COMPTE RENDU

ANAMACaP
Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate
Mission reconnue d'utilité publique

Mardi 20 juin 2023

21e Journée scientifique

Ministère de la Santé et de la Prévention

11h15- 17h00

SOMMAIRE

« CANCERS DE PROSTATE, SANTE SEXUELLE et VIE INTIME : Retours sur les actions menées et projets à venir de la commission »

Par les Dr Pierre BONDIL, Dr Catherine SOLANO, Jean-Luc ROUX, Alain MESTRE, Dominique CHORT, Dominique DELOR, Georges DUBREZ..... **Page 3**

« PRISE EN CHARGE des CANCERS de PROSTATE : Que nous apprend l'étude observationnelle des données nationales ? »

- **Etude Observapur : d'une base de données administratives à une base de données médicales**

Par les Pr Olivier CUSSENOT, M. Yoann TAILLE, Dr Bertrand LUKACS, Dr Jean-Jacques PORTAL, Pr Eric VICAUT..... **Page 9**

- **Position de l'Association Française d'Urologie sur le diagnostic précoce du cancer de prostate**

Par le Pr Alexandre DE LA TAILLE..... **Page 15**

- **Discussion sur la prise en charge des cancers de prostate**..... **Page 16**

« CANCERS DE PROSTATE et CONTINENCE : Regards croisés »

- **Incontinence post-prostatectomie**

Par le Pr François HAAB..... **Page 18**

- **Sphincter Urinaire Artificiel UroActive™**

Par le Pr Pierre MOZER..... **Page 24**

- **Apport du kinésithérapeute dans la prise en charge du cancer de la prostate**

Par Guillaume CARNAUX..... **Page 27**

- **Discussion sur les cancers de prostate et continence**..... **Page 30**

« CANCERS DE PROSTATE AVANCES : Quels progrès ces dernières années ? Quels espoirs/orientations pour l'avenir ? »

- **Cancers de la prostate avancés : quels progrès thérapeutiques ?**

Par le Pr Stéphane OUDARD..... **Page 33**

- **Discussion sur les avancées thérapeutiques pour les cancers de la prostate avancés ?**

Par les Pr COURBON, Pr CUSSENOT,..... **Page 40**

« Questions-réponses entre l'assemblée et les intervenants » ..... **Page 41**

CANCERS DE PROSTATE, SANTE SEXUELLE et VIE INTIME : Retours sur les actions menées et projets à venir de la commission santé sexuelle

Par la commission santé intime de l'ANAMACaP : Dr Pierre BONDIL (urologue-andrologue-sexologue, président de l'Association Inter-Hospitalo-Universitaire de Sexologie et coordinateur de l'Association Française des Soins Oncologiques de Support, membre du Conseil Scientifique e l'ANAMACaP), Dr Catherine SOLANO (andrologue-sexologue, co-fondatrice de Doctical), Jean-Luc ROUX (entrepreneur, co-fondateur de Doctical), Alain MESTRE, Dominique CHORT, Dominique DELOR, Georges DUBREZ (adhérents, membres la commission santé intime de l'ANAMACaP).

La commission santé sexuelle de l'ANAMACaP allie les compétences scientifiques des sociétés savantes et l'expérience des patients dans le but de mettre en commun les connaissances et faire avancer le sujet de la santé sexuelle.

I) Actions menées

A) Premières enquêtes ANAMACaP

Avec l'Association Française d'Urologie (AFU), l'ANAMACaP a d'abord édité une bande dessinée intitulée « Et si on parlait d'amour Pierrot » pour essayer d'inciter les patients à poser des questions à leurs médecins. Une enquête, toujours en collaboration avec l'AFU, a été réalisée, en 2012, auprès de 226 membres de l'ANAMACaP. Elle avait montré un très net déficit d'information sur ce sujet. Pour près d'un homme sur deux (45%), l'information sur les conséquences sexuelles des traitements était absente ou absolument insuffisante.
Une deuxième enquête, réalisée dix ans après (en 2021), avec 591 réponses de membres de l'ANAMACaP, montre qu'il y a très peu de changement par rapport à la première. Seul un peu plus d'un patient sur deux (56%) a pu poser à son entourage soignant les questions qui lui tenaient à cœur à propos de sexualité. Pour améliorer cette situation, il faut augmenter l'information, la sensibilisation et la formation aussi bien au niveau des patients que des soignants. En effet, la formation à la santé sexuelle et vie intime est presque absente des études médicales (sauf certains spécialistes). Le deuxième axe à améliorer est l'accompagnement des patients, l'écoute, le « care » (ou prendre soin) aussi bien du côté des soignants, mais également des associations. Dans ce but, l'ANAMACaP a développé de l'écoute auprès des patients.
Au cours de la 2e enquête, une très large majorité de patients (81,45%) a indiqué qu'elle trouverait assez ou très utile de disposer d'un outil pratique d'aide au choix des traitements selon le rapport « bénéfice de guérison/risques sur la santé sexuelle », permettant de déterminer le traitement avec le meilleur effet thérapeutique mais le moins de risque de séquelles sexuelles. Les hommes qui ont répondu à l'enquête trouvaient qu'internet, les vidéos, les visioconférences, les échanges entre patients et les applications numériques étaient les supports d'information les plus pertinents.

Depuis 2022, un partenariat entre l'ANAMACaP, Doctical, l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS), et l'Association Inter-Hospitalo-Universitaire de Sexologie (Aius) a été créé pour réaliser le projet « 4As » : Apprentissage, Accompagnement, Autonomisation, Auto-apprenant, Sexualité.

B) Apprentissage : Vidéos sur le site Doctical

Le manque d'information donnée au patient par les soignants sur la santé sexuelle résulte parfois d'un manque de compétences, mais souvent d'un manque de temps. Même si une formation adéquate existait, le problème des soignants est qu'ils sont de moins en moins nombreux, et que leur temps sera donc de plus en plus compté. Il faut donc trouver des moyens d'information en dehors des soignants. Cette constatation a conduit à créer des ateliers en présentiel pour démultiplier l'efficacité des explications. A cause du COVID, des ateliers en distanciel ont été mis en place et ont permis la participation de patients vivant même dans des pays étrangers. Au cours de ces ateliers, aussi bien en présentiel qu'en distanciel, les patients n'ont pas hésité à parler de questions très intimes.

1) Présentation Doctical

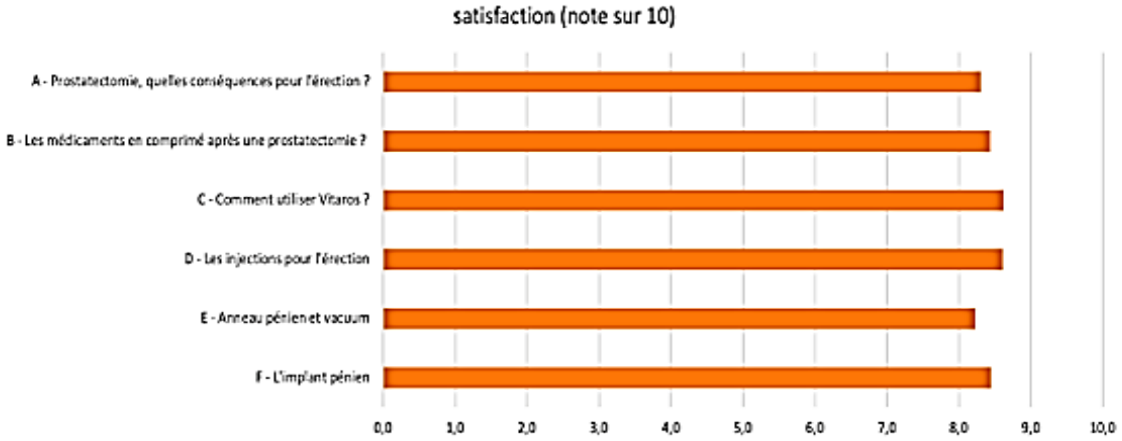
Doctical a une démarche d'éducation thérapeutique en numérique. Il réalise et met à disposition sur son site des vidéos d'environ 2 minutes (de 1 à 4 minutes) où on interviewe des médecins. Ce sont des informations très pratiques. On peut regarder les vidéos par thème (voir toutes les vidéos de ce thème ou certaines seulement) ou par question (ne regarder que les vidéos ciblant cette question). L'avantage est qu'on peut les regarder chez soi quand on en a besoin. Les ateliers, eux, sont très enrichissants du point de vue humain et des échanges, mais on ne peut pas en faire tous les jours, et ils peuvent ne pas avoir lieu quand la personne en a besoin. Actuellement, sur Doctical, il y a un programme sur la dysfonction érectile qui regroupe environ 200 vidéos pour une durée totale de 7 heures ce qui est bien plus long que n'importe quelle consultation. Malgré cela, il reste des questions à traiter, et de nouvelles vidéos sont et seront régulièrement ajoutées. Si on souhaite qu'un sujet soit abordé, on peut le proposer en contactant Doctical. La dysfonction érectile est le premier thème abordé, mais d'autres thèmes seront aussi traités dans l'avenir, comme les troubles de l'éjaculation, du désir, … En 2022, 600 personnes se sont inscrites sur le site de Doctical, dont 83% n'étaient pas adhérents de l'ANAMACaP. 15% des personnes consultent les vidéos en couple. Il y a également des soignants qui viennent consulter le site soit pour s'informer eux-mêmes soit pour voir s'ils vont conseiller le site à leurs patients. Actuellement, Doctical a lancé un programme sur les cancers féminins en partenariat avec l'Institut Gustave Roussy.

2) Enquête ANAMACaP / Doctical

Entre mars et juin 2022, une enquête pour évaluer Doctical a été réalisée en ligne auprès de 90 membres volontaires de l'ANAMACaP qui ont répondu à plus de 40 questions. 95% des personnes étaient satisfaites des informations obtenues et 98% ont trouvé le mode d'information par vidéos efficace. Tous les thèmes abordés sur le site de Doctical ont été évalués comme très satisfaisants (Figure1).

Les personnes qui ont répondu à l'enquête ont également pu suggérer de nouveaux thèmes à ajouter. De plus, quatre personnes sur 5 (80%) ont indiqué qu'elles souhaitaient un accompagnement plus personnalisé, dont 60% étaient prêtes à payer pour cet accompagnement personnalisé.

Figure 1 : Evaluation des thèmes abordés sur le site Doctical dans l'enquête ANAMACaP / Doctical



C) Accompagnement

1) Webinaires & Ateliers visio

Le rôle de l'ANAMACaP est d'accompagner et soutenir les patients qui ont eu un diagnostic de cancer de prostate. Les ateliers sont des petites formules à distance très compactes avec un urologue (Dr Bondil), une sexologue (Dr Solano), et un patient référent membre de l'ANAMACaP. Ce sont des lieux de parole où chacun peut formuler, à l'avance, ses questions s'il en a. Les médecins apportent les informations scientifiques et le patient référent apporte son témoignage pour avoir une parole ancrée dans un vécu personnel. Cela permet aux patients qui participent, et parfois leur conjoint, une interaction. Chacun peut s'exprimer, ce qui conduit à un enrichissement mutuel.

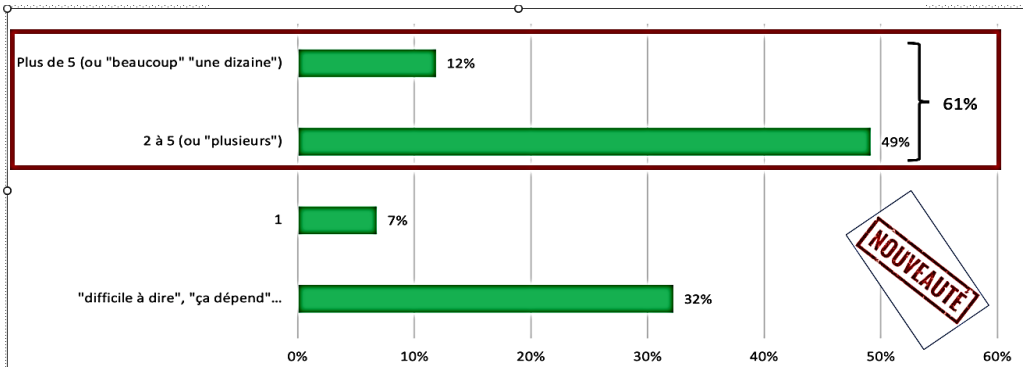
2) Patient-partenaire par Dominique Chort

Le patient-partenaire est un programme expérimental co-financé par l'Agence régionale de Santé (ARS) et l'Institut Bergonié du réseau UNICANCER qui est l'institut de référence pour la lutte contre le cancer dans le région Nouvelle Aquitaine. Deux cancers ont été choisis pour cette étude pilote, le cancer du sein et le cancer de prostate. Le patient-partenaire est intégré en tant que salarié dans l'institut (pour la prostate, en urologie). Les patients-partenaires disposent d'un haut niveau d'informations, qui leur est fourni à la fois, par leur institut mais aussi, par leur participation aux travaux de l'Université des Patients de Sorbonne Université et par des formations de la Ligue Contre le Cancer. Les patients-partenaires sont un espace de parole, dans lequel la parole peut se libérer de manière différente entre le patient et son conjoint. En effet, souvent les patients sont accompagnés de leur femme ou leur fille (rarement de leur fils, ce qui est dommage). Les proches aidant ont également besoin d'information. Dans la démarche du patient-partenaire, on doit prendre en compte tous les acteurs qui concourent à la recherche du bien-être du patient.
Le patient-partenaire cherche à répondre aux interrogations des patients, il triangule. Il navigue entre le patient et le professionnel de santé qui a orienté le patient vers lui. Le patient-partenaire doit se former au langage des professionnels de santé, à leur paradigme. Il doit leur faire comprendre qu'en plus de leur savoir scientifique, le savoir expérientiel du patient-partenaire peut représenter un atout à condition d'apprendre à s'en servir. Cette démarche novatrice a nécessité des adaptations dans les services très organisés et installés dans une routine. Il a fallu évangéliser, faire ses preuves, et la démarche est toujours en apprentissage.

D) Autonomisation

61% des patients qui ont répondu à l'enquête ANAMACaP / Doctical ont considéré qu'il aurait fallu de deux à plus de cinq consultations pour avoir les informations apportées par le site Doctical, sachant que 32% n'étaient pas en mesure d'évaluer ce nombre de consultations nécessaires (Figure 2).

Figure 2 : Nombre de consultations pour obtenir la même information que le site Doctical évalué par les 90 participants à l'enquête ANAMACaP / Doctical



E) Autoapprenant (Intelligence Artificielle)

La société Doctical a reçu le soutien de la Région Ile de France, BPI finance, et OVH pour développer une nouvelle plateforme qui intègre un algorithme d'intelligence artificielle, système de machine learning qui va permettre d'automatiser la foire aux questions pour répondre à plus de questions. De plus, les questions des utilisateurs seront intégrées au système, validées techniquement et permettront ainsi d'enrichir au fur et à mesure la capacité de réponse de l'outil.
Points essentiels sur lesquels repose la plateforme Doctical :

- Elle allie l'humain à la technologie. La personne qui me parle est un médecin ou éventuellement un patient, mais pas un chatbot,
- L'information est validée par les médecins participants et les sociétés savantes qui soutiennent la plateforme,
- Elle est sur un internet standard, ce n'est pas une application qui doit être téléchargée sur son téléphone et nécessite donc des minimums techniques à respecter. Elle est donc plus largement accessible.

Pour être inclusif et avoir le maximum d'informations gratuites, le modèle économique de Doctical repose sur la proposition d'un accompagnement personnalisé optionnel payant. Cette source de revenu permet de pérenniser la plateforme, mais ne permet pas de faire de nouveaux développements ou thèmes, d'où la nécessité pour la société de rechercher des nouveaux sponsors publics comme l'Agence Régionale de Santé, l'Institut National du Cancer (INCa), …ou privés.

F) Communications

La commission santé sexuelle de l'ANAMACaP a réalisé différentes actions de communications :

- Participation au groupe de travail du référentiel sur la préservation sexuelle de l'Afsos, travail qui a demandé 2 ans et a reçu un label de l'INCa.
- Présentations à différents congrès nationaux :
  - ✓ Rencontres Cancer Sexualité Fertilité RCSF (Lille 2021, Martinique 2022)

- ✓ Congrès national des réseaux de cancérologie (Bordeaux 2022)
- ✓ Journées Francophones de santé sexuelle et de sexologie (Montpellier 2022)
- ✓ AFSOS (projet Doctical sélectionné aux Défis de l'innovation) (Lille 2022)

En effet, à l'heure actuelle, il y a un contexte de réponse à des stratégies/feuilles de route nationale :

- ✓ Stratégie décennale du cancer 2021-2030, dont un des trois axes prioritaires est la qualité de vie,
- ✓ Stratégie numérique en santé 2023-2027,
- ✓ Stratégie nationale de santé sexuelle 2017-2030, où une des priorités est de former tous les professionnels de santé à la santé sexuelle.

Les objectifs et challenges actuels sont de démultiplier au plus grand nombre l'information et la prise en compte de la santé sexuelle (que ce soient aux autres cancers, aux hommes et aux femmes, mais aussi à toutes les maladies chroniques). En incluant les partenaires, cela toucherait près de 30 millions de français. Le but est de rappeler que la préservation de la sexualité est un traitement obligatoire du cancer. Dès 2016, l'INCa l'avait défini dans les soins de support, au même titre que la prise en charge de la douleur, l'accompagnement en nutrition, le soutien psychologique, l'aide sociale, les recommandations d'hygiène de vie, l'activité physique adaptée, la préservation de la fertilité et le soutien psychologique des proches et des aidants. Dans le référentiel établi en 2021, il est très clairement recommandé :

- d'intégrer la préservation de la santé sexuelle et la vie intime tout au long des parcours de soins et de l'après-cancer au titre des soins de support, compte tenu des impacts négatifs du cancer et de ses traitements, et de l'importance de la vie intime pour une majorité de patients et de couples, et
- d'analyser les impacts sexuels et/ou intimes du point de vue du patient (expérience patient) pour éviter les différences de perception soigné-soignant.

Le mot-clé n'est pas sexualité mais soins de support, qui fait partie du traitement du cancer. La santé sexuelle est un soin de support, donc un traitement du cancer au même titre que les autres soins de support. L'étude anglaise ProTecT a montré qu'après 15 ans de suivi, la mortalité liée au cancer de prostate était faible quel que soit le traitement assigné**.** Le choix du traitement implique donc de peser les compromis entre les avantages et les inconvénients associés aux traitements du cancer de prostate localisé. A cet égard, la santé sexuelle et la vie intime deviennent très importantes. Ce sont des marqueurs pertinents et gratuits du bien-être, mais aussi de la santé non sexuelle (mentale, physique, …), mais sont maintenant également des paramètres dans le choix du traitement. Il ne faut plus sous-estimer la santé sexuelle et son utilité.

II) Rôle pilote et fédérateur de l'ANAMACaP à travers sa commission santé sexuelle

La commission santé sexuelle de l'ANAMACaP est dans une dynamique de démarche qualité et de correction des iniquités/inégalités.
Le développement de l'outil Doctical et la démarche « 4As » répondent à des enjeux :

- ✓ de valorisation du concept « expérience patient » (expertise patients/aidants des parcours et de leur amélioration), qui fera très bientôt partie de l'évaluation de la qualité des soins,
- ✓ scientifiques (caution sociétés savantes, avec partenariat sociétés savantes et associations de malades),
- ✓ de démocratie sanitaire.

