

Mercredi 12 octobre 2022

20^{ème}

Journée scientifique



Maison de la Chimie

28 Rue Saint-Dominique 75007 Paris

SOMMAIRE

« Premiers résultats de l'étude d'évaluation des stratégies de dépistage du cancer de prostate »

Par le Pr Eric VICAUT, chef d'unité de recherche clinique, Hôpital Lariboisière, APHP. Université Paris Cité – M. Yoann TAILLE, data scientist – Pr Olivier CUSSENOT, urologue, Médecine Sorbonne Université, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP **Page 3**

« Retour sur la campagne 2022 de l'Association Française d'Urologie : Je roule contre le cancer de prostate »

Par le Pr Georges FOURNIER, urologue, chef de service urologie (CHU de Brest), Président de l'Association Française d'Urologie (AFU) **Page 12**

« Les soins de support et l'exemple de l'Institut Rafaël, reconnu d'utilité publique »

Par le Dr Alain TOLEDANO, oncologue-radiothérapeute, Institut de radiothérapie et de radiochirurgie, Institut Hartmann à Levallois-Perret, Directeur chaire Santé Intégrative CNAM (Conservatoire National des Arts et Métiers, Université de Paris) **Page 13**

« PSMA thérapeutique, radiothérapie interne vectorisée (RIV) »

Par le Dr Mathieu GAUTHE, médecin nucléaire, Grenoble **Page 21**

« Stratégies thérapeutiques basées sur les analyses génétiques »

Par le Pr Olivier CUSSENOT, urologue, Médecine Sorbonne Université, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP **Page 32**

« Questions-réponses entre les intervenants et l'assistance » **Page 40**

Premiers résultats de l'étude d'évaluation des stratégies de dépistage du cancer de prostate

Par le Pr Eric VICAUT, Chef d'unité de recherche clinique, Hôpital Lariboisière, APHP. Université Paris Cité – M. Yoann TAILLE, data scientist – Pr Olivier CUSSENOT, urologue, Médecine Sorbonne Université, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP.

I) Objectif, Description et méthodologie

Les résultats présentés aujourd'hui reposent sur des bases nationales, qui contiennent des millions et des millions de données, ce qui engendrent des problèmes techniques et même parfois conceptuels pour les analyser. Ces résultats viennent dans la continuité de ceux présentés l'année dernière sur l'étude Observapur, étude qui porte, à la fois, sur l'adénome prostatique (ou HBP pour hypertrophie bénigne de la prostate) et sur le cancer de prostate. Cette étude Observapur a commencé il y a plus de 15 ans et consiste à récupérer les données d'intérêt au sein des bases de données administratives et financières de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie [données de la base SNIIRAM (Système national d'information Inter Régimes de l'Assurance maladie) / SNDS (Système National des Données de Santé) et données de la base PMSI MCO (Programme de médicalisation des systèmes d'information du secteur d'hospitalisation en médecine, chirurgie, et obstétrique public et privé)]. Les données couvrent la période de janvier 2006 à janvier 2019.

Le défi est d'utiliser ces bases, exceptionnelles en terme de nombre de données, mais à visée administrative, comme source de données à visée de recherche médicale. Tout le travail effectué cette année a été de commencer à mettre en œuvre ces analyses, pour montrer qu'on peut utiliser de façon médicale une base de données qui à l'origine n'est pas faite pour cela, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients. L'idée est qu'en combinant les réflexions médicales, d'expertises patients, d'analyses statistiques, de data scientists, on puisse avoir une approche pour répondre aux questions que les médecins, les patients, les autorités de santé se posent avec une meilleure efficacité.

A travers l'étude Observapur, on a la possibilité d'aller identifier, de façon non nominative, au sein des énormes bases de données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie les patients qui ont une pathologie prostatique et de les suivre individuellement pour connaître leurs traitements médicaux, chirurgicaux et de radiothérapie au cours du temps. A partir de l'identification de ces patients (en utilisant des codes de diagnostics, d'actes ou de prescriptions spécifiques à la maladie) et après avoir éliminé les patients pour lesquels des données étaient manquantes, 5 147 657 patients au total, dont 670 566 patients atteints de cancer de la prostate et 4 176 588 patients atteints d'HBP ont été pris en compte pour les analyses.

II) Comparaison des résultats aux données de Santé publique France

A) Nombre de cas de cancer de prostate diagnostiqués annuellement

Les premiers résultats obtenus au cours de notre étude ont été comparés aux données de Santé Publique France (SPF) pour vérifier que les données obtenues n'étaient pas aberrantes ou trop différentes. Malheureusement, les données communes ne sont disponibles que pour les années 2010 et 2015 (Table 1). A chaque fois, on a un écart entre les deux études, mais qui n'est pas très important,

avec un nombre de nouveaux patients atteints de cancer de prostate de l'ordre de 50 000 par an dans les deux cas. Par contre, la variation n'est pas la même dans les deux études entre 2010 et 2015, avec une augmentation du nombre de nouveaux patients pour l'étude d'Observapur (3000 cas en plus) et une diminution pour SPF (baisse de 3000 cas) (Table 1).

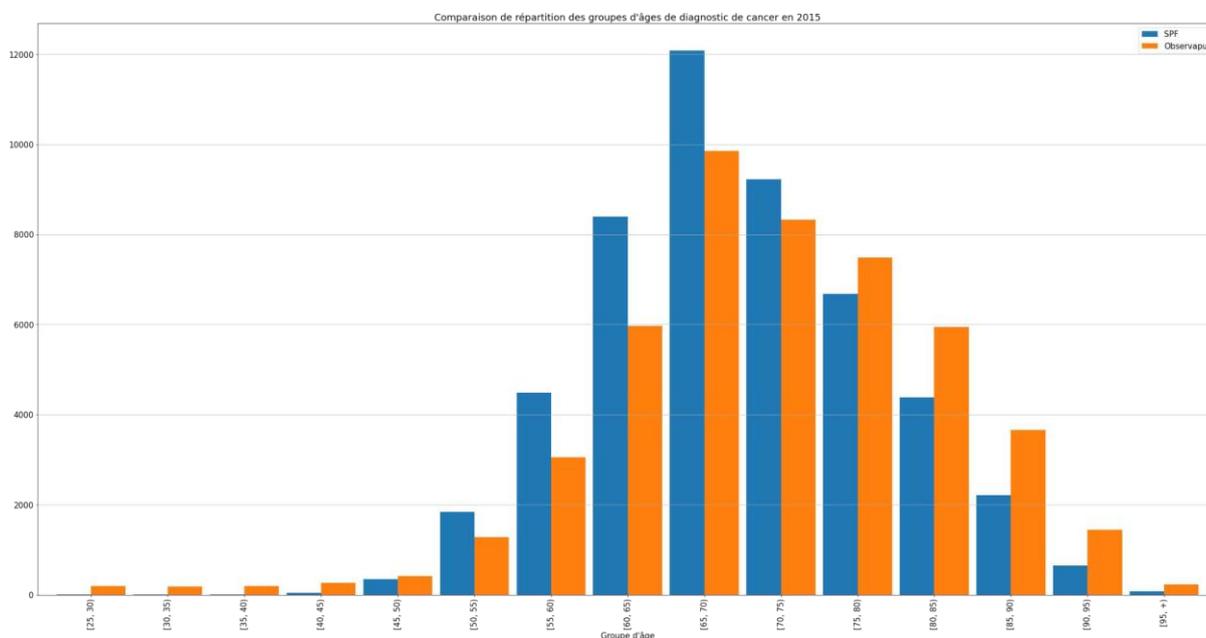
Table 1 : Nombre de cas de cancer de la prostate en France selon l'année

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Observapur	45886	41617	59553	45883	48638	52601	46026	45579	48682	51047	50783	51054	1779
SPF				53248					50430				

B) Age de diagnostic des cancers de prostate

Si on compare la répartition du nombre de nouveaux cas par tranche d'âge dans les deux études en 2015, on voit que la répartition est la même (Figure 1), avec un pic de diagnostic entre 65 et 70 ans. Les chiffres sont donc cohérents entre les deux études.

Figure 1 : Comparaison de la répartition du nombre de nouveaux cas de cancer de prostate par tranche d'âge entre les études SPF (bleu) et Observapur (orange) pour l'année 2015

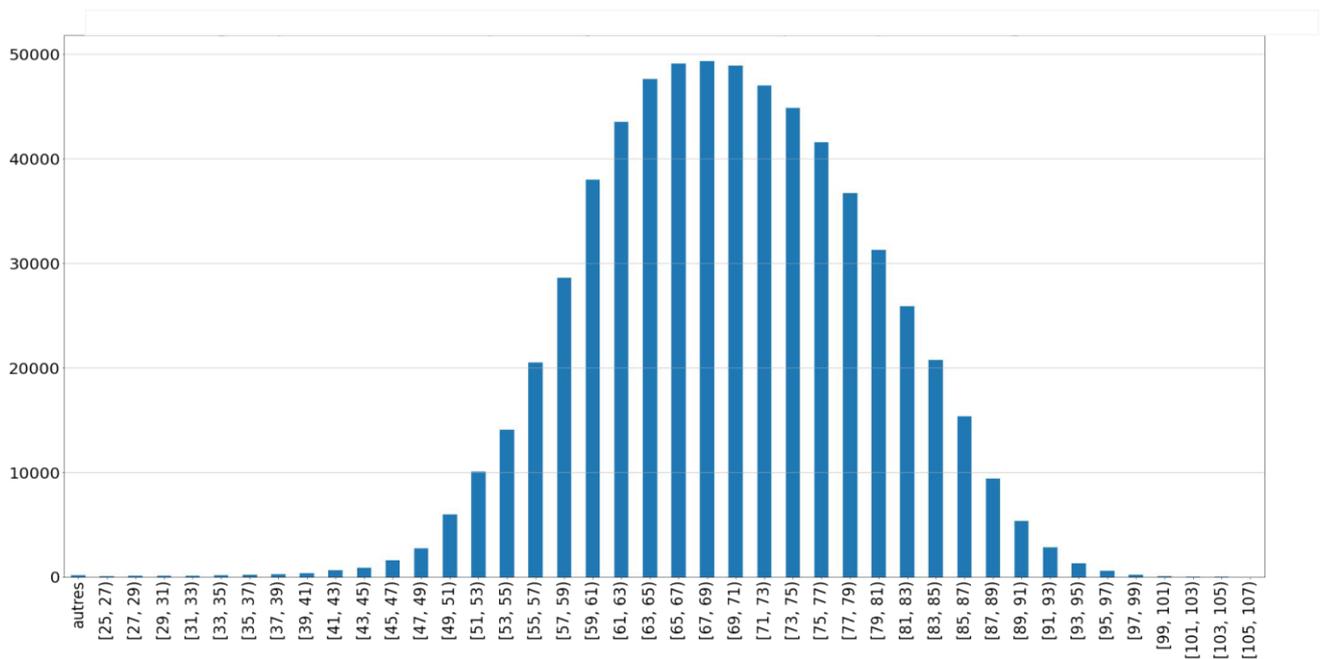


Si on regarde par année entre 2007 et 2019, on retrouve cette même distribution par tranche d'âge avec un pic entre 65 et 70 ans. Dans l'étude d'Observapur, la médiane (valeur au milieu de la distribution des âges) est 69 ans, proche des 68 ans retrouvés par SPF. C'est en 2009 que le nombre de nouveaux cas est le plus élevé avec 59 000 nouveaux cas diagnostiqués.

C) Age du premier dosage de PSA avant diagnostic des cancers de prostate

En cohérence avec la tranche d'âge de 65 à 70 ans qui correspond au nombre le plus élevé de cas de cancer de prostate diagnostiqués, le pic de l'âge du premier dosage de PSA (avant diagnostic) des patients atteints de cancer de prostate se situe autour de 65 ans (Figure 2).

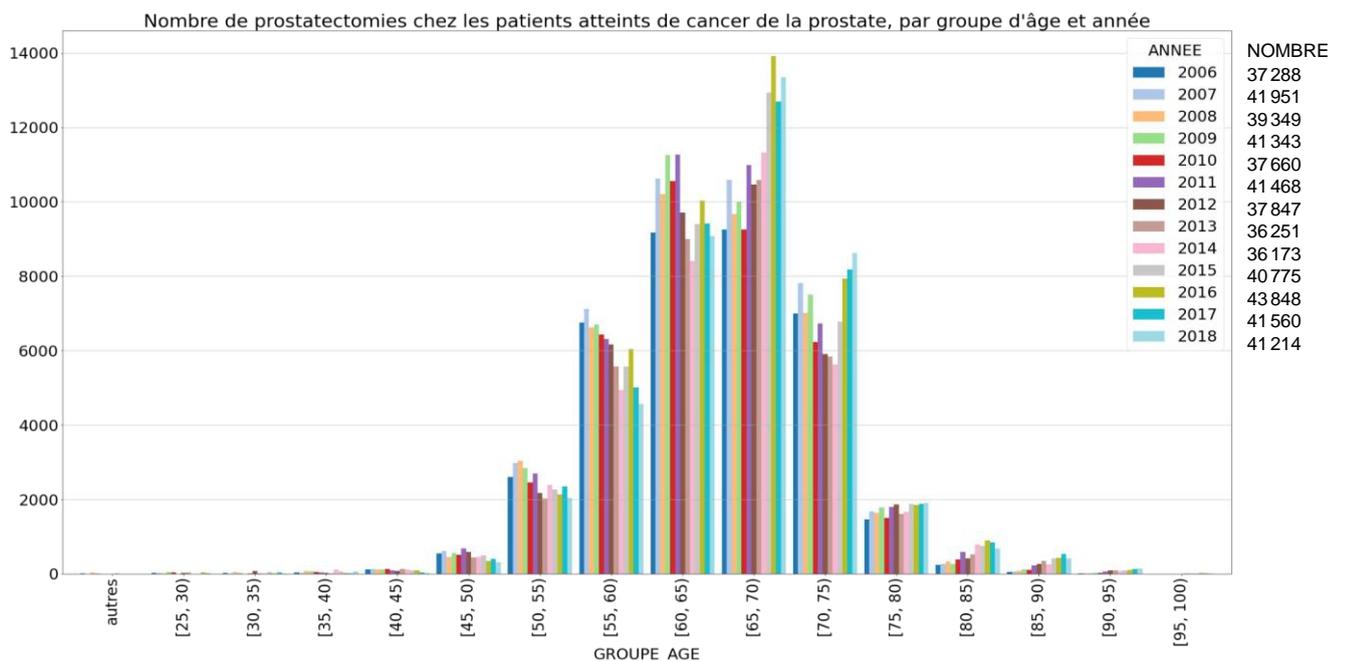
Figure 2 : Age du premier dosage de PSA avant diagnostic des patients atteints de cancer de prostate



D) Traitements des patients par groupe d'âge et année

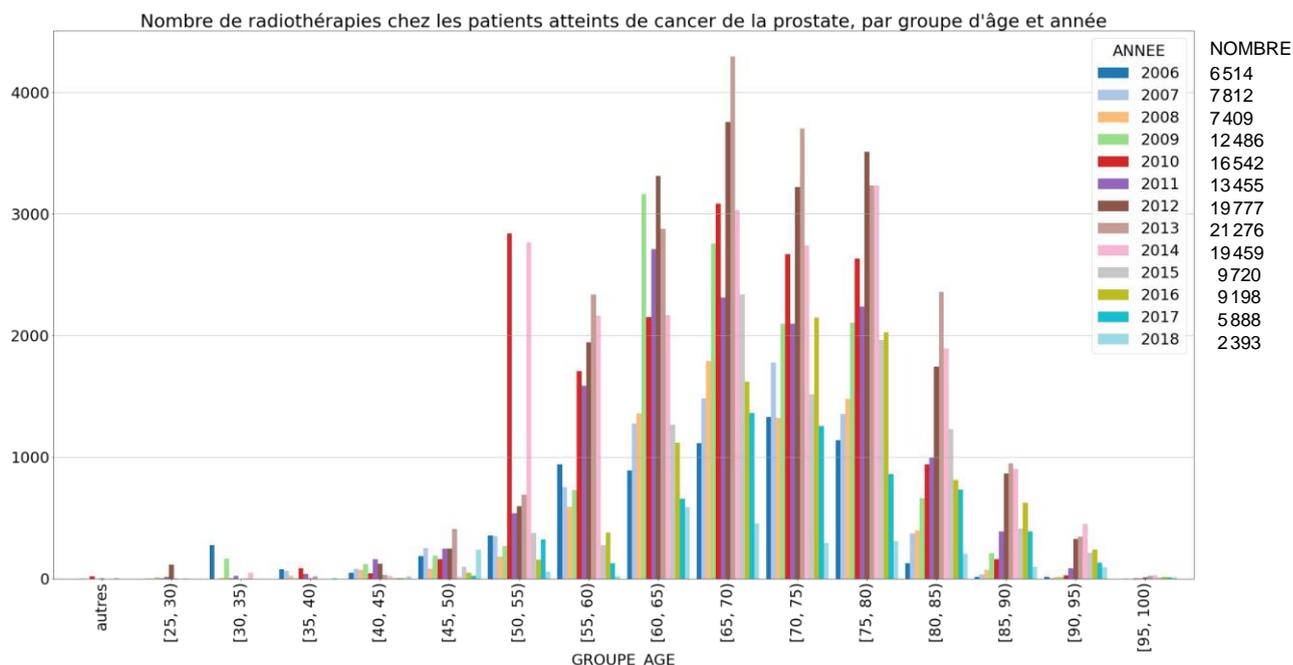
Le nombre de prostatectomies réalisées chaque année, autour de 40 000/an, est resté constant entre 2006 et 2019, avec une majorité de ces interventions qui est effectuée entre 65 et 70 ans (Figure 3).

Figure 3 : Nombre de prostatectomies réalisées chez les patients atteints de cancer de prostate par tranche d'âge et année



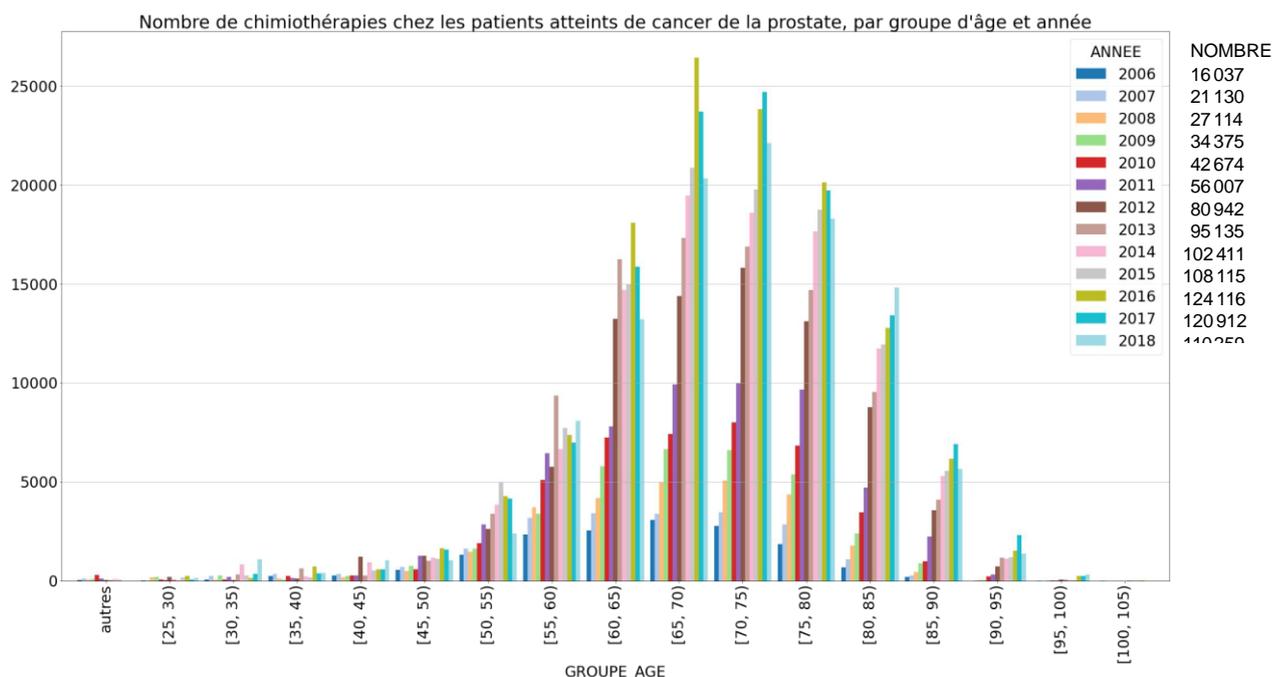
Pour la radiothérapie, on observe toujours un pic pour sa réalisation autour de 65 à 70 ans, sauf pour les années 2010 et 2014 où le pic se situe autour de 50 ans. Le nombre de radiothérapies augmente de 2006 à 2013, mais diminue depuis (Figure 4).

