocrine répondent très bien au VP16 qui est un traitement oral essentiel pour ces tumeurs particulières.

 **Question de la salle :** Je vais poser une question qui vient peut-être avant les médicaments. Nous, malades, ce dont on a besoin, c'est d'être un peu moins dans le brouillard. Nous voulons être acteurs de notre pathologie, qu'on puisse connaître l'histoire naturelle de la maladie. Qu'on sache à peu près où l'on va. Je pense que bien souvent cela nous manque. Si vous pouviez l'inclure dans vos projets d'éducation thérapeutique. Parce que même si les oncologues ne veulent pas choquer le malade et lui donner de l'espoir, le patient, lui, a surtout besoin de savoir.

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Je suis entièrement d'accord avec vous. Je pense que c'est un droit du patient de savoir où il va et c'est très important. C'est ce qu'on essaie d'expliquer à nos patients tous les jours mais il faut le faire de façon adaptée, en fonction de chaque personnalité. Après une consultation d'un quart d'heure ou d'une demi-heure, on commence à voir sa personnalité. S'il est très angoissé, on va le choquer en lui donnant toute l'information d'un seul coup, alors on le fait tout doucement, étape par étape. Au contraire, il peut s'agir d'un patient qui a besoin d'information claire, noir sur blanc. Selon l'histoire adaptée ou le choix adapté pour chaque patient, il faut donner toutes les formations nécessaires au cas par cas. Le patient ne doit pas sortir de la consultation et se suicider parce que les statistiques sur le papier lui donnent une espérance de vie très courte. On ne peut pas parler pour des chiffres absolus et par exemple dire : « votre espérance de vie est de 2 ans », parce que dans l'histoire naturelle, avec tous les médicaments disponibles, certains patients vivent 10-15 ans. Leur fin de vie est due à d'autres causes et pas au cancer de la prostate. La réalité parle également donc il faut faire attention à l'information que l'on donne. Cela doit être fait de façon adaptée et raisonnable, étape par étape.

 **Question de la salle :** Est-ce que ce projet d'éducation thérapeutique correspond à une identification précise d'anomalies et de dysfonctionnements de soins ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Il y a 3-4 ans, 95 % de nos médicaments étaient des traitements intraveineux. Le traitement oral arrive de plus en plus. Jusqu'à maintenant, aucun standard n'est mis en place, les recommandations ne sont pas très claires parce que la pratique de l'oncologie médicale est très personnalisée. Par exemple, avec beaucoup d'autres collègues, en première consultation, j'explique et j'informe le patient. Puis je les revois après 10-15 jours, puis après 1 mois. Cela varie en fonction de chaque patient. Mais ce que nous constatons tous les jours c'est que le patient est un peu perdu en cas de problème majeur. Il contacte en premier lieu son oncologue, mais si cela se passe à minuit ou le week-end, que doit-il faire ? Qui doit-il contacter ? Où doit-il aller ? On souhaite faciliter le quotidien des patients et leur donner un vrai service pour qu'ils sachent qu'ils ne sont pas seuls, qu'ils peuvent contacter des personnes qui ont la formation de l'éducation thérapeutique pour répondre à leurs questions. Même s'il s'agit simplement de répondre : « ne vous inquiétez pas, ce n'est rien, vous pouvez attendre jusqu'à lundi ». C'est aussi une réponse très rassurante pour les patients. Effectivement, il existe des dysfonctionnements, un déficit mais on essaie d'aller vers la route idéale.

 **Question de la salle :** Ces traitements sont-ils également adaptés pour les gens qui ont eu une ablation totale de la prostate et qui font une rechute ? Existents-ils des médicaments pour prévenir ces rechutes ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Il existe deux types de patients en oncologie. Soit des patients qui ont subi une prostatectomie radicale ou une radiothérapie puis lors du suivi on observe des métastases, soit des patients chez qui on découvre un cancer métastatique d'emblée. Avant d'appliquer un médicament à un patient, sait-on vraiment si ce traitement donnera une réponse ou non ? Jusqu'à maintenant, on n'a que des indicateurs cliniques, des indicateurs biologiques. Dans la pratique, on sait que les patients avec des traitements hormonaux qui répondent très bien depuis longtemps,

sans maladie agressive, avec une évolution lente, sont plutôt de bons répondeurs au Zytiga et au Xtandi, la nouvelle génération de traitement hormonal, traitement qui sera très adapté. Mais pour un patient d'une cinquantaine d'années, avec une maladie très agressive qui progresse au bout de 6 mois de traitement hormonal, à ce moment-là, la chimiothérapie classique, comme le Docétaxel ou Cabazitaxel, sera plutôt adaptée. Notre rêve est de faire une cartographie génétique ou clinique pour chaque patient qui nous permette de faire un choix de médicaments. Je l'ai vécu pour le cancer du sein, pendant 3-4 ans en 2004-2005 et maintenant, elle commence à arriver.

 **Question de la salle :** Vous me semblez être un praticien ouvert aux questions, prêt à répondre. Que faites-vous lorsque vous avez des patients qui ne vous posent pas de questions, qui restent passifs ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Je les stimule profondément, c'est très important.

 **Question de la salle :** Je suppose que vous avez des catégories de ce genre, qui acceptent tout, pour lesquels vous êtes le Bon Dieu. Les réveillez-vous ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Même pour ces personnalités, il y a deux profils. Un profil de défense : le seul moyen de se défendre lui-même, c'est de ne pas poser de questions pour ne pas entendre les mauvaises nouvelles. Tout ce que le patient souhaite savoir c'est quel médicament il va prendre et la manière dont il sera appliqué. L'autre profil correspond à un type de patients très déprimés, qui n'ont pas envie de poser la question. Dans ces deux cas c'est très difficile, c'est leur droit, je dois m'assurer qu'ils savent tout.

 **Question de la salle :** Est-ce la femme qui commande parfois ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Je me souviens d'une consultation avec un patient que j'apprécie beaucoup. En consultation, je lui demande s'il ressent des douleurs. Il regarde sa femme. Alors quand je pose la question, je demande à l'épouse de ne pas répondre tout de suite car j'aimerais bien entendre ce que va dire son époux. Ensuite, je demande l'avis de Madame parce que je garde ma place.

 **Question de la salle :** D'autres médicaments sont-ils en cours de préparation et lesquels ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** L'avenir de la cancérologie de manière générale est l'immunothérapie. On cherche de nouvelles cibles parce qu'on commence à voir la fin des traitements qu'on a utilisés dans le cancer de la prostate ces 5-6 dernières années. Il faut rechercher autre chose. L'immunothérapie stimule le système immunitaire pour sortir les lymphocytes ou les anticorps qui vont attaquer les cellules cancéreuses. On a commencé à gagner avec ce mécanisme dans d'autres domaines du cancer et le cancer pancréatique parfois. On attend avec patience ce traitement dans les domaines du cancer de la prostate et des reins.

 **Question de la salle :** Dans combien de temps ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** On a déjà commencé depuis la fin des années 1990, on est à 15 ans. Entre la première théorie et l'arrivée d'un médicament, il faut compter 20 ans. Aujourd'hui, on est un peu plus rapide. Donc, on est dans les temps pour obtenir prochainement les médicaments.

 **Question de la salle :** Quand vous avez un patient avec un cancer d'emblée métastatique, par exemple sur les os et à l'abdomen, les médicaments que vous proposez ont-ils une influence ? Ils sont censés soigner la prostate, mais quel est leur effet sur les os ? Est-ce que d'un

côté, ils soigneraient le cancer de la prostate et de l'autre côté les métastases osseuses ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** En fait n'importe quel médicament utilisé fonctionne pour tous les types de cellules cancéreuses. Donc il attaque que ce soit dans la prostate, l'os, le ganglion ou le foie.

👉 **Question de la salle :** Quel que soit l'endroit ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Quel que soit l'endroit. C'est aussi la raison pour laquelle parfois, on a des effets secondaires. La spécificité du traitement se porte sur le type de cellules cancéreuses, pas sur l'endroit où elles se trouvent. Le traitement agit même dans le cerveau mais c'est un peu plus compliqué.

