



Journée Scientifique

du 19 mai 2017

Salle P. Laroque, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé

SOMMAIRE

THEMES

Fin de vie, les aspects éthiques et juridiques - Droit à l'oubli

*Par le Pr Jean VILANOVA Juriste spécialisé en Droit médical. Professeur de Droit – Université de Lille.....***Page 3**

COMMENT AMELIORER, VIVRE MIEUX ET PLUS LONGTEMPS AVEC UN CANCER DE LA PROSTATE

« Avancées en radiothérapie : plus efficace, plus court, plus sûr »

*Par le Pr David AZRIA Responsable du Département de radiothérapie oncologique à l'Institut Régional du Cancer de Montpellier – Val d'Aurelle.....***Page 10**

« Suivi personnalisé (connectés/télémedecine) et prise en charge des effets secondaires des traitements hormonaux et de la chimiothérapie »

*Par le Dr Gwenaëlle GRAVIS Spécialisée en oncologie et dans les cancers urologiques, responsable de l'équipe de médecine translationnelle en urologie à l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille.....***Page 20**

« Prise en charge des cancers localisés de la prostate : évaluation des bénéfices/risques, alternatives »

*Par le Pr Olivier CUSSENOT, chef du service urologie de l'hôpital Tenon à Paris, Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP.....***Page 33**

« Peut-on prévenir les séquelles des traitements chirurgicaux et comment informer honnêtement les patients »

*Par le Pr François HAAB, spécialiste de l'incontinence, chirurgien urologue, Centre d'urologie Paris Opéra / hôpital des Diaconesses, membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP
.....***Page 41**

« Questions-réponses entre les intervenants et l'assistance »Page 49

Fin de vie, les aspects éthiques et juridiques - Droit à l'oubli



Par le Pr Jean VILANOVA Juriste spécialisé en Droit médical.
Professeur de Droit – Université de Lille

I) Introduction

La fin de vie nous concerne tous que l'on soit patient ou bien portant. Nous mourrons tous. Les patients souffrants du cancer mourront également à leur tour, non pas de leur cancer parce qu'ils en auront été guéris, mais d'une toute autre raison car nous sommes tous appelés à mourir. Les sociétés occidentales, dont la société Française, ont une approche névrotique et difficile de la mort contrairement à d'autres cultures. Certains bonimenteurs se sont emparés de ce sujet qu'est la mort pour en faire commerce : on nous parle « d'Homme Augmenté » (homme esclave de la technologie), « d'Homme de Mille ans ». Il est même dit que l'on va vaincre la mort. Certains sont même contre la mort comme certains sont contre la pluie, le beau temps, le jour ou la nuit. Cela ne veut rien dire. On fait de la mort un problème alors qu'elle est un événement naturel.

On peut regretter le côté irrationnel dont est porteur le cancer, qui conduit à l'exclusion voire l'auto-exclusion de patients. Il appartient à la société et à chacun d'entre nous de changer ce regard sur le cancer. C'est donc un travail individuel et collectif, et ce serait une grande victoire sur cette maladie si ce travail était mené à son terme de cette manière. L'expression « la lutte contre une longue et douloureuse maladie » en référence au cancer n'est pas appropriée, car cela met au rang de fantasme et de mystère cette maladie. Affirmons ce qu'il en est : la longue et douloureuse maladie s'appelle un cancer.

Il est très difficile de parler d'une loi sur la fin de vie. Qu'y a-t-il de plus intime que le regard que chacun d'entre nous porte sur sa mort ou sur celles de ses proches ? Même le sentiment d'amour n'a pas une telle intimité. Or, voilà que le Droit, impérialiste, s'en mêle. Qu'est-ce que le Droit ? C'est un ensemble de règles et un cadre, applicables à une collectivité dont la transgression va aboutir à des sanctions. Donc, comment faire rentrer dans un cadre strict et rigide, quelque chose qui relève de l'intimité la plus profonde ? En outre, chacun d'entre nous a une approche différente de la fin de notre vie lorsqu'elle surviendra. Il y a, donc, une véritable collision frontale entre le cadre légal, rigide et l'intimité absolue. Mais cette loi est là. C'est une bonne chose, c'est une bonne et une grande loi.