Figure 4 : Nombre de radiothérapies réalisées chez les patients atteints de cancer de prostate par tranche d'âge et année



Pour les chimiothérapies, on observe une augmentation constante de leur nombre par année, passant de 16 000 en 2006 à plus de 110 000 en 2018 (Figure 5), avec toujours un pic de réalisation entre 65 et 70 ans.

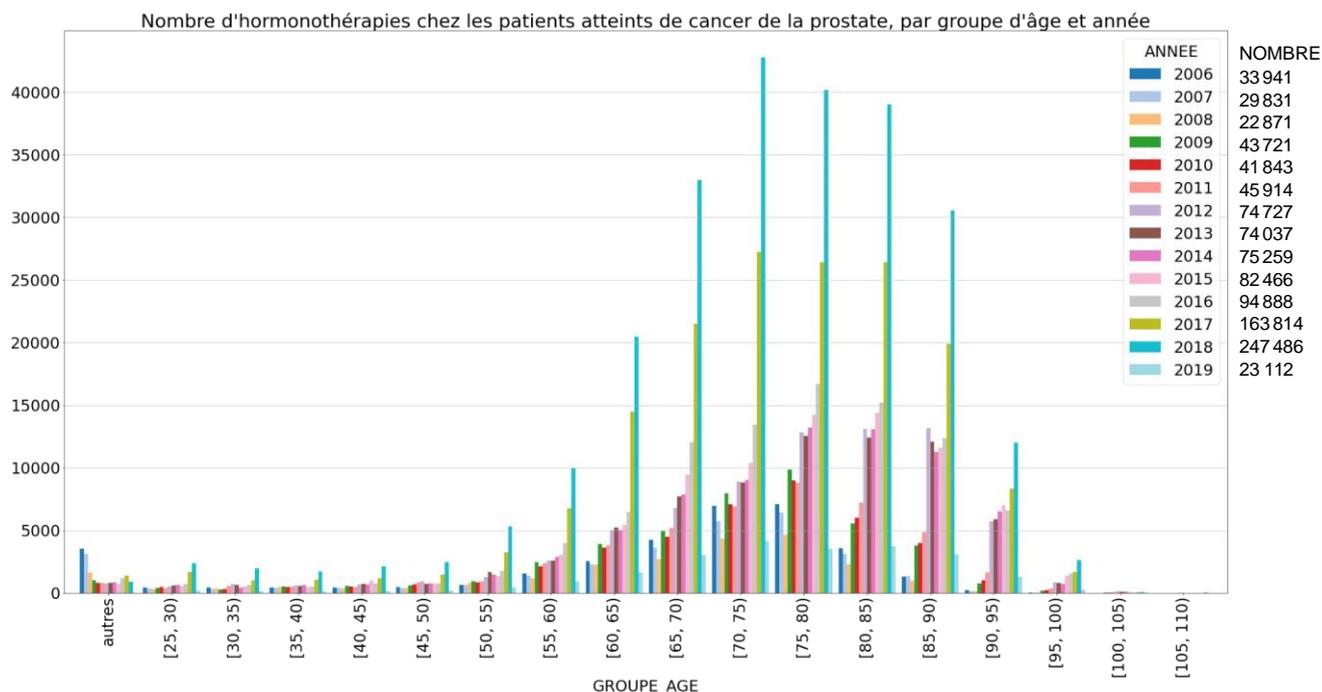
Figure 5 : Nombre de chimiothérapies réalisées chez les patients atteints de cancer de prostate par tranche d'âge et année



Pour les hormonothérapies, on observe également une augmentation de leur nombre au cours des années, qui est plus marquée depuis 2017, mais avec des pics du nombre de patients sous

hormonothérapie situés à 70 et 85 ans selon les années (Figure 6), ce qui est plus tard que les autres traitements.

Figure 6 : Nombre d'hormonothérapies réalisées chez les patients atteints de cancer de prostate par tranche d'âge et année

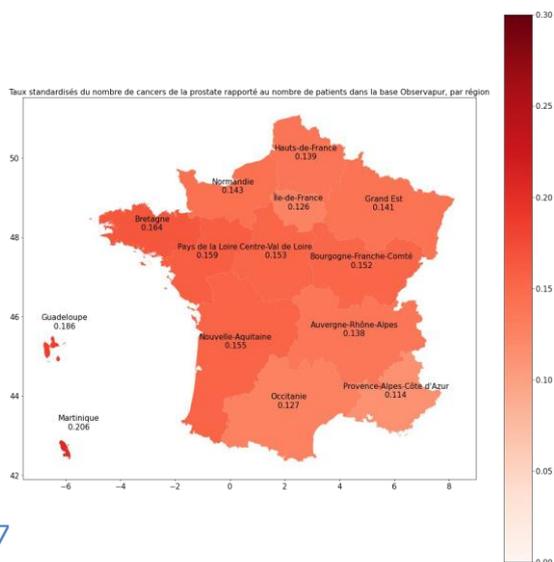


De la même façon, les hormonothérapies de 2^{ème} génération (Abiratérone mise sur le marché en 2012 et Enzalutamide mise sur le marché en 2014) ont vu leur prescription augmentée depuis leur autorisation, et les pics de nombre de patients sous ces hormonothérapies sont situés autour de 70-85 ans.

III) Variations régionales

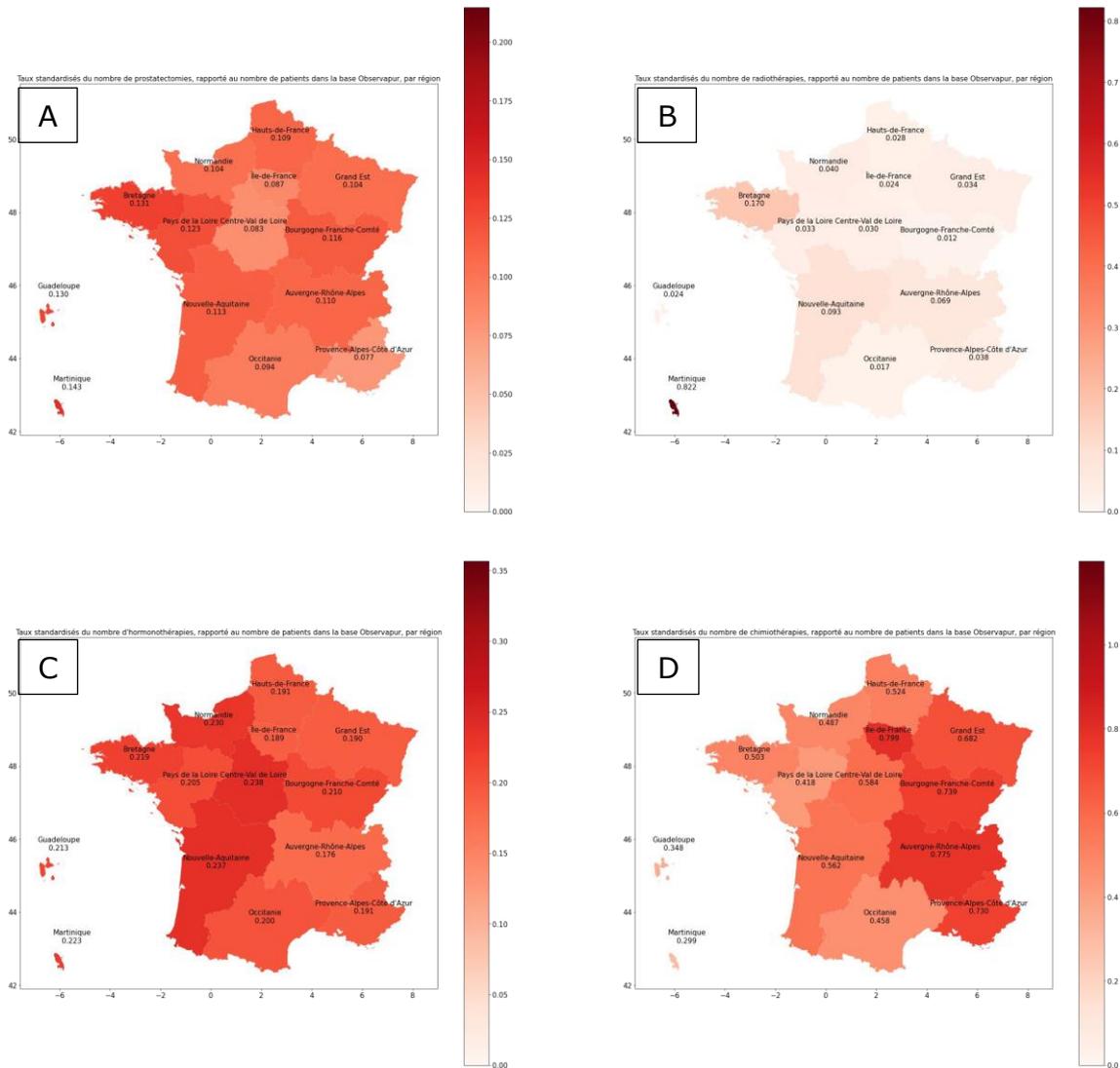
Pour cette étude, nous n'avons considéré que la France Métropolitaine, la Corse, la Guadeloupe et la Martinique. Il y a peu de variation par région du taux standardisé de nombre de cas de cancer de prostate (rapporté au nombre de patients de la base Observapur). Le taux le moins élevé est observé dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur à 0,11 et le plus élevé à 0,21 en Martinique (Figure 7).

Figure 7 : Taux standardisé du nombre de patients atteints de cancer de prostate par région



En terme de nombre de prostatectomie, les taux standardisés sont similaires selon les régions, les plus élevés se situent en Bretagne et aux Antilles (Figure 8A). Pour la radiothérapie, il existe une exception qui est la Martinique où le taux standardisé est le plus élevé (0,8), avec un taux 40 fois supérieur à celui de l’Ile de France (0,02) (Figure 8B). Pour l’hormonothérapie et la chimiothérapie, les taux standardisés sont assez uniformes selon les régions, avec plus d’hormonothérapie en Nouvelle Aquitaine (Figure 8C) et plus de chimiothérapie dans l’Est de la France (Figure 8D), sans que les écarts ne soient très importants.

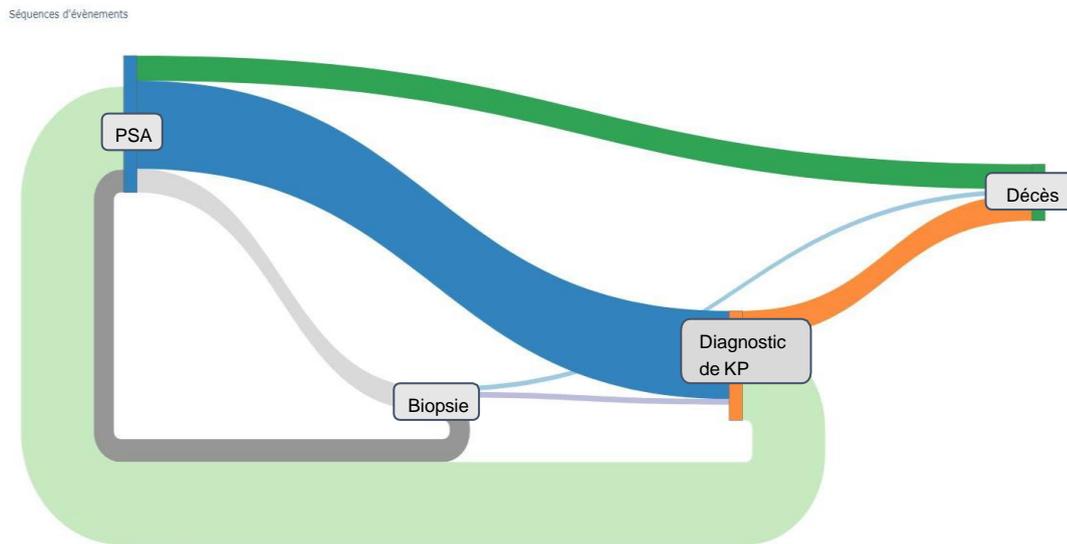
Figure 8 : Taux standardisé de prostatectomie (A), radiothérapie (B), hormonothérapie (C) et chimiothérapie (D) par région



IV) Séquence de prise en charge

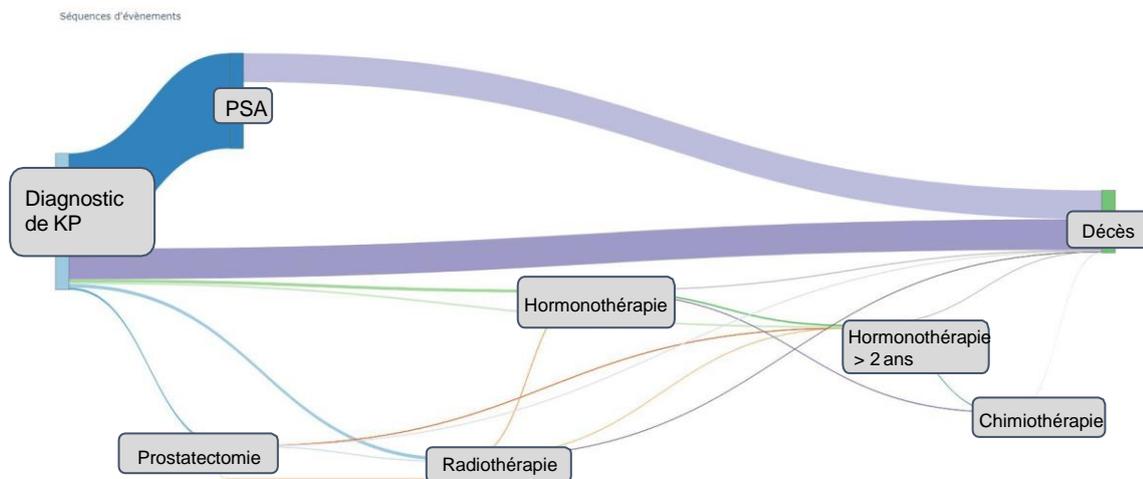
L'étude des séquences de prise en charge (des événements successifs dans le temps) permet d'étudier le parcours du patient. On peut l'appliquer au dépistage du cancer de prostate (Figure 9), et ainsi, voir les événements qui ont mené au diagnostic (dosage de PSA, biopsies prostatiques, ...).

Figure 9 : Exemple de séquences menant au dépistage de cancer de prostate



Grâce à l'étude de ces séquences, on peut également analyser les traitements successifs après le diagnostic de cancer de prostate (Figure 10). Cela montre, par exemple, que la radiothérapie est souvent associée à une hormonothérapie courte, alors qu'après prostatectomie, le patient va plutôt avoir une hormonothérapie longue (plus de 2 ans). Comme attendu, on retrouve la chimiothérapie en dernier traitement.

Figure 10 : Exemple de séquences de traitement du cancer de prostate (l'épaisseur des traits est proportionnel au nombre de patients)



V) Conclusions

La base Observapur est très riche, historique, et constitue une référence pour les analyses des données en vie réelle sur les pathologies prostatiques. Elle a été initiée sous l'impulsion du Pr Lukacs qui en a exploité, plus particulièrement, les données sur les hypertrophies bénignes de la prostate. Elle permet de voir l'impact des recommandations, non seulement pour le dépistage du cancer de prostate, mais également pour la prise en charge des patients atteints de cancer de prostate. Elle permet de voir comment ces recommandations sont appliquées à travers la France.

Les résultats présentés aujourd'hui sont préliminaires et posent des questions sur les variations des

chiffres, qu'il faut vérifier et tenter de comprendre dans leur dynamique.

A) Variations diachroniques

Les variations diachroniques sont les variations dans le temps au cours des années.

Ces données montrent :

- qu'on utilise toujours le PSA de façon trop tardive, car le pic de la 1^{ère} prescription de dosage de PSA est à 65 ans. Dans le cadre d'un dépistage, il devrait être fait à 50 ans.
- que depuis 2012, on observe une augmentation des diagnostics de cancer de prostate au 1^{er} dosage de PSA, certainement en lien avec l'absence de recommandation de dépistage. Du coup, quand un homme fait son 1^{er} dosage de PSA, on découvre son cancer de prostate déjà existant.
- qu'il y a une augmentation, depuis 2015, du nombre de prostatectomies, peut-être en raison de l'avènement du robot et de la banalisation de la prostatectomie, avec de plus en plus d'intervention réalisée chez des patients âgés de plus de 70 ans. Ce décalage vers une population plus âgée s'explique par l'état de santé des patients qui est meilleure à 70 ans (moins de contre-indications) et l'espérance de vie qui a augmenté. Il y a donc une augmentation du nombre de prostatectomie, malgré la décroissance, en parallèle, du nombre de prescription de dosage de PSA.
- qu'en parallèle de cette augmentation du nombre de prostatectomies, il y a une diminution du nombre de radiothérapie,
- qu'il y a, depuis 2012, une augmentation de la séquence hormono-chimiothérapie qui reflète des maladies plus avancées au diagnostic (en l'absence de dépistage organisée).

B) Variations régionales

Ces variations régionales mettent en évidence un axe Nord-Ouest où il y aurait plus d'hormonothérapies et un axe Sud-Est où il y aurait plus de chimiothérapies. Il est nécessaire de comprendre pourquoi. Pour interpréter ces variations régionales, il faut connaître certaines données locales. Par exemple, le fort recours à la radiothérapie en Martinique s'explique par la faible présence d'urologues dans ce département. Dans d'autres départements où il y a plus d'urologues et un accès plus éloigné à la radiothérapie, on observera plus de prostatectomies. Il y a donc une interprétation des données à faire en fonction de l'accès aux soins et aux technologies qui vont avec.

Questions/réponses :

Question de la salle : Avez-vous observé un impact de l'IRM sur les biopsies ?

Rép. Pr CUSSENOT : Non, car cette étude est historique et date d'avant les recommandations de l'IRM avant les biopsies, mais l'objectif de l'analyse de ces données est de pouvoir établir des modèles. On pourra ainsi modéliser l'introduction de nouvelles séquences, comme celle de l'IRM dont on connaît les performances, pour prédire leur impact sur la prise en charge (la réduction du nombre de biopsies, et l'amélioration du diagnostic de cancer de prostate).

Question de la salle : Peut-on identifier les patients en surveillance active dans ces données ?

Rép. Pr CUSSENOT : Ce sont des patients plus difficiles à identifier, mais on les caractérise comme les patients qui, après le diagnostic, n'ont que des dosages de PSA ou des biopsies. On peut aussi avoir une idée du nombre de ces patients, en regardant les patients avec un diagnostic de cancer de prostate qui n'ont pas de traitement, sachant que la surveillance active peut être de 1 an ou plus.

Rép. Pr VICAUT : Cette question illustre bien le type de recherche qu'on peut faire avec ces bases de données. L'idée est de traduire la question clinique qu'on se pose sous forme d'algorithme. Si on peut « tagger » l'événement ou l'acte, comme l'IRM, on va pouvoir l'identifier et le suivre. On va pouvoir identifier les moments de la prise en charge avant l'introduction plus systématique de cet acte, comparer les périodes avant et après, et en utilisant les outils mathématiques adéquats, déterminer si l'introduction de cet acte (par exemple, l'IRM) apporte un bénéfice ou non, et pour quel type de patients. De même, si on peut caractériser des patients grâce

à des critères présents dans la base, on va pouvoir les identifier et les suivre. L'avantage de cette base est le nombre très important de patients, avec une grande fiabilité des données, bien supérieure à des registres constitués où des personnes doivent resaisir les données (ce qui est source d'erreur). Il y a une grande exhaustivité des données dans cette base qui reflète la vie réelle et une grande pertinence de l'information. La seule limite est de pouvoir traduire la question médicale sous forme algorithmique.

👉 **Question de la salle :** Vous avez séparé les radiothérapies et les hormonothérapies mais souvent les patients ont les deux traitements, est-ce pris en compte ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Oui, cela n'a pas été présenté en détail, mais il est pris en compte les traitements combinés comme les hormonothérapies courtes de 6 mois, de 2 ans et plus longues.