👉 **Question de la salle :** Le Zometa est censé faire quoi ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Le Zometa est un très bon médicament qui existe depuis 15 ans. Il a deux actions. Il agit essentiellement pour soutenir l'endroit faible de l'os. De cette manière on diminue les risques de fracture, la douleur et on essaie de consolider et de reconstruire la partie qui était déjà détruite. Deuxième action, mais c'est une théorie dont on n'est pas encore sûr à 100 %, il aurait un effet antiangiogénique ou angiogénèse qui bloque les petits vaisseaux nourrissant la métastase. C'est un effet minime, ce pourquoi le Zometa est toujours pris avec un traitement profond (hormonal, chimiothérapeutique, de nouvelles générations, de thérapies ciblées).

👉 **Question de la salle :** Et le Xgeva ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** C'est la nouvelle génération de Zometa. On gagne quelques pourcentages et quelques mois de survie de plus. La différence entre le Xgeva et le Zometa est très significative en termes de statistiques. Pour cette raison on utilise le Xgeva à la place du Zometa depuis 1 an, 1 an et demi. Son administration en plus a un côté pratique, ce sont des injections sous-cutanées. Donc plus de facilité et c'est un avantage pour les patients.

👉 **Question de la salle :** Tout a l'air de partir des récepteurs des androgènes. N'y a-t-il pas un moyen de les supprimer ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Les supprimer, c'est impossible, donc on essaie de bloquer, soit avec des traitements hormonaux, anti-hormonaux ou autres, mais le problème des cellules cancéreuses est qu'elles sont très intelligentes. Les résistances apparaissent toujours.

👉 **Question de la salle :** Oui, mais elles passent toutes par les récepteurs aux androgènes.

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Oui, mais les récepteurs aux androgènes ne sont pas seulement dans la prostate, ils sont aussi dans les métastases et ailleurs. On ne peut pas les supprimer à 100 %, il n'existe aucun moyen jusqu'à maintenant.

👉 **Question de la salle :** D'accord, mais si on les supprime, supprime-t-on la maladie ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Je suis d'accord, mais à ce jour, on n'a pas les moyens de savoir quels sont les mécanismes de résistance pour le cancer de la prostate.

👉 **Question de la salle :** On parle de résistance aux médicaments mais le Zytiga agit comme les autres.

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Pour le Zytiga, les mécanismes d'action sont complètement différents.

- Question de la salle :** Pourtant le Zytiga bloque quand même les récepteurs aux androgènes.
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Parce qu'il s'agit du mécanisme essentiel pour le cancer de la prostate. On ne va donc pas en rechercher un autre. Le traitement historique du cancer de la prostate, malheureusement, était la prostatectomie. On pensait avoir retiré la source essentielle de la testostérone avec la chirurgie ou avec le traitement hormonal mais malgré tout on a parfois des métastases. Cela indique que des problèmes de résistance sont toujours présents. C'est le problème majeur.
- Roland MUNTZ :** Nous parlons ici de chimiothérapie. La chimiothérapie, par définition, intervient après une résistance à la castration. Mais la résistance à la castration, c'est lorsque le PSA s'élève après une hormonothérapie classique : LHRH parfois même combiné à un anti-androgène et d'autres molécules comme le Docetaxel. Quand on lit certains sites américains, ils indiquent qu'à partir de cette résistance, ils ont une 2^e solution. D'après eux, elle aurait des effets positifs pendant plusieurs années à des pourcentages allant jusqu'à 80 % de la 2^e vie. Cette solution, c'est le Kétoconazole + GM-CSF. Quel est votre avis ?
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Ce sont des stratégies qui étaient utilisées, de mémoire, fin 1980 et 1990. Comme pour le VP16, quelques patients répondaient très bien au traitement et pendant des années. Si c'est utile sur 80 % ou 90 % des patients, je l'utilise à partir de demain, je vais même appeler mes patients dès ce soir. Le problème est que parfois, dans les sites que l'on utilise pour chercher des petites informations, les résultats peuvent être exagérés. Mais puis-je utiliser cela pour tous les patients ? Est-ce que je prends des risques pour tous les patients ? On est obligé d'avoir des statistiques concrètes pour le nombre de patients qui l'utilise. Et encore, on a une méthodologie qu'il faut respecter. Quel type de patient ? Quel Gleason ? Quelle agressivité ? Quel PSA ? Quelle(s) métastase(s) ? Quels sont les effets secondaires pour chacun ? Quelle est l'évolution naturelle de chaque malade ?
- Roland MUNTZ :** Je comprends. L'oncologue dont je parle s'appelle Charles Myers. C'est un des plus connus dans la communauté des patients mondiaux. Actuellement encore, il raconte qu'en 2^e ligne, il fait des traitements de ce type. Autre point : il est question également chez les Américains de rémission complète, de quasi-guérison, uniquement avec le Taxotère. Avez-vous déjà vu cela en France ?
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Des rémissions complètes avec le Taxotère ?
- Roland MUNTZ :** Cancer disparu.
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Dans ma pratique de tous les jours, depuis 15-16 ans, je ne l'ai jamais vu. Mais pour chaque étude de Taxotère, 1 ou 2 patients sont en rémission. Cela existe dans tous les domaines. Mais Taxotère égal rémission complète, c'est moins de 1 %, si je suis optimiste.
- Question de la salle :** A votre connaissance, des recherches sont-elles actuellement menées dans le domaine de la génétique avec des cellules souches ou autres ?
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Plusieurs centres mènent ce type de recherches mais elles ne sont pas encore validées. L'Allemagne et la Suisse font des études sur les cellules souches, pas seulement pour le cancer de la prostate mais pour n'importe quelle maladie. C'est un domaine qu'on commence à utiliser. J'ai quelques expériences personnelles avec d'autres patients en dehors du cancer qui me demandent s'ils peuvent le faire ou non. Je leur réponds que si je n'ai pas de solution, que le patient est en bon état général, qu'il a les moyens financiers puisque c'est privé, pourquoi pas ? Mais il faut bien expliquer les effets secondaires et le taux de réussite. Parce que le problème, ce

n'est pas seulement d'essayer un nouveau traitement, c'est l'espoir qui a été nourrit. S'il ne se passe rien, c'est encore beaucoup plus difficile à vivre pour le patient.

Question de la salle : Vous nous avez parlé de toxicité et d'atteinte à la moelle osseuse dans la chimiothérapie des taxels, en particulier pour le Cabazitaxel. Dans votre expérience, ces atteintes à la moelle osseuse sont-elles en majorité réversibles ou vont-elles plutôt se diriger en majorité vers des leucémies diverses ou de l'aplasie médullaire ? Auxquels cas, le remède serait pire que le mal. Le problème des atteintes à la moelle osseuse se pose un peu partout. Il se pose également en radiothérapie qui peut provoquer, si le terrain est favorable, si chaque individualité est sensible ou pas, des hypoplasies, des anomalies myéloïdes. C'est la porte ouverte aux leucémies tant aiguës que lymphoïdes chroniques. Qu'est-ce que vous observez dans votre expérience au niveau des taxels par exemple ?

Rép. Dr Ahmed Khalil : Les problèmes de leucémie dus aux taxels n'existent pas pour le cancer de la prostate. Cela n'est référencé nulle part. Ce que l'on vit tous les jours, ce sont des problèmes d'aplasie ou d'hypoplasie. Pour l'aplasie, on relève 2 facteurs : la maladie, parce que dans les cas métastatiques osseux, la moelle est déjà abîmée à cause des cellules cancéreuses et la toxicité de la chimiothérapie ajoute de l'aplasie car elle utilise les cellules souches. Aujourd'hui, pour quasiment 100 % des patients sous Cabazitaxel, on utilise le facteur de croissance. Il s'agit de piqûres qu'on fait pour stimuler le reste des cellules souches de la moelle osseuse et essayer de défendre le problème d'aplasie. Je pense qu'avec les facteurs de croissance qui existent depuis 15 ans, on a beaucoup d'amélioration. Les chimiothérapies qui donnent des effets de leucémie sont très peu nombreuses. Un ou deux médicaments seulement peuvent donner ces effets et ce n'est pas dans le domaine du cancer de la prostate. Cela concerne moins de 1 % des cas, mais cela existe.

