



Journée Scientifique du 11 septembre 2020

En visioconférence
(Replays disponibles jusqu'en septembre 2021 sur www.happyvisio.com avec le code partenaire ANAMACAP)

SOMMAIRE

« Le PSA en 2021 : Historique et marqueur »

*Par le Pr Olivier CUSSENOT, chef du service urologie Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien (APHP) Sorbonne Université, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP.....***Page 3**

« Tep Scan, imagerie fonctionnelle et traitements vectorisés : techniques actuelles et nouveautés »

*Par le Dr Mathieu GAUTHE, service de médecine nucléaire de l'hôpital Tenon à Paris, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien (APHP) Sorbonne Université et le Pr Georges FOURNIER, chef du service urologie du CHU de BREST, Président de l'Association Française d'Urologie (AFU).....***Page 8**

« Séquençage génétique des cancers de la prostate »

*Par le Pr Olivier CUSSENOT, chef du service urologie Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien (APHP) Sorbonne Université, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP.....***Page 17**

« Présentation de l'Aquadémie Paris Plongée »

*Par le Pr Jean-Pierre LOTZ, chef de service d'oncologie médicale et de thérapie cellulaire, DMU de cancérologie, Hôpital Tenon (APHP), Sorbonne Université.....***Page 20**

« Oxygénothérapie hyperbare et radiothérapie de prostate »

*Par Mr Jean-Claude LE PECHON, ingénieur Conseil en Hyperbarie - membre de l'association PBERTH (Physiologie, Biologie, Evaluation, Recherche et Traitement en Hyperbarie) et Par le Professeur Djillali ANNANE, Directeur du Centre Hyperbare de l'Hôpital de Garches AP-HP Université Paris Saclay (UVSQ).....***Page 22**

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

*.....***Page 28**

Le PSA en 2021 : Historique et marqueur



Pr Olivier CUSSENOT, chef du service urologie des Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien (APHP) Sorbonne Université et Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP

I) Introduction

Le PSA (Prostatic Specific Antigen) a été découvert et utilisé en clinique dans les années 80 pour le dépistage du cancer de la prostate. Le taux de PSA est mesuré dans le sang à l'aide d'une simple prise de sang.

Avant le PSA, les phosphatases acides prostatiques étaient utilisées dans le cadre du cancer de la prostate. Elles étaient élevées uniquement au stade de métastases osseuses et donc ne permettaient pas un diagnostic précoce du cancer de la prostate.

Le PSA a révolutionné les pratiques en réduisant la mortalité par cancer de la prostate au prix d'une énorme augmentation de l'incidence (nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate annuel) et d'un éventuel sur-traitement. Le nombre de publications sur le PSA a explosé dans le temps, et aujourd'hui encore le sujet est d'actualité.

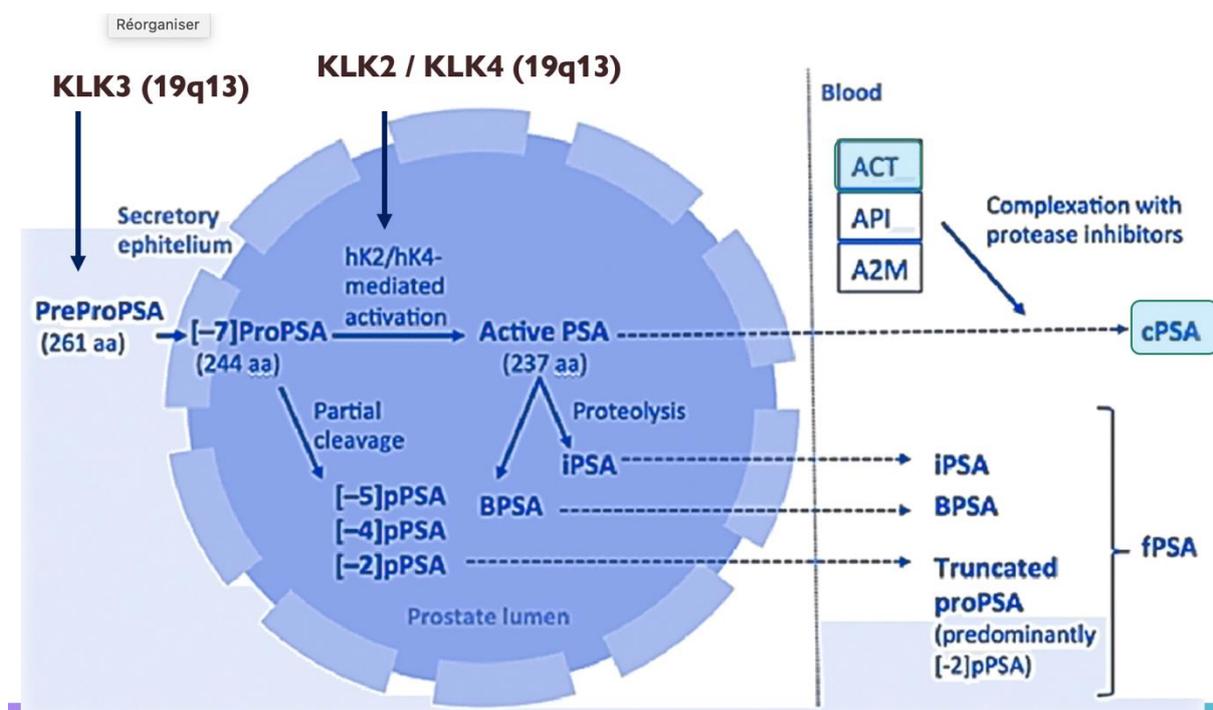
Le PSA appartient à la famille des kalikréines (KLK), qui sont des protéines à fonction enzymatique (elles clivent d'autres molécules). La KLK 3 correspond au PSA, son rôle est de liquéfier le sperme au moment de l'éjaculation. Il s'agit d'une protéine très spécifique des glandes prostatiques qui est sous la commande de la testostérone et plus spécifiquement de la dihydrotestostérone (forme active de la testostérone).

Ainsi, on ne retrouve pas de PSA avant la puberté dans le sang ou le sperme.

Le cancer de la prostate, qui dérive des cellules prostatiques, exprime et produit donc cette protéine.

Mais le PSA, n'est pas spécifique du cancer de la prostate. En effet, toute situation d'inflammation, infection ou augmentation de taille de la prostate autre que le cancer peuvent s'accompagner d'une augmentation du PSA.

La protéine PSA n'est pas directement produite sous sa forme active. En effet, elle est tout d'abord produite sous une forme non active : le pro-PSA. D'autres KLK vont servir à cliver le pro-PSA afin de le rendre actif sous forme de PSA. De même, lorsqu'il passe dans le sang le PSA peut être lié à d'autres protéines ou peut être libre. Toutes ces différentes formes du PSA sont dosables dans le sang et ont été testées pour le diagnostic du cancer de la prostate.



Biologie du PSA et formation des différentes fractions du PSA

II) Utilisation du PSA dans le cancer de la prostate

Le dosage du PSA s'applique à tous les stades de la maladie. Il agit comme un couteau suisse du cancer de la prostate car il est utile partout, mais comme un couteau suisse, il reste imparfait.

Le PSA est ainsi utilisé pour évaluer les prédispositions au cancer de la prostate, le diagnostic précoce (dépistage), le pronostic et le suivi (rémission, récurrence).

A) Le PSA prédictif précoce

Le PSA étant sous la dépendance de la testostérone, et ayant sa propre génétique, il peut être un facteur prédictif très précoce de cancer de la prostate. En effet, un PSA élevé tôt signifie une dérégulation pouvant prédisposer au cancer.

Avant 50 ans si le PSA est inférieur à 0,7 ng/mL, il existe un très faible risque d'avoir un cancer de la prostate agressif avec des métastases dans les 25 prochaines années. Cependant si le PSA est supérieur à 1,6ng/mL, il y a 8% de risques de développer dans les 25 années un cancer agressif.

B) Le PSA dans le dépistage du cancer de la prostate

La valeur prédictive positive du PSA (à savoir, la probabilité d'avoir un cancer de la prostate si le dosage est supérieur à 4ng/mL) est de 30%. Ainsi il s'agit d'un indicateur imparfait entraînant un risque de biopsies inutiles.

Plus le seuil du PSA est abaissé, plus sa valeur prédictive positive va diminuer (si le PSA est fixé à 3ng/mL, la valeur prédictive positive passe à 28%).

Malgré des performances moyennes, l'utilisation du PSA dans le dépistage a permis tout de même de diminuer le risque de décès ou de métastases dans la population générale.

Pour améliorer les performances du PSA, on utilise la **densité du PSA** qui est égale à la valeur du PSA sur volume de la prostate. Le seuil de 12% est communément retenu.