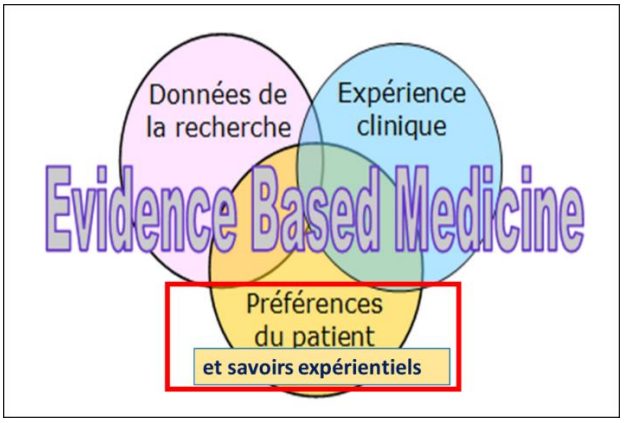
L'originalité et l'innovation de la démarche viennent de la co-construction en partenariat actif, qui impliquent des sociétés savantes (comme l'AFSOS et l'Aius) / des associations de patients / le numérique.

Les objectifs de la commission santé sexuelle pour 2024 sont :

- de permettre une accessibilité au plus grand nombre avec une ouverture à d'autres associations savantes et de patients, pour que d'autres malades bénéficient de cette démarche,
- d'organiser un colloque national sur le thème « Cancers, maladies chroniques et sexualité » pour montrer la place et le rôle des associations de patients dans les parcours de soins et de vie intime.

L'idée est de rappeler que la médecine repose sur un trépied : les données de la recherche, l'expérience clinique, mais également les préférences du patient et les savoirs expérientiels (Figure 3).

Figure 3 : Trois piliers de l'Evidence Based Medicine



En conclusion, la santé sexuelle est un traitement obligatoire. S'occuper de santé sexuelle et de vie intime n'est pas secondaire ou uniquement du domaine de la qualité de vie, **c'est faire du traitement du cancer et des maladies chroniques**.

Etude Observapur : d'une base de données administratives à une base de données médicales

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), M. Yoann TAILLE (Data Scientist), Dr Bertrand LUKACS (Urologue), Dr Jean-Jacques PORTAL, Pr Eric VICAUT (Chef d'Unité de Recherche Clinique, Hôpital Lariboisière – Fernand-Widal, AP-HP. Nord - Université Paris Cité)

I) Introduction

Les études cliniques ont certaines limites :

- elles sont effectuées sur une durée de temps limitée, et on ne sait pas ce qu'il advient après la fin de l'étude,
- les patients inclus dans ces études sont représentatifs mais sélectionnés pour pouvoir participer,
- les centres où sont réalisées ces études cliniques ne sont pas toujours ceux dans lesquels une majorité des patients seront traités.

Il y a donc une question de représentativité des patients, des centres et des modes de prise en charge dans une étude clinique, qui sont globalement souvent meilleurs que dans la réalité.

L'idée de l'étude Observapur est donc de collecter toutes les données de la sécurité sociale des patients qui ont un cancer de prostate ou sont suivis pour une tumeur bénigne de la prostate. On a ainsi des informations pour toute la population française avec des données qui remontent à 2005. On peut donc suivre toute la prise en charge médicale des patients atteints de cancer de prostate à partir de 2005. Cela permet de répondre à des questions précises à l'échelle nationale.

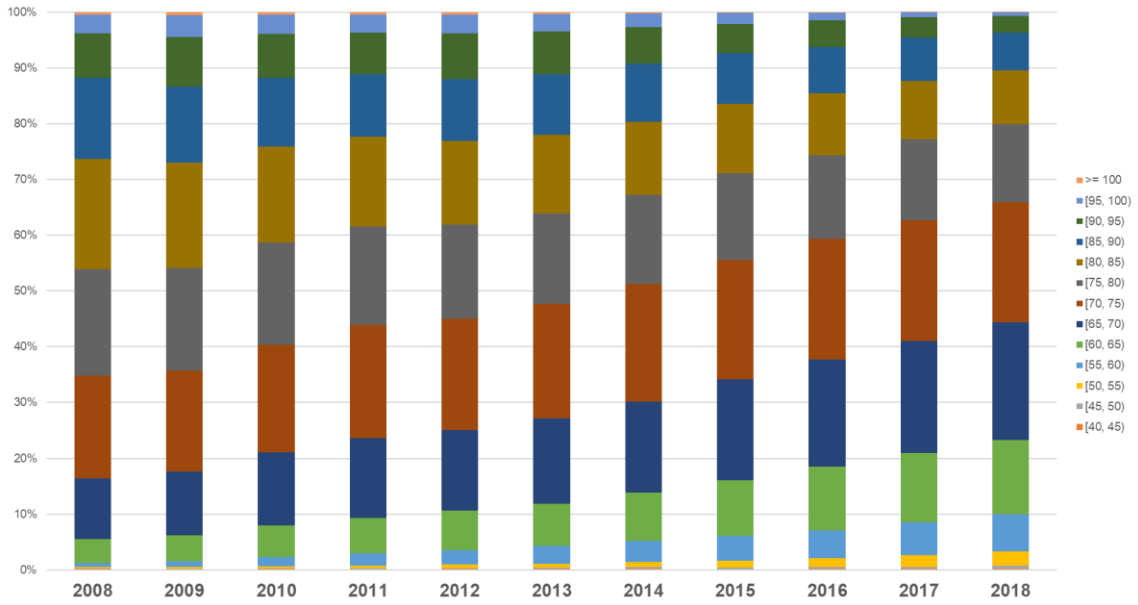
II) Distribution et mortalité

Au sein de la cohorte Observapur qui comporte plus de 5 millions d'hommes, nous avons sélectionné ceux qui avaient plus de 40 ans en 2018. Puis, nous avons comparé, au sein de cette population, les patients atteints de cancer de prostate (environ 500 000) avec les 1,8 millions d'hommes sans cancer de prostate mais qui avaient eu au moins un dosage du taux de PSA (Antigène Spécifique de la Prostate) au cours de cette période (ils constituent la population de témoins de cette étude).

A) Distribution

Entre 2008 et 2018, on constate que le nombre de cancers de prostate diagnostiqués à un âge plus jeune (avant 70 ans) a augmenté alors que le nombre de cancers de prostate diagnostiqués après 75 ans diminue (Figure 1). Ce rajeunissement est lié à des modifications de prise en charge des hommes et, notamment, à l'utilisation du dosage de PSA. Le pic de diagnostic du cancer de prostate reste situé entre 70 et 75 ans, mais se décale vers la tranche 65-70 ans dans les années les plus récentes.

Figure 1 : Nombre de nouveaux cas de cancer de prostate par année et tranche d'âge



Quelques variations régionales de l'incidence du cancer de prostate (nombre de patients atteints / nombre d'hommes dans la base Observapur) sont observées, avec une plus forte incidence de ce cancer aux Antilles (Martinique et Guadeloupe), qui s'explique notamment par des raisons génétiques (risque plus élevé de cancer de prostate dans les populations d'origine africaine). De même, les patients des Antilles sont diagnostiqués à un plus jeune âge.

B) Mortalité

La mortalité des patients atteints de cancer de prostate est plus importante que celle des non atteints quelle que soit la tranche d'âge analysée, mais plus le cancer de prostate est diagnostiqué jeune plus le risque de décéder précocement est élevé. Malgré cela, même à la tranche d'âge 80-90 ans, on observe 40% de risque supplémentaire de mortalité chez les hommes atteints de cancer de prostate. Cela pourrait s'expliquer par un diagnostic tardif de la maladie dans cette tranche d'âge, avec des cancers diagnostiqués à un stade plus avancé.

L'incidence du cancer de prostate et le taux de mortalité des patients atteints de cancer de prostate sont plus élevés dans l'Ouest de la France, et montrent une sorte de gradient Nord-Sud (Figure 2). Dans certaines régions, comme les Hauts de France, le groupe témoin comme les patients atteints de cancer de prostate peut avoir un âge de décès moyen plus précoce que dans les autres régions, en raison de l'exposition à d'autres facteurs, tels que d'autres pathologies. Si on compare l'âge moyen de décès des patients atteints de cancer de prostate à celui des témoins de la même région, on observe qu'en Bretagne, les patients ont une perte d'année de vie qui est plus importante que dans les autres régions (Figure 3), sans qu'actuellement, il n'y ait d'explication claire de cette observation car la prise en charge est la même sur l'ensemble du territoire français.

NB Roland MUNTZ : pour les cancers « localisés », la mortalité par cancer de la prostate est faible (étude PROTECT).

Figure 2 : Nombre de cancers de prostate et nombre de décès chez les patients atteints de cancer de la prostate rapportés au nombre de patients dans la base Observapur, par région

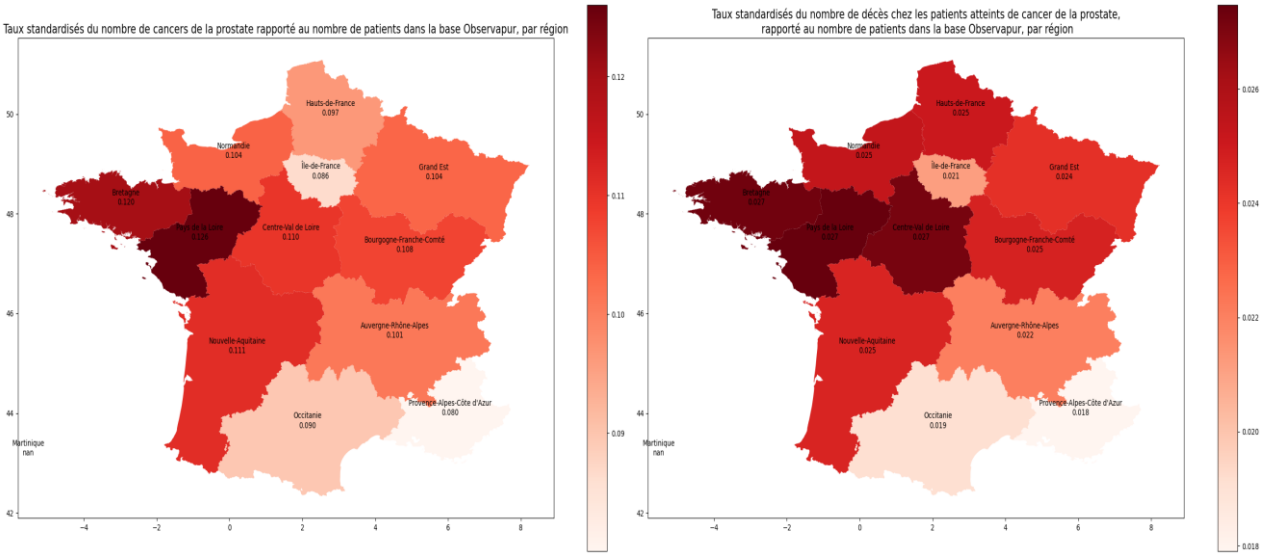
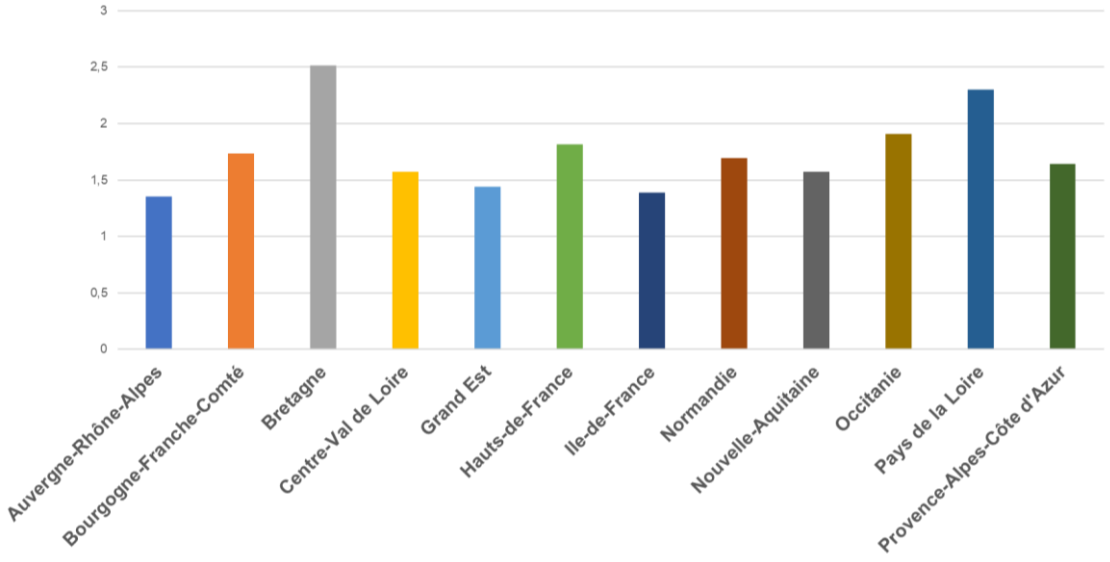


Figure 3 : Risque de mortalité chez les patients atteints de cancer de prostate par rapport aux témoins, par région

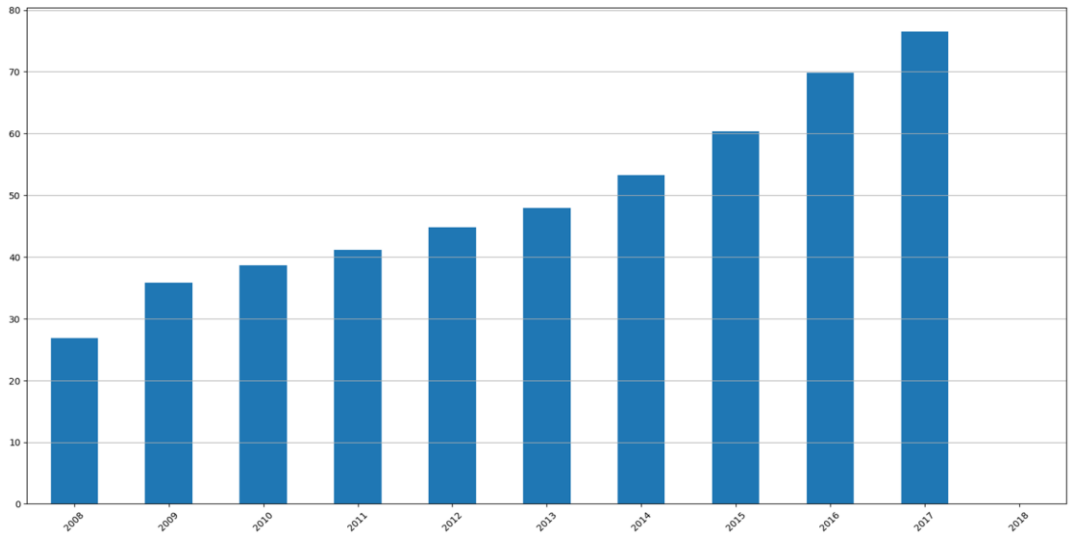


III) Dosage du PSA

Sur la période considérée, de 2008 à 2018, environ 37 millions de dosages de PSA ont été effectués. En moyenne, les patients atteints de cancer de prostate avaient eu 5 dosages de PSA avant leur diagnostic, alors que les témoins en avaient eu près de 9. Malgré l'absence de recommandation de dépistage du cancer de prostate et une remise en cause du dosage de PSA, on observe que le pourcentage de témoins ayant eu un dosage de PSA est en augmentation régulière au cours des années

(Figure 4). Le pic de prescription de ce dosage est autour de 65 ans, ce qui est trop tardif, ne permettant pas de détecter les cancers les plus graves (les plus mortels car se développant à un jeune âge). Si on suit les recommandations des professionnels, il faudrait que le premier dosage de PSA soit réalisé à l'âge de 50 ans, voire même avant pour les populations à risque (avec une histoire familiale de cancer de prostate ou d'origine antillaise).

Figure 4 : Pourcentage de patients non atteints de cancer de prostate ayant eu un dosage du taux de PSA, par année

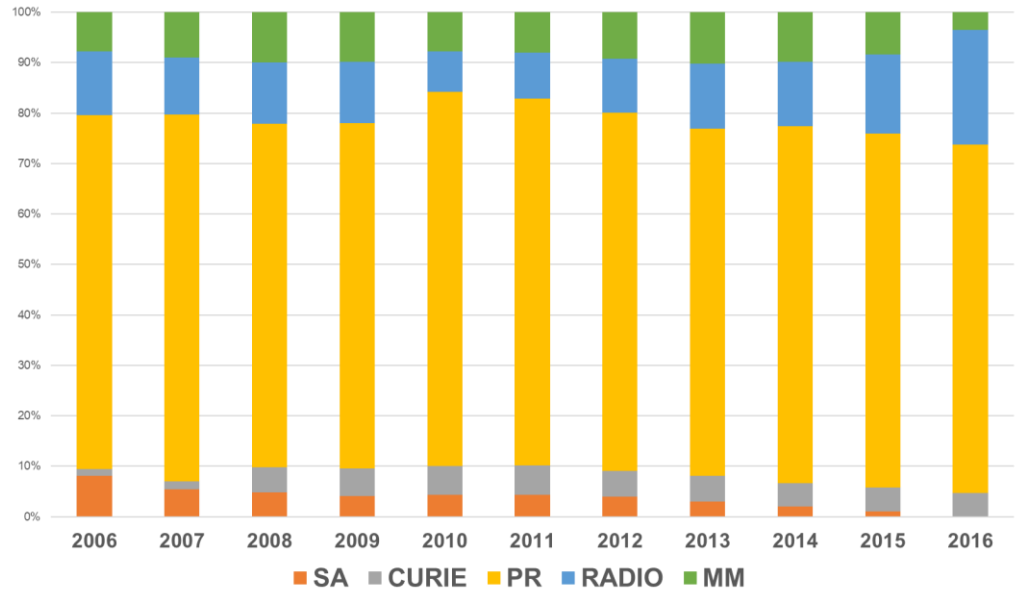


Pour 22% des patients, le diagnostic de cancer de prostate est effectué lors de leur premier dosage de PSA. Ces patients ont une moins bonne survie que les patients diagnostiqués après plusieurs dosages de PSA. Cela s'explique par le fait que les patients qui ont eu plusieurs dosages de PSA antérieurs vont être diagnostiqués à un stade plus précoce de la maladie et ont donc moins de risque d'en mourir. Cette observation est bien en faveur de la réalisation du premier dosage de PSA à un plus jeune âge.

IV) Prise en charge

En dehors du groupe de patients qui n'ont pas de traitement (ils sont en surveillance active), la majorité des patients atteints de cancer de prostate n'ont qu'un traitement. Le nombre maximum de lignes de traitement est de 6, mais cela ne concerne qu'un faible nombre de patients. La plus grande partie des cancers de prostate localisés est traitée par prostatectomie radicale (Figure 5). Entre 2006 et 2016, la part de la curiethérapie a augmenté, en réduisant la part de la surveillance active. Dix pour cent des patients n'ont pas de traitement, mais seulement 2% sont en surveillance active. Ce sont les patients plus âgés (70 ans) qui bénéficient le plus de surveillance, mais la part de la surveillance reste faible en France aujourd'hui et a plutôt tendance à diminuer. Au niveau régional, il n'y a pas de différence pour les traitements comme la prostatectomie ou la radiothérapie. Par contre, on observe que la part de la curiethérapie est variable selon les régions, car elle dépend beaucoup de l'expérience des centres. Ainsi, en Bretagne et en Nouvelle-Aquitaine où il existe des centres référents, le recours à la curiethérapie est plus important.