Parler de grande loi est délicat, car un juriste doit être prudent : il doit être pédagogue, et se trouve dans une relation de paroles équilibrées. Il ne doit pas être là pour être péremptoire au contraire de celui qui est devant les caméras de télévision pour critiquer la décision de justice ou pour rééditer sa plaidoirie. Or, on ne critique pas la décision de justice devant des caméras mais devant une cour d'Appel. C'est cela le Droit et la démocratie dans notre pays.

II) La loi du 2 février 2016

La loi du 2 Février 2016, créant de nouveaux droits en faveur des malades et des patients en fin de vie, a quelque chose de plaisant. Elle ne satisfait personne et n'est pas dans un schéma « clivant ».

Tout en les respectant, elle ne satisfait pas les partisans de l'euthanasie, pour qui, il est de leur droit et de leur liberté absolue de mettre un terme actif à leur vie. De même, elle ne satisfait pas non plus les partisans pour qui la vie est sacrée et ne doit en aucun cas être abrégée autrement que par la nature.

Cette loi se situe donc sur une ligne de crête extrêmement étroite, et renvoie à leurs querelles un peu pesantes les militants de tous les bords. Peut-être que notre pays s'est équipé d'un instrument qui tend à assurer la dignité à la personne dont la vie arrive à son terme.

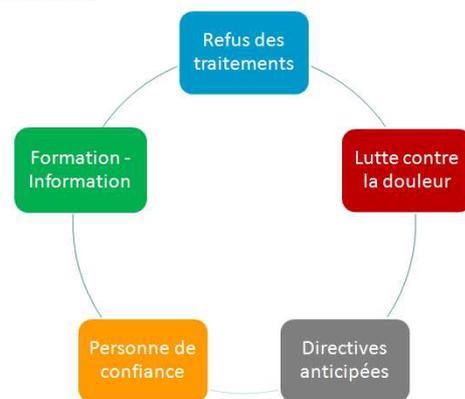
Nous partions néanmoins de quelque chose : la loi Léonetti du 22 avril 2005. Celle-ci prévoyait que l'on pouvait laisser quelqu'un mourir, par l'arrêt de traitements inutiles et disproportionnés qui n'avaient d'autres objectifs que le maintien artificiel de la vie. Ce texte n'a pas été trop appliqué car il n'était pas très connu et parce qu'il faisait probablement peur aux soignants eux-mêmes.

Le nouveau texte va très loin dans la recherche législative. La réforme de la loi Léonetti était risquée du fait d'un équilibre très précaire. Le législateur n'a rien fait effondrer de cette loi : il n'a pas fait un « saupoudrage » du texte de 2005.

Que dit cette nouvelle loi ? L'article L-11-110 alinéa 5 du code de la Santé publique stipule que « toute personne a droit à une fin de vie digne dans l'accompagnement et dans l'apaisement de sa souffrance ». Cette phrase est forte et ici le Droit se teint d'humanisme. Qu'est-ce qu'une fin de vie digne ? La réponse est difficile. Le législateur n'a pas fait le choix de la subjectivité face à cette situation, en laissant à chacun (chaque juge) sa sensibilité vis-à-vis de ce qu'il estime être une fin de vie digne. La fin de vie digne correspond à deux choses : le refus du traitement par le malade et la lutte contre la douleur.