D'autres valeurs du PSA peuvent être utilisées dans le diagnostic pour améliorer le PSA :

- La **vélocité du PSA** : différence à un an entre deux taux de PSA. Si la valeur augmente de 0,35ng/mL à 0,75ng/ml sur une année, le cancer est suspecté.
- Le dosage du **PSA libre** sur le PSA total. Le seuil est entre 10% et 25%. Plus le pourcentage est élevé plus le risque d'avoir un cancer de la prostate est faible.

De nouveaux scores reposant sur les dosages des différentes fractions sanguines du PSA ont aussi été élaborés :

- L'Index Phi : Il repose sur le dosage du Pro-PSA, du PSA libre et du PSA total. La formule est la suivante : $\text{Pro-PSA/PSA libre} \times \sqrt{\text{PSA total}}$. Ce score est corrélé au risque d'avoir des biopsies positives et à l'agressivité du cancer de la prostate. Aujourd'hui ce test reste inférieur aux performances de l'IRM, mais supérieur à la densité du PSA. Il est disponible en France mais non remboursé.
- Le 4k score : il utilise le dosage du PSA libre, de la KLK2 et du PSA intact. Ce score est corrélé au risque d'avoir des biopsies positives ou un cancer de plus haut grade. Cependant il est peu utilisé face aux performances de l'IRM. De plus, il est aussi coûteux qu'une IRM prostatique.

C) Le PSA et la récurrence

Le PSA est un excellent marqueur après traitement pour détecter une récurrence.

Les critères de récurrence en fonction du traitement initial sont résumés sur la figure ci-dessous. En cas d'élévation après un traitement, le PSA doit être contrôlé à nouveau 2-3 mois afin de confirmer la récurrence.

Le **nadir** est la valeur la plus basse que le PSA ait atteinte après traitement par radiothérapie ou curiethérapie.

Après curiethérapie, il est fréquent de voir un rebond du PSA passager jusqu'à plusieurs mois après traitement sans que cela ne signifie une récurrence.

Le temps du doublement inférieur à 10 mois est aussi marqueur de récurrence.

Le TEP-PSMA est l'examen indiqué en cas de récurrence pour détecter au plus tôt le site de récurrence.

Valeur du PSA permettant de confirmer une récurrence selon le traitement initial du cancer

Type de traitement	Valeur du PSA
Prostatectomie radicale	>0,2 ng/ml
Radiothérapie ou curiethérapie	Nadir + 2 ng/ml
Hormonothérapie	>0,5 ng/ml OU temps de doublement du PSA <10 mois

D) Variabilité du PSA

Le PSA a une forte **variabilité individuelle** :

- Génétique du PSA : le gène du PSA ne fonctionne pas pareil pour tout le monde. Certaines personnes peuvent en produire plus que d'autres de façon physiologique.
- En cas d'andropause, le PSA aura tendance à baisser.
- Les médicaments à base d'oestrogènes le font baisser.
- L'inflammation fait augmenter le PSA.
- Variabilité ethnique : chez les Asiatiques les seuils diagnostiques du PSA sont plus bas.

Ainsi, le PSA ne peut être interprété que de façon individuelle.

Chez les obèses par exemple, le taux de PSA va diminuer, ainsi que chez les patients sous certains traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Les autres médicaments qui font varier le PSA sont les diurétiques thiazidiques, les médicaments pour l'HTA, les anti-inflammatoires ou les statines.

Certains simulateurs prenant en compte tous ces facteurs existent et sont accessibles sur le site de l'ANAMACaP (<https://www.anamacap.fr/le-depistage/outil-de-diagnostic-precoce-pca-diag-simulator/>)

III) Conclusion

Le PSA comme beaucoup d'autres marqueurs doit être interprété individuellement pour en faire le meilleur usage possible. Plus récemment, l'IRM associé au PSA a permis d'améliorer fortement ses performances.

Questions réponses :

- 👉 **Question :** Quand un traitement par blocage androgénique complet (Firmagon + Casodex) n'est plus efficace, à quel traitement recourir ?
- 👉 **Pr CUSSENOT :** Il faut débiter une **hormonothérapie de seconde génération** (Zytiga ou Xtandi).
- 👉 **Question :** Qu'en est-il de la **chlordécone** ?
- 👉 **Pr CUSSENOT :** Il y a un débat actuel. Il s'agit d'un pesticide utilisé pour la culture de la banane et qui n'est plus utilisé depuis les années 70 mais qui a imprégné le sol avec contamination du sol en Martinique. Il n'y a pas de preuves formelles que cette situation augmente le risque de cancer de la prostate. Cependant l'activité anti-androgène fausse le résultat du PSA. En cas de forte exposition il faut abaisser le seuil du PSA pour le diagnostic.
- 👉 **Question :** En cas de **récidive** après chirurgie, quels seuils appliquer ?
- 👉 **Pr CUSSENOT :** Au-dessus de 0,2ng/ml pour une récidive après chirurgie.

Le traitement est alors une radiothérapie de rattrapage que l'on doit faire avant 0,9 ou 1 ng/mL, mais dans 50% des cas la zone irradiée n'est pas la bonne.

Aujourd'hui avec le **TEP-PSMA dès 0,5 ng/mL** on pourra identifier et cibler la récurrence. Si la maladie est trop avancée on évite la radiothérapie et on débutera un traitement général. Le TEP-PSMA doit être fait après un PSA >0,5 ng/mL.

👉 **Question :** Quel est le rythme de surveillance du PSA après une prostatectomie radicale ?

👉 **Pr CUSSENOT** **6 semaines après la chirurgie, il doit être indétectable.**
Le délai de 6 semaines correspond au temps d'élimination du PSA dans le sang. Puis on prescrit un dosage tous les 6 mois pendant les 5 premières années. Ensuite le PSA sera dosé annuellement.

👉 **Question :** Comment évaluer les variations hypersensibles du PSA (0,004, 0,005) ?

👉 **Pr CUSSENOT** Le seuil de limite de détection est soit à 0,01 ou 0,03 selon les tests dans les laboratoires. Ces variations sont la résultante des variations des machines et il ne faut pas en tenir compte.

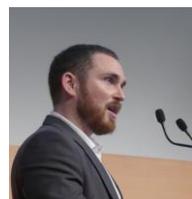
👉 **Question :** Quelle est la relation entre le taux de PSA et le PSA cellules circulantes ?

👉 **Pr CUSSENOT** Les cellules circulantes ne sont pas utilisées en pratique. Un vieux test a été utilisé il y a 20 ans pour les patients métastatiques mais n'est plus du tout utilisé.

TEP SCAN, imagerie fonctionnelle et traitements vectorisés : techniques actuelles et nouveautés



Par le professeur Georges FOURNIER, chef du service urologie du CHU de BREST, Président de l'Association Française d'Urologie (AFU)



Et le Docteur Mathieu GAUTHE, praticien hospitalier dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Tenon - en charge de tout ce qui concerne l'activité diagnostique et thérapeutique du cancer de la prostate, notamment avec l'utilisation des ligands du PSMA.

I) Introduction

Dans le cancer de la prostate, la gravité de la maladie est portée par l'apparition de métastases. L'intérêt du traitement est donc d'éviter l'apparition de métastases en traitant la lésion primitive (la prostate). Plus la tumeur augmente de taille, plus le risque de métastase est élevé. Ainsi le traitement rapide permet d'éviter la dissémination métastatique.

En cas de récurrence après traitement radical, il ne s'agit pas d'une nouvelle maladie mais de cellules résiduelles non détectées avec nos imageries actuelles lors du premier traitement.

L'imagerie et ses évolutions permettront de détecter plus précocement ces micro-métastases, d'adapter nos traitements en fonction et donc de mieux soigner les patients en fonction du stade réel de leur maladie.

II) Imagerie conventionnelle dans le cancer de la prostate

L'imagerie permet de guider le traitement à tous les niveaux, que ce soit à visée diagnostique ou thérapeutique. L'imagerie dans le cancer de la prostate permet de :

- Voir la tumeur primitive (avec l'IRM de prostate)
- Faire le diagnostic (biopsies de prostate guidées par l'imagerie)
- Faire le bilan d'extension locale de la prostate (IRM ganglionnaire, TEP-choline, scintigraphie osseuse)
- Faire le bilan métastatique (TEP-choline, scintigraphie osseuse)
- Faire le suivi après traitement (IRM de prostate)

Le scanner, l'IRM corps entier et la scintigraphie sont de bons examens pour détecter les métastases dans le cancer de la prostate, cependant ils sont moins performants pour détecter les micro-métastases.