👉 **Question de la salle :** Est-ce que vous tenez compte du retentissement des autres traitements des patients, comme les antidiabétiques, sur la prise en charge du cancer de prostate dans vos modèles ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Les médicaments, comme les statines ou les Metformines, ont été proposés dans la prévention du cancer de prostate. Il est donc intéressant de voir l'impact de ces médicaments des traitements cardiovasculaires sur la prise en charge des patients atteints de cancer de prostate. Ce sont des études en cours d'analyse et que nous pourrons peut-être vous présenter l'année prochaine. Il est très important de regarder le contexte global des patients, en terme de traitements et de maladie.

Retour sur la campagne 2022 de l'Association Française d'Urologie : « Je roule contre le cancer de prostate »

Par le Pr Georges FOURNIER, *Chef de service urologie (CHU de Brest), Président de l'Association Française d'Urologie (AFU)*

La campagne 2022 « Je roule contre le cancer de prostate » est une opération d'information du grand public sur l'intérêt du dépistage précoce du cancer de la prostate et le risque d'un diagnostic trop tardif. Cette campagne s'est déroulée sur plusieurs mois, et son point d'orgue était un événement qui se voulait attractif et visible. Nous avons donc choisi la montée du Mont Ventoux, qui grâce au Tour de France est connu internationalement. Cette campagne a bénéficié de deux parrains très connus : Bernard Hinault et Michel Cymes.

Le but de cette campagne était à la fois d'informer le grand public sur le dépistage du cancer de prostate, mais également de lutter contre des idées fausses. L'idée était qu'à travers le grand public, on pouvait atteindre les médecins généralistes, les tutelles, les autorités de santé, l'INCa, ...L'objectif était d'informer les hommes qui sont en bonne santé de l'intérêt d'un dépistage précoce et des risques si le diagnostic est fait tardivement. Charge aux hommes de décider s'ils souhaitent le faire ou pas.

Cette campagne a été réalisée dans le contexte européen qui est de développer les dépistages de cancer. Pour cette campagne, un dossier de presse a été réalisé et diffusé le plus largement possible (presse écrite, télévision, radio, twitter, podcasts, ...).

Le point d'orgue : la montée du Mont Ventoux en vélo. Cet événement était ouvert à tous, mais limité à 300 participants pour des raisons de sécurité. Les frais d'inscription ont été reversés au fond de dotation de l'AFU, en vue d'être utilisés pour la recherche sur le cancer de prostate. Chaque participant a eu un tee-shirt « Je roule contre le cancer de prostate ». L'organisation d'un tel événement était une première pour l'AFU. L'événement a bénéficié d'une météo clémente avec du soleil, mais avec beaucoup de vent ce qui a conduit à s'arrêter un peu avant le sommet.

Le prochain événement dans le cadre de cette campagne est un webinaire sur le thème Sport et Cancer de la prostate qui sera diffusé le 2 novembre prochain, sur l'impact de l'activité physique pour prévenir le cancer, mais également son bénéfice quand on est sous traitement pour un cancer de prostate.

Le congrès de l'AFU lui aura lieu du 16 au 18 novembre 2022, et permettra l'élection du prochain président de l'AFU.

Les soins de support et l'exemple de l'Institut Rafaël, reconnu d'utilité publique

Par le Dr Alain TOLEDANO, oncologue-radiothérapeute, Institut de radiothérapie et de radiochirurgie, Institut Hartmann à Levallois-Perret, Directeur chaire Santé Intégrative CNAM (Conservatoire National des Arts et Métiers, Université de Paris).

I) Objectif, Description et méthodologie

Plutôt que de soins de support, il faudrait mieux parler de soins d'accompagnement.

La médecine est l'ensemble des connaissances scientifiques et des moyens de tous ordres, mis en œuvre pour la prévention, la guérison ou le soulagement des maladies, blessures ou infirmités. La médecine a été préemptée par la technologie. La médecine se fait, en premier lieu, en consultation dans une relation patient-médecin qui est forcément asymétrique mais qui doit trouver sa place dans un cadre thérapeutique.

Dans notre système de santé, il y a :

- le PATIENT qui a des besoins immenses et légitimes, qui ne se sent pas entendu et ne l'est souvent pas,
- le MEDECIN qui est dans sa bulle, qui traite la maladie comme il peut sans toutes les ressources pour répondre aux attentes,
- le PAYEUR-ADMINISTRATEUR qui est submergé et ne sait pas où donner de la tête pour réguler.

La santé doit dépasser tout cela. Elle dépasse la maladie car elle recouvre la santé sociale, sexuelle, physique, psychologique, émotionnelle, et environnementale. Il faut intégrer le prendre soin, et pas uniquement le soin. Il faut accompagner le patient. La vision en santé globale est primordiale.

Quand un patient vient avec des symptômes de maladie chronique, le médecin lui coupe la parole au bout de 23 secondes environ et va prescrire des médicaments dans 93% des cas (contre 40% aux Pays-Bas), sachant qu'en France, une boîte sur 2 de médicaments est jetée (pour un budget total de 7 milliards d'euros par an). Il faut passer d'une médecine prescriptive à une médecine intégrative. L'intégration, c'est faire la synthèse, coordonner, ne pas cloisonner les disciplines, connecter, L'idée est d'intégrer l'ensemble dans un tout. Il faut prôner les médecines complémentaires intégrées dans un parcours patient pour que les médecins ne se sentent pas seuls concernés, mais tous les acteurs de la santé. C'est la santé intégrative qui concilie et rassemble les différentes approches de la santé, en considérant ses composantes multiples. Elle permet d'avoir une vision de la santé globale qui permet d'intégrer des interventions non médicamenteuses, et de donner du temps et de la considération au patient. C'est le pilier de la relation thérapeutique patient-médecin à établir pour toutes les maladies chroniques, comme le cancer de prostate (CaP).

Malgré un système de soins français riche en personnels soignants et qui représente 12% du PIB (Produit Intérieur Brut), il ne répond pas aux attentes des patients, nourrit des frustrations des soignants, et est marqué par des rigidités administratives et des tensions financières croissantes. Il faut passer d'une médecine centrée sur la maladie à une médecine centrée sur l'individu et son projet de vie. Le monde de la santé, ce n'est pas que les professionnels de la santé, il est constitué de nombreux autres acteurs, comme les patients, le monde hospitalier, les systèmes d'information, les industriels, les assurances, les proches aidants, les acteurs sociaux, l'état, les employeurs, les soignants complémentaires, les administratifs et financiers, les académiques, et les associations. La santé doit intégrer tous ces acteurs, elle ne peut pas être seulement capturée par une médecine très technique ou par l'hôpital. Il faut avoir une approche plus globale.

Chaque année, en France, il y a 480 000 nouveaux cas de cancers et 4 millions de français ont ou ont

eu un cancer. On sait

- qu'il n'y a pas d'écosystème structuré de prise en charge,
- qu'il y a défaut d'information et de coordination,
- que la prise en charge est centrée sur la maladie,
- que les patients s'auto construisent leur parcours de soin en fonction de leurs ressources et connaissances.

Les patients demandent souvent s'ils sont guéris, mais la guérison n'est pas l'absence de maladie. La guérison, c'est un retour à un état complet de bien-être physique, mental et social. Environ 50% des patients ont recours à des médecines complémentaires. Les solutions que nous proposons consistent à :

- Donner du **temps à chaque patient**,
- Développer une **Médecine Intégrative**,
- Ne pas confondre Médecine et Santé
- Travailler sur le soigner et le prendre soin.

II) L'institut Rafael

Nous avons donc construit l'Institut Rafael (l'ange de la guérison), situé porte de Champerret, dans lequel cohabitent des personnels médicaux et paramédicaux, sophrologues, sexologues, nutritionnistes, psychologues et acupuncteurs. A l'Institut, on co-construit avec chaque patient des parcours d'accompagnement coordonnés qui vont être orientés vers la nutrition, les émotions, l'activité physique, le bien-être et le retour à l'emploi (Figure 1).

Figure 1 : Description des parcours et activités proposées par l'Institut Rafael

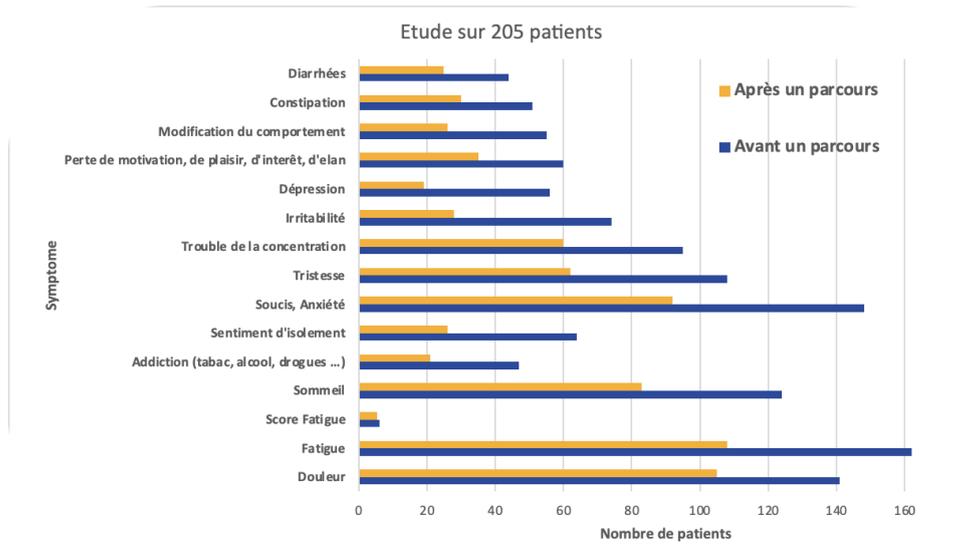


Pour qu'il n'y ait pas d'exclu, les activités sont offertes gratuitement aux patients et évaluées pour avoir un intérêt général. L'idée est de montrer que, en s'occupant globalement de chacun, c'est mieux que de ne s'occuper que de la maladie. On s'occupe des patients et des aidants, et il y a un programme pour les enfants fragilisés des patients. De nombreuses activités sportives différentes sont disponibles. Il y a des activités à l'intérieur du centre, mais également à l'extérieur. Il y a toutes les art-thérapies (dramathérapie, écriture thérapeutique, danse, art plastique, musique), toutes les techniques corporelles (yoga, chi gong, ...). Il est important d'avoir de nombreuses propositions différentes, ainsi même en onco esthétique, il y a beaucoup d'hommes. L'Institut Rafael organise aussi de courts séjours entre patients. Cela permet à des patients de se retrouver et même, à certains, de se trouver. Ainsi, un patient atteint de cancer de prostate métastatique, traité par hormonothérapie, qui avait un PSA stable depuis 4 ans à 0, mais n'allait pas bien suite au départ de sa femme, a effectué un de ces

parcours. Après 3 mois, il était revigoré, avait repris une vie sociale et rencontré une amoureuse à l'Institut.

L'évaluation de ces parcours a montré qu'on diminuait de 60 % le taux de dépression sans intervention médicamenteuse, les troubles digestifs, du sommeil, ... (Figure 2).

Figure 2 : Diminution des troubles présentés par 205 patients atteints de cancer après avoir effectué un des parcours de l'Institut Rafael



Parmi les patients atteints de cancer de prostate, beaucoup ne disent pas qu'ils ont des besoins. Les hommes n'osent pas toujours, ils sont moins consommateurs de soins, se livrent plus difficilement. Alors qu'en cancérologie, il y a 50% d'hommes et 50% de femmes atteints, à l'Institut Rafael, il y a 75% de femmes pour 25% d'hommes.

Il a donc été mis en place des programmes spécifiques dédiés aux hommes où on propose par exemple systématiquement à ceux qui sont traités pour un cancer de prostate des activités physiques adaptées, de la nutrition et une approche psycho-corporelle (psychologique, sophrologique, méditative ou autre), avec une évaluation du parcours basée sur la qualité de vie. On a ainsi montré qu'on améliorait la qualité de vie, les fonctions cognitives et sociales, et qu'on diminuait la fatigue, la douleur, l'essoufflement et les symptômes urinaires avec cette prise en charge globale.

PARCOURS PILOTE HOMMES CANCERS PROSTATES :

- 30 PATIENTS
- AGE MOYEN 71 ANS (59-79)
- APA, NUTRITION, PSY-MASSAGE-SOPHRO-MEDITAT*
- Evaluation QLQ30- module Pr25

AMÉLIORATION :

- QUALITÉ DE VIE +13%
- FONCTIONS PHYSIQUES +9%
- FONCTIONS COGNITIVES +8%
- FONCTIONS SOCIALES +33%

DIMINUTION :

- FATIGUE -13%
- DOULEURS -33%
- ESSOUFLEMENTS -25%
- SYMPTÔMES URINAIRES -17%

Chacune des activités de l'Institut est évaluée. Si on traite un patient chirurgicalement avec un robot, il y a un remboursement de 1500 euros de consommables du robot, par contre, une séance avec un psychologue n'est pas remboursée. En France, on investit beaucoup sur la technique mais pas sur la prise en charge globale du patient. L'idée est donc de démontrer le bénéfice de ces approches complémentaires pour qu'elles soient prises en charge par la sécurité sociale. En 3 ans et demi, plus de 50 000 soins ont été offerts à plus de 3 200 patients avec des parcours plus ou moins larges en fonction des besoins.

III) Une transition nécessaire du système de santé vers une santé intégrative

La Morale est comme la Médecine, beaucoup plus sûre dans ce qu'elle fait pour prévenir les maux, que dans ce qu'elle tente pour les guérir. Il faut plaider pour une médecine plus préventive. 40% des cancers sont évitables, ainsi que 80% des maladies cardiovasculaires, si on travaille sur des facteurs comme le tabac, la sédentarité, l'alcool, etc..., mais à ce jour, moins de 3% du budget est alloué à la prévention.

Pour arriver à faire travailler ensemble tous ces acteurs, l'idée est d'avoir une synergie, de créer une transdisciplinarité pour que $1+1 = 3$ et non 2. On s'éloigne du système hospitalier pyramidal avec des donneurs d'ordre. On travaille sur une valeur temps, qualitative, de la présence, de l'intention de soigner, une disponibilité affective. C'est une éthique du soin. Il faut donc réinventer un management différent de celui des hôpitaux qui exploitent des plateaux techniques dont on a besoin également.

L'approche intégrative en oncologie a démontré ses bienfaits, son efficacité et son innocuité, dans la prise en charge des effets secondaires impactant la qualité de vie des patients : la douleur, les nausées-vomissements induits par les chimiothérapies, la fatigue liée au cancer, les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes. Des publications scientifiques basées sur des méta-analyses (analyses qui combinent les résultats de plusieurs études précédentes pour obtenir des résultats plus globaux et plus fiables) ont montré le bénéfice de ces approches, notamment, sur la douleur, sur les nausées et les bouffées de chaleur par l'acupuncture, ...Une approche psycho-sociale peut aider aussi. Beaucoup d'hommes se sentent isolés même s'ils sont entourés, mais n'en parlent pas, il faut aller les chercher et les prendre en charge.

Tout le problème de la médecine est de mieux sélectionner les patients, de ne pas être statistique. Par exemple, quand on a 4 hommes, s'il y en a un qui va rechuter et 3 qui ne rechuteront pas, il faudrait pouvoir identifier le patient qui est à risque de rechute mais on n'en a pas toujours les moyens. On va donc traiter tout le monde (les 4 hommes), mais pour le bénéfice de seulement certains (dans notre exemple, 1 seul). A l'inverse, la médecine personnalisée n'est pas une médecine statistique. La statistique et les outils quantitatifs nous aident, mais il faut introduire dans le parcours patient, dans la relation personnalisée, de l'outil qualitatif et une gestion très individualisée de chaque patient.

Notre médecine sous sa forme actuelle nous a permis d'augmenter l'espérance de vie à plus de 80 ans, mais pas l'espérance de vie en bonne santé qui est même en train de diminuer (Figure 3). On fabrique donc une cohorte de personnes avec des maladies chroniques. Il faut maintenant travailler, non pas sur la quantité de vie, mais sur la qualité de vie.

Figure 3 : Espérance de vie totale et en bonne santé chez les hommes et les femmes

	Espérance de vie à la naissance	Espérance de vie en bonne santé	
Luxembourg	80,1	61,4	♂ Écart de 16,3 ans
France	79,7	63,4	
Royaume-Uni	79,5	61,5	
Espagne	86,3	68	♀ Écart de 21,4 ans
France	85,9	64,5	
Italie	85,6	66,9	

Pour cela, il va falloir agir sur les facteurs environnementaux. Par exemple, la pollution de l'air tue 9 millions de personnes par an dans le monde, et cause, en France, 100 000 décès/an. Le bruit est aussi

un facteur de risque. Au-dessus de 55 dB (un marché animé équivaut à 60 dB), le risque de maladies cardiovasculaires est multiplié par 3. Il y a 3 millions de personnes en France qui vivent avec cette toxicité sonore. L'approche en santé environnementale est donc fondamentale.

Il faut également repenser notre système sur le plan médico-économique. Si on diminuait de près de 30%, les décès évitables des patients, c'est-à-dire la mortalité précoce des personnes de moins de 70 ans, on aurait un gain de 10% du PIB, ce qui est considérable. Chaque euro dépensé en santé rapportera 2 à 4 points de PIB à 10 ans, ce n'est donc pas une dépense mais un investissement. Quand on crée de la valeur santé, la société se porte mieux, y compris sur le plan financier. Notre système de santé, qui gaspille beaucoup et manque de coordination, doit se transformer. Il faut redéfinir ce qu'est le médecin/soignant de demain. Il doit avoir des notions d'éthique, d'algorithmique, de biologie, et de génétique, mais penser aussi à l'humain et au rapport avec le patient. Il faut aussi laisser de la place à tout ce qui est paramédical.

En 1994, il y avait 3,7 millions de personnes atteintes de ces affections longue durée, en 2018, on en comptait 11 millions. Tout ne pourra donc pas venir du curatif. Il va falloir travailler sur une médecine environnementale et de l'urbanisme durable. Il ne faut pas différencier la nature et la culture, mais arriver à créer des environnements mixtes qui nous permettent à tous de bien vivre et d'avoir une santé améliorée, en suivant un plan de transformation de notre système de santé. On voit qu'il se développe maintenant des plateformes numériques, une e-santé, qui permettent de collecter des données de santé. On va avoir besoin d'outils numériques pour réhumaniser et rendre la santé plus performante.

Nous avons créé une chaire en santé intégrative au Conservatoire Nationale des Arts et Métiers (CNAM) pour promouvoir cette santé intégrative, faire valoir ces savoirs émergents, partager les connaissances, et créer des collaborations nationales et internationales.

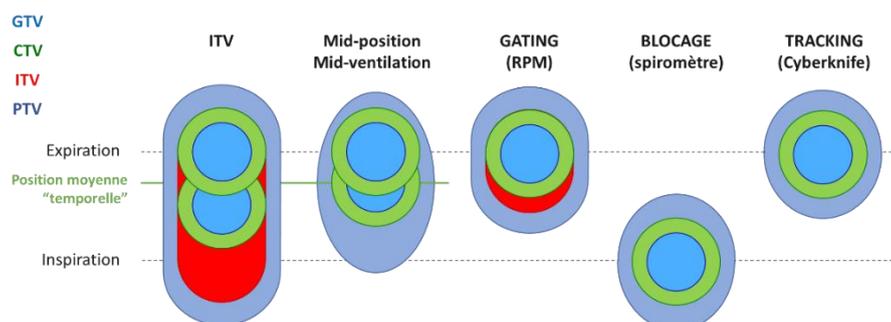
IV) La radiothérapie stéréotaxique

Il y a plusieurs manières d'administrer ces rayons qui sont transparents et ne font pas mal :

- soit à petites doses répétées = fractionnement normal ou normofractionnement,
- soit avec des doses plus importantes mais moins de séances = hypofractionnement.