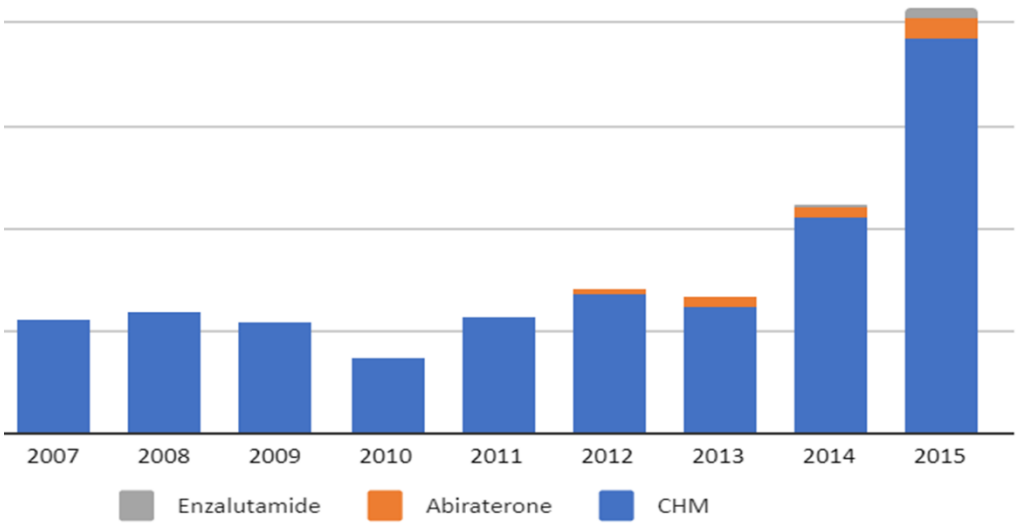
Figure 5 : Répartition des traitements du cancer de prostate localisé en fonction des années



En termes d'âge, au fur et à mesure des années, on voit que la prostatectomie est réalisée à un âge plus avancé (on repousse l'âge limite de l'indication des prostatectomies), alors que la radiothérapie est effectuée à un âge plus précoce. Les profils d'âge viennent à se superposer pour la prostatectomie et la radiothérapie. L'hormonothérapie est décalée vers les patients les plus âgés. Concernant les traitements systémiques pour les cancers avancés, la chimiothérapie est parallèle aux groupes d'âges de l'hormonothérapie, ce qui est normal car elle vient en 2^{e} ligne.

On peut voir l'émergence des nouvelles thérapies comme l'abiratérone et l'enzatulamide. Entre 2007 et 2015, on voit l'augmentation de la prescription de chimiothérapie et des hormonothérapies de 2ème génération (Figure 6). Il y a également une tendance à l'augmentation du nombre de cancers plus avancés dans le temps, ce qui pose la question de la bonne utilisation du dosage de PSA.

Figure 6 : Nombre de prescription de chimiothérapie et d'hormonothérapie de deuxième génération (abiratérone et l'enzatulamide)



V) Conclusion

- Le premier dosage de PSA est trop tardif. Il faudrait qu'il soit effectué 10 ans avant pour un dépistage efficace, notamment pour diminuer le nombre de diagnostics effectués à un stade trop tardif. Au fur et à mesure des années, on observe une augmentation du nombre de dosages de PSA, mais pas dans les bonnes tranches d'âge.
- Il y a également une augmentation du nombre de traitements systémiques pour des cancers avancés, métastatiques en raison de la réalisation du dosage de PSA à un âge trop tardif (donc un diagnostic à un stade trop avancé), et des progrès de l'imagerie qui permet de détecter des métastases plus petites et plus tôt (ce qui conduit à un rajeunissement des patients diagnostiqués avec des métastases, et à un classement avec plus de patients dans le stade avancé).
- La mortalité des patients atteints de cancer de prostate reste importante à un âge avancé par rapport à la population générale, probablement en raison de ce diagnostic à un stade trop avancé de la maladie qui va impacter la survie des patients.
- La surveillance active reste quasi-inexistante en France (moins de 2% des patients).

Propositions :

- Etablir un calendrier de dépistage (plus précoce) intégré avec les autres maladies, en tenant compte des différences régionales, notamment des autres causes de morbidité. L'idée est d'établir une prise en charge globale du patient.
- Mettre en place une politique et une information éclairée sur la surveillance active, car si on met en place un dépistage systématisé, il faut informer les patients que le fait de détecter un cancer de prostate n'est pas associé obligatoirement à un traitement. Une grande partie des cancers de prostate ont un faible risque évolutif et on peut les surveiller et ne les traiter qu'au bon moment s'ils progressent.

Etude soutenue et financée par le Fonds de Dotation pour l'innovation dans la prise en charge du Cancer de la Prostate (FDCP), l'association ANAMACaP et la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée nationale.

FDCP

Fonds de Dotation
pour l'innovation dans la prise en
charge du Cancer de la Prostate

Position de l'Association Française d'Urologie sur le diagnostic précoce du cancer de la prostate

Par le Pr Alexandre DE LA TAILLE, urologue, Chef du Service d'Urologie CHU Henri Mondor, Président de l'AFU.

L'AFU a le rôle de promouvoir la médecine basée sur la science et sur les faits. Elle soutient donc la recherche (les chercheurs qui développent des projets), les jeunes médecins qui vont partir faire des études cliniques, analyse les résultats des études qui sont promus par d'autres sociétés savantes ou par l'industrie pharmaceutique. A partir de ces données, l'AFU élabore des recommandations qui permettent une bonne prise en charge des patients, et donc d'améliorer leur espérance de vie. En décembre dernier, la Commission Européenne a annoncé qu'il y aurait la mise en place d'une subvention qui aura pour but de promouvoir le diagnostic précoce de certains cancers dont le cancer de prostate. Le but est d'améliorer l'information sur le diagnostic précoce par tous les canaux, associations savantes, associations de malades, événements, … Pour le cancer de prostate, l'AFU a créé l'ascension du Mont Ventoux. Celle-ci a été réalisée début juin pour la 2e fois, en vélo musculaire ou électrique, avec Bernard Hinault en parrain de l'événement. Le but est de promouvoir le diagnostic précoce de cancer de prostate, mais aussi le sport pour la santé de l'homme. En effet, les traitements peuvent avoir des impacts sur la qualité de vie et faire du sport peut les limiter. L'AFU compte répondre à cet appel à projet de l'Union Européenne, en associant les médecins généralistes, et les radiologues car l'imagerie a une place importante dans le diagnostic de cancer de prostate, notamment en filtrant les patients qui sont à faible et à haut risque de cancer de prostate.
Une autre priorité de l'AFU est d'améliorer la qualité de vie des patients, et de limiter les effets secondaires des traitements. L'AFU est donc très attentive aux informations remontées par l'ANAMACaP, avec laquelle les relations sont très bonnes depuis de nombreuses années. Les membres de l'ANAMACaP sont les bienvenus pour participer à la prochaine ascension du Mont Ventoux qui aura lieu le 7 septembre 2024. De plus, l'AFU va créer une journée « Patients » qui aura lieu le 3e jeudi du mois de Novembre, pendant le Congrès Français d'Urologie, à laquelle pourront participer les associations de patients atteints de pathologies urologiques. Enfin, les différents comités scientifiques de l'AFU vont intégrer des patients pour l'établissement des nouvelles recommandations de prise en charge.

Discussion sur la prise en charge des cancers de la prostate

Questions/réponses :

✋ **Question de la salle :** Quand on révèle une maladie qui n'est pas symptomatique, n'est-ce pas du dépistage ? L'INCa ne recommande pas le dépistage, contrairement à l'AFU et à l'ANAMACaP. Peut-on envisager des actions communes pour faire changer d'avis la HAS et l'INCa ?

↳ **Rép. Pr de la TAILLE** : L'AFU est favorable à un diagnostic précoce, pas à un dépistage de masse qui n'aurait pas d'effet sur l'espérance de vie globale des patients. Le financement de l'Union Européenne devrait permettre de réfléchir à des études pilotes dans certains départements pour avoir des campagnes d'informations (comme celles du cancer du côlon) qui pourront être proposées au ministère (assez fermé sur ce sujet). A l'heure actuelle, le ministère se base sur des recommandations de 2010, non modifiées depuis 2002, mais en 23 ans, beaucoup de nouvelles données pour le diagnostic précoce ont été acquises. Ces études pilotes devraient permettre d'essayer de comprendre les différences de prévalence du cancer de prostate observées selon les régions.

✋ **Question de la salle :** Quelle est la différence entre dépistage et diagnostic précoce ?

↳ **Rép. Pr de la TAILLE** : Le dépistage est ce que tout le monde reçoit quand on a 50 ans pour effectuer le dépistage du cancer de côlon. Le diagnostic précoce est plus fin, on invite les personnes à venir pour faire le dosage du PSA, mais avant d'en venir à la biopsie, on met des filtres pour éviter d'avoir un sur-diagnostic. Il s'agit également de déterminer les patients atteints d'un cancer de prostate de faible risque évolutif pour qu'ils ne soient pas traités mais pris en charge par surveillance active, pour éviter un sur-traitement. L'AFU ne souhaite pas un dépistage de masse avec un dosage de PSA pour tous les hommes, mais un diagnostic précoce qui prenne en compte les antécédents du patient, son espérance de vie potentielle, l'état de sa prostate caractérisé par IRM. Sinon, on va aboutir à du sur-traitement.

✋ **Question de la salle :** Mais la surveillance active ne semble pas progresser en France ?

↳ **Rép. Pr de la TAILLE :** La promotion de la surveillance active ne date que d'une dizaine d'années. Il faut du temps pour qu'elle entre dans la pratique clinique. Les chiffres vus précédemment s'arrêtent en 2016, la surveillance active progresse depuis.

↳ **Pr CUSSENOT :** L'argument avancé contre le dépistage est souvent le sur-traitement, mais ce sont deux choses différentes. Il ne faut pas sacrifier les patients ayant besoin d'être dépistés et traités à cause d'un risque potentiel de sur-traitement. Il faut prendre les deux choses séparément : proposer un dépistage et à côté, organiser la surveillance. En plus, quand on regarde les données, on s'aperçoit qu'on est déjà presque dans un dépistage de masse, puisque à 70 ans, 70% des hommes ont un dosage de PSA (ce qui est mieux que certaines campagnes de dépistage, comme celle du côlon), mais le problème est que ce dépistage devrait être fait à un âge plus précoce pour être efficace.

↳ **Dr SOLANO :** Beaucoup de mes patients ne souhaitent pas de surveillance active, on leur a dit qu'ils avaient des cellules cancéreuses dans leur prostate et ils ne veulent pas les garder. Ils veulent un traitement pour enlever ces cellules. Le faible taux de surveillance active n'est pas seulement dû aux urologues, mais également aux patients, d'autant qu'on sait que 40% des patients en surveillance active vont finir par avoir un traitement.

✋ **Question de Mr Muntz :** Vous voulez établir un partenariat avec les médecins généralistes qui sont opposés au dépistage et les radiologues pour développer votre projet de diagnostic précoce, mais que faites-vous de la proposition de partenariat de l'ANAMACaP ?

↳ **Rép. Pr de la TAILLE :** L'association est évidente entre l'ANAMACaP, Cerhom et l'AFU. Le projet sera global et vous serez rapidement contacté par le Comité de Cancérologie de l'AFU qui va piloter cet énorme projet portant sur le diagnostic précoce. L'objectif est évidemment d'améliorer le diagnostic précoce, mais aussi de limiter ses conséquences. Il y aura donc des études qui porteront sur la qualité

de vie, et les associations de patients seront présentes dans la réflexion pour l'élaboration de ces études.

✋ **Question de la salle :** Les traitements des 8000 ou 16000 personnes qui ont un cancer de prostate coûtent 2 milliards d'euros, est-ce qu'il ne faudrait pas argumenter que le diagnostic précoce permettrait de diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce et limiterait les couts importants des traitements des stades avancés ?
↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** D'autant qu'il faudrait juste déplacer le moment où sont réalisés les dosages du PSA (à un plus jeune âge) sans en augmenter le nombre par rapport à ce qui est fait actuellement, il n'y aurait, à ce moment-là, pas d'augmentation du coût liée à des dosages de PSA supplémentaires**.**
↳ **Rép. Pr de la TAILLE :** En termes de coût, le cancer de prostate ne représente pas grand-chose (par rapport au diabète, à l'hypertension artérielle). Il est évident qu'en améliorant le diagnostic précoce, on aura moins de formes avancées au diagnostic donc moins de surcoût. La fin du Papy Boom va aussi conduire à diminuer le nombre d'hommes concernés par le cancer de prostate et donc son coût.

✋ **Question de Mr Muntz :** La fin de vie d'un patient atteint de cancer de prostate coûte environ 300 000 euros, alors que le diagnostic précoce efficient diminue la maladie systémique métastatique de plus de 50%. 50% de coût en moins alors qu'on a au moins 10 000 patients en stade avancé à 300 000 euros par patient, cela fait des économies monstrueuses. Est-ce que cet élément médico-économique ne vient pas à l'esprit de chacun ?
↳ **Rép. Pr de la TAILLE :** Si, il est évident mais il faut en convaincre le ministère de la santé.

✋ **Question de la salle :** Pourquoi ne pas faire un dosage de PSA à tout le monde ?
↳ **Rép. Pr COURBON (radiothérapeute, Chef du Département d'Imagerie Médicale à IUCT Oncopole Toulouse) :** La valeur d'un test ne peut être déduite que des probabilités pré-test. Si on fait un test à tout le monde, on coure un risque énorme de faux positifs (tests positifs pour des patients qui n'ont pas la maladie). Quand on oppose dépistage systématique à dépistage sélectionné (ou diagnostic précoce), l'idée est de sélectionner un groupe de patients pour lequel la positivité du test contient un très faible risque de faux positifs. On voit ça en imagerie tous les jours. Un examen d'imagerie médicale ne peut être interprété qu'à la lumière de tous les facteurs qui vont conditionner la positivité du test, c'est la probabilité pré-test. Si vous faites des tests à tout le monde sans tenir compte de cette donnée, dans un nombre de cas importants, même si le test est très performant, vous allez aboutir à des taux très élevés de faux positifs. L'élément clé est d'identifier la population clé qui mérite ce test parce que la positivité de ce test dans ce cas-là a une probabilité très faible de donner un faux positif. C'est pour ça qu'on ne fait pas de scanner ou de TEP à toute la population.

Incontinence Post-prostatectomie

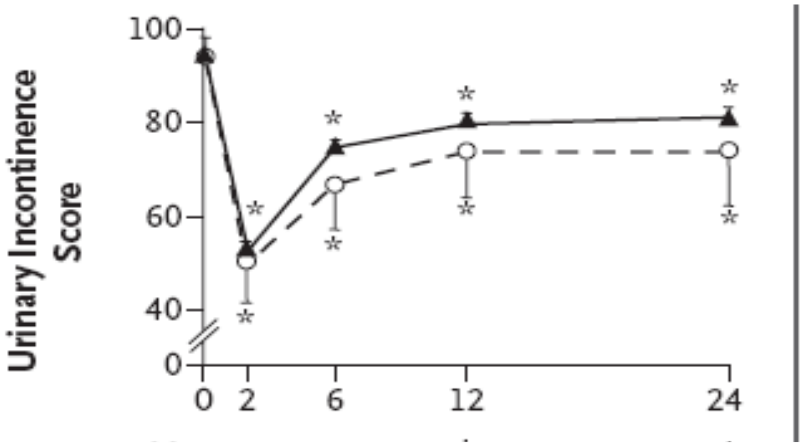
Par le Pr François HAAB, urologue, Chef du Service d'Urologie de l'Hôpital Américain, membre du Conseil Scientifique de l'ANAMACaP

L'incontinence urinaire (IU) est un handicap pour les patients qui en souffrent et c'est bien comme cela qu'il est ressenti par les patients. Elle est plus mal vécue par les hommes que par les femmes, parce que les femmes sont habituées à utiliser des protections pour d'autres raisons physiologiques. Mettre des protections pour les hommes, c'est compliqué et cela vient comme une double peine. Il y a le cancer, le traitement, en plus, il faut mettre des protections. Le handicap ressenti n'est pas corrélé à l'intensité ou l'importance des fuites. Quel que soit le volume (quelques gouttes ou beaucoup plus), c'est souvent mal vécu. Par exemple, les personnes de confession musulmane ne peuvent pas faire leur prière si elles sont souillées par l'urine, donc même pour quelques gouttes, ces hommes souhaitent une prise en charge. Il ne faut pas sous-estimer ce handicap.

I) Délai de récupération

Après prostatectomie, malgré le souhait des patients, on n'intervient pas tout de suite pour traiter l'incontinence. On attend six mois, car souvent, le patient peut récupérer une continence normale naturellement, sans intervention. Dans ce laps de temps, on peut utiliser des pinces à verge qui peuvent aider ceux qui les supportent et parviennent à les utiliser. Pour les patients avec une incontinence très sévère, on intervient à 6 mois. Pour les incontinences urinaires d'intensité moyenne à modérée, on attend 1 an car il peut y avoir une récupération et on ne sait pas à quel niveau le patient va se stabiliser. A 6 mois, on considère qu'on est quasiment à 80-90% de son niveau de récupération (Figure 1).

Figure 1 : Pourcentage de récupération de la continence urinaire en fonction du délai après prostatectomie (en mois). D'après Sanda et al. N Engl J Med. 2008 Mar 20;358(12):1250-61

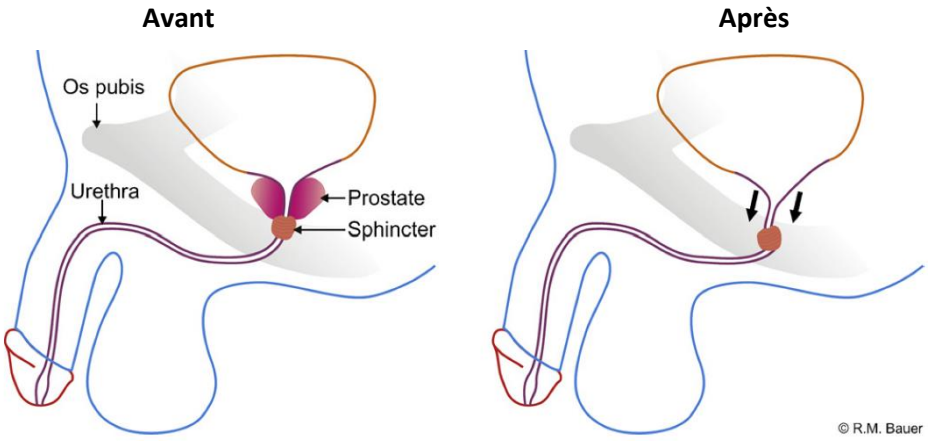


II) Causes de l'incontinence urinaire

L'incontinence urinaire résulte très exceptionnellement d'un problème chirurgical (d'une erreur technique au cours de l'opération). Le plus souvent, il s'agit d'un problème de cicatrisation.