Question de la salle : Donc en général, il y a une réversibilité ?

Rép. Dr Ahmed Khalil : En fait, cela dépend de l'histoire naturelle. Certains patients restent dans l'aplasie 24 heures, 48 heures. D'autres restent 15 jours, 30 jours. Cela dépend de l'extension de la maladie, du type de chimiothérapie utilisé et de sa durée, de l'agressivité de la maladie, de l'histoire naturelle de chaque patient en dehors du cancer. A-t-on utilisé beaucoup de moelle osseuse ? Quel est l'âge du patient et de sa moelle ? Parfois, un patient de 60 ans a une moelle osseuse âgée de 80 ans. On ne peut pas le savoir mais on le vit quotidiennement.

Question de la salle : Je me trompe peut-être, mais il me semble que j'ai vu passer un article justement dans les communications de l'ANAMACaP sur des traitements hormonaux à base de progestérone. Me suis-je trompé ou est-ce vrai ?

Rép. Dr Ahmed Khalil : Non, vous ne vous êtes pas trompé. La progestérone existe comme médicament. On l'utilise de temps en temps dans deux domaines. Pour le cancer du sein en fin de course et pour le cancer de la prostate, parfois. Mais le risque thrombotique (caillots, embolies pulmonaires et cérébrales) est très important. Personnellement, je ne prends pas ce type de risques mais cela existe. Dans le même ordre d'idée, le Distilbène, un anti-œstrogène, peut aussi être utilisé mais il donne également des effets secondaires similaires. Malgré cela, on l'utilise, mais avec un anticoagulant préventif. On n'a pas de garantie à 100 % sur la réponse du médicament et sur les effets secondaires. Donc, on prend beaucoup de risques pour un bénéfice très faible.

Roland MUNTZ : Est-ce que ce n'est pas la dernière des dernières solutions après même le Cabazitaxel ? J'ai déjà vu des gens comme ça survivre 6 mois.

Rép. Dr Ahmed Khalil : Théoriquement, c'est la dernière des dernières des dernières solutions.

Présentation de la plate-forme WEB d'aide à la décision du patient et d'éducation à la prévention et/aux traitements du cancer de la prostate vc

Professeur Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue à l'Hôpital TENON (APHP), Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du Conseil Scientifique de l'ANAMACAP

Voici la présentation d'une proposition (cf. mail ANAMACaP envoyé le 02/09/14). Il s'agit d'une plateforme Internet qui permet de disposer d'un dossier médical personnalisé, sécurisé et crypté. La télémédecine est actuellement un élément qui se développe. Il nous est donc venu l'idée d'utiliser ces systèmes de télémédecine dans un cadre médical « réglementaire et confidentiel ».

Pourquoi ?

Il est de moins en moins possible, pour des raisons d'évolution et de sécurité, d'échanger des documents médicaux, en particulier sur les boîtes emails qui ne sont ni sécurisées ni agréées par les agences sanitaires.

L'idée s'est faite sur deux niveaux pour l'ANAMACaP :

- venir en complément de la rubrique « les réponses à vos questions » du site anamacap. Certaines questions posées dans cette rubrique étaient parfois plutôt personnelles. Avec cette plateforme Web sécurisée, on peut apporter une aide à la décision pouvant se baser sur des éléments qui ne peuvent pas être diffusés ailleurs (comptes rendus complets d'exams qui permettent de donner un avis le plus large possible et le plus précis possible : quels sont les médicaments pris ? Quelles sont les autres pathologies ? Quels sont les résultats des exams ?). La plateforme Web permet également un suivi personnalisé.
- Certains patients habitent loin. Cette plateforme pourrait les aider.

Avantages

Ces espaces permettent un échange, dans un espace sécurisé, pour poser des questions, mais surtout pour pouvoir poser des questions avec les éléments médicaux correspondants : comptes-rendus anatomopathologiques, radiologiques et même d'imagerie.

Si le patient part à l'autre bout du monde et qu'il lui arrive quelque chose, les médecins pourront connaître son traitement, ses antécédents etc... via le site de télémédecine. Cet espace en ligne permet un échange avec un historique médical accessible en permanence.

Le patient est le maître de son dossier. C'est lui qui donne accès à tout ou partie de ses éléments aux médecins de son choix (médecin traitant, spécialistes...). Il peut suivre les messages, les avis, les prescriptions par des notifications qui lui sont adressées dans sa boîte mail, l'invitant à en prendre connaissance de manière confidentielle sur le site de la plateforme.

Au départ, ce dossier médical personnalisé est présenté sur le plan urologique, mais il peut en fait servir à n'importe quelle spécialité médicale. Le patient dispose de son dossier dans son espace, accessible 24h/24 contenant notamment les éléments d'imagerie. Les résultats peuvent être incrémentés au fur et à mesure

Fonctionnement

Dans cet espace sécurisé et crypté, vous pouvez entrer votre historique médical avec des éléments importants qui peuvent être utiles (ex. : des courbes de PSA, de suivi du poids, de taille...). Ce système propose un secrétariat qui gère les dossiers.

Un calendrier est disponible pour les rendez-vous d'examens, vous pouvez les rentrer avec les commentaires des examens qui sont organisés et être alerté ainsi que le médecin la veille. Ces informations, les avis et les consultations peuvent être partagés avec les différents spécialistes.

Aujourd'hui, les laboratoires, mais aussi les services de radiologie ont de plus en plus d'espaces sécurisés. Le patient n'est plus obligé d'aller chercher ses résultats au laboratoire, il peut les recevoir en fichier .pdf par email ou aller les télécharger sur l'espace sécurisé indiqué par le laboratoire. Le patient peut ensuite transférer les résultats sur la plateforme Web pour le suivi.

Cette proposition est donc un plus dans la pratique où le patient prend aussi en charge son dossier et où il peut partager les éléments de son dossier, dans un classement assez simple.

Questions-réponses

 **Question de la salle :** Comment se passe la procédure pour s'abonner à cette plateforme ?

 **Rép. Pr CUSSENOT :** Comme expliqué dans la communication que l'ANAMACaP vous a adressée le 02/09/2014, il faut envoyer une demande par mail à l'adresse infocentreprostate@cerepp.org L'abonnement de base négociée pour l'ANAMACaP est de 40 euros par an.

 **Question de la salle :** L'hébergement est-il fait sur le site de l'ANAMACaP ?

 **Rép. Pr CUSSENOT :** Non, l'agence a un accès à distance sécurisé où tout est crypté. Le système s'appelle Activ Doctors Online. Il s'agit d'un réseau qui existe dans différentes branches. C'est l'un des hébergeurs qui a créé le dossier médical.

 **Question de la salle :** Je voudrais témoigner à ce propos. Je viens de très loin : 6 000 km d'ici. J'ai eu la chance déjà d'entrer dans ce « système » puisque le Professeur CUSSENOT a eu l'amabilité de m'y associer. C'était la formule, me semble-t-il, la plus indiquée par rapport aux échanges traditionnels dans mon cas. Cela paraît très intéressant. D'ailleurs lorsque j'ai eu accès à ce site de télémédecine, je pensais qu'il existait depuis plusieurs années. Je découvre en fait que c'est une nouveauté et cela a l'air d'être déjà très bien finalisé.

J'aurais peut-être deux petites remarques à formuler par rapport à ce que j'ai pu constater dans l'usage de cet outil. La première remarque, à mon sens : l'aspect partage n'est pas encore complètement abouti. Par exemple, si je veux inscrire le nom de mon médecin traitant pour qu'il puisse également recevoir l'information, il me semble qu'actuellement, c'est une fonction assez difficile.

 **Rép. Pr CUSSENOT :** Pour cela, il faut lui demander son email. Après quoi, c'est vous qui lui accordez son accès. Vous êtes gestionnaire de votre dossier.

 **Question de la salle :** Deuxième dernière petite remarque. Cela concerne la prescription, l'ordonnance. Par exemple, j'étais orienté vers un autre hôpital. On m'a demandé si j'avais une convocation. J'ai répondu que non, la convocation s'est faite par Internet. Est-ce que ce système est appelé à écarter définitivement tout le support papier ?

- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Cela dépend des endroits. Dans le cas particulier, cela a été organisé par un système « d'organisation dématérialisée ». La radiologie de la Pitié-Salpêtrière dispose d'un réseau de ce type. D'autres endroits conservent le papier mais l'avantage de la dématérialisation est que vous pouvez transférer le papier dans votre espace, le conserver et l'imprimer quand vous voulez. L'idée était celle-là et aussi pour les patients qui, comme vous, habitent loin. Vous pouvez avoir éventuellement un dialogue ou un suivi dans un espace, disons « médical réglementaire et confidentiel ».
- ↳ **Roland MUNTZ :** Quelques remarques : la première : comme j'ai une fonction d'exemplarité, j'étais l'un des premiers voire le premier à m'inscrire sur cette plateforme. De cette manière, je suis tranquille, j'ai mon dossier médical en ligne, je peux aller où je veux, je peux y accéder comme je veux. La seconde : sur la page d'accueil du site Activ Doctors Online, vous avez un numéro de téléphone d'une dame qui vous aide à faire les manips pour rentrer dans le site.
Pour l'ANAMACaP, je vous rappelle que l'interactivité que nous proposons sur notre site se décline actuellement en trois rubriques différentes : le forum d'entraide, les témoignages et les questions dites « techniques ». Le forum d'entraide, c'est un échange de patient avec un autre patient, ils racontent ce qu'ils veulent dans certaines limites puisqu'il existe un modérateur. Les témoignages sont très intéressants : c'est ce que vit chacun d'entre nous et qu'il a besoin de communiquer. La troisième : qui correspond un petit peu à ce qui se passe ici et ce pourquoi nous avons beaucoup de succès, c'est le problème médical (pas une consultation) qui était soumis à « un spécialiste », nous avons bien entendu les professeurs de notre conseil scientifique et parfois, des patients éclairés qui pouvaient répondre. Evidemment, cette proposition de télémedecine nous met un petit clignotant orange parce que nous ne voulons pas nous faire émasculer par une technique qui enlève l'une de nos particularités. Je vois bien qu'Olivier CUSSENOT est en train de m'écouter avec attention. Mais, lorsque nous poserons des questions de ce type, nous pourrons faire des notes techniques qui pourront alimenter la rubrique les réponses à vos questions de manière anonyme.
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Exactement, au lieu de partir d'un cas précis, la demande peut être faite sur un mode impersonnel afin que l'avis soit intéressant sur le plan général et puisse bénéficier à d'autres. Le cas a alors une fonction d'exemplarité.
- ↳ **Question de la salle :** Peut-on stocker les comptes rendus d'imagerie sur la plateforme de télémedecine ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Oui bien sûr.
- ↳ **Question de la salle :** Deux problèmes sur l'aspect sécurisé : au niveau du site, je ne suis pas ou peu inquiet, mais quid du problème de sécurité selon les points faibles : les patients ayant accès à leur dossier, un hacker peut également accéder au dossier patient à condition bien sûr de « cracker » les identifiants ou la sécurité qui existent.
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Tout comme votre compte en banque mais je ne suis pas sûr qu'il s'agisse de la même rentabilité (☺)
- ↳ **Question de la salle :** Sur le premier tableau présenté sur l'écran, il était précisé « aide à la décision ». Est-ce que l'échange est personnalisé avec un seul médecin ou s'agit-il un groupe de personnes ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Il s'agit d'un groupe.
- ↳ **Question de la salle :** Donc on ne sait pas qui répond ?

↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Si, vous pouvez le savoir. L'idée revient à la réunion de concertation pluridisciplinaire de recours. Cela dépend du cas, cela peut être assez variable. Cela peut concerner de la radiothérapie, de la chirurgie, du fonctionnel, donc ça permet de partager différents avis. L'idée est d'avoir deux/trois avis de spécialistes du domaine.

↳ **Roland MUNTZ :** Ce qui est sous-entendu par cette question, mon cher Professeur, c'est que tout le monde veut avoir un avis du Professeur CUSSENOT.

Aspects nutritionnels et suppléments médicamenteux en adjonction des traitements hormonaux pour la réduction des bouffées de chaleur

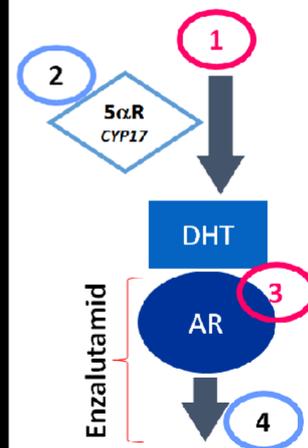
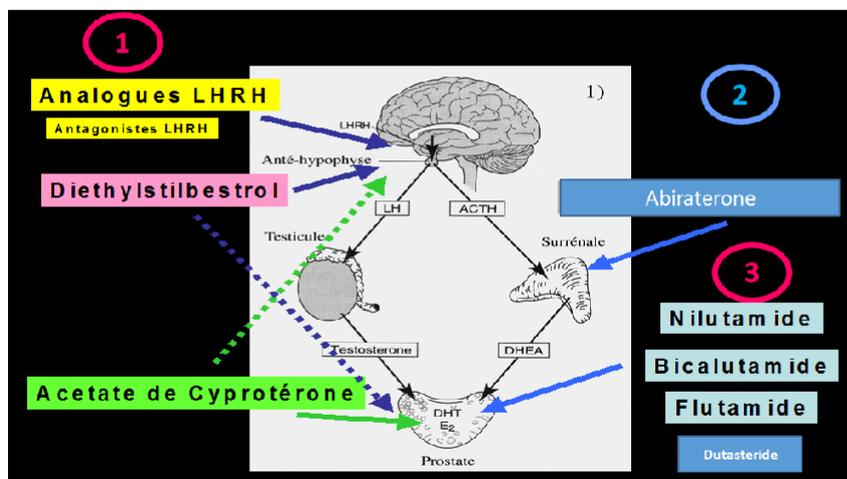
Professeur Olivier CUSSENOT, Urologue/Oncologue, Chef du service Urologie de l'Hôpital TENON (APHP), Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du Conseil Scientifique de l'ANAMACAP

Voici un exposé assez court sur les aspects liés aux bouffées de chaleur, élément important dans le traitement hormonal.

Les mécanismes d'action des traitements hormonaux

Traitement Hormonal

Blocage Androgénique
Partiel < Simple < Complet (1ère ou 2ème génération)



Inhibiteurs transcriptionnels
(Enzalutamide)

Il existe différents mécanismes dans les traitements hormonaux du cancer de la prostate. Ils bloquent les androgènes actifs sur le récepteur des androgènes. La testostérone est sécrétée par le testicule sous l'action de l'axe hypothalamo-hypophysaire du cerveau. La testostérone est transformée dans la prostate, dans le tissu prostatique en dihydrotestostérone (DHT) et en petite quantité en œstrogènes. C'est cette dihydrotestostérone qui est l'élément actif. Il existe différents niveaux d'action, cela dépend des références de base. Les **analogues de la LHRH** bloquent cette sécrétion au niveau du cerveau par l'axe hypothalamo-hypophysaire : le Décapeptyl, l'Eligard, le Zoladex, l'Enantone sont tous de la même famille avec un mécanisme d'action identique. Le Firmagon agit de la même manière mais c'est un **antagoniste**, il est plus récent. Les œstrogènes comme le Distilbène ont également cette action classique. Les analogues ont remplacé les œstrogènes initiaux, parce que les œstrogènes par le Distilbène ont un risque de complication cardio-vasculaire très important, de phlébite et de complications de thrombose cardiaque, d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral. On est obligé de donner des anticoagulants en particulier en prévention.

L'Acétate de Cyprotérone est un progestatif de synthèse de la famille de la **progestérone**. Il est un peu particulier mais il va également bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire et avoir une action directe de compétition avec les molécules de dihydrotestostérone sur le récepteur des androgènes. C'est à celui qui va pouvoir s'y fixer. Lorsque c'est l'Acétate de Cyprotérone, il agit comme une fausse clé dans une fausse serrure et bloque les serrures.