L'ennemi en radiothérapie est le mouvement, et les organes bougent. Même avec les plus belles imageries de détection, et avec une forte dose, on peut cibler à côté. Du coup, on doit cibler en prenant une marge de sécurité et en considérant la position moyenne temporelle (Figure 4). Des fois, on sait que dans 90% des cas, il se trouve à une certaine position et on cible cette position (« Mid position »). Pour le cancer de poumon, on peut traiter à certaines phases de la respiration, c'est le Gating où le patient s'adapte à la machine (ce n'est pas possible pour le cancer de prostate). On peut aussi traiter quand la respiration est bloquée (« Blocage »). La dernière technique est le Tracking qui permet d'adapter le traitement de la cible à son mouvement (Figure 4), comme le fait, le Cyberknife, qui est un accélérateur de particules, monté sur un bras robotisé avec 6 degrés de liberté. En temps réel, on va détecter le positionnement des cibles.

Figure 4 : Différents concepts de planification de traitement en radiothérapie



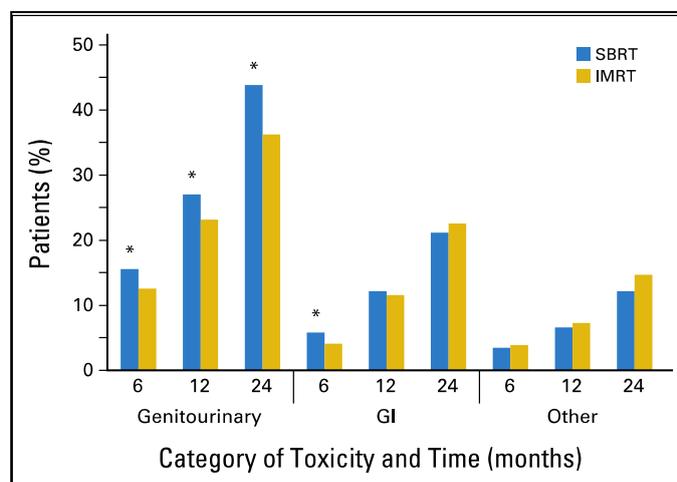
Le problème pour le cancer de prostate est que le rectum se remplit de gaz et de sel, et la vessie d'urine, ce qui induit des mouvements de la prostate. En plus, au milieu de la prostate, il y a l'urètre qui passe. Donc, quand on traite par radiothérapie, on peut avoir des toxicités urinaires ou digestives. Il faut aussi faire attention au bulbe pénien, qui est situé à proximité, pour préserver l'érection. Il faut donc avoir une grande précision. Pour cela, on va mettre des marqueurs fiduciaux (des grains d'or) dans la prostate qui servent de repères. Comme cela, le robot va en permanence détecter la prostate, savoir où elle se trouve et adapter son tir au mouvement de la cible pour obtenir une précision à 0,5 mm sur cette cible mobile (Figure 5). On va soit traiter la prostate dans sa totalité, soit faire des réirradiations après rechute locale dans une prostate qui a déjà été traitée et irradiée.

Figure 5 : Traitement du cancer de la prostate avec le Cyberknife



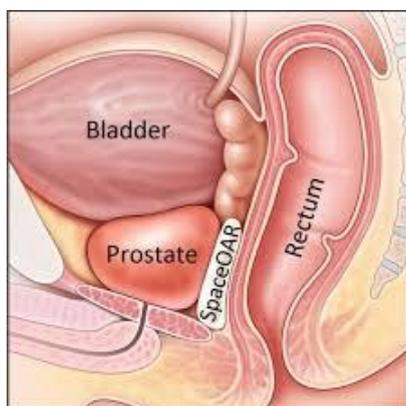
On a donc maintenant la possibilité de réirradier une prostate et de traiter en hypofractionnement car on a une bonne précision à 0,5 mm. On peut donc traiter la prostate en un temps plus court. Quand on regarde à 10 ans, l'expérience de la radiothérapie stéréotaxique de la prostate ou radiochirurgie, en donnant la dose efficace en 5 séances sous 8 jours (un jour sur 2), au lieu de la donner sur 5 ou 8 semaines en radiothérapie classique, les résultats sont équivalents aux autres techniques et on peut arriver pour les cancers de la prostate de bon pronostic à une absence de rechute dans 93 à 98%. Quand on compare la radiothérapie stéréotaxique à la radiothérapie par modulation d'intensité (modulation de l'intensité de chaque faisceau pour sculpter la dose sur la cible et épargner les organes de voisinage), on voit que la toxicité est quasiment la même quand on fait des traitements longs ou courts (Figure 6).

Figure 6 : Toxicité induite par la radiothérapie stéréotaxique (bleu) ou la radiothérapie par modulation d'intensité (jaune) sur le système génito-urinaire (genitourinary), le système gastrointestinal (GI) ou ailleurs (other)



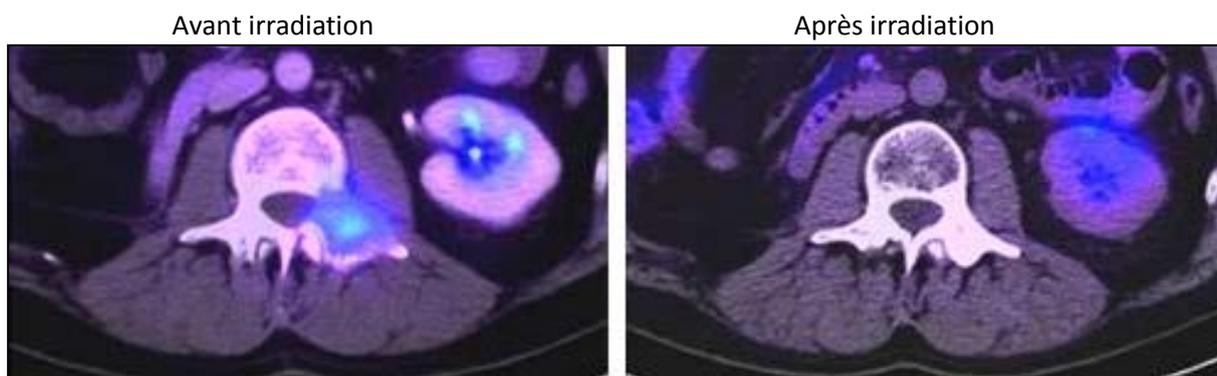
Il y a des indications nouvelles pour cette radiothérapie stéréotaxique. Ainsi, pour les patients qui ont un cancer de prostate métastatique bien contrôlé avec les médicaments, on va pouvoir irradier les clones de cellules de la prostate qui sont résistants à l'hormonothérapie. On va donc de plus en plus utiliser cette technique d'irradiation courte grâce à ces stéréotaxies. Actuellement, on peut également mettre entre la prostate et le rectum des spacers, du gel, des ballons gonflés de sérum physiologique pour écarter la prostate et le rectum (Figure 7) et diminuer cette toxicité, qui est encore présente dans 5 à 10% des cas et qui invalide la vie de beaucoup d'hommes. Une étude est en cours pour essayer d'avoir une quotation de cet acte, pour éviter les rectites (inflammations du rectum).

Figure 7 : Spacer placé entre la prostate et le rectum pour éviter d'irradier le rectum en même temps que la prostate



De plus, quand on traite la prostate par irradiation, on peut aussi avoir une action de fond car on active le système immunitaire qui va combattre les cellules tumorales à distance, cela s'appelle l'effet abscopal (effet à distance de l'irradiation). Enfin, on peut aussi utiliser cette technique de radiothérapie stéréotaxique pour faire de l'irradiation vertébrale en 3 séances, sans atteinte de la moelle épinière, grâce à la précision de 0,5 mm et résoudre une partie des métastases vertébrales (Figure 8). Bien sûr, cela n'est pas adapté si le patient a des centaines de métastases osseuses, dans ce cas, la radiothérapie vectorisée est le traitement recommandé.

Figure 8 : Disparition des métastases vertébrales après traitement par radiothérapie stéréotaxique



Question de la salle : Des centres comme l'Institut Rafael, n'existe-t-il qu'à Paris ?

Rép. Dr TOLEDANO : il y a des programmes qui existent dans de nombreux hôpitaux et en dehors des hôpitaux, mais comme on manque de financement pour ces activités de santé globale, ce sont dans beaucoup de cas des structures associatives qui portent ces accompagnements. Notre but est de démontrer le bénéfice de ces approches pour les étendre, car nous sommes limités à l'Institut Rafael et que nous savons qu'il y a beaucoup de

soignants qui veulent donner un sens différent à leur métier et beaucoup de patients qui attendent d'avoir la possibilité d'accéder à cette prise en charge globale. Il faut donc faire rencontrer l'offre et la demande.

👉 **Question de la salle :** Existe-t-il, comme pour l'hormonothérapie, une résistance à terme à la radiothérapie ?

👉 **Rép. Dr TOLEDANO :** Tout dépend de la dose que l'on met. Si on met la bonne dose, cela ne résiste pas. En pratique réelle, on est limité dans la dose qu'on peut délivrer car on peut parfois irriter les tissus au voisinage. Il arrive donc qu'on ait quelques tissus résistants et qu'on soit obligé de ré-irradier, mais en général, la bonne dose au bon endroit est destructrice (ablative). On n'endort pas les cellules, on est dans une stratégie de destruction des cellules tumorales. Malheureusement, il peut y avoir des cellules tumorales qui ont une agressivité biologique importante qui font qu'elles vont sortir de la prostate et aller ailleurs. Dans ce cas, il faut donc associer des traitements généraux médicamenteux au traitement de radiothérapie locale. Mais il y a peu de tissus qui résistent à la radiothérapie à bonne dose.

👉 **Question de la salle :** Existe-t-il vraiment un dosage sanguin qui permet de déterminer si on est sensible ou peu sensible à la radiothérapie ? En cas de sensibilité, peut-on vraiment faire des injections d'acide hyaluronique pour protéger les organes avoisinants ?

👉 **Rép. Dr TOLEDANO :** En fait, il y a 2 types de sensibilité que vous pouvez essayer de rechercher : la sensibilité du tissu cancéreux à la radiothérapie pour savoir s'il faut augmenter la dose parce qu'il y a une potentielle résistance, et la sensibilité des tissus avoisinants aux rayons (il y a des personnes hypersensibles). Il existe des signatures génétiques qui sont en train d'être testées, qui ne sont pas encore complètement publiées, mais qui semblent donner de bons résultats pour prédire la radiosensibilité des tissus, et qui permettront de calibrer et d'adapter les dosages en fonction des patients. Dans l'intervalle, en attendant de pouvoir adapter les dosages en fonction de ces signatures génétiques, si on a l'impression qu'un patient est plus sensible et qu'on veut moins traiter son rectum, le ballon, le gel, les spacers, l'acide hyaluronique, ou tout ce qui peut permettre d'écarter les tissus sains de l'organe cible pour qu'il y ait moins de toxicités est une stratégie. Cela fait partie des améliorations qui vont se généraliser quand les résultats des études en cours sur leur utilisation montrant de bons résultats vont être publiées. Tant qu'on n'a pas d'études publiées qui montrent le bénéfice d'une technique ou d'un médicament, cela ne peut se faire que dans le cadre d'essais cliniques encadrés. Une fois que le bénéfice a été démontré par les essais cliniques (qui sont limités en nombre de patients), on peut en faire bénéficier tout le monde.

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Le test de radiosensibilité lymphocytaire que vous évoquez a été développé à Montpellier pour le cancer du sein et est en cours d'évaluation pour la prostate . Il intègre à la fois des données génétiques mais également des données cliniques, comme le fait que le patient soit diabétique, fumeur ou autre. La radiosensibilité doit tenir compte à la fois de facteurs génétiques ou moléculaires, mais est indissociable de facteurs de risque environnementaux (comme le fait de fumer).

👉 **Rép. Dr TOLEDANO :** Effectivement, on peut évaluer la radiosensibilité par des tests génétiques, mais si le patient fume, ne prépare pas bien son rectum, ne s'hydrate pas, ne marche pas pour faire circuler le sang (action anti-inflammatoire), cela a un impact sur la radiosensibilité. Il ne faut pas compter que sur les tests biologiques, mais avancer ensemble sur l'amoinissement des toxicités.

👉 **Question de la salle :** Qu'en est-il de la curiethérapie de vessie ?

👉 **Rép. Dr TOLEDANO :** La curiethérapie est une radiothérapie qui est délivrée au contact de l'organe. Actuellement, la curiethérapie est utilisée dans certaines indications pour le cancer de prostate. On met des particules radioactives dans la prostate pour délivrer une radiothérapie de l'intérieur. La radiothérapie dans la vessie, c'est différent. Arriver à irradier une vessie qui se remplit et qui bouge est complexe. On pourrait être tenté d'irradier la vessie en greffant un fil d'iridium radioactif ou autre pour arriver à faire une destruction locale, mais souvent les tumeurs de vessie tapissent tout le revêtement vésical et traiter localement, c'est prendre le risque que cela diffuse et que la tumeur pousse ailleurs dans la vessie. Si la curiethérapie de vessie était efficace, on l'aurait continuée et on la ferait toujours mais à ma connaissance, aujourd'hui, il n'y a pas d'indication de curiethérapie de vessie, même si techniquement, on peut tout à fait le faire.

PSMA thérapeutique, radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Par le Dr Mathieu GAUTHE, médecin nucléaire, Grenoble

I) Rappels sur la médecine nucléaire

A) Médecine nucléaire et radioactivité

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) se fait en médecine nucléaire. En France, la médecine nucléaire est une spécialité médicale à part entière, dont le fondement est d'utiliser la radioactivité à des fins médicales, que ce soit pour des applications diagnostiques ou thérapeutiques. La base de son activité repose sur l'utilisation d'un radiotracer qui légalement est un médicament radiopharmaceutique. Ce médicament est constitué d'un traceur qui est une molécule qui va aller explorer un phénomène physiologique ou physio-pathologique, auquel on greffe un atome radioactif pour faire de l'imagerie ou de la thérapie. Il obéit donc à toute la réglementation d'un médicament et ne peut être prescrit que par des médecins nucléaires.

Il existe 3 types de radioactivité : α , β et γ , avec 2 sous-groupes pour la radioactivité β : β^- et β^+ (Figure 1). Pour la RIV, ce sont les radioactivités α et β^- qui nous intéressent.

Figure 1 : Les trois différents types de radioactivité

α	β		γ
	β^-	β^+	
Émission d'un noyau d'hélium	Émission d'une particule chargée négativement	Émission d'une particule chargée positivement	Rayonnement électromagnétique
Particule	Particule	Particule	Énergie

Les radioactivités α et β donnent une énergie suffisante pour causer des dommages aux cellules et vont permettre d'induire une mort des cellules tumorales qu'on va cibler. Dans le cas des particules α (Actinium-225, Radium-223), très énergétiques, elles produisent des cassures double brin de l'ADN. Dans le cas des particules β^- (Lutetium-177, Yttrium-90), un peu moins énergétiques, elles provoquent des cassures simple brin de l'ADN. A côté, les particules β^+ et γ sont des particules basses énergies, destinées à une utilisation en imagerie, qui ne peuvent pas induire de dommage à la cellule.

On va avoir deux types de molécules traceurs pour étudier des phénomènes physiopathologiques. D'un côté, on a les traceurs métaboliques qui étudient la consommation cellulaire d'un métabolite (un carburant de la cellule) et donc la prolifération cellulaire. D'un autre côté, on a des traceurs de récepteurs qui permettent de mettre en évidence la surexpression d'une caractéristique cellulaire (le récepteur) qui ne préjuge absolument pas de sa prolifération. La RIV utilise un traceur de récepteur car on va vers la spécificité du phénomène qu'on cherche à étudier.

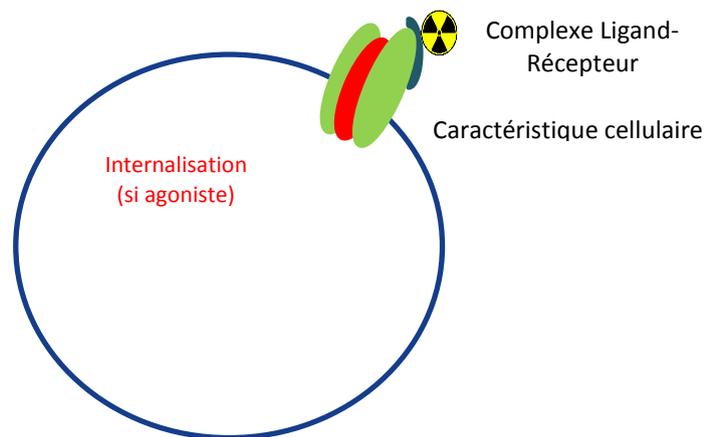
B) Principe de la RIV

La théranostique est le principe d'utiliser un test diagnostique pour identifier une caractéristique cellulaire, et pour ensuite proposer une thérapie qui va cibler cette caractéristique si elle est surexprimée de façon suffisante.

Pour la RIV, on fait d'abord une imagerie, une TEP (Tomographie d'Emission de Positons). Si cette imagerie répond aux conditions nécessaires, on va pouvoir décider de faire le traitement avec la même

molécule radiomarquée avec un isotope qui va donner suffisamment d'énergie pour causer des dommages cellulaires. Au départ, on a le ligand spécifique que le radiopharmacien va marquer (coupler) avec un isotope radioactif pour former le radiotracer. On va ensuite l'injecter au patient. Le radiotracer (ou ligand) va aller se fixer sur la caractéristique cellulaire (le récepteur) et en fonction du type de caractéristique, la molécule va être internalisée dans la cellule ou pas (Figure 2). La possibilité d'internalisation ou pas de la molécule va agir sur la notion d'efficacité du traitement. Si la molécule entre dans la cellule, ce sera potentiellement plus actif mais aussi plus toxique que si elle ne rentre pas. Ensuite, en fonction des rayonnements utilisés, on ne causera pas nécessairement les mêmes dommages cellulaires. Cela doit être pris en compte car souvent, il n'y a pas que les cellules tumorales qui produisent la caractéristique ciblée mais, également, certains organes sains peuvent exprimer ou sur-exprimer le récepteur ciblé et cela risque de causer des toxicités. Ainsi, dans le cas de la RIV au PSMA utilisé dans le cadre du cancer de prostate (CaP), les glandes salivaires sur-expriment le PSMA. Si on tape trop fort sur la tumeur, on va induire des effets toxiques sur les glandes salivaires.

Figure 2 : Schéma du complexe radioligand se fixant sur la caractéristique (récepteur) de la cellule avant son internalisation ou non



Les radiotraceurs utilisés ne peuvent pas être produits à l'avance et stockés. On les produit à la demande et cela nécessite une logistique assez lourde, qui va être une des limitations de cette technique.

II) La RIV aux ligands du PSMA et le cancer de prostate

A) Les radiotraceurs pour le cancer de prostate

Pour le CaP, on a plusieurs radiotraceurs, certains métaboliques pour faire de l'imagerie :

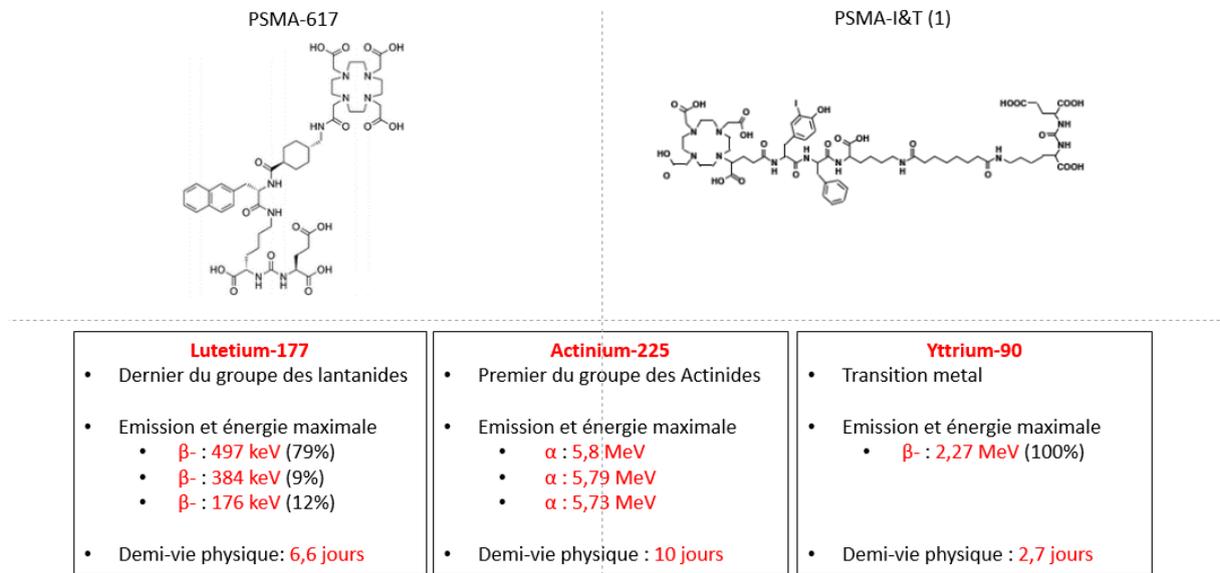
- ^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG) qui n'a pas d'indication pour le CaP,
- ^{18}F -fluorure de sodium (FNa) qui est l'équivalent TEP pour faire une scintigraphie osseuse,
- ^{18}F -fluorocholeline (FCH),

et des traceurs de récepteur qui sont les ligands du PSMA pour faire de la théranostique, de l'imagerie et de la thérapie.

