



Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate



**Procès Verbal
de l'Assemblée Générale Ordinaire
du 31 mai 2008 à 9 h**

Hôpital Tenon
(Paris XXème)

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

- **9h00 : Assemblée Générale Statutaire**
 - Approbation du compte-rendu de l'Assemblée Générale 2007
 - Compte-rendu financier
 - Compte-rendu d'activités
 - Procuration
 - Questions diverses
- **10h00 : Immuno-thérapie, vaccinothérapie et cancer de la prostate** - Présenté par le Dr AZZOUZI, Maître de conférences des Universités – Praticien hospitalier du CHU d'ANGERS
- **11h00 : Epidémiologie de la prise en charge des cancers de la prostate en France** - Présenté par le Pr Lukacs, Professeur associé - Responsable du Département d'Information Médicale au service Urologie, Hôpital Tenon
- **11H30 : Questions-réponses** : débats animés par le Pr Olivier CUSSENOT

Question soumise par un adhérent

L'un des membres fait part de son souhait de voir l'assemblée générale se dérouler à des horaires différents : M. MUNTZ répond que cette solution est difficile pour nos intervenants. Nous devons penser qu'ils ont également une vie de famille. Il est d'ailleurs question d'étaler la future assemblée générale sur une journée.

Fédération des associations

Cette année devrait voir aboutir le projet de fédération des associations regroupant différentes structures agissant dans le domaine du cancer de la prostate :

- **ANAMACaP** : Association de patients dont la mission principale est l'information et la représentation des malades. Son siège est à Sarrebourg. Elle est présidée par Roland Muntz.
- **ADCaP** : Association de promotion des techniques de dépistage du cancer de la prostate. Son siège est à Sarrebourg. Elle est présidée par le Pr. Philippe Mangin.
- **CeRePP** : Réseau de recherche clinique, présidé par le Dr Françoise Baschet. Son siège est à Paris.
- **AREP** : Association de formation et de recherche sur l'incontinence urinaire, présidée par le Pr. François Haab. Son siège est à Paris.

Le but est de mettre en commun certains moyens (bureaux à Paris, matériel, personnel...), de renforcer et faciliter la coopération en interne, d'accroître la représentativité dans une plateforme collective, de développer les capacités de financement, notamment auprès de l'industrie pharmaceutique.

Les membres ayant des compétences comptables et juridiques sont invités à se faire connaître auprès du secrétariat.

Réunions d'information

L'ANAMACaP va reprendre ses réunions d'information en France. Si certains membres connaissent des opportunités dans leur région, qu'ils le fassent savoir au secrétariat afin d'organiser une conférence avec l'appui des autorités locales.

Nombre de membres

Assemblée générale 2007 :	806 adhérents
Assemblée générale 2008 :	955 adhérents

I) ASSEMBLEE GENERALE STATUTAIRE

a) Approbation du compte-rendu de l'Assemblée Générale du 9 juin 2007

Le Président rappelle que le compte-rendu de l'assemblée générale du 9 juin 2007 a été communiqué à l'ensemble des membres.

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

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

Madame BOLEA Laetitia donne lecture, en séance, du bilan de l'ANAMACaP visé par notre expert-comptable, le cabinet Michel LEVY de Strasbourg. Le résultat de l'exploitation est excédentaire de 21 126 € pour l'exercice 2007 contre 20 716 € pour l'exercice 2006 soit une légère augmentation.

Report à nouveau

	<u>2007</u>	<u>N-1</u>
<i>Au 1^{er} janvier</i>	7 133 €	17 645 €

Produits d'exploitation

	<u>2007</u>	<u>N-1</u>
<i>Dons</i>	37 135 €	25 270 €
<i>Subventions</i>	17 000 €	33 265 €
<i>Cotisations</i>	5 940 €	5 350 €
<i>Remboursement de frais</i>	890 €	4 842 €
TOTAL	60 965 €	68 727 €

Charges d'exploitations

	<u>2007</u>	<u>N-1</u>
<i>Conférences/Missions/AG etc</i>	10 648 €	15 813 €
<i>Salaires et traitements</i>	7 672 €	11 121 €
<i>Affranchissement/Télécom</i>	6 079 €	2 083 €
<i>Charges sociales</i>	4 402 €	7 092 €
<i>Affiches / flyers etc</i>	3 212 €	3 204 €
<i>Honoraires</i>	2 910 €	983 €
<i>Fournitures/Matériel divers</i>	2 072 €	4 509 €
<i>Documentation</i>	748 €	755 €
<i>Mise à jour du site Internet</i>	663 €	1 537 €
<i>Prestations de services</i>	614 €	646 €
<i>Remboursement de frais</i>	543 €	-
<i>Assurances</i>	187 €	164 €
<i>Services bancaires</i>	89 €	64 €
<i>Retraits</i>	-	40 €
<i>Cotisations</i>	-	0 €
TOTAL	39 839 €	48 011 €

Placement SICAV

	<u>2007</u>	<u>N-1</u>
<i>Placement</i>	28 506 €	31 228 €
<i>Rachat</i>	3 061 €	-

Compte de résultat

	<u>2007</u>	<u>N-1</u>
<i>Résultat de l'exercice</i>	21 126 €(excédent)	20 716 €(excédent)
<i>Solde au 31/12</i>	2 814 €	7 133 €

Total SICAV Placées

	<u>2007</u>	<u>N-1</u>
<i>Au 31/12</i>	58 968 €	31 754 €

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

Le poste de secrétaire-trésorier étant vacant par suite de décès, le Président demande la nomination de M. Jean PERDRIX, membre du conseil d'administration de l'ANAMACaP. Aucune objection n'étant formulée, le poste de secrétaire-trésorier est attribué à M. Jean PERDRIX à l'unanimité.

c) Compte-rendu d'activités

REUNIONS D'INFORMATION

- 07/06/07 Conférence grand public donnée à Lyon
- 07/09/07 Conférence grand public donnée à Saint-Dié des Vosges
- 05/10/07 Conférence grand public donnée à Bar-le-Duc

PARTICIPATION MEETING / FORMATIONS / CONFERENCES

- 07/02/07 : 4^{ème} rencontre entre l'INSERM et les associations de patients
- 23 au 25/03 : Congrès EAU à BERLIN
- 23/05/07 : Formation INSERM – 1^{ère} mise en place du collège de relecteur
- 24/05/07 : PFIZER : cercle des associations « information des patients »
- 09/11/07 : 1^{ère} journée MEDTRONIC (société d'appareillages médicaux)
- 07/12/07 : 16^{ème} journée scientifique de l'ARTP

REUNIONS IMPORTANTES

- 02/01/07 : Réunion de travail synopsis et essais cliniques avec le Dr DE LA TAILLE
- 02/01/07 : Rdv avec M GARRAULT (AREMA) pour la recherche d'une base de données donateurs
- 28/02/07 : Rdv avec le Dr YOUNES concernant l'imagerie médicale
- 28/02/07 : Rdv avec M GARRAULT : dossier phoning donateurs
- 01/03/07 : Réunion avec le Pr CUSSENOT : préparation de l'AG ANAMACaP et du dossier fédération des associations (CeRePP, ADCaP, ANAMACaP...)