*Les principales dispositions de la loi
Le droit à une fin de vie digne*



A) Le refus du traitement

C'en est fini de la négociation entre le médecin (l'équipe soignante) et le patient sur la poursuite de la vie : « il faut vous battre, on tente tout, il faut que j'arrive à vous convaincre qu'il faut vivre, je vais vous expliquer que la science peut permettre de vous sauver etc... ». C'est désormais un droit régalien du patient que de refuser un traitement ou de demander l'interruption d'un traitement. Le mot régalien est fort : c'est le droit du roi qui ne se conteste pas. Bien entendu, ce refus est lourd pour le patient lui-même mais aussi pour ses proches et pour ses soignants. Il doit donner lieu à une information du médecin qui est un humaniste. Ce refus devra être réitéré une seconde fois après un délai raisonnable. Qu'est-ce qu'un délai raisonnable ? Ce sera à chacun de le déterminer. Cette réitération devra être faite à un autre membre de l'équipe médicale, devant un autre médecin, afin de montrer que ce refus est ancré dans la conscience du patient. Celui-ci sera notifié dans le dossier médical. L'obstination déraisonnable, celle qui assurait le maintien artificiel de la vie, doit disparaître. Cette obstination va jusqu'à la question de l'alimentation et de l'hydratation, qui ont été considérés comme des thérapeutiques par le législateur. Cette dernière remarque est donc très forte et très lourde.

B) La lutte contre la douleur

La qualité de formation des médecins Français n'est plus à prouver. Ils font partis des meilleurs médecins du monde. Notre pays a une culture médicale qui est une des plus merveilleuses du monde. On a eu pas mal de retard dans la lutte contre la douleur pendant plusieurs années. On a pu rattraper ce retard.

La lutte contre la douleur entre encore dans le cadre de l'obstination déraisonnable. Cependant, traiter la douleur peut conduire à une sédation profonde et durable du patient (dans l'altération de sa conscience) jusqu'à la survenue de son décès. Deux cas définis par le législateur ouvrent la voie à cette sédation profonde et continue.

Premièrement, le patient souffre d'une pathologie dont le pronostic est déterminé et dont la douleur est réfractaire aux médicaments qu'il prend. Deuxièmement, lorsque le patient a demandé le refus de traitement et qu'il souffre de douleurs insupportables, on peut également entamer le protocole de sédation profonde et durable. La place à la subjectivité et au fantasme doit être la plus minime possible.

Prenons l'exemple de l'affaire Vincent Lambert, ce patient en situation pauci-relationnelle depuis tant d'années, dont les juristes et la science ne savent que faire ou régler la question. Ce n'est pas une question que de décider de la vie ou de la mort d'un patient. Nous sommes tous impuissants face à cette situation. Mais contrairement aux situations précédentes, Vincent Lambert n'était pas un patient en fin de vie et les lois utilisées dans le cadre de la fin de vie ne lui sont pas applicables malheureusement.

C) Directives anticipées

Les directives anticipées sont un autre aspect intéressant de cette loi du 2 février 2016. Elles ne sont pas nouvelles, elles existent depuis la loi Léonetti. Elles peuvent être rédigées par le patient.

Ces directives anticipées sont aujourd'hui parfaitement opérantes. Elles font l'objet de deux décrets publiés au journal officiel. La Haute Autorité de Santé (HAS) avait mis en ligne deux modèles de directives anticipées : la première pour le patient en bonne santé, la deuxième pour le patient atteint d'une pathologie grave. Ces directives peuvent être rédigées seul ou avec l'aide d'un médecin, à partir du modèle de la HAS ou bien de façon libre (liberté totale laissée à chacun d'entre nous). Elles doivent être facilement accessibles car on doit suivre et appliquer ce qui est écrit sauf dans deux situations : l'urgence vitale qui nécessite un schéma médical rapide avant la mise en place de la directive anticipée, ou lorsque les directives anticipées sont inappropriées à la situation médicale. Qu'est-ce qu'une situation inappropriée ? Il existe ici une zone de floue. Ce sera à chacun, à un magistrat ou à un juriste de définir si la volonté exprimée dans la directive anticipée est totalement inappropriée à la situation médicale du patient. En Droit, on ne peut pas régler toutes les questions par le verbe et par la plume. Il y a donc ici une véritable discussion dont le sujet est difficile à aborder.