Les **anti-androgènes non stéroïdiens** ont le même mécanisme d'action que l'Acétate de Cyprotérone. Le plus classique est le Bicalutamide (Casodex). D'autres sont moins utilisés, tels que le Flutamide (Eulexine) ou le Nilutamide (Anandron). Ce sont aussi des compétiteurs au niveau de ce récepteur, des fausses clés, qui se fixent sur le récepteur et qui empêchent la dihydrotestostérone de se fixer dessus.

Le traitement hormonal de référence est de faire baisser la testostérone avec un blocage complet de l'effet testostérone avec les analogues / antagonistes. Au blocage complet on associe en même temps l'un de ces médicaments pour obtenir cette compétition en plus pour d'autres hormones qui peuvent provenir des glandes surrénales. Généralement, quand on donne ces fausses clés toutes seules, l'organisme compense en augmentant un peu la sécrétion des hormones qui seront en compétition. L'effet ne sera que partiel sans faire baisser la testostérone. Le blocage complet ne se fait qu'en associant les deux actions : baisse de la testostérone et anti-androgènes non stéroïdiens pour bloquer. On peut éventuellement ajouter l'Avodart ou le Dutastéride, qui vont dans ce cas inhiber la synthèse de la dihydrotestostérone par rapport à la testostérone. Ces différents mécanismes s'empilent les uns sur les autres. Il est possible de réguler le degré de blocage en amont.

L'Abiratérone (Zytiga) bloque une enzyme de la synthèse de la testostérone par les glandes surrénales. C'est un médicament récent mais dont le mécanisme d'action était anciennement connu (Kétoconazole). Pour obtenir le même effet que l'Abiratérone, le Kétoconazole, devait être donné à hautes doses avec des effets secondaires plus importants. Dans les années 1950, on enlevait les glandes surrénales chirurgicalement. Les effets étaient encore plus lourds et plus importants. Cette chirurgie a été abandonnée.

Le traitement le plus récent est le Xtandi (Enzalutamide). Ce médicament bloque à la fois comme une fausse clé le récepteur et le dégrade au sein même de la cellule. Quelquefois le récepteur peut être autonome, parce que des mutations se produisent dans ce domaine de liaison : c'est le mécanisme de résistance. Le Xtandi est capable de contourner ce mécanisme de résistance parce qu'il agit en même temps en aval du récepteur dans sa dégradation au sein même de la cellule. C'est le nouveau principe et c'est pour cette raison que ce médicament, de la famille hormonale de 2^{ème} ligne, récupère un certain nombre de résistances aux traitements classiques de dépression androgénique par les analogues et par les anti-androgènes.

Origine des bouffées de chaleur et de la sudation

Le corps a une température centrale qui doit être conservée et maintenue à 37°. Evidemment, les membres sont à une température inférieure. 10 à 15 minutes avant l'apparition des bouffées de chaleur, se produit un trouble de la régulation : une dérégulation de la thermogenèse centrale, venant des messages cérébraux, qui va faire augmenter la température au niveau central du corps. Le corps va réagir comme s'il se trouvait au milieu du Sahara en essayant d'éliminer cette chaleur centrale supplémentaire avec une baisse de la dilatation des vaisseaux périphériques (qui donne ces rougeurs ou chaleurs) et avec une sudation abondante par l'évaporation. Il s'agit d'un mécanisme de lutte contre la chaleur.

La surcharge pondérale est le principal facteur favorisant des bouffées de chaleur.

Sous traitement hormonal, les bouffées de chaleur apparaissent dans 50 à 88 % des cas. Elles sont ressenties de façon plus ou moins importante par les personnes. Elles peuvent se traduire simplement par des rougeurs, par des sensations de chaleur jusqu'à des sudations très abondantes et invalidantes. Dans certains cas rares, les effets peuvent gêner le jour et la nuit, empêcher de dormir. Les bouffées de chaleur sont liées à la baisse du taux de testostérone. Ce n'est pas la testostérone qui en est à l'origine, mais la baisse des œstrogènes.

Lorsque l'on fait baisser la testostérone, elle est transformée par une enzyme, l'aromatase, qui fait baisser à son tour les œstrogènes, même si les hommes n'en ont pas beaucoup. Cette baisse des œstrogènes chez l'homme, de la même manière que chez la femme au moment de la ménopause, va être à l'origine des bouffées de chaleur.

L'utilisation, par exemple, du Casodex en monothérapie (si cela est suffisant), donne des bouffées de chaleur inférieures à 10 % parce que l'on ne fait pas baisser la testostérone.

Comment lutter contre les bouffées de chaleur ?

On peut lutter contre les bouffées de chaleur de manière variable et difficile :

- **Par le mode de vie :**
 - o en limitant le stress, la caféine, les épices, l'alcool. Les éléments qui peuvent augmenter le stress momentanément à tel point que la température centrale peut jouer.
 - o avec des boissons rafraîchissantes et un environnement rafraîchissant comme des vêtements ou des sous-vêtements de type « Cooling » qui sont utilisés aujourd'hui par les sportifs, technologie qui permet d'avoir un effet « réfrigérant » au niveau du tronc, puisque le déclenchement vient de ce trouble de la régulation thermique centrale.
 - o l'entraînement avec l'activité physique fait diminuer ce phénomène, probablement par un mécanisme d'adaptation. L'activité physique permet également la diminution de la surcharge pondérale si elle existe.

- **Par les hormones :**
 - o les œstrogènes (l'Estradiol, patch d'Estradiol ou le Distilbène). C'est le moyen le plus efficace contre les bouffées de chaleur mais cela donne de la gynécomastie (augmentation des seins) et un risque cardiovasculaire. Introduire un risque cardiovasculaire, et pour le prévenir, donner des anticoagulants, justifient difficilement le bénéfice sur les bouffées de chaleur.
 - o l'Acétate de Cyprotérone (Androcur), progestatif de synthèse, médicament en rupture, est efficace mais avec un risque cardiovasculaire. De plus, les progestatifs ont un double mécanisme en fonction de la manière dont on les associe. Donnés seuls, on fait baisser la testostérone et on obtient un effet thérapeutique. Quand on les associe à un analogue de la LHRH et avec une testostérone déjà basse, c'est comme si on rajoutait un peu d'androgènes. Cela peut diminuer les bouffées de chaleur, mais on risque aussi une élimination de l'action thérapeutique et on expose à un risque de phlébite et de thrombose vasculaire. D'où la limite d'utilisation de cette classe de médicament.

- **Par des médicaments du système cardiovasculaire :** ce sont des antihypertenseurs, ils sont malheureusement moins actifs avec également un certain nombre d'effets secondaires.
 - o l'Avlocardyl, à de petites doses, comme celles que peuvent prendre les gens pour prévenir le stress (supprime le tremblement chez un patient stressé)
 - o et puis, une autre classe d'antihypertenseurs comme le Catapressan. Ils ont aussi un risque cardiovasculaire avec risque de vertiges ou d'hypotension.

- **Par des médicaments du système nerveux central :** ce sont des médicaments utilisés dans la dépression. Ils ont également des inconvénients assez lourds. Ils ne peuvent pas être arrêtés de façon brutale pour ne pas risquer des troubles d'ordre neuropsychiatrique. Ils ont donc une limitation d'emploi. Le bénéfice pour stopper des bouffées de chaleur de façon intermédiaire est difficile tant la liste des effets secondaires est importante en cas d'utilisation de l'un de ces médicaments.

- **Par les phyto-œstrogènes :** ce sont des plantes capables d'agir sur le cerveau avec une limite : leur activité œstrogénique est nettement plus faible que des hormones naturelles. Les classiques : le soja, les graines de lin, le red clover (petite fleur), l'actée à grappe Cimicifuga Racemosa standardisé, qui est dérivée de cette plante et qui existe en supplément alimentaire ou en aliment. Ils sont proposés aux femmes au moment de la ménopause, sachant que ces médicaments avec activité œstrogénique ont des mises en garde vis-à-vis du risque de cancer du sein. Certaines plantes sont sans activité phyto-œstrogène : les extraits de pollen (Sérélys®) qui fonctionnent en synthèse.
Le domaine des compléments alimentaires peut aider à lutter contre ces bouffées de chaleur avec une action moindre mais sans avoir évidemment les effets secondaires des autres classes thérapeutiques.