REUNIONS IMPORTANTES (suite)

- 30/03/07 : Rdv avec le Dr FIZAZI sur les nouveaux essais en cours
- 04/07/07 : Réunion avec le Pr ANDRIEU pour la préparation des conférences de Bar le Duc et St Dié des Vosges
- 04/07/07 : Rdv avec le Pr AZALOUX : dossier dépistage aux Antilles et information sur la vertébroplastie
- 04/07/07 : Rdv avec le Pr OUDARD sur l'actualité des traitements chimiothérapeutiques
- 05/09/07 : Rdv avec la Ligue Nationale pour une demande de subvention
- 05/09/07 : Rdv avec le Pr FIZAZI sur les essais cliniques à l'IGR
- 04/10/07 : Réunion du conseil scientifique de l'ANAMACaP
- 09/10/07 : Rdv avec Me VERSINI sur l'affaire ERNEST
- 12/11/07 : Affaire ERNEST : Expertise médicale au Tribunal
- 14/12/07 : Rdv avec le Pr ANDRIEU : actions du conseil scientifique
- 14/12/07 : Rdv avec Mme PHAM (Présidente de l'association nationale des diabétiques) : conseils sur le développement d'une base de donateurs
- 14/12/07 : Rdv avec Me GIOMMONI : Affaire ERNEST. Le pré-rapport d'expertise médicale est en faveur de la famille ERNEST. Nous sommes dans l'attente du rapport définitif.

INTERVIEWS / EMISSIONS RADIO

- 26/03/07 : Interview pour un article sur le plan cancer (Aujourd'hui en France)

d) Points divers

1) Procuration

Madame BOLEA Laetitia ayant déménagé en région Aquitaine, elle doit pouvoir accéder au compte bancaire pour le règlement des factures courantes et des remises de chèques. Nous avons créé un compte rattaché au compte courant avec un plafond limité de trésorerie et devons nous prononcer pour donner la procuration de ce compte à Mme BOLEA.

Après le vote de l'assemblée, la procuration est acceptée à l'unanimité.

2) Délibération

L'ANAMACaP possède actuellement toutes les caractéristiques pour postuler à la reconnaissance d'utilité publique auprès du Ministère de la Santé.

Inconvénient : Contraintes administratives supplémentaires

Avantage : Meilleure considération de l'ANAMACaP

L'assemblée approuve à l'unanimité la procédure pour aboutir à la reconnaissance d'utilité publique de notre association.

3) Groupe de travail alimentation

Le Président donne la parole à Monsieur Jean MOREAU, Vice-Président de l'ANAMACaP, responsable du groupe alimentation qui s'est créé au sein de l'association.

Monsieur MOREAU invite tous les membres de l'association intéressés et motivés par le sujet à intégrer ce groupe de travail.

Monsieur MOREAU a fait parvenir à l'ensemble des membres de ce groupe, un rapport américain édité par l'AICR (Américain Institut for Cancer Research) qui répertorie la liste des aliments qui possèdent des vertus favorables, plutôt favorables, très peu favorables ou réputés nuisibles.

Les différents éléments qui ressortent des recherches du groupe de travail sont :

- L'importance de la consommation d'antioxydants et de graisses insaturées (et non saturées), les vertus des fruits et légumes riches en phyto-nutriments et antioxydants, la pratique modérée et quotidienne d'exercices physiques.
- Attention, toutes les études montrent qu'une alimentation hypocalorique est favorable. Autrement dit, l'ennemi n°1 est la pléthore alimentaire.

Un certain nombre de points restent à étudier mais un rapport du groupe de travail sera disponible sous peu.

II) ETUDE PROGENE

Le Président donne la parole au Professeur Olivier CUSSENOT.

Le Professeur CUSSENOT propose à l'ensemble des membres de l'association qui le souhaitent, de participer à une étude épidémiogénétique sur le cancer de la prostate.

Elle permet d'étudier les variantes génétiques qui expliquent la diversité de la maladie :

- Pourquoi certaines personnes développent un cancer de la prostate ?
- Pourquoi certaines personnes vont avoir des examens biologiques différents des autres ?
- Pourquoi certaines personnes vont développer un cancer plus agressif que d'autres ?

Des études récentes basées sur l'étude PROGENE ont permis de comprendre pourquoi il y avait une différence ethnique de la maladie. On sait maintenant que les populations d'origine africaine sont plus susceptibles de développer un cancer de la prostate.

Au cours de l'histoire, une mutation protectrice est apparue contre le cancer de la prostate dans les populations asiatiques et européennes mais on sait que 40 à 50 % de la population « européenne blanche » n'a pas bénéficié de cette mutation et conserve encore les prédispositions d'origine africaine.

Les différents marqueurs génétiques permettent d'identifier les gens qui ont un sur-risque par rapport à d'autres et qui devraient donc être dépistés plus tôt (les personnes qui ont des antécédents familiaux, la peau noire...).

On s'est également aperçu que le PSA avait une variabilité génétique (de même que les personnes de grandes tailles ou de petites tailles) :

- certaines personnes produisent plus de PSA que d'autres d'où une détection précoce d'un cancer de la prostate donc plus de chances de guérison.
- certaines personnes ont un PSA qui s'exprime peu d'où une détection tardive d'un cancer de la prostate donc moins de chances de guérison.

Ces études visent à essayer de personnaliser le taux de PSA en fonction de l'héritage génétique.

Des kits sont disponibles pour les personnes intéressées en fin de séance. Ils comprennent une enveloppe, un questionnaire et un test salivaire.

Les membres non présents lors de l'assemblée et qui souhaitent participer à l'étude sont priés de se faire connaître auprès du secrétariat de l'ANAMACaP.