1) La scintigraphie osseuse

Cet examen est utilisé dans le bilan d'extension d'un cancer de la prostate à haut risque et permet de détecter des métastases localisées uniquement à l'os.

Le concept de cet examen repose sur l'injection intraveineuse de biphosphonates marqués radioactivement. Les biphosphonates permettent de détecter la réaction de défense de l'os agressé par la métastase car ils mettent en évidence le remaniement osseux. La scintigraphie osseuse permet donc de repérer un remodelage osseux qui n'est pas ailleurs pas spécifique uniquement de métastases. Ainsi il peut y avoir des faux négatifs témoins d'un os se remaniant pour des raisons autres que cancéreuses (ostéoporose ou fracture par exemple).

Les performances de détection de métastases osseuses de la scintigraphie restent cependant limitées.

En effet, il est retrouvé un taux de positivité de 2,3% pour un PSA < 10 ng/mL et de 15% pour un PSA > 20 ng/mL.

Les deux facteurs prédictifs de détection de métastases osseuses sont un score de gleason de la tumeur de prostate supérieur à 7 et le PSA supérieur à 20 ng/mL.

L'utilisation couplée avec le scanner a amélioré les performances de la scintigraphie et permet d'avoir une meilleure résolution d'images.

2) TEP-FNA (18F-Fluorure de sodium)

Le TEP-FNA marqué au fluorure permet lui aussi de détecter un remodelage osseux.

Les performances de cet examen chez les patients à haut risque retrouvent une sensibilité > 90% pour une spécificité variable allant de 50 à 100%. La **sensibilité** est la capacité d'un examen à détecter une maladie lorsqu'elle est présente tandis que la **spécificité** est la capacité d'un examen à éliminer une maladie lorsqu'elle n'est pas présente.

Ainsi un examen ayant une sensibilité de 90% signifie que si cet examen est positif pour une métastase par exemple, dans 90% l'examen aura fait un bon diagnostic.

L'impact de cet outil sur la modification de stratégie est plutôt faible.

3) TEP-Choline

La Choline témoigne de la multiplication de la membrane des cellules. Plus la membrane se multiplie rapidement, plus la Choline est consommée et plus le traceur est visualisé sur l'image. Ce traceur étudie l'os, les anomalies de la prostate ainsi que toutes les régions du corps.

Les performances de la TEP-choline pour diagnostiquer une atteinte ganglionnaire ne sont pas très bonnes.

Cependant, la TEP-choline a de meilleures performances que la scintigraphie osseuse ou le TEP-FNA pour diagnostiquer des lésions osseuses à distance.

En situation de récurrence biologique, il s'agit de l'examen de référence pour mettre en évidence une récurrence ganglionnaire ou métastatique. Cependant, la performance de cet examen dans le cadre de la récurrence est optimale lorsque le **PSA est au-dessus de 1,5 ng/mL**.

L'impact de la TEP-Choline sur la modification de stratégie thérapeutique est d'environ 40%.

III) Cadre légal d'utilisation des médicaments en France

En France, la réglementation des médicaments, et donc des différents radio-traceurs, est réglementée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Ainsi la prescription d'un médicament peut se faire si le médicament a eu une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** dans une ou plusieurs indications spécifiques. Par exemple, l'acétate d'abiratéronne (Zytiga) peut être prescrit par un médecin pour des patients atteints d'un cancer de prostate métastatique de haut risque.

Cette AMM permet à tout médecin de prescrire un médicament donné lorsqu'il est indiqué. De même, il est possible de prescrire un médicament ayant eu une AMM mais dans une autre indication et dans ce cas, le patient risque un refus de prise en charge par la sécurité sociale.

La choline et le FNA (18F-Fluorure de sodium) ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans les indications du bilan d'une récurrence dans le cadre d'un cancer de la prostate.

Certains médicaments qui n'ont pas encore l'AMM peuvent toutefois être prescrits par le médecin dans le cadre de l'**Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)**.

Il y a deux ATU possibles en France :

- ❖ **ATU de cohorte** : Il s'agit d'une autorisation temporaire délivrée par l'agence du médicament (ANSM) pour des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumés. Le médicament ayant l'ATU de cohorte est destiné à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans le cadre d'un protocole thérapeutique. Elle est délivrée à la demande des titulaires des droits d'exploitation (le laboratoire) qui ont déposé ou s'engagent à déposer une demande d'AMM. L'ATU de cohorte permet de prescrire une molécule dont l'effet est reconnu dans l'attente de l'obtention de l'AMM par le fabricant.
- ❖ **ATU nominative** : le médecin demande l'autorisation temporaire à l'agence du médicament (ANSM) pour un patient donné. Le patient doit avoir essayé tout ce qui a été mis sur le marché et ne peut pas participer à une étude biomédicale.

Le radio-traceur PSMA quant à lui n'a pas encore l'AMM, ni l'ATU de cohorte. Il ne peut se délivrer que dans le cadre d'une ATU nominative. L'ATU de cohorte pour le PSMA devrait bientôt être obtenue.

IV) Théranostique en médecine nucléaire

A) Différents types de traceurs utilisés en TEP-TDM

Le concept du TEP-TDM (Tomographie par Émission de Positons) repose sur l'utilisation d'un traceur injecté dans le système sanguin du patient. Ce traceur est radioactif et peut donc être vu sur les examens d'imagerie. Ce traceur possède des propriétés chimiques faisant qu'il va se fixer sur la tumeur ou sur la métastase, et permettra donc de les mettre en évidence.

Les différents traceurs utilisés en TEP-TDM sont :

- ⇒ Le plus fréquent est le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG). Il s'agit d'un sucre radioactif qui permet de détecter de nombreux cancers (sein, colon...) mais pas les cancers les plus « calmes » tels que le cancer de prostate, pour lesquels un TEP-TDM au FDG n'est pas adapté.
- ⇒ Le ^{18}F -fluorure de sodium (FNa) montre les métastases du squelette, mais le cancer de prostate métastase ailleurs notamment dans les ganglions.
- ⇒ Le ^{18}F -fluorocholine (FCH) : la choline est un constituant des membranes cellulaires.
- ⇒ Le ligand de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué au ^{68}Ga (PSMA)

Ces deux derniers traceurs sont adaptés au cancer de prostate.

B) Qu'explore-t-on avec un TEP-TDM ?

Le TEP-TDM permet de réaliser :

- ✓ **Une imagerie métabolique** : voir si une tumeur a besoin de plus de petites molécules produites par le métabolisme : c'est le cas du TEP-TDM à la Choline
- ✓ **Une imagerie de récepteurs** : détecte si une structure est anormale ou normale mais exprimée en quantité anormale : c'est le cas du TEP-TDM au PSMA.

Imagerie métabolique	Imagerie des récepteurs
Approche basée sur la captation et l'accumulation d'un substrat traceur du métabolisme cellulaire	Approche basée sur l'expression de récepteurs cellulaires auxquels se lie le traceur
Sur-consommation du traceur par le cancer considéré	Détermination de façon non invasive de la sur-expression des récepteurs
Plus la fixation est intense, plus la cellule est métaboliquement active	Plus la fixation est intense, plus l'expression des récepteurs est importante



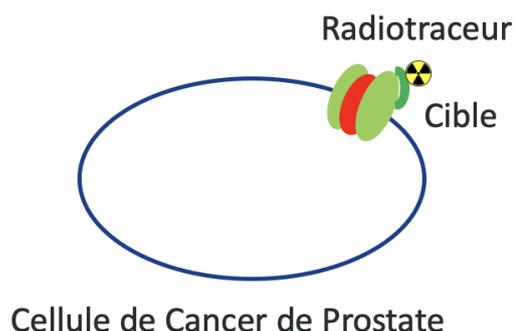
Il existe donc deux types de traceurs :

- ✓ **Métabolique** : qui étudie l'activité répliquative de la cellule (la vitesse avec laquelle elle se multiplie et consomme des métabolites pour faire cela). La scintigraphie osseuse, le TEP-choline et le TEP FNa utilisent des traceurs métaboliques.
- ✓ **Récepteurs** : qui étudie la présence d'une caractéristique que la cellule présente à sa surface. Une cellule peut surexprimer fortement une caractéristique sans pour autant avoir une activité répliquative. Le TEP-PSMA utilise un traceur des récepteurs.

C) Concept de la théranostique

La théranostique permet de mettre en évidence en imagerie la présence d'une caractéristique spécifique d'une tumeur permettant la réalisation d'une cartographie de cette tumeur en vue d'un traitement ciblé. C'est le cas du PSMA.

La cellule dans un tissu avec une tumeur de prostate exprime à sa surface une cible qui est le PSMA. Le radiotracer est composé d'un ligand du PSMA (L-PSMA) qui va se fixer sur le PSMA à la surface des cellules malades, et est couplé à une molécule radioactive que l'on pourra détecter à l'aide de l'imagerie.