En France, actuellement, on a 2 molécules pour faire de la thérapie : le ligand du PSMA 617 et le ligand du PSMA I&T (Figure 3). Ces molécules peuvent être marquées avec différents isotopes. Le plus connu est le Lutétium (émetteur β^-), mais il y a aussi l'Actinium (émetteur α , non disponible en France) et potentiellement l'Yttrium (émetteur β^-). Ces différents isotopes ne délivrent pas la même quantité d'énergie, et n'ont pas forcément le même parcours dans les cellules (distance sur laquelle l'énergie est délivrée) (Figure 3). Cela permet d'adapter en fonction des patients et du volume tumoral. On n'a

pas toujours besoin de la même quantité délivrée. Ces isotopes sont à choisir en fonction idéalement de la durée de la réplication de la cellule et des fixations physiologiques sur la cellule.

Figure 3 : Les ligands et les isotopes de la RIV au PSMA



L'atome radioactif est un radiométal qu'on va emprisonner dans une cage (chélate) et ensuite, on va les attacher au ligand qui nous intéresse.

B) RIV aux ligands du PSMA et stade du CaP

La RIV au PSMA a surtout été utilisée et étudiée (par des essais industriels) au stade du CaP résistant à la castration. L'étude VISION de la société Novartis est terminée, ses résultats ont été publiés et vont permettre d'aboutir à une autorisation de mise sur le marché. Il y a aussi des études réalisées au stade initiale de la maladie et des études académiques qui s'intéressent à l'utilisation de la RIV à un stade néo-adjuvant, c'est-à-dire avant chirurgie (prostatectomie), mais, à ce jour, il n'y a pas de données publiées sur ces études.

Le PSMA est la caractéristique cellulaire qui nous intéresse. C'est un antigène (un signal) qui se situe à la surface des cellules et va être sur-exprimé par presque toutes les cellules du cancer de la prostate. Le PSMA est plus sur-exprimé dans les hauts grades tumoraux (score de Gleason ou ISUP élevé), dans les maladies métastatiques, dans les maladies hormono-résistantes, et dans les tumeurs qui sont encore sensibles à l'hormonothérapie mais qui ont été traitées longtemps.

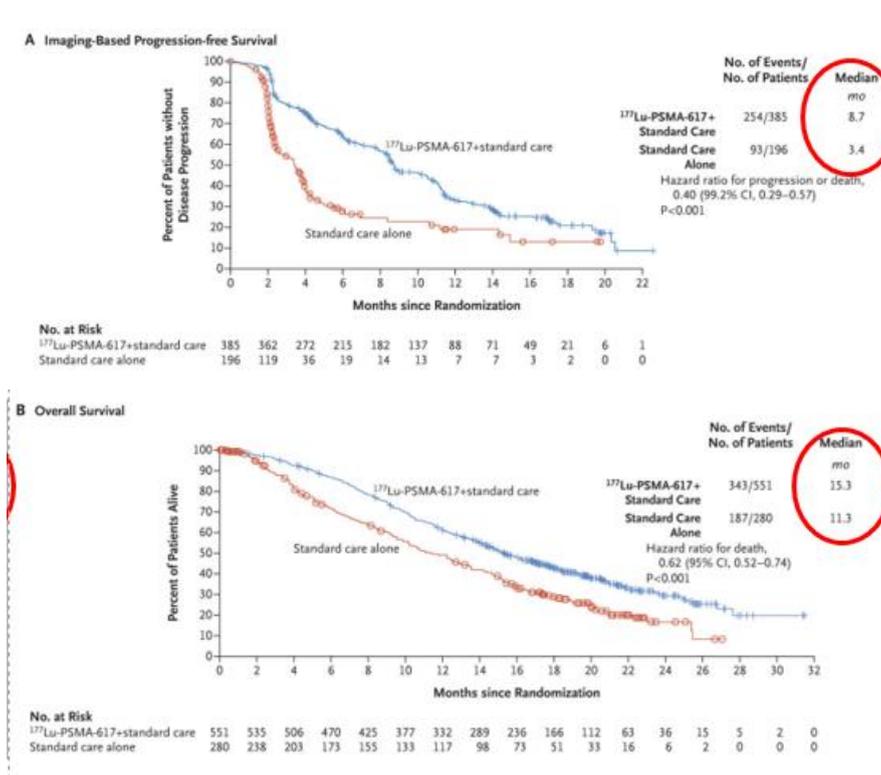
De nombreuses études très hétérogènes ont publié des résultats de la RIV au PSMA, majoritairement effectuées chez des patients métastatiques résistants à la castration, et ont rapporté que ce traitement fait baisser le taux de PSA chez un patient sur 2 (50% d'efficacité).

C) Les essais cliniques de la RIV aux ligands du PSMA

L'étude **VISION** est le premier grand essai industriel international réalisé par Endocyte/Novartis qui avait pour but d'évaluer la RIV au ^{177}Lu -PSMA-617 chez les patients résistants à la castration après hormonothérapie dite de 2^e génération et une seule ligne de chimiothérapie par Docétaxel. Plus de 800 patients ont été inclus en prospective (les patients sont inclus au moment du traitement et on suit le résultat). Le critère d'inclusion était qu'au moins 1 lésion métastatique fixe le PSMA avec une intensité plus importante que le foie (avec une relecture centralisée). Ce sont donc des patients particuliers, sélectionnés. Le paramètre qui était suivi et servait de « endpoint » était la survie sans progression radiologique (c'est-à-dire la survie sans développement de nouvelles métastases sur la

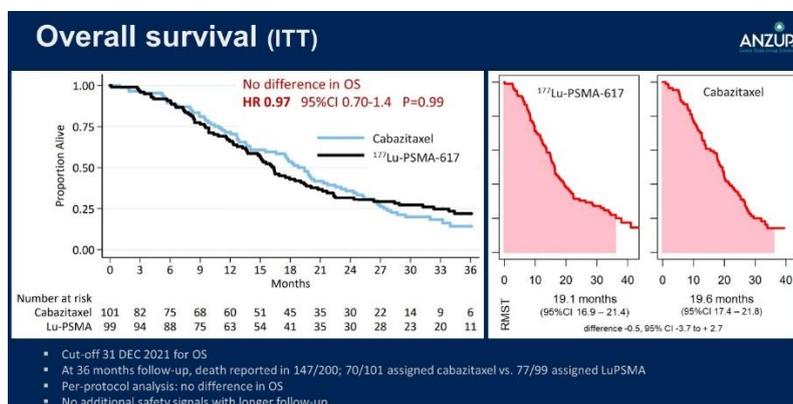
scintigraphie osseuse ou au scanner). Cette étude comparait la RIV au standard de soin seul, et a montré que la survie sans progression et la survie totale étaient améliorées de quelques mois (4 mois) avec la RIV (Figure 4).

Figure 4 : Résultats de l'étude VISION sur la survie sans progression (A) et la survie globale (B)



L'étude TheraP est un essai académique national australien qui comparait la RIV au PSMA au Cabazitaxel (traitement de 2^e ligne de chimiothérapie) chez des patients résistants à la castration qui avaient eu du Docétaxel en 1^{ère} ligne de chimiothérapie. C'était une étude prospective multicentrique randomisée. Environ 300 patients ont été inclus sur des critères très spécifiques : il fallait que les patients présentent au moins 20 lésions avec SUVmax>10 (ce qui est très intense, le foie marque avec un SUVmax à 5) et ils ne devaient avoir aucune lésion positive à la TEP FDG qui ne l'était pas à la TEP PSMA. Ce sont des patients hyper sélectionnés et très amènes de bien répondre. Ils ont mis en évidence que l'on avait une meilleure réponse du taux de PSA quand on avait une RIV au PSMA au lieu d'un traitement au Cabazitaxel, mais la survie globale n'était pas meilleure (Figure 5).

Figure 5 : Résultats de l'étude TheraP sur la survie globale



D) Les effets secondaires de la RIV aux ligands du PSMA

La RIV aux ligands du PSMA est un traitement lourd qui cause des effets secondaires. Si on n'est pas en état de recevoir une chimiothérapie, on n'est pas forcément en état de recevoir une RIV. L'étude VISION a montré que 98% des patients traités par la RIV aux ligands du PSMA ont signalé au moins un effet secondaire (Figure 6). Les plus fréquents sont fatigue, sécheresses des glandes salivaires, diarrhée et vomissement (essentiellement dans les suites de la délivrance du traitement par irritation des muqueuses digestives). Il y a 12% de ces effets secondaires qui ont conduit à un arrêt du traitement à cause de leurs toxicités, et 4% des cas où cela a entraîné le décès du patient. La RIV aux ligands du PSMA est donc un traitement efficace, mais il faut choisir les patients avec soin car il y a des effets secondaires qui sont importants et cela n'est donc pas moins à risque qu'une chimiothérapie.

Figure 6 : Tableau des effets secondaires de la RIV aux ligands du PSMA observés dans l'étude VISION

Event	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus Standard Care (N = 529)		Standard Care Alone (N = 205)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	519 (98.1)	279 (52.7)	170 (82.9)	78 (38.0)
Adverse event that occurred in >12% of patients				
Fatigue	228 (43.1)	31 (5.9)	47 (22.9)	3 (1.5)
Dry mouth	205 (38.8)	0	1 (0.5)	0
Nausea	187 (35.3)	7 (1.3)	34 (16.6)	1 (0.5)
Anemia	168 (31.8)	68 (12.9)	27 (13.2)	10 (4.9)
Back pain	124 (23.4)	17 (3.2)	30 (14.6)	7 (3.4)
Arthralgia	118 (22.3)	6 (1.1)	26 (12.7)	1 (0.5)
Decreased appetite	112 (21.2)	10 (1.9)	30 (14.6)	1 (0.5)
Constipation	107 (20.2)	6 (1.1)	23 (11.2)	1 (0.5)
Diarrhea	100 (18.9)	4 (0.8)	6 (2.9)	1 (0.5)
Vomiting	100 (18.9)	5 (0.9)	13 (6.3)	1 (0.5)
Thrombocytopenia	91 (17.2)	42 (7.9)	9 (4.4)	2 (1.0)
Lymphopenia	75 (14.2)	41 (7.8)	8 (3.9)	1 (0.5)
Leukopenia	66 (12.5)	13 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
Adverse event that led to reduction in ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 dose	30 (5.7)	10 (1.9)	NA	NA
Adverse event that led to interruption of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617†	85 (16.1)	42 (7.9)	NA	NA
Adverse event that led to discontinuation of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617†	63 (11.9)	37 (7.0)	NA	NA
Adverse event that led to death‡	19 (3.6)	19 (3.6)	6 (2.9)	6 (2.9)

E) Les limites de la RIV aux ligands du PSMA

L'autre limite de la RIV est que tous les patients (5 à 10%) ne sur-expriment pas forcément suffisamment le PSMA. Il y a également des lésions bénignes ou physiologiques qui sur-expriment le PSMA, et cela peut causer des toxicités, sachant qu'actuellement, tous les patients reçoivent la même dose de PSMA Lutétium, même s'il y a des études en cours pour essayer d'adapter la dose en fonction du volume tumoral.

L'autre problème est que la radioactivité ne se stocke pas, décroît et disparaît. Il faut fabriquer les molécules au moment de leur utilisation, et il y a donc aussi des problèmes logistiques et des limites dans les capacités de production. Cela nécessite un cyclotron et aujourd'hui, on n'arrive pas à produire autant que l'on le souhaiterait.

F) La RIV aux ligands du PSMA en France

Les radiotraceurs sont des médicaments. Pour utiliser un médicament, il faut donc une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui se base sur des résultats probants d'essais cliniques. On peut utiliser un médicament hors AMM mais s'il y a un problème, c'est de la responsabilité du médecin qui l'aura prescrit. Sans AMM, on peut aussi utiliser un médicament dans le cadre d'un essai clinique ou dans le cadre d'un usage compassionnel (avec un accès dérogatoire aux médicaments). C'est dans ce dernier cas réglementaire qu'on peut, à l'heure actuelle, utiliser la RIV aux ligands du PSMA.

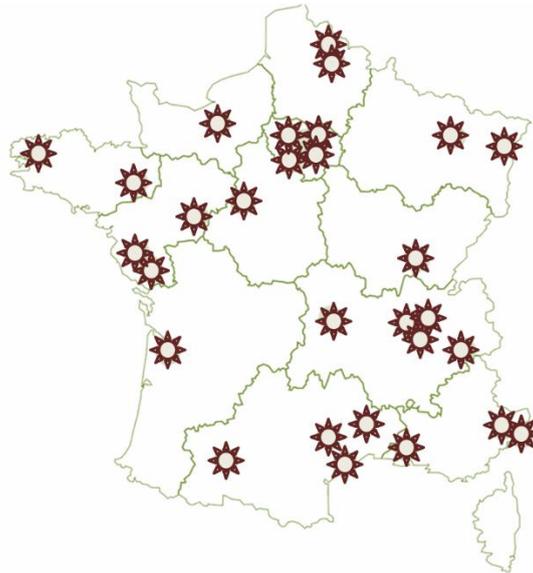
Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA 1 a une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC), qui couvre les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée, depuis 2020. Il est par le médecin sous sa responsabilité au vue de données d'études précédentes publiées qui le justifient.

Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a une Autorisation d'Accès Précoce (AAP), qui couvre les médicaments présumés innovants, destinés à être commercialisés dans l'indication concernée, depuis le 12/09/2022.

Pour obtenir ces autorisations, les démarches sont très lourdes et très longues.

Les centres qui proposent et maîtrisent la RIV aux ligands du PSMA sont de plus en plus nombreux en France (Figure 7).

Figure 7 : Carte de France non exhaustive des centres réalisant de la RIV aux ligands du PSMA



A) Modalités pratiques de la RIV aux ligands du PSMA

En pratique, on suit les recommandations établies par les experts. Le patient est d'abord convoqué en Médecine Nucléaire pour une consultation pré-thérapeutique pour vérifier les indications et la faisabilité (éliminer les toxicités qui pourraient contre-indiquer le traitement).

La liste des contre-indications est la suivante :

- Antécédents d'irradiations de plus de 25% de la moelle osseuse
- État général et comorbidités
- Incontinence urinaire
- Anomalies biologiques (hématologiques)
- Lésions du système nerveux central ou médullaires évolutives et/ou symptomatiques
- Absence de « superbone scan » (envahissement de toute la structure osseuse par la maladie qui préjuge d'un risque de toxicité médullaire importante)

Il faut ensuite faire un TEP PSMA pour vérifier que la maladie sur-exprime suffisamment le PSMA.

Le traitement est ensuite validé en RCP (Réunion de Concertation Multidisciplinaire). Puis, on convoque le patient qui doit avoir arrêté la chimiothérapie ou les traitements de radiothérapie 1 mois avant, mais continuer son hormonothérapie. Le traitement est commandé 1 mois à l'avance, et il ne faut donc pas annuler sa séance quelques heures avant car le produit est perdu.

Tout le traitement est fait en coordination avec l'oncologue référent qui fait le suivi avec le médecin de Médecine Nucléaire dans les inter-cures.

Pour effectuer le traitement, le patient est dans une chambre radio-protégée. A l'hôpital Tenon, on avait choisi de refroidir les glandes salivaires pour limiter par effet physique les problèmes de sécheresse (Figure 8). Le traitement est administré soit par gravité (cela tombe de la poche), soit au pousse seringue électrique. La durée du traitement est de 15 à 30 minutes. On hyper-hydrate le patient (avec une poche de sérum physiologique) pour favoriser l'élimination du produit par les urines. Depuis juin 2020, on n'a plus la nécessité réglementaire de garder les patients plus de 6 heures dans le service, mais on peut décider de les hospitaliser si on estime qu'en raison de leur état de santé, il est nécessaire de les surveiller, notamment lors des premières cures. Le traitement est de 4 cycles de 7,4 GBq + 2 cycles si cela marche bien, espacés de 6 semaines. Avant le premier cycle, il faut faire tout un bilan clinique et biologique pour vérifier l'absence de contre-indications.

Figure 8 : Traitement d'un patient par la RIV aux ligands du PSMA



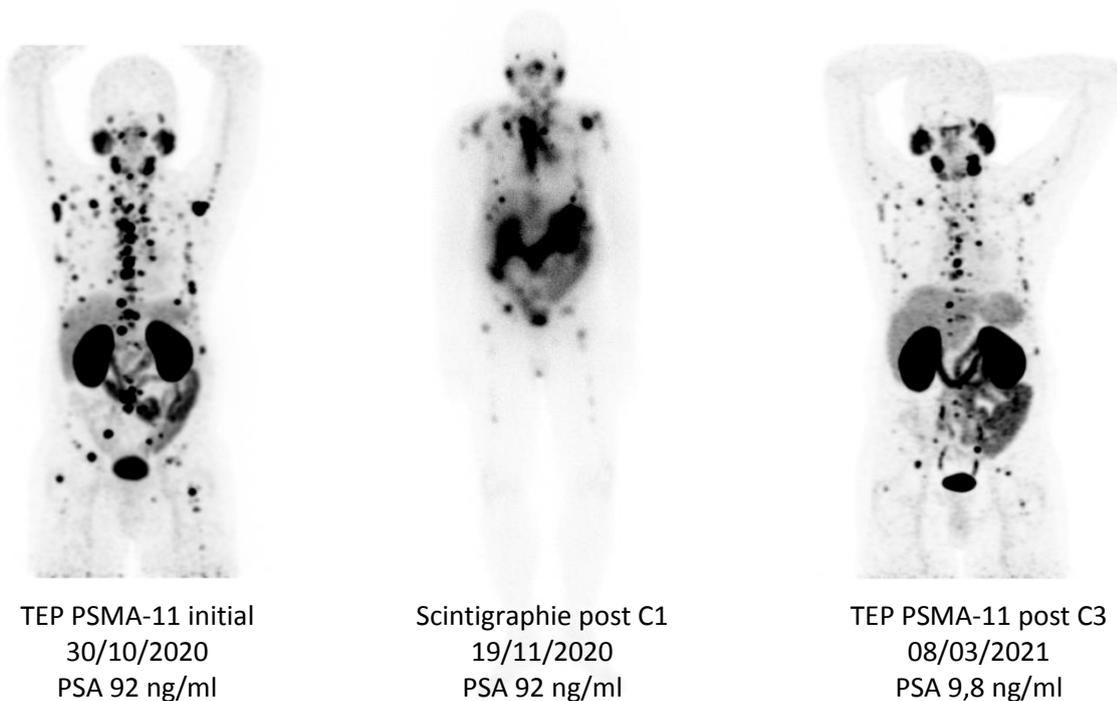
Après le traitement, on peut donner une corticothérapie pour diminuer les effets de l'inflammation provoquée par l'irradiation. On prescrit aussi des antalgiques et des anti-inflammatoires pour lutter contre les douleurs. Le patient va ensuite faire régulièrement des bilans biologiques pour vérifier qu'il n'y pas d'apparition d'effets secondaires, notamment, au niveau hématologique. On va évaluer l'efficacité du traitement après 3 ou 4 cycles, sauf événement indésirable survenant plus précocement et, si tout va bien, on va décider en RCP la poursuite du traitement pour les 2 cycles supplémentaires ou son arrêt.