Certains patients ont des cicatrices urétrales très rigides : l'urètre va perdre sa souplesse, entrainant un écrasement difficile de l'urètre par le sphincter (Figure 2), il reste donc toujours ouvert (comme une espèce de tuyau de pipe) et n'arrive plus à se fermer. Cela explique qu'on peut avoir une récupération progressive, car une forme de souplesse revient. Il peut aussi y avoir des lésions neurologiques avec une sidération du sphincter qui reste paralysé, et va récupérer secondairement. Il y a des situations également avec un cancer de prostate plus avancé (stade T3), où on cherche à avoir une chirurgie plus large et où on sait qu'on va descendre très bas, ce qui va engendrer une lésion sphinctérienne qu'on va réparer derrière. Dans ce cas, on sait dès le choix de l'intervention qu'il va y avoir cette séquelle qui sera traitée dans un deuxième temps.

Figure 2 : Modification du système urinaire après prostatectomie. D'après Bauer et al. Eur Urol. 2009 Feb;55(2):322-33.



La vessie est parfois concernée. Elle peut être déjà hyperactive avant l'intervention en raison du vieillissement naturel de la vessie ou de l'existence d'une autre pathologie qui est l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

III) Facteurs de risque

A) Chirurgie rachidienne

Un des facteurs de risque de l'IU post-prostatectomie est l'antécédent de chirurgie ou de pathologie rachidienne (hernie discale ou canal lombaire étroit). Les patients ayant été pris en charge pour ces pathologies du rachis sont très à risque d'incontinence urinaire post-prostatectomie, car s'il y a eu une lésion du nerf sciatique ou de ses racines sacrées (syndrome de la queue de cheval même a minima), l'innervation du sphincter strié est beaucoup moins bonne. Le sphincter est très faible et ces patients tiennent leur continence de la prostate et du col vésical. Si on leur fait une prostatectomie, on leur retire l'élément qui leur assurait leur continence. Leur sphincter strié n'ayant pas de force, ils se retrouvent avec une IU massive. C'est la même chose si les traitements ont lieu dans le sens inverse. Un patient qui a eu une prostatectomie et développe une hernie discale ou un canal lombaire étroit est très à risque de développer une incontinence urinaire.
Ce facteur n'est pas toujours pris en compte par le chirurgien urologue et doit faire partie de l'interrogatoire du patient avant décision de prostatectomie.

B) Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie adjuvante pour récidive après prostatectomie n'est pas sans risque. Certains patients ont une continence bonne, voire excellente après prostatectomie. Puis, avec une radiothérapie en supplément, vont avoir une sténose (rétrécissement) de l'anastomose urétro-vésicale (endroit où la vessie est connectée à l'urètre), une incision de la sténose, puis une incontinence. Il faut donc vraiment discuter du rapport bénéfice / risque de la radiothérapie adjuvante.

C) Résection de prostate chez les patients irradiés

Pour les patients traités par radiothérapie ou curiethérapie ayant développé des troubles urinaires et qui doivent avoir une résection, il s'agit là d'une opération de haute couture. Il faut juste dégager l'urètre en enlevant quelques fragments de la prostate, il ne s'agit surtout pas d'enlever toute la prostate car le risque d'une incontinence majeure est très important. Dans cette situation, l'urètre est très rigide, il ne faut surtout pas faire une grande cavité.

IV) Incontinence à l'excitation sexuelle ou à l'orgasme

La fuite d'urine au moment de l'éjaculation s'appelle « climaturie ». Elle s'explique physiologiquement. Le liquide séminal débouche dans l'urètre prostatique entre le col de la vessie et le sphincter strié. Au moment de l'éjaculation, le col de la vessie se ferme et le sphincter strié se relâche pour que l'éjaculation se fasse vers le bas (pour que le liquide séminal ne remonte pas dans la vessie). Quand on a eu une prostatectomie, au moment de l'éjaculation, le cerveau relâche le sphincter strié mais il n'y a plus de col, il va donc y avoir fuite. A l'excitation sexuelle, il y a donc un risque très fortement accentué de fuites urinaires quand on a eu une prostatectomie. Il existe peu de traitement. On peut essayer la duloxétine (Cymbalta) qui donne un peu de renforcement au sphincter strié mais cela n'est pas miraculeux. Certains patients ont un bénéfice, mais cela touche la libido. On gagne d'un côté mais on perd de l'autre. Si ce symptôme n'est pas isolé, il va être traité dans la prise en charge globale de l'incontinence urinaire. C'est plus compliqué quand il n'y a que ce symptôme.

V) Facteurs de variation

La fatigabilité sphinctérienne : L'incontinence n'est pas stable et varie dans la journée. Il n'y a pas de fuite le matin, mais cela commence l'après-midi parce que le sphincter se fatigue. Le sphincter se repose la nuit, donc le muscle tient le matin. Faire une sieste en début d'après-midi permet de faire se reposer le sphincter. Il y a aussi des fluctuations d'un jour à l'autre en fonction de son état de fatigue par exemple.
Le stress et les émotions font varier les fuites parce que la tonicité du sphincter est très médiée par la sérotonine qui est une hormone de l'humeur.
Le traitement hormonal (antiandrogénique) va accentuer les fuites. La rééducation a un rôle à jour dans ce cas. En cas de prescription d'un traitement, il est souhaitable de reprendre de la rééducation. Le traitement anti-androgénique fait fondre les muscles dont le sphincter qui va perdre 15 à 30% de pression, et les fuites risquent de revenir. De plus, les récepteurs de la moelle ont une sensibilité aux androgènes. On perd leur effet neurologique sur le sphincter, sur lequel on ne peut rien faire. Il faut donc agir avec la rééducation sur l'aspect musculaire.
La réplétion vésicale : De façon non intuitive, on a moins de fuite vessie pleine car quand elle est pleine, on a une sur-activité sphinctérienne. La pression du sphincter n'est pas constante. Quand la vessie est vide, le sphincter serre mais pas trop, plus la pression monte dans la vessie, plus il serre fort.

Il y a même un effet de boost avec mise en jeu de fibres musculaires quand la vessie est sur pleine (c'est le guarding reflex). On va donc pouvoir tenir un peu mieux. C'est ce qui amène parfois les hommes qui ont encore leur prostate à faire des rétentions car c'est tellement verrouillé qu'ils n'arrivent plus à débloquer. Parfois, en situation sociale, on va un peu trop souvent uriner, il vaudrait mieux tenir la vessie en hyper pression, mais attention, cela ne tient pas très longtemps. On a ainsi une réserve de 10 à 15 minutes.

VI) Les traitements de l'hyper activité vésicale

A) Les médicaments de l'hyper activité vésicale

Les anticholinergiques, le mirabégron, permettent de calmer les envies pressantes. Ces médicaments sont souvent décevants dans le contexte de la prostatectomie et ne sont pas très efficaces. Ils ont d'ailleurs été peu étudiés dans ce contexte.

B) Stimulation tens

C'est un petit outil qui stimule le nerf sciatique poplité interne à la cheville. Au départ, c'est un point d'acuponcture de médecine chinoise. On s'est rendu compte qu'en stimulant ce point électriquement, on arrive à calmer les nerfs de la vessie. Il y a maintenant un petit appareil appelé tensi + (Figure 3), qui est remboursé par la sécurité sociale, qui marche bien sur l'hyper activité vésicale. Il faut le faire tous les jours pendant 20 minutes. Un kinésithérapeute peut vous aider au départ pour appréhender l'outil.

Figure 3 : Stimulateur du nerf sciatique poplité interne pour lutter contre l'hyper activité vésicale

C) Botox

Il est très peu utilisé dans l'hyper activité vésicale. Il faut faire attention si on a eu une irradiation (radiothérapie ou curiethérapie) avant.

D) Les interventions chirurgicales

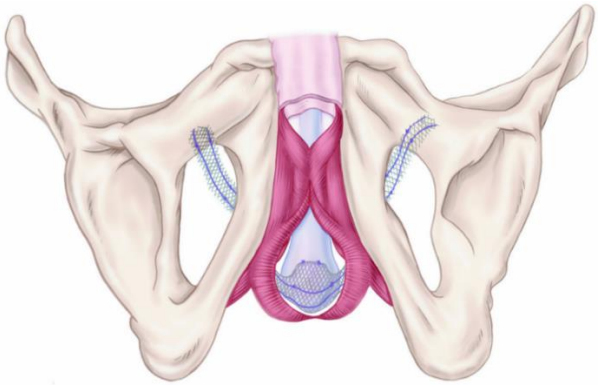
Trois produits peuvent être proposés : les bandelettes, le sphincter artificiel, et les ballons ProACT. Les 2 principaux sont les bandelettes et le sphincter artificiel.

1) Les bandelettes

L'intervention pour mettre des bandelettes n'est pas une chirurgie invasive. L'intervention dure une vingtaine de minutes. Il faut une incision dans le périnée. On met en évidence l'urètre et on met en

place la bandelette qui permet d'écraser le canal de l'urètre (Figure 4). Ce dispositif est adapté aux patients qui disent qu'ils n'ont pas de fuite assis, seulement quand ils sont debout. Le principe est que la bandelette donne l'équivalent de la pression d'un fauteuil. Le problème est que cette intervention est très « opérateur dépendant ». Si on coupe le petit filament qui tient l'urètre, la bandelette va se verticaliser derrière l'urètre et cela ne fonctionnera pas. C'est une opération qui semble simple et rapide, mais il faut faire attention aux petits détails.

Figure 4 : Schéma du positionnement de la bandelette

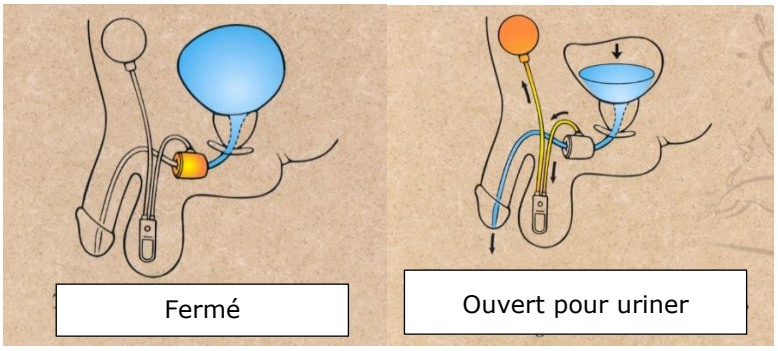


Les patients opérés sont majoritairement satisfaits après l'opération et notent une amélioration.
10 à 12% des patients considèrent que cela n'a rien changé, quelques-uns même, disent que c'est pire. Des patients ne sont pas candidats pour la pause des bandelettes car leurs fuites sont peu abondantes. Un patient qui perd 10g d'urine par jour (3 gouttes) n'est pas candidat pour cette opération. L'effet des bandelettes se maintient dans le temps. Les résultats actuels montrent qu'à 7 à 8 ans l'effet se maintient. Cela marche moins bien quand il y a eu des rayons (radiothérapie) : 10 à 20% de résultats en moins. Cela fonctionne également moins bien si les patients perdent plus de 200g d'urine par jour (poids estimé par la pesée des protections), car il faudrait serrer tellement fort la bandelette qu'on ne pourrait plus uriner (car la pression de la bandelette est constante). L'âge, le délai entre l'intervention et la prostatectomie ou le type de prostatectomie n'a pas d'influence sur le résultat de cette opération. Parmi les complications, 10% des patients ressentent des douleurs qui peuvent durer 30 à 45 jours car la cicatrice est mal placée. Il peut y avoir des paresthésies scrotales (inconfort au frottement des vêtements) qui peuvent durer de la même façon 30 à 45 jours puis qui disparaissent. De manière transitoire, il peut aussi y avoir une hémi- ou anesthésie de la verge qui disparait aussi sous 30 à 45 jours. En aucun cas, les complications n'ont mené à enlever les bandelettes.

2) Le sphincter artificiel

Le sphincter artificiel est une sorte de brassard à tension qu'on met autour de l'urètre avec de l'eau. Le brassard, placé autour de l'urètre, vient écraser l'urètre et bloque l'urine comme un garrot (Figure 5). Pour uriner, on gonfle le brassard grâce à une pompe de commande placée dans le scrotum, l'urètre est libéré et l'urine peut passer (Figure 5). Le système se referme tout seul. Tout cela fonctionne avec un circuit fermé d'eau, sans contact avec l'urine. L'eau est contenue dans un petit réservoir qui contient 20 mL.

Figure 5 : Fonctionnement du sphincter artificiel



L'opération pour mettre en place le sphincter artificiel est simple. Elle est faite en ambulatoire en 40 à 45 minutes. On ne met pas en route le système tout de suite. On doit attendre la cicatrisation de 4 à 6 semaines parce que la pompe est un peu douloureuse au départ. Comme elle va être utilisée 7 à 8 fois par jour, cela ne doit pas faire mal. Elle est donc activée en consultation environ un mois après l'opération de mise en place.
La durée de vie moyenne d'un sphincter artificiel est de 7 à 8 ans, mais cela peut varier d'un patient à un autre, d'un an jusqu'à plus de 14 ans.
La première limite de ce dispositif est qu'avec le temps, l'urètre s'atrophie et se fragilise. Le brassard devient un peu large. Il va falloir soit changer la manchette pour mettre une taille en dessous soit la déplacer sur l'urètre. La deuxième limite est que la pression du sphincter artificiel est toujours la même que ce soit utile ou pas. Par exemple, la nuit, l'urètre n'aurait pas besoin d'être serré, c'est du temps gâché qui engendre une accélération de l'atrophie. Ainsi, pour les patients fragiles avec des urètres qui ont été irradiés, on leur apprend à désactiver le sphincter artificiel la nuit, mais c'est une manœuvre un peu compliquée. La dernière limite est la manipulation de la pompe nécessaire pour uriner qui rappelle, à chaque fois, qu'il y a une prothèse, même si la manipulation est simple.
En même temps, ce dispositif a des forces. La première est sa simplicité d'utilisation. La deuxième force est qu'il ne tombe en panne qu'en position ouverte car les pannes résultent d'un tube percé avec perte de la pression et libération de l'urètre. Du coup, il n'y a pas d'urgence à intervenir, il suffit de remettre des protections pour les fuites. Si on ne peut plus manipuler la pompe de commande, on peut écraser la manchette qu'on palpe entre les jambes et cela la vide, permettant d'uriner. D'ailleurs, parfois en s'asseyant, on écrase un peu la manchette et on sent quelques gouttes.
Le sphincter artificiel est un dispositif qui date de plus de 40 ans et n'a pour l'instant jamais été remplacé.

Sphincter Urinaire Artificiel UroActive™

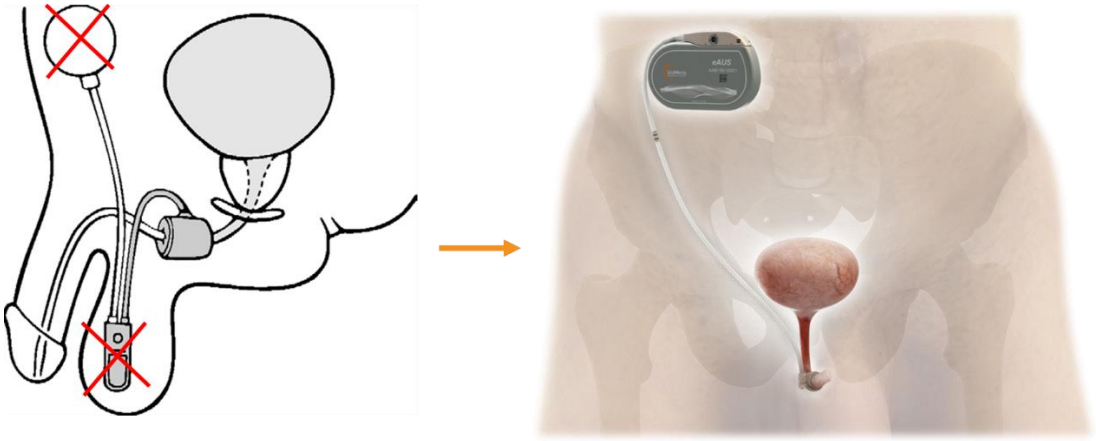
Par le Pr Pierre MOZER, urologue, Service d'Urologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) & Institut des Systèmes Intelligents et Robotique, Sorbonne Université (Paris)

Le sphincter urinaire utilisé actuellement, commercialisé par une société américaine, est un dispositif fantastique car il est implanté depuis plus de 40 ans chez les patients sans effet secondaire grave. Souvent après tous les affres des traitements de son cancer de prostate, le patient va à reculons vers les traitements de l'incontinence et on se doit de proposer des thérapies qui ont très peu d'effets secondaires. Ce dispositif a fait la preuve de son efficacité au niveau du brassard, mais peut être amélioré au niveau de la pompe et du ballon qui transmettent la pression au niveau du petit brassard. Un programme de recherche, financé en grande partie par l'Etat (la Banque Publique d'Investissement BPI France), a été lancé il y a 15 ans avec pour objectif de garder le brassard mais de remplacer le ballon et la pompe par un petit boitier, similaire à un pace maker (Figure 1). Dans ce boitier, il y a le ballon, la pompe et un système informatique qui contient :

- Un microprocesseur pour intégrer un programme informatique,
- Un système de communication sans fil,
- Un capteur de pression pour connaitre la pression dans le dispositif, ce qui n'est pas le cas dans le système implanté actuellement,
- Et une batterie.

Figure 1 : Le sphincter urinaire artificiel UroActive™

Sphincter actuellement implanté…… Sphincter *UroActive™*



Ce boitier est programmable à distance à l'aide d'une tablette permettant de paramétrer de nombreuses valeurs différentes. On peut donc personnaliser les niveaux de pression. Souvent, les patients qui ont une incontinence d'effort n'ont pas de fuite la nuit, mais quand ils se lèvent, et en fonction de la gravité de leur incontinence, soit ils vont avoir des fuites tout de suite ce qui est assez rare, soit ils ont des fuites dans l'après-midi, ou au décours d'une activité et cela s'aggrave ensuite. Ce nouveau système, nommé UroActive™, permet de donner 2 niveaux de pression : jour et nuit. Si un patient a une incontinence très importante le jour, on peut lui mettre une pression plus importante. On peut adapter la pression de « jour » à chaque patient en fonction de la gravité de son incontinence. On peut donc personnalisée la thérapie, contrairement au système américain actuel où la pression est la même pour tous les patients. En plus, on peut diminuer la pression la « nuit ». Si un patient n'a pas d'incontinence la nuit, on peut lui mettre « 0 » de pression à ce moment là. Par contre, si le patient a des fuites la nuit, on peut lui en laisser un peu.

Pour uriner, le patient utilisera une télécommande qui provoque l'ouverture du brassard. Cette ouverture sera complète. Avec le système américain actuel, certains patients rencontrent des difficultés de manipulations, il faut appuyer plusieurs fois sur la pompe pour vider complètement le petit brassard. Avec ce système informatisé, l'ouverture du brassard est contrôlée par la télécommande. La débitmétrie (jet urinaire) est excellente. On peut également programmer le temps d'ouverture, de façon à ce que le brassard se referme tout seul, par exemple, au bout de 45 secondes si le patient a un bon débit. Avec le système américain actuel, le brassard se referme en 5 à 7 minutes et il peut donc y avoir des fuites résiduelles. Cette télécommande permet également au patient de sélectionner le mode pression « Jour » ou « Nuit ».
On considère que le système américain actuel est explanté (enlevé) chez environ 10% des patients américains car ils arrivent aux urgences en raison d'un malaise et on leur met directement une sonde dans l'urètre sans désactiver le système. Le sphincter UroActive™ lui a une espèce de minuterie qui fait qu'on peut programmer le temps au bout duquel le système va par lui-même automatiquement, sans aucune action extérieure, se désactiver (le brassard s'ouvre et reste ouvert jusqu'à ce qu'on recommunique avec l'implant d'une manière ou d'une autre).
A ce jour, plusieurs patients ont été implantés en France, dans le cadre d'une étude pilote monitorée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Le recul est de plus de 6 mois pour le premier patient implanté. Les premiers résultats cliniques en termes de sécurité et de performance sont à la hauteur des espérances.
Une société française UroMems a été créée non seulement pour faire de la recherche et du développement de ce dispositif, mais aussi pour le fabriquer puisqu'il est produit dans une usine à Grenoble. Ceci grâce au financement de BPI France.