Le traceur peut se lier à différents types de molécules radioactives en fonction du but de l'examen car **le PSMA peut être utilisé à visée diagnostique (PSMA diagnostique) ou à visée thérapeutique (Radiothérapie Interne Vectorisée ou RIV)**. La molécule radioactive est choisie selon le type d'émission radioactive et son temps d'élimination.

D) PSMA à visée diagnostique

Le PSMA est un antigène de surface produit par la cellule cancéreuse (de prostate notamment). C'est une enzyme qui a une action sur le métabolisme. Les anticorps reconnaissant le PSMA ne fonctionnant pas, on lui apporte un faux substrat (sur lequel agit l'enzyme) pour détecter les cellules qui sur expriment le PSMA. Lors des traitements par antiandrogènes, cette structure augmente, donc il n'est pas nécessaire d'interrompre l'hormonothérapie avant l'examen.

L'expression du PSMA augmente progressivement :

- dans les hauts grades tumoraux
- dans les maladies métastatiques
- dans les maladies hormono-résistantes
- par suppression androgénique (hormonothérapie).

Il existe une complémentarité entre :

- ✓ la Choline qui met en évidence le métabolisme des lipides
- ✓ et le ligand du PSMA qui met en évidence la présence de l'enzyme

Les différents ligands du PSMA utilisés pour l'imagerie diagnostique sont :

- ✓ **PSMA 11** : le plus utilisé (couplé au gallium) n'est disponible que pour une ATU nominative.
- ✓ **PSMA 1007** : disponible depuis 2019 en France dans le cadre d'un essai clinique (couplé au Fluore 18)
- ✓ **PSMA DCFPyI** : accessible en France pour un essai.

Le type de radioactivité utilisé est la radioactivité Béta+ pour le TEP avec un temps d'élimination court pour visualiser la radioactivité uniquement pendant l'examen.

Au niveau des performances de cet examen, au niveau de la stadification initiale pour détecter la tumeur primitive cela semble limité mais a été encore peu étudié.

Les résultats sont variables dans la détection de métastases ganglionnaires (peu sensible, très spécifique). Pour les lésions osseuses, les résultats semblent prometteurs mais cela a été encore peu étudié.

La situation la plus étudiée est la récurrence biologique du PSA après traitement curatif.

En effet, 75% des patients avec de la maladie sont détectés. Plus le PSA est élevé, plus l'examen est performant avec 40% de diagnostic pour un PSA <0,5ng/mL et 90% pour un PSA >2ng/mL.

Le TEP-PSMA est supérieur aux performances de la TEP-choline (>10%) avec un taux d'impact sur la décision de traitement de 60%.

Actuellement l'indication d'ATU nominative du TEP-PSMA diagnostique est la récurrence biologique d'un cancer de la prostate avec TEP-Choline négative.

Différents essais cliniques évaluent le TEP-PSMA diagnostique :

- **Étude du Ligand DCFPyl (étude Python)** : Étudie les performances de cet examen lors de la 1^{ère} récurrence après traitement chirurgical ou curiethérapie
- **Étude ABX-CT** : Étudie le ligand PSMA 1007 mais actuellement clos.

E) PSMA à visée thérapeutique = Radiothérapie Interne vectorisée (RIV)

Au lieu d'implanter des grains (curiethérapie) ou d'irradier de l'extérieur (radiothérapie externe), on injecte un ligand qui va aller se fixer selon sa propriété métabolique ou de reconnaissance, irradier puis détruire la zone d'intérêt.

Les premiers traitements de ce type datent de 2014 en Allemagne. On fait un TEP-PSMA qui montre des lésions étendues, c'est donc dans ce cas-là une maladie diffuse (image à droite).

Il n'y a alors pas d'indication à la radiothérapie par exemple (trop de lésions). La chimiothérapie et les hormonothérapies de nouvelles générations sont indiquées en première indication.

Puis, en 3^{ème} ligne, on peut utiliser la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV). **Ce positionnement en 3^{ème} ligne risque de changer.** En effet, pour le cancer de la thyroïde par exemple, la RIV est utilisée en première ligne avec de l'iode radioactive (la thyroïde absorbe l'iode radioactive qui détruit le cancer).

On change de ligand pour qu'il reste plus longtemps sur place (au contraire de l'imagerie où il doit rester très peu de temps) : on utilise le Lutétium 177, qui émet des rayons permettant de faire une scintigraphie (image ci-dessous), de moins bonne qualité que le TEP-PSMA diagnostique.



TEP/TDM PSMA-11 (⁶⁸Ga) avant tt

Afin de mieux comprendre le fonctionnement du PSMA à visée thérapeutique, il est possible de faire une analogie avec le fonctionnement d'un missile téléguidé. Le missile va être guidé pour atteindre une cible, le PSMA agit comme le système de navigation qui va se fixer sur la cible (la prostate). Une fois le missile ayant atteint sa cible, il va exploser pour la détruire, ici l'explosion sera réalisée par la Lutétium.

Les différents ligands du PSMA utilisés en RIV sont :

- **PSMA 617**
- **PSMA 1** : utilisé depuis très peu dans le cadre d'une ATU nominative.

Il n'y a actuellement plus aucun essai clinique actuellement ouvert. Nous sommes en attente des résultats de l'étude Vision.

Au niveau des performances de la RIV marquée aux ligands du PSMA, globalement chez les patients résistant à la castration en échec de chimiothérapie et d'hormonothérapie de seconde génération, on observe une baisse du PSA de 50% selon les différentes études. Ce traitement semble mieux toléré par les patients que les traitements actuels de 3^{ème} ligne standards.

Les toxicités de la RIV sont :

- Sanguine 30-40%
- 5-10% sécheresse oculaire résolutif
- Rénale 10%, résolutives
- Fatigue
- Diarrhée, vomissements

Actuellement le traitement par RIV peut être prescrit dans le cadre d'une ATU chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration après une hormonothérapie de seconde génération et une chimiothérapie.

F) Radio traceurs du futur

Ligands du récepteur de la neurotensine :

- ✓ Il s'agit d'un peptide physiologique
- ✓ Il présente des récepteurs multiples dont un est surexprimé dans les cancers de la prostate. Lorsqu'il est activé, il est témoin d'une stimulation de la cancérogénèse.

Inhibiteurs de la protéine du fibroblaste activé :

- ✓ Mise en évidence dans le milieu nutritif de la tumeur
- ✓ Présent dans la plupart des cancers (90%)
- ✓ Caractéristiques d'activation favorisant la cancérogénèse
- ✓ Prix de l'innovation en 2019
- ✓ Hyperfixation chez tous les patients PSMA négatif et hormonorésistance
- ✓ Uniquement utilisé en imagerie diagnostique

Ligands du récepteur du peptide libérant la gastrine (Bombésine) :

- ✓ Surexprimé dans les cancers de prostate de bas grade
- ✓ Pourrait avoir un intérêt dans les formes précoces
- ✓ Utilisable en imagerie diagnostique et dans le traitement.

G) Limites de la théranostique

Il existe plusieurs freins à l'accessibilité des radio traceurs pour la pratique clinique :

- ❖ Le cancer de la prostate est une maladie à forte prévalence, et donc avec beaucoup de patients à explorer.

- ❖ Cette technique dépend d'un ligand marqué avec du gallium ou du fluor dont les processus de fabrication sont différents et nécessitent une infrastructure dédiée.
- ❖ Le gallium est pratique car disponible dans le service de médecine nucléaire. Sur une journée standard, 2 marquages sont possibles en une journée (le générateur ayant besoin d'un repos de 4 heures après un marquage). Un marquage sert à l'exploration de 6 patients. Donc sur une journée 12 patients sont explorables si l'appareil n'est utilisé que dans ce but. Ainsi il y a une limitation en nombre.
- ❖ Le Fluor 18 est quant à lui produit par un cyclotron uniquement de façon industrielle. Il n'est donc pas accessible à la réalisation dans le service de médecine nucléaire et doit donc être livré. Le rendement est supérieur à celui du Gallium, car il suffit de 2 heures pour produire 40 giga d'activité. Il est donc indispensable d'utiliser le Fluor dans le futur afin de garantir à tous les patients l'accès à cette technique.

Il est nécessaire qu'une autorisation de mise sur le marché soit délivrée pour permettre à tous les patients d'en bénéficier.