III) INTERVENTION DES CONFERENCIERS

Immunothérapie, vaccinothérapie et cancer de la prostate

∞ Sujet présenté par le Dr Abdel Rahmène AZZOUZI

L'immunothérapie est un traitement qui consiste à administrer des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin de lutter contre différentes maladies, en particulier certains cancers hématologiques, les maladies dégénératives et les maladies de système.

Le Professeur Olivier CUSSENOT présente le Dr AZZOUZI qui travaille au Service d'Urologie du CHU d'ANGERS et qui est responsable du cancéropôle Grand Ouest du cancer de la prostate.

Quelques chiffres :

Les laboratoires pharmaceutiques sont très intéressés par l'évolution du marché mondial des médicaments dans le cancer qui devrait quasiment doubler de 2007 (26,4 milliards de dollars) à 2012 (40 milliards de dollars). C'est une perspective très favorable pour les patients.

Les cellules souches comme remède au cancer :

De nombreuses technologies de thérapie cellulaire peuvent être utilisées pour le traitement du cancer :

- Le remplacement de cellules après irradiation ou chimiothérapie
- La modification génétique de cellules pour sécréter des agents anti-cancéreux
- L'utilisation de vaccins anti-cancéreux basés sur des cellules = immunothérapie
- L'utilisation de thérapie basée sur des cellules cytotoxiques (cellules qui ont le potentiel de tuer ou de sécréter des substances qui vont tuer les cellules malades).

Actuellement, l'immunothérapie est intensément développée dans le monde. Les deux-tiers de la recherche sont dirigés aux Etas-Unis¹. En 2006, 53 produits étaient en développement tous cancers confondus (50 en phase d'essai dont la majorité en phase 2, 2 sur le marché, 1 proche d'être commercialisé). Sur ces 53 produits, 8 études étaient dirigées pour le cancer de la prostate (2^{ème} place des cancers intéressés derrière le mélanome pour 10 études).

Les approches les plus développées reposent sur des cellules analogues (cellules des patients modifiées) à plus de 50 % des produits :

- A) cellules immunitaires réinjectées au patient après stimulation
- B) cellules tumorales utilisées pour stimuler le système immunitaire

Principe et fonctionnement de la réponse immunitaire anti-tumorale :

Les cellules dendritiques sont des cellules spécialisées du système immunitaire. Lorsqu'il y a un signal (une agression, une infection, une tumeur), les cellules dendritiques vont présenter des marqueurs membranaires et sécréter des cytokines.

Des antigènes (donnant l'identité de l'agression, exemple le PSMA) vont se déposer sur la membrane de la cellule dendritique qui va alors s'activer et attirer les lymphocytes CD4 (anticorps) qui à leur tour vont activer les lymphocytes CD8 (cellules protectrices). Dès lors que les CD8 sont activées, elles circulent dans tout l'organisme à la recherche de l'antigène-cible (indiqué par les cellules dendritiques) et détruisent les cellules cibles physiquement (trou dans la cellule) ou par apoptose (empoisonnement de la cellule).

¹ *Le fait qu'un pays dirige une étude ne signifie pas que les patients d'un autre pays ne puissent y participer.*

A) Application de l'immunothérapie du cancer de la prostate par cellules dendritiques

Il s'agit d'une technique où les cellules immunitaires seront réinjectées au patient après prélèvement et stimulation.

Mécanisme :

- **Prélèvement** : Des monocytes (cellules de base sur lesquelles on va pouvoir travailler en laboratoire) doivent être prélevés dans le sang par plasmaphérèse pour stimuler les cellules dendritiques.
- **Stimulation** : Les monocytes seront ensuite mis en culture durant 4 à 7 jours avec des cytokines (IL-4 et GM-CSF). Après cette période, les cellules dendritiques se désactivent.
- **Réinjection** : Avant de réinjecter les cellules dendritiques au patient, il est nécessaire de les réactiver en les chargeant d'antigènes spécifiques de la prostate (PSA, PSCA, PSMA) afin d'obtenir une réponse immunitaire anti-tumorale.

Difficultés de cette technique :

- Plasmaphérèse
- Plusieurs jours de culture in vitro en milieu stérile

Actuellement, il existe plusieurs essais de phases 2 de cette application mais un seul se trouve en phase 3 nommée SIPULECEUL-T.

SIPULECEUL-T :

Cette technique est dirigée aux USA. C'est une variante de la description indiquée ci-dessus. Une plasmaphérèse est toujours nécessaire pour prélever les monocytes mais la coculture n'est que de 36 heures avec des protéines de fusion (GM-CSF/PAP) que l'on a fabriquées. Le produit résultant sera ensuite injecté par voie intraveineuse au patient 3 fois à 2 semaines d'intervalle. On constate une bonne tolérance du traitement (fièvre modérée, frissons) et le taux de lymphocytes stimulés est 8 fois plus important que dans le bras placebo.

Cette technique compte 2 essais :

- ❖ **L'essai 9901** (clos). Technique Sipuleceul-T contre placebo. 137 patients sans métastases viscérales y ont été inclus (82 sipuleceul-T contre 45 placebo). Le cross-over² était autorisé lorsque la pathologie d'un patient sous placebo progressait. Résultats : la survie médiane était de 25,9 mois sous sipuleceul-T contre 22 mois sous placebo. A 3 ans, 34 % de patients vivants sous sipuleceul-T contre 11 % sous placebo.
- ❖ **L'étude D9902B** (en cours). Elle est issue de l'étude D9902A initialement menée. Celle-ci a été arrêtée et remplacée par l'étude D9902B car il y avait plus de 50 % de différence pour la survie globale. L'étude D9902B a intégré 500 patients hormono-résistants métastatiques asymptomatiques, tous gleasons confondus. Si son efficacité est confirmée, on proposera ce traitement avant la chimiothérapie car il est plus efficace et comprend moins d'effets secondaires. Les résultats sont attendus pour 2008.

² Un patient placé dans le bras placebo qui voit sa maladie progresser passe dans le bras traité par sipuleceul-T

N.B. : les essais cliniques sont en général acceptés par des patients dont la maladie est à un stade très avancé. Les résultats seraient donc probablement meilleurs dans les cas de maladies moins avancées.

B) Cellules autologues transfectées³ par gène GM-CSF

Il s'agit d'une technique où les cellules tumorales sont utilisées comme des vaccins. Les vaccins sont connus depuis longtemps dans le cadre de maladies infectieuses. Les bactéries ou virus sont tués ou atténués. Habituellement, le vaccin n'est pas efficace dans le cadre du cancer sauf si l'on transfecte une protéine (GM-CSF).