La directive est un texte libre, on peut écrire ce que l'on veut. C'est pour cela que certains ne vont pas se satisfaire de ce qu'il y a écrit sur le texte de la HAS. On peut y décrire sa vie, ses angoisses, ses convictions religieuses, philosophiques etc... C'est tout à l'honneur du législateur d'avoir permis cela. Même le majeur sous tutelle, peut rédiger des directives anticipées avec l'accord du conseil de famille (Remarque importante : ce n'est pas l'accord du tuteur qui importe ou qui est nécessaire dans cette situation). Un regret cependant, ces directives ne sont pas applicables au pré-majeur (le mineur de 16 ans et plus). Ceci est plutôt paradoxal car d'un côté il peut s'opposer à la levée du secret médical envers ses parents ou les détenteurs de l'autorité médicale, mais de l'autre les directives anticipées ne lui sont pas applicables.

D) La personne de confiance

Autre chose importante est le texte vis-à-vis de la personne de confiance : celui ou celle vers qui l'équipe soignante va se tourner lorsque le patient n'est plus en état d'exprimer sa volonté. Il est la voix du patient, et passe avant le conjoint, la famille... évitant ainsi certaines situations pouvant poser problème notamment au niveau familial. C'est une personne de grande importance, notifiée dans le dossier médical, pouvant être révoquée à tout instant, tenue au secret médical général et absolu.

Les soignants sont des humanistes. Nous sommes programmés pour sauver et prolonger la vie. C'est pour cela que la loi Léonetti n'a pas bien fonctionné, car on ne l'a pas bien expliquée aux soignants et ceux-ci ne se la sont pas appropriée. Cette non-appropriation est due au fait que les juristes, les éthiciens, ne l'ont pas expliquée aux soignants.

E) Information et formation :

Personne n'est programmé à aider les gens à mourir. Il y a dans le texte de 2016 des dispositions précises concernant la formation et l'information des soignants dans les services de soins palliatifs, permettant d'aborder avec sérénité et dans le cadre d'une collaboration pleine et entière avec le patient ou la personne de confiance, l'accompagnement sur la fin de vie.

Ce texte est un grand texte vis-à-vis du refus de la subjectivité, et de l'attention au patient (absence de souffrance). En outre, il rend la dignité au patient et lui rend son statut qu'il ne doit jamais abandonner quel qu'il soit : celui d'être humain. L'être humain c'est le respect de la dignité et de la volonté de l'autre.

III) Le droit à l'oubli



C'est une grande victoire pour les patients guéris du cancer et de l'hépatite C, ils vont pouvoir passer à autre chose. Les banquiers, les assureurs ou autres personnes de la vie quotidienne (personnes qui font des crédits), ne vont plus constamment rappeler et ramener les patients à leurs passés. Ce passé de patient correspond à une mauvaise image dont ils ne sortent pas (celle de patient atteint d'une pathologie grave). « On ne sort pas soi-même de ce passé de patient car on ne vous laisse pas en sortir. Vous avez contracté un cancer, vous en êtes guéri certes mais peut-être que cette disposition pour le crédit ou l'assurance que vous voulez souscrire ne va pas être applicable, ou va l'être mais avec une majoration de tarif ». Cette discrimination, ce renvoi au passé de patient est fini depuis mars 2015 grâce à l'État et à une convention. C'est également tout à l'honneur des banquiers et des assureurs.