Apport du kinésithérapeute dans la prise en charge du cancer de la prostate

Par Guillaume CARNAUX, kinésithérapeute, CH Roubaix, Président du conseil scientifique de l'AFRePP (Association Française de Rééducation en Pelvi-Périnéologie).

Le kinésithérapeute peut intervenir tout le long de la prise en charge d'un patient atteint de cancer de la prostate, que ce soit au cours de :

- La rééducation pré-opératoire
- La rééducation post-opératoire
- La radiothérapie
- Ou l'hormonothérapie.

I) Avant la prostatectomie

Depuis 2006, **la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande une prise en charge du patient par le kinésithérapeute avant l'opération** (la prostatectomie). Le kinésithérapeute s'intégre dans l'équipe pluridisciplinaire (infirmiers, urologues, association de malades,…) qui va prendre en charge le patient. Cette équipe doit être à l'écoute du patient, qui devient un acteur dans cette équipe pluridisciplinaire prennant en charge sa santé.
La première étape, avant toute manipulation, est de questionner le patient pour effectuer un bilan complet et identifier tous les facteurs de risque sur lesquels on peut influer. On réexplique l'anatomie, l'intervention, pourquoi on risque d'avoir une incontinence urinaire et/ou des troubles sexuels, des conséquences de l'opération. Même si l'urologue l'a déjà fait, c'est toujours bien d'avoir l'information plusieurs fois. Le kinésithérapeute demande ensuite au patient quels sont ses objectifs. Chaque patient vient avec des objectifs différents et le kinésithérapeute doit s'y adapter. La discussion porte aussi sur les motivations du patient car pour la rééducation, le kinésithérapeute ne peut pas tout faire seul et il faut que le patient s'implique à moins de risquer un échec. Le kinésithérapeute répond également aux questions du patient.
Facteurs sur lesquels on peut influer et qui font l'objet de la discussion avant l'opération :

A) Sur la prise de poids

Ainsi, une étude, qui a porté sur des patients diabétiques obèses avec une incontinence urinaire, a montré qu'après un an, les patients qui avaient eu un programme personnalisé d'intervention sur leur mode de vie avait une résolution des incontinences urinaires 20% supérieure que ceux qui n'avaient eu qu'un support d'éducation sur le diabète. Le poids a donc une importance dans l'incontinence urinaire.

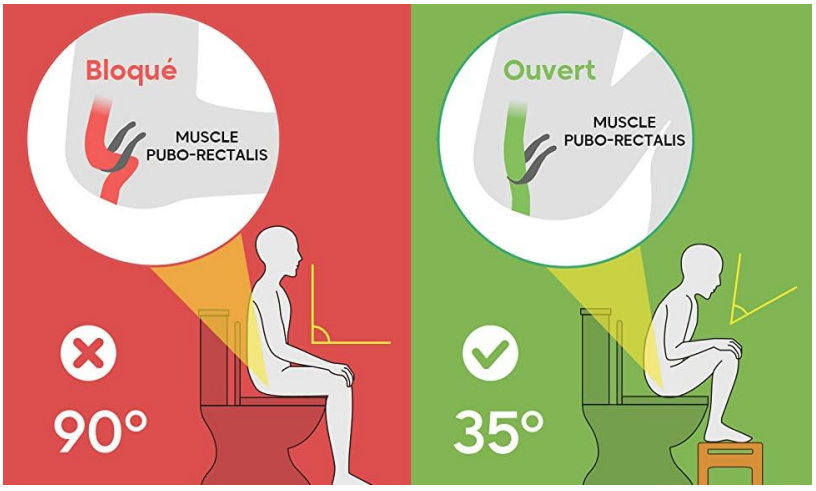
B) Sur l'hydratation

Les patients ont des habitudes d'hydratation avant l'opération. Pour les mesurer, le kinésithérapeute va faire établir au patient un calendrier mictionnel, pour mesurer ce que le patient boit et urine réellement, par rapport à ce qu'il croit. L'idée est d'avoir une bonne hydratation et des mictions régulières.

C) Sur la constipation et les efforts de poussée

Il faut éviter tout effort surtout en post-opératoire (le 1er mois), mais le kinésithérapeute va tenter de l'instaurer avant l'opération. Il s'agit d'éviter la constipation et de gérer les pressions. La constipation augmente les fuites urinaires, les risques sur la chirurgie post-opératoire, et le risque d'hernie inguinale et de prolapsus rectal. Il faut apprendre au patient à aller aux toilettes en prenant la bonne position : en utilisant un petit tabouret et les mains sur les genoux (Figure 1).

Figure 1 : Position recommandée aux toilettes pour éviter les efforts de poussée



D) Sur le travail respiratoire

Le kinésithérapeute va faire faire un travail respiratoire au patient selon les recommandations de l'AFU (Association Française d'Urologie). Il a également tous les outils pour l'aider à arrêter de fumer, ce qui est recommandé. Cela va éviter les complications post-opératoires immédiates au niveau des encombrements. On va faire travailler la respiration pour essayer de libérer le diaphragme. Souvent quand on apprend aux patients à contracter leur muscle du plancher pelvien, ils bloquent leur respiration. On réapprend aux patients à contracter le périnée alors que le diaphragme est libre et qu'il respire normalement. Le kinésithérapeute peut également agir sur l'apnée du sommeil avant l'opération car elle peut avoir des conséquences post-opératoires importantes.

E) Sur l'activité physique

Dans le bilan post-opératoire, le kinésithérapeute va également parler de l'activité physique. L'activité physique adaptée diminue le risque de mortalité par cancer de prostate, mais diminue également le risque de récidive après guérison. Ce sont des recommandations de l'AFU, l'HAS (Haute Autorité de Santé) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Cette activité physique adaptée doit commencer avant l'opération, se poursuivre tout au long du traitement, et même après.
Pour l'activité physique, on va regarder trois paramètres :

- L'endurance,
- Le renforcement musculaire,
- Les assouplissements.

Ces trois paramètres vont être évalués et modulés en fonction du patient. On va adapter l'activité physique en fonction de ce que le patient peut faire. On l'adapte en fréquence, en intensité et en durée.

La littérature sur le bienfait du renforcement du muscle du plancher pelvien n'a pas abouti à ce jour sur un consensus. En 2019, une étude a montré que dans le groupe des patients qui avaient fait des exercices de renforcement de ce muscle 5 semaines avant l'opération et 12 semaines après, plus de patients étaient redevenus continents plus rapidement après l'opération et avaient une diminution du poids du Pad test (poids pesé des protections après un certain nombre d'heures qui permet d'évaluer l'incontinence) plus importante.

Le kinésithérapeute est surtout là pour apprendre au patient à maitriser et prendre conscience de son périnée avant l'opération. A ce stade, le périnée est assez fort. Il va apprendre au patient à gérer la respiration et les abdominaux pendant la contraction. Il va essayer de lui faire intégrer cette pratique dans les activités de la vie quotidienne. Il faut savoir faire les exercices avec le kinésithérapeute, mais également pouvoir les reproduire à la maison. Il faut que le périnée se contracte à l'effort. Cela participe à la préservation d'une bonne érection. Quand on demande au patient de contracter son périnée, il va sentir l'espace entre les testicules et l'anus remonter à l'intérieur.

F) Sur la sexualité

De nouveau, les études publiées n'ont pas montré un consensus sur le bénéfice du renforcement du plancher pelvien sur les dysfonctions érectiles. Le conjoint, s'il le souhaite, peut participer à la consultation pré-opératoire de façon à participer à la discussion sur la sexualité. Cela est difficile d'en parler, le sujet reste tabou. De plus, après l'annonce du diagnostic, les patients ne trouvent pas que c'est le bon moment d'en parler, mais souvent au cours de la discussion, on se rend compte qu'ils souhaitent conserver une sexualité après l'opération. Plus on en discute tôt, meilleurs seront les retours après.

Au cours de ce premier entretien, on parle de tout ce qui va se passer au cours de la prise en charge :

- Avant l'opération (ce qui a été décrit précédemment),
- Au moment de l'opération, on arrête les exercices, on fait une pause,
- Au moment du désondage, les patients peuvent reprendre tout doucement les exercices à la maison pour remobiliser le sphincter,
- Un mois après l'opération, le kinésithérapeute revoit le patient pour faire un point et reprend les activités physiques adaptées,
- La suite va dépendre des symptômes. S'il n'y a pas de symptôme, il n'y a pas de rééducation.

II) Après la prostatectomie

Le kinésithérapeute va reprendre le contact avec le patient (appel téléphonique ou visio). Il va lui demander de reprendre tout doucement les exercices périnéaux et l'activité physique. Il va lui poser des questions sur la douleur et répondre à ses questions.
La rééducation, si elle est nécessaire, va dépendre des symptômes et du bilan du thérapeute. Elle va utiliser plusieurs modalités de traitement. La première et la plus connue est celle de l'utilisation d'une sonde rectale, que certains patients redoutent, mais qui permet d'apprendre à maitriser son sphincter et son périnée. Son action se limite à cela. D'autres modalités de traitement peuvent être utilisées par le kinésithérapeute comme les exercices dynamiques. Il faut apprendre à faire ses activités habituelles (debout, en faisant du sport, …) tout en contrôlant son périnée. Le travail de l'équilibre est également important dans la récupération de la continence. Après l'opération, on rediscute de tout ce que l'on a abordé avant l'opération.

III) La radiothérapie

Le kinésithérapeute peut intervenir à ce stade pour prévenir des troubles de la continence en agissant sur les habitudes de vie, le renforcement des muscles du plancher pelvien et en faisant de la thérapie fonctionnelle cognitive (on réapprend au patient à avoir certaines méthodes pour pouvoir gérer des troubles de la continence urinaire).
On va également remettre en place l'activité physique adaptée. S'il n'y a pas eu de prostatectomie avant, l'activité physique adaptée, c'est tout au long de la maladie.
Le suivi reste toujours en fonction des besoins. Si pas de symptôme post-radiothérapie, il n'y a pas besoin de kinésithérapie.

IV) L'hormonothérapie

Dans ce cas, le kinésithérapeute va agir sur les troubles de la continence urinaire et parfois ano-rectaux. Il va reprendre les problèmes de constipation et, éventuellement de diarrhée, donner des explications sur la sexualité et mettre en place l'activité physique adaptée qui est recommandée.

V) Après ?

Après la guérison, normalement, si on constate une réapparition des symptômes avec le kinésithérapeute, le patient a toutes les clefs pour gérer cette réapparition. Il est AUTONOME et doit remettre en place tous les conseils et exercices donnés avant de retourner le voir. Chaque membre de l'équipe soignante reste à la disposition du patient pour l'aider et le renseigner. Parfois, il peut être nécessaire de refaire quelques séances de remise à niveau, mais ce n'est ni systématique ni automatique.

VI) Où trouver un kinésithérapeute ?

Dans les annuaires suivants :

- Annuaire de l'AFRePP (pas assez fourni)
- Annuaire personnel de votre urologue (le mieux, car le plus adapté)
- Annuaire de l'ANAMACaP
- Annuaire des organismes formateurs post-diplômes (IPPP, EIRPP...)

Malgré tous ces annuaires, cela reste compliqué de trouver un kinésithérapeute spécialisé. Il faut donc essayer d'anticiper au maximum et chercher un kinésithérapeute dès le diagnostic.

VII) Que faut-il retenir ?

- Le kinésithérapeute fait partie de l'équipe pluridisciplinaire qui prend en charge le patient, même s'il n'est pas intégré dans le service d'urologie.
- Les échanges avec lui sont primordiaux. Il faut parler de ses symptômes !
- Votre kinésithérapeute est un chef d'orchestre qui dispose de plusieurs instruments, il faut qu'il utilise le bon instrument au bon moment ce qui n'est pas toujours simple.

Discussion sur cancers de la prostate et continence

Roland MUNTZ indique qu'au sein de l'ANAMACaP, il existe un groupe de travail portant sur le sphincter artificiel constitué de 6 membres.

Questions/réponses :

✋ **Question de Mr Muntz :** Est-ce qu'il est toujours utile de faire de la rééducation quand on porte un sphincter artificiel ?

↳ **Rép. Pr HAAB :** Oui, car sur des efforts dynamiques assez violents, comme une toux ou un éternuement, la pression du sphincter est souvent insuffisante, donc rajouter un verrouillage actif par une contraction périnéale sera utile. Si le patient l'a déjà acquis au préalable et sait l'auto-entretrenir, il peut le gérer lui-même, mais il faut garder la notion de verrouillage périnéal à l'effort quand on a un sphincter artificiel. Le sphincter donne une pression de base, mais il faut ajouter une contraction périnéale volontaire. Si le patient ne le maîtrise pas, cela vaut le coup de faire de la rééducation. Par contre, l'électrostimulation sphinctérienne n'est pas nécessaire et ni adaptée.

↳ **Rép. Pr MOZER :** Concernant le sphincter en cours de développement, la première version aura une seule pression moyenne personnalisée au patient, mais les développements futurs devraient permettre d'utiliser des capteurs de pression pour faire varier instantanément la pression. Dans l'immense majorité des cas, les patients qui ont un sphincter artificiel gardent toujours une protection, mais il est important de faire cette rééducation pour prévenir les facteurs de déclenchement des fuites inopinées.

✋ **Question de Mr Muntz :** Peut-on espérer retrouver une continence normale après une rééducation pour se débarrasser du sphincter artificiel ?

↳ **Rép. Pr HAAB :** Non, si on pose un sphincter artificiel, c'est qu'il y a des dommages irréversibles. Si on le retire, on revient dans la situation précédente qui a conduit à sa pose. De plus, avec le temps et l'atrophie de l'urètre due au sphincter, il va effectivement falloir que les patients portent une petite protection.

✋ **Question de la salle :** Si on n'a pas été opéré par prostatectomie, mais qu'on a été traité par de l'hormonothérapie, de la chimiothérapie et de la RIV (Radiothérapie Interne Vectorisée), risque-t-on de développer une incontinence ?

↳ **Rép. Pr HAAB :** La radiothérapie peut induire de l'incontinence s'il y a nécessité d'opérer la prostate par résection pour un adénome associé (tumeur bénigne de la prostate). Dans ce cas, il faut vraiment faire la résection a minima, s'il y en a réellement besoin. Il faut privilégier les techniques d'embolisation (technique qui permet de boucher les artères prostatiques, conduisant au rétrécissement de la prostate qui n'est plus « nourrie »). La radiothérapie peut aussi avoir un impact sur la vessie et entraîner une difficulté à la continence urinaire par le biais d'une hyperactivité vésicale (appelée vessie radique) qui rend la continence difficile. La chimiothérapie a moins d'impact sur la continence, sauf transitoirement par une grosse fatigue. Il est exceptionnel qu'une chimiothérapie, s'il n'y a pas eu d'intervention sur la prostate, induise une incontinence urinaire.

↳ **Rép. Pr COURBON :** La RIV n'induit pas d'incontinence urinaire.

✋ **Question de la salle :** Suite à une curiethérapie, j'ai eu des problèmes urinaires et anaux qui ont été résolus par de la rééducation. Y a-t-il un intérêt à faire de la rééducation avant la curiethérapie ?

↳ **Rép. Pr HAAB :** Les troubles de la continence anale sont très spécifiques de l'irradiation, quelle que soit la modalité de délivrance (radiothérapie externe ou curiethérapie). Quand il y a une très forte inflammation de la région post-radique (prostatique ou rectale), il y a une très forte interférence entre le besoin urinaire et le besoin rectal. En effet, l'innervation est commune entre les deux, et quand il y a une très forte stimulation (qu'on appelle afférente car elle remonte vers le cerveau), le cerveau

n'arrive plus à discriminer ce qui vient de l'un ou l'autre, il y a comme un court-circuit. On voit cela aussi dans les maladies neurologiques où le signal est très brouillé. Ces symptômes sont souvent assez importants dans les suites immédiates du traitement, mais ont tendance à s'améliorer spontanément. « L'orage » inflammatoire va disparaître. On peut accélérer les choses en faisant de la rééducation et, parfois, par des traitements souvent anti-inflammatoires ou à base de cortisone. Il ne me semble pas qu'il y ait eu des études pour regarder l'intérêt de la rééducation avant l'irradiation car la probabilité de cet événement est très faible et cela ne semble pas être nécessaire. Mais évidemment quand les symptômes sont là, la rééducation est un des outils possibles associés à la cortisone et au temps.

✋ **Question de la salle :** Comment se fait-il que la relation entre la continence et l'apnée du sommeil soit aussi ignorée des soignants (médecins généralistes et aussi certains urologues) ?
↳ **Rép. Pr HAAB :** Normalement, ils ne devraient pas l'ignorer, car il y a un outil extrêmement utile qui s'appelle le calendrier mictionnel qui est fait pour ça. Il permet de suivre la diurèse (quantité d'urine secrétée) sur 24 heures. L'apnée du sommeil est un des éléments qui explique une polyurie nocturne (urines anormalement abondantes la nuit). Mais effectivement, passé 60 ans, a fortiori 70 et encore plus 80 ans, la polyurie devient physiologique (normale) avec une inversion du cycle de la diurèse qui augmente avec le vieillissement pour plein de raisons. Avec l'âge, on se couche avec des jambes élargies, avec des œdèmes et on se réveille avec des jambes plus fines, l'eau ne s'est pas évaporée, elle est passée par la vessie. Il n'y a donc pas que l'apnée du sommeil qui explique la polyurie nocturne, il y a les médicaments, l'insuffisance veineuse, cardiaque, ... Cela fait longtemps qu'on parle au congrès des urologues du lien entre apnée du sommeil et de la continence, mais ce n'est pas toujours facile pour le patient de trouver des endroits pour faire les enregistrements du sommeil ou pour pouvoir le réaliser chez soi.

✋ **Question de la salle :** Y a-t-il des conseils sur la gestion des boissons sur la journée ?
↳ **Rép. Pr HAAB :** Il y a une question qualitative et quantitative. Quantitatif, quand on avance en âge, tout ce qu'on boit, on le stocke donc à partir de 16h, on stocke tout ce qu'on boit et cela va sortir la nuit. Vous, vous allez vous réveiller au bon moment doucement sans trop générer de fatigue, par contre, votre conjoint risque d'être réveillé au milieu de son sommeil profond. Cela peut conduire à dormir dans des chambres séparées. Pour l'aspect qualitatif, surtout pour les personnes qui ont été irradiées, sachant que la chimie des urines dépend de ce qu'on boit et mange, si vous réduisez la quantité de boissons, vous réduisiez la concentration en eau de vos urines qui deviennent très acides et très salées. Cela va exciter la vessie, de même le vin blanc et le champagne acidifient les urines, et cela augmente le risque de fuites. Pour calmer tout ça, il y a le jus de citron qui alcalinise les urines. Si vous sortez, il faut prendre du jus de citron ou du bicarbonate alimentaire qui va permettre de tamponner les urines, cela fait monter le pH et ça désacidifie les urines. Il ne faut pas en abuser car cela n'est pas bon pour les calculs. Ma recommandation est de prendre un peu jus de citron avant de se coucher pour que votre vessie vous laisse tranquille la nuit.

