



# 22<sup>ème</sup> Journée Scientifique

5 juin 2024

Ministère de la Santé (Paris 7<sup>e</sup>)

# SOMMAIRE

## CONTINENCE URINAIRE : questions-réponses

Par le Pr François HAAB, urologue, spécialiste des troubles de la continence, chef de service de l'Hôpital Américain, membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP.....Page 3

## SANTE INTIME

Par le Dr Pierre BONDIL, Urologue, andrologue, sexologue, membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP, président de l'AIUS et coordinateur de l'AFOS.....Page 6

## DEPISTAGE du CANCER de PROSTATE

### La prise de conscience

Par le Pr Olivier CUSSENOT, Urologue, oncologue, généticien, Directeur Scientifique du Centre de Recherche sur les Pathologies Prostatiques et Urologiques (CeRePP), Professeur invité à l'Université d'Oxford, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP.....Page 12

Par Roland MUNTZ, Président de l'ANAMACaP.....Page 20

## LA RECIDIVE AUX DIFFERENTES ETAPES DU CANCER DE PROSTATE

### Peut-on prévenir les récurrences ?

Par le Pr Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Onco-gériatre à l'Hôpital Saint-Louis (Paris 10e), membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP.....Page 25

### Comment surmonter l'annonce d'une récurrence ?

Par le Dr Laurence LUCAS-SKALLI, Médecin psychiatre, psychanalyste, alcoologue.....Page 30

### Gérer la récurrence après traitement local

Par le Dr Alain TOLEDANO, Oncologue radiothérapeute à la clinique Hartmann de Neuilly, Président de l'Institut Rafael (92), Membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP .....Page 32

### Gérer la récurrence des cancers métastatiques (PSMA)

Par le Dr Léa TURPIN, Responsable du service de médecine nucléaire à l'hôpital Foch (Suresnes)  
.....Page 38

Questions/Réponses.....Page 43

## Continence urinaire

**Par le Pr François HAAB**, Urologue, spécialiste des troubles de la continence, chef de service de l'Hôpital Américain, membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP.

On parle beaucoup de l'incontinence après la prostatectomie mais il peut y avoir de l'incontinence après la radiothérapie, ou les traitements focaux également. Certains pensent qu'on a raté l'opération quand ils ont de l'incontinence après prostatectomie.

Les questions, dans ce cas, sont :

- comment l'information sur les risques de fuites urinaires a-t-elle été délivrée ?
- comment a-t-elle été comprise ?
- comment a-t-elle été entendue car au moment où on donne cette information, le patient est centré sur le fait d'être sauvé.

Si on dit au patient : « vous aurez peut-être des séquelles urinaires, ce sera probablement temporaire, et cela ne touche que 8 à 10% des patients », le patient peut penser qu'il va passer au travers. Comme le fumeur qui achète des paquets de cigarettes sur lesquels il est indiqué « fumer tue » pense aussi qu'il va passer au travers.

Si vous voulez délivrer une vraie information loyale, il faudrait dire : « voilà ce qui peut vous arriver, vous allez prendre une couche, verser l'équivalent d'une bouteille de 500 mL d'eau, et vous passez la journée avec, ce qui peut vous arriver après l'opération est de vivre ainsi pendant 3 à 6 mois ». Aucun médecin ne le propose ou n'en parle ainsi à ses patients. Si on voulait un vrai consentement éclairé, il faudrait délivrer cette information.

### **Y a-t-il une faute technique quand il y a incontinence urinaire ?**

Pour la radiothérapie, l'incontinence ne provient pas d'un surdosage, il y a un facteur individuel d'hypersensibilité à ce traitement. On ne sait pas encore le détecter correctement, mais tous les individus n'ont pas la même sensibilité à la radiothérapie et à l'effet des rayonnements. D'ailleurs, on voit bien que toutes les personnes ne répondent pas de la même façon au rayonnement du soleil. Comme les rayonnements du soleil n'ont pas le même effet sur la peau, les rayonnements thérapeutiques n'ont pas le même effet sur les tissus. Les travaux scientifiques sur le génome ont montré qu'il y avait des gènes impliqués dans la radiosensibilité, et, dans l'avenir, il n'y aura certainement pas une dose standard pour tout le monde. Certains patients sont sur-traités par la dose standard, ce n'est pas une erreur thérapeutique du radiothérapeute, mais une sensibilité plus importante aux rayons.

Pour la chirurgie, il y a 3 familles d'incontinence urinaire :

- la plus rare (qui augmente un peu en ce moment) est l'incontinence urinaire attendue. C'est celle des chirurgies des cancers avancés, agressifs, où on décide de faire une chirurgie un peu extensive associée à la radiothérapie. Dans ce cas, on sait que la chirurgie va déborder la prostate et qu'elle va probablement atteindre la région sphinctérienne, et on va informer le patient de cette conséquence du geste thérapeutique. En raison de la taille importante de la tumeur, on n'a malheureusement pas beaucoup d'autre choix thérapeutique.
- à l'autre extrême, la plus fréquente, l'incontinence habituelle après chirurgie n'est en général jamais une faute thérapeutique. C'est un défaut de cicatrisation interne qui fait que la portion initiale de l'urètre, à l'endroit de la couture devient anormalement rigide et le muscle qui est autour de l'urètre n'a pas suffisamment de force pour écraser ce tuyau qui devient rigide. Soit le tuyau est totalement rigide et les fuites surviennent toute la journée, soit le tuyau est semi-rigide et le muscle a quand même de la force pour tenir le matin, mais il se fatigue au cours de la journée, et les fuites apparaissent en 2<sup>e</sup> partie de journée. Les fuites vont s'accroître quand il y a de la radiothérapie adjuvante (après chirurgie) car celle-ci augmente la rigidité du tuyau

urétral. Cela va être pire en cas de sténose (rétrécissement de l'urètre) qui accentue la rigidité. De même, les fuites sont plus importantes juste après l'opération parce que tant qu'il y a des fils et qu'on est dans le processus de cicatrisation, la rigidité est plus importante.

- Dans un petit nombre de cas, cela peut être une malfaçon, on le voit en endoscopie, le chirurgien a coupé trop bas dans le sphincter, mais ce n'est vraiment pas la majorité des cas.

Il ne faut pas que le patient pense qu'on a raté son opération, qu'il soit dans la colère et le ressentiment car cela empêche de chercher à se soigner. Il ne faut pas être dans une attitude de remise en question du traitement qu'on a eu. Sinon, après, on reste toujours dans cette remise en question et on n'avance pas sur la prise en charge de la maladie et cela a des retentissements sur l'acceptation des autres traitements. Bien sûr, l'accumulation des traitements augmente le risque d'incontinence urinaire. L'implantation de sphincter artificiel est faite dans 2/3 des cas chez des patients qui ont chirurgie puis radiothérapie. Cela me rend toujours un peu réticent sur la radiothérapie adjuvante. Quand on voit des patients qui avaient récupéré une bonne continence urinaire après chirurgie, dont le taux de PSA augmente mollement, et qui, après radiothérapie adjuvante, se retrouvent avec des problèmes d'incontinence et d'impuissance, j'ai des doutes. Je trouve qu'il faudrait parfois se donner du temps. Le cancer de prostate est le seul cancer, à ma connaissance, où on fait une irradiation probabiliste, sans preuve, on fait l'hypothèse que les cellules sont dans la région de la cicatrice puisque l'imagerie TEP est négative.

De plus, je pense qu'alors qu'on en parle quasiment systématiquement au moment du premier traitement, rarement, on prévient le patient que l'irradiation complémentaire ou le 2<sup>e</sup> traitement risque de générer des troubles urinaires ou érectiles alors que le patient a récupéré un fonctionnement normal après son 1<sup>er</sup> traitement.

A titre individuel, avec un taux de PSA à 0,2 ng/mL après prostatectomie avec un TEP-PSMA normal, une continence normale et sans problème d'érection, je préférerais attendre de voir si mon taux de PSA augmente avant tout traitement complémentaire.

**Intervention du Pr Cussenot :** *effectivement, aujourd'hui, avec les progrès de l'imagerie, on ne doit plus traiter quelque chose que l'on ne voit pas. En effet, si vous traitez au hasard, vous avez tous les risques des effets indésirables, avec le risque d'aucun bénéfice thérapeutique. Avec le TEP-PSMA, on peut voir les récidives locales et on peut les traiter spécifiquement.*

👋 **Question de la salle :** Est-ce que le robot utilisé pour la prostatectomie permet d'avoir une grande précision et d'éviter les problèmes d'incontinence et d'impuissance ?

👉 **Rép. Pr HAAB :** Le robot a indéniablement diminué le risque d'incontinence urinaire et a raccourci le délai avec lequel les patients récupèrent la continence en post-opératoire. C'était déjà le cas pour la coelioscopie pour les chirurgiens hyper experts. Le robot a permis une démocratisation de la chirurgie de ce type et une facilité pour tous, à la fois, grâce à la qualité de l'image et la réduction de la coagulation. Cela permet des micro-coagulations très précises qui vont permettre une meilleure qualité de la couture et donc une meilleure cicatrisation de l'urètre, plus physiologique, avec moins de fuites urinaires, moins de fibrose (lésion due à une multiplication de fibroblastes) due à une hyper coagulation et donc moins de risque de cicatrice plus rigide. A l'heure actuelle, on met beaucoup moins de sphincters artificiels pour les patients qui n'ont eu qu'une prostatectomie.

👋 **Question de la salle :** Existe-t-il un dosage pour évaluer la radiosensibilité ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** il existe effectivement un test développé par la société Novagray qui utilise les lymphocytes du sang pour savoir s'il y a une hyper sensibilité à la radiothérapie. Ce test a été validé pour le cancer du sein, mais n'est pas encore validé pour le cancer de prostate, ou remboursé. Il n'est pas validé car il n'a pas répondu à tous les critères nécessaires à cette validation, et parce que sa valeur prédictive n'est pas excellente.

👉 **Question de la salle :** En cas d'incontinence lourde après une incision cervico-vésicale nécessitée par les effets secondaires d'une radiothérapie de rattrapage après prostatectomie, que conseillez-vous : pose de bandelettes, greffe de muqueuse de la bouche ou autre chose ?

👉 **Rép. Pr HAAB :** Sans le dossier médical complet, on ne peut pas faire de proposition. D'une manière générale, quand il y a une complication uréthro-prostatique après radiothérapie de rattrapage, le geste qui doit être fait pour « déboucher » doit être fait par un expert, parce qu'il doit être fait de manière extrêmement prudente. Quand un patient a eu une radiothérapie et qu'il a ensuite un adénome qui se développe (hyperplasie bénigne de la prostate), il ne faut pas lui faire une résection classique ou un holep (énucléation de la prostate au laser) car il y a un très fort risque d'incontinence. Quand un sphincter et un urètre sont rigides à la suite de la radiothérapie, il ne faut pas évacuer la prostate, sinon, le patient va devenir complètement incontinent. On ne traite pas de la même façon un obstacle uréthro-prostatique chez un patient irradié ou non. Cela est vrai pour les patients traités par radiothérapie, curiethérapie, mais aussi ultra-sons focalisés (HIFU). Dans le cas de cette obstruction chez ces patients irradiés, il faut tenter de déboucher à minima pour ne pas risquer l'incontinence. Le traitement à mettre en œuvre dépend de l'importance des fuites et de la présence ou non d'un reste de sténose résiduelle. Si les fuites sont importantes, la seule option est la mise en place d'un sphincter artificiel. Les greffes de peau (muqueuse) ne s'adressent qu'aux patients qui ont un rétrécissement de l'urètre. Les bandelettes, elles, ne peuvent pas traiter une incontinence urinaire sévère, on les utilise pour les incontinenances moyennes à modérées à fortiori s'il y eu de la radiothérapie. Pour un patient irradié avec une incontinence sévère avec sténose, le choix va se porter sur un sphincter artificiel, qui est la technique de référence.

👉 **Question de la salle :** Est-ce que l'irradiation après un traitement focal, comme l'électroporation, entraîne les mêmes risques d'effets indésirables sur la continence ?

👉 **Rép. Pr HAAB :** Il y a moins de risque avec l'électroporation. Le traitement focal par électroporation est moins agressif pour le tissu urétral qui passe au sein de la prostate, donc l'irradiation va être faite sur du tissu vierge, comme si vous faisiez une irradiation sur du tissu normal (on se retrouve comme dans le cas où le premier traitement est la radiothérapie). C'est le cas pour la plupart des traitements focaux (cryothérapie, laser interstitiel), mais pas pour l'HIFU. Ce sont des traitements qui ne concernent pas toute la glande prostatique et restent à distance de l'urètre. Ils ont une efficacité moindre, mais pas de morbidité.

👉 **Question de la salle :** Peut-on avoir une démarche de prévention avant prostatectomie ou radiothérapie pour améliorer la résistance musculaire et éviter l'incontinence ?

👉 **Rép. Pr HAAB :** La seule chose qui a été proposée et qui peut être faite, c'est de faire de la rééducation pré-thérapeutique ou pré-opératoire pour muscler le périnée. Son bénéfice a été montré dans quelques études. Cela ne change pas le résultat final mais cela accélère la récupération post-opératoire puisque le patient a la maîtrise des gestes et de la contraction périnéale d'emblée en post-opératoire, alors que cela prend plus de temps après l'opération d'acquiescer une bonne gestuelle quand le corps a déjà été malmené.

👉 **Question de Mr. MUNTZ :** Quel est le futur ? Y a-t-il un sphincter nouvelle génération à venir ?

👉 **Rép. Pr HAAB :** Il y a quatre produits en cours de développement, mais à un stade précoce. Il y a encore beaucoup de temps avant qu'ils soient sur le marché. Le sphincter artériel actuel MS800 est sur le marché depuis 40 ans et il a l'avantage en cas de panne de ne procurer que le retour des fuites (comme c'est un pneu, qui s'il crève, se dégonfle). Dans le cas des sphincters électroniques, c'est un moteur qui commande l'ouverture. En cas de panne, ils vont rester fermés et bloquer l'élimination de l'urine. Il faut que les développeurs de ces nouveaux produits mettent au point un système qui permet d'ouvrir le système, si le moteur est en panne.

# Santé Intime : prévenir et traiter les troubles liés à l'annonce ou aux traitements du cancer de prostate

Par le Dr BONDIL, Urologue, andrologue, sexologue, membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP, président de l'AIUS et coordinateur de l'AFOS.

## I) De quoi parle-t-on ?

On parle de santé sexuelle et de son corolaire, la vie intime et sexuelle. Le domaine, c'est l'hygiène, la sexualité érotique, la génitalité, la vie identitaire et de couple. L'intimité a deux composantes, psycho-émotionnelle (avec soi-même) et physique (avec l'autre, le partenaire). La santé sexuelle est non visible.

## II) Que disent les patients ?

C'est l'effet tsunami. Le cancer de prostate, c'est un accident de vie majeur pour le patient, son couple et leur vie intime et sexuelle. Les troubles urinaires et sexuels sont les motifs majeurs de crainte, peur, détresse chez les patients atteints de cancer de prostate. On retrouve l'incontinence et l'impuissance comme facteurs principaux d'anxiété à tous les stades de la prise en charge des patients. Les effets indésirables du traitement touchent 1 patient sur 4, c'est donc très fréquent. Quinze ans après le traitement, les patients se plaignent plus du retentissement sur leur sexualité, plutôt que sur leur continence. En effet, avec le temps, on récupère beaucoup mieux au niveau de la fonction urinaire que de la fonction sexuelle.

Il y a une différence de perception entre les malades et les médecins pour les éléments de la santé sexuelle comme le désir sexuel et la capacité érectile, certainement parce qu'il y a un manque de communication sur ce sujet entre soigné et soignant. C'est un sujet tabou qui n'est pas abordé.

## III) Notions importantes pour les troubles urinaires et surtout sexuels/intimes

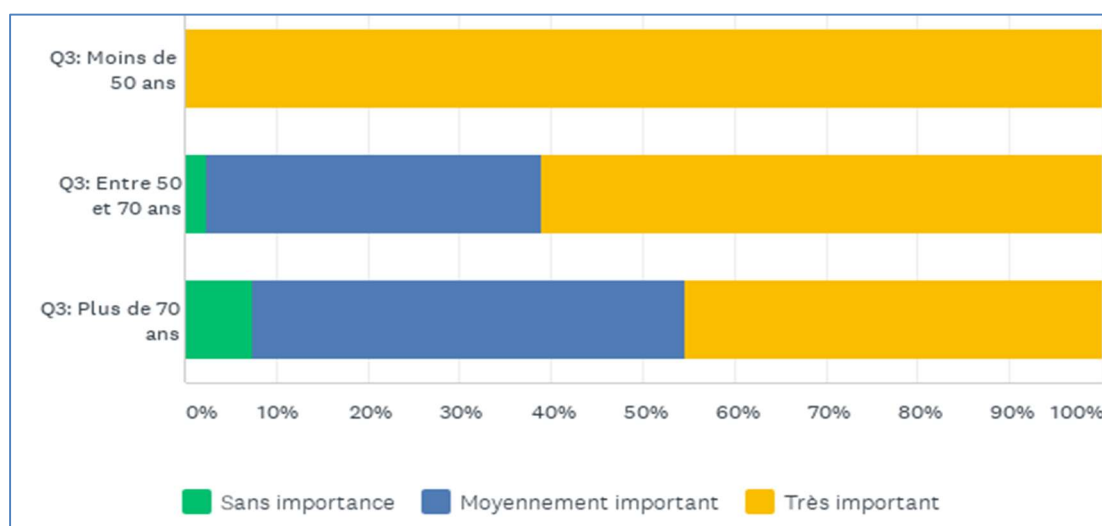
On est dans le domaine du symptôme qu'on ne voit pas. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire, et les patients et leurs partenaires attendent que ce soit le professionnel de santé qui l'aborde en premier. Le professionnel de santé lui attend qu'on lui en parle, considérant que si on ne lui en parle pas, c'est qu'il n'y a pas de problème. Le professionnel de santé doit être proactif, il doit en parler en premier et traiter tôt pour éviter que cela s'aggrave.