Les associations de patients ont passé une convention (AERAS) qui permet d'entériner ce droit à l'oubli faisant l'objet de décrets parus en février 2016. Ainsi, un patient, atteint d'hépatite C ou de cancer, n'a plus à déclarer après un délai minimum de 10 ans post-thérapeutique, qu'il a eu un cancer auprès de son assureur. Ce temps est ramené à 5 ans pour les cancers pédiatriques. Réciproquement, un assureur n'a plus le droit de demander son suivi vis-à-vis de la pathologie de son client après qu'il ait été considéré comme guéri. La personne en question pourra prendre des crédits bancaires ou prendre des assurances comme une personne lambda n'ayant jamais été malade. Dernièrement, il serait question de ramener ce temps à 5 ans pour tout le monde (cancer adulte ou cancer pédiatrique). Ce droit à l'oubli a été réduit à 1 an ou 3 ans selon les pathologies. Il existe un référentiel avec des grilles, qui est à la disposition des banquiers, des assureurs, des patients eux-mêmes et qui fixe le délai de ce droit à l'oubli en fonction de la pathologie.

Ce dernier varie donc de 48 semaines pour l'hépatite C, à 10 ans pour un certain nombre de cancer mais à 1 et 3 ans pour les cancers de la thyroïde et du testicule par exemple.

C'est une magnifique victoire aujourd'hui. En tant que Professeur de droit, je recommande à mes élèves de sortir du texte. La société d'aujourd'hui s'habitue à l'idée que le cancer est une pathologie comme les autres. Certes elle est grave, mais elle doit être traitée de façon rationnelle, raisonnée et cartésienne comme une autre maladie.

Je salue l'Etat pour cette loi sur le droit à l'oubli, mais également les autres acteurs : les associations de malade, les patients et ceux qui acceptent de jouer le jeu (assureur, banquier).

Cette loi est un simple instrument humble (comme les soins, les techniques ou les protocoles) qu'il va falloir affiner. Cet affinage ne doit pas être fait qu'entre les juristes mais avec l'ensemble des acteurs.

L'intelligence consiste à se faire comprendre et à écouter ce qui est ailleurs. Il faut écouter ceux qui sont en position de faiblesse : les patients. On doit écouter leurs plaintes, leurs souffrances et leurs attentes.

Questions réponses :

 **Question de la salle :** Au niveau du traitement de la douleur, j'aurais aimé avoir votre avis juridique sur les façons de traiter celle-ci. Aujourd'hui, il existe des molécules chimiques comme le paracétamol qui en surdosage peut amener à réaliser des greffes de foie, ou les AINS qui couplés à des IPP ont également des effets délétères. À la fin, on arrive aux morphiniques. Cependant, dans de nombreux pays sont utilisés les cannabinoïdes avec un certain succès, mais dont les effets indésirables peuvent être supérieurs au cannabis naturel. Pourrait-on évoluer en France dans ce sens-là ?

 **Rép. Pr VILANOVA :** La première partie de votre question ne me surprend pas. Un médicament est toujours un produit dangereux et aucun médicament n'est anodin. C'est une petite bombe dans l'organisme plus ou moins à retardement. C'est l'instauration d'un désordre dans l'organisme du patient destiné à combattre un autre désordre qu'est sa maladie. C'est quelque chose de dangereux. Notre pays s'est toujours manifesté par la médicalisation voire la sur-médicalisation avec des effets positifs puisque l'on est un des pays au monde où l'on soigne le mieux les patients. Concernant, le cannabis ou ses substituts, il appartient au législateur de suivre l'évolution de la société. Le Droit n'est que le miroir de la société. Il ne fait que suivre et s'oriente en fonction de l'évolution de la société. Cette évolution sociétale pourra dans un futur proche être amenée à considérer de façon différente ces thérapeutiques à base de cannabis. Cette évolution suivra son cours mais le rythme est incertain. Cette question du cannabis et de son approbation, est probablement quelque chose qui pourra survenir sur le moyen terme. Ce n'est pas un tabou !

 **Question de la salle :** J'ai une question sur le droit à l'oubli surtout pour les patients jeunes. En effet, les patients ne doivent plus se prononcer sur leurs passés cancéreux. Mais est-ce que la banque ou la compagnie d'assurance, qui connaît le passé du patient, peut utiliser ces informations ?