Mécanisme :

Après irradiation, on utilise des cellules allogéniques (humaines mais qui n'appartiennent pas au patient) LNCaP et PC3 que l'on va transfecter avec du GM-CSF. Les cellules seront ensuite injectées au patient en intra-dermique.

Le GM-CSF va attirer et activer les cellules dendritiques de l'organisme au site d'injection. Puis les cellules allogéniques vont se décomposer en débris après apoptose et seront emportées par les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques activeront enfin les lymphocytes CD4 et CD8 (cf. principe et fonctionnement de la réponse immunitaire anti-tumorale page 9) en leur présentant la carte d'identité des cellules à tuer.

Etudes menées :

Vaccin GVAX (études menées aux USA) : Mécanisme de cellules autologues transfectées par gène GM-CSF. L'avantage est que la production est aisée par rapport à l'immunothérapie par cellules dendritiques.

❖ **Essai G-8903** (clos).

Phase 2. 96 patients métastatiques ont été intégrés à l'étude (55 hormono-résistants et 41 sous traitement hormonal).

Résultats : les effets secondaires sont très minimes : réaction au point d'injection. Pour les patients hormono-résistants métastatiques osseux, la durée médiane de progression est de 140 jours contre 85. Il n'y a pas de différence significative mais une tendance à la significativité.

❖ **VITAL 1** (en cours). Phase 3.

600 patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques (pas ou peu de symptômes) ont été intégrés à l'étude. Un bras GVAX (13 injections en 6 mois) contre un bras docetaxel + prednisolone (randomisé).

L'objectif principal est la comparaison de la survie globale. Les inclusions sont terminées depuis juillet 2007. Les résultats intermédiaires sont attendus en 2008.

❖ **VITAL 2** (en cours). Phase 3.

Etude moins avancée que VITAL 1. 600 patients symptomatiques sont nécessaires à l'étude. Les inclusions sont en cours. Un bras GVAX + docetaxel contre un bras docetaxel + prednisolone.

L'objectif principal est la comparaison de la survie globale.

C) Vaccins viraux

L'utilisation d'un virus permet plusieurs avantages tels que l'immunogénicité intrinsèque, un haut niveau d'expression génique (se répand très vite dans l'organisme), une réponse immunitaire plus « naturelle ».

³ *Cellules autologues transfectées : On prend une cellule et à l'aide d'un vecteur on intègre dans son génome un gène afin qu'elle fabrique la protéine que l'on souhaite (ici GM-CSF).*

Le Poxvirus (variole) active directement les cellules dendritiques qui activent les lymphocytes T. Le virus Vaccinia utilisé dans la prévention de la variole a connu un très grand succès.

Ce virus connaît plusieurs avantages :

- Une réplication du virus à l'intérieur de la cellule entraînant une destruction de celle-ci de l'intérieur. Le virus en ressort ensuite en nombre plus important pour infecter les cellules environnantes etc....
- L'activation des cellules dendritiques est particulièrement puissante.
- L'augmentation des Lymphocytes CD4 (sécrétion d'anticorps) est plus importante (les CD4 vont tuer les cellules de manière plus intelligente que les CD8 d'où une réponse immunitaire plus naturelle).
- La possibilité d'exprimer de longs gènes comme le PSA.

Mais aussi un inconvénient :

- Les anticorps vont également attaquer le virus injecté. Pour éviter cela, un vaccin complémentaire du nom de Fowlpox sera injecté en plus de vaccinia de manière séquentiel.

Essais cliniques :

❖ **Vaccinia virus** exprimant du PSA. Phase 1 (clos).

33 patients ayant eu une récurrence après prostatectomie radicale ou radiothérapie ont été intégrés à l'essai.

Injection du vaccin en intra-dermique avec + ou – de GM-CSF.

Effets secondaires cutanés modérés.

Résultats : 14 patients sur 33 ont eu un PSA stable pendant 6 mois dont 9 patients de 11 à 25 mois.

Analyses immunologiques : Certains Lymphocytes T se sont spécialisés contre le PSA. Objectif recherché.

❖ **Vaccinations séquentielles.** ECOG (groupe américain) phase 2 (clos).

Injection de Vaccinia en intra-dermique puis de Fowlpox en intra-musculaire.

64 patients en récurrence biologique sans métastases après traitement curatif ont été intégrés à l'étude.

3 bras se sont distingués : 4 injections de Fowlpox-PSA **OU** 3 injections de Fowlpox-PSA puis Vaccinia PSA **OU** Vaccinia-PSA puis 3 injections de Fowlpox-PSA.

Peu d'effets secondaires.

Résultats : pour 45 %, des patients le PSA est resté stable pendant 19,1 mois. Le bras Vaccinia-PSA puis 3 injections de Fowlpox-PSA ayant une tendance à la significativité.

Prostvac® -VF. Egalement appelée TRICOM. Etude menée aux USA. Vaccin exprimant 3 molécules co-stimulantes autres que le PSA.

❖ **Etude de phase 2.** (Close)

32 patients hormono-résistants métastatiques sans chimiothérapie au préalable ont été intégrés à l'étude. Injection de Vaccinia-PSA puis de Fowlpox-PSA mensuellement.

Résultats : 3 patients ont vu leur PSA diminuer de 30 à 50 % en 3 mois et 8 patients ont vu leur maladie stable à 3 mois.

❖ **E1805. Etude de phase 3.** (En cours)

Injection de Prostvac® -VF + GM-CSF contre GM-CSF seul.

En attente des résultats.

Quels traitements dans l'avenir ?

Dans l'avenir, les traitements seront probablement combinés :

- Combinaison de l'immunothérapie avec d'autres modalités
- Combinaison de Prostavac® + radiothérapie
- Combinaison de Prostavac® + traitement androgénique
- Combinaison de Prostavac® + chimiothérapie (docetaxel donné en néo-adjuvant)
- Combinaison de différentes immunothérapies

Perspectives futures ?


Les développements devant conduire à une amélioration de l'immunothérapie anticancéreuse sont :


- Des essais cliniques de vaccins cellulaires tumoraux sur des patients avec un niveau résiduel minimal de la maladie, et un risque important de rechute.
- Des analyses plus précises de la réponse clinique et immunologique à un traitement cellulaire.
- Une définition plus précise de la combinaison la plus efficace de cellules effectrices et de cytokines potentialisantes.

Conclusions :

Les recherches préliminaires suggèrent que l'immunothérapie sera moins toxique (moins d'effets secondaires) que des modes plus conventionnels de traitement du cancer.

Appel de l'ANAMACaP : les personnes souhaitant faire partie d'un groupe de travail sur le thème de l'immunothérapie sont priées de se faire connaître auprès du secrétariat.