Questions-réponses avec l'assemblée

- 👉 **Question de la salle :** Le laboratoire qui distribue Firmagon m'a indiqué qu'il avait des effets secondaires, certes, mais que s'ils étaient acceptables, il ne fallait pas prendre de médicaments de « confort ».
- 👉 **Rép. Pr Cussenot:** Le Firmagon fait baisser directement la testostérone. Son bénéfice, par rapport aux autres médicaments, est qu'il n'a pas l'effet flare-up au début de son injection (petite montée de testostérone). Le Firmagon est actif plus vite donc on est obligé de l'injecter tous les mois. Il donne lui aussi des bouffées de chaleur. Si elles vous handicapent, les médicaments que vous allez rajouter pour les limiter apportent un risque supplémentaire car ils ont leurs propres effets secondaires : vous pouvez faire une allergie à une classe de médicament, ils peuvent aussi donner parfois des vertiges ou des rougeurs. Il existe différents types d'effets secondaires, rares.
- 👉 **Roland MUNTZ :** Quelle est la spécificité du Firmagon par rapport aux autres hormonothérapies, par rapport aux autres agonistes.
- 👉 **Rép. Pr Cussenot:** L'analogue est un agoniste, le Firmagon est un antagoniste. Toute la classe des analogues stimulent au départ l'axe hypothalamo-hypophysaire pour la sécrétion de l'ACTH et vont le saturer. Donc quand vous les injectez, vous avez d'abord un pic de testostérone. Ce pic de testostérone augmente et peut aggraver momentanément la maladie. C'est pourquoi, ils sont associés au début à d'autres médicaments pour bloquer cet effet flare-up : vous obtiendrez une compétition donc l'effet sera réduit. Si vous voulez l'analogue en monothérapie, vous pouvez arrêter l'autre classe de médicament une fois que la testostérone est descendue. Le Firmagon n'a pas cet effet de pic de testostérone au départ, il l'a fait chuter d'emblée. Passé les 15 premiers jours de traitement, les agonistes et les antagonistes n'ont plus de différence, si ce n'est que le Firmagon est injecté tous les mois alors que les autres sont maintenant sous forme semestrielle.
- 👉 **Roland MUNTZ :** Avant l'apparition des nouvelles molécules, Xtandi, Zytiga, les Américains avaient dans le cadre du traitement hormonal complet, ce qu'ils appelaient ADT 1-2-3-4 (Angrogen Deprivation Therapy) 1 : LH-RH, 2 : anti-androgène, 3 : Dutastéride-Finastéride et 4 : Dostinex. Pouvez-vous nous dire quelques mots sur le Dostinex ?
- 👉 **Rép. Pr Cussenot:** La prolactine est une hormone qui permet la montée du lait chez les femmes, mais elle existe à des petits taux chez l'homme, et chez la femme en dehors de cette période de montée. On sait qu'un effet permissif permet de mieux capter les androgènes. Le Dostinex serait un intermédiaire. La testostérone qui se trouve dans le sang doit rentrer dans la cellule prostatique où elle va être métabolisée en dihydrotestostérone. La dihydrotestostérone va se fixer sur le récepteur dans le noyau de la cellule pour être actif. La prolactine a un impact au moment de la rentrée dans la cellule. Le Dostinex était proposé dans cet esprit-là.
- 👉 **Roland MUNTZ :** L'ADT 1-2-3-4 se pratique-t-elle encore ?
- 👉 **Rép. Pr Cussenot :** Non, cela n'a plus grand intérêt de nos jours par rapport aux classes de médicaments qui sont dans la liste.
- 👉 **Question de la salle :** Pouvez-vous nous dire un mot sur la disparition de la libido ?

- ☞ **Rép. Pr CUSSENOT :** C'est exactement le même principe que l'apparition des bouffées de chaleur dues à la baisse des œstrogènes. Sauf que la baisse de la libido est due à la baisse de la testostérone au niveau du centre hypothalamique chez l'homme ou chez la femme. La femme fabrique de la testostérone, qu'elle transforme en grande quantité en œstrogènes. La testostérone peut être transformée par une enzyme en œstrogène mais ce n'est pas réversible.
- ☞ **Question de la salle :** Et chez la femme ménopausée, quelle est l'origine de la baisse de la libido ?
- ☞ **Rép. Pr CUSSENOT :** Chez la femme ménopausée, comme cette synthèse diminue (testostérone puis œstrogène), la libido diminue également et des bouffées de chaleur apparaissent. Une augmentation des œstrogènes fait diminuer les bouffées de chaleur mais a un impact sur les organes cibles annexes : le sein, l'os... Si on veut améliorer la libido sexuelle, il faut augmenter la testostérone mais pas trop parce que cela a un effet également virilisant.
- ☞ **Roland MUNTZ :** L'un des membres de notre bureau, responsable des sujets liés à la dysfonction érectile, a eu hier une très intéressante conversation avec le nouveau président du Comité d'Andrologie de l'AFU (Association Française d'Urologie), notamment sur ce problème « médico-psychologique » de la disparition de la libido et de son remplacement par la motivation.
- ☞ **Rép. Pr CUSSENOT :** La testostérone fait disparaître la libido mais sur le plan fonctionnel, des érections peuvent être déclenchées mécaniquement. La libido est un mécanisme sous dépendance des hormones sur l'hypothalamus, qui va déclencher ensuite la chaîne qui conduit à l'érection. Certains patients, avec une testostérone basse, parviennent à avoir des érections tout à fait normales. Soit par une motivation soit parce que le cerveau est « capable d'envoyer les messages » qui déclenchent les mécanismes neurologiques de l'action.
- ☞ **Rép. Pr CUSSENOT :** Des patchs d'aromatothérapie sont développés pour la libido car on sait que les odeurs impactent directement l'hypothalamus.
- ☞ **Question de la salle :** Je suis étonné. Pour le Firmagon, on parle surtout d'effets secondaires de type bouffées de chaleur mais ce qui est insupportable, ce sont les affreuses douleurs ressenties au point d'injection.
- ☞ **Rép. Pr CUSSENOT :** Cela dépend de la manière dont le produit est injecté. Même pour les analogues (Decapeptyl, Zoladex...) qui ont tous le même mécanisme d'action, l'administration du médicament se fait différemment. Certains se font par des implants à libération prolongée, d'autres par un produit soluble en suspension. Pour certains, l'aiguille est beaucoup plus grosse, pour d'autres, l'aiguille est plus fine. La douleur dépend aussi de l'épaisseur du gras où vous faites l'injection. Normalement, on le met en sous-cutané profond et pour certains, cela peut même être directement en intramusculaire. Le seul inconvénient du Firmagon, est que l'injection se fait tous les mois, dont 2 au début dans l'épaisseur du gras du ventre. Il faut jongler avec ça mais une injection mensuellement est un intervalle rapide et ça finit par faire mal. Si l'injection est trop superficielle, la douleur est encore plus forte puisqu'on est sur les récepteurs...
- ☞ **Question de la salle :** Je ne conteste pas, ce qui m'a sauvé, c'est de mettre des patchs d'Emla.
- ☞ **Rép. Pr CUSSENOT :** Les patchs d'Emla peuvent être utilisés avant l'injection. Il s'agit d'un anesthésiant local en pommade que l'on peut poser 10 minutes avant pour anesthésier la zone. Ces patchs sont très répandus dans les services de pédiatrie pour faire des piqûres aux enfants.