B) Exemples de cas cliniques

Première exemple : Patient de 65 ans, avec un CaP ISUP 3 et un PSA au diagnostic à 469 ng/mL. Au diagnostic, en 2013, il était métastatique ganglionnaire et osseux. Il a d'abord eu un blocage androgénique complet par leuproréline et bicalutamide (arrêté après quelques jours pour hépatite), puis une hormonothérapie de 2^e génération (Enzalutamide) quand il est devenu résistant à

l'hormonothérapie en juin 2014, suivi d'une 2^e hormonothérapie de 2^e génération (Abiratérone, arrêté après 3 semaines pour hépatite), remplacée par une chimiothérapie par Docetaxel (9 cycles) en juillet 2017, puis de nouveau de l'Enzalutamide en Mars 2018. Après des radiothérapies prostatique et osseuse en Mai 2019, il a eu une nouvelle chimiothérapie sous forme de Cabazitaxel (13 cycles) en Octobre 2019 jusqu'à Août 2020. Son bilan au moment de la proposition de RIV montrait une progression biologique (PSA à 58 ng/mL en Octobre 2020 vs 41 ng/mL en Septembre vs 18 ng/mL en Août) et une progression osseuse en imagerie. Il a eu une TEP PSMA fin Octobre qui montrait qu'il fixait bien le PSMA. Il fait un premier cycle et la scintigraphie après ce cycle, montre bien que le traitement est allé sur toutes les lésions et après 3 cycles, le taux de PSA a bien diminué (Figure 9). On a donc fait le traitement jusqu'au bout des 6 cycles, le PSA est redescendu à 4,7 ng/mL et en imagerie, les sites de fixation avaient quasiment disparu. Le patient n'a eu que très peu d'effets secondaires (sécheresse des glandes salivaires).

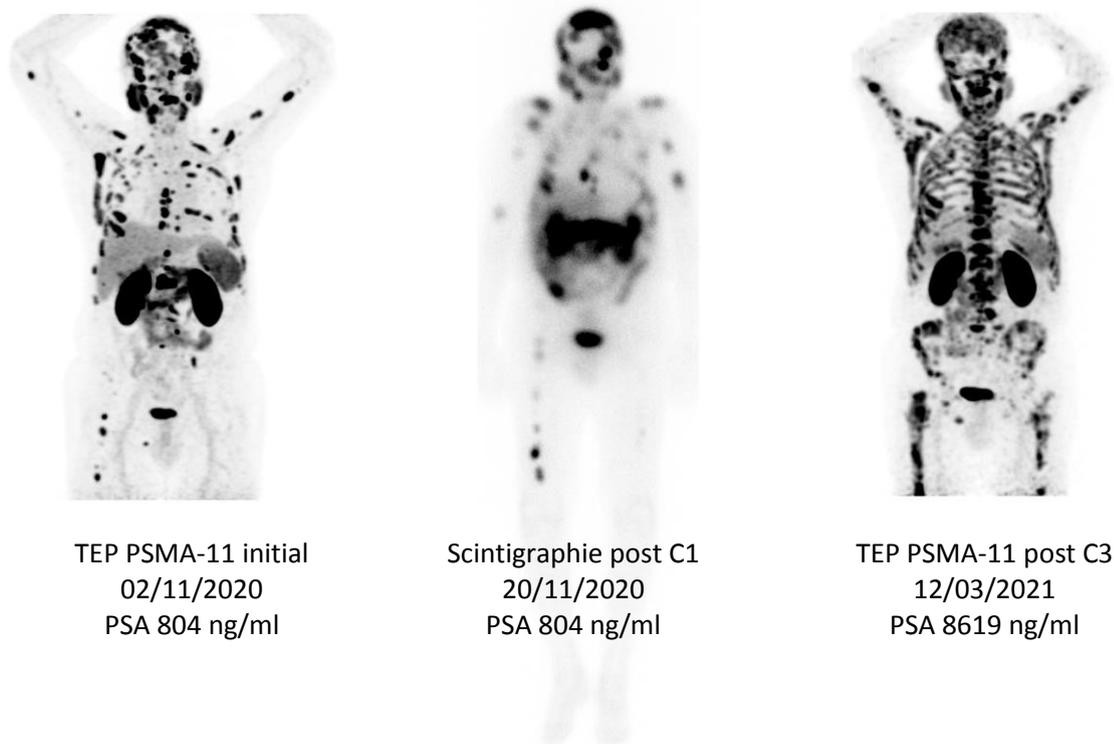
Figure 9 : Exemple d'un patient pour lequel la RIV a fonctionné



Un tel succès représentait 10% des patients traités dans notre expérience à l'Hôpital Tenon.

Deuxième exemple : Patient de 74 ans, avec un CaP ISUP 5 et un PSA au diagnostic à 32 ng/mL en 2013. Il a d'abord eu un blocage androgénique complet, puis une radiothérapie prostatique et pelvienne avec poursuite de l'hormonothérapie en 2017. Il devient résistant à la castration, a développé des métastases osseuses en octobre 2018, et a eu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie avec du Docetaxel (7 cycles), suivi d'une hormonothérapie de 2^e génération (Enzalutamide) en Juillet 2019. En novembre 2019, il reçoit une 2^e ligne de chimiothérapie sous forme de Cabazitaxel (4 cycles), puis une 3^e ligne avec du Carboplatine-Etoposide (5 cycles) en Février 2020. Enfin, en juillet 2020, il est traité par une 2^e hormonothérapie de 2^e génération (Abiratérone). Son bilan au moment de la proposition de RIV montrait une progression biologique (PSA à 804 ng/mL en Octobre 2020 vs 413 ng/mL en Septembre vs 307 ng/mL en Août) et une progression osseuse en imagerie. Il a eu une TEP PSMA fin Novembre qui montrait qu'il fixait bien le PSMA. Sur sa scintigraphie au bout d'un cycle, cela captait bien (Figure 10), mais au bout de 2 cycles, cela ne va pas du tout, le taux de PSA augmente fortement (multiplié par 10 à 8619 ng/mL) et la maladie s'est étendue en imagerie. Le traitement par RIV a donc été arrêté.

Figure 10 : Exemple d'un patient pour lequel la RIV n'a pas fonctionné



Malheureusement, chez les patients avec une maladie très avancée, on voit plus souvent un échec du traitement que l'efficacité vue dans le 1^{er} cas clinique.

C) Le futur de la RIV dans le cancer de la prostate

Le futur de la RIV du cancer de la prostate ne se limite pas aux ligands du PSMA radiomarqués au lutetium-177. On aura peut-être un jour de l'Actinium quand on aura trouvé des filières d'approvisionnement. La recherche actuelle porte également sur d'autres isotopes potentiellement plus pertinents et d'autres récepteurs cellulaires (cibles) potentiellement plus spécifiques, qui seraient plus exprimés par les cellules tumorales et moins par les structures physiologiques, qu'on pourrait proposer notamment aux patients qui ne sur-expriment pas le PSMA ou aux patients qui seraient en échec de traitement avec le PSMA. Par exemple, la bombésine est plus sur-exprimée que le PSMA dans les cancers de prostate de bas grade.

En conclusion, la théranostique en Médecine Nucléaire a un énorme potentiel. Dans les années à venir, elle prendra sa place comme une ligne thérapeutique. Actuellement, elle n'est représentée que par la RIV aux ligands du PSMA, dont la seule indication est le cancer de la prostate résistant à la castration, en attendant de voir si on peut la proposer à des stades plus précoces. De nombreuses cibles font, actuellement, l'objet d'investigation dans plusieurs cancers, ce qui permettra de proposer une médecine plus personnalisée à un éventail plus large de patients. Les radioéléments sont des médicaments, il est donc indispensable qu'ils obtiennent des autorisations de mise sur le marché (AMM). C'est très compliqué de les utiliser hors AMM. En tout cas, les nouvelles recommandations de l'Association Française d'Urologie introduisent la RIV aux ligands du PSMA comme une option thérapeutique chez les patients résistants à la castration en progression après une première ligne de chimiothérapie.

Question de la salle : Quelles sont les liens entre anémie et RIV aux ligands PSMA Lutétium ? Est-ce que l'anémie est une contre-indication ? Un effet secondaire ? Est-ce que dans votre expérience, des patients ayant montré une résistance au Xtandi (ou Enzalutamide = hormonothérapie de 2^e génération), après quelques cycles

de RIV aux ligands PSMA Actinium redevenaient sensibles au Xtandi ?

↳ **Rép. Dr GAUTHE** : L'anémie est une contre-indication si elle est trop importante et non maîtrisable à la mise en place du traitement. Elle peut également être un effet secondaire chez les patients qui ont un volume tumoral important au niveau osseux (niveau ostéo-médullaire où sont produites les cellules sanguines). Si on va irradier au niveau de la moelle qui est déjà faiblarde au niveau de la formule sanguine, on peut provoquer des anémies, des leucopénies, ou des thrombocytopénies non résolutes. On observe des effets secondaires hématologiques chez 1 patient sur 3 avec la RIV, ils sont sévères chez 10% des patients. Je n'ai pas constaté ce que vous avez rapporté entre la RIV et l'Enzatumamide (Xtandi). En France, nous n'avons pas accès à l'Actinium, et cela nécessiterait d'être démontré de façon scientifique sur une cohorte de patients homogènes. On ne peut pas se baser uniquement sur un ressenti, qui peut être parfois bon, mais aussi peut être biaisé sans qu'on ne s'en rende compte.

👏 **Question de la salle** : En Allemagne, on peut avoir un traitement de RIV à un stade plus précoce pour quelques milliers d'euros, qu'en pensez-vous ? Est-ce que ces traitements pourraient à terme remplacer l'hormonothérapie ?

↳ **Rép. Dr GAUTHE** : En Allemagne, la réglementation est extrêmement permissive avec les centres agréés. Du moment qu'ils sont agréés, ils peuvent dispenser le traitement à qui ils veulent en se passant de demander des autorisations (article 13.2B). Grâce à cette réglementation, ils arrivent à développer et proposer des traitements avant les autres pays. Mais, la contrepartie est qu'ils ne se basent pas toujours sur une rigueur scientifique pour proposer les traitements. Parfois ils vont proposer des traitements à un groupe de patients sans que le bénéfice n'ait été démontré de façon scientifique dans ce groupe. Je ne pense pas que la RIV remplace l'hormonothérapie, elle sera complémentaire.

👏 **Question de la salle** : Est-ce qu'en France, il y aura quelques centres qui auront la possibilité de produire le produit eux-mêmes ? Où est-ce uniquement à travers l'industrie pharmaceutique ?

↳ **Rép. Dr GAUTHE** : Pour le Gallium, on peut le faire, cela nécessite une radiopharmacie avec une autorisation. Il n'y a aucun centre hospitalier en France qui produit du Lutétium car il faut un cyclotron, et déjà, très peu de ces centres en ont un. On peut dans les centres faire le marquage du PSMA avec le Lutétium, mais cela demande de faire une demande réglementaire pour un médicament expérimental (ce qui est assez complexe), et, objectivement, pour la généralisation de ce traitement au plus grand nombre de patients, cela ne pourra pas se faire de cette manière car la logistique est trop lourde. En France, nous avons trop peu de cyclotrons dans des structures académiques pour ne pas avoir besoin d'avoir recours à l'industrie pharmaceutique pour la généralisation de ce traitement.

👏 **Question de la salle** : Que pensez-vous du développement frénétique du PSMA du point de vue diagnostic et même thérapeutique ?

↳ **Rép. Dr GAUTHE** : C'est une bonne chose. Le PSMA a été une révolution pour le traitement du cancer de prostate en Médecine Nucléaire. Il faut qu'il soit proposé dans le plus grand nombre de centres. Le problème actuellement est plus de l'ordre logistique avec un nombre limité de médecins de Médecine Nucléaire en France (seulement 620), et il n'y a pas que le cancer de prostate que nous devons traiter. Au-delà de l'aspect financier, la mise en place de la RIV dans un service demande d'avoir le potentiel humain, d'avoir des médecins qui puissent s'y consacrer à plein temps (et non entre 2 imageries) car il faut gérer les contre-indications et les effets secondaires des patients qui suivent ce traitement.

👏 **Question de la salle** : Actuellement, la RIV est utilisée pour traiter des patients à un stade très avancé avec des co-morbidités mais est-il envisageable de l'utiliser à une échelle de 5 ans à un stade plus précoce ?

↳ **Rép. Dr GAUTHE** : C'est déjà le cas. Il existe un essai clinique industriel en cours qui s'appelle PSMAddition qui prend les patients au stade métastatique peu ou pas traités, et, en Allemagne, il y a une étude en cours qui évalue l'administration de 2 cures de RIV en néo-adjuvant avant prostatectomie, pour diminuer la taille de la tumeur et que le geste chirurgical soit plus simple. Cela permet en plus de traiter des micro-métastases que l'on n'aurait pas vu à l'imagerie. Mais il faut être conscient que l'expression du PSMA augmente au cours de l'évolution de la maladie et l'efficacité de ce traitement que l'on observe au stade avancé ne sera pas aussi importante dans les stades précoces puisqu'il y aura moins d'expression du PSMA au niveau de la tumeur. Il faut attendre le résultat de ces études.

👏 **Question de la salle** : Est-ce qu'on pourra faire une RIV au stade de la résistance à la castration si on a déjà fait une RIV en néo-adjuvant ?

↳ **Rép. Dr GAUTHE** : Avant on considérait que l'on ne pouvait pas faire une 2^e RIV quand on en avait fait une 1^{ère}, mais maintenant, cela commence à être proposé. C'est possible si la formule sanguine est bonne, si la maladie sur-exprime le PSMA et que le patient a antérieurement bien répondu, mais c'est donc limité à des patients très sélectionnés. Il faudra aussi certainement adapter les doses dans ce contexte.

↳ **Commentaire Mr Muntz** : Il semble que les meilleures survies qui peuvent atteindre plusieurs années sont observées avec la RIV associant Lutétium et Actinium.

↳ **Question de la salle** : Est-ce que la remontée des lignes est possible ? Peut-on utiliser la RIV pour la maladie oligo-métastatique ?

↳ **Rép. Dr GAUTHE** : C'est tout à fait possible. En oncologie, les nouvelles molécules sont souvent d'abord proposées pour les stades les plus avancés en absence d'autres traitements disponibles, puis, au fur et à mesure, on remonte les lignes dans les essais cliniques, et, ensuite, dans les AMM pour permettre leurs prescriptions.

Stratégies thérapeutiques basées sur les analyses génétiques

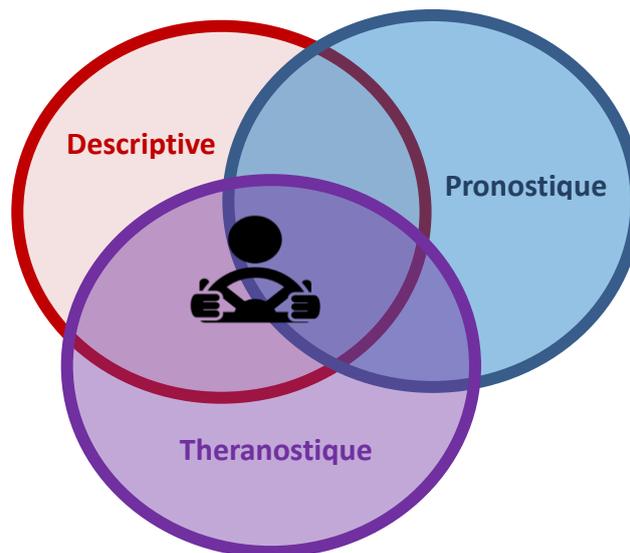
Par le Pr Olivier CUSSENOT, urologue, Médecine Sorbonne Université, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP

I) Oncologie de précision ou personnalisée

L'idée est de proposer à tous les stades de la maladie (présymptomatique, cancer localisé ou avancé) la prise en charge la mieux adaptée, en sélectionnant les patients sur leur profil, pour avoir des résultats efficaces dans 80 à 90% des cas. Ces 20 dernières années, les tumeurs prostatiques ont été analysées sur le plan moléculaire (génétique) en étudiant l'ADN des cellules tumorales, l'ARN, les protéines, On s'est aperçu qu'il n'y avait pas un seul cancer de prostate (CaP) mais des cancers de prostate. Cette première étape de classification était descriptive. Ces CaP avaient des profils différents : ils n'avaient pas la même histoire moléculaire. Le cancer est dû à l'apparition de mutations qui sont acquises par la tumeur et qui vont dériver en sélectionnant des clones, ce qui va aboutir à des profils moléculaires différents. Les anomalies qui nous intéressent le plus sont celles qui correspondent au « petit bonhomme au volant » que l'on appelle le driver (ou conducteur) (Figure 1). Les anomalies qui vont avoir une influence sur l'évolution de la maladie peuvent être :

- pronostique pour les traitements classiques et généraux (elles vont avoir une influence sur la réponse au traitement, comme, par exemple, le risque de récurrence après prostatectomie),
- théranostique s'il y a un sous-type de mutations pour lesquelles il existe un médicament qui vient corriger ou fragiliser les cellules qui ont cette anomalie.

Figure 1 : Classification moléculaire des cancers de prostate



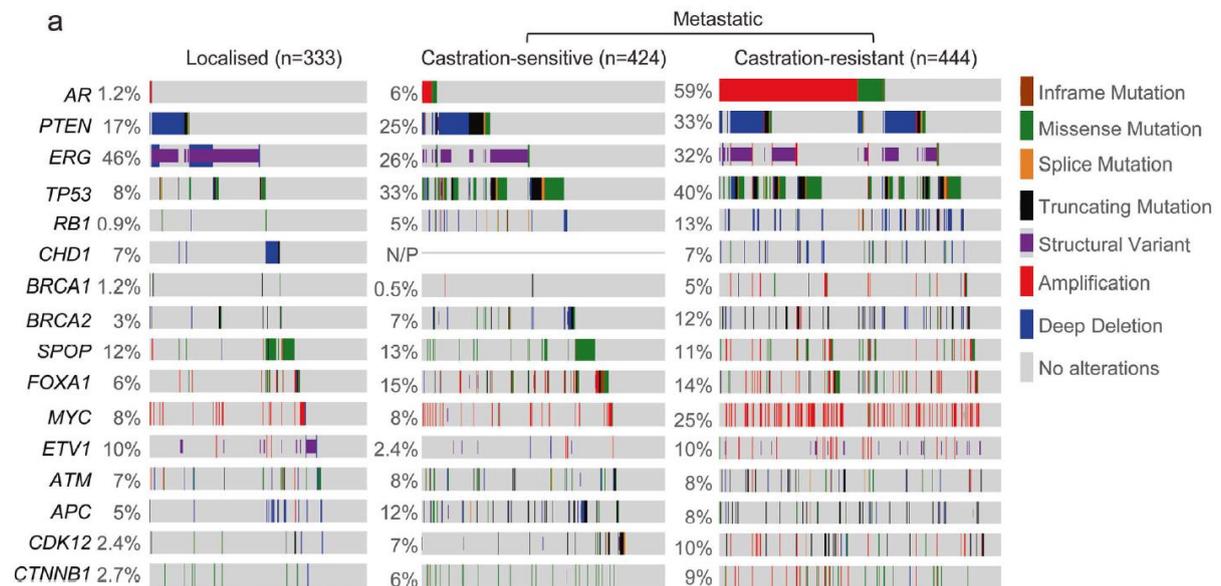
Le cancer est une maladie génétique avec une mutation qui apparaît et qui va donner une instabilité génétique, qui génère, elle-même, d'autres mutations. Ces mutations vont sélectionner différentes populations cellulaires plus au moins sensibles à des traitements, ce qui assurent une sélection et suppriment les populations sensibles. Ils ne restent donc que les populations de cellules qui n'y sont pas sensibles.

Ces anomalies génétiques peuvent préexister (dans 5% des cas, elles sont héréditaires et sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme). Elles sont la 1ère étape du cancer. Précancéreuses,

elles prédisposent au cancer. Les autres anomalies (celles acquises par les cellules prostatiques) apparaissent avec l'âge. Avec le temps, il apparaît une anomalie génétique qui va générer une dérive génétique qui va conduire à développer une maladie qui va évoluer par elle-même indépendamment de l'organisme et résister aux traitements.

La figure 2 présente les principales anomalies génétiques qui sont impliquées dans la progression de la maladie aux stades localisé, sensible à la castration et résistant à la castration (résistance au traitement hormonal du CaP).