✋ **Question de la salle :** Est-ce que les traitements focaux (électroporation ou HIFU) peuvent entraîner des problèmes d'incontinence ?
↳ **Rép. Pr CUSSENOT :** Oui, cela peut donner des problèmes d'incontinence si on englobe le sphincter dans le champ de traitement, notamment quand on utilise des thérapies avec des énergies thermiques dans le sens chaud comme les ultrasons focalisés ou froid comme la cryothérapie. L'électroporation est plus soft que ces traitements-là. Il n'y a pas d'incontinence de décrite dans ce cas-là sauf si on met les aiguilles dans le sphincter. C'est donc plus facile de traiter des tumeurs qui descendent près de l'apex prostatique (base de la prostate) avec ces traitements focaux pour l'éviter. Pour les traitements focaux, les problèmes issus de ces traitements sont souvent la suppression de l'éjaculation qui existe aussi pour tous les autres traitements. Une des contre-indications de ces traitements focaux, surtout ceux utilisant des énergies, peut justement être la localisation de la tumeur à proximité du sphincter.

Cancers de la prostate avancés : quels progrès thérapeutiques ?

Par le Pr Stéphane OUDARD, oncologue, Chef du Service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP. Centre – Université Paris Cité, Membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP

I) Epidémiologie du Cancer de Prostate

Le cancer de prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme. C'est la troisième cause de décès lié au cancer. En France, annuellement, il y a environ plus de 50 000 nouveaux cas et on compte 8 500 décès dus à ce cancer. La moyenne d'âge au diagnostic est de 68 ans, donc il faut faire des dosages de PSA avant. Dix pour cent des patients sont métastatiques au diagnostic. On parle de deux phases : une d'hormonosensibilité (mHPSC) et une d'hormonorésistance (mCRPC).
Deux situations peuvent exister :

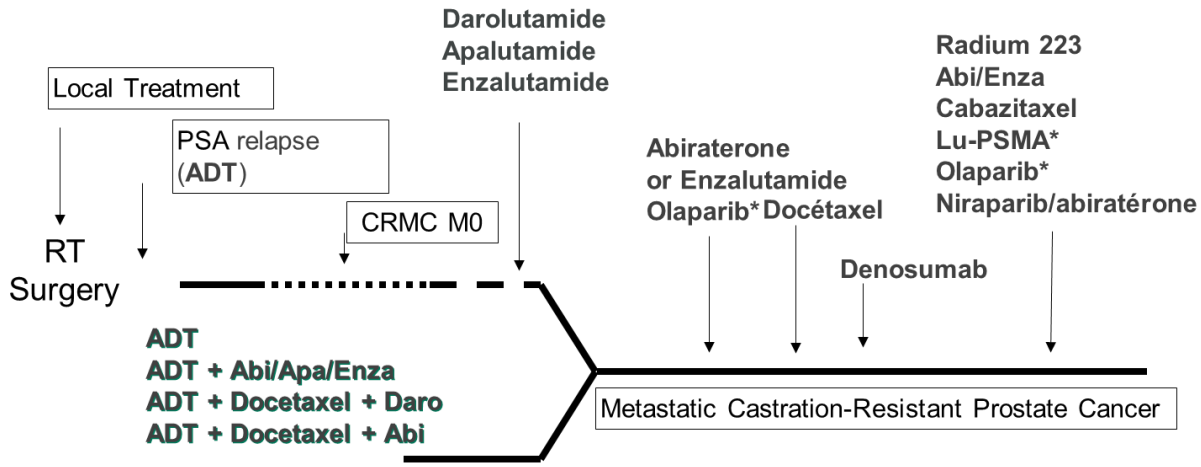
- Soit le cancer est synchrone (5 000 nouveaux cas par an) : il a au diagnostic, en plus, de son cancer de prostate des métastases ganglionnaires, pulmonaires ou autres…
- Soit le cancer est métachrone (9 000 nouveaux cas par an) : après un traitement pour un cancer de prostate localisé, des métastases apparaissent secondairement

Au total, par année, il y a donc environ 14 000 nouveaux cas de cancer de la prostate métastatique.

II) Prise en charge du Cancer de Prostate métastatique

En 2023, il existe de nombreuses nouvelles molécules (Figure 1).

Figure 1 : Molécules utilisées dans la prise en charge du cancer de prostate



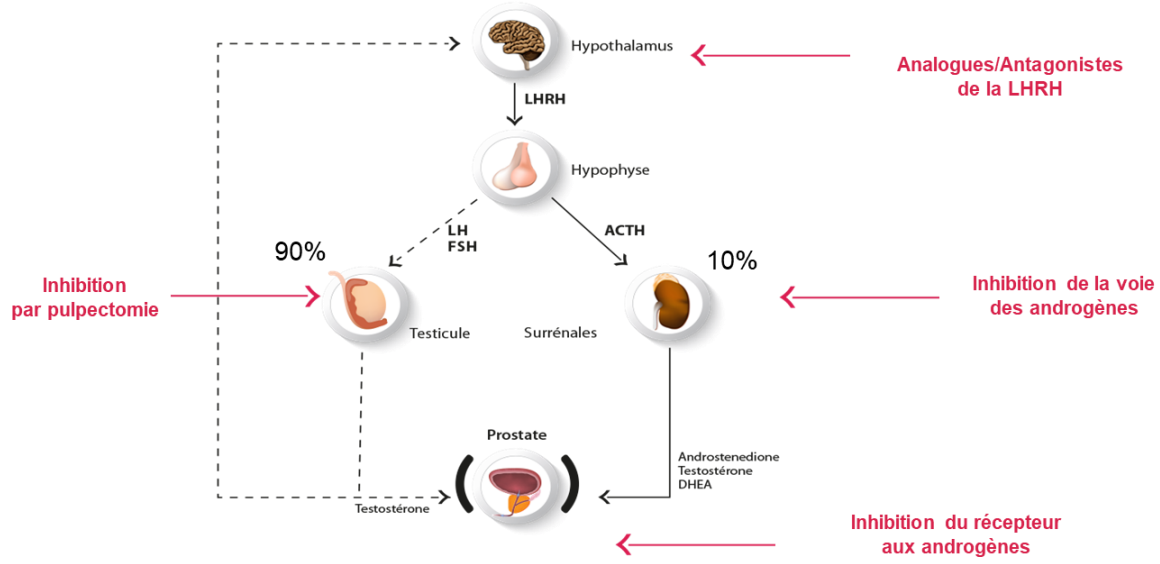
Après un traitement local, la plupart des patients va être guérie, mais certains vont progresser (le taux de PSA remonte). On va donc mettre en place une hormonothérapie (ADT), qui va baisser le taux de testostérone (castration) pour empêcher que les cellules tumorales soient activées par cette hormone.

Si on passe à un stade de maladie non métastatique résistante à l'hormonothérapie, on peut utiliser trois nouvelles molécules : Darolutamide, Apalutamide et Enzalutamide qui sont des inhibiteurs du récepteur aux androgènes, qui viennent d'avoir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France.
Si le patient devient métastatique hormono-résistant, il y a de nombreuses molécules disponibles : des hormonothérapies, des chimiothérapies, des traitements vectorisés et puis très récemment, des inhibiteurs de PARP (molécules qui sont capables d'aller bloquer au niveau de l'ADN la réparation et faire entrer les cellules en apoptose ou mort cellulaire programmée).
Quand le patient est d'emblée métastatique (synchrone), auparavant, on faisait une hormonothérapie simple (ADT). Maintenant, on fait des traitements intensifiés soit en combinant ADT + nouvelle hormonothérapie soit ADT + nouvelle hormonothérapie + chimiothérapie. Cela a augmenté la durée de la survie sans progression de la maladie et de la survie globale.

A) Les hormonothérapies

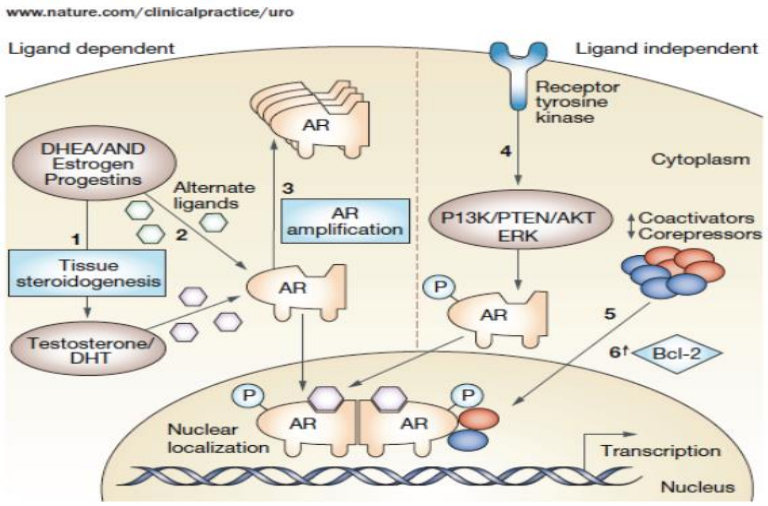
L'axe hypotholamo-hypophysaire (Figure 2) permet la synthèse de la LH-RH qui va agir sur deux zones, les testicules et les surrénales, qui vont chacune sécréter de la testostérone qui va agir sur la prostate pour entraîner les fonctions normales de la prostate. On peut bloquer l'action de la testostérone soit au niveau de l'axe hypotholamo-hypophysaire, soit au niveau de la surrénale sur la voie de la synthèse des androgènes, soit spécifiquement le récepteur des androgènes pour empêcher que la testostérone agisse sur ce récepteur.

Figure 2 : Voie de synthèse de la testostérone (Référentiel du Collège Français des Urologues, Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate Item 307 - UE 9 – AFU – P.O. Bosset, A. de la Taille, M. Roupret)



Au niveau de la cellule prostatique, la testostérone est transformée en dihydrotestostérone (DHT) qui agit sur le récepteur aux androgènes (Figure 3). Celui-ci est initialement couplé à une heat shock protéine. La DHT fait partir cette protéine, ce qui entraîne une dimérisation du récepteur (deux copies du récepteur s'assemblent), qui passe dans le noyau et stimule l'activité et la multiplication des cellules. Si la maladie est hormono-sensible (liée à la testostérone), le but du traitement est de bloquer le récepteur. Si la maladie n'est pas liée à la testostérone, il y a d'autres traitements qui sortent actuellement. On a donc un renouveau en termes de traitement, que la maladie soit liée à la testostérone ou non.

Figure 3 : Mécanismes d'action de la testostérone au niveau cellulaire



Le rôle de la testostérone est le maintien chez l'adulte de la masse musculaire, sur la sexualité, la libido, le tonus physique et mental. Quand on a cette suppression de la testostérone, on a un impact clinique majeur : diminution de la libido, des problèmes érectiles, fatigue, bouffées de chaleur, ... Comme on connaît maintenant très bien les effets secondaires de ces traitements, on met en place des recommandations de nutrition, de la kinésithérapie, … pour essayer de les diminuer au maximum.
A côté de ces symptômes cliniques visibles, il y a des symptômes plus pernicieux liés au syndrome métabolique. Cela va entrainer une hypercholestérolémie, une résistance à l'insuline, un diabète de type II, les vaisseaux vont s'altérer, le patient va grossir, … Le patient risque d'avoir un problème cardio-vasculaire. Il faut donc surveiller à la fois les symptômes visibles mais également les symptômes biologiques de façon à éviter tous ces problèmes.

1) Les analogues de la LH-RH

Les molécules analogues de la LH-RH sont : Goserelin (Zoladex®), Leuproreline (Enantone®), Triptoréline (Decapeptyl®). Elles sont administrées sous forme d'injections faites, en sous-cutané ou intramusculaire, que l'on fait tous les mois, trois ou 6 mois en fonction de leur posologie. Le problème de ces molécules est qu'elles induisent au début un rebond (une sécrétion de testostérone qui active les cellules tumorales) et on doit donc donner en même temps un médicament va bloquer le récepteur aux androgènes, un anti-androgène non stéroïdien.
Leurs effets secondaires :

- ✓ Immédiats : bouffées de chaleur, baisse de la libido et troubles de l'érection
- ✓ Retardés : prise de poids, maladies cardiovasculaires, ostéoporose, asthénie, ralentissement, et dépression

2) Les antagonistes de la LH-RH

Il y en a deux : Dégarelix (Firmagon®) et Relugolix. Le Relugolix est une nouvelle molécule développée aux Etats-Unis qui est prise sous forme de comprimé. On peut donc l'arrêter quand on veut. Cette molécule a pour intérêt de donner moins d'effets secondaires cardiovasculaires que les analogues de la LH-RH. Pour l'instant, cette molécule n'est pas encore disponible en France.
Leurs effets secondaires :

- ✓ Immédiats : bouffées de chaleur, baisse de la libido, troubles de l'érection et douleur/inflammation au site injection

- ✓ Retardés : prise de poids, moins de maladies cardiovasculaires, ostéoporose, asthénie, ralentissement, et dépression

3) **L'Abiratérone (Nouvelle Hormonothérapie ou NHT)**

L'Abiratérone (Zytiga®) est une molécule capable d'aller bloquer des enzymes, notamment la CYP17 et la CYP17 20-lyase qui sont impliquées dans la synthèse de la testostérone. Elle empêche ainsi la synthèse de la testostérone, et le patient va donc avoir un taux de testostérone très bas et les cellules tumorales ne seront plus stimulées par le facteur de croissance qu'est la testostérone.
L'étude COU-AA-302 a montré que cette molécule avait de très bons résultats en termes de survie sans progression et survie globale chez les patients métastatiques résistants à la castration, mais également pour tous les critères secondaires analysés. Je l'utilise donc quotidiennement chez les patients métastatiques résistants à la castration avant la chimiothérapie.
Ses effets secondaires :
Fatigue (asthénie), perturbation du foie (cytolyse), hypertension artérielle, baisse du potassium (hypokaliémie), et œdème des jambes (OMI).

4) **Les inhibiteurs du récepteur des androgènes (NHT)**

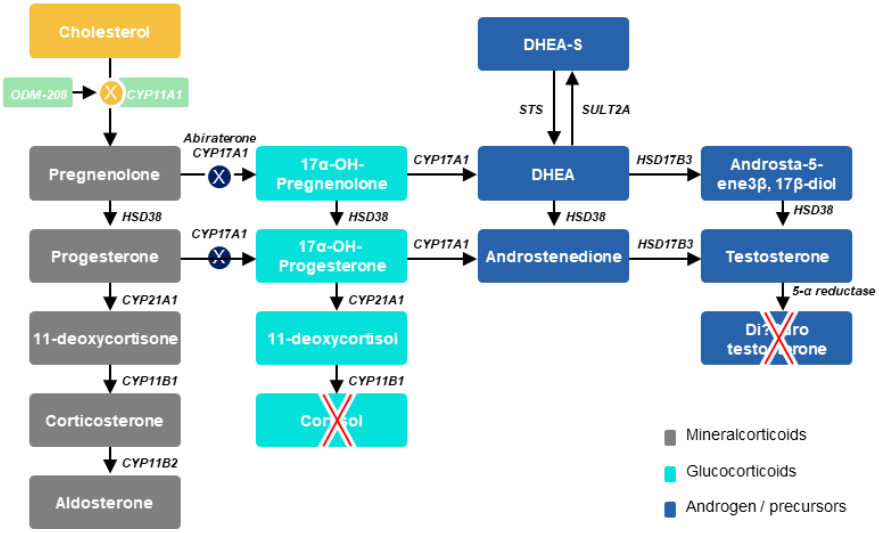
Il y en a trois de trois laboratoires différents : Enzalutamide (Xtandi®), Apalutamide (Erleada®) et Darolutamide (Nubeqa®). Ils ont un profil de toxicité différent, mais vont tous s'immiscer à la place de la testostérone sur le récepteur aux androgènes, bloquant ainsi la cellule tumorale en cette situation là et induisant ainsi sa mort. Ces médicaments sont pris sous forme de comprimés en continu.
L'étude PREVAIL a montré, par exemple, que l'Enzalutamide apportait un bénéfice en termes de survie sans progression et survie globale
Leurs effets secondaires : Fatigue, dépression (Enzalutamide), hypertension artérielle, rash cutanée (Apalutamide), et rarement : épilepsie (convulsion, Enzalutamide).

5) **L'ODM-208**

Cette nouvelle molécule bloque, au niveau de la surrénale, l'enzyme CYP11A1 qui est la première enzyme qui permet la synthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol (Figure 4). En effet, dans le processus de résistance à l'hormonothérapie, le récepteur aux androgènes acquiert des mutations qui peuvent le rendre sensible à d'autres facteurs de croissance que la testostérone comme la progestérone, l'œstradiol, ou les corticostéroïdes et cela induit une résistance aux traitements qui ne visent qu'à bloquer la testostérone. En bloquant, très haut, la voie de synthèse, on empêche la synthèse de tous ces facteurs. Cela s'accompagne d'un effet très bénéfique chez les patients, mais ils risquent une insuffisance surrénalienne très importante. Il faut donc y associer un traitement substitutif (par Dexamethasone et Fludrocortisone) pour remplacer la surrénale. Un patient sur deux va répondre à ce traitement. Ce médicament est dédié aux patients qui ont développé des résistances à des hormonothérapies précédentes, qui présentent donc des récepteurs aux androgènes très modifiés (qui ont des mutations).
Ses effets secondaires :
Majoritairement anémie, fatigue, spasmes musculaires, douleur tumorale et insomnie, diarrhée, hyponatrémie et hyperkaliémie.

Figure 4 : Blocage de la voie de synthèse des hormones stéroïdiennes par l'ODM-208. D'après Fizazi K.

et al., ESMO. 2022, Abs #1364MO.



6) **L'ARV-110**

L'ARV-110 est une nouvelle molécule qui vient de sortir, mais n'est pas encore disponible. Elle vient se fixer sur les récepteurs aux androgènes et les emmène en dehors du noyau de la cellule dans le protéasome qui est la poubelle de la cellule. S'il n'y a plus de récepteur, il n'y a plus d'activation possible et la cellule va mourir. Cette molécule est en cours d'évaluation clinique

B) Les chimiothérapies (CT)

Les chimiothérapies sont aussi importantes que les hormonothérapies. Ce sont des traitements qui sont bien supportés.

1) Le Docétaxel (Taxotere®)

Quand une cellule se divise, il se constitue un fuseau. Le Docétaxel va bloquer ce fuseau, donc les cellules en division. La cellule n'aime pas être dans cette situation instable et va entrer en mort programmée. Précédemment, trois études (française, américaine et anglaise) ont montré chez des patients métastatiques hormono-sensibles un bénéfice d'un traitement combinant hormonothérapie et chimiothérapie (10% de survie en plus à 4 ans). Mais maintenant, le standard est une tri-thérapie, notamment chez les patients qui ont fort volume tumoral, avec l'agoniste ou l'antagoniste de la LH-RH, le Darolutamide (inhibiteur du récepteur aux androgènes) et le Docétaxel. On est donc passé de : une hormonothérapie seule il y a 20 ans à deux traitements il y a 10 ans, et maintenant avec trois traitements d'emblée en première intention, ceci de façon à augmenter la survie et la qualité de vie des patients et à diminuer la résistance induite par les traitements mis en place.