Par définition, le patient est le seul à pouvoir définir son bien-être et sa qualité de vie selon ses propres critères de valeur. Privilégier les seuls critères biologiques (un bon taux de PSA) et somatique (une imagerie négative) ne suffit plus à évaluer la qualité des soins. Il est important d'inclure systématiquement des critères intégrant ce qui importe aux patients, c'est-à-dire leur vécu quotidien. C'est le concept de l'expérience patient (du patient et de ses proches) comme expertise des parcours et de leur amélioration. Le rôle du patient est donc fondamental dans l'évaluation des soins.

En 2021, nous avons mené une enquête auprès de 1161 membres de l'ANAMACaP, avec un très bon taux de réponse atteignant 50%. Cette enquête a montré que la sexualité était très importante pour un adhérent sur 2, et d'autant plus importante que l'on était jeune (Figure 1). Par contre, elle n'est pas

ou moyennement importante si c'est trop compliqué, si on n'a plus de désir, si on a peur de ne pas être à la hauteur, si ce n'est plus de leur âge. Mais cela reste une minorité de patients même âgés qui trouvent que la santé sexuelle n'est pas importante. La santé sexuelle et la vie intime ne prennent pas leur retraite. Qu'on soit malade ou non, on a le droit d'avoir une sexualité. Entre le médecin et son patient, dans la vraie vie, ce n'est pas un dialogue des sourds mais un dialogue de muets. Il faut que les patients, et leurs associations, poussent les médecins à s'intéresser à leur qualité de vie, maintenant qu'on guérit de plus en plus de cancers et qu'on vit de plus en plus longtemps sans ou avec un cancer.

Figure 1 : Enquête réalisée auprès de 591 membres de l'ANAMACaP sur l'importance de la vie sexuelle



La santé sexuelle est un aspect très important de la qualité de vie y compris chez ceux en mauvaise santé. Ce n'est pas parce qu'on est jeune et beau qu'on doit avoir une santé sexuelle, et parce qu'on est vieux et vilain qu'on ne doit pas en avoir.

La satisfaction sexuelle est significativement plus basse chez les hommes et les femmes qui sont en mauvaise santé par rapport à ceux qui sont en bonne santé.

La vie affective et sexuelle des personnes vulnérables, malades, handicapées ou âgées doit être aussi prise en compte car elles ont les mêmes besoins et droits que celles « en bonne santé ». Ce n'est pas parce qu'on a un cancer de prostate qu'on ne doit pas s'occuper de votre qualité de vie et de votre santé sexuelle.

L'enquête menée en 2021 était intéressante car on a pu faire la comparaison à celle de l'AFU menée en 2012. En 2012, un patient sur deux disait que les réponses qu'ils avaient eues n'étaient pas les bonnes et qu'ils n'étaient pas satisfaits. En 2021, seul un peu plus d'un patient sur deux (56%) a pu poser les questions qui lui tenaient à cœur à propos de sexualité à son entourage soignant, et plus d'un adhérent de l'ANAMACaP sur deux (53%) juge les réponses obtenues insatisfaisantes ou moyennement satisfaisantes. Il n'y a donc pas eu beaucoup de progrès. Même s'il y a eu quelques progrès, il reste important d'informer, de sensibiliser, de former les patients, soignants et proches et également d'accompagner bien évidemment.

#### IV) Que dit l'Association Française d'Urologie (AFU) ?

Tous les traitements oncologiques du cancer de prostate localisé ont un impact négatif sur la santé sexuelle et la vie intime. Les fuites urinaires et les troubles érectiles sont de très loin, les principaux effets indésirables fonctionnels (avec les troubles digestifs en cas de radiothérapie) du traitement curatif du cancer de prostate localisé. Les troubles sexuels durent beaucoup plus longtemps statistiquement, aussi bien en sévérité qu'en durée, notamment en cas de chirurgie.



## **V) Quelles sont les caractéristiques des troubles sexuels (et urinaires) ?**

Ils sont invalidants, iatrogènes (dus au traitement reçu), et prévisibles. Il y a donc une stratégie de prévention possible, et même obligatoire. Ne pas mettre en œuvre cette prévention relève d'une mauvaise pratique médicale. Mais la réalité est que la prévention et la rééducation fonctionnelle sont très inconstantes (c'est largement soignant et établissement de santé dépendants), et cela vise surtout le côté urinaire. Le côté rééducation des capacités érectiles et érotiques laisse à désirer.

Pourtant, l'axe N°2 de la stratégie décennale de lutte contre les cancers pour 2021-2030 est de limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie. C'est donc du soin de support pour réduire les séquelles, améliorer l'offre existante de prise en charge des séquelles, et celle de réhabilitation fonctionnelle et de reconstruction post-traitement.

Depuis 2017, on doit proposer, de façon systématique et obligatoire, de prendre en charge les troubles de la sexualité. Le mot clé n'est pas la sexualité mais les soins de support. Quand on s'occupe de traiter les troubles sexuels et urinaires, on traite aussi le cancer car on va améliorer l'adhésion thérapeutique, réduire les facteurs de stress, et le risque de dépression, qui eux-mêmes sont des facteurs aggravants du cancer.

## **VI) Quelles sont les recommandations de l'Institut National de Cancer (INCa) ?**

Il est recommandé :

- d'évaluer régulièrement la santé sexuelle et la vie intime chez tous les malades atteints de cancer, particulièrement ceux affectant les organes génitosexuels, le pelvis et la sphère relationnelle, du fait de la prévalence élevée des impacts négatifs (50 %) (Recommandation forte : Grade A).
- de préserver ou de rétablir l'autonomie fonctionnelle, y compris sexuelle, chaque fois que possible dans le cadre d'une stratégie de prévention secondaire et tertiaire du cancer (Grade B).
- d'évaluer régulièrement l'existence de préoccupations, besoins et attentes des patients et des couples dans ce domaine, car souvent masqués ou inavoués, tout en respectant leur sensibilité et leur temporalité (Grade B) ;
- d'avoir une approche globale (biopsychosociale) en raison de l'étendue, de l'hétérogénéité et de l'intrication des besoins et attentes (Grade B) ;
- d'analyser les impacts sexuels et/ou intimes du point de vue du patient (expérience patient) pour éviter les différences de perception soigné-soignant (Grade C).

## **VII) Quels sont les types de troubles sexuels associés au cancer de prostate ?**

Toutes les fonctions sexuelles peuvent être touchées isolément, ou plus souvent, de façon combinée (Figure 2). On peut avoir :

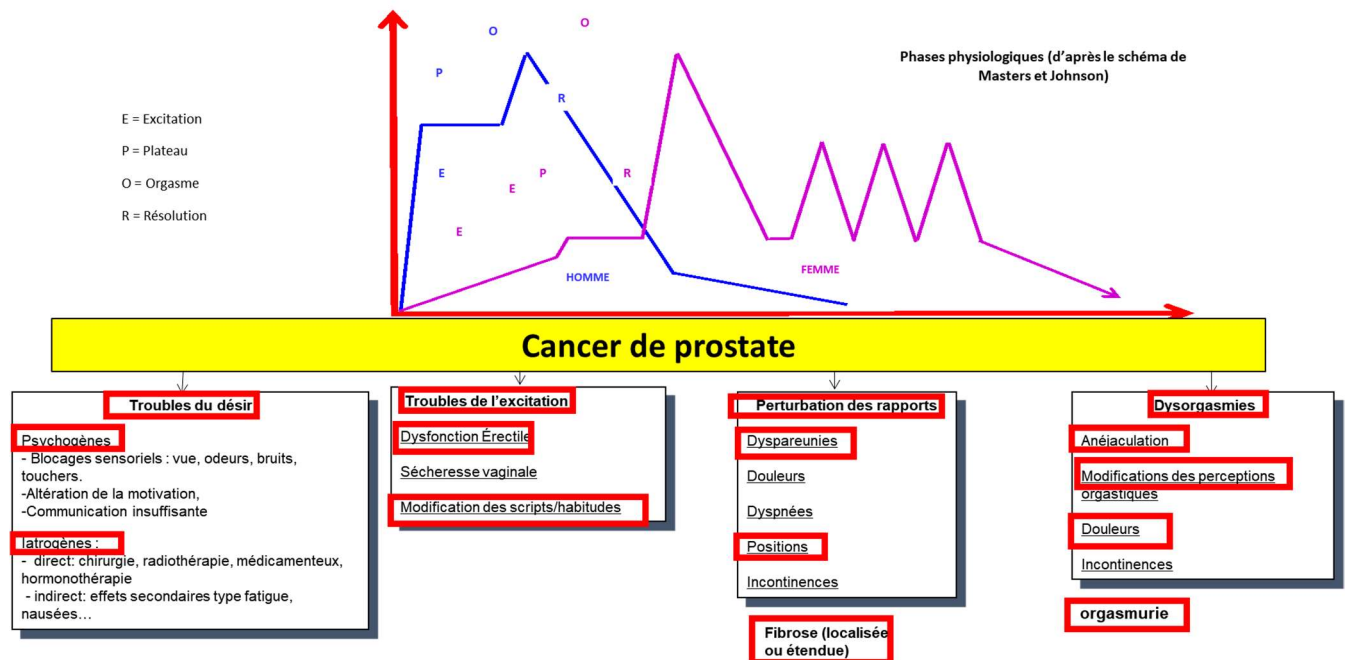
- des troubles du désir,
- des troubles de l'excitation,
- des perturbations lors des rapports,
- des troubles de l'orgasme (du plaisir).

Ces troubles sont bien identifiés et il n'y a pas que la capacité érectile. Néanmoins, la dysfonction



érectile et la baisse du désir sont les deux principaux troubles. Il y a aussi des troubles identitaires souvent présents mais invisibles. Quand on parle d'une castration chimique (hormonothérapie) à un homme, cela marque beaucoup du point de vue identitaire

Figure 2 : Fonctions sexuelles pouvant être touchées en cas de cancer de prostate



## VIII) Qui et quand doit-on s'occuper des troubles sexuels ?

L'information concernant les impacts sur la santé sexuelle et la vie intime fait partie, non seulement des devoirs et obligations professionnelles (déontologiques et éthiques), mais aussi, légales de tout professionnel de santé (loi Kouchner).

Il est recommandé d'intégrer la question de la sexualité, de façon régulière, au titre de la prise en charge globale et des soins de support :

- le plus tôt possible (Grade B),
- tout au long du parcours de soins (Grade B),
- en tenant compte des priorités, besoins et temporalité du patient (Grade C).
- y compris en phase palliative (Grade C).

## IX) Conclusion (1)

C'est une forte demande des malades mais les réponses sont encore très insuffisantes.

Il faut évaluer régulièrement la fonction sexuelle car :

- ✓ c'est obligatoire au titre de soins de support,
- ✓ c'est une valeur ajoutée en termes de qualité de vie et bien-être pour un nombre significatif de malades/couples,
- ✓ cela interfère souvent sur choix de la stratégie thérapeutique,
- ✓ cela améliore souvent la santé globale et le traitement du cancer de prostate.

Aborder les complications sexuelles (et urinaires) relève de la responsabilité de chaque professionnel de santé tout au long du parcours de soins et de la vie. Il ne faut pas le déléguer de principe. Il faut

informer, rassurer, et traiter. C'est souvent suffisant car les problématiques en règle générale sont simples, sinon orienter. Il est important que la médecine soit centrée sur la personne et ses besoins.

## **X) Le problème des ressources et du manque de connaissances**

En 2017, la prévalence du cancer de prostate (nombre de personnes ayant ce cancer) est estimée à 643 156 hommes. Si on ajoute les partenaires, on arrive presque à un million de personnes, rien que pour le cancer de prostate, sans compter les autres cancers ou les autres maladies. Or, il n'y a que 15 000 professionnels de santé référents en santé sexuelle. On peut comparer ce nombre de 15 000 professionnels à l'ensemble des personnes concernées par un cancer (6 à 7 millions), auxquelles on peut ajouter les patients atteints de maladies chroniques (on arrive à 30 millions) et les personnes handicapées (on arrive à 50 millions). Cela n'est donc pas gérable. Il faut donc réfléchir à comment on va améliorer les choses, dans le contexte actuel de l'infobésité (inflation des connaissances médicales) et le problème que cela s'accompagne d'une désinformation et d'une mésinformation, d'autant que nous n'avons pas d'éducation à la sexualité et que les gens n'ont donc pas une bonne connaissance de ce domaine. Il faut donc protéger les personnes atteintes de cancer ; mais aussi les professionnels qui font l'effort de se former.

L'évaluation de la littératie en santé (capacité de chacun à accéder, comprendre, évaluer et utiliser les informations et les services nécessaires à sa santé), dans la vraie vie, en France, a montré que près de 30% des adultes ont des difficultés pour communiquer avec des professionnels de santé et que 3 sur 4 ont des difficultés pour utiliser les outils numériques de santé. Ces chiffres sont donnés pour la santé globale et seraient bien supérieurs si on ne parlait que de santé sexuelle.

Quand on a demandé aux patients de l'ANAMACaP quel était le support d'information qu'ils souhaitaient concernant la préservation de la vie sexuelle. Ils étaient en faveur d'avoir recours à tous les types de supports d'information.

## **XI) Le projet 4 AS**

Les constatations précédentes ont conduit à l'élaboration du projet 4 AS : Accompagnement, Apprentissage, Autonomisation, Autoapprenant (Intelligence artificielle) en santé sexuelle et vie intime. Il s'agit de développer une plateforme innovante numérique d'information et d'éducation thérapeutique labellisée, évolutive et renforcée par des ateliers et une foire aux questions (FAQ).

C'est un travail en coalition et co-construction avec les associations savantes (AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support et AIUS : Association Interdisciplinaire post Universitaire de Sexologie) et celles de patients (ANAMACAP), avec Doctical (hébergeur et pilote éditorial), qui forment les membres fondateurs du projet.

On est dans l'économie sociale et solidaire. On ne souhaite pas faire du business, le service sera gratuit. On cherche actuellement des financements et on espère que l'AFU (association des urologues) et le CNGOF (association des gynécologues) nous rejoindront pour ce projet.

## **XII) Conclusion (2)**

- Les professionnels de la santé doivent parler à leurs patients de leur santé sexuelle.
- Parler de santé sexuelle et de vie intime améliore non seulement le bien être, mais également la santé globale (c'est prouvé).
- Il existe des traitements efficaces pour pratiquement toutes les dysfonctions sexuelles et tous les problèmes de vie intime.

👉 **Question de la salle** : Comment peut-on avoir plus d'informations sur les types de troubles sexuels que vous avez évoqués ? Quelle est la réalité en termes de pourcentage de troubles sexuels ?

👉 **Rép. Dr BONDIL** : C'est très fréquent. Déjà dans la population générale, il y a 40% des hommes qui ont des difficultés d'érection après 50 ans. Cela est forcément plus élevé chez les patients atteints de cancer de prostate qui ont été traités pour leur cancer. Dans les traitements, c'est la prostatectomie radicale qui donne d'emblée le plus grand nombre de difficultés érectiles (si on n'a pas de troubles érectiles avant, au moins 1 patient sur 2 en aura après la chirurgie). La radiothérapie et l'hormonothérapie, elles, vont entraîner également des difficultés (du même ordre pour 1 patient sur 2), mais pas tout de suite, plutôt au bout de 6 à 12 mois. Après prostatectomie radicale, il n'y a plus d'éjaculation (puisque la prostate est le réservoir du liquide séminal). Par contre, si on fait une radiothérapie, il va y avoir des modifications. Les troubles du désir sont très fréquents chez les patients atteints de cancer de prostate car 20% d'entre eux ont un syndrome dépressif. La demande la plus importante des patients concerne les troubles érectiles car sans érection chez l'homme, il n'y a pas de rapport sexuel pénétrant possible, mais il faut dire au patient qu'il y a aussi d'autres moyens d'avoir du plaisir. Il y a aussi un côté identitaire à ne plus avoir d'érection. Il peut aussi y avoir des rapports douloureux, des douleurs lors de l'éjaculation, des courbures (comme dans la maladie de Lapeyronie), des fibroses et des pertes d'urine. Au total, les deux problèmes majoritaires, qui touchent plus d'un patient sur deux, sont la perte érectile et la baisse du désir, mais il y a des traitements efficaces dans ces deux cas.

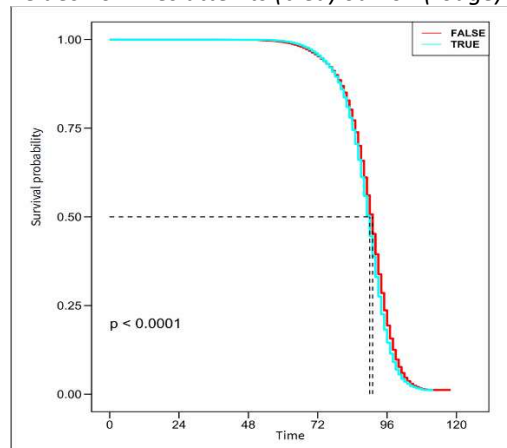
## Dépistage du cancer de la prostate : La prise de conscience

**Par le Pr Olivier CUSSENOT**, Urologue, oncologue, généticien, Directeur Scientifique du Centre de Recherche sur les Pathologies Prostatiques et Urologiques (CeRePP), Professeur invité à l'Université d'Oxford, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP.

### I) Introduction

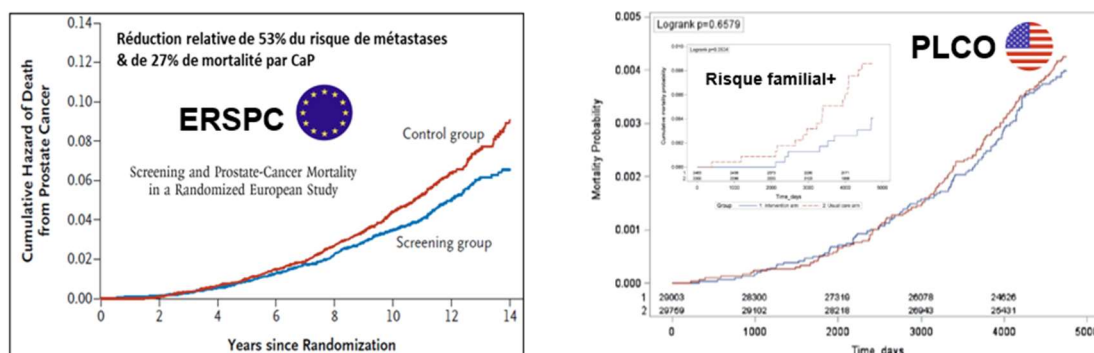
Entre 2010 et 2018, l'incidence (nombre de nouveaux cas) et la mortalité par cancer de prostate ont diminué, mais cette mortalité reste encore élevée, avec une part des patients qui souffre de cette maladie qui reste importante, similaire à d'autres cancers. Quand on regarde la Figure 1, on a l'impression que la réduction de durée de vie est assez faible quand on est atteint de cancer de prostate, de l'ordre de quelques années mais, plus on développe cette maladie jeune, plus le risque de perdre des années de vie est important.

Figure 1 : Courbe de survie des hommes atteints (bleu) ou non (rouge) d'un cancer de prostate



Toutes les recommandations se basent sur des études menées à une période qui date un peu, puisqu'à cette époque, le diagnostic du cancer de prostate se basait sur un dosage sanguin de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA), suivi de la réalisation de biopsies prostatiques si ce dosage était élevé. Il s'agit donc d'une époque où il n'y avait pas encore de réalisation d'une IRM prostatique avant la biopsie. C'est la problématique de la recherche sur le cancer de prostate où on est obligé d'attendre 10 ans pour voir les effets sur la population étudiée, mais, pendant ce temps, les techniques ont changé. Ces recommandations se basent donc largement sur deux études randomisées (comparaison de deux bras : l'un ayant un dépistage annuel, l'autre sans dépistage) qui sont considérées comme les études avec le meilleur niveau de preuve scientifique : l'une PLCO est américaine, et l'autre ERSPC européenne, mais leurs résultats étaient contradictoires (Figure 2). L'étude européenne montrait une réduction de la mortalité et de l'incidence des métastases dans la population dépistée. Dans l'étude américaine, le bénéfice sur la mortalité n'était observé que dans la population avec des antécédents familiaux, ce qui semble logique puisque, lorsqu'on a des antécédents familiaux, on a un cancer qui apparaît plus tôt dans la vie.

Figure 2 : Résultats des études randomisées européenne ERSCP et américaine PLCO sur le dépistage du cancer de la prostate

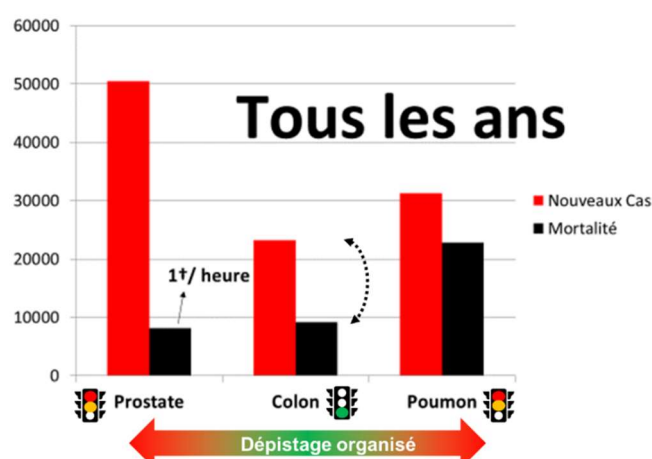


## A) Recommandations actuelles pour le dépistage

Derrière ces deux études, les autorités de santé françaises (rapport ANAES en 2004 et HAS en 2012) ont conclu qu'il n'y avait pas de raison de proposer un dépistage organisé basé sur le dosage du PSA en population générale, comme on le fait sur invitation pour le cancer de sein et celui du côlon, et, ceci, même pour les hommes à haut risque (avec un risque familial ou génétique). On peut comprendre que le bénéfice ne soit pas forcément très important pour les autorités de santé, puisqu'ils peuvent dire qu'il faut dépister 1000 hommes pour en sauver 1, et on risque d'en exposer au moins une vingtaine à un surtraitement, mais ils ont ajouté qu'on pouvait recommander un dépistage pour les hommes qui avaient des symptômes urinaires. Ceci est étonnant car cela va à l'encontre du simple calcul mathématique. La valeur prédictive du test PSA et sa pertinence sont plus importantes chez des hommes à haut risque, alors que le dépistage n'est pas recommandé dans cette population, peut-être parce que les autorités de santé ont jugé qu'il n'était pas assez important ! Mais ils ont recommandé le dépistage chez les hommes qui ont des symptômes urinaires, or ces troubles urinaires sont très fréquents indépendamment de la présence de cancer, et c'est dans cette population que le test de PSA a le moins de pertinence (puisque l'élévation du taux de PSA n'est pas forcément liée à la présence de cancer mais des troubles urinaires). Il y a donc une antinomie dans les recommandations qui est assez choquante.

A l'heure actuelle, il y a un dépistage organisé pour le cancer du côlon et une réflexion en cours pour ceux du poumon et de la prostate. Jusqu'à présent, on disait que même si on dépistait le cancer de poumon, on ne changerait pas sa mortalité car c'est un cancer trop grave, et qu'il fallait attendre d'avoir un meilleur traitement. Pour le cancer de la prostate, c'est le grand différentiel entre le nombre de patients qui en sont atteints et le moindre nombre de patients qui en meurent (Figure 3). Malgré tout, en nombre absolu, il y a quasiment le même nombre de morts par cancer de prostate que par cancer du côlon chaque année.

Figure 3 : Nombre annuel de nouveaux cas et de morts pour les cancers de la prostate, du colon et du poumon



Pourquoi les autorités de santé, ont-elles privilégié les résultats de l'étude américaine plutôt que ceux de l'étude européenne ?

Pourquoi proposer un dépistage individuel (opportuniste) chez les hommes qui ont des symptômes, ce dépistage étant moins efficace et aussi coûteux ? C'est probablement pour se protéger, le médecin étant le fusible. Beaucoup d'hommes ont des symptômes urinaires et s'ils demandent un test PSA à leur médecin généraliste qui le refuse, c'est le médecin qui sera en tort, pas l'autorité de santé. C'est une explication que je peux voir pour comprendre cette antinomie. Pourquoi ces décisions n'ont pas été révisées alors que, depuis 10 ans, nous savons que l'étude américaine PLCO n'était pas le bon choix et qu'elle comportait des biais ?

Les urologues, eux, à travers leur association professionnelle, recommandent un dépistage individuel, après information auprès de leur médecin si on a des risques, mais ce n'est pas un dépistage organisé. Il faut un dialogue avec un médecin, ce n'est pas organisé par la sécurité sociale pour la population générale. Du coup, ce ne sont que les personnes bien informées ou qui prennent soin de leur santé qui vont avoir accès à ce dépistage.

## B) Déroulement du dépistage actuel

Aujourd'hui, le dépistage peut s'adresser aux hommes entre 45 et 75 ans. Il est important de rechercher si le patient a des facteurs de risque, notamment une histoire familiale de cancer (risque génétique). On doit rechercher l'existence de troubles urinaires qui ont une importance dans l'interprétation du taux de PSA, et estimer le volume de la prostate. En effet, si on a des troubles urinaires ou une grosse prostate, la valeur du PSA n'est pas bonne (plus élevée) et il faut en tenir compte. Il faut également expliquer les avantages et inconvénients du dépistage, et, notamment, anticiper la surveillance active. Dès ce stade, il faut expliquer au patient que beaucoup de cancers de la prostate ne justifient pas de traitement, et que dans ce cas, une surveillance active lui sera proposée. Cela est beaucoup plus difficile sur le plan de l'anxiété d'attendre que le cancer soit diagnostiqué pour faire comprendre au patient qu'il y a des petits cancers qu'on peut parfaitement surveiller car seulement 10 à 20% de ces cancers vont progresser.

La première étape est un dosage sanguin du PSA. Si celui-ci est trop élevé, on réalise une IRM de la prostate, qui permet de réduire le nombre de biopsies prostatiques puisqu'on ne va faire des biopsies que si on voit une lésion à l'IRM. L'IRM permet également d'estimer le volume de la prostate et, donc, de déterminer la validité du taux de PSA en fonction de ce volume de la prostate, et conduire quand même à des biopsies. L'IRM est donc l'outil de 2<sup>e</sup> intention derrière le dosage du PSA. Le problème est de savoir comment l'implémenter à l'échelle d'une population pour faire du dépistage organisé, puisqu'aujourd'hui, on reste dans ce circuit de dépistage individuel.

En résumé, on sait que le dépistage réduit de 20% la mortalité par cancer de prostate et de 50%

l'apparition d'une maladie métastatique. La réduction de la mortalité atteint même 50% si vous avez des antécédents familiaux. Il y a donc un réel intérêt du dépistage dans ce cas-là, et notamment, il faut le débiter plus précocement à 45 ans plutôt qu'à 50 ans, en adaptant le taux du PSA (en baissant le seuil à 2 ng/mL).

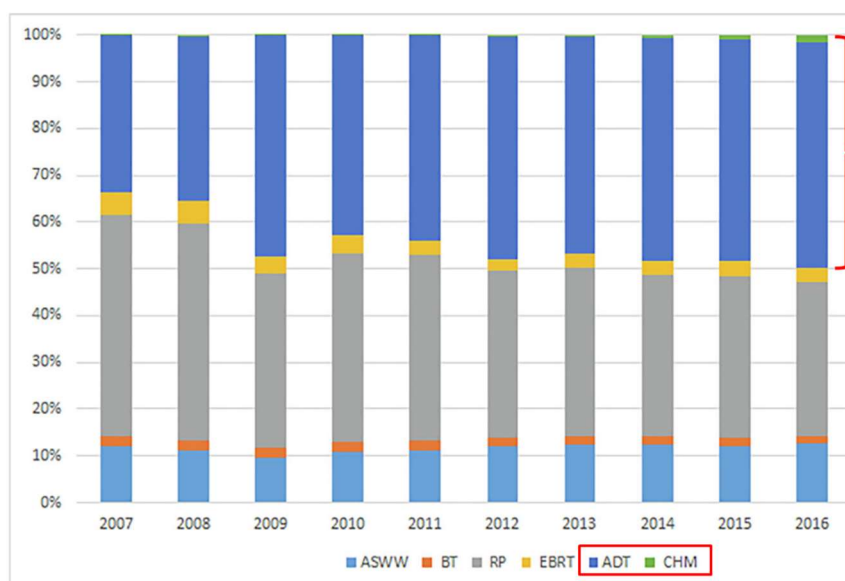
Il faut avoir une démarche globale de prévention, cela ne sert à rien de s'intéresser seulement au PSA, si vous êtes un gros fumeur et que vous avez un risque plus élevé de cancer de poumon. Si vous êtes dans une démarche de prévention, il est souhaitable de participer au dépistage du cancer de côlon, du cancer de prostate, et même d'étendre cette démarche au risque cardio-vasculaire.

## II) Etat des lieux

A l'heure actuelle, il y a une remise en cause du non dépistage en Europe et aux Etats-Unis car, ces dernières années, on voit une recrudescence du nombre de cancers de prostate diagnostiqués avec des formes plus avancées. Cela a été attribué en partie à l'absence de dépistage. Ce n'est pas la seule raison car on a également amélioré les techniques d'imagerie et, on détecte plus facilement les patients qui ont un cancer métastatique qu'il y a 10 ans. Ce qui a été mis en avant est que depuis la non recommandation de dépistage, il y a plus de cancers de prostate dits agressifs au diagnostic, donc plus de risque de maladie métastatique et une augmentation du risque de mortalité, mais cela, à cause de l'histoire naturelle du cancer de prostate, on ne le voit que 10 à 15 ans après. Cela explique le retard dans le changement de cap.

Avec l'équipe du Pr. Vicaut et de Yoann Taillé, nous avons regardé les données issues de la Sécurité Sociale qui permettent de connaître les prescriptions de médicaments sur la population générale en France. En analysant ces données portant sur environ 4 millions d'hommes, sur la période 2008 à 2018, on voit qu'il y a une recrudescence de traitements plus agressifs (chimiothérapie et traitement hormonal) au cours du temps, pouvant laisser penser que la part de maladie un peu plus grave au diagnostic est en augmentation (Figure 4).

Figure 4 : Evolution du type de premier traitement des patients atteints de cancer de prostate au cours de la période 2008-2018



ASWW : surveillance active ou simple ; BT : Curiethérapie ; RP : prostatectomie radicale, EBRT : Radiothérapie ; ADT : Traitement hormonal ; CHM : Chimiothérapie et hormonothérapie de 2<sup>e</sup> génération

Ces données montrent qu'il existe des disparités régionales. La région Haut de France, par exemple,



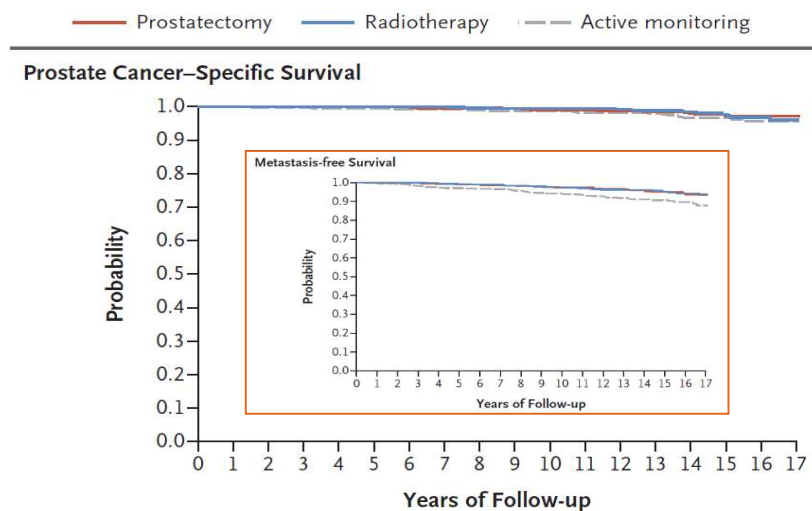
est touchée par une double peine : c'est l'endroit où il y a le plus de décès par une autre cause que le cancer de prostate, mais également où on a le plus de risque de mourir de son cancer de prostate si on le déclare. Il est donc nécessaire de mettre en place une démarche de prévention globale, notamment dans cette région.

Ces données montrent également que le dépistage individuel, opportuniste, est fait trop tardivement. Effectivement, 70% des hommes de 70 ans ont eu un dosage de PSA, mais l'impact sur la mortalité n'existe plus si le dépistage est débuté après 65 ans. A 50 ans, moins de 20% des hommes ont eu un dosage de PSA alors que c'est le moment où il serait utile. Idéalement, 70% des hommes devraient être dépistés pour le cancer de prostate (avoir un dosage du taux sanguin de PSA) dès 50 ans. Cela ne coûterait pas plus cher, mais ce serait le moment où le dépistage est réellement utile.

La 2<sup>ème</sup> problématique qui est souvent avancée pour le dépistage est le surtraitement du cancer de prostate localisé. On dit que si on réalise un dépistage, on va trop traiter de patients, on va donc donner plus d'inconvénients en nombre de patients que de souffrances liées au cancer évitées. Les grandes études randomisées sont perturbantes :

- Dans les études plus anciennes sur les cancers de prostate considérés comme localisés, pour lesquelles la stadification reposait sur le toucher rectal, le taux de PSA et la scintigraphie osseuse, puisqu'on n'avait pas encore toutes les techniques actuelles, environ 70% des patients n'avaient pas d'évolution péjorative à 15-20 ans. Pour ces hommes, le traitement n'est donc pas justifié, mais il risque de leur apporter des inconvénients urinaires ou sexuels. Dans ces études, il y a quasiment autant d'hommes qui meurent de leur cancer de prostate dans le groupe traité que dans celui des non traités. Cela indique que les cancers de la prostate de ces hommes du groupe des patients traités n'étaient en fait pas localisés, car la maladie a continué d'évoluer malgré le fait qu'on leur a retiré la prostate. L'inefficacité du traitement provient donc d'une mauvaise stadification de la maladie.
- L'étude la plus récente, publiée l'année dernière, qui a comparé la surveillance active, la prostatectomie et la radiothérapie confirme ces résultats. Elle montre une légère augmentation d'apparition de métastases pour les patients sous surveillance active comparés aux autres patients qui ont eu les deux autres traitements, mais qui est minime, et la différence est non significative (Figure 5). Elle montre surtout que pour une grande partie des patients atteints de cancer de prostate localisé, 15 ans après le diagnostic, il ne se passe rien en termes de mortalité, quel que soit le traitement (surveillance active, prostatectomie ou radiothérapie). De ce fait, cette étude confirme que la maladie est hétérogène, et que le petit sous-groupe de patients qui va évoluer vers une maladie métastatique est celui des patients ayant eu une mauvaise stadification de leur maladie au diagnostic (cancers qui ont été classés comme localisés alors qu'ils ne l'étaient pas).

Figure 5 : Mortalité par cancer de prostate et évolution métastatique pour les patients diagnostiqués avec un cancer de prostate localisé traité par surveillance active (Active monitoring), prostatectomie (Prostatectomy) ou radiothérapie (Radiotherapy) :



En France, la surveillance active n'est pas proposée à 70% des cas pour les hommes qui ont un cancer de la prostate localisé, plutôt 12%, et même seulement 2 à 5% pour les hommes qui sont en âge d'avoir un traitement radical. On est donc encore loin d'appliquer les recommandations récentes de prise en charge des cancers de prostate localisés à faible risque évolutif.

Il y a eu beaucoup de progrès pour la stadification des cancers de prostate, qui repose toujours sur le taux de PSA, le score de Gleason, et le stade tumoral établi avec le toucher rectal, mais on utilise en plus maintenant l'IRM. L'IRM est utilisée, mais elle n'est pas encore codifiée dans une nouvelle classification. D'autres paramètres sont également apparus. Ainsi, des calculateurs ont été créés, ils donnent le bénéfice du traitement. Pour les cancers localisés, ce bénéfice varie entre 2 et 6 %. Ainsi, en Angleterre, il est maintenant recommandé aux médecins d'utiliser ces calculateurs qui sont impartiaux pour discuter avec le patient du bénéfice d'un traitement par rapport à ses inconvénients. Il est également important d'avoir d'autres marqueurs, comme des scores moléculaires, ou d'implémenter d'autres techniques pour établir cette stadification car on se base sur des variables qui sont foncièrement fausses. Il y a environ 20% d'erreurs. Le taux de PSA est faux si la prostate est grosse ou si vous êtes obèse. Le résultat du toucher rectal dépend de la profondeur de la tumeur, de sa taille, il n'est pas adapté pour la détection de petites tumeurs. Le toucher rectal n'a donc pas d'utilité pour le dépistage. Une étude comparant la prédiction du score de Gleason par intelligence artificielle aux conclusions des anatomo-pathologistes a montré que ceux qui sont non experts se trompaient dans 10 à 15% des cas pour sa détermination (même pour la prostate normale).

Depuis peu de temps, l'Association Française d'Urologie, comme dans les autres pays, a indiqué que la surveillance active devait être la prise en charge recommandée pour le cancer de prostate localisé à faible risque d'évolution, et que les autres traitements sont optionnels. Cela va dans le sens de cette désescalade thérapeutique pour ce type de cancer localisé.

Des recommandations internationales, comme celles du Lancet Commission on Prostate Cancer, viennent supporter l'idée d'un dépistage. Elles disent qu'il faut envisager un dépistage pour faire une détection précoce des cancers de prostate, s'intéresser aux antécédents familiaux avec un dépistage plus précoce dans ce cas-là, et encore plus précoce si on est porteur de mutation de gènes comme BRCA2 (dépistage dès 40 ans), qu'il faut utiliser l'IRM dans cette stratégie et favoriser la surveillance active après le diagnostic.

De nouveaux marqueurs, urinaires ou sanguins, sont apparus pour le diagnostic du cancer. Certains sont performants mais ne sont pas applicables en population générale car ils coûtent trop chers. L'IRM est très intéressante aussi, et est un bon outil pour le dépistage. Le problème est qu'en France, nous ne disposons d'un parc que de 1000 IRMs, cela ne permet pas de faire du dépistage organisé comme

on en fait pour le cancer du sein avec la mammographie. Il faudrait donc trouver un nouveau marqueur. Ce marqueur idéal doit être accessible, pas trop cher pour le réaliser en population générale, réalisable (pas comme l'IRM), non invasif (au pire, une prise de sang) et efficient. Le PSA est un peu l'intermédiaire entre les 2, il n'est pas très efficient, mais il n'est pas très cher. Idéalement, on voudrait trouver un nouveau marqueur.

### III) Actions

L'Europe a pris conscience qu'il fallait reconsidérer le dépistage organisé pour un certain nombre de cancers. Les Anglais ont lancé un grand programme qui prend en compte le taux de PSA et les facteurs génétiques, mais aussi, en aval les traitements focaux des cancers de prostate (les traitements non radicaux). L'évaluation sera sur 10 ans avec la comparaison de trois bras : le PSA à différents seuils avec l'IRM derrière, l'IRM seule, et la génétique avec l'IRM pour stratifier les patients et peut-être, ne dépister que les hommes à haut risque.

La France, du bout des doigts, a lancé un programme de recherche intégrée à partir de 2025, qui s'intéresse au dépistage, et au fait de mieux stratifier les cancers agressifs pour permettre une désescalade ou une sur-excalade du traitement en fonction de l'agressivité des cancers au diagnostic. Par rapport à l'Europe, elle a changé le terme de dépistage organisé en dépistage optimisé. La France n'envisage donc pas actuellement un dépistage organisé sur la population générale, mais d'optimiser certains outils pour faire ce dépistage.

### IV) Conclusions

L'objectif est maintenant :

- d'arrêter de ne pas dépister pour de mauvaises raisons (des raisons de santé publique politiques),
- d'arrêter de dépister pour de mauvaises raisons (pour des raisons de surtraitement).

Il faut dépister et traiter pour de bonnes raisons !

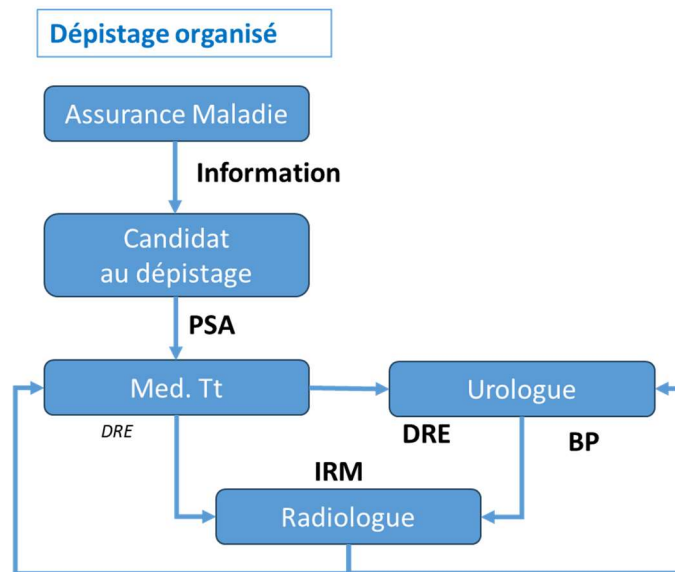
Il faut identifier les patients qui ont vraiment besoin d'être dépistés (notamment ceux qui ont des antécédents familiaux car on a vu que cela réduisait significativement la mortalité par progression métastatique dans cette population).

On a les moyens d'éviter de sur-traiter les cancers indolents. Il y a des options de traitements alternatifs (comme les traitements focaux). Il y a également des prises en charge de prévention ciblées sur des marqueurs moléculaires qui n'étaient pas connus précédemment.

On reste aujourd'hui sur deux modalités :

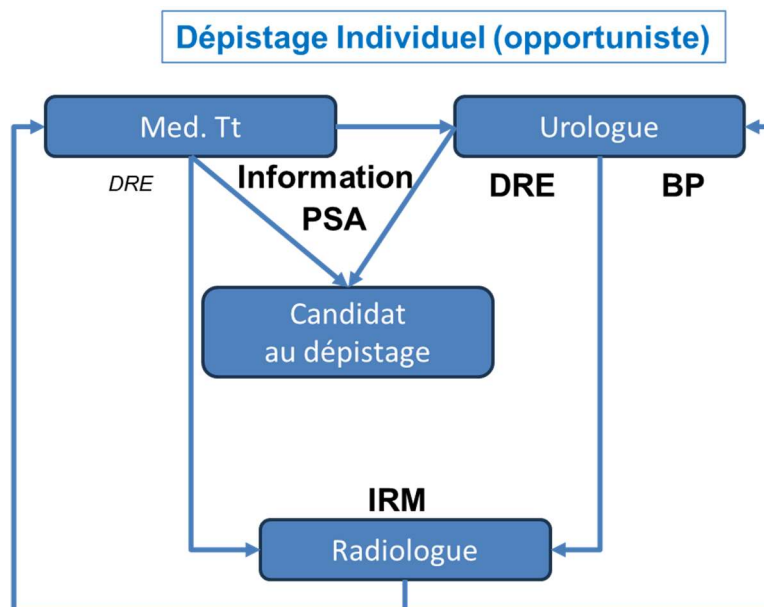
- Une entité de dépistage organisé (Figure 6) qui n'est toujours pas validée, mais pour laquelle il y a une réflexion, avec une information qui est fournie directement par l'assurance maladie au candidat au dépistage, comme pour le cancer du côlon ou celui des seins pour les femmes. Si le taux de PSA est élevé, on partirait sur le circuit médecin traitant, urologue, radiologue (pour l'IRM).

Figure 6 : Schéma du dépistage organisé du cancer de prostate



- Le circuit actuel (Figure 7) où le point d'entrée pour le patient va dépendre de son médecin traitant ou de son urologue qui va lui prescrire ou non le dosage de PSA. Ce dépistage opportuniste aboutit aux données actuelles : 70% de patients dépistés à plus de 70 ans, âge où ce n'est plus utile, et moins de 20% seulement à 50 ans, âge où cela serait utile.

Figure 7 : Schéma du dépistage individuel (opportuniste) du cancer de prostate



L'enjeu aujourd'hui est de réussir à faire baisser l'âge auquel est réalisé le dosage de PSA.

# Dépistage du cancer de la prostate : La prise de conscience, le sentiment du patient et de l'association de patients

Par Roland MUNTZ, Président fondateur de l'ANAMACaP.

## I) Le savoir expérientiel

Je veux vous parler aujourd'hui de l'expérience des patients face au dépistage du cancer de la prostate et je vais commencer par mon expérience personnelle.

### A) L'expérience personnelle

J'ai été diagnostiqué en juin 1999, il y a exactement 25 ans, avec un taux de PSA (Antigène Spécifique de la Prostate) à 52 ng/mL et un score de Gleason à 9 (4 + 5), donc un cancer agressif. Pourtant, je me faisais dépister depuis 1994 par la réalisation annuelle d'un toucher rectal. En juin 1999, mon médecin généraliste m'a indiqué qu'il n'était plus nécessaire de faire un toucher rectal puisqu'il existait un nouveau marqueur : le dosage sanguin du PSA. Il m'a donc prescrit ce dosage, et c'est grâce à ce dépistage par dosage du PSA que je suis encore vivant à ce jour. Je considère donc que le toucher rectal n'est pas un test efficient pour le dépistage du cancer de prostate. Je ne suis pas urologue, mais je sais que pour eux, le toucher rectal est un test identitaire, qui permet un examen clinique pour d'autres pathologies. Je ne suis pas scientifique non plus, mais j'ai assisté au congrès EUROPA UOMO à Milan il y a quelques jours, et j'ai appris qu'une étude clinique réalisée en Allemagne a montré que le toucher rectal a seulement permis de détecter trois cancers de prostate sur 10 000 personnes suivies. Ces résultats insignifiants du toucher rectal ont conduit les autorités américaines à « dé-recommander » son utilisation pour le dépistage du cancer de prostate.

De plus, beaucoup de patients ne souhaitent pas avoir de toucher rectal car cela touche à une certaine intimité. Cela a donc un retentissement contre-productif sur l'adhésion des hommes au dépistage du cancer de prostate. Les hommes ne se font pas dépister car ils ne souhaitent pas avoir un toucher rectal. De même, les médecins généralistes ne sont pas enclins à le réaliser, une grande partie d'entre eux ne le pratique pas, et ils ne sont donc pas partisans du dépistage. Le toucher rectal n'est donc pas aux yeux des patients un outil du dépistage.

### B) L'expérience collective

Les membres de l'ANAMACaP, qui sont des patients atteints de cancer de prostate, savent qu'il est important de diagnostiquer le cancer de prostate à un stade précoce. Ils ont donc décidé de définir le dépistage organisé du cancer de prostate comme mère de toutes les batailles. Ils ont même payé de leurs poches 50000€ pour cofinancer avec la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée Nationale, une étude gigantesque, Observapur, qui, comme vous l'a présentée le Pr Cussenot, sera suivie d'une analyse médico-économique dont l'objectif est de démontrer la baisse de la mortalité, des invalidités et des dépenses grâce au dépistage. Il s'agit de démontrer qu'un dépistage efficient aurait pu faire diminuer la mortalité, les invalidités et économiser des montants pharaoniques en traitement de la maladie avancée. Cette étude a analysé l'existant et les résultats vous ont été présentés par le Pr. CUSSENOT. Les résultats de la 2<sup>e</sup> phase vous seront présentés l'an prochain, et elle confortera peut-être les recommandations européennes qui font qu'en France, il y a une ébauche de prise de conscience et une ébauche de programme de dépistage.

Depuis 20 ans, il y a une controverse sur le dépistage organisé du cancer de prostate, et je vais vous

présenter les principaux opposants en France.

## **II) Les opposants au dépistage**

### **A) La Haute Autorité de Santé (HAS)**

En effet, la HAS considère de la même façon les études américaine PLCO et européenne ERSPC, alors que nous savons que les résultats de l'étude PLCO avait un biais très important (de nombreux hommes du bras non dépistés ont, en fait, effectué un dépistage via leur médecin en dehors de l'étude). Malgré cela, devant les députés de la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée Nationale, la présidente de la HAS a justifié son opposition au dépistage du cancer de prostate par les résultats de l'étude PLCO qui concluent à une absence de bénéfice de ce dépistage. Je l'ai immédiatement contredite en lui indiquant que ce n'était pas le bon motif vu les biais de cette étude.

Le réel motif est le surtraitement que peut engendrer le dépistage. En effet, dans la distribution de la prise en charge des cancers de prostate localisés que nous montre Observapur, on constate qu'en France, la surveillance active plafonne à 13% sur l'ensemble des patients, et que, dans la série des patients avec un âge qui leur permet de bénéficier d'un traitement radical, le taux de surveillance active chute à 2%. Cela ne correspond pas aux données parfois présentées où on voit une surveillance active qui atteint les 50%, un tel taux ne peut correspondre qu'à une sélection de patients qui ont plus de 70 ans. Il y a vraiment des efforts à faire en France concernant le surtraitement quand on voit des taux de 20% de surveillance active dans les pays voisins. Ce surtraitement pour les cancers de la prostate localisés n'induit aucun bénéfice en termes de mortalité, mais des milliers d'invalidité. Aujourd'hui, on connaît les outils du dépistage qui sont outre le PSA, l'IRM et les tests urinaires ou biologiques. Le PSA seul n'est pas un outil du dépistage du cancer de prostate mais du risque de cancer de prostate.

### **B) Les médias**

Souvent pour vendre du papier, ils privilégient le sensationnel. Par exemple, il y a un an, la revue Que choisir Santé a intitulé un article : « Cancer de la prostate : un dépistage catastrophique ». Ils ont reçu de nombreuses lettres de protestation, restées sans réponse à ce jour.

### **C) Les médecins généralistes**

Lors de l'audition par la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée Nationale, leurs représentants ont pris position contre le dépistage. Est-ce que c'est par suivisme de la HAS, est-ce que c'est par peur du recours des veuves ou par manque de formation au cancer de prostate ? Dans leur cursus de formation de médecin généraliste, il y a uniquement 1 à 2 heures consacrées au cancer de prostate, le 1<sup>er</sup> cancer de l'homme, et les patients constatent parfois qu'ils ne savent même pas ce qu'est le score de Gleason.

### **D) La réticence des laboratoires**

Un dépistage efficient diminue la maladie métastatique de 40% à 50%. Je laisse à votre imagination le soin de quantifier la chute de chiffre d'affaires correspondante pour les laboratoires (au vu des nombreuses analyses effectuées pour le suivi des patients métastatiques).

### **E) Le contrat social**

Le contrat social qui régit la santé de la population française à ses gouvernants repose sur

d'importantes contributions en contrepartie de soins réputés les meilleurs. Les agences de notation ainsi que la Cour des Comptes nous révèlent que cette gestion est déficiente, ce que révélera également notre étude « Observapur ». Mon discours relève aussi de la mission d'intérêt public qui nous a été délivrée et qui m'autorise à revendiquer la meilleure prise en charge avec le moins de morts et d'invalidités possibles. J'en appelle donc à la responsabilité de tous ces opposants pour contribuer, grâce aux nouveaux outils de dépistage et au programme développé par le Pr. CUSSENOT, à un dépistage optimisé du cancer de la prostate.

### III) La légalité du dépistage

Il y a d'abord les textes sur lesquels on peut se baser : le code de déontologie, le code de la Santé Publique, les recommandations contradictoires de la HAS et des sociétés savantes, les amalgames (un mot à la place d'un autre).

- Commet une faute, le médecin qui omet de prescrire un test lorsque les symptômes laissent présager d'une affection liée à la prostate (motivation d'un arrêt de la Cour de Cassation).
- Commet une faute, le médecin qui refuse la prescription d'un test de dépistage demandé par le patient sans lui exposer les risques.
- Commet une faute, le médecin qui pose un diagnostic erroné ou tardif en présence de symptômes.

Un de nos adhérents avait consulté dans un centre de soin où on lui avait dit qu'il devait surveiller sa prostate car, au toucher rectal, elle avait une certaine grosseur, et à cause de mictions nocturnes. Son médecin généraliste n'a pas suivi cette recommandation du centre de santé. Après 4 à 5 décisions judiciaires, cela a abouti à un arrêt de la Cour de Cassation pour fixer le droit positif qui est en faveur, aujourd'hui, de la réalisation d'un test PSA quand il y a des symptômes.

Les médecins croient qu'ils sont déchargés de la surveillance du risque de cancer de la prostate en raison des recommandations de la HAS. Le juge les ramène à la raison. Ce ne sont pas les PSA 6-Gleason 6 qui créent des veuves, mais des cancers agressifs qui présentent le plus souvent des symptômes et qu'une simple prise de sang faite au creux du bras aurait pu sauver. Heureusement pour eux, les veuves ne le savent pas, mais elles vont le savoir car ce texte va être disponible sur le site de l'ANAMACaP qui a plus de 140 000 vues.

### IV) La prise de conscience

#### A) En Europe

Le conseil des ministres s'est mis d'accord pour recommander à tous ses pays membres d'élaborer des programmes de dépistage du cancer de la prostate. Une enveloppe de 10 millions a été allouée à cette opération et 7 pays se sont déjà lancés dans des programmes, l'un d'eux organise même une information à l'école.

#### B) En France

Le ministre de la Santé a chargé l'INCA de lancer un tel programme. Notre président du conseil scientifique est chargé avec une scientifique d'échafauder le cahier des charges correspondant. Notre travail de sappe, mené au niveau national comme européen (l'ANAMACaP fait partie d'EUROPA UOMO dont je suis l'un des fondateurs, il y a 20 ans) a payé. Notre stratégie « Observapur » permettra de conforter la prise de conscience pour la convertir dans une procédure de dépistage efficiente.



En résumé, une impulsion vient de l'Europe, mais en même temps, il y a des freins. Quand nous aurons les résultats des dernières analyses des données d'Observapur, cela va encore plus booster la prise de conscience qui commence à exister aujourd'hui en France.

### C) Les changements de paradigme

Un dépistage efficient, associé à une fréquence un peu plus élevée de surveillance active, induira peut-être un jour des changements de paradigme :

- Pour l'organisation : nous souhaitons et nous militerons pour que ce dépistage soit dans les mains d'un organisme indépendant.
- Pour les urologues : nous sommes conscients qu'une augmentation de la surveillance active s'accompagnera d'une diminution des revenus des urologues qui feront moins d'actes chirurgicaux, nous militerons pour que cette perte de revenus soit compensée par une rémunération complémentaire pour le suivi qu'ils effectuent dans le cadre de la surveillance active.
- Pour la théranostique : nous pensons qu'une des solutions pour une meilleure maîtrise des traitements révolutionnaires passe par le dépistage. Un dépistage efficient permettra de diminuer le nombre de patients diagnostiqués à un stade avancé, et donc le nombre de patients ayant besoin d'un tel traitement (par exemple, en diminuant le nombre de patients à traiter de 10 000 à 5 000).

Il y a 20 ans, au cours d'un entretien qui a duré 3 heures, Charles MYERS, oncologue émérite à Charlottesville (USA), m'a dit : « Nos enfants nous considéreront comme des sots pour ne pas avoir compris que le PSA est un outil du risque du cancer de la prostate et non du cancer de la prostate. ». Vingt ans plus tard, le Pr. Olivier CUSSENOT a établi un tableau qui montre la probabilité de diagnostiquer un cancer de la prostate en fonction du taux de PSA (Table 1).

Table 1 : Probabilités de diagnostiquer un cancer de la prostate en fonction du taux sanguin de PSA

Valeur du PSA en ng/ml	Risque de cancer
0 à 1,5	4 %
1,5 à 4	13 %
4 à 50	30 %
50 à 100	60 %
Au-delà de 100	98 %

La confirmation du diagnostic se fait aujourd'hui par l'IRM multi ou bi, et des tests complémentaires, ce que l'ANAMACaP n'arrête pas d'affirmer. Nous avons fait le job, j'ai fait le job au risque de me faire traiter d'imbécile dans des COPIL de médecins (foultitudes d'anecdotes). Mais c'est de l'Europe que la lumière jaillit. Et je veux remercier publiquement Erik BRIERS (Vice-Président d'EUROPA UOMO) et Hendrik VAN POPPEL qui ont mené avec moi le combat. Je crois qu'après avoir vu ça, après 25 ans de combat, je peux mourir tranquille... enfin, le plus tard possible comme disait Thierry Roland au soir d'une coupe du monde de football que la France avait gagnée.

👏 **Question de la salle** : Pour les fils dont le père a eu un cancer de prostate, en plus des contrôles par le dosage annuel du taux de PSA dès 45 ans, est-il recommandé de consulter un onco-généticien au cas où il y aurait une mutation génétique ? Qui peut prescrire cette consultation ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT** : Il y a des critères pour être éligible à une consultation d'oncogénétique. Cela dépend de l'âge de diagnostic du cancer de prostate du père et/ou de l'existence d'autres cas de cancer de prostate dans la famille. En fonction de ces critères, cela déclenche ou non une consultation

d'oncogénétique. Par exemple, si votre père a été diagnostiqué à 75 ans et qu'il n'y a aucun autre membre de la famille qui a un cancer de prostate, votre risque d'avoir un cancer de prostate n'est pas augmenté. Par contre, si votre père a été diagnostiqué à 50 ans, le risque de développer un cancer de prostate est plus important. Il faut être sensibilisé à cet aspect génétique.

👉 **Question de la salle :** L'IRM de la prostate est très bien, mais il faut un radiologue bien formé à son interprétation, et cela leur prend 45 minutes, contre 10 minutes pour celle d'un genou. Il y a donc des problèmes pour avoir accès à cet examen.

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** L'IRM n'est effectivement pas l'outil de première intention pour le dépistage organisé en raison du parc existant d'IRM et, aussi, de la formation nécessaire des radiologues, qui, petit à petit, s'améliore, mais on sait que les centres experts qui revoient les IRM de prostate de centres qui ne sont pas experts refont l'IRM dans au moins 30% des cas parce que l'interprétation ou les séquences ne sont pas parfaitement conformes aux attendus du moment.

## Peut-on prévenir les récurrences du cancer de la prostate ?

Par le Pr Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Onco-gériatre à l'Hôpital Saint-Louis (Paris 10e), membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP.

### I) Définition de la récurrence

Il s'agit des cas où il y avait un cancer de la prostate accessible à un traitement curatif et, où, après l'application de ce traitement à visée curative, il persiste des cellules cancéreuses.

On peut distinguer deux grandes situations :

- La première où le cancer qu'on s'attendait à traiter était réellement accessible à un traitement curatif, qu'il n'était donc pas d'extension avancée :

Dans ce cas, la récurrence peut s'expliquer soit par :

- 1) L'application d'un traitement non conforme :

Pour l'éviter, il est souhaitable, d'une part, de promouvoir l'évaluation des soins. C'est un domaine qui pêche en France, où les médecins ont un défaut d'évaluation de leur propre pratique. Deux aspects doivent être évalués, le processus décisionnel qui a amené au choix du traitement, donc la réunion de concertation pluridisciplinaire, et l'exécution du traitement. Il faut, d'autre part, promouvoir l'évaluation de la pertinence des soins. Ce terme est souvent prononcé par les autorités de tutelle, mais il reste assez vague. C'est l'élément sur lequel on peut le plus porter nos efforts pour améliorer la situation. Il s'agit du soin ni trop, ni trop peu, ni mal. Par exemple, dans le cas de la surveillance active, on voit que le trop peut nuire. Cette pertinence des soins pourrait aider à homogénéiser les soins et la qualité des pratiques sur le territoire national.

- 2) La résistance de la tumeur au traitement appliqué alors que le traitement est conforme :

On pense surtout, dans ce cas, à la radiothérapie car toutes les tumeurs sont sensibles à un traitement chirurgical. Effectivement, les tumeurs peuvent être plus ou moins sensibles à la radiothérapie. Une des pistes est d'identifier ou de développer des outils prédictifs de réponse à un traitement. A l'heure actuelle, les facteurs prédictifs de ces récurrences ne sont pas connus, et nous ne disposons pas de tels outils, on a donc peu de moyens d'évaluer la réponse préférentielle à un traitement en condition curative.

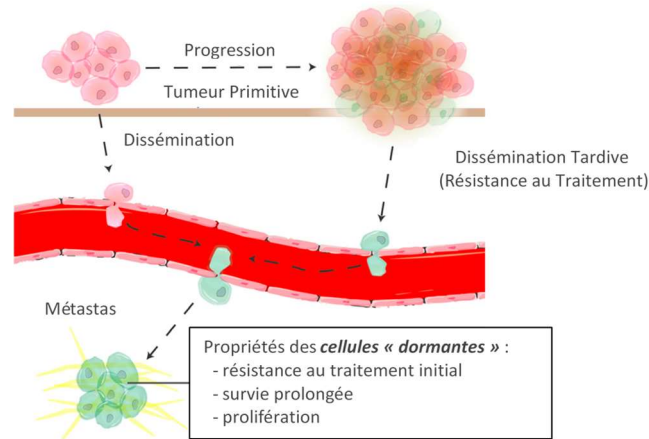
- Le deuxième cas est dû à une mauvaise évaluation initiale qui a conduit à conclure que le cancer était accessible à un traitement curatif, alors qu'il ne l'était pas :

Il s'agit dans ce cas d'une mauvaise évaluation de l'extension tumorale. Il faut donc également améliorer l'évaluation de l'extension initiale.

Dans tous les cas, la récurrence du cancer à un traitement à visée curative correspond donc soit à des cellules qui ont échappé au traitement initial, soit à des cellules qui étaient métastatiques avant l'application du traitement initial. Cela donne la notion de ces niches tumorales dites dormantes. Sur la Figure 1, on voit un amas de cellules qui est sorti de la tumeur initiale pour aller à distance, notamment au niveau de la moelle osseuse, pour rester dans un état parfois quiescent pendant de très nombreuses années ou alors localement, il persiste de la tumeur (essentiellement après radiothérapie), et ce n'est qu'après l'application de ce traitement, que la tumeur peut sortir de la prostate et donner des localisations secondaires. Ces cellules dormantes ont résisté au traitement initial, ont des survies prolongées et des capacités de prolifération. Très récemment, un autre mécanisme a été publié par une équipe française de Strasbourg, par lequel les plaquettes sanguines viennent au sein de la tumeur fournir aux cellules tumorales qui n'en ont pas la capacité la possibilité de faire des métastases, protègent ces cellules tumorales pendant leur trajet de l'action du système

immunitaire, et aident ces cellules qui n'en auraient pas eu la capacité seule à faire l'ensemencement d'une niche métastatique, mais ce dernier mécanisme n'a pas encore été démontré pour le cancer de la prostate.

Figure 1 : Niche de cellules tumorales « dormantes »



D'après Fisher B 1959 Science, Damen M 2020 FASEB J, Divoli A 2011 PLoS Compt Biol

## II) Prévention de la récurrence par le médecin

Le médecin peut agir en complétant le traitement initial soit par :

- des traitements néo-adjuvants qui ont vout être appliqués avant la chirurgie ou la radiothérapie,
- des traitements adjuvants, appliqués dans les trois mois suivant la chirurgie ou la radiothérapie.

Les traitements adjuvants peuvent essayer soit de détruire spécifiquement les cellules qui ont essaimé, soit de maintenir en état de dormance les cellules dormantes, mais aujourd'hui, pour ces deux cas, on ne sait pas comment le faire. Une autre alternative est de réveiller ces cellules dormantes, et leur appliquer un traitement cytotoxique (qui va les tuer) comme la chimiothérapie, mais cette stratégie reste aléatoire. La dernière option serait d'utiliser un vaccin anti-cancer qui n'existe pas à ce jour.

L'utilisation de la metformine a été évoquée pour optimiser un traitement curatif. La metformine est un traitement antidiabétique oral qui a montré *in vitro* (sur des modèles de culture cellulaire) et sur des modèles animaux, des propriétés d'inhibition de la croissance des tumeurs. Il a été rapporté qu'elle pourrait donc diminuer la récurrence et la mortalité spécifique (due au cancer de la prostate) dans cette pathologie, mais ces études présentent de nombreux facteurs confondants qui ne permettent pas d'établir la responsabilité de la metformine dans ce bénéfice et, à ce jour, il n'y a donc pas de bénéfice prouvé à l'utilisation de la metformine pour prévenir la récurrence.

Les médecins n'ont pas beaucoup de possibilités. Ils doivent appliquer les recommandations de façon attentive, mais sont en attente de meilleurs traitements complémentaires pour prendre en charge la récurrence.

## III) Prévention de la récurrence par le patient

Les patients peuvent aussi participer à la prévention de la récurrence par leur mode de vie.

## A) Le tabac

Le premier facteur sur lequel on peut intervenir est le tabac. Si le lien entre tabac et survenue du cancer de prostate ou de cancer de prostate agressif (qui risque le plus de récidiver) n'a pas été établi de façon formelle, il y a des pistes intéressantes qui indiquent un rôle du tabagisme dans la récurrence après traitement initial. Le risque de récurrence après traitement curatif chez des patients fumeurs est 1,4 fois plus important que celui des patients non-fumeurs. De même, l'arrêt du tabagisme dans les 10 ans qui ont précédé l'application d'un traitement curatif fait disparaître ce sur-risque lié au tabagisme (ces patients vont avoir le même risque de récurrence que les patients non-fumeurs). Il y a donc des arguments intéressants pour suggérer de lutter contre le tabagisme pour éviter le risque de récurrence.

## B) L'obésité

Le deuxième facteur est l'obésité. L'obésité est évaluée en faisant un rapport entre le poids et la taille d'un individu (on établit l'index de masse corporelle ou IMC). L'obésité qui est considérée comme nocive est l'obésité dite androïde, avec une accumulation de graisse au tour de la taille, c'est celle qui correspond à la « bouée » des hommes. Cette obésité « androïde » est associée à un sur-risque de développer un cancer de prostate (+17%), de mortalité spécifique par cancer de prostate (+19%) et de mortalité globale quelle qu'en soit la cause (+9%). Il y aurait même un effet dose dépendant avec des sur-risques qui augmentent de 21%, 9%, et 3% pour la survenue d'un cancer de prostate, la mortalité par cancer de prostate ou la mortalité globale à chaque fois que l'IMC augmente de 5 kg/m<sup>2</sup>.

Mais il y a beaucoup de facteurs confondants pour l'obésité, comme un retard du diagnostic de ces patients qui ont tendance à avoir des taux de PSA moins élevés ou un moindre recours dans leur cas aux traitements curatifs. Il n'y a pas non plus d'étude qui dit quand l'obésité est péjorative. Est-ce que c'est une obésité précoce puisque le développement d'une tumeur prend du temps. Il n'y a pas d'étude interventionnelle où on a fait maigrir des patients pour savoir si cela aurait modifié les choses, et il n'y a pas d'étude combinée avec l'alimentation permettant d'expliquer pourquoi le patient est obèse. Il n'y a donc pas de bénéfice prouvé à un amaigrissement, mais il y a quand même un bénéfice évident à maintenir un poids standard pour tous les patients, y compris ceux en situation de récurrence post-traitement curatif.

## C) La nutrition

### 1) Les suppléments alimentaires

En lien avec l'obésité, il faut évoquer la nutrition et, notamment, les suppléments alimentaires. 40 à 87% des patients atteints de cancer de prostate consomment des suppléments alimentaires (en moyenne, 2 par jour) et 1/3 de ces patients pensent que ces suppléments vont l'aider à ne pas être en situation de récurrence après traitement curatif. Cependant, la consommation de compléments alimentaires est corrélée à la consommation de fruits et légumes, et en l'absence de surpoids, on ne peut donc savoir si cette consommation de compléments seule apporte un réel bénéfice ou si cela provient des deux facteurs auxquels elle est corrélée. Il n'y a donc pas de bénéfice prouvé à l'utilisation de ces compléments alimentaires, mais il faut noter qu'il n'y a pas non plus d'innocuité (effet négatif sur la maladie) prouvée à l'utilisation de ces suppléments alimentaires. Faute de preuve scientifique, il faut rester prudent dans leur utilisation.

### 2) La nourriture pro-inflammatoire et le microbiote

En analysant le régime d'un individu, on peut identifier des aliments qui ont tendance à augmenter l'inflammation. On peut ainsi déterminer un index pro-inflammatoire nutritionnel que l'on pondère sur la quantité de nourriture ingérée par l'individu. Une étude a montré que ce facteur serait associé au risque de développer un cancer de prostate, et notamment, de développer un cancer agressif qui a

plus de risque de récidiver. Cette observation est intéressante mais n'a pas été confirmée par d'autres études, et aucune étude interventionnelle comparant le risque de récurrence des patients avec des régimes riches en nourriture pro-inflammatoire à celui d'autres patients qui auraient un régime complètement dépourvu de nourriture pro-inflammatoire, n'a, à ce jour, été réalisée. On ne connaît pas le mécanisme par lequel la nourriture pro-inflammatoire agirait pour augmenter ce risque. On suppose qu'elle pourrait avoir un effet direct ou qu'elle agirait via son rôle de régulation du microbiote (ensemble des micro-organismes présents dans les différentes parties du corps humain). En effet, notre nutrition influence énormément notre microbiote. Ainsi, la composition des microbiotes digestif, comme urinaire, peut être associée à un état inflammatoire chronique, qui est impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires, et également potentiellement dans la carcinogénèse.

Certaines bactéries fécales à l'interface avec les cellules digestives ont ainsi la capacité de modifier le métabolisme des androgènes et des estrogènes, hormones sexuelles qui sont impliquées dans le cancer de prostate. De nouveau, il n'y a pas, à ce jour, de résultat d'étude interventionnelle qui montrerait que le microbiote permettrait d'optimiser, par exemple, le résultat d'un traitement à visée curative, mais cette piste reste intéressante pour l'avenir, notamment pour la réponse à l'immunothérapie.

### **3) L'activité physique**

Le dernier facteur qui peut jouer un rôle est l'activité physique. Il ne faut pas la confondre avec l'activité sportive. Il s'agit, ici, de mouvements corporels produits par la contraction de muscles squelettiques (muscles attachés aux os), c'est-à-dire de bouger.

L'OMS a défini des seuils dans l'activité physique :

- un seuil minimal qui permet de maintenir son état de santé (en dessous de ce seuil, vous êtes considéré comme sédentaire et vous risquez une détérioration de votre état de santé)

**2h30 d'aérobic modérée /semaine ou 1h15 d'aérobic intense /semaine**

- un seuil d'amélioration de l'état de santé

**5h d'aérobic modérée /semaine ou 2h30 d'aérobic intense /semaine,**

auxquelles doivent s'ajouter obligatoirement 2 séances de renforcement musculaire /semaine (comportant des exercices isotoniques où on bouge, et des exercices isométriques de maintien de position).

En effet, au diagnostic de cancer de prostate, une diminution de l'activité physique est observée dans 50% des cas, allant jusqu'à l'arrêt de cette activité. Les raisons sont évidemment multifactorielles. Seulement 10% des malades vont augmenter leur activité physique. Les patients qui diminuent le plus leur activité sont ceux qui ont plus de 60 ans alors que c'est d'autant moins souhaitable à cet âge.

Ce déconditionnement cardiorespiratoire amène à des dégradations fonctionnelles et métaboliques multiples, qui ont été associées à un risque plus élevé de récurrence après un traitement à visée curative. En effet, le muscle est un organe excréteur de myokines (petites protéines solubles de signalisation cellulaire) qui vont modifier un très grand nombre de systèmes (immunitaire, métabolique, inflammatoire, hormonal, ...) dans l'organisme de façon bénéfique essentiellement.

Il y a déjà 20 ans qu'il a été montré que l'activité physique était bénéfique sur la survie des patientes après traitement curatif d'un cancer du sein.

Pour le cancer de prostate, il a été montré, par des études observationnelles, une meilleure survie des patients qui avaient une activité intense, comparés à ceux qui avaient une activité très modérée. De même, les patients qui marchent plus de 3h par semaine d'un « bon pas » (marche active) ont un moindre risque de récurrence (-57%) que les patients qui marchent moins de 3h par semaine. Une étude prospective observationnelle, portant sur 890 malades de cancer de prostate, suivis pendant 14 ans, a également conclu à une diminution de la mortalité spécifique, liée au cancer de prostate (-44%) et la mortalité globale, quel qu'en soit la cause (-42%) chez les patients qui avaient une activité physique. Cependant, il est très difficile de quantifier l'activité physique et son bénéfice est très hétérogène en fonction du type de cancer, du stade du cancer, de l'intensité de l'activité, et du type d'activité. Pour le cancer de prostate, un bénéfice a été démontré pour la marche à pied et le vélo. Malheureusement,

là encore, on ne dispose pas d'étude interventionnelle de qualité et on n'a pas pu évaluer ce que donne l'activité physique comme bénéfice de façon prospective.

## **IV) Conclusions**

1) Il faut appliquer le traitement pertinent après une décision partagée

Au diagnostic d'un cancer de prostate éligible à un traitement curatif, il doit y avoir une discussion pour réaliser un arbitrage entre l'intensité du traitement, qui permettra une meilleure guérison au moins en théorie, et un traitement plus conservateur, qui ménagera probablement beaucoup plus la qualité de vie par l'intermédiaire de l'absence de risque de séquelles fonctionnelles.

2) Il faut appliquer des règles hygiéno-diététiques de prévention du risque cardio-vasculaire

Si on applique ces règles, on n'a qu'un bénéfice potentiel de diminuer le risque de récurrence (puisqu'il n'existe pas de preuves formelles), mais on a un bénéfice certain d'améliorer :

- sa survie globale en absence de récurrence (en diminuant le risque de mortalité cardiovasculaire qui est la cause de décès la plus fréquente chez les patients qui sont survivants d'un cancer de prostate),
- la tolérance au traitement de rattrapage en cas de récurrence,
- et de toute façon, la qualité de sa vie.

**Rappel des recommandations hygiéno-dététiques :**

- 1. Arrêt du tabac**
- 2. Alimentation équilibrée (sans excès)**
- 3. Activité physique : marche ou vélo, 30 mn/j, 5 j/s**
- 4. Renforcement musculaire : isométrique+isotonique, 2 j/s**

Dans ce sens, l'Association Française d'Urologie organise chaque année, depuis 3 ans, une journée d'ascension du Mont Ventoux à vélo de façon à sensibiliser sur le bénéfice de l'activité physique chez les patients atteints de cancer de prostate, à laquelle s'associe l'ANAMACaP.



## Comment surmonter l'annonce d'une récidive ?

**Par le Dr Laurence LUCAS-SKALLI, Médecin psychiatre, Psychanalyste, Alcoologue.**

Le cancer de la prostate est un cancer très particulier car c'est un cancer de l'identité, de l'identité humaine et de l'identité masculine. Il est donc important d'être accompagné, écouté, entendu, dans la signification de cette annonce d'un cancer de la prostate dans votre histoire d'homme ou de femme, épouse d'un homme ayant reçu cette annonce.

La prostate est un organe intérieur qu'on ne voit pas, c'est lié à l'intime. Quand elle se manifeste à travers ce diagnostic de cancer, c'est quelque chose de caché qui vient vous parler de votre identité masculine. L'identité masculine « être un homme », c'est protéger, satisfaire la femme, se satisfaire, créer, ne pas faillir, ne pas montrer des émotions, de faiblesse. Le cancer vient toucher à mon identité, et comment vais-je faire pour passer au-delà de cette information ?

Quel que soit leur âge ou le stade de leur maladie, les patients que j'ai rencontrés avaient la même difficulté à parler, à oser parler de soi et avaient la même plainte :

- la peur de la douleur,
- la peur de la finitude,
- la honte de quelque chose qui n'est plus dans son intégrité, dont la fonctionnalité, l'entière masculinité n'existe plus ou, en tout cas, est en péril.

L'idée de la proposition de soins d'accompagnement pour les patients atteints de cancer de prostate est de dire au patient que malgré le fait qu'il soit touché très profondément dans son identité masculine, il faut qu'il se projette dans un nouveau projet de vie, non pas à partir de ce qu'il a perdu ou de ce qui a été altéré, mais à partir d'aujourd'hui et pour demain, comment il augmente sa qualité d'être au monde, comment il va continuer à faire de la durée de vie en qualité.

Tout ce que vous allez mettre en œuvre et tous les professionnels, patients experts, art thérapeutes, coachs sportifs, ... qui viendront vous aider à construire un projet de vie, à gérer la douleur de manière intelligente, à devenir acteur d'un projet, est ce que j'ai observé qui apporte de meilleure capacité de qualité de vie jusqu'au bout.

Généralement, la personne se souvient parfaitement d'où elle était au moment de l'annonce, comment elle était habillée, son ressenti quand elle est sortie de la consultation, ce qu'elle est allée faire immédiatement... On appelle cela l'effet d'annonce. Ce moment de rencontre avec le médecin va raconter une histoire d'aujourd'hui et les fils qu'on va tirer pour demain. Il est important que le patient se sente entendu, reconnu, écouté, et qu'il ait le sentiment qu'il a un projet avec un partenaire, le médecin. C'est la dimension de l'engagement émotionnel de la personne humaine du médecin face à son patient. C'est très important pour le patient car sa mémoire s'imprègne de ce ressenti, et il y a des paroles fatidiques négatives qui peuvent se fixer dans sa mémoire. Dans ce cas, les soins d'accompagnement visent à défaire ce qui s'est construit dans l'imaginaire de la personne qui s'est établi à partir de paroles du médecin : « je suis foutu, le médecin me l'a dit, je n'en ai plus que pour quelques semaines, il m'a dit de préparer mes papiers, ... ».

L'annonce est donc un moment de présence à soi et de présence au médecin, il ne faut donc pas hésiter à interpellier le médecin s'il ne donne pas assez d'explications, si on a l'impression qu'il est dans une mécanique et pas dans une présence à lui-même. Ce n'est pas toujours facile, c'est souvent l'épouse, quand elle est là en consultation, qui ose demander des explications au médecin et lui dire qu'elle ne comprend pas. Les médecins sont de plus en plus formés à l'annonce, mais c'est aussi du savoir être. C'est aussi pour un homme médecin de se poser la question soi-même : quel est le sens de ma vie, comment je résous la notion de la peur. Le médecin doit être au clair avec des questions très fondamentales de : c'est quoi la joie d'être au monde, comment je conçois la santé sexuelle, la santé biologique, émotionnelle, le système de représentation de vie (son fil narratif), comment je donne un

surplus de sens à ma vie, comment je fais de la souffrance et du cancer, une opportunité de me déployer en étant encore plus vivant.

Il est important d'avoir quelqu'un qui écoute le patient (la personne) dans son entièreté, de quoi elle a besoin. Souvent, cela passe par de la découverte de soi : on ne peut plus être dans les registres qu'on a connus de sa vitalité sexuelle ou de son rapport à sa réussite professionnelle, mais on est au contraire diminué physiquement, fatigué, on a des douleurs. Comment retrouve-t-on du sens ? Souvent, cela se refait au travers d'une connaissance de soi par les arts thérapies ou les thérapies cognitivo-émotionnelles, de la danse, du mouvement, du chant, tout ce qui remet en mouvement le flux de vie. Il faut que les personnes en charge des soins soient également dans ce flux de vie, dans l'intégrité. Il faut tous ensemble refabriquer du sens de la famille humaine.

Une femme, qui a un cancer du sein, est touchée dans son identité féminine, un homme, qui a un cancer de prostate, est touché dans son identité masculine. Au-delà du fait que nous sommes des êtres sexués, nous sommes des êtres vivants, respirants, aimants, ayant peur. Les hommes ont plus de réticence à entrer dans la dynamique des soins d'accompagnement, car ils ont plus de peur de se mettre à nu devant un tiers. Ils ne sont pas habitués à se dévoiler et à parler de leur vulnérabilité.

C'est une maladie qui amène avec tout un environnement à reconstruire un projet d'être un être vivant, de continuer son projet d'être un être vivant jusqu'au bout, pas seulement dans le faire.

## Gérer la récurrence des cancers après traitement local

**Par le Pr Alain TOLEDANO, Oncologue radiothérapeute à la Clinique Hartmann de Neuilly, Président de l'Institut Rafael (92), membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP.**

Lorsqu'il y a une récurrence (rechute), elle peut être biologique (augmentation du taux de l'antigène spécifique de la prostate ou PSA) ou clinique. L'annonce d'une rechute est toujours déstabilisante mais il faut différencier la rechute localisée (dans la prostate), régionale (atteinte des ganglions) ou métastatique. Il faut donc différencier les choses, notamment en fonction du type de traitement local : prostatectomie radicale, radiothérapie ou autres traitements locaux.

### I) La radiothérapie après prostatectomie radicale

Suite à une prostatectomie radicale, si elle a été bien faite, globalement (cela dépend beaucoup des séries), le taux de rechute biologique à 10 ans est compris entre 15 et 40%. Le risque de rechute est évidemment plus important pour un patient qui avait un score de Gleason à 9, une effraction de la capsule de la prostate, un envahissement des vésicules séminales et des marges chirurgicales positives, que pour un patient qui a un cancer dit « indolent ».

De plus, ce n'est pas parce qu'on a une rechute biologique que l'on a forcément des métastases. Il y a souvent plusieurs années entre la rechute biologique et la rechute métastatique, si on ne fait rien (et on fait généralement quelque chose pour retarder encore la rechute métastatique). Quand on regarde à 8 ans après la prostatectomie, les rechutes biologiques (19% des patients) et métastatiques (13% des patients) existent.

Une étude portant sur des patients avec effraction capsulaire avec un âge moyen de 65 ans au diagnostic a comparé un groupe de 503 patients avec simple surveillance après prostatectomie et un groupe de 502 patients ayant reçu une radiothérapie adjuvante après leur prostatectomie. Elle a montré que chez les patients surveillés, même s'ils avaient un risque de récurrence plus élevé puisqu'ils avaient un cancer avec effraction capsulaire, 53% n'avaient pas eu de rechute. Cela ne veut pas dire que si on les avait suivis plus longtemps, ils n'auraient pas récidivé, d'ailleurs 29% sont décédés, sans rechute, d'accidents cardiovasculaires ou d'autres maladies. Cette observation a permis de conclure qu'il n'était pas nécessaire, quand on propose une radiothérapie complémentaire, de se situer immédiatement après la chirurgie de façon systématique. On peut tout à fait essayer d'avoir des approches différées, et attendre que le patient se remette de son intervention et des éventuelles séquelles. Par contre, la comparaison des deux groupes de patients a montré qu'il y avait un bénéfice à faire une radiothérapie complémentaire pour tous ces patients qui avaient un cancer de prostate localement avancé. On sait aujourd'hui que la radiothérapie après prostatectomie est un traitement efficace qui augmente non seulement les taux de contrôle de la maladie, mais également la survie (bénéfice en durée de vie).

Quand on irradie la loge prostatique après prostatectomie, on irradie la zone de suture qui est une zone élective pour la rechute. Les rechutes peuvent également se situer dans l'espace rétro-vésical bas. La radiothérapie complémentaire ne doit donc pas irradier un volume trop étroit ou pas adapté, sinon, elle sera moins efficace. Depuis l'avènement du TEP scanner, notamment au PSMA, les images fonctionnelles obtenues montrent que les volumes cibles méritent parfois d'être élargis, et qu'il peut y avoir des rechutes cliniques dans des zones qu'on n'aurait pas pensé à irradier. La définition du volume cible, en plus de la technique de radiothérapie et le protocole vont être importants.

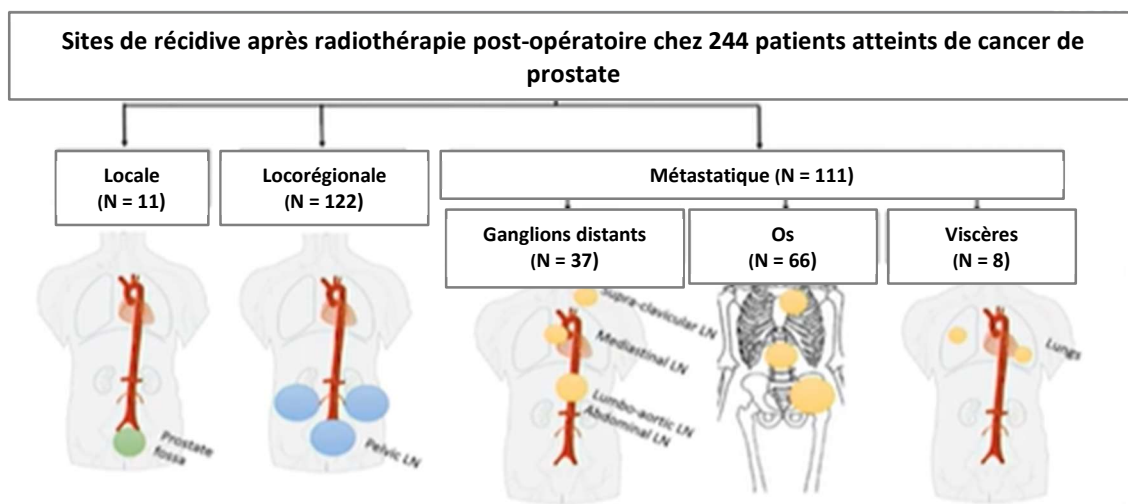
## II) La radiothérapie stéréotaxique pour une rechute après traitement local : exemples

### A) 1er cas : rechute après radiothérapie de rattrapage (post-prostatectomie)

Un patient de 66 ans, diagnostiqué en 2003 avec un cancer de prostate de score de Gleason à 6 (3+3) et un taux de PSA à 8 ng/mL, a été traité par prostatectomie radicale. Il n'avait pas d'effraction capsulaire ou d'envahissement des vésicules séminales, des marges chirurgicales saines et quelques engainements périnerveux. Son taux de PSA post-opératoire était indétectable. Mais dès 2004, son taux de PSA remonte à 2,39 ng/mL, il est entré dans un protocole qui a conduit à ce qu'il ait une chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie. A la suite de ces traitements, son taux de PSA est redevenu indétectable. En 2006, son taux de PSA est remonté à 0,30 ng/mL, et on lui a fait une radiothérapie pelvienne et de la loge prostatique. Dix ans après, en 2017, il a une rechute avec un taux de PSA à 2,5 ng/mL, l'IRM montre une rechute locale au niveau d'une région déjà irradiée. Après concertation, on a décidé de faire, à ce patient, une ré-irradiation stéréotaxique en 6 séances et son PSA est redevenu indétectable. On a donc rattrapé une rechute locale en territoire irradié après prostatectomie.

Cela ouvre la voie à la ré-irradiation de zones déjà traitées par radiothérapie dans certaines indications avec la bonne technologie. En effet, quand on regarde les rechutes après radiothérapie post-chirurgie, dans la moitié des cas, les récurrences sont locales ou loco-régionales (atteinte des ganglions pelviens) et dans l'autre moitié, elles sont métastatiques avec une atteinte des ganglions plus éloignés, des os ou des viscères (Figure 1). Cela veut dire que l'on a encore des rechutes locales en territoire irradié et que, comme l'hormonothérapie n'est pas à visée curative, on pourrait plutôt envisager, si on a de bonnes imageries, une nouvelle irradiation.

Figure 1 : Localisation des récurrences après radiothérapie post-chirurgie



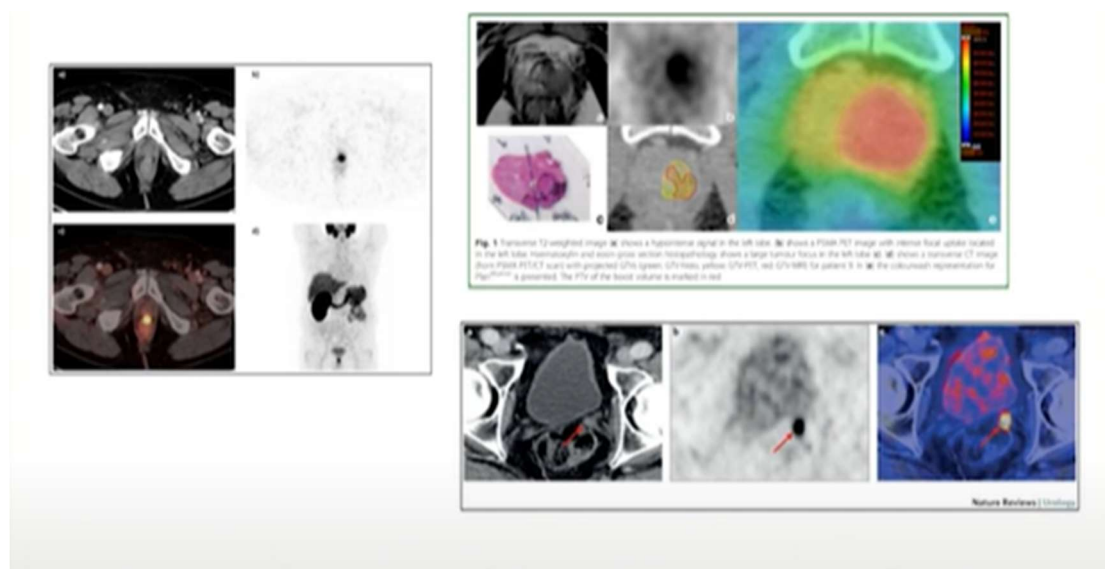
### B) 2e cas : rechute après curiethérapie et hormonothérapie

Un patient de 73 ans, diagnostiqué en 2003 avec un cancer de prostate de score de Gleason 6 (3+3) et un taux de PSA à 7 ng/mL, a été traité par curiethérapie avec quelques séquelles urinaires. En décembre 2004, son PSA nadir est à 0,95 ng/mL. En 2010, son taux de PSA remonte à 8 ng/mL. A l'imagerie par TEP-Choline, on observe seulement un nodule isolé. La biopsie conclut à une tumeur de

score de Gleason 7. On choisit de faire une hormonothérapie. En effet, il est plus complexe d'opérer une zone irradiée. Son taux de PSA tombe à 0 ng/mL et se maintient à cette valeur jusqu'à juin 2014, où il remonte à 1,44 ng/mL malgré l'hormonothérapie. L'imagerie indique une rechute locale toujours dans la même zone traitée par curiethérapie. On décide d'effectuer une ré-irradiation stéréotaxique en 6 séances. Quatre ans après le traitement, en 2018, le taux de PSA de ce patient était encore à 0 ng/mL.

Des études françaises et européennes ont montré qu'il y avait 15 à 20% des cas où on observait des toxicités urinaires, mais dans 80% des cas, cela se passe très bien. Evidemment, cette irradiation n'est pas possible dans tous les cas, il faut respecter les bonnes indications. Cette technique bénéficie des récents développements et des améliorations des outils d'imagerie (Figure 2) comme l'IRM fonctionnelle, qui est de plus en plus performante et permet de voir les tumeurs précisément, la TEP-PSMA, les logiciels en fusion d'image qui permettent de faire des ré-irradiations stéréotaxiques focalisées sur des volumes cibles de plus en plus précis (à l'heure actuelle, on atteint le ½ mm sur cible mobile).

Figure 2 : Imagerie moderne disponible pour faciliter l'irradiation stéréotaxique



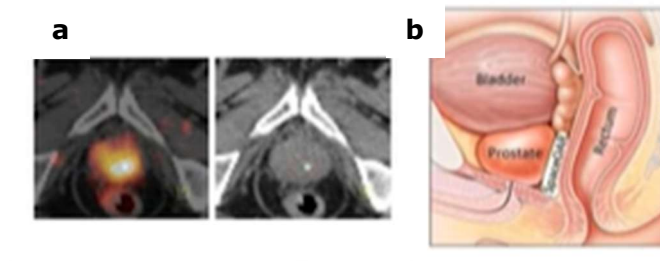
### C) 3e cas : rechute après radio-hormonothérapie

Un patient de 70 ans, diagnostiqué en 2003 avec un cancer de prostate de score de Gleason 7 (4+3) et un taux de PSA à 15,7 ng/mL, présentait une tumeur avec une effraction de la capsule à droite de la prostate. Son premier traitement a été une radiothérapie associée à une hormonothérapie courte de 6 mois. En 2013, son taux de PSA commence à augmenter et atteint 3,79 ng/mL en 2016. La TEP-Choline, réalisée à ce moment-là, montre un hyper métabolisme intra-prostatique et une ré-irradiation stéréotaxique a été effectuée. A 3 ans de la ré-irradiation, son taux de PSA se maintient à 0,01 ng/mL.

La radiothérapie stéréotaxique nécessite l'intervention d'une dizaine de personnes. Souvent, avant la ré-irradiation, on met des grains d'or (marqueurs fiduciaux) en intraprostatique (Figure 3a) qui permettent de suivre en temps réel les mouvements de la prostate qui varient en fonction de la réplétion vésicale ou rectale (c'est-à-dire en fonction de la quantité d'urine ou de gaz et selles présente dans ces organes). On met aussi maintenant un gel entre la prostate et le rectum pour les séparer et protéger le rectum (Figure 3b). Cela permet d'avoir une dose moindre de rayons au niveau de la paroi antérieure du rectum, et donc d'éviter le risque de rectite, qui est plus important en cas de ré-irradiation. Cela permet également de pouvoir irradier correctement la face postérieure de la prostate,

qui est souvent le siège des rechutes. La pose de ce gel est prise en charge par la sécurité sociale.

Figure 3 : Pose de grains d'argent (a) et de gel inter prostatorectal (b)



### III) Stratégies adaptatives pour l'hormonothérapie

#### A) Stratégie d'adaptation de la délivrance de l'hormonothérapie

Quand un patient rechute, si c'est le moment, on va le mettre sous hormonothérapie (ou traitement anti-androgènes). Si on donne au patient en continu de l'hormonothérapie, au bout d'un certain temps, une résistance au traitement apparaît (des cellules de la tumeur développent une résistance au traitement et vont pouvoir se multiplier malgré le traitement). Partant de cette constatation, des médecins américains ont imaginé de ne pas traiter les patients en continu ou de façon séquentielle, mais de façon adaptative. Dès que le traitement est efficace (le taux de PSA baisse à plus de 50%), on arrête le traitement, puis on le reprend, et ainsi de suite, ... Finalement, 10 patients sur 11 qu'ils ont traités de cette façon sont restés plus sensibles dans la durée au traitement. En plus, cela permettait de diviser par 2 la dose de médicaments administrés. Cela montre que la tumeur dépend de son environnement. Dans la prostate ou dans les métastases, il existe plusieurs sortes de cellules : celles sensibles au traitement, celles résistantes au traitement, et celles qui secrètent des hormones, et elles sont toutes liées entre elles et entourées d'un environnement qui a une biologie particulière. Il faut donc que nous apprenions la biologie des tumeurs et des stratégies d'adaptation en fonction de cette biologie.

#### B) Stratégie adaptative par association de l'hormonothérapie avec une radiothérapie ciblée

Avant, on considérait que le seul traitement à prescrire aux patients métastatiques était l'hormonothérapie, mais des essais cliniques, qui ont comparé l'hormonothérapie seule à l'hormonothérapie associée à une radiothérapie très ciblée chez des patients qui avaient peu de métastases, ont montré un bénéfice significatif de cette association de traitements. Une métastase peut être celle qui donne le clone des prochaines métastases à venir, mais elle peut aussi être révélatrice du fait qu'il y a déjà d'autres cellules microscopiques métastatiques qui risquent d'aller s'installer ailleurs par la suite. Quand on voit une métastase, on ne sait pas *a priori* dans lequel de ces deux cas on se trouve. Faut-il donc être dans une attitude maximaliste où on donne les meilleures chances et on cherche à guérir d'une maladie métastatique, ou est-ce que vous avez considéré *a priori* qu'à partir du moment où il y a une métastase quelque part, il y en a une autre qui se balade, qui est invisible, et il n'est pas la peine d'aller se bagarrer pour aller traiter localement celle que vous voyez ? Le médecin doit-il avoir une posture *a priori* ou un pragmatisme avec une tentative d'améliorer sa prise en charge en essayant d'accueillir des éléments biologiques et de l'incertitude ? La cancérologie relève plus de la seconde attitude, car elle se doit d'accueillir l'incertitude et donner de l'espoir.

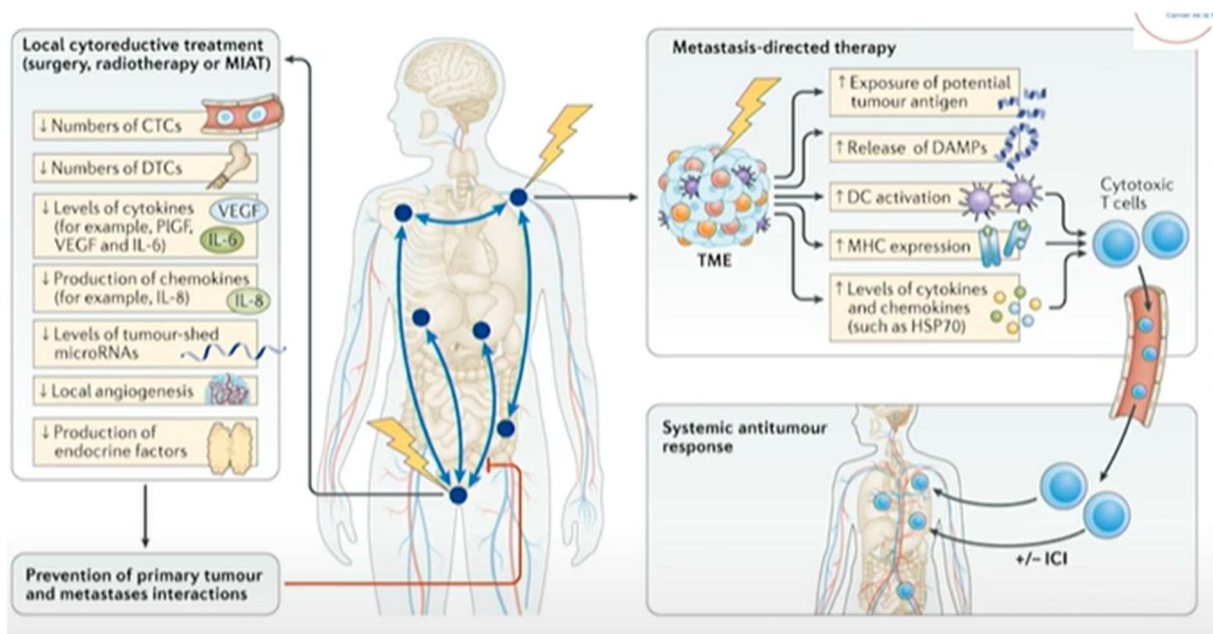


### C) Stratégie adaptative par radiothérapie stéréotaxique en amont de l'hormonothérapie

On a pu montrer que, pour les patients qui ont peu de métastases (3 au maximum) mais un taux de PSA en ascension, on pouvait ne pas donner tout de suite de l'hormonothérapie, mais les traiter d'abord par radiothérapie stéréotaxique. Sur les 24 patients qui avaient d'abord été traités par radiothérapie stéréotaxique, 14 n'ont finalement pas eu besoin d'hormonothérapie. Certains ont eu une 2<sup>e</sup> et, même une 3<sup>e</sup> irradiation, mais on a pu différer le recours à l'hormonothérapie, ce qui est mieux en termes de qualité de vie, et permet également de différer l'hormono-résistance. On sort ainsi du dogme « métastase = hormonothérapie ». Evidemment, cela ne peut pas se faire chez tous les patients.

Des études ont montré que lorsqu'on irradie des métastases, on a une action sur la maladie générale en activant le système immunitaire qui va aller détruire les métastases à distance non en zone irradiée (Figure 4). On traite donc la prostate par radiothérapie chez les patients métastatiques car on a aussi un effet antitumoral sur les métastases : lequel ?, combien ?, chez qui ?, ce sont des questions encore non résolues, mais on sait qu'on peut irradier la prostate chez ces patients métastatiques, puisqu'elle est le site d'où émergent les résistances.

Figure 4 : Effet local et à distance sur les métastases de la radiothérapie



### IV) Autres traitements des rechutes après traitement local

- La curiethérapie qui utilise les grains d'or pour piéger l'iode à bas débit, mais aussi à haut débit, et des vecteurs qui conduisent des sources radioactives et qui vont permettre sur des temps courts de délivrer des doses. On parle de ré-irradiation interne.
- La prostatectomie radicale après radiothérapie peut se faire mais il est plus compliqué de faire une chirurgie sur une zone irradiée, en termes de risque de séquelles urinaires.
- L'électroporation (Nanoknife).
- La cryo-ablation.
- Les traitements focaux (HIFU).



En fonction de la localisation de la tumeur (partie antérieure ou postérieure de la prostate), on peut en théorie privilégier l'HIFU ou la cryo-ablation, de façon à épargner l'urètre, mais actuellement, en l'absence de données d'études cliniques structurées, il n'existe pas d'algorithme de décision qui permette de choisir le traitement le mieux adapté.

Il est donc très important de rapporter, publier les expériences des centres cliniques pour pouvoir comparer les données et améliorer la prise en charge de ces rechutes.

# Gérer la récurrence des cancers métastatiques (PSMA)

Par le Dr Léa TURPIN, Responsable du service de médecine nucléaire à l'hôpital Foch (Suresnes).

## I) Médecine nucléaire et cancer de prostate

### A) Généralités sur la médecine nucléaire

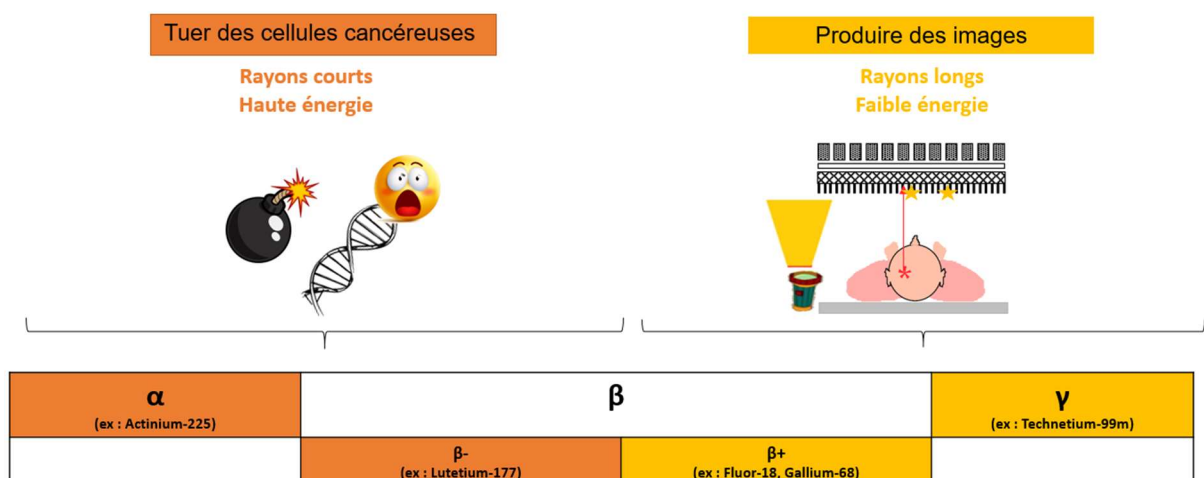
La médecine nucléaire est une spécialité relativement peu connue, que ce soit par les médecins qui n'ont pas l'habitude de passer dans ce service au cours de leur formation, ou par la population générale. Elle est constituée de 2 versants : une partie imagerie (radiologie) et une partie thérapeutique. Elle consiste en l'administration au patient d'un radiopharmaceutique (généralement, une molécule injectée par voie intraveineuse) qui se compose de 2 éléments :

- Une molécule radioactive avec une énergie plus ou moins forte en fonction de ce que l'on cherche à faire (imagerie ou thérapie),
- Couplée à une molécule traceuse qui va servir à localiser des cellules d'intérêt ou un processus pathologique.

On a donc un couple entre la molécule qui va émettre le rayonnement qui va permettre de traiter ou de détecter, et la molécule qui va permettre à ce rayonnement d'accéder à des cibles spécifiques dans le corps humain. On a de la chance car on dispose d'une multitude de traceurs qui permettent d'explorer plein d'organes et plein de type de pathologies.

La molécule radioactive va être choisie en fonction de ce qu'on veut faire (Figure 1). Si on cherche à traiter (tuer) des cellules, on va utiliser des rayonnements hautement radioactifs, qui vont libérer beaucoup d'énergie sur une petite distance (comme l'Actinium ou le Lutétium). Si on veut juste faire des images, on va utiliser des rayonnements faiblement énergétiques mais qui vont loin et vont traverser le corps du patient pour permettre de détecter la répartition du radiotraceur dans l'organisme via des caméras, comme le Fluor et le Gallium qui sont les plus utilisés actuellement pour tout ce qui est imagerie et TEP, ou le Technetium pour la scintigraphie.

Figure 1 : Choix de la molécule radioactive en fonction de l'activité souhaitée (traitement ou imagerie)



## B) Radiotraceur du cancer de la prostate

Dans le cas du cancer de prostate, on dispose d'une cible de choix : le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) qui n'est pas aussi spécifique que le suggère son nom, mais permet de visualiser les cellules des tumeurs de prostate puisque son récepteur est sur-exprimé plus de 1000 fois dans la majorité des cancers prostatiques (> 90% des cas). Il permet donc de différencier les cellules tumorales des cellules normales. C'est donc la porte d'entrée qui permet d'accéder aux cellules cancéreuses prostatiques, que ce soit pour les photographier et les localiser dans l'ensemble du corps (imagerie) ou pour tenter de les tuer par la radiothérapie interne vectorisée (thérapie).

Pour ce qui est du versant imagerie du cancer de la prostate, on va prendre un traceur qui se fixe sur le récepteur du PSMA, qu'on va coupler à une molécule radioactive (le Gallium-68) pour regarder les zones qui fixent anormalement le radiopharmaceutique, ces zones correspondent à des lésions suspectes. On utilise différentes images (Figure 2) :

- Les images TEP en noir et blanc qui permettent de visualiser la répartition du radiopharmaceutique dans le corps avec les zones en noir qui correspondent aux endroits où le radiopharmaceutique est le plus concentré, donc les zones les plus suspectes, mais qui ne permettent pas d'identifier les organes où sont situées ces zones suspectes.
- Ces images sont couplées aux images scanner, comme celles faites en radiologie, ce qui permet de repérer les organes dans lesquels se trouvent les fixations anormales.

On obtient ainsi les images de fusion TEP-scanner qui correspondent à la superposition des deux images précédentes qui sont analysées séparément par le médecin nucléaire.

Figure 2 : Identification d'une lésion suspecte au sein d'un lobe prostatique



### Images TEP :

Visualisation de la répartition du radiopharmaceutique dans le corps

### Images scanner :

Visualisation de la prostate qui présente une fixation anormale

### Images de fusion (TEP scanner) :

Superposition des images de TEP et des images du scanner de repérage

## II) Imagerie nucléaire du cancer de prostate et TEP-PSMA

A tous les stades du cancer de prostate, on peut utiliser différents types d'examens et on dispose d'une grande variété de traceurs. Au stade initial (diagnostic), la TEP-PSMA a sa place, mais également au stade de récurrence biologique (quand le taux de PSA réaugmente de façon transitoire). A ce stade, on peut avoir uniquement une récurrence biologique ou déjà des lésions métastatiques. La TEP-PSMA est également utilisée en amont de la radiothérapie interne vectorisée (dans ce cas, elle peut être couplée à une TEP-FDG mais pas nécessairement) et va permettre d'identifier les patients candidats ou non à ce traitement. En fonction des radiopharmaceutiques utilisés, il y a une répartition physiologique différente. Dans le cas du PSMA, on observe une fixation dans les glandes salivaires et une élimination urinaire (avec un marquage des reins et de la vessie).

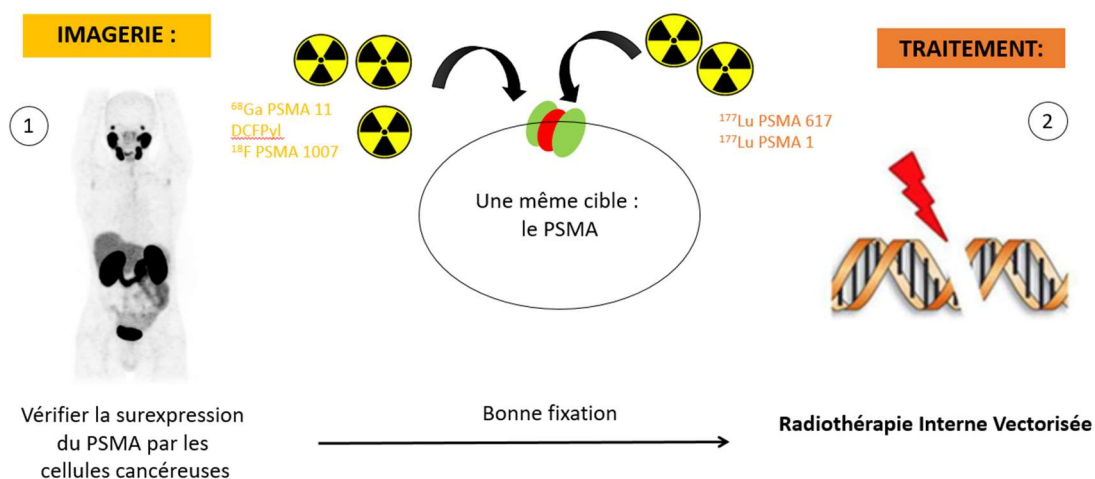
La TEP-PSMA est un examen relativement long mais n'est pas difficile à passer. Il n'est pas nécessaire

d'être à jeun et on peut prendre ses médicaments habituels. Par contre, comme pour tout examen de médecine nucléaire, on utilise des radiopharmaceutiques qui ont une courte durée de vie, qui ne se gardent pas, donc si on a un problème de livraison, un échec de synthèse parce qu'on ne parvient pas à fabriquer le radiopharmaceutique, l'examen peut être décalé dans le temps (retardé) ou reporté. La préparation du patient est longue mais indolore, il s'agit surtout d'une perfusion et d'une hydratation. L'injection du radiopharmaceutique n'est pas douloureuse, contrairement à celle, par exemple, des produits de contraste pour les scanners qui peuvent procurer des sensations de chaleur ou de vertige. Ensuite, il faut attendre à peu près une heure entre l'injection et l'acquisition des images afin que le produit se répartisse dans le corps et aille atteindre les cellules cibles. Pendant ce temps-là, le patient reste au calme allongé dans une pièce. Il faut avoir le moins possible d'activité pour avoir des images de qualité. L'acquisition des images se fait dans une machine qui ressemble à un scanner (anneau ouvert), et il n'y a généralement pas de problème de claustrophobie. Après l'examen, le médecin nucléaire voit éventuellement le patient pour expliquer les images ou les transmet directement au médecin traitant. Dans tous les cas, les images sont transférées à l'oncologue référent qui va l'intégrer dans l'ensemble des éléments du dossier médical du patient. Ce sont des images et on ne peut pas faire un diagnostic uniquement sur des images. Ce n'est qu'un élément qui permet au médecin avec les données médicales d'adapter la prise en charge. Après l'examen, il n'y a pas de consignes d'évitement des proches, seulement la nécessité d'une bonne hydratation pour faciliter l'élimination du produit.

### III) Approche théranostique

Le mot « théranostique » combine thérapeutique et diagnostique. Il s'agit d'utiliser une même cible, et d'envoyer des radioéléments différents avec des ligands, d'une part, pour faire de l'imagerie de type TEP-scanner et, d'autre part, pour traiter le cancer grâce à la radiothérapie interne vectorisée (Figure 3). Pour le cancer de la prostate, la cible est le PSMA, pour l'imagerie, il y a différents radioéléments mais le plus fréquemment utilisé est le Gallium-PSMA. Ainsi, on vérifie qu'il y a bien une sur-expression du PSMA au niveau des cellules cancéreuses. Dans la grande majorité des cas de cancer de prostate, il est effectivement sur-exprimé et on peut proposer une radiothérapie interne vectorisée (RIV) au patient en utilisant le PSMA couplé au Lutétium, molécule beaucoup plus énergétique. Evidemment la bonne fixation du PSMA n'est pas le seul paramètre qui est pris en compte dans la décision de réalisation d'une radiothérapie interne vectorisée, ce sont l'ensemble des paramètres cliniques qui vont conduire à choisir d'effectuer ou non ce traitement.

Figure 3 : Approche théranostique pour le cancer de prostate



Pour ce traitement, on utilise comme vecteur le PSMA-617 qui est couplé à un atome radioactif, le Lutétium qui émet des rayonnements en grande majorité de haute énergie et de parcours court et, en minorité, des rayonnements moins énergétiques qui permettent de faire les images. Une fois qu'on a fait la synthèse de ce médicament, qui maintenant est livré prêt à l'emploi, on l'injecte au patient par voie intraveineuse, le médicament vient se fixer sur le récepteur du PSMA à la surface des cellules et va ainsi pouvoir entrer dans la cellule. Une fois que le médicament est dans la cellule, les rayonnements sont libérés et cela va causer des dégâts au niveau de la cellule, qui vont conduire à la mort de la cellule. Ce n'est pas toujours aussi facile que ça, car parfois, des mécanismes de réparation de l'ADN (des dégâts causés par les rayonnements) viennent diminuer l'efficacité du traitement, ou parfois les dégâts ne sont pas suffisants pour entraîner la mort de la cellule.

Actuellement, ce médicament bénéficie d'un accès précoce, c'est-à-dire qu'il a une autorisation de mise sur le marché et qu'il n'est pas encore commercialisé. La RIV au PSMA ne peut être prescrite que pour les patients qui ont un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (hormonothérapie) et qui ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie (docetaxel, taxotère ou cabazitaxel) et au moins une ligne d'hormonothérapie de 2<sup>e</sup> génération (abiratéronne, enzalutamide, ...).

Le dossier du patient candidat à une RIV est présenté par l'oncologue référent à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) qui va discuter de l'adéquation du traitement aux données médicales du patient. Comme il y a peu de places de RIV, les patients sont très sélectionnés pour être sûrs que ce sont ceux qui bénéficieront le mieux de ce traitement et on prend bien le temps de regarder l'ensemble des données d'imagerie des patients.

Le traitement se fait par cycles de 7,4 GBq qui sont espacés de 6 semaines, et on peut aller jusqu'à 6 cycles. On peut être amené à arrêter le traitement avant ces 6 cycles si le patient répond très bien, ce qui est assez rare mais arrive, ou parce qu'il n'y a pas de réponse au traitement. S'il y a une progression après les 6 cycles, on peut renouveler ce traitement. Selon les établissements, le traitement se fait soit en hospitalisation soit en ambulatoire (hospitalisation de jour) avec une obligation de présence sur place d'au moins 6h à partir de l'injection, de façon à éliminer le produit radioactif dans les urines sur place. En effet, l'urine contenant le produit radioactif doit être recueillie à l'hôpital et stockée dans des fûts dédiés. La présence obligatoire de 6h n'est donc pas liée à d'éventuelles problèmes de tolérance (il n'y a généralement pas de problème de ce type), mais pour l'élimination de ces urines radioactives. Les étapes de la RIV sont une hydratation du patient avant et après l'injection, une injection en intraveineuse du radiomédicament qui dure entre 5 et 15 minutes. Ensuite, on surveille les constantes, on donne éventuellement un antiémétique (médicament qui agit contre les vomissements et les nausées) en prévision, mais, généralement, il n'y a pas d'effet secondaire à ce moment-là. Il peut y avoir des vomissements mais qui sont retardés de quelques heures par rapport à l'injection. L'autorisation de mise sur le marché du PSMA au Lutétium repose sur les résultats de l'étude VISION qui a montré un bénéfice de ce traitement sur la survie globale avec un profil de tolérance correct (profil des effets secondaires du médicament). D'autres études ont confirmé ces résultats et maintenant, de nouvelles études sont en cours pour évaluer l'intérêt de la RIV dans le traitement de phase plus précoce de la maladie, notamment avant chimiothérapie, mais nous ne disposons pas encore de leurs résultats.

Concernant la tolérance, on observe surtout une toxicité hématologique, donc sur les résultats des prises de sang : les globules rouges, blancs et les plaquettes peuvent diminuer. En général, la diminution se fait deux à trois semaines après l'injection puis ça remonte spontanément. On peut être amené à devoir transfuser ou donner des traitements de type EPO pour stimuler la moelle, notamment quand les patients ont une atteinte ostéomédullaire assez diffuse qui diminue leur capacité à régénérer leurs globules rouges correctement. Il peut également y avoir des troubles digestifs qui sont relativement rares. De plus, comme le PSMA est exprimé au niveau des glandes salivaires, le traitement peut entraîner un phénomène de sécheresse buccale qui est une toxicité cumulative, c'est à dire que plus on reçoit de cycles, plus on risque d'avoir de toxicité avec une sensation de bouche sèche qui peut à long terme devenir permanente. Cela ne gêne pas les patients pour s'alimenter, mais il faut boire un peu plus.

Ce traitement a montré un bénéfice en termes de qualité de vie sur tous les indicateurs quand il est comparé à l'hormonothérapie de 2<sup>e</sup> génération, et a une moindre toxicité par rapport à la chimiothérapie. Le principal avantage de ce traitement est donc la conservation de la qualité de vie due à l'absence d'effet secondaire, et l'espacement des cures de 6 semaines qui permet au patient de se reposer entre chaque cure. Ce traitement a également montré un bénéfice en termes de contrôle de la douleur comparé à l'hormonothérapie de 2<sup>e</sup> génération. On constate souvent une diminution des douleurs en cours de traitement, avec une diminution de la consommation des antalgiques (comme une diminution ou un arrêt d'utilisation des morphiniques). Bien sûr, tous les patients n'ont pas ce bénéfice, mais on le constate de façon régulière.

#### **IV) Evolution du traitement**

Les développements futurs de ce traitement s'orientent vers :

- l'utilisation de ce traitement à des stades plus précoces car on pense qu'il sera encore plus efficace si l'état général du patient est meilleur (par exemple, des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie),
- l'association avec d'autres thérapies,
- l'utilisation d'une autre molécule radioactive, l'Actinium.

L'important, actuellement, est d'améliorer l'accès à ce traitement. En effet, malgré le fait que l'on n'ait plus de problème d'approvisionnement de ce médicament comme cela a été le cas précédemment, il y a des problèmes :

- d'autorisation puisque tous les centres cliniques ne disposent pas d'autorisation de traiter,
- et de ressources humaines qui limitent l'offre de soins.

Un effort pour résoudre ces deux problèmes est vraiment indispensable.

## Questions-réponses entre les intervenants et l'assistance

**Question de la salle :** Pourquoi ne parle-t-on pas de l'immunothérapie pour le cancer de prostate, alors qu'on l'évoque beaucoup pour d'autres cancers ?

**Rép. Pr Cussenot :** Seul un tout petit nombre de cancers de prostate (environ 5%) qui ont des anomalies génétiques spécifiques sont susceptibles de répondre à l'immunothérapie. Les nombreux essais cliniques réalisés à ce jour, même ceux qui portaient sur des associations avec d'autres traitements, ont montré que la majorité des autres cancers de prostate avancés ne répond pas à l'immunothérapie. Il est recommandé de rechercher cette anomalie génétique au moment du diagnostic en cas de cancer de prostate métastatique (recommandation de l'Institut National du Cancer), avec un faible risque de la retrouver.

**Question de la salle :** Pouvez-vous nous éclairer sur la notion du PSA libre et du rapport PSA total/PSA libre ?

**Rép. Pr Cussenot :** Le PSA circule dans le sang sous différentes formes et tailles : une partie du PSA est fixée sur d'autres protéines, et une partie dite « libre », elle, ne l'est pas. Le cancer de la prostate et l'hypertrophie bénigne de la prostate, qui s'accompagnent, tous les deux, d'une augmentation du taux de PSA total, se distinguent par le pourcentage entre PSA libre ou non. De la même façon, ils n'ont pas les mêmes pourcentages des différentes formes de PSA (certains tests comme celui de l'index PHI se basent sur ces différences). Toutefois, cela reste probabilistique, et le rapport PSA total/PSA libre n'a d'intérêt que s'il est vraiment effondré (en dessous de 5%) pour être indicateur de cancer de prostate. De plus, ce rapport diminue aussi en cas d'inflammation de la prostate qui est une autre cause de mauvaise interprétation du taux de PSA (puisque cette pathologie est aussi associée à une augmentation du taux de PSA total). Ce rapport PSA total/PSA libre a donc peu d'intérêt et n'a pas d'impact sur la prise en charge clinique.

**Rép. Pr Mongiat-Artus :** Son intérêt est tellement minime qu'il n'est plus remboursé au laboratoire.

**Question de la salle :** Les données statistiques que vous avez montrées portent sur une période qui s'arrête en 2018, y a-t-il des études portant sur des données plus récentes et seront-elles publiées ?

**Rép. Pr Cussenot :** Depuis quelques années, toutes les données de la sécurité sociale ont vocation à être accessibles à la recherche. Chaque année, une extraction de ces données est réalisée, et peut permettre de faire de telles études. Ainsi, on peut connaître les prescriptions et examens médicaux faits aux patients atteints de cancer de prostate, mais on ne peut pas savoir les détails de la tumeur des patients (comme le score de Gleason). Cela permet de reconstituer l'histoire du patient et de voir comment les techniques évoluent. Par exemple, la prostatectomie par coelioscopie a quasiment disparu, remplacée par la chirurgie assistée par robot. Cela est lié à l'apprentissage des jeunes urologues car vous appliquez forcément la technique que vous avez apprise.

**Question de la salle :** Quelle est l'indication actuelle de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) ?

**Rép. Dr Turpin :** Actuellement, elle doit être prescrite en 3<sup>e</sup> ligne, c'est-à-dire après une ligne de chimiothérapie, suivie d'une ligne d'hormonothérapie de 2<sup>e</sup> génération, chez des patients atteints d'un cancer de prostate métastatique résistant à la castration, donc à un stade avancé de la maladie.

**Question de la salle :** Dans mon expérience, j'ai pu avoir une RIV en Allemagne à un stade plus précoce de la maladie, qu'en pensez-vous ?

**Rép. Dr Turpin :** Il est vrai que probablement, plus on réalise ce traitement à un stade précoce de la maladie, plus on potentialise les chances de réponse et, surtout, on diminue le risque de toxicité même si ce traitement est plutôt bien toléré. Quand on n'a pas eu de chimiothérapie, on a forcément moins de risque d'avoir une anémie ou une diminution des globules sanguins.

**Rép. Mr Muntz :** En France, cela ne sera jamais réalisable car il n'y a pas assez de centres habilités et de personnels pour répondre à une demande très large. Il faudra forcément aller le faire à l'étranger (Suisse, Allemagne, ...), mais cela veut dire le payer soi-même. La France n'est pas si mal placée, en Italie, par exemple, les choses sont bien moins avancées. Avant de remonter les lignes (traitement à une phase plus précoce), il faut déjà être en mesure de répondre à la demande de tous les patients qui répondent aux critères actuels d'éligibilité à la RIV.



👏 **Question de la salle :** Pour un patient qui est insuffisant rénal, quelle est la limite à partir de laquelle il ne peut plus être traité ?

👏 **Rép. Dr Turpin :** Pour ce qui concerne la RIV, il n'y a pas de limite en termes de fonction rénale. En général, avec une clairance de la créatinine en dessous de 30, on fait attention. Ça ne veut pas dire que le traitement est impossible, mais il faut être plus prudent. Les toxicités rénales sont rares et pas forcément liées à la préexistence d'une insuffisance rénale.

👏 **Question de la salle :** Après un traitement par Nanoknife, est-il vraiment nécessaire de faire un TEP-scan annuel en plus de l'IRM ?

👏 **Rép. Pr Cussenot :** Si l'IRM et le taux de PSA sont normaux, il n'y a pas besoin de faire un TEP-scan systématique.

👏 **Question de la salle :** Après récurrence post-prostatectomie, y a-t-il une différence de performance pour l'imagerie entre les traceurs Choline et PSMA ?

👏 **Rép. Dr Turpin :** Pour la récurrence biologique, les performances de la TEP-PSMA sont meilleures que celles de la TEP-Choline. Le PSMA est le traceur qui a les meilleures performances diagnostiques, mais sa réalisation va dépendre du taux de PSA, de sa disponibilité dans les centres cliniques, ... C'est au clinicien de déterminer l'examen qu'il juge le plus pertinent pour le patient.

---

Le Président Roland MUNTZ met fin à la journée scientifique et remercie :

Le Président du Conseil scientifique de l'ANAMACaP,  
L'ensemble des nos conseillers scientifiques et experts intervenants,  
Les participants, les adhérents, leurs proches, les membres actifs, bénévoles et les collaboratrices  
Et l'ensemble de nos partenaires, soutiens publics et institutionnels.

Journée organisée en partenariat :



Et avec le soutien institutionnel :