 **Question** : Quels sont les produits applicables au cancer de la prostate disponibles en France ?


 **Réponse Dr AZZOUZI** : Aucun produit n'est encore disponible en France. La seule manière d'y accéder est de participer à des essais en cours.


 **Question** : Quels sont les pôles en France particulièrement spécialisés dans l'immunothérapie ?

 **Réponse Dr A** : En France, il n'y a pas de pôles spécialisés dans l'immunothérapie.

 **Question** : Connaît-on le coût de ces vaccinations ?

 **Réponse M MUNTZ** : Le coût est élevé. De l'ordre de 5000 \$ environ pour 4 injections.

 **Question** : Les protocoles de recherches peuvent-ils être appliqués à des cancers peu avancés ?

 **Réponse Dr A** : Oui, le but est d'appliquer ces techniques en néo-adjuvant et de mixer ces différentes approches en traitement curatif en optimisant les résultats.

Epidémiologie de la prise en charge des cancers de la prostate

en France

∞ Sujet présenté par le Pr Bertrand LUKACS

Le Professeur Olivier CUSSENOT présente le Professeur Bertrand LUKACS, urologue à l'Hôpital TENON, fondateur d'un observatoire (OBERSA PUR) sur les pratiques en urologie en France.

Ce groupe de travail associe le service de statistiques de l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) et 3 services de l'hôpital TENON :

- Le service d'urologie
- Le département d'informations médicales (DIM)
- L'unité de recherche clinique de Fernand WIDAL

POURQUOI ?

Le but de cet observatoire est de développer une nouvelle forme de connaissance sur les pratiques en urologie afin d'adapter le processus de soins à la prise en charge des patients. Les premiers points développés dans cette étude sont les deux maladies principales de la prostate : le cancer et l'adénome.

OBSERVA-PUR ET CANCER DE LA PROSTATE

A travers cet observatoire, on va essayer de répondre à plusieurs questions :

- Comment se fait le dépistage ?
- Quel impact du dépistage sur la qualité de vie et la mortalité ?
- Combien d'interventions chirurgicales
 - Quel est l'âge moyen ?
 - Quel est la durée d'hospitalisation ?
- Comment cela évolue dans le temps ?
- Est-ce homogène selon les régions ?
- Quel devenir lorsque l'on est opéré ?
- Etc....

COMMENT ?

Il existe deux bases de données importantes en France qui n'avaient jamais été exploitées de cette manière :

- La base PMSI nationale (Programme de Médicalisation du Système d'Information). Pour tout séjour hospitalier (public ou privé), un résumé sera établi pour chaque patient à la fin de son séjour comprenant la date d'entrée et de sortie, le motif d'entrée et de sortie, le diagnostic principal, les diagnostics associés, les actes réalisés, la durée du séjour. Cette base d'information est disponible depuis 1998 pour tous les établissements hospitaliers. Exemple de donnée tirée de cette base : 19 532 542 séjours ont été enregistrés en 2004 dont 67,5 % dans le secteur public

- La base SNIIRAM (Système National d'Informations Inter Régions d'Assurance Maladie). Elle collecte par assuré social toutes les prestations remboursées par un régime obligatoire d'assurance maladie. Cette base est très compliquée à mettre en œuvre car les informations proviennent des 3 régimes principaux et des 16 autres régimes qui n'utilisent pas le même mode de codification. D'où un travail très important sur la filtration et sur la vérification des données pour former cette base. Grâce à ces informations, on peut savoir précisément pour chaque assuré quels sont les médicaments achetés et combien de tests de PSA ont été prescrits. Par exemple, en 2004, la base SNIIRAM contenait des informations pour 52 millions de français.

On peut réunir les données de ces deux bases depuis janvier 2004.

RESULTATS :

1^{ère} étape : analyse descriptive des évènements

a) Analyse des dosages de PSA

De 2004 à 2007, le nombre de demandes de dosage PSA a augmenté en France d'environ 20 % alors qu'au même moment la population d'hommes de plus de 50 ans a augmenté de plus de 1,2 %.

Comment différencier un test de PSA dans le cadre d'un dépistage et un test de PSA dans le cadre d'une surveillance après traitement(s) ? Il s'agit d'une question à laquelle le groupe de travail OBSERVA-PUR va essayer de répondre à l'aide des deux bases de données.

b) Analyse des interventions chirurgicales

De 1998 à 2006, l'incidence du nombre de cancers de prostate opérés par vésiculo-prostatectomie a presque été multipliée par 4.

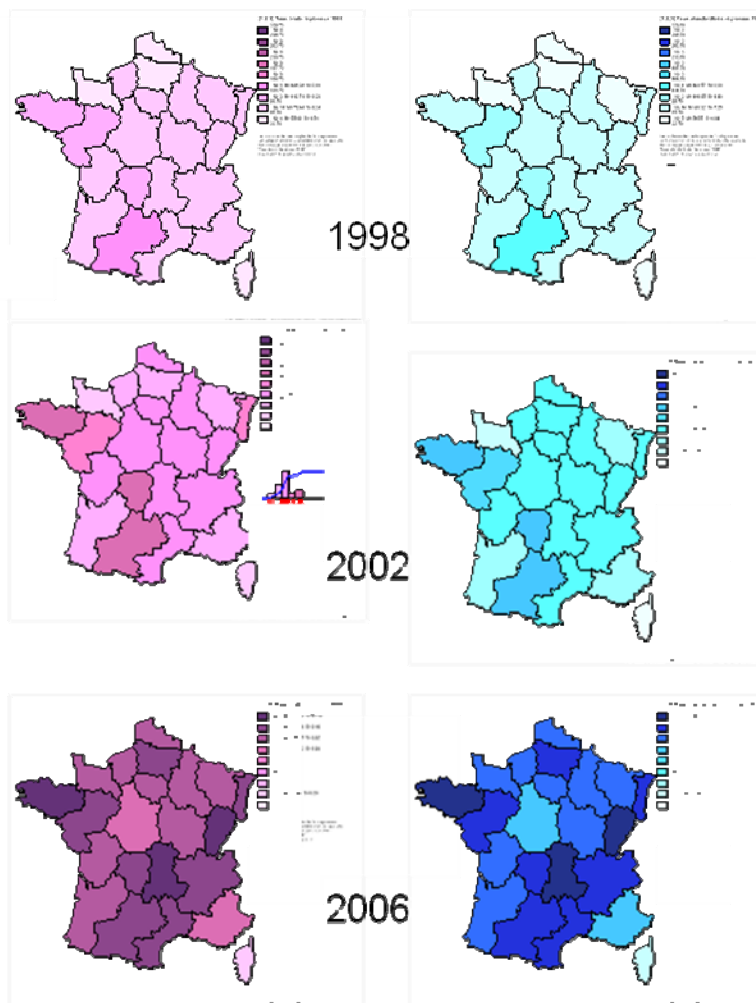
Ainsi pour 100 000 hommes de plus de 50 ans, 83,4 ont subi une vésiculo-prostatectomie pour cancer de la prostate en 1998 contre 261,4 en 2006.

La progression des cas traités est identique dans les établissements publics et privés, ces derniers réalisant un peu plus des deux tiers de cette activité (probablement car les deux tiers environ des urologues pratiquent leur activité en établissement privé).

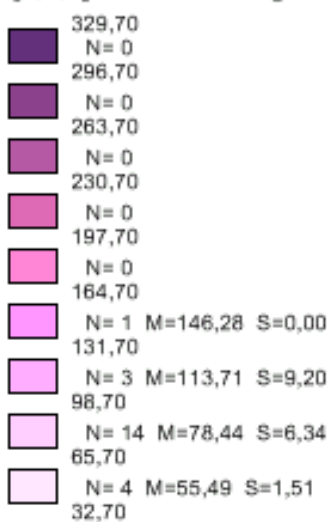
Quel est le bénéfice réel de cette augmentation ?

Quel est l'impact sur la mortalité de cette augmentation d'incidence de prostatectomie ?

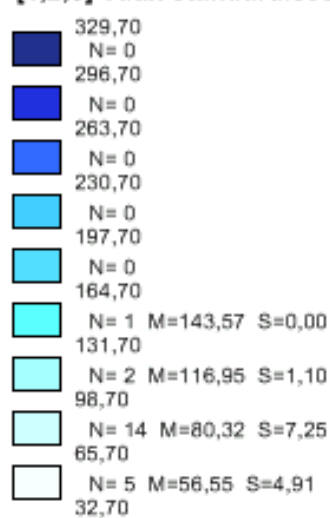
Taux bruts et standardisés de cancers de prostate opérés par vésiculo-prostatectomie pour 100 000 habitants :



[1,2,3] Taux bruts régionaux 1998



[1,2,3] Taux standardisés régionaux 1998



Cartes de France représentant le nombre d'intervention pour des cancers de la prostate par lieu d'habitation des patients.

Les taux bruts (= nombre d'interventions – cartes de gauche) ainsi que **les taux standardisés** (= nombre d'interventions par nombre d'hommes vivant de plus de 50 ans établi au travers des cartes de l'Insee – cartes de droites) y sont rapportés.

Il ressort de ces cartes des observations très intéressantes. On note des variations très importantes d'une région à une autre. Exemple : la carte de 2006 représente un taux standardisé de prostatectomie de 329 pour 1000 en Bretagne contre 143 pour 1000 dans le Limousin.

Comment l'expliquer ? Il peut exister différents paramètres :

- Variation par l'alimentation ?
- Variation de la politique de dépistage ?
- Variation de pratiques ?

Age et interventions

De 1998 à 2006, l'âge moyen des hommes opérés a diminué de 1,7 ans sur la période étudiée. Il y a eu un déplacement significatif de l'âge des opérés probablement dû au dépistage. La tranche d'âge des 50/59 ans a augmenté de + 12 points au détriment de la tranche d'âge des 65/74 ans (- 12 points).

L'âge moyen a diminué plus fortement dans les établissements privés (- 2 ans, passant de 65,6 ans à 63,6 ans) que dans les établissements publics (- 1,2 ans passant de 65,0 ans à 63,8 ans).

Quelle signification ces chiffres peuvent-ils avoir ? Il n'est pas certain qu'il y est une signification.

Evolution du type de chirurgie de 1998 à 2006

- Coelioscopie : En 1998, cette technique était quasiment inexistante. Puis elle a connu un développement extrêmement rapide pour atteindre près de 65 % des interventions en 2006 (67,7 % dans le privé contre 59,6 % dans le public).
- Voie abdominale : En 1998, il n'y avait que cette technique qui était réalisée. En 2006, elle représente 31,6 % des interventions (32,0 % dans le privé contre 30,7 % dans le public).
- Voie trans-rectale (= Ablatherm) : Cette technique est quasi-exclusivement réalisée dans les établissements public et représente 9,2 % des cas traités en 2006.
- Voie périnéale : Cette intervention n'a jamais vraiment été utilisée.

Evolution de la durée de séjour de 1998 à 2006

La durée moyenne de séjour a diminué de 4,6 jours entre 1998 et 2006, passant de 13,5 à 8,9 jours avec une diminution de 4,3 jours pour les établissements publics (de 12,8 à 8,5 jours) et de 4,7 jours pour les établissements privés (de 13,9 à 9,2 jours).

Entre 2002 et 2006, la proportion de séjours avec comorbidité associée (sévère ou non) augmentait globalement de 0,1 point (passant de 1,8 à 1,9 %) essentiellement dans les établissements publics (passant de 2,9 à 3,0 %) alors que cette proportion restait stable à 1,3 % dans les établissements privés.

Evolution de la mortalité post opératoire de 1998 à 2006

Les décès post opératoires hospitaliers sont passés de 0,2 % en 1998 à 0,1 % en 2006.

Les établissements publics sont passés de 18 décès pour 10.000 patients à 2 décès pour 10.000 patients.

Les établissements privés sont passés de 17 décès pour 10.000 patients à 9 décès pour 10.000 patients.

Distribution du nombre d'interventions par établissement en 2006

En 2006, 607 établissements au total ont pratiqué une intervention : 386 établissements privés contre 221 établissements publics.

Sur ces 607 établissements, 269 équipes réalisent plus de 30 interventions par an (199 établissements privés contre 70 établissements publics). On observe une durée moyenne de séjour plus courte pour les établissements qui pratiquent plus de 30 interventions par an.

2ème étape : analyse du processus de soins

Où en sommes-nous ?

Les données de l'année 2004 ont été exploitées (1 année n'est pas suffisante pour faire ressortir des observations intéressantes), les données de l'année 2005 viennent d'être réceptionnées. Leur traitement va débuter. Les données 2006 pourront être exploitées à partir de décembre 2008. Les résultats et observations seront alors très intéressants car il y aura déjà 3 années de suivi.