 **Rép. Pr VILANOVA :** Ils n'ont plus le droit d'utiliser ces informations. Un des décrets relatifs au droit à l'oubli prononcés en février 2016, sanctionnent les assureurs ou les banquiers qui viendraient à violer cette disposition quand bien même ils auraient des informations sur le passé du patient. Les sanctions sont financières et peuvent aller jusqu'au retrait de l'agrément du professionnel considéré (assureur ou banquier). C'est une garantie suffisante qui va inciter tout à chacun à être respectueux du Droit.

Question de la salle : Je reviens sur la loi de fin de vie. Vous avez dit qu'elle ne satisfaisait personne et vous vous en réjouissez. En tant que patients atteints du cancer de la prostate avec une maladie pouvant évoluer jusqu'au stade métastatique accompagnée de douleurs possiblement réfractaires aux morphiniques, cette loi peut ne pas nous satisfaire. Par rapport à un sujet évoqué durant l'assemblée générale qui est le tourisme médical pour des traitements non disponibles en France, que pense le juriste de l'égalité entre citoyens du tourisme qui existe vers la Belgique ou la Suisse pour avoir une fin de vie digne, encadrée par la loi, et souhaitée de manière rapide sans automatiquement mourir de soif et de faim sous sédation ? Je suis membre de l'ADMD (Association pour le Droit de Mourir dans la Dignité).

Rép. Pr VILANOVA : Si j'ai dit que je m'en réjouissais, le terme est excessif. Comme le sujet est tellement difficile et sensible, ce qui m'a convenu dans cette loi est le fait qu'un camp ne l'emporte pas contre un autre. Notre pays est clivé dans tous les domaines et on l'a vu dans d'autres dispositions. Un texte qui cherche un point d'équilibre est quelque chose d'intéressant (non pas réjouissant). Il n'y a pas de solutions. Je vais vous dire le fond de ma pensée. Au fond de moi, je suis contre une législation sur la fin de vie car ce n'est pas possible, on ne peut pas légiférer sur celle-ci. Notre fin de vie, dans la peur ou la sérénité, dans la souffrance ou l'apaisement, est quelque chose qui nous appartient. J'étais contre tout dispositif législatif et j'en avais discuté avec le parlementaire Léonetti qui est un médecin (cardiologue). Je lui avais dit que c'était impossible. Cette loi a été faite malgré tout. Je continue de penser que ce texte reste délicat et ne règle rien. Je respecte les membres de l'ADMD comme ceux qui ne sont pas en accord avec l'ADMD. Cette loi ne règlera pas la question du tourisme médical. Celui qui estime, car c'est sa liberté et son droit le plus absolu, que sa mort lui appartient et qu'il a assez souffert devrait avoir le droit de choisir. Je connais une petite fille âgée de 12 ans, qui a demandé à mourir parce qu'elle souffrait trop, et j'ai compris la démarche et la volonté de celle-ci. C'est la raison pour laquelle la loi ne règlera pas cette question. La loi aurait un effet nocif, si elle en venait à empêcher le « tourisme » médical. La personne qui a décidé de mettre fin à ses jours de façon collégiale avec sa famille ou individuellement, et qui passe outre le texte, doit pouvoir le faire. On peut regretter cette inégalité entre les personnes qui ont les connaissances ou l'accès facile aux moyens létaux et ceux qui ne l'ont pas. Mais le Droit est une matière terriblement imparfaite.

Question de la salle : Que faire si un patient souffre tellement au point de vouloir mettre fin à ses jours, mais qu'il ne peut pas l'exécuter lui-même ?