2) Le Cabazitaxel (Jevtana®)

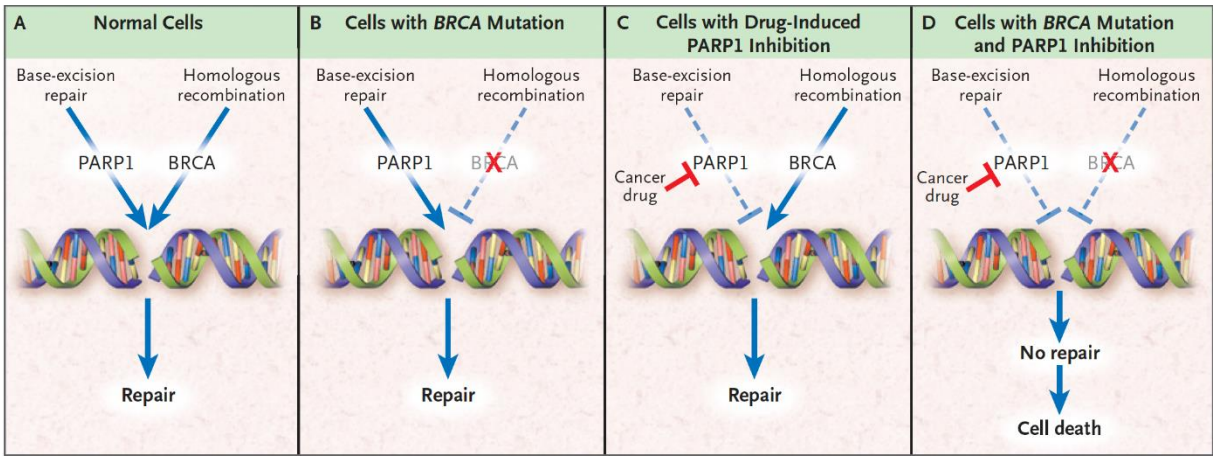
Le Cabazitaxel est le petit frère du Docétaxel. Trois études (TROPIC, FIRSTANA, et CARD) ont monté que cette molécule était efficace après une première chimiothérapie chez les patients métastatiques résistants à la castration hormonale. Comme le Docétaxel, c'est un poison du fuseau. C'est un traitement qui est bien supporté et qui démontre son efficacité au quotidien.
Ses effets secondaires :
Baisse des globules rouges (anémie), globules blancs (aplasie, neutropénie), plaquettes, diarrhée, et

inflammation bouche/aphte (mucite).
Le schéma de ce traitement était d'une administration toutes les 3 semaines avec des doses relativement fortes. On a fait une étude en modifiant le traitement avec des doses moins fortes mais plus rapprochées (toutes les deux semaines), et en ajoutant du G-CSF qui empêche les neutropénies, un des effets secondaires de ce traitement. Cette étude CABASTY a montré, qu'ainsi, on réduisait de façon importante les neutropénies. Elle a permis de redécouvrir un médicament en le proposant aux patients sans effet secondaire majeur.

C) Les traitements ciblés : inhibiteurs de PARP (Olaparib, Niraparib, Rucaparib, Talazoparib)

Chez les patients métastatiques résistants à la castration, des mécanismes de résistance se sont mis en place au niveau des cellules tumorales. Cela peut être des mutations des gènes de réparation de l'ADN qui vont conduire à faciliter la prolifération de ces cellules tumorales. Ces mutations des gènes de réparation de l'ADN sont présentes chez 30% des patients métastatiques résistants à la castration. Les gènes les plus fréquemment mutés sont BRCA2 et BRCA1 (qui sont connus pour être impliqués dans les cancers du sein et de l'ovaire). Les femmes qui ont un cancer et une de ces mutations ont un pronostic plus mauvais. C'est la même chose pour le cancer de la prostate, mais on dispose maintenant d'un traitement ciblé pour les bloquer.
Dans une cellule normale (Figure5A), il n'y a pas de mutation des gènes BRCA et une enzyme PARP1 normale, il va donc y avoir réparation des cassures de l'ADN. Dans une cellule avec une mutation d'un gène BRCA (Figure 5B), où l'enzyme PARP1 est fonctionnelle, il y aura aussi une réparation des cassures de l'ADN. Si on utilise un antiPARP1 mais que la cellule ne présente pas de mutation d'un gène de réparation de l'ADN (Figure 5C), il y aura toujours une réparation des cassures de l'ADN. Par contre, si on a une mutation d'un gène BRCA et qu'on traite la cellule avec un inhibiteur de PARP1 (Figure 5D), les cassures d'ADN ne sont pas réparées et la cellule va se dégrader et mourir. Dans ce cas, il y a un effet bénéfique du traitement.

Figure 5 : Mécanismes d'action des inhibiteurs de PARP (d'après Iglehart JD. et al, NEJM 2009)



Différentes études, dont PROFOUND, ont montré qu'on avait un effet très bénéfique sur la survie sans progression et la survie globale de ces traitements ciblés chez les patients porteurs de mutation BRCA1 et BRCA2. En France, ces inhibiteurs de PARP ont donc obtenu une AMM pour les patients porteurs de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. De même, l'étude TRITON3 qui a porté sur le Rucaparib, a montré que si on est porteur de ces mutations des gènes BRCA, ce traitement-là marche mieux que l'hormonothérapie ou la chimiothérapie. Il a également été montré que ces inhibiteurs marchaient en synergie avec les hormonothérapies de nouvelle génération (Abiratérone ou Enzalutamide). Les deux marchent mieux ensemble que séparément. Trois études (PROpel pour l'Olaparib, MAGNITUDE pour

le Rucaparib et TALAPRO-2 pour le Talazoparib) ont ainsi démontré que l'association des deux traitements était efficace quel que soit le groupe de patients. Cette association est d'autant plus efficace chez les patients porteurs de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 (près de 80% de ces patients vont tirer un bénéfice de ce traitement combiné).
Actuellement, l'Olaparib (Lynparza), disponible en combinaison avec l'Abiratérone et la prednisone ou à la prednisolone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui sont porteurs d'une mutation d'un gène de la réparation de l'ADN. Pour le Niraparib associé à l'Abiratérone (Akeega), l'indication de cette combinaison, en association avec la prednisone ou la prednisolone, est restreinte au traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques). Le Talazoparib (Talzenna) est indiqué en association avec l'Enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour le CPRCm. Le Rucaparib (Rubraca) n'a pas encore d'autorisation.

D) Les traitements vectorisés

Il y a en a deux : le Radium 223, qui est maintenant un peu dépassé et le PSMA Lutétium.
Quand on fait un TEP scan ou un TEP PSMA, on vous injecte une molécule qui va venir fixer vos cellules tumorales et les reconnaître via un récepteur, comme celui du PSMA. On peut le faire avec du Gallium PSMA pour savoir si vous avez ce récepteur sur vos cellules tumorales. Si ce récepteur est très présent, un traitement peut vous être proposé avec un anticorps couplé avec une molécule radioactive, le Lutétium. Cet anticorps va venir se fixer spécifiquement sur les cellules tumorales qui expriment ce récepteur et leur apporter de la radioactivité, ce qui va conduire à leur mort. Il y a deux types de radioactivité :

- Par émetteur α, qui pénètre peu en profondeur, mais a un effet château de cartes. Si on tue une cellule tumorale, comme un château de cartes, sa mort va provoquer celle des autres.
- Par émetteur β, qui a une efficacité en profondeur plus importante, mais du coup, une toxicité plus importante de l'environnement, notamment au niveau de la moelle osseuse.

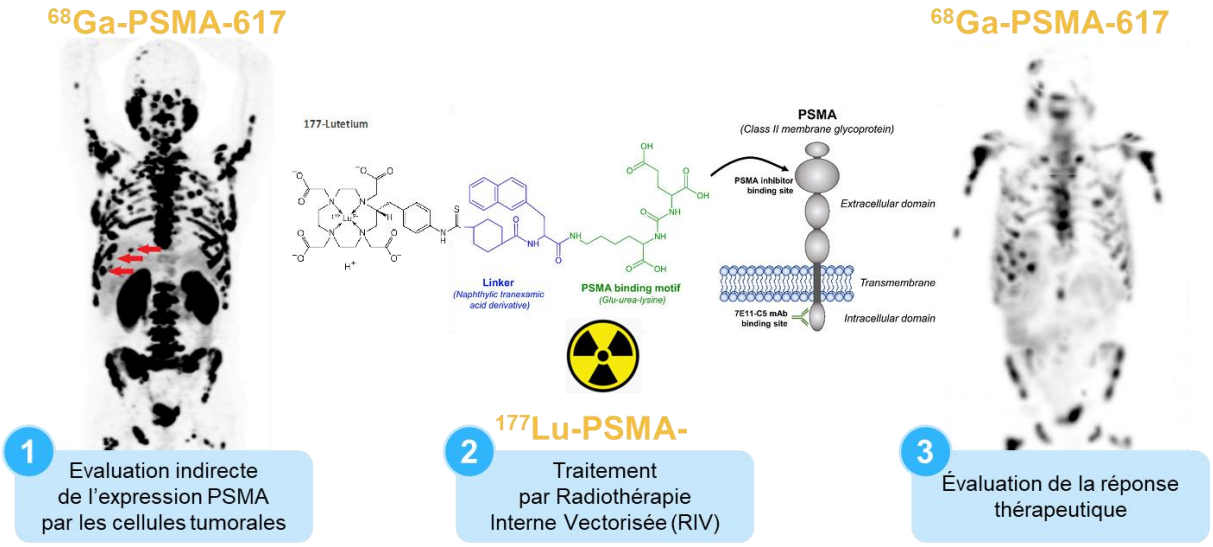
1) Le Radium 223

Le Radium 223 a été présenté en 2013. Il améliore la survie globale de trois mois en moyenne, mais, contrairement aux autres pays européens, il n'a jamais pu être utilisé en France, en raison d'une décision de l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments qui a jugé que la France n'était pas assez bien équipée pour réaliser cette technique.

2) Le Lutétium PSMA

Le PSMA est une molécule qui est à la fois dans le cytoplasme des cellules et à l'extérieur. Cela permet d'utiliser des anticorps marqués à la radioactivité qui viennent se fixer sur la partie externe de cette molécule. Le complexe anticorps-récepteur est ensuite internalisé dans la cellule et vient créer une sorte de bombe nucléaire dans la cellule tumorale. Le patient a d'abord une imagerie (TEP au Gallium PSMA) pour voir si ses métastases fixent le PSMA (Figure 6). Si oui, le patient reçoit le traitement par Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) avec l'anticorps PSMA marqué au Lutétium. Après plusieurs séances de RIV, espacées de 6 semaines chacune, on voit l'effet du traitement sur les métastases en refaisant une TEP au Gallium PSMA.

Figure 6 : Traitement par RIV au PSMA Lutétium



L'étude de phase III, VISION, a d'ailleurs démontré un bénéfice sur les survies sans progression et la survie globale de ce traitement chez les patients atteints de cancer de prostate métastatiques résistants à la castration.

E) Les traitements de demain

Dans les années à venir, on sera capable grâce à des biopsies liquides (prise de sang) d'isoler les cellules circulantes issues de la tumeur ou l'ADN tumorale circulant (ctDNA) et à partir de ces échantillons, rechercher s'il existe des mutations particulières, un récepteur PSMA, … et en fonction, de proposer un traitement spécifique adapté à votre tumeur.

III) Avancées spectaculaires dans le domaine du cancer de la prostate

- Avènement de la médecine personnalisée
- Nombreuses générations d'hormonothérapie (trois à ce jour)
- Intensification thérapeutique (ADT + NHT +/- CT), pour faire mieux et plus longtemps
- PARP inhibiteurs
- Radiothérapie vectorisée
- Nouvelles cibles thérapeutiques
- Allongement considérable de la survie globale et de la qualité de vie.

Discussion sur les avancées thérapeutiques pour les cancers de la prostate avancés ?

Par le Pr Frédéric COURBON, radiothérapeute, Chef du Département d'Imagerie Médicale à IUCT Oncopole Toulouse :
La médecine nucléaire vous est connue à travers l'examen qui est la scintigraphie osseuse, que certains d'entre vous ont dû avoir. On connaît une transformation profonde de notre discipline avec des traceurs TEP qui peuvent être utilisés maintenant dans le bilan d'extension initial de la maladie, dans le diagnostic des récidives, et puis dans la cartographie de cibles (PSMA) pour savoir si les patients sont éligibles à un traitement qui va cibler ces cellules en transportant cette « bombe atomique » avec une efficacité intéressante. Ce traitement est disponible en France dans le cadre d'un Accès Précoce (AP) avant son autorisation de mise sur le marché (AMM) et son remboursement par la Sécurité Sociale. A ce jour, environ 700 patients ont été traités. Avec les radio-pharmaciens et les physiciens, on essaie de se mettre en situation de pouvoir absorber et traiter un flux très significatif de patients.

Pr Olivier CUSSENOT :
A ce jour, il a été montré qu'on pouvait utiliser des imageries de prédiction de la réponse aux traitements comme ceux des inhibiteurs de PARP en utilisant le médicament comme prédicteur de réponse (dans le cas du cancer de l'ovaire notamment).

Pr Frédéric COURBON :
On peut effectivement avoir deux approches :

- une approche pragmatique, probabiliste. En considérant que la probabilité que le récepteur du PSMA soit exprimé est très forte, que l'on fait mieux de traiter tout le monde sans faire perdre de temps aux patients.
- Une approche plus spécifique qui consiste à identifier au préalable les patients qui sont le plus susceptible de répondre. Cela se justifie par le fait que ces traitements ont une certaine toxicité et qu'il vaut donc mieux ne pas les imposer à des patients qui ne vont pas en bénéficier. Cela se justifie aussi par le coût de ces traitements et des capacités thérapeutiques qui ne sont pas illimitées. Dans une triple logique de gestion raisonnable du rapport bénéfice-risque et de nos ressources, la démarche théranostique, c'est à dire de sélectionner les patients avec la TEP, a un sens, à condition qu'il ne faille pas des mois pour avoir une TEP, ce qui est le réel problème pour l'instant. A l'heure actuelle, des efforts sont menés pour améliorer les choses.

Pr Olivier CUSSENOT :
Que pensez-vous de l'utilisation de l'Olaparib, inhibiteur de PARP, radio-marqué pour prédire la réponse au traitement ?

Pr Frédéric COURBON :
Cela permet de prendre en compte l'hétérogénéité de la maladie métastatique. En effet, quand on fait une biopsie, c'est le reflet de ce qui se passe localement, même les biopsies liquides ont leur limite. L'idée est de développer des candidats médicaments pour screener pour un malade donné l'expression de telle ou telle cible, indépendamment d'un traitement radioactif. On est pour l'instant sur des aspects de recherche très translationnels.

Questions-réponses entre les intervenants et l'assistance

✋ **Question de la salle :** Est-ce qu'on parle des mêmes biopsies liquides au diagnostic et au stade métastatique ?
↳ **Rép. Pr OUDARD** : Au stade métastatique, même si la prostate n'est plus là, les métastases libèrent des cellules tumorales qu'on peut récupérer dans le sang pour les analyser. On peut ainsi rechercher s'il existe des mutations du récepteur aux androgènes et adapter le traitement hormonal au type de mutations du récepteur.

✋ **Question de la salle :** Est-ce qu'on peut capter la multifocalité du cancer (multiples foyers cancéreux qui peuvent avoir différentes mutations génétiques) ?
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : L'intérêt de la biopsie liquide sur la biopsie tumorale est qu'elle englobe le profil des différentes métastases. Les cellules tumorales qui circulent ne sont pas nombreuses (même au stade métastatique, il n'y a que quelques cellules), mais il y a de l'ADN qui est libéré et qui circule dans le sang. De la même façon, on sait maintenant qu'il y a de l'ADN du fœtus qui circule dans le sang de la mère et on capte cet ADN circulant de l'enfant pour faire du diagnostic génétique prénatal. C'est encore compliqué du point de vue technique au premier stade de caractériser directement l'ADN circulant tumoral, mais quand on connait les mutations présentes dans les tumeurs, on peut les rechercher directement dans l'ADN tumoral circulant dans le sang du patient. On peut ainsi suivre le patient en fonction de sa réponse thérapeutique

✋ **Question de la salle :** La biopsie de prostate que l'on fait pour le diagnostic ne sera donc pas remplacée par une prise de sang et une analyse ADN ?
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : Non, effectivement, cela ne remplace pas la biopsie diagnostic, on parle d'une prise en charge thérapeutique pour des cibles thérapeutiques. Aujourd'hui, il y a des tests qui permettent d'apprécier sur l'ADN qui circule s'il existe des cellules tumorales pour le diagnostic, pour la recherche de la méthylation de l'ADN, par exemple. Mais ici, on parle de biopsie liquide qui permet à partir de sang d'isoler l'ADN circulant pour rechercher des mutations spécifiques pour déterminer le meilleur traitement. Par exemple, on peut rechercher des mutations héritées ou acquises dans la tumeur des gènes BRCA1 ou BRCA2, pour décider de donner de l'Olaparib (inhibiteur de PARP). De même, les patients dont les tumeurs ont des mutations du gène SPOP sont des super-répondeurs à l'hormonothérapie (excellente réponse qui dure longtemps). Malheureusement pour l'instant, pour les cibles connues, on a au maximum 20 % des patients qui peuvent avoir un traitement spécifique et il reste à identifier les médicaments qui correspondent aux cibles pour les 80% restants.

✋ **Question de la salle :** Certains médicaments sont super efficaces chez des patients qui ont des anomalies génétiques, mais ils ne sont pas non plus inefficaces chez les personnes qui n'ont pas cette anomalie, est-ce qu'on peut expliquer ceci parce que même si le patient n'a pas hérité cette mutation, les métastases ont pu acquérir cette mutation ?
↳ **Rép. Pr OUDARD** : Les patients qui ont une mutation génétique peuvent être traités par l'Olaparib, mais ce traitement ne marche pas chez tous. Si on donne un traitement combiné, hormonothérapie/Olaparib, on n'est pas obligé de faire un test génétique puisqu'il semble que ce traitement fonctionne pour tous les patients. Mais on est encore à une phase précoce pour pouvoir vraiment déterminer les patients qui bénéficient vraiment de ces traitements en fonction des mutations génétiques et des gènes impliqués. Ce qui est sûr est que ce sont les patients porteurs de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 qui répondent le plus à ce traitement.
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : On sait aussi que les médicaments qui déstabilisent BRCA2, et la privation androgénique en est un, ont un peu le même effet qu'une mutation et vont faciliter l'action des inhibiteurs de PARP. De la même façon, d'autres traitements qui pourraient déstabiliser BRCA2, comme les inhibiteurs de l'androgénèse, sont encore en cours d'évaluation. Dans l'avenir, il y aura peut-être des développements de médicaments qui sensibilisent à un autre traitement.