- 👉 **Question de la salle :** Même chose que Monsieur quand je suis passé par ces piqûres-là il y a longtemps. On me faisait faire au Luxembourg une piqûre anesthésiante avant l'injection.
- 👉 **Question de la salle :** Dans le cadre des suppléments nutritionnels, quel est l'intérêt du curcuma et du brocoli à titre préventif ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Sur des bases scientifiques, certains produits ont des mécanismes biologiques précis qui ont été démontrés par des équipes, en tout cas expérimentales. L'effet brocoli existe, il s'agit du sulforaphane sous forme d'extrait concentré. L'effet curcuma également, il faut l'associer à du poivre pour mieux l'absorber. Et puis les extraits d'un champignon, le Reishi, qui agit sur l'immunité, a démontré un impact scientifiquement prouvé sur le cancer de la prostate mais il n'est plus importable en Europe. Avant de prendre ces produits, il faut essayer de perdre du poids, parce que le mécanisme d'insulino-résistance est souvent inflammatoire comme pour les maladies cardiovasculaires. La surcharge pondérale est un facteur aggravant qui peut stimuler la reprise des cellules cancéreuses.
- 👉 **Question de la salle :** Faut-il les utiliser à titre préventif d'un cancer de la prostate ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Ils montrent un véritable impact en essai thérapeutique à titre préventif de la récidive de la maladie.
- 👉 **Question de la salle :** Ce sont les seuls « alicaments » ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Ce sont les seuls pour lesquels des études solides ont été menées.
- 👉 **Question de la salle :** Qu'en est-il du jus de grenade ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Pour le jus de grenade, des études cliniques rapportent entre autres une baisse du PSA mais le mécanisme d'action n'est pas prouvé. On ne dispose pas, aujourd'hui, d'études montrant un impact scientifique de régression tumorale sur des modèles de cellules de cancer de prostate.
- 👉 **Question de la salle :** Est-ce la même chose pour le thé vert ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Pour le thé vert, les polyphénols, le lycopène ou le resvératrol, on est plus dans un domaine de prévention du cancer (prévention primaire) que de prévention de la récurrence (prévention secondaire). Pour prévenir la récurrence, il vaut mieux prendre du curcuma et du brocoli, qui eux sont pour les maladies...
- 👉 **Question de la salle :** Connaissez-vous le nom d'une société sérieuse qui propose ce type de produits ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Nutrixéal qui est un laboratoire français. Il fait aussi des gélules à base d'extrait de grenade d'ailleurs, vendues en prévention de la prostate.
- 👉 **Question de la salle :** Je voudrais parler du PSA. Par exemple, j'ai appris qu'un patient avait un PSA à 54 ng/mL et un Gleason de 9. Un patient avec un Gleason de 7 mais un PSA de 360 ng/mL, est-ce possible ou est-ce une erreur de virgule ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Non, il n'y a pas d'erreur de virgule. Le PSA est variable. Des tumeurs sont très indifférenciées (très haut Gleason) mais expriment très peu de PSA. Il faut savoir qu'une cellule cancéreuse sécrète moins de PSA que la cellule prostatique normale. C'est pour cette raison que vous êtes « pollué » par le PSA dans le dépistage parce qu'il faut adapter le taux. Plus la maladie est agressive moins la sécrétion de PSA par la tumeur est importante.

Question de la salle : Quelle serait la limite maximum dans vos échelles ?

Rép. Pr CUSSENOT : Certains patients avec métastases ont 5 000 ng/mL de PSA.

Question de la salle : Le PSA peut monter si haut ?

Rép. Pr CUSSENOT : Oui. Mais un patient peut aussi avoir une maladie très indifférenciée, beaucoup de métastases et un PSA à 1 ng/mL. Le PSA est directement induit par l'activité du récepteur des androgènes. Vous pouvez avoir une maladie indépendante de ce récepteur, elle peut même ne plus avoir de récepteur. Elle a d'autres mécanismes connus. Elle est très indifférenciée et ne va pas sécréter de PSA. Pour quelqu'un qui n'a pas de testostérone, mais un PSA très élevé (5 000 par exemple), cela signifie que le récepteur des androgènes est très actif, qu'il est devenu autonome et qu'il fonctionne tout seul en boucle. Il est complètement indépendant du Gleason. Donc le récepteur fait produire beaucoup de PSA. Il active la tumeur.
Finalement vous avez ces deux classes dans l'évolution de la maladie métastatique :
- celles qui sont liées à une résistance parce que le récepteur est devenu autonome, on ne peut pas l'arrêter.
- celles où le récepteur n'est plus utile et qui se développent avec d'autres mécanismes comme la différenciation neuroendocrinienne ou une différenciation en cellules souches (qui ressemblent à des cellules souches) avec un PSA qui n'est quasiment pas exprimé. Ce groupe représente 10 % environ des tumeurs évoluées.

Question de la salle : Quand le PSA n'est pas exprimé, comment dépiste-t-on le cancer ?

Rép. Pr CUSSENOT : Dans ces cas on ne parle pas de dépistage, mais de maladie, parce qu'un cancer ne débute pas par un Gleason 9 d'emblée. Si on découvre un Gleason 9 au départ, c'est parce que la maladie a déjà un historique, même local, qui a évolué et qui a dérivé vers ce Gleason 9.

Question de la salle : Que faut-il faire pour solutionner le problème de la formation des lecteurs d'images IRM ?

Rép. Pr CUSSENOT : L'IRM compte deux problèmes. Si vous faites une IRM du genou, l'interprétation est rapide et rentable. Telle qu'elle doit être faite aujourd'hui, le temps passé à interpréter l'IRM de prostate multiparamétrique équivaut à 3 interprétations d'IRM de genou. C'est peu motivant pour un radiologue qui ne s'intéresse pas spécifiquement à la problématique du diagnostic du cancer de la prostate. Les centres les plus investis par rapport à cet examen sont des centres universitaires où le temps compte moins en termes d'argent. A Lille, à Lyon ou à Paris, aucun souci, plusieurs centres le pratiquent. A Toulouse également, on sait qu'en universitaire des gens sont parfaitement formés. Ensuite, c'est plus hétérogène, même au niveau du protocole et des critères d'interprétation. Bien souvent, si vous n'avez pas ce « scoring » dans le compte rendu, l'examen n'a pas une grande valeur. Si les différents temps de séquence ont quand même été bien faits, mais le temps d'interprétation court, on peut refaire a posteriori la lecture à l'aide du CD. Si le « protocole » a mal été fait, que toutes les séquences ne sont pas réalisées, ce n'est pas interprétable. Aujourd'hui, c'est très rare avec le CD. L'avantage est que vous pouvez envoyer les images dans des centres spécialisés qui peuvent les relire si l'acquisition a été bien faite. Il est probable que pour cette imagerie, avec les nouvelles technologies, un certain nombre de centres vont pouvoir se spécialiser dans la lecture et pallier un peu le manque de formation et de rentabilité.

Question de la salle : Dans le cas d'un cancer avec métastases, quel est le taux de PSA acceptable ?

- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Il n'y a pas de taux acceptable.
- 👉 **Question de la salle :** Faut-il qu'il redevienne absolument indétectable ou est-ce acceptable s'il est inférieur à 1 ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Il faut que le taux soit sûrement en dessous de 1 et qu'il reste stable entre 1 et 0,5. C'est un des éléments important. Le taux est relatif en fonction de différents paramètres.
- 👉 **Question de la salle :** On lit beaucoup de choses sur la vitamine D, sur l'intérêt de surveiller son taux et éventuellement de prendre des compléments. Pouvez-vous nous en dire quelques mots ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** La vitamine D a un impact sur l'os, sur les muscles puisque l'on sait que le déficit en vitamine D chez les personnes âgées est corrélé aux chutes. La vitamine D a un impact sur la trophicité musculaire et sur l'immunité anti-tumorale, qui pour la prostate était débattu, mais est confirmé à différents niveaux. Personnellement, je recommande de corriger le taux en sachant que dans la population générale, le taux minimum recommandé est de 30 nanogrammes. La majorité des personnes qui feront le dosage seront en dessous de ce seuil. Elles pourront prendre un complément.
- Sur le plan génétique, on n'est pas tous pareils vis-à-vis de la vitamine D. La vitamine D absorbée doit être transformée en vitamine D active. Certaines personnes sont petites, d'autres sont grandes donc tout le monde ne métabolise pas cette vitamine D de la même manière. Il faut plus ou moins de vitamine D pour activer le récepteur lui-même. Dans les facteurs de risque « multigénique » du cancer de la prostate, les gens avec un récepteur de la vitamine D qui fonctionne un peu moins bien sont un peu plus à risque. Tout cela est assez complexe puisque beaucoup de facteurs varient en fonction de la génétique, de la consommation de Vitamine D et du métabolisme. L'idéal est d'avoir au moins un taux dans la fourchette normale. Une autre vitamine, la B6, est importante après la prostate et pour le rein. Le déficit en vitamine B6 est un facteur de risque du cancer du rein.
- 👉 **Question de la salle :** Que pensez-vous de la radiothérapie sur le mamelon pour traiter la gynécomastie ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Je pense que la radiothérapie a un certain risque sur le mamelon. Je conseille plutôt aux personnes vraiment gênées par la gynécomastie de faire enlever la glande mammaire si cela ne régresse vraiment pas sous Tamoxifène.
- 👉 **Question de la salle :** Je voudrais revenir sur le taux de PSA. Un patient qui a subi une ablation de la prostate doit s'inquiéter à partir de quel seuil pour une récurrence éventuelle ? A partir de quel taux déclencher un traitement ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Il faut que le PSA reste en dessous de 0,1. Il faut s'inquiéter si vous avez une augmentation régulière du taux de PSA avec 3 dosages séparés au moins de 3 mois.
- 👉 **Question de la salle :** Quel est le taux de PSA susceptible d'engendrer une radiothérapie de rattrapage après prostatectomie radicale.
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Avant que le PSA n'atteigne 1 ng/mL. Quand la récurrence est confirmée, la radiothérapie peut être proposée. On sait que la radiothérapie de rattrapage donne de meilleurs résultats avant que le PSA ait franchi le taux de 1 ng/mL.
- 👉 **Question de la salle :** Un surdosage de vitamine C a-t-il un effet positif ou négatif sur le cancer de la prostate ?

- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** La vitamine C ne sert à rien pour le cancer de la prostate. De toute façon, plus vous prenez de vitamine C, plus vous faites pipi de la vitamine C parce qu'elle est souvent éliminée par les urines, donc vous ne pouvez pas faire de surcharge de vitamine C. Au pire, vous allez faire des calculs urinaires, parce que cela solidifie les urines et fait précipiter les cristaux d'urate. C'est à peu près le seul risque. Par contre, si vous prenez beaucoup de vitamine D, vous ferez un surdosage
- 👉 **Question de la salle :** J'ai connaissance d'un certain nombre de tests pronostics génomiques dans le cancer du sein pour l'aide à la décision du traitement, notamment des cancers intermédiaires. Je cru entendre que des recherches de ce type existent pour le cancer de la prostate. Que pouvez-vous nous en dire ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Aujourd'hui, pour la prostate, tout existe pour mesurer l'agressivité. Le test Prolaris, fonctionne très bien, comme il existe pour le sein ou pour d'autres cancers. Son prix est de 2 000 dollars. Il vous apporte une bonne prédiction pour les cancers non évolutifs : pour un score en dessous de 0, on sait qu'en 20 ans il ne se passe rien. Il existe aussi une approche plus complète, qui coûte un peu moins cher, mais qui reste dans ces seuils, pour réaliser la base de cet aspect pronostic. On peut analyser des anomalies génétiques qui peuvent être impliquées dans la résistance du récepteur ou des molécules, mais c'est 10 000 euros. Ces coûts individuels sont énormément craints et ralentis pour une prise en charge par la Sécurité Sociale vu la fréquence de la maladie. Ces tests existent. Ils sont connus et validés mais l'application est liée à un problème de coût porté à la technologie actuelle.
- 👉 **Question de la salle :** Après une prostatectomie totale, si on constate une chute de testostérone libre, peut-on envisager raisonnablement un lien même très indirect entre les deux ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Non, il n'y a pas de lien direct. Si vous faites plus d'activités physiques par exemple, vous allez augmenter le taux de testostérone. Après une opération, l'hypothèse est que la testostérone baisse car vous devenez un peu plus sédentaire pendant un moment. C'est un effet indirect, mais qui n'est pas lié à l'organe prostate.
- 👉 **Roland MUNTZ :** Que pensez-vous de la « testostérothérapie », traitement qui a du succès aux Etats-Unis et qui commence à en avoir en Allemagne ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** C'est aussi une observation assez ancienne où pour des cas assez rares, il était rapporté qu'en réintroduisant la testostérone, la maladie régressait. Cela représente un tout petit sous-groupe de tumeurs qu'on connaît bien aujourd'hui sur le plan génétique. C'est peut-être un peu compliqué... Dans la cancérogenèse prostatique, le récepteur normal fonctionnel des androgènes vient activer une anomalie génétique. C'est un gène comme le PSA, mais qui lui est un oncogène nommé gène de fusion. Ce gène sécrété par la prostate normale est venu se coller à un autre gène (un oncogène qui ne devrait pas être activé) parce qu'un bout de chromosome est parti. Donc, ce récepteur des androgènes normal devient lui-même oncogénique parce qu'il stimule ce gène de fusion.
Un tout petit sous-groupe de cancers de prostate a un gène de fusion qui pilote l'oncogène, mais qui est réprimé par le récepteur des androgènes. Dans cette situation-là, ce sont des cancers déclarés, qui évoluent et qui ont une testostérone limite basse. Si vous rajoutez des androgènes, ça va réprimer l'oncogène.
- 👉 **Roland MUNTZ :** Certains évaluent le succès de la « testostérothérapie » à 25 %, est-ce exact ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Non, c'est moins de 5 % sur le plan des analyses génétiques.
- 👉 **Roland MUNTZ :** Cette thérapie se pratique-t-elle en France ?

- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Plus ou moins. Quand un patient échappe à ce blocage androgénique, il est toujours bon de faire à un moment ou à un autre une fenêtre thérapeutique pour voir ce qui se passe avec la testostérone. Soit vous voyez rapidement que ça monte, soit vous allez voir au contraire que ça régresse.
- 👉 **Roland MUNTZ :** L'administration se fait par des patchs à mettre sur les épaules, n'est-ce pas ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** C'est mieux de prendre la testostérone en patch car elle est absorbée par la peau et ne passe pas par le foie. Vous pouvez la prendre aussi par voie linguale ou en piqûre.
- 👉 **Question de la salle :** Il fut un temps où le caractère mucineux des cellules cancéreuses était considéré comme un facteur d'aggravation. Finalement, on a considéré qu'on ne savait pas les traiter différemment. Y-a-t-il des nouveautés sur ce point ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** On rejoint ce qui a été dit. Le facteur mucineux est une signature moléculaire, mais qui n'est pas du plus mauvais pronostic en échec. Aujourd'hui, on connaît la signature de différents gènes appelée signature moléculaire. Ce sont des profils bien exprimés qui stratifient l'agressivité de la maladie et la réponse aux thérapeutiques mais on ne peut pas le faire en pratique courante pour des raisons de coût et de matériel pour analyser ces anomalies.
- 👉 **Question de la salle :** Quel taux de PSA indiquerait une récurrence après radiothérapie ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Normalement, vous avez droit à 2 ng/mL en plus au dessus du nadir (taux de PSA le plus bas après le traitement). Il faut faire attention lorsque vous avez une hormono-radiothérapie, ce qui est souvent le cas : 6 mois de blocage androgénique puis radiothérapie. Pour des maladies un peu plus avancées : 2 ans d'hormonothérapie associée à la radiothérapie (protocole BOLLA par exemple). Vous allez avoir un avenir du PSA généralement indosable. Puis, lorsque vous allez arrêter l'hormonothérapie, la testostérone va remonter et la prostate normale sera stimulée : le taux de PSA remontera à un certain seuil puis se stabilisera. Ce qu'on appelle le taux de PSA le plus bas + 2 points, c'est le taux une fois que la testostérone est redevenue normale. Parce que lorsque la testostérone va remonter, vous allez prendre rapidement 1 point, 1,5 point et penser qu'il s'agit d'une récurrence. Ce n'est pas le cas, il s'agit simplement du taux de testostérone qui remonte et du reste de la prostate normale qui reproduit du PSA après radiothérapie.
- 👉 **Question de la salle :** J'ai cru comprendre, dans ce que vous disiez précédemment, qu'il pouvait rester une partie de la glande prostatique vivante après radiothérapie ?
- ↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Oui.

Le Président clôture la journée scientifique et remercie l'ensemble de l'assistance et le Professeur Olivier CUSSENOT, organisateur et maître d'œuvre de ces journées scientifiques de haute qualité, qui nous permet à la fois de tenir notre assemblée générale annuelle à l'hôpital TENON et qui soutient l'ANAMaCaP depuis son origine.