Rép. Pr VILANOVA : Cette question est très délicate. Le fait d'appuyer sur la seringue ou d'exécuter le geste relèverait d'une « cour d'assise ». Évidemment, dans ces situations il n'y aurait pas de cour d'assise. C'est une difficulté absolue. Je sais que nous autres, êtres humains, sommes très versatiles. Nous n'arrivons pas à accepter qu'il puisse exister des situations insolubles. Il y a des questions devant lesquelles l'intelligence humaine ou les moyens humains (médicaux, juridiques, philosophiques...) sont impuissants. Il faudrait que nous acceptions tous de dire que certaines situations sont plus fortes que nous. C'est la raison pour laquelle ces textes de loi sont relativement vains. Il y a une volonté respectable et honorable, pour les personnes à qui on a confié les clefs de ces lois, d'avoir travaillé sur ce sujet. Je ne peux pas vous faire votre réponse.

Question de la salle : (même intervenant) Toutefois, je vais vous en faire une. Il existe des praticiens qui ont un sens humain très développé et qui abrègent cette fin de vie.

Rép. Pr VILANOVA : Tout à fait, je le sais. Nous sommes coincés par quelque chose. Il y a le Droit, qui est le ciment de l'organisation d'une société. Il faut le respecter et on dit qu'on ne doit pas le violer. Si par exemple, on n'est pas d'accord avec les OGM, on ne va pas aller piétiner et détruire les champs de maïs. On va d'abord aller discuter avec le législateur et on fait une loi contre, si l'on a la majorité.

Notre organisation de la société repose sur le Droit. Or, je connais les limites du Droit en tant que juriste. Ce n'est pas un humanisme ou une morale. Or, ces médecins ou ces praticiens qui aident leurs patients à mourir sont des humanistes. Alors bien sûr, ils se mettent en travers du Droit mais ils sont humanistes.

👉 **Question de la salle :** Comment définissez-vous la dignité ? Certains philosophes disent que tout homme est digne et même le pire des hommes.

👉 **Rép. Pr VILANOVA :** La loi ne définit pas la dignité. C'est un concept moral, philosophique, éthique qui consiste à fixer une règle applicable individuellement ou collectivement. On définit donc cette dignité par rapport à un autre groupe de personnes, dans une société. C'est également une notion individuelle, c'est-à-dire que je fixe moi-même mon code de dignité, à savoir ce que je m'autorise et me refuse à accomplir. Donc on aura à chacun à définir la notion de dignité, quel que soit notre statut.

Le législateur n'a pas défini la dignité, il parle de droit à une fin de vie digne. Sans définir ce qu'est la dignité, il parle de lutte contre la douleur et de refus de traitement. Cette notion de dignité est quelque chose de juridique, médical, philosophique, moral, éthique propre à chacun. Le Droit ne peut pas être une morale. Ceci doit être une notion qui doit rester à l'appréciation de chacun et faire partie de notre liberté de penser.

Avancées en radiothérapie : plus efficace, plus court, plus sûr



par le Professeur David AZRIA, Président du Collège National des Enseignants en Cancérologie, Coordonnateur du département de Radiothérapie Oncologique et Directeur scientifique de l'Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM), Président du groupe UNITRAD (UNICANCER)

Le problème de la radiothérapie est l'évolution des techniques et des technologies. En effet, tous les 6 mois celles-ci sont dépassées. L'enjeu est donc d'avoir une vision à 3-4 ans de ce qu'il va se passer, en trouvant un juste équilibre dans la mise en place de ces techniques. Il ne faut ni se précipiter (techniques pouvant devenir rapidement caduques), ni prendre trop de retard.

En 2016, une étude menée en France métropolitaine avait montré que 20 centres sur 100 n'avaient pas commencé une nouvelle technique dite moderne (« sophistiquée ») alors que pour d'autres centres celles-ci étaient en place depuis 20 ans. En France, les écarts de soins et d'accès aux soins sont extrêmement importants.

Voici une citation appliquée à la radiothérapie : « Ce n'est qu'avec le passé qu'on fait l'avenir » (Anatole France, Le livre de mon ami, 1885)

IV) La radiothérapie dans son contexte historique