Figure 2 : Anomalies génétiques présentes aux différents stades du cancer de prostate : localisé, sensible à la castration (hormonothérapie) et résistant à la castration. (d'après He et al., *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022)



Il y a certaines anomalies qui sont très fréquentes au stade localisé. Par exemple, les gènes de fusion qui implique le gène ERG (ETS-Related Gene) découverts en 2015. Ces gènes de fusion sont présents dans 50 % des CaP mais cela n'a pas de valeur prédictive d'évolution (leur nombre reste stable aux différents stades de la maladie). Les mutations du récepteur aux androgènes (AR) sont rares au stade localisé (1,2%), mais sont présentes dans près de 60% des cas au stade de résistance à la castration. Cela s'explique parce qu'après un traitement hormonal, il ne reste que les « survivants » de ces populations, c'est-à-dire les tumeurs qui avaient des anomalies génétiques de ce récepteur. En rouge, ce sont les anomalies génétiques qui sont sélectionnées au cours de l'histoire naturelle et qui vont donner la gravité de la maladie. Ce sont celles-ci que l'on va essayer de cibler par des traitements.

II) Classification moléculaire

Ces classifications moléculaires peuvent être utilisées à deux niveaux : celui des cancers localisés et celui des cancers avancés métastatiques.

A) Cancers localisés

Le but de ces classifications est d'améliorer la stratégie thérapeutique établie à partir des classifications connues. Aujourd'hui, lorsque l'on choisit le traitement d'un patient, on va s'intéresser à son âge, son taux de PSA, son score de Gleason (ou score ISUP), au volume de la tumeur reflété, par exemple, par le nombre de biopsies positives sur le nombre total de biopsies réalisées. Cela permet d'établir des

classifications en risque faible, intermédiaire ou élevé de progression du CaP (Figure 3). Il y a des facteurs aggravants qui peuvent ajouter de l'information à ces critères cliniques utilisés pour établir ces classifications, comme la densité du PSA (taux de PSA divisé par le volume de la prostate) qui permet d'améliorer la pertinence du PSA. En effet, on sait que le volume de la prostate a un impact sur le taux de PSA, une grosse prostate donnera un taux de PSA plus élevé. Avoir un taux de PSA élevé quand on a une grosse prostate, est moins grave, puisqu'une partie du PSA est secrétée par la partie non tumorale (bénigne) de la prostate. Inversement, une petite prostate avec un taux de PSA peu élevé peut être plus grave car quasiment tout le PSA secrété vient de la tumeur. Certaines anomalies génétiques sont également aujourd'hui reconnues comme des facteurs aggravants. Ainsi, les mutations du gène BRCA2 (Breast Cancer 2) qui peuvent être soit héritées (dans certaines familles dans quelques rares cas de prédisposition), soit acquises dans les tumeurs au cours de la dérive génétique ont été montrées comme associées à une agressivité de la maladie plus importante. Il y a aussi des scores moléculaires qui reflètent des panels d'anomalies génétiques dans la tumeur et qui sont associés à la gravité (Figure 3).

Figure 3 : Classification des cancers de prostate localisés en fonction de leur risque évolutif

Critères	Classes	Scores
Age	<50	0
	≥50	1
PSA ng/ml	<6	0
	6-10	1
	10-20	2
	20-30	3
	>30	4
ISUP	1	0
	2	1
	3	3
	4-5	3
T NOM0	T1c –T2a	0
	T2b	0
	T2c	0
	T3a	1
BP %	<34%	0
	34-55%	1
	≥ 55%	1

CLASSIFICATION Cancers localisés au pelvis			
Risque évolutif	Faible	Intermédiaire	Elevé
CAPRA D'AMICO	0-2	3-5	≥6

Facteurs aggravants	
Densité PSA	
Déficit androgénique	
Mutation BRCA2	
Score moléculaire	

Sur le plan de l'hérédité, il y a un certain nombre de critères qui sont aujourd'hui à prendre en compte pour définir les hommes qui sont à risque et qui sont susceptibles d'avoir des prédispositions génétiques au cancer, sachant qu'ils risquent de développer un CaP plus précoce et plus agressif : si on développe un CaP avant 50 ans, ou un cancer du sein, si on fait partie d'une famille avec des femmes qui ont eu des cancers de l'ovaire ou du sein, ou une famille avec un Syndrome de Lynch (syndrome héréditaire rare de cancers de colon qui associe d'autres cancers dans la famille), et d'autres facteurs qui dépendent du nombre de cas de CaP dans la famille, de l'âge et de la gravité de ces CaP. Dans ces groupes à risque :

- si vous avez un CaP, il faudra discuter de la nécessité d'un traitement plus agressif,
- si vous n'avez pas de CaP, il faudra vous dépister et rechercher des anomalies génétiques.

Le modèle reconnu, pour ces anomalies génétiques, est celui des mutations du gène BRCA2 qui prédisposent aux cancers du sein et des ovaires chez la femme, aux cancers du sein et de la prostate chez l'homme, et plus rarement au cancer du pancréas. Cette anomalie est prise en compte dans les modèles, par exemple, le modèle anglais développé à Cambridge qui permet de choisir entre différents

traitements : surveillance active, prostatectomie, radiothérapie, ... Elle tient compte des paramètres cliniques que nous avons vu précédemment, mais aussi des données génétiques de type mutation du gène BRCA2.

Figure 4 : Modèle PREDICT développé par l'Université de Cambridge qui intègre le statut mutationnel du gène BRCA2 pour proposer le traitement du cancer de prostate le mieux adapté

Pour les patients porteurs de ce type d'anomalie, la surveillance active n'est pas une bonne option même si le cancer est détecté précocement, parce que, dans ce cas, on risque une progression plus rapide de la maladie.

A côté de cela, il existe des scores commerciaux qui permettent de voir si votre maladie à des risques d'évolution assez rapide dans le temps et donc de choisir entre la surveillance active, ou un traitement classique (comme la radiothérapie ou la prostatectomie), ou pour une maladie qui va être beaucoup plus agressive, des traitements combinés comme chirurgie et radiothérapie, ou hormonothérapie d'emblée. Ces scores sont intéressants car si on ne tient compte que des données cliniques, on reste dans une certaine incertitude, parce que 70% des cancers détectés ne vont pas évoluer (pas de métastases 20 ans après), mais aussi parce que 20% des patients qui sont traités vont récidiver (les traitements proposés n'ont servi à rien). Quand on compare les groupes de patients qui ont été traités par surveillance active à ceux qui ont eu une radiothérapie ou une prostatectomie radicale, on ne trouve quasiment pas de différence en termes de progression ou de mortalité dans les deux groupes. En fait, la tranche de patients qui bénéficient d'un traitement (prostatectomie, radiothérapie) n'est que de 10%. Ces types de scores moléculaires sont là pour affiner le choix thérapeutique pour, d'une part, ne pas traiter les 70% ci-dessus qui n'ont pas besoin de l'être, et, d'autre part, d'éviter une prostatectomie (insuffisante) aux 20% de patients qui auraient nécessité un traitement plus agressif.

B) Stades plus avancés : métastases

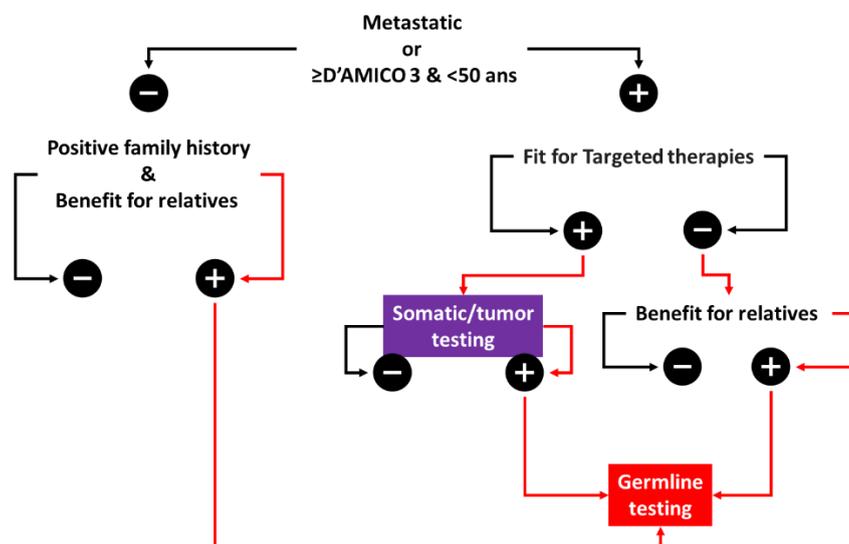
Les métastases du cancer de prostate sont définies de façon multiple : les métastases dans l'os, les ganglions, dans des organes (viscérales) : le foie, le cerveau. Parfois, elles ont une évolution depuis les ganglions, puis osseuses, puis viscérales, parfois les patients n'ont que des métastases au niveau des ganglions lymphatiques, et d'autres auront très rapidement des métastases viscérales, et ces différences d'évolution métastatique s'explique par des différences au niveau des altérations

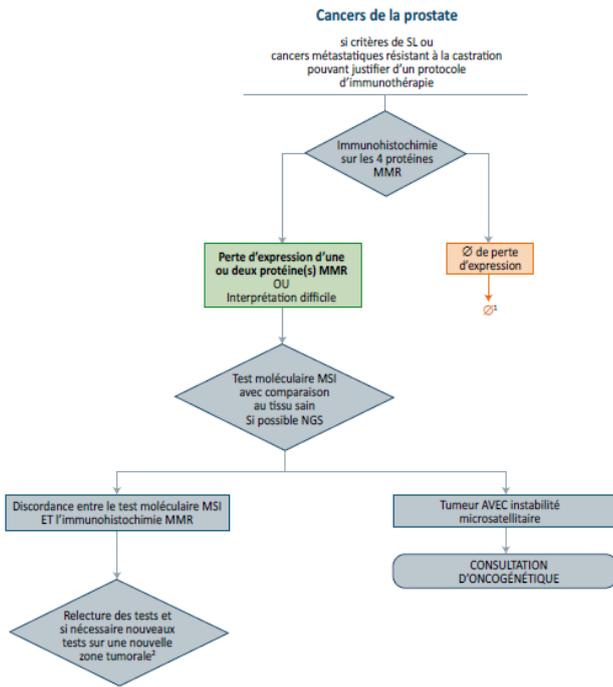
génétiques acquises par les tumeurs (la dérive génétique). Face à cela, sont apparus de nouveaux traitements :

- les hormonothérapies de 2ème génération ou 3ème génération (si on considère que les anti-androgènes périphériques étaient des hormonothérapies de 2ème génération),
- le PSMA Lutétium,
- les inhibiteurs de PARP (Poly-ADP-ribose-Polymérase) avec des résultats probants chez les patients qui ont des mutations, en particulier, du gène BRCA2 et d'autres gènes de la même famille (avec un intérêt peut être pour un traitement adjuvant entre l'hormonothérapie et les inhibiteurs de PARP).
- L'immunothérapie qui peut bénéficier à une sous-population de patients (quelques %), mais, pour eux, ce traitement est efficace à 80 %,
- d'autres traitements qui sont en cours en développement et ciblent spécifiquement des altérations génétiques.

Aujourd'hui, on est dans ce schéma décisionnel qui intègre ces analyses génétiques dans le choix thérapeutique (Figure 5). Soit un patient a des métastases et a un risque élevée car il les a eu jeune ou a une histoire familiale de cancer du sein ou spécifique de cancer du colon, on peut alors directement lui proposer de réaliser un test génétique pour rechercher une anomalie prédisposante. Les anomalies ainsi identifiées sont potentiellement hérissables et présentes dans toutes les cellules, notamment les cellules tumorales. Pour les patients qui n'ont pas d'histoire qui fait penser à une prédisposition génétique et qui sont candidats pour une thérapie ciblée, on peut aller rechercher les anomalies génétiques qui ne sont présentes que dans la tumeur. Dans ce cas, il faut analyser les cellules tumorales. Cela n'est possible que pour les médicaments qui disposent d'un test compagnon (le test qui permet de détecter l'anomalie génétique ciblée par le médicament). Si on identifie une anomalie génétique dans la tumeur, on va rechercher si elle a été acquise par la tumeur ou héritée en réalisant un test dans les cellules sanguines, cela est important pour la prise en charge des autres membres de la famille si la mutation est héritée.

Figure 5 : Schéma décisionnel des tests génétiques dans la prise en charge des cancers de prostate métastatiques





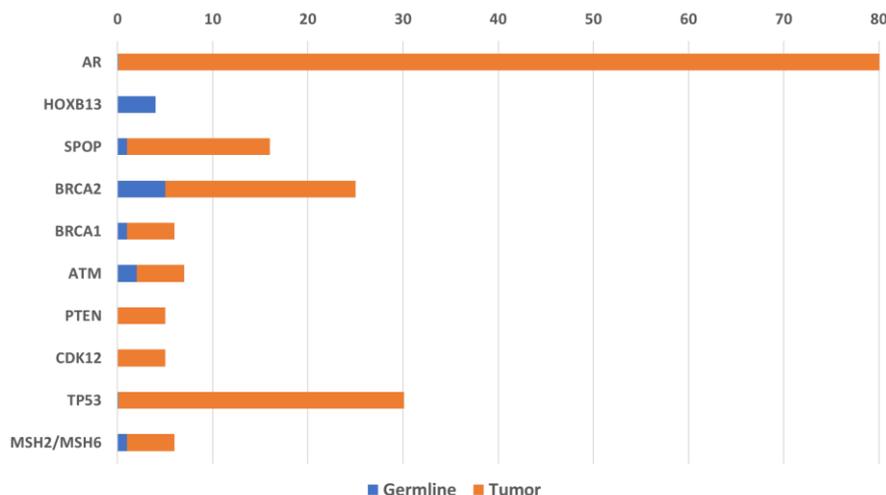
Une étude de l'Institut National du Cancer a ainsi établi des recommandations pour évaluer si des patients atteints de cancer de prostate métastatique résistant à la castration étaient candidats à une immunothérapie en recherchant, dans les tumeurs, les anomalies associées à la bonne réponse à ce traitement avec un test simple en immunohistochimie. L'immunothérapie est aujourd'hui spécifique à certains patients ou utilisés dans le cadre d'essais cliniques.

La même démarche est faite actuellement en essayant de déterminer les bons critères et les bonnes techniques d'analyses moléculaires pour les anomalies qui sont associées aux gènes de la famille BRCA2, et pour lesquels les patients porteurs de ces altérations pourraient bénéficier d'un traitement avec les inhibiteurs de PARP.

Si on regarde les profils de mutations, en distinguant ce que l'on peut hériter et ce qui est acquis par la tumeur au cours de son histoire, on peut voir que (Figure 6) :

- les mutations du récepteur aux androgènes (AR) sont très fréquentes dans les maladies avancées, car les cellules qui sont porteuses de ces mutations vont être sélectionnées par le traitement hormonal qui conduit à la suppression des cellules qui n'ont pas de mutation (il ne reste que les cellules qui les ont). Malgré les hormonothérapies de nouvelle génération, on retrouve ces mutations dans 50 à 80 % des tumeurs des patients métastatiques.
- pour certaines prédispositions, comme celles liées au gène BRCA2, 1/3 sont dues à des formes héritées, et le reste est acquis par la tumeur.
- les mutations du gène TP53 (qui correspond à la protéine p53), relativement fréquentes, sont uniquement acquises au niveau de la tumeur. Elles sont uniquement héritées et exceptionnellement.

Figure 6 : Fréquence des principales altérations génétiques héritées (bleu) ou acquises par la tumeur (orange) chez les patients atteints de cancer de prostate métastatique

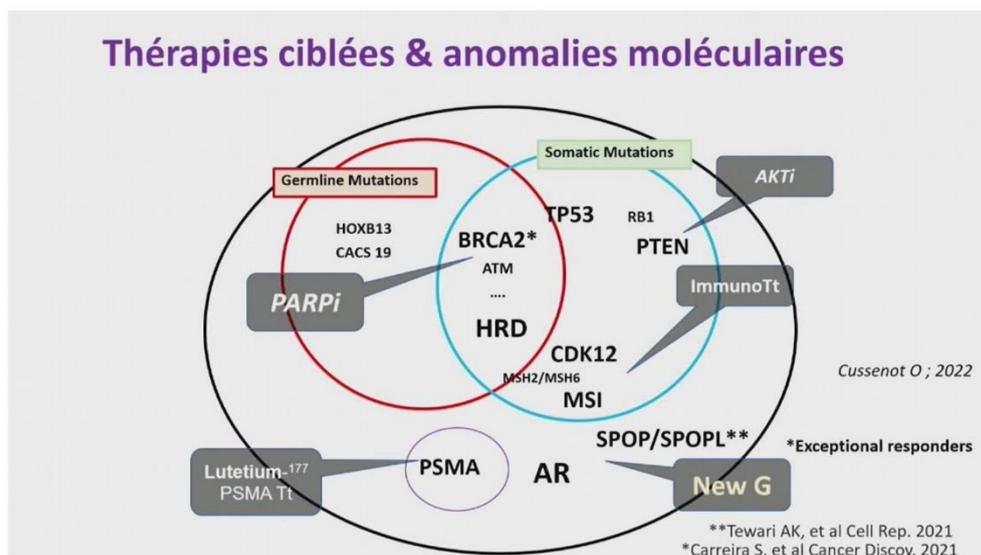


Il y a aussi des anomalies génétiques particulières, comme celles du gène SPOP, qui font que le patient est un excellent répondeur à l'hormonothérapie, pour lequel le fait de faire chuter la testostérone va

éradiquer la tumeur. La présence de certaines anomalies va donc permettre de bénéficier d'un traitement spécifique et d'autres de répondre de façon exceptionnelle à un traitement. Ainsi, les patients porteurs d'une double mutation du gène BRCA2 dans leur tumeur (c'est-à-dire des deux copies mutées du gène BRCA2 puisque tous les chromosomes, sauf les chromosomes sexuels, sont présents en double, et que nous avons une copie de chaque gène sur chacun des deux chromosomes) sont des répondeurs exceptionnels à ces nouvelles molécules que sont les inhibiteurs de PARP. On peut donc définir des patients qui sont résistants à certains traitements, et d'autres qui sont très sensibles à d'autres traitements.

En conclusion, il existe des sous-groupes de mutations héritées (Figure 7), qui ne représentent qu'un faible pourcentage des cancers, mais qu'il est important d'identifier notamment au vue de structure familiale particulière. Parmi elles, celles qui concernent le gène BRCA2 pourront bénéficier d'un traitement par les inhibiteurs de PARP (*PARPi*). De la même façon, des mutations héritées de gènes de la famille de réparation de l'ADN « HRD » qui dérivent du gène BRCA2 ont été identifiées chez les patients avec un cancer de prostate métastatique, mais à ce jour, ils ne pourront pas bénéficier des inhibiteurs de PARP car cela n'est pas dans leur Autorisation de Mise sur le Marché et devra donc être discuté au cas par cas.

Figure 7 : Thérapies ciblées et anomalies moléculaires héritées ou acquises par les tumeurs



D'autres mutations ne sont pas héritées et sont retrouvées uniquement dans les tumeurs (Figure 7), comme celles du gène PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) pour lesquels il y a aujourd'hui des inhibiteurs de la voie de signalisation PTEN/PI3K/AKT/mTOR (*AKTi*) qui sont en cours de développement avec des résultats d'essais cliniques qui montrent que les patients porteurs de ce type d'anomalie vont répondre à ce traitement. Deux profils particuliers, représentant seulement quelques pourcents des patients atteints de cancer de prostate métastatique, vont pouvoir bénéficier des nouveaux médicaments de l'immunothérapie : ceux qui ont une instabilité particulière qui s'appelle « MSI » (Microsatellite Instability ou Instabilité des Microsatellites) et les porteurs de mutation du gène CDK12 (Cyclin-Dependent Kinase 12). Comme précédemment évoqué, les patients porteurs de mutations des gènes SPOP/SPOPL sont eux de très bons répondeurs à l'hormonothérapie. La proportion de patients pour lesquels une altération génétique permet de proposer un traitement ciblé est d'environ 10% des cancers avancés. Pour le reste, ces sont des mutations du récepteur aux androgènes (AR) qui rendent les tumeurs résistantes au traitement hormonal, et heureusement, ces tumeurs-là expriment souvent le PSMA. Ces tumeurs seront d'autant plus sensibles au traitement au PSMA Lutétium ou Actinium, en attendant une nouvelle génération de médicaments qui seront susceptibles de détruire le récepteur aux androgènes directement dans les cellules.