Les données concernant la radiothérapie posent un petit problème. Pour les établissements publics, la base PSMI indique très clairement les patients qui ont subi une radiothérapie pour le traitement d'un cancer de la prostate alors que pour le secteur privé, ce traitement est facturé à l'acte sans forcément préciser s'il s'agit d'un traitement pour cancer de la prostate ou autre. Un travail de croisement de données est nécessaire afin de faire ressortir cette information.

Les questions principales auxquelles nous espérons trouver réponse :

- Quel est le nombre de PSA réalisé dans le cadre du dépistage et quel est le nombre de PSA réalisé dans le cadre d'un traitement ?
- Quel est l'impact du dépistage sur l'incidence du traitement chirurgical ?
- Quel est le nombre d'échappement après traitement chirurgical ?
- Quel est l'impact du traitement chirurgical sur la mortalité ?

Le suivi de cette population croissante en nombre d'interventions chirurgicales permettra de répondre aux points suivants :

- Quels sont les patients pour qui tout va bien
- Quels sont les patients qui connaissent une récurrence
- Quels sont les patients ayant des complications chirurgicales (point très mal exploré dans la littérature).

Le Pr Bertrand Lukacs donne rendez-vous à l'assemblée l'année prochaine pour la présentation de ces 3 années de suivi.

👉 **Question** : Savez-vous si d'autres pays que la France (ex. : les Etats-Unis) font le même type d'étude afin que l'on puisse comparer la situation en France ?

✍ **Réponse Pr LUKACS** : A priori, il n'y a pas d'équivalent dans les autres pays. Nous avons montré cette étude à des collègues américains, allemands et anglais qui sont tous « bluffés » car ils ne pourraient jamais avoir ce type de données (base PSMI et SNIIRAM) dans leur pays.

✍ **Réponse Pr CUSSENOT** : la vraie pertinence de cette étude est qu'elle se base sur des faits réels. Observapour concerne tous les patients et pas seulement les patients qui souhaitent participer à une étude où toute la population n'est pas représentée. Les résultats sont réels par rapport à une étude épidémiologique.

👉 **Question** : Parmi tous les croisements de critères, vous avez privilégié les différences régionales. Envisagez-vous aussi des affinements par classe d'âge, par degré de morbidité et de comorbidité ?

✍ **Réponse Pr L** : Oui afin d'obtenir des classes de patients par âge mais stratifiées par type de maladies actives.

👉 **Question** : Dans vos bases, vous ne pouvez pas voir les résultats de PSA. Quel autre indicateur possédez-vous pour connaître le degré d'avancement de la maladie ?

✍ **Réponse Pr L** : Nous avons le renseignement de manière très macroscopique par déduction du 1^{er} évènement et du traitement. Par exemple, pour un patient, si le 1^{er} évènement relevé est un traitement par hormonothérapie, on peut alors penser qu'il n'est pas opérable. Il n'y a pas d'autre moyen d'obtenir cette information.

👉 **Question** : Pouvez-vous intégrer dans vos données les patients qui choisissent la surveillance active ?

✍ **Réponse Pr L** : On y travaille. On va essayer de faire ressortir cet élément à travers les biopsies prostatiques mais il y a un problème méthodologique compliqué à résoudre par rapport aux biopsies. Certaines d'entre-elles sont faciles à repérer car elles sont faites dans le cadre d'un séjour hospitalier et donc codifiées dans la base PSMI, les autres sont faites en externe et sont répertoriées dans un autre système d'information que les bases PSMI et SNIIRAM.

Questions diverses

🌀 Débat animé par le Professeur Olivier CUSSENOT

👉 **Question** : J'ai rencontré plusieurs spécialistes du cancer de la prostate (urologue, radiothérapeute, curiethérapeute etc...), chacun d'entre eux m'a parlé de sa spécialité sans forcément évoquer les autres options thérapeutiques.

✍ **Réponse Pr C** : Il faut comprendre que les spécialistes ont une spécificité technique qu'ils connaissent bien et qu'ils pourront proposer au patient sans forcément avoir une connaissance globale des différentes possibilités. Ils pourront bien exposer leur technique mais il leur sera difficile de répondre précisément aux questions des autres spécialités qu'ils maîtrisent moins bien.

👉 **Question** : Lorsque l'on doit recourir à une chirurgie, la sécurité sociale autorise-t-elle un deuxième avis médical ?

✍ **Réponse Pr L** : Oui. Cela est fréquent et normal. Ce sont des décisions compliquées et il est souvent souhaitable d'encourager le patient à consulter un 2^{ème} avis, voire plus. La sécurité sociale n'a jamais mis de frein sur ce point et il est possible de demander plusieurs avis médicaux.

👉 **Question** : Comment détecter une récurrence locale après prostatectomie radicale ?

✍ **Réponse C** : A ce jour, les meilleures techniques d'imagerie commencent à identifier les récurrences à partir d'un taux de PSA de 2 ng/ml (l'IRM de diffusion et le Pet Scan Choline). Avant ce taux, il n'y a aucune technique d'imagerie qui permette de l'identifier alors que l'on sait qu'il y a de meilleurs résultats en traitant avant un taux de 1ng/ml. Le choix stratégique se fait grâce à des arguments statistiques, de cinétiques, de marges positives ou négatives, de PSA, de score de Gleason etc... Mais la décision est basée sur une probabilité et non sur des images.

👉 **Question** : Après une prostatectomie radicale suivie d'une radiothérapie, avec un Gleason de 8, un classement T2a, une hormonothérapie de 2 ans suivie d'une période de calme de 2 ans et une remontée du PSA actuel à 2,35, à partir de quel taux de PSA doit-on penser à une stratégie de traitement ?

✍ **Réponse Pr C** : Vous êtes déjà candidat à ces deux nouvelles techniques d'imagerie avec votre PSA qui est supérieur à 2. Vous pouvez tracer la courbe et voir à quel taux sera votre PSA dans 2 ans. Cela nécessite d'effectuer des examens approfondis et de regarder cette augmentation de manière plus attentive.

👉 **Question** : A partir de quel chiffre de PSA décide-t-on de la radiothérapie après prostatectomie ?

✍ **Réponse M MUNTZ** : Actuellement en France, la littérature indique qu'en cas de récurrence après prostatectomie nous avons intérêt à procéder à une radiothérapie avant que le PSA ne s'élève à 1 ng/ml. Aux Etats-Unis, ils préconisent maintenant de diminuer ce chiffre voir même de faire une radiothérapie uniquement sur la base des lames anathomo-pathologique, c'est-à-dire, dès lors que l'on constate l'existence d'une marge positive ou un débordement de la capsule.