✋ **Question de la salle :** Il semble que la stéréotaxie se répande pour le traitement des métastases, mais pour l'utiliser, il faudrait trouver les sites de la récidive. La TEP PSMA utilisant le Gallium semble pouvoir les localiser mais pour y accéder il faut avoir une TEP Choline négative. Quels sont les autres critères qui permettent de solliciter une TEP PSMA et existe-t-il une liste des centres qui possèdent ce type d'imagerie nucléaire ?
↳ **Rép. Pr COURBON** : Pour faire une TEP PSMA au Gallium, il faut à la fois avoir une machine TEP mais également un savoir-faire en radio-pharmacie, et des compétences pour faire et utiliser le PSMA marqué au Gallium. Cette liste doit être faite et il serait judicieux qu'elle soit présente sur le site de l'ANAMACaP pour que les patients

puissent la retrouver facilement. Normalement, en France, il faut d'abord faire une TEP Choline. Si cette TEP montre le site de récidive, il n'est pas nécessaire d'aller plus loin. Mais la TEP Choline peut être douteux, voire même négatif et on ne lui fait pas assez confiance quand il s'agit de partir sur un traitement à visée ambitieuse pour le contrôle de la maladie. La majorité des médecins nucléaires s'arrange toujours pour valider l'indication d'une TEP Gallium si nécessaire. Si un patient a besoin d'une TEP PSMA Gallium, il l'obtient.
↳ **Rép. Pr OUDARD** : En pratique, pour faire simple, si un patient a été opéré ou irradié et que son taux de PSA remonte, dans mon centre, on ne fait plus de TEP Choline, on fait directement la TEP PSMA parce que si on a un taux de PSA compris entre 0,2 et 1 ng/mL, la TEP PSMA est beaucoup plus sensible que la TEP Choline. On a décidé de ne pas attendre les décisions des autorités qui recommandent pour l'instant de faire d'abord une scintigraphie osseuse, une TEP Choline si la scintigraphie osseuse est négative, et enfin, une TEP PSMA si la TEP Choline est négative. La scintigraphie osseuse ne sert à rien, c'est un mauvais examen pour le cancer de prostate. Il faut l'enterrer et passer à la TEP Choline et même peut-être directement à la TEP PSMA.
↳ **Rép. Pr COURBON** : Très prochainement, le Gallium 68 que l'on utilise actuellement, qui ne fait pas de très belles images et qui est compliqué à fabriquer, pourra être remplacé par un Gallium marqué au Fluor. Le Fluor est déjà beaucoup utilisé pour le marqueur FDG qui sert de traceur en cancérologie. Du coup, les services de médecine nucléaire ont beaucoup de Fluor et cela permettra de proposer une imagerie plus souple qui ne dépendra pas d'un générateur de Gallium, de l'intendance, … D'ici un an, on devrait être en mesure de proposer du TEP PSMA au Fluor dans les indications dont on parle.
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : Surtout que dans d'autres pays, le bilan d'extension d'un cancer de prostate de première intention est fait par TEP PSMA, les autres examens d'imagerie, à part l'IRM, ont été abandonnés.

✋ **Question de la salle :** Quelles sont les effets secondaires de la RIV ?
↳ **Rép. Pr OUDARD** : Quand on cible le PSMA, on peut cibler les glandes salivaires, le rein et une partie de l'intestin. Ce n'est donc pas complètement spécifique de la prostate et il faut faire attention à la fonction rénale et aux glandes salivaires. Cela dépend du traitement : Actinium, Lutétium... Certains sont plus asséchants que d'autres. On a essayé de mettre des produits froids sur les glandes salivaires mais cela n'a pas fait grand-chose. A part la bouche un peu sèche, l'hémato-toxicité et quelques troubles digestifs, il n'y a pas d'autres effets secondaires rapportés. L'hémato-toxicité (anémie) semble gérable et les patients peuvent avoir 5 à 6 cycles sans problème et même plus.

✋ **Question de la salle :** Y a -t-il des médicaments qui peuvent adoucir cet assèchement de la bouche ?
↳ **Rép. Pr OUDARD** : Des tentatives ont été faites de saturer les glandes parotidiennes (comme avec le froid) mais à ce jour, il n'y a pas de solution à ce problème. L'Actinium utilisé en Allemagne semble donner un assèchement plus important que le Lutétium utilisé en France.
↳ **Rép. Pr COURBON** : Il y a beaucoup de travaux dans ce domaine. Il y a des tentatives pour que le médicament n'aille pas dans les glandes salivaires, comme le froid qui marche moyennement. Il y a des patients à risque (état bucco-dentaire fragile ou lithiase salivaire). Il y a des solutions pharmacologiques en utilisant un médicament qui empêche le PSMA d'entrer dans les glandes salivaires, mais il ne faut pas que ce médicament empêche le PSMA d'entrer dans la tumeur. Il y aussi des travaux pour trouver des PSMA qui ont des affinités différentes pour la prostate et les glandes salivaires, mais ces travaux sont très préliminaires. La toxicité du Lutétium est vraiment moins élevée que celle de l'Actinium pour lequel on est sûr d'engendrer une absence de sécrétion salivaire.

✋ **Question de la salle :** Il est très difficile d'avoir accès à la RIV, pourquoi ? Pour ma part, je suis allé en Belgique faire le TEP PSMA Gallium car j'avais un TEP Choline positif et on ne voulait pas me faire celui au PSMA. A la TEP Choline, je n'avais qu'un foyer et je voulais être sûr qu'il n'y en avait qu'un avant de faire la radiothérapie stéréotaxique. La TEP PSMA a montré que j'en avais plusieurs et le traitement s'est finalement orienté sur de la RIV. Si je n'avais pas eu cette TEP PSMA, je n'aurais pas eu le traitement adéquat.
↳ **Rép. Pr COURBON** : c'est le problème de l'accès à l'innovation thérapeutique. Notre pays n'est peut-être pas assez réactif par rapport à d'autres en termes d'accès précoce aux innovations thérapeutiques surtout quand elles viennent du secteur académique. Au début, beaucoup de patients allaient en Belgique pour faire des imageries au TEP PSMA, mais les choses ont changé car actuellement, de tous les pays européens, c'est la France qui a le meilleur accès à la PSMA thérapie grâce à l'Accès Précoce. Ceci est une innovation récente mais importante. L'HAS a mis en place un groupe qui réfléchit à l'accès aux innovations diagnostiques, pour lequel le remboursement reste un sujet. Vous faites partie des premiers patients qui n'ont pas eu cette chance, mais les choses se sont améliorées avec près de 800 patients traités à ce jour par RIV en France.

✋ **Question de M. Muntz** : En Allemagne, les chiffres sont beaucoup plus importants que 700/an ?

↳ **Rép. Pr COURBON** : Les 800 patients sont ceux qui sont entrés dans le cadre de l'Accès Précoce. Ce ne sont pas des patients qui sont entrés dans des études de recherche clinique académiques ou pharmaceutiques qui ont donné lieu à l'autorisation de mise sur le marché de ce traitement en Europe. En effet, beaucoup de ces études ont eu lieu en Allemagne. Il y a donc plus de patients allemands que français qui ont été traités par RIV au PSMA, mais il y a plus de patients français qui ont été traités très récemment grâce à l'Accès Précoce et sachant que ce traitement a déjà été favorablement évalué par la commission de transparence. Mais globalement, il faudrait que la médecine nucléaire en France soit capable de traiter 6 à 7000 patients par an avec 5 à 6 cycles de traitement par patient. Cela fait 30 000 à 36 000 séances à réaliser par an ! Cela pose un réel défi de capacité, de financement, et de formation. La société française de médecine nucléaire a mandaté une structure d'audit au niveau national et on est en train d'évaluer 80 centres de médecine nucléaire. On a commencé par 8 centres académiques et de centres de lutte contre le cancer. Il y en aura 13 de plus évalués jusqu'en septembre, puis on ira vers les autres. Il faut qu'on identifie quels sont les points de blocage pour mettre en place ce qui ressemble une massification du traitement. Il faut identifier les verrous techniques et humains à lever pour que la médecine nucléaire puisse offrir un traitement à la hauteur des attentes (les 6 000 patients) en respectant la sécurité des soins et quelques contraintes de radioprotection. L'autorité de sécurité nucléaire a fait preuve de souplesse en nous autorisant à réaliser ce traitement en ambulatoire. Nonobstant, traiter des patients en ambulatoire avec de la radioactivité, notamment des patients incontinents, pose des questions sur la gestion de leur incontinence, des protections, … La médecine nucléaire tente, par le haut, d'avoir une écoute bienveillante des tutelles et par le bas, de faire un état de la situation dans chacun des établissements pour ensuite proposer des solutions opérationnelles.

✋ **Question de M. Muntz** : Quelles sont les conditions d'éligibilité aujourd'hui dans les centres français pour pouvoir bénéficier de cette thérapie et est-ce que ces conditions sont les mêmes dans tous les centres ?
↳ **Rép. Pr COURBON** : La première condition d'éligibilité est une décision de ce traitement en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP). A ce jour, en France, il y a une vingtaine de centres qui font ce traitement. Il y a eu des problèmes de production. Il n'y a pas de site de production en France et nous dépendons du seul site mondial situé en Italie. La capacité de production a été augmentée par l'industriel et nous sortons progressivement de la période de contingentement où on ne pouvait pas traiter plus de 20 nouveaux patients par semaine. Le nombre de centres qui s'équipent et se structurent augmente, reste à trouver les médecins nucléaires et l'équipe soignante, ce qui prend plus de temps.
↳**Rép. de la salle :** En fait, le patient doit avoir des métastases, avoir eu de la chimiothérapie et ne plus y répondre. Du coup, cela concerne moins de 6 000 patients en France. L'augmentation des capacités de production en Italie est toujours en cours car chaque ligne de production ajoutée doit être approuvée.
↳ **Rép. Pr OUDARD** : Si on tient de l'Accès Précoce, la RIV ne peut être faite qu'après hormonothérapie et chimiothérapie (et même deux chimiothérapies : Docétaxel + Cabazitaxel). Les délais d'attente sont très long (trois mois), en RCP, on sélectionne donc souvent 3 ou 4 patients sur les 10 éligibles. La France est en retard par rapport à l'Allemagne mais ce pays fait un peu n'importe quoi puisqu'il traite tous les patients. L'Australie a mieux fait de façon concertée. En France, les autorités doivent comprendre que le cancer de prostate est très fréquent et qu'il faut donc augmenter significativement (multiplier par 10) les capacités sans attendre les évaluations…
↳**Rép. de la salle :** L'hormonothérapie fait partie du traitement. On n'arrête jamais l'hormonothérapie, que ce soit pendant la chimiothérapie ou au cours de la RIV.

✋ **Question de M. Muntz** : Y a-t-il un essai lancé sur le CHU de Nancy pour tester la RIV avant l'échappement thérapeutique ?
↳ **Rép. Pr COURBON** : L'essai ECLIPSE concerne des patients métastatiques naïfs de chimiothérapie. Cet essai utilise une autre molécule que celle fabriquée par le laboratoire Novartis, pour laquelle une demande a été faite auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) d'en favoriser l'accès aux patients français. L'ANSM a un problème avec cette molécule car elle considère que les données de toxicité de ce médicament développé par Curium, même s'il est utilisé dans cet essai clinique, ne sont pas suffisantes pour lui permettre un Accès Précoce. D'un autre côté, l'ANSM encourage et autorise les services de médecine nucléaire qui ont la chance de travailler avec des radio-pharmaciens à utiliser ce traitement à visée nominative. Cela veut dire que le radio-pharmacien fabrique le médicament et le médecin nucléaire l'injecte au patient, cela de façon à pallier le trou d'approvisionnement. On espère qu'on va rapidement sortir du contingentement avec le développement par les industriels producteurs des lignes de production adéquates. Dans ce cadre, l'Etat doit être un fin stratège dans les discussions avec les producteurs sur les sécurisations de l'approvisionnement, au moins des patients européens. Heureusement, nous avons des radio-pharmaciens pour combler les trous d'approvisionnement, mais jamais la structure académique n'aura la capacité de produire la quantité requise au niveau national.

✋ **Question de M. Muntz :** Dernièrement au Sénat, la présidente de la Commission des Affaires Sociales a dit que pour respecter les contraintes de budget, nous allons ériger des règles draconiennes pour restreindre l'accès à l'innovation et elle parlait de la RIV. Qu'en pensez-vous ? Pouvons-nous développer un partenariat avec les médecins nucléaires pour avancer sur le sujet de la RIV vis-à-vis de l'Etat ?
↳ **Rép. Pr COURBON** : Je ne peux croire à cette prise de position de la présidente de la Commission des Affaires Sociales. La Commission de la Transparence a évalué l'amélioration médicale d'un médicament, le Pluvicto, la molécule développée par Novartis et lui a donné un score de 3, ce qui est plutôt une très bonne nouvelle (un des inhibiteurs de PARP a eu un score de 4). Cette classification à 3 ouvre la voie vers une inscription sur la liste des médicaments onéreux donnant lieu à un remboursement dans une liste en sus (donc en dehors du budget hospitalier). Le message que nous avions était donc plutôt positif pour la prise en charge par la collectivité de ce traitement, même si l'information que vous me rapportez est inquiétante.

✋ **Question de M. Muntz :** Ne pensez-vous pas qu'ils vont fixer des conditions d'éligibilité draconiennes pour limiter l'accès à cette thérapie et son coût ?
↳ **Rép. Pr COURBON** : Je pense que les conditions d'éligibilité seront les mêmes que celles de la phase III de l'enregistrement qui est celle de l'étude VISION, c'est-à-dire en échec d'une première ligne de chimiothérapie et en échec d'une première ligne d'hormonothérapie, tant qu'il n'y aura pas les résultats des autres essais, même si on a l'idée que ce traitement pourrait être remonté dans les lignes. Avec cette indication, on est bien à 6 000 patients à traiter par an.
↳ **Rép. Pr OUDARD** : Il faut également faire passer un message auprès des autorités. Ils avaient l'intention de mettre un service de médecine nucléaire pour plusieurs hôpitaux, mais ce n'est plus possible avec le nombre actuel de patients à traiter. Ce traitement ne peut pas être dans les mains d'un nombre de services limités qui vont rapidement être dépassés avec le risque qu'ils fassent les choses mal.
↳ **Rép. Pr COURBON** : Pour répondre à votre question sur le travail ensemble (médecins - association de malades), ce traitement est neuf et on peut l'évaluer ensemble, notamment l'intégration de ce traitement dans la vie réelle. On peut aussi travailler sur la mesure de l'amélioration du service médical rendu en situation de vie réelle parce que les essais cliniques et notamment les phases III n'évaluent pas l'accès aux innovations en fonction des couches sociales des patients, de leur lieu de résidence, … Quel est l'impact sur la qualité de vie réellement ? Avec les données du SNDS, on a des données de santé qui donnent un éclairage objectif fascinant, mais avec les associations de patients, on a un autre éclairage sur l'acceptance, la tolérance, …

✋ **Question de la salle :** Avec l'arsenal de thérapies actuel, peut-on guérir d'un cancer de prostate métastatique ou simplement le contenir ?
↳ **Rép. M. Muntz :** Personnellement, j'ai été diagnostiqué il y a 25 ans avec un taux de PSA à 52 ng/mL et un score de Gleason de 9, j'ai eu une prostatectomie avec une récidive immédiate (un mois plus tard), j'avais donc déjà une maladie métastatique. Je suis toujours là.

✋ **Question de la salle :** Pour les essais cliniques, on fait des études sur des patients en mauvais état. Dans la réalité, il faut traiter tous les patients. Etes-vous prêts à créer un registre qui contiennent les données de tous les patients que vous traitez, en incluant les effets secondaires, les bénéfices pour mieux comprendre les effets réels sur des patients réels ?
↳ **Rép. Pr COURBON :** Oui, nous avons déjà mis en place un registre qui s'appelle EPILUNETTE pour ce type de traitements dans le cas des tumeurs endocrines puisque le médicament a été mis sur le marché. C'est un registre d'évaluation de nos pratiques professionnels. Nous envisageons très sérieusement de créer ce type de registre pour l'ensemble des malades que l'on traite, mais le problème est que le système d'information hospitalier est d'une intelligence perfectible, que l'intelligence artificielle ne se pose pas la question de l'extraction des données, donc pour faire un tel registre, il faut le faire manuellement et il se pose donc le problème du financement des ressources humaines qui pourraient être mises sur cette collecte de données. Il faut que les données soient propres et de qualité. Pour les évaluations de qualité de vie que nous souhaitons faire, les associations sont un relais nécessaire. En utilisant des solutions nomades avec des auto-questionnaires remplis par les patients, on devrait pouvoir accéder à des informations sur l'impact sur la qualité de vie sans monter une usine à gaz sur le plan réglementaire et technique.

✋ **Question de la salle :** Est-ce qu'une personne qui a bénéficié d'un traitement focal ne peut pas bénéficier d'un second traitement focal en cas de récidive ?
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : Non, on peut tout à fait après un traitement focal refaire un traitement focal, tout dépend de la localisation de la récidive. Souvent quand on fait un traitement focal d'un côté, quelques années après, on

a un autre foyer qui apparaît de l'autre côté qu'on peut très bien re-traiter avec un traitement focal. Il n'y aucune interdiction. A l'heure actuelle, il n'y a pas de remboursement de ce traitement, soit il est pris en charge par le centre clinique qui le dispense, soit il est fait dans le cadre d'essai clinique. Si les critères d'inclusion de l'essai clinique est un traitement primaire (premier traitement), vous ne pourrez pas rentrer dans l'essai en cas de récidive, mais techniquement et sur le plan médical, il n'y a pas de contre-indications.
↳ **Rép. Pr OUDARD :** Les contre-indications éventuelles sont qu'on ne peut pas aller plusieurs fois brûler, chauffer ou congeler au même endroit. Il y a des tissus et organes environnants (rectum) et on risque d'engendrer des fistules, des complications. On ne peut donc revenir systématiquement au même endroit.
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : Cela dépend de l'énergie qui est utilisée.

✋ **Question de la salle :** Mon mari a été traité, il y a 5 ans, par Nanoknife pour une lésion centrale. Il y a maintenant une récidive très limitée au même endroit et on nous a dit qu'il n'y avait pas de possibilité du même traitement ?
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : Il y a une possibilité de traiter, par exemple, par radiothérapie stéréotaxique qui est une autre modalité de thérapie, cela dépend de la localisation et de la situation. Il n'y a pas de contre-indication générale pour cela. Il faut effectivement trouver un établissement qui accepte de prendre en charge le patient dans ce cadre-là. Actuellement, il n'y a pas d'essai clinique sur le traitement focal après récidive de traitement focal.

✋ **Question de la salle :** Pourquoi l'accès aux traitements focaux est-il toujours aussi limité ?
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : Parce qu'ils ne sont pas remboursés.

✋ **Question de la salle :** Pourquoi ne sont-ils pas remboursés ?
↳ **Rép. Pr CUSSENOT** : Ces traitements n'ont pas un historique avec des essais assez grands dans le temps et qu'on avance la surveillance active en alternative. Les traitements focaux sont une super surveillance active. L'argument est donc de dire que ces traitements s'adressent aux petites tumeurs qui peuvent bénéficier de la surveillance active, pourquoi dépenser plus si on peut faire la même chose avec la surveillance active. De plus, ces tumeurs sont de faible risque évolutif, on considère donc qu'on n'aurait déjà pas dû les diagnostiquer, les dépister, …

Le Président met fin à la journée scientifique et remercie :
Le Pr Olivier CUSSENOT
Les intervenants de la journée scientifique
Les partenaires
Les membres présents, les accompagnants, les invités
Le staff ANAMACaP
Et tous les bénévoles qui se mobilisent pour l'association

Avec le soutien institutionnel de :