En plus de la génétique qui a permis de comprendre les choses, il émerge des techniques plus simples. En effet, il n'est pas toujours facile d'aller chercher des cellules tumorales pour les séquencer, il faut parfois ne pas se limiter à l'analyse des métastases mais aller rechercher la tumeur primitive qui a été prélevée parfois 15 ans avant, cela a un coût et il faut une certaine expertise. Aujourd'hui, il y a des tests plus simples qui se font en immunohistochimie, en mettant des anticorps et en faisant des colorations sur des lames d'histologie. Ces tests fonctionnent pour identifier dans la tumeur des anomalies des gènes de la famille de BRCA2 et donnent des indications sur la réponse aux traitements par les inhibiteurs de PARP. Il y a également des techniques d'imagerie de la médecine nucléaire qui sont en train d'émerger. On va marquer avec un radio ligand, la molécule PARP ou son inhibiteur et on va pouvoir voir, quelles sont les métastases qui répondent au traitement par les inhibiteurs de PARP. Peut-être, pourra-t-on, dans les années à venir, se passer de certains séquençages génétiques pour cibler ces médicaments car on aura une imagerie très spécifique qui permettra de montrer que tel groupe de métastases est sensible à un traitement, et qu'un autre groupe est sensible à un autre médicament ?. On arrive ici à une nouvelle phase de développement qui vient derrière cette phase dite « génétique ».

👉 **Question de la salle :** Est-ce que les analyses pour déterminer si on est porteur d'une mutation d'un gène BRCA (BRCA1 ou BRCA2) sont totalement à la charge du patient et peuvent orienter le traitement en cas de récurrence ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Aujourd'hui, les patients atteints d'un cancer de prostate métastatique peuvent bénéficier d'une recherche de profil de mutation de gènes de réparation de l'ADN, dont les gènes BRCA (ces gènes réparent les cassures de l'ADN qui arrivent spontanément dans les cellules, ou sous l'effet d'agents endogènes ou environnementaux). Ce n'est pas à la charge des patients mais est pris en charge dans le cadre du forfait à l'innovation de la recherche. On peut aussi rechercher si le patient est porteur d'une mutation constitutionnelle (mutation présente dans toutes les cellules d'un individu) d'un de ces gènes à partir d'un prélèvement sanguin. Pour la recherche de mutations somatiques de ces gènes dans la tumeur (mutation uniquement présente dans la tumeur), cela devrait être possible l'année prochaine si les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase) sont disponibles et, du coup, le test ne devrait pas être à la charge du patient. Les inhibiteurs du gène PARP empêchent ce gène de réparer les cassures de l'ADN. Ces médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe pour les patients porteurs de mutation des gènes BRCA, mais pas encore en France, car il y a une discussion sur la mise en place du test de recherche de mutation qui doit être associé à sa prescription. Pour pouvoir les prescrire, il faut qu'il y ait un test et savoir qui va payer le test (il devrait être pris en charge dans le coût du médicament).

👉 **Question de la salle :** Un test BRCA est-il intéressant quand le cancer est avancé mais non métastatique ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Il n'a d'intérêt que si la mutation est constitutionnelle, du point de vue familiale, car, dans ce cas, les enfants sont exposés à un sur-risque de cancer s'ils sont porteurs de la mutation. Il faut donc leur proposer un dépistage (une recherche de la mutation). Mais pour effectuer cette recherche de mutation constitutionnelle chez un patient atteint de cancer de prostate, il faut qu'il réponde à des critères de sélection adéquats à cette recherche.

Questions-réponses entre les intervenants et l'assistance

👉 **Question de la salle :** Je suis traité par Zoladex (hormonothérapie), comment savoir si ce traitement convient ou s'il peut être remplacé par un traitement plus léger ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** C'est le stade de la maladie qui détermine au départ la durée du traitement. Après, cela dépend de la réponse au traitement, si le taux de PSA est inférieur à 0,05 ng/mL (PSA très bas), cela veut dire que le traitement marche bien, il n'y a pas besoin de modification de traitement. Le principe de l'hormonothérapie est de faire chuter le taux de testostérone, tous les médicaments ont ce même principe. Au bout de 5 ans de réponse complète (PSA <0,05 ng/mL), on peut envisager d'alléger le traitement.

👉 **Rép. M. Muntz :** si vous souhaitez de l'information sur l'hormonothérapie, il y en a sur le site de l'ANAMACaP. Nous organisons également des ateliers thématiques. Il y a aussi des possibilités à travers l'ANAMACaP d'avoir des 2^e avis à partir du dossier médical. L'ANAMACaP est d'ailleurs en train d'établir un partenariat avec une société privée pour que ces membres puissent avoir un 2^e avis, à partir des données de leur dossier médical, qui serait pris en charge par la mutuelle du patient (ou par un autre moyen au besoin).

👉 **Question de la salle :** En hormonothérapie, pourquoi donne-t-on la même molécule au même dosage à tous les patients quel que soit le stade de la maladie ? Pourquoi n'y a-t-il pas de dosage adapté à la gravité de la maladie ? Même chose pour le PSMA Lutetium ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Le but de l'hormonothérapie est de faire chuter le taux de testostérone pour qu'il soit inférieur à 0,2 ng/mL (c'est mieux si la testostérone biodisponible, une fraction de la testostérone, est en plus indosable). Malgré l'injection d'analogues ou agonistes de la testostérone (hormonothérapie), si le taux de testostérone reste entre 0,2 et 0,5 ng/mL, ce blocage n'est pas suffisant et il faut ajouter une molécule supplémentaire pour être en compétition avec la testostérone (qui va se fixer sur le récepteur des androgènes à sa place par exemple) ou si la maladie est plus avancée, donner des inhibiteurs comme l'Abiratérone pour faire chuter le taux de testostérone. C'est toujours la même dose mais complétée par un autre médicament si nécessaire.

👉 **Rép. Dr Mathieu GAUTHE :** Pour le PSMA Lutétium, des protocoles sont en cours pour essayer de corrélérer la dose minimale efficace et le volume tumoral, mais cela nécessite des analyses importantes. On ne peut pas diminuer arbitrairement les doses et prendre le risque de faire perdre des chances aux patients.

👉 **Question de la salle :** En cas d'anémie post-traitement au PSMA Lutétium, faut-il plutôt prendre de l'EPO ou faire une transfusion sanguine ?

👉 **Rép. Dr Mathieu GAUTHE :** Cela dépend du grade de la gravité de l'anémie et il faut savoir si elle est régénérative ou pas (si la moelle a été touchée au cours du traitement mais qu'elle produit encore de nouvelles cellules ou pas). Cela s'évalue en dosant les réticulocytes (globules rouges jeunes). Si la moelle se régénère seule, on ne fait rien. Si la moelle ne se régénère pas, il faut faire une transfusion sanguine.

👉 **Question de la salle :** Si on interrompt l'hormonothérapie, par exemple, au bout de 2 à 3 ans, n'y a-t-il pas un risque de voir ré-augmenter le taux de testostérone et donc redémarrer la maladie ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Effectivement, il y a ce risque de reprise mais ce n'est pas pareil pour tout le monde, il y a les très bons répondeurs, des patients qui sont complètement guéris de la maladie où elle ne va pas repartir. Quand la maladie a été traitée efficacement pendant une période, par exemple, de 5 ans mais il faut évidemment la définir en fonction du patient, on peut arrêter l'hormonothérapie et voir ce qui se passe. Beaucoup de patients ont leur taux de testostérone qui remonte, mais leur taux de PSA reste indétectable. On peut ainsi leur éviter les inconvénients de la baisse prolongée de la testostérone. Par contre, si les taux de testostérone et de PSA remontent, cela veut dire que la maladie est dépendante de cette castration médicale, et qu'on ne peut pas arrêter l'hormonothérapie (ce n'est pas la peine de tenter d'arrêter ce traitement une autre fois).

👉 **Question de la salle :** Est-ce que les valeurs du dosage de PSA sont fiables après prostatectomie ? Est-ce vrai que lorsque les cellules tumorales sont de grade 5 de Gleason, elles ne secrètent plus de PSA ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Le PSA après prostatectomie ne doit normalement plus être détectable. On parle de récurrence si le taux de PSA remonte au-dessus de 0,2 ng/mL. Dans le cas général, on peut anticiper la récurrence car le taux de PSA remonte progressivement. Il existe aussi des cas individuels. Des patients pour lesquels le taux de PSA remonte à 0,2 ng/mL puis reste stable pendant des années, sans qu'il ne se passe rien. Ce PSA peut parfois provenir du tissu prostatique normal restant ou des glandes situées autour de l'urètre qui peuvent produire un

peu de PSA. Ce sont des cas un peu particuliers mais qui existent. C'est pour ça que l'imagerie a un intérêt majeur, pour ces patients auxquels on aurait fait directement une radiothérapie il y a quelques années alors qu'ils n'avaient pas de récurrence. Aujourd'hui, essayer d'identifier la récurrence avec l'imagerie, en particulier, avec le PSMA, est quelque chose d'important. D'un autre côté, il y a des tumeurs qui expriment très peu de PSA pour des raisons particulières. Ce sont des patients qui ont des mutations dans le gène du PSA qui fait qu'il est très peu ou pas exprimé. Ces patients vont avoir un taux de PSA très bas, mais avec une maladie et un volume tumoral qui existent. Il y a aussi des formes d'évolution particulière de cancer de prostate qui bascule vers des formes neuroendocrines (c'est différent des cancers neuroendocrines de la prostate) et ces cellules-là (souvent correspondant à un grade 5) peuvent exprimer des marqueurs neuroendocrines mais très peu le PSA. Cela ne représente que quelques pourcents des patients mais on ne peut exclure ces différents cas de figures. Comme présenté précédemment, il y a la moyenne statistique qui dit que le taux de PSA ne doit pas dépasser 0,2 ng/mL, et il y a les cas particuliers individuels à discuter.

👉 **Question de la salle :** En dessous de 0,2 ng/mL, les variations ne sont pas intéressantes ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** S'il y a une cinétique exponentielle (augmentation régulière) du taux de PSA, on sait bien avant d'arriver au seuil de 0,2 ng/mL, qu'il y a récurrence. Si le taux de PSA fluctue, c'est plutôt rassurant.

👉 **Question de la salle :** Il vous faut donc 3 points de PSA pour voir une tendance ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Il faut 3 valeurs de taux de PSA, mais pas trop rapprochées non plus. Il faut laisser du temps entre chaque dosage et faire des dosages de PSA tous les 3 mois.

👉 **Question de la salle :** Par rapport à nos enfants, y a-t-il des informations à leur transmettre pour les aspects génétiques ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** la première chose est de leur recommander un dépistage quel que soit la structure familiale dès 50 ans ou 10 ans avant l'âge de votre diagnostic. Par exemple, si vous avez été diagnostiqué à 50 ans, il faut que votre fils commence le dépistage du CaP à 40 ans (dosage du PSA). S'il y a des antécédents dans votre famille (plus de 3 à 4 CaP, des cancers de sein, du colon, ...), à ce moment-là, il y a une indication oncogénétique d'aller rechercher certaines anomalies génétiques prédisposantes d'abord chez vous, puis si vous êtes porteur d'une de ces anomalies, chez vos enfants pour voir s'ils ont eux aussi hérité de cette anomalie. Cela peut être réalisé en France dans le cadre de consultation d'oncogénétique.

👉 **Question de la salle :** Y a-t-il une variation de la calibration du dosage de PSA (cette variation serait de 25%) ? Y a-t-il une technique de calibration à recommander ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Les dosages du taux de PSA sont toujours standardisés. Aujourd'hui, on ne recommande plus de technique de calibration. Pendant toute une période, on réalisait un dosage du PSA ultrasensible à 3 chiffres après la virgule, mais on s'est aperçu que cela fluctuait beaucoup et que cela n'avait pas d'impact sur le résultat quand il y avait une récurrence. Du coup, aujourd'hui, on s'en tient au dosage standard, on ne recherche pas les 3 chiffres après la virgule.

👉 **Question de la salle :** A-t-on une idée du taux de suicide chez les patients atteints de CaP ? Ne faudrait-il pas une hotline à l'ANAMACaP (24h/24h) pour les personnes qui ont des idées suicidaires ?

👉 **Rép. M. Muntz et ANAMACaP :** C'est un sujet délicat que nous connaissons mal. On ne connaît pas les chiffres, mais il est connu que le risque de suicide est augmenté chez les patients atteints de CaP, que les patients soient sous hormonothérapie ou pas. En revanche, l'ANAMACaP a un partenariat avec une société, basée à Bordeaux, qui est spécialisée dans les troubles cognitifs et fait des ateliers dans lesquels sont accueillis des adhérents de l'ANAMACaP. A l'ANAMACaP, il y a déjà 2 personnes qui répondent au téléphone aux hommes qui ont besoin de parler, et parfois, ces personnes renvoient leur interlocuteur sur d'autres membres de l'ANAMACaP (patients référents) et le fait d'être entre patients tous les 2 permet d'avoir un niveau d'égalité qui fait que la parole passe tout de suite et se libère plus facilement. Le fait de parler est libérateur. C'est important de trouver de l'information écrite ou vidéo mais il faut préserver l'échange et le dialogue.

👉 **Question de la salle :** Si on a une famille avec de multiples cas de CaP (plus de 3 ou 4), doit-on envoyer les enfants faire des tests génétiques (et à quel âge ?) ou faut-il qu'un membre atteint de la famille soit testé d'abord ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Quand on est dans une telle famille, on a des critères de prédisposition génétique héritable. Dans cette situation, on teste un membre de la famille qui est porteur de la maladie. Si on trouve une mutation d'un des gènes de prédisposition chez ce malade et si ses enfants (ou ses frères) le souhaitent, on

pourra rechercher, chez eux, la présence de l'anomalie identifiée et ils pourront entrer dans un programme de dépistage s'ils sont eux-mêmes porteurs de cette anomalie. En fonction du type d'anomalie identifiée, le dépistage pourra débuter dès 35 à 40 ans. Toutes les anomalies génétiques ne sont pas connues aujourd'hui, et donc pour les patients sans anomalies identifiées mais qui ont un profil familial avec de nombreux cas de CaP, les recommandations sont de commencer un dépistage dès 40 ans avec un dosage du taux de PSA, et en cours d'évaluation actuellement, une IRM de prostate.

👉 **Question de la salle :** Est-ce qu'une prostatectomie avec des marges positives demande plus de surveillance qu'une prostatectomie simple ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Quand il y a des marges positives dans la tumeur, si elles font plus de 1 mm, c'est le signe d'avoir déjà une récurrence et on propose tout de suite un traitement de rattrapage avant que le taux de PSA ne remonte. La marge positive est un indicateur d'emblée de l'échec du traitement chirurgical. Si la marge positive fait moins de 1 mm, on peut décider d'effectuer seulement une surveillance du taux de PSA, mais cette surveillance doit être très rapprochée.

👉 **Question de la salle :** Est-ce qu'une prostatectomie avec des marges négatives (saines) peut générer une récurrence ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Pour établir le statut des marges, la pièce opératoire est envoyée en anatomo-pathologie où on va faire des coupes de la prostate pour pouvoir les analyser au microscope. Généralement, en pratique clinique de routine, ces coupes sont espacées de quelques millimètres. Dans le cadre de programme de recherche, on s'est aperçu qu'en recoupant ces prostatites plus finement, on avait jusqu'à 30% de plus de marges positives qu'avec les coupes standard faites en routine qui ne sont pas « jointives ». De plus, malheureusement, même pour une tumeur qui est petite, on peut avoir déjà des métastases ailleurs (mais c'est rare, environ 1% des cas).

👉 **Question de la salle :** Est-ce que l'hémochromatose peut provoquer le cancer de prostate ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Non, il n'y a pas de lien direct, sur le plan génétique, entre hémochromatose et cancer de prostate.

👉 **Question de la salle :** Est-ce que vous recommandez l'utilisation de l'application Vik Prostate ?

👉 **Rép. M. Muntz :** L'application Vik, a été développée par la société privée Wefight avec le soutien institutionnel d'Astellas Pharma, et fait du conseil et de l'information comme l'ANAMACaP.

👉 **Question de la salle :** Dans le dernier Cap'Info d'avril 2022, on parle du CaP avec un Gleason 6 qui ne serait plus appelé cancer, qu'en pensez-vous ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** C'est un débat. Pour les petits foyers de cancer de Gleason 6, qui sont très fréquents (plus de 50% des cas chez les hommes) et qui ne font jamais parler d'eux (pas d'évolution), certains ont proposé de les considérer, pour ne pas inquiéter les patients, comme des lésions pré-cancéreuses, certes à surveiller mais donc le risque évolutif est quasiment nul. Le débat porte sur l'utilisation d'un terme comme lésion pré-cancéreuse ou néoplasie pour ces petits cancers localisés à la prostate, pour les différencier des cancers qui sont à risque d'évolution métastatique.

👉 **Question de la salle :** Pourquoi le rapport PSA libre/PSA total n'est-il pas pris en compte ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Il n'est pas pris en compte car il n'est pas fiable. Les laboratoires d'analyses biologiques disent généralement qu'en dessous de 25-30%, il est anormal, mais la véritable valeur prédictive importante est en dessous de 5-10%. Si la valeur est en dessous de 5-10%, vous êtes vraiment à haut risque de développer un CaP. Au-dessus, cela ne veut rien dire, c'est juste une norme qui protège les laboratoires car au-dessus de 30%, la probabilité est infinitésimale d'avoir un CaP, même si elle existe. Il y a donc une énorme zone grise (entre 10 et 30%), où on ne tire aucune information de ce dosage. De plus, l'inflammation abaisse la valeur de ce rapport, qui n'est donc pas non plus spécifique du CaP. Les valeurs pour ce dosage sont très variables d'un laboratoire à l'autre.

👉 **Question de la salle :** Comment a été fixée la norme du taux de PSA à 4 ng/mL ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Elle a été déterminée comme tous les tests en faisant statistiquement le rapport entre la spécificité et la sensibilité du test qui calcule comment rater le moins de cancers tout en faisant le moins d'examen inutile pour le cancer. On définit ce seuil d'un point de vue purement statistique. Il y a des personnes qui ont un CaP avec un PSA à 1,5 ng/mL et d'autres qui n'en ont pas avec un taux de PSA supérieur à 20 ng/mL.

C'est vraiment déterminé sur la base du meilleur rapport bénéfice/coût. Le risque de développer un CaP augmente de façon continue avec l'augmentation du taux de PSA, et la probabilité d'avoir un CaP n'est jamais de 0% en dessous de 4 ng/mL ni de 100% au-dessus de 4 ng/mL (ou une autre valeur).

👏 **Question de la salle :** Y a-t-il un moyen aujourd'hui de savoir précisément si on a un CaP ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** C'est une question difficile, je présente donc mon cas personnel. J'avais décidé que si mon taux de PSA était supérieur à 2 ng/mL, je faisais une IRM. L'IRM va détecter 95% des CaP agressifs.

👏 **Question de la salle :** Et les tests urinaires, biologiques moléculaires et génomiques ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** les tests urinaires et biologiques comme l'index Phi ont été supplantés par l'IRM. Parfois, avec l'IRM, on a une valeur de 3, qui veut dire qu'on ne sait pas trop. Dans ce cas, soit on fait une biopsie, soit une IRM de surveillance (6 mois ou 1 an après), soit on peut éventuellement vous faire un test moléculaire urinaire pour aider à décider de faire une biopsie de la prostate ou pas. Souvent on choisit de refaire une IRM à 6 mois car ce que l'on a vu à la première IRM est souvent dû à des anomalies temporaires (de l'inflammation) qui disparaissent. L'IRM remplace également les tests moléculaires pour le pronostic, puisque si on voit une petite tumeur de 0,5 mm et de Gleason 6 avec une IRM normale, le patient va directement avoir une surveillance active. Ces tests sont donc maintenant plus utilisés pour mieux caractériser les cancers agressifs.

👏 **Question de la salle :** Quelles sont les bonnes conditions pour un dosage de PSA dans le cadre d'un diagnostic ? Est-il vrai qu'il ne faut pas avoir de relations sexuelles quel que soient dans les 24 à 48h avant un dosage ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Effectivement, il ne faut pas non plus faire du vélo, de la moto, ou du cheval qui augmentent le taux de PSA. Si un premier dosage de PSA est élevé, il faut répéter le dosage 6 semaines après pour attendre l'élimination du PSA par l'organisme si cette hausse vient d'une infection.

👏 **Question de la salle :** Est le toucher rectal ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Il est inutile dans le contexte du diagnostic du cancer de la prostate, il est par contre utile pour évaluer l'hypertrophie bénigne de la prostate. Dès que la prostate est grosse, un toucher rectal peut être faussement rassurant pour le patient. Il y a, en plus, beaucoup de lésions antérieures de la prostate qui sont parfaitement impalpables.