✍ **Réponse Pr C** : Actuellement, on n'a pas de moyen de savoir s'il y a récurrence locale. On sait qu'il y a plus de chances de voir une récurrence locale si les marges sont positives. Le patient est alors candidat à la radiothérapie. Pour les patients à haut risque sans marges positives, un certain pourcentage va récidiver localement, à distance ou pas du tout. Si l'on irradie 100 % de ces patients là, les résultats seront meilleurs mais 100 % de ce groupe subira les effets secondaires de la radiothérapie alors que 40 % environ de ces patients n'auraient pas eu besoin du traitement par radiothérapie. Le choix se situe entre le bénéfice et les complications du traitement.

👉 **Question** : Quelle est la valeur d'un PSA indétectable ?

✍ **Réponse Pr C** : Un PSA indétectable est un PSA qui avec le test le plus performant n'est pas détectable. Le test de PSA le plus performant actuellement est le PSA immulite de 3^{ème} génération (jusqu'à 3 chiffre après la virgule).

✍ **Réponse M MUNTZ** : Le PSA immulite de 3^{ème} génération donne des résultats inférieurs à 0,003 ng/mL. Certains camarades ont déclenché des stratégies de traitement après avoir vu une augmentation de leur PSA de 0,003 à 0,006 (+ de 50 % d'augmentation). Mais à ce seuil, le chiffre n'est pas pertinent.

👉 **Question** : Quel est le chiffre de PSA qui doit perdurer après la chirurgie ?

✍ **Réponse Pr C** : le bon chiffre doit être un chiffre indosable, c'est-à-dire inférieur à un taux de 0,01.

👉 **Question M MUNTZ** : Quel est dans ce cas, votre analyse d'un taux à 0,2 mais qui reste stable ?

✍ **Réponse Pr C** : Il peut ne pas y avoir d'évolution, cela signifie qu'il reste quelque part dans l'organisme un peu de prostate. Cela peut-être aussi quelquefois une marge chirurgicale de tissu sain qui va produire des PSA, mais dans ce cas là, le PSA reste stable.

Le PSA doit être indosable mais s'il est dosable, cela ne signifie pas qu'il y ait une récurrence. Il faut se poser la question du pourquoi et voir la cinétique du PSA dosable.

👉 **Question** : Que pensez-vous du traitement « triple blocage androgénique » ? Quels en sont les effets secondaires ?

✍ **Réponse Pr C** : Le triple blocage androgénique permet d'avoir le traitement optimal pour tout le monde. Son application pour les maladies localisées est sûrement très pertinente pour à peu près 20 % des patients qui ont une tumeur localisée. On pense maintenant qu'ils peuvent être guéris par ce traitement. La question est de savoir si on arrête le traitement et combien de temps l'administrer.

Depuis 3 ans, on connaît bien les mécanismes d'agressivité de la maladie au stade précoce. On retrouve un marqueur essentiel qui est le PSA, lui-même régulé par les androgènes. Ce que l'on ne connaissait pas il y a 3 ans, c'est qu'il y a des altérations qui entraînent le cancer et qui dépendent de ce récepteur des androgènes qu'il y ait mutation ou pas. Dans le sous groupe de ces altérations, les patients qui n'ont pas encore de mutation de ce récepteur d'androgènes peuvent être guéris par le traitement hormonal. Ce qui n'était pas une conception que l'on avait avant. S'il y a une mutation de ce récepteur, le traitement hormonal va diminuer la maladie, sa prolifération mais il va falloir un autre traitement en plus. Comment le savoir ? L'acteur essentiel est le PSA, car il est lui-même régulé par les androgènes. C'est-à-dire que pour des maladies localisées, si vous faites un traitement hormonal court à 3 mois et si le PSA est indosable cela veut dire qu'il n'y a pas de mutation du récepteur des androgènes puisqu'il n'y a pas d'activation du « PSA ». C'est le groupe de patients qui est potentiellement guéri et qui peut ensuite appliquer la surveillance active puisqu'ils n'auront pas besoin d'autre traitement.

Par contre, si le PSA est dosable (à partir de 0,1) cela signifie qu'il reste une activité du PSA qui est induite par un récepteur des androgènes. Les hormones ayant été enlevées à ce moment là, l'activité indique que le récepteur des androgènes est en mutation et que le patient n'est pas guéri. Même si le PSA est très bas, des cellules vont survivre et il faudra alors un traitement supplémentaire.

Les effets secondaires apparaissent au bout de 9 mois (perte de la masse osseuse, de la masse musculaire). Si la durée du traitement est plus courte, les effets secondaires n'auront pas le temps d'apparaître.

👉 **Question** : Et pour la libido ?

✍ **Réponse Pr C** : La libido et les bouffées de chaleur sont des effets secondaires qui apparaissent immédiatement durant le traitement avec une récupération plus ou moins rapide selon le temps d'administration du traitement.

👉 **Question** : Concernant l'incontinence, que pouvez-vous nous dire de l'étude sur la thérapie cellulaire ?

✍ **Réponse Pr C** : Des cellules musculaires deltoïdes du patient sont prélevées (sous anesthésie locale) pour être mises en culture puis réinjectées au niveau du sphincter. Pour les incontinenances dites légères (quelques gouttes), environ 20 % des patients sentent une amélioration. Pour les incontinenances plus importantes, hormis la pose d'un sphincter artificiel, la pose de bandelettes « invance » donne des résultats excellents avec une intervention courte et simple (voir le Pr François HAAB de l'hôpital TENON, qui pilote les essais pour de plus amples informations).

👉 **Question** : J'ai découvert la surveillance active sur le site de l'ANAMACaP, mais lorsque j'en ai parlé à mon urologue, il me l'a fortement déconseillé notamment par rapport à l'aspect psychologique.

✍ **Réponse Pr C** : Pour mettre en œuvre la surveillance active, il faut respecter un certain nombre de critères. Il est préférable également de recourir à certaines techniques récentes d'imagerie où l'on peut commencer à bien voir le cancer dans la prostate à partir de 5 mm. Cela facilite les choses mais ces techniques ne sont pas accessibles à tout le monde. Si l'on ne dispose pas de ces moyens, le fait de ne pas voir le cancer dans la prostate est toujours angoissant même pour le médecin qui propose la surveillance active car il n'est jamais certain de l'efficacité exacte de la surveillance qu'il propose. Le facteur psychologique existe pour le patient car ce n'est pas toujours facile de regarder le PSA et d'être angoissé alors qu'il n'y a pas de traitement.