Questions réponses :

 **Question :** Pourquoi le PSMA est-il autorisé en Belgique et non en France ?

 **Dr GAUTHE :** Il est autorisé en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation. Selon les pays, les réglementations diffèrent avec une accessibilité plus ou moins simple. Par exemple en Allemagne, il existe la possibilité dans certains centres d'injecter n'importe quel produit dès lors que les médecins pensent que c'est bénéfique pour le patient. Aucun pays n'a délivré au PSMA une Autorisation de Mise sur le Marché mais certains d'entre eux permettent son utilisation plus facilement (la Belgique par exemple).

 **Question :** Une AMM est-elle prévue pour le PSMA ?

 **Dr GAUTHE/
Pr FOURNIER :** Oui. Deux essais de phase 3 comparateurs ont eu lieu en 2019. Lorsque les données seront disponibles et que l'efficacité sera prouvée, des demandes d'AMM seront évidemment demandées par les industriels. Le président de l'Association française de l'Urologie rappelle que les urologues sont tous derrière l'imagerie vectorisée et poussent en son sens auprès des autorités.

 **Question :** L'IRM est-elle opérateur dépendant ?

 **Pr FOURNIER :** L'IRM est bien sûr opérateur-dépendant. Certains cas de figures sont assez caractéristiques et sont donc aisés. Cependant les cas prêtant à discussion nécessitent l'apport d'un expert. La formation actuellement en imagerie est de qualité ainsi que le niveau des radiologues. A noter que les images peuvent être relues si besoin ce qui permet de lisser cet effet opérateur-dépendant.

👉 **Question :** Y a-t-il des résultats d'études réalisées à un stade plus précoce de la maladie, afin de détecter très tôt des micro-métastases?

👉 **Dr GAUTHE :** Pour l'instant, les principales études ont été réalisées sur des patients métastatiques, résistant à la castration. A des stades plus précoces moins de cycles de traitement seraient proposés pour éviter les toxicités car les maladies seraient plus radiosensibles. Mais cela reste encore à évaluer.

Séquençage génétique des cancers de la prostate



Par le Professeur Olivier CUSSENOT, chef du service urologie Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien (APHP) Sorbonne Université. Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP

I) Historique

Le cancer est décrit comme une maladie génétique depuis 1914. Il est la résultante d'anomalies génétiques acquises à l'intérieur d'une cellule, dont les cellules filles vont hériter et l'amplifier.

La découverte de la structure de l'ADN remonte à l'année 1953. Elle a été découverte par Watson, Crick et Franklin.

En 1965, Wolff, Monod et Jacob reçoivent le prix Nobel pour la découverte du contrôle génétique de la synthèse des enzymes (protéines) et des virus.

En 1966, le code génétique est découvert.

En 1996 est réalisée la première carte génétique de l'homme (localisation de chaque gène sur l'ADN), par une équipe française grâce aux dons du téléthon et du généthon.

En 1998, la localisation de gènes de prédisposition du cancer de la prostate a été découverte, cependant le séquençage précis n'était pas encore connu.

Le premier séquençage du génome humain a été réalisé en 2000 par les Américains.

II) ADN, ARN, protéines, séquençage : définitions

L'architecture de base du corps humain repose sur la cellule. Chaque cellule va se multiplier au cours de la vie d'un homme pour procurer au corps humain un renouvellement permanent. **Chaque cellule est constituée d'un noyau qui renferme l'ADN.** L'ADN est un enchaînement de paires de bases (Adénine, Cytosine, Guanine, Thymidine) qui constituent le code génétique. Pour se multiplier, une cellule va devoir entrer en phase de mitose, lors de cette phase, l'ADN sera intégralement recopié. Il va se condenser pour former des chromosomes qui seront ensuite divisés dans les cellules filles.

Chaque être humain a donc au total 23 paires de chromosomes.

Tel un livre, l'enchaînement de paires de bases qui constitue l'ADN va être lu par différentes molécules et aura une signification. Ainsi, un gène est défini par un enchaînement de paires de bases qui va coder pour une protéine spécifique.

L'ADN renferme au total 30.000 gènes constituant le génome. A chaque gène correspond une protéine (qui aura un rôle fonctionnel ou structurel). Pour arriver du gène qui est localisé dans le noyau de la cellule à la protéine qui sera en dehors du noyau de la cellule, l'organisme utilise des **ARN messagers**. Un ARN messenger est une réplique d'un gène, et est composé également d'enchaînement de bases (adénosine, uracil, guanine, cytosine).

L'ensemble des ARN messenger du corps humain s'appelle le transcriptome. Il y a environ 360.000 ARN messagers. L'ARN messenger pourra sortir du noyau de la cellule, sera décodé par des molécules spécifiques et entraînera la formation d'une protéine spécifique.

Ainsi 3 bases (que l'on appelle codon) correspondront à un acide aminé spécifique selon l'organisation des bases. Une protéine est une enzyme ayant un rôle spécifique dans l'organisme. Elle est composée de plusieurs acides aminés. L'ensemble des protéines du corps humain correspond au protéome.

Pour être synthétique, chaque cellule renferme le code génétique dans son noyau. Chaque gène, lorsqu'il sera activé, entraînera la formation d'un ARN messenger qui sera lu par des molécules spécifiques et entraînera la formation de protéines ayant un rôle spécifique.

Bien sûr, chaque cellule n'exprimera pas tout son génome en même temps mais activera uniquement les gènes nécessaires à son rôle.

Ainsi une cellule de la prostate aura besoin d'activer le gène responsable de la formation du PSA tandis qu'une cellule cardiaque ne le fera pas. **L'activation ou l'inactivation de gènes spécifiques** est sous la dépendance de gènes régulateurs dans chaque type de cellule.

Ainsi les 30.000 gènes du génome correspondent en fait uniquement à 15% de l'ADN au total. Le reste sont des gènes utilisés pour la régulation.

L'analyse du génome porte sur les 30.000 gènes.

L'analyse du transcriptome est plus complexe car il y a 360.000 ARN messagers.

Il y a 42 millions de protéines, l'analyse du protéome est encore plus complexe.

En pratique clinique ce sont l'ADN et l'ARN qui sont le plus étudiés en oncologie.

Une **mutation dans une cellule** peut être la résultante, d'une erreur de recopiage de l'ADN lors de la mitose.

En effet, il peut arriver qu'une paire de bases soit mal recopiée par exemple. Ces erreurs de recopiage peuvent soit ne pas changer le sens, soit changer tout le sens et entraîner une anomalie dans la cellule.

Par exemple en imaginant que la phrase « les haricots verts sont bons pour la santé » représente un gène, elle peut être recopiée avec une erreur sans conséquence car sans modification du sens de la phrase comme « les aricots verts sont bons pour la santé ».

Par contre, elle peut aussi être mal recopiée avec changement du sens de la phrase du type « les haribots sont bons pour la santé ». Or, il est sur que les Haribo, qui sont des bonbons, ne sont pas bons pour la santé !

De la même façon, à chaque division d'une cellule, **des erreurs de recopiage de l'ADN arrivent**. Les erreurs qui ne modifient pas le sens ne sont pas réparées en règle générale. Cependant les erreurs qui changent le sens sont réparées par des gènes de réparation, et si la réparation n'est pas possible, la cellule meurt (entrée en apoptose). Ainsi tous les hommes

n'ont pas le même génome car au fil du temps, il existe de nombreuses erreurs de recopiage qui n'ont pas les mêmes conséquences.

Le séquençage consiste à couper l'ADN et lire successivement les bases afin de rechercher le début des gènes, la fin des gènes et leur séquence.

III) Mutations et conséquences

Il existe **deux niveaux de mutation** différents :

- ❖ Apparition d'une mutation dans les testicules ou les ovaires qui sera donc transmise à la génération suivante donc héréditaire. Cela donne des groupes à risque pour des maladies héréditaires. Chez le patient atteint de la mutation, elle sera présente dans toutes les cellules de l'organisme.
- ❖ Altération du génome de façon spontanée ou acquise dans certaines cellules spécifiques mais non germinales (ovaires ou testicules). Ainsi il n'y a pas de transmission à la descendance de cette mutation. La mutation est donc présente uniquement dans les cellules du tissu concerné.

Dans la cancérogénèse, il existe des mutations conduisant au cancer ou pilotant son évolution ; il s'agit des **drivers**. Si elles sont héritées, elles peuvent déterminer le délai d'apparition du cancer (rare), le risque de métastases ou de résistance au traitement. Lors d'un séquençage pour un patient atteint d'un cancer de la prostate, on ne séquence pas tout le génome, mais uniquement **50 gènes drivers recherchés pour la prostate**.

Il y a au total 2 groupes de gènes prédisposant au cancer de la prostate :

- ❖ **Anomalies des gènes de réparation de l'ADN (BRCA 2, BRCA 1 par exemple).**
Dans ces cas-là peuvent être utilisées des nouvelles thérapies à base d'inhibiteur de PARP qui vont empêcher la réparation de la cellule tumorale et donc entraîner sa mort.
- ❖ **Anomalies des gènes spécifiquement impliqués dans le développement de la prostate (HOXB13, CAS19)** sous la dépendance du récepteur aux androgènes.

<p>Au total, uniquement 5% des cancers de la prostate sont des formes héréditaires. Le reste est la résultante de mutations acquises.</p>

A partir du séquençage on peut définir 3 groupes avec des traitements différents :

- ❖ Maladies de réparation de l'ADN (type BRCA2) : inhibiteur de PARP
- ❖ Maladie de réparation de l'ADN (type CDK12) : sensible à l'immunothérapie et aux inhibiteurs de PARP.
- ❖ Mésappariements : sensibles à l'immunothérapie

Présentation de l'Aquadémie Paris Plongée



Pr Jean-Pierre LOTZ, Chef du service d'Oncologie Médicale et de Thérapie Cellulaire, DMU de cancérologie - APHP - Sorbonne Université, Coordonnateur IDF du DESC de cancérologie, Président de la Collégiale des Oncologues APHP, Hôpital Tenon, Paris 20

I) Présentation de l'Aquadémie Paris Plongée

L'Aquadémie Paris Plongée est un club de plongée fondé en 2009 par Jean-Pierre LOTZ, Guy BOUBENNEC, Gérard ROY, Eric COCOS et Jean-Louis LAPORTE. L'idée de la création de ce club remonte à 1997 avec la rencontre fortuite de ses fondateurs. La présidence du club était assurée depuis sa création par Guy BOUBENNEC, et le Professeur LOTZ en est le nouveau président depuis 2020.

L'objectif de ce club est d'amener à la plongée des personnes ayant subi un traitement pour un cancer, de leur baptême jusqu'à l'obtention de leur premier niveau de plongée.

Le fonctionnement de ce club repose entièrement sur le bénévolat. Afin de fonctionner le club est financé par diverses subventions publiques (Tribu Cancer, Comité Départemental de Plongée de Paris CODEP75, agence nationale du sport) et privées. Ainsi les patients membres du club bénéficient de la première année de plongée financée intégralement.

Les patients pouvant devenir membres du club de plongée sont des patients du service d'oncologie. Il y a deux critères de sélection : la sympathie (le Pr LOTZ souligne le fait que ce critère se retrouve chez la majorité des patients en oncologie) et des patients guéris ou en voie de l'être. Dernièrement ce critère a été élargi aux patients en cours de traitement par chimiothérapie.

Le baptême de plongée a lieu dans une fosse de plongée au Nord de Paris appelée Aqua 92. Les cours théoriques ont lieu à l'hôpital Tenon.

Le niveau 1 de plongée requière 4 plongées en mer qui sont organisées par le club régulièrement en Méditerranée.

Tous les mois de mai un voyage en mer Rouge sur un navire est organisé pour une durée de 1 semaine. Il est à la charge des adhérents.

Tout au long du parcours, des ateliers d'éducation thérapeutique (sport, fertilité, diététique, psycho-social et réinsertion professionnelle) sont proposés au patient, afin de prendre en charge les suites de leurs maladies dans leur globalité.

Au total le club a formé plus de 100 élèves.

En dehors des contre-indications usuelles, il n'y a aucune contre-indication à la plongée lorsque l'on est traité pour un cancer.

Les objectifs de l'Aquadémie Paris Plongée

Source : aquademieparisplongee.org

- Favoriser le retour à une vie pleine et entière de patientes et de patients ayant subi un traitement pour un cancer au travers d'une action sportive
- Rendre confiance et retrouver la sensation du corps et de l'esprit chez des patients ayant subi de longues et lourdes thérapeutiques, chirurgicales et médicales (chimiothérapies, Greffe de moelle et radiothérapie).
 - Œuvrer à la réinsertion sociale dans la phase de l'après-cancer
- Favoriser la rencontre et l'échange entre patients autour du thème de la Mer
 - Sensibiliser à la protection du monde sous-marin
 - Permettre la découverte de la vie associative.

L'Aquadémie Paris Plongée sera présente sur un stand cette année au salon de la plongée de Paris (8-9-10-11 janvier 2021). Plusieurs conférences seront organisées par le club (« Cancer et plongée », « COVID et plongée ») ainsi que des ateliers pratiques.

Questions réponses :

👉 **Question :** Une poche de stomie urinaire (Briker) est-elle une contre-indication à la plongée ?

👉 **Pr LOTZ :** Les stomies digestives ou urinaires ne sont pas des contre-indications à la plongée sous réserve d'une bonne protection locale et d'une plongée encadrée.

Oxygénothérapie hyperbare et radiothérapie prostatique

Par Mr Jean-Claude LE PECHON, ingénieur Conseil en Hyperbarie - membre de l'association PBERTH (Physiologie, Biologie, Evaluation, Recherche et Traitement en Hyperbarie) et

Par le Professeur Djillali ANNANE, Directeur du Centre Hyperbare de l'Hôpital de Garches AP-HP Université Paris Saclay (UVSQ)

Note de l'ANAMACaP : C'est grâce à l'un de nos adhérents, Monsieur Jean-Claude Le Pechon, ingénieur conseil en hyperbarie, qu'à l'ANAMACaP, nous avons découvert l'intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare en oncologie prostatique. Comme vous pourrez le lire dans ce compte-rendu, ce procédé peut effectivement s'avérer efficace pour traiter des nécroses d'origine radiologiques notamment les cystites radiques.

I) La pression et l'oxygène respiré

La pression dans un gaz est la résultante des molécules de gaz frappant sur une paroi. Il s'exprime donc par la résultante de la division d'une force sur une surface.

Lorsqu'il s'agit d'un mélange gazeux (l'air par exemple contenant 80% d'azote et 20% d'oxygène), chaque type de molécule va générer une pression distincte. La pression totale sera l'addition des différentes pressions. Ainsi la pression partielle d'oxygène dans l'air est égale à la pression créée par les molécules d'oxygène uniquement.

La pression partielle d'un gaz dans un mélange se calcule de cette façon :

Pression partielle du gaz = Concentration décimale du gaz (ou fraction) x Pression totale du mélange

Ainsi, dans l'air ambiant la pression est de 1 bar, donc la pression partielle d'oxygène est égale à la pression à air ambiant multiplié par la fraction d'oxygène dans l'air ambiant (20%). La pression partielle d'oxygène est donc égale à 0,2 bar dans l'air ambiant.

Voici quelques exemples de calcul des pressions partielles d'oxygène et d'azote.

Circonstances	Gaz considéré	Pression (en bar)	Pression oxygène (bar)	Pression azote (bar)
Air ambiant	Air	1	0,2	0,8
Caisson 1 bar	Air	2	0,4	1,6
Oxygène SAMU	Oxygène 100%	1	1	0
Plongée 40 mètres	Air	5	1	4
Palier de 6m en plongée	Oxygène pur 100%	1,6	1,6	0
Altitude 5500m	Air	0,5	0,1	0,4
Sortie dans l'espace	Oxygène pur 100%	0,3	0,3	0

Cette définition de pression partielle d'oxygène tient son importance du fait qu'elle conditionne les effets physiologiques des gaz respirés et donc détermine si un gaz est respirable ou non. Pour une pression partielle d'oxygène inférieure à 0,2 sans entraînement, on ne peut pas respirer.

On remarque donc que plus la pression d'un mélange de gaz augmente, plus la pression partielle d'un gaz du mélange augmente.

Ainsi, un patient respirant de l'oxygène pur (100% d'oxygène) à une pression de 1 bar, reçoit la même quantité d'oxygène qu'un plongeur à 40 mètres respirant un mélange d'oxygène et d'azote.

L'objectif de la médecine hyperbare est d'augmenter la dose d'oxygène délivrée au patient, mais cela doit se faire en suivant plusieurs précautions.

II) Administration d'oxygène au-delà de 1 bar

L'administration d'oxygène au-delà de 1 bar est utilisée pour accroître l'apport d'oxygène notamment au niveau des organes périphériques (membres supérieurs, membres inférieurs, peau) en augmentant la quantité d'oxygène transportée par le sang.

Dans le corps humain, en situation d'apport en oxygène normal (que l'on appelle normoxie ou à air ambiant), les molécules d'oxygène se fixent à l'hémoglobine située dans les globules rouges dans le sang et de cette façon sont distribuées dans tout l'organisme. L'hémoglobine est l'unique transporteur d'oxygène dans l'organisme et peut transporter une quantité limitée d'oxygène. Ainsi un patient qui aurait une hémoglobine diminuée (à cause d'une hémorragie par exemple), aurait des capacités de transport d'oxygène diminuées.

La distribution de sang dans le corps humain se fait grâce aux artères et aux veines. Les artères ont pour origine la partie gauche du cœur qui contient du sang très oxygéné grâce aux poumons. Ce sont donc les artères qui assurent le bon ravitaillement en oxygène des cellules. Les veines, quant à elles, assurent le retour d'un sang appauvri en oxygène jusqu'à la partie droite du cœur afin qu'il soit de nouveau enrichi en oxygène par les poumons.

La respiration, permet grâce aux poumons d'enrichir en oxygène le sang de tout l'organisme. Toutes les cellules du corps humain, ont en effet besoin d'oxygène pour assurer un fonctionnement normal.

A l'air ambiant, la saturation en oxygène de l'hémoglobine dans les artères est quasiment à 100%, ce qui veut dire que toutes les hémoglobines disponibles sont enrichies en oxygène. Cependant, la saturation diminue lors du retour veineux du fait de la consommation de l'oxygène par les cellules des organes. Dans cette situation physiologique, l'apport en oxygène des tissus dépend uniquement de l'hémoglobine et donc peut être limité.

En situation d'hyperoxie, qui est possible lors d'une oxygénation supérieure à 1 bar, les hémoglobines des globules rouges sont hyper saturées et l'oxygène est directement dissous dans le plasma. Ainsi l'oxygénation ne dépend pas uniquement de la présence d'hémoglobine et lors du retour veineux le sang est encore très oxygéné.

Ainsi **une oxygénation des patients à plus de 1 bar permet d'augmenter la quantité d'oxygène délivrée aux tissus** en apportant un moyen de transport supplémentaire pour l'oxygène (le plasma). De plus, l'oxygénation des tissus dure plus longtemps car les veines sont aussi plus enrichies en oxygène.

Avantages de l'hyperbarie :

- **Amélioration de la cicatrisation** : les tissus inflammatoires en cours de cicatrisation produisent de nouveaux vaisseaux sanguins par l'intermédiaire de l'activation de facteurs de croissance. Ainsi ces nouveaux vaisseaux périphériques ont un besoin accru en oxygène afin de permettre une cicatrisation optimale qui est apportée grâce à l'hyperbarie.
- **Élimination des bactéries anaérobies** : ce sont des bactéries qui vivent dans un milieu sans oxygène. L'apport d'une oxygénation permet de les éliminer.

Inconvénients de l'hyperbarie :

- Réduction de la production du surfactant pulmonaire (molécule maintenant les alvéoles pulmonaires ouvertes).
- Réduction du calibre des vaisseaux du cerveau.

Toutes les procédures d'hyperbarie tiennent évidemment compte et sont adaptées aux avantages et inconvénients cités :

- La pression en oxygène utilisée varie entre 2 et 2,5 bars.
- L'oxygène pur est donc respiré sous une pression variant de 1 à 1,5 bars.
- La durée d'exposition est d'1 heure trente quotidienne.
- Le rythme des séances varie selon la pathologie (1 à 2 séances pour une intoxication au monoxyde de carbone, jusqu'à 30 séances pour une cicatrisation difficile).
- Rythme jusqu'à 5 séances par semaine.

Afin de réaliser la procédure, le patient est placé dans une **chambre hyperbare**, son corps entier est donc comprimé et non uniquement ses poumons. Cette chambre peut accueillir une ou plusieurs personnes assises ou allongées. La mise en pression est obtenue avec de l'air comprimé. L'oxygène est administré avec un masque respiratoire. Une surveillance des constantes cliniques est réalisée en permanence dans une salle de contrôle.

Tous les gestes habituels médicaux sont réalisables dans les chambres hyperbares.



Chambre d'oxygénation hyperbare multiplaces

Le personnel soignant dans un centre hyperbare se constitue d'un directeur du centre, de médecins, aides-soignants et infirmières. Tout le personnel est titulaire de la Certification d'Aptitude à l'Hyperbarie (CAH).

Les différentes **contre-indications** de l'hyperbarie sont :

- Patient claustrophobes (peur des espaces confinés)
- Problèmes d'équilibration d'oreilles car risque de traumatisme du tympan du à la pression augmentée.
- Épilepsie

Les effets indésirables de l'hyperbarie sont :

- Perforation du tympan de l'oreille due à l'hyperpression qui est très rare
- Intolérance à l'oxygène avec risque d'épilepsie
- Myopie (troubles de la vision) réversible à l'arrêt des séances.

III) Effets médicaux de l'oxygénothérapie hyperbare

Rôle de l'oxygène :

- Principal substrat permettant le bon fonctionnement cellulaire (production d'hormones, de protéines, d'enzymes). L'oxygène joue le rôle d'un carburant afin de produire de l'énergie.
- Nettoyage cellulaire dans le cadre d'un renouvellement cellulaire permanent.
- Production de protéines de la cicatrisation telles que le collagène ou les fibroblastes.

L'oxygène n'étant pas fabriquée par nos cellules, il est apporté aux tissus par un transporteur qui est l'hémoglobine. En cas de tissus dégradé par de la radiothérapie par exemple, la vascularisation est compromise et donc ce tissu ne peut recevoir d'oxygène par voie vasculaire.

Afin de palier à ce manque, une voie de suppléance existe afin de maintenir une oxygénation optimale de ces tissus. En effet, l'oxygène peut exister sous forme dissoute permettant donc d'augmenter son volume de diffusion notamment au niveau des petits vaisseaux.

Dans ce cadre, l'oxygénothérapie hyperbare permet :

- D'augmenter la pression partielle en oxygène avec pour conséquence une multiplication par cinq du rayon de diffusion de l'oxygène autour des vaisseaux altérés.
- Une redistribution du flux artériel vers les territoires mal perfusés. Ceci est dû à l'effet « Robin Hood » de l'oxygène hyperbare entraînant une vasoconstriction (diminution du calibre des vaisseaux due à des cellules musculaires présentes dans la tunique des vaisseaux) des territoires sains permettant d'augmenter le débit sanguin dans les territoires malades.
- Un renouvellement de vaisseaux sanguins grâce à la stimulation de la production de nouveaux vaisseaux sanguins (néo angiogenèse).
- Un effet anti-infectieux avec une action toxique directe et indirecte. Tout d'abord l'effet toxique direct permet soit de détruire dans les tissus les bactéries ayant un fonctionnement en milieu privé d'oxygène (bactéries anaérobies), soit d'empêcher

leur multiplication (bactéries aérobies). La toxicité bactérienne indirecte de l'oxygénothérapie hyperbare repose quant à elle sur la stimulation du fonctionnement des cellules immunitaires qui pourront détruire les bactéries dans les tissus et complètent l'action des antibiotiques.

Il existe plusieurs indications de l'oxygénothérapie hyperbare reconnues par la Haute Autorité de Santé :

- Intoxication au monoxyde de carbone
- Accident de décompression lors de la plongée sous-marine
- Embolie gazeuse
- **Lésions induites par la radiothérapie**
- Infections sévères avec nécrose des tissus
- Écrasement de membre suite à un accident
- Ulcères de membre chronique

Différentes données dans la littérature scientifique sur l'oxygénation hyperbare sont disponibles.

Dans l'étude observationnelle de Liss, il était retrouvé que les patients traités pour cystite radique avaient moins besoin de chirurgie en cas de sang dans les urines.

La méta-analyse de Pascoe qui est la synthèse de 7 études cliniques retrouvait des taux de guérison allant de 37% à 84% en fonction des études.

Selon la Haute Autorité de Santé en France, dans 80% des cas de traitement des cystites dues aux rayons, il est retrouvé une amélioration des symptômes. Les recommandations sont moins formelles concernant les lésions rectales et s'alignent donc sur les recommandations européennes.

IV) Conclusion

Les lésions post-radiothérapie sont des lésions particulièrement mal tolérées.

Elles sont majoritairement de deux types dans le cas du cancer de la prostate : atteinte rectale (rectite radique) et atteinte vésicale avec saignements répétés dans les urines (cystite radique).

Les mécanismes de ces lésions sont complexes et encore mal connus, cependant ils induisent des phénomènes de diminution de l'oxygénation (hypoxie) et de mauvaise vascularisation des tissus (ischémie tissulaire).

Dans ce cadre, **l'oxygénation hyperbare est un traitement symptomatique de support**, bien toléré et permettant généralement de longues périodes de rémission des symptômes liés à la cystite ou rectite radique.

Questions réponses :

- 👉 **Question :** A l'instar de l'Allemagne où l'oxygénothérapie hyperbare est disponible dans chaque région, qu'en est-il de la disponibilité de ce traitement en France ?
- 👉 **Rép. Pr ANNANE :** Il y a de nombreux centres en France. Vous retrouvez la liste sur ce lien <https://www.medsubhyp.fr/fr/s-informer/se-documenter/centres-hyperbares.html>
- 👉 **Question :** La radiothérapie de rattrapage a-t-elle une action sur l'apparition d'un MGUS ou une modification de l'électrophorèse des protéines ?
- 👉 **Rép. Pr LOTZ :** Il n'y a pas d'effet toxique de ce genre.
- 👉 **Question :** Comment comprend-on qu'un tissu n'est pas oxygéné après radiothérapie ?
- 👉 **Rép. Pr ANNANE :** L'effet est une destruction des canaux d'irrigation (vaisseaux) par la radiothérapie. Les tissus seront capables de se réparer par eux-mêmes, cependant chez certains patients cela ne sera pas suffisant.
- 👉 **Question :** La pratique de la plongée de loisirs régulière à l'oxygène pur peut-il être un moyen thérapeutique pour les cicatrifications difficiles ?
- 👉 **Rép. Pr LOTZ :** L'oxygène pur en plongée n'est pas une plongée de loisirs mais une plongée technique. La plongée de loisirs comprend soit une oxygénation avec de l'air soit du Nitrox (oxygène enrichi).
- 👉 **Question :** Les patients irradiés doivent-ils éviter la très haute altitude ?
- 👉 **Rép. Pr ANNANE :** Cela dépend tout d'abord de l'organe irradié. En cas d'irradiation pulmonaire, cela n'est pas recommandé. En cas d'irradiation prostatique, sans problèmes respiratoires, il n'y a pas de contre-indications.

Questions-réponses entre l'assemblée et les intervenants

Question : Quelles sont les pistes de recherche sur l'**oxygénothérapie** pour tout type de cancer ? Quelles sont les spécificités du cancer de la prostate par rapport aux autres cancers selon vous ?

Rép. Pr LOTZ : Ce domaine n'est pas exploré dans mon service face à tous les nouveaux traitements actuellement.

Le cancer de la prostate est un cancer avec une prise en charge personnalisée. Il est nécessaire en permanence d'évaluer l'évolution du cancer avant de proposer un traitement aux patients atteint d'un cancer de la prostate. Il s'agit d'un cancer du sujet âgé, et il est nécessaire de savoir quand débiter un traitement.

De plus, l'arsenal thérapeutique est très important dans le cancer de la prostate.

Question : En quoi consiste le **protocole Cussenot** ?

Rép. Pr CUSSENOT Il s'agit d'ajouter une courte privation androgénique chez des patients atteints d'un cancer de la prostate pour lesquels un traitement par surveillance active est envisagé.

Le but est de réduire les échecs de surveillance active. La première étude est publiée et retrouvait que 10 ans après, 60% des patients n'ont jamais eu d'évolution de leur maladie. De plus, il a été réalisé une nouvelle étude randomisée multicentrique récente ayant retrouvé les mêmes résultats.

Un autre essai est réalisé à Marseille avec le Xtandi.

Question : En ce qui concerne la scintigraphie et le **TEP-PSMA** diagnostique, quels centres pratiquent ces examens ?

Rép. Dr GAUTHE : Les scintigraphies osseuses sont réalisées par tous les services d'imagerie nucléaire. Les TEP au fluorure de sodium ne sont réalisées que dans les centres ayant des TEP.

Les imageries aux ligands du PSMA ne peuvent se faire que dans les centres d'imagerie nucléaire pouvant produire du gallium marqué et ayant les autorisations. Il y en a 6-7 en France.

Les essais cliniques du ligand du PSMA marqué au fluore sont possibles dans les centres ouverts à l'essai clinique. Les marqueurs du PSMA sont disponibles à Paris mais aussi en province.

👉 **Question :** Après curiethérapie et radiothérapie la **récidive** est à Nadir + 2. Le patient doit-il attendre Nadir + 2 avant de débiter un traitement par hormonothérapie ? Ou faut-il débiter un traitement dès 3 dosages en augmentation ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Il peut y avoir des rebonds tardifs avec ces techniques donc on peut se laisser le temps de voir l'évolution des courbes.

Dans le cas malgré tout d'une suspicion de récurrence, avant d'atteindre Nadir + 2, il faut réaliser une IRM pour rechercher une récurrence locale qui peut être traitée par de la stéréotaxie par exemple.

👉 **Question :** Qu'appellez-vous un **sujet jeune dans le cancer de la prostate** ?

👉 **Rép. Pr LOTZ** Un homme âgé de moins de 50 ans.

👉 **Question :** Quels sont les résultats obtenus en **immunothérapie** sur l'augmentation de la durée de vie ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Il n'y a pas d'études ayant démontré une augmentation de la survie dans le cancer de la prostate actuellement.

👉 **Question :** Quelles sont les anomalies vues à l'IRM qui ne sont pas cancéreuses ? Ont-elles un grade **PIRADS** ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Les lésions PIRADS 1 et 2 à l'IRM de prostate sont des anomalies bénignes nodulaires pouvant correspondre à de l'hypertrophie bénigne de prostate soit à de l'inflammation.

Les lésions PIRADS 3 sont de diagnostic incertain et nécessitent une surveillance ou des biopsies.

👉 **Question :** Pour les porteurs d'un **stimulateur cardiaque**, quelles imageries peuvent remplacer l'IRM de prostate ?

👉 **Rép. Dr GAUTHE :** Les IRM modernes sont souvent compatibles avec les stimulateurs cardiaques externes modernes. Dans le cas contraire, les imageries de remplacement n'existent pas.

👉 **Question :** Dans le cas de **mutations** acquises, quelle place donner à l'épigénétique et aux méthylations de l'ADN ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Les méthylations de l'Adn éteignent les gènes et les empêchent de s'exprimer. Dans les cancers on observe une hyperméthylation avec pour conséquence des défauts de réparation de l'ADN. Il n'y a pas de traitement ciblé sur ces gènes hyperméthylés.

Cependant cette hyperméthylation est utilisée à visée pronostique dans les cancers avec notamment la découverte de

signatures moléculaires spécifiques pouvant orienter un traitement ou un autre.

👉 **Question :** Peut-on dire que **certaines familles sont prédisposées** au cancer en cas d'anomalie de réparation des gènes ? Quel suivi leur appliquer ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Il existe des plans personnalisés de dépistage pour les familles de patients ayant cette mutation avec des examens diagnostiques prévus pour chaque organe pouvant être atteints.

👉 **Question :** Quelles sont les indications au traitement **HIFU** ? Avec quel suivi ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Le traitement focal aujourd'hui reste débattu car il rentre dans le domaine de la super surveillance active. Il s'adresse à des tumeurs faiblement agressives. Il n'y a pas de remboursement car nous n'avons pas réussi à prouver leur supériorité face à un traitement radical. L'HIFU est utilisable chez les patients de plus de 70 ans pour une héli-ablation de la prostate et est remboursé uniquement dans cette indication.

👉 **Question :** Où en sont les recherches sur le **swissnose** et les logiciels d'**intelligence artificielle** ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Le swissnose fait partie des prototypes en développement pour le dépistage des cancers à partir de métabolites odorants. Plusieurs prototypes existent. Le swissnose a montré des premiers résultats intéressants. Une seconde phase d'évaluation aura lieu en 2021.

Les logiciels d'intelligence artificielle sont utilisés actuellement pour faire de l'aide à la formation. En Angleterre, ils sont utilisés pour le diagnostic.

Sur le site de l'ANAMACAP deux logiciels sont disponibles (<https://www.anamacap.fr/le-depistage/outil-de-diagnostic-precoce-pca-diag-simulator/> et <https://www.anamacap.fr/les-traitements/outil-d-aide-a-la-decision/>).

👉 **Question :** Parmi une population de patients atteints d'un cancer de la prostate, à quel âge doit-on conseiller à notre descendance mâle de faire les premiers dosages du PSA ?

👉 **Rép. Pr CUSSENOT/ Dr GAUTHE/Pr LOTZ** Avant le PSA, il faut réaliser l'interrogatoire du patient et un examen clinique afin de personnaliser le dosage du PSA. En cas d'histoire familiale de cancer de prostate ou du sein, il faut réaliser le dosage dès l'âge de 40 ans.

Dans les autres cas, il faut réaliser le dosage du PSA à partir de l'âge de 50 ans.

Le Président met fin à la journée scientifique et remercie :

Le Pr Olivier CUSSENOT
Les intervenants de la journée scientifique
Les membres présents, les accompagnants, les invités
Le staff ANAMACaP
HappyVisio
Et tous les bénévoles qui se mobilisent pour l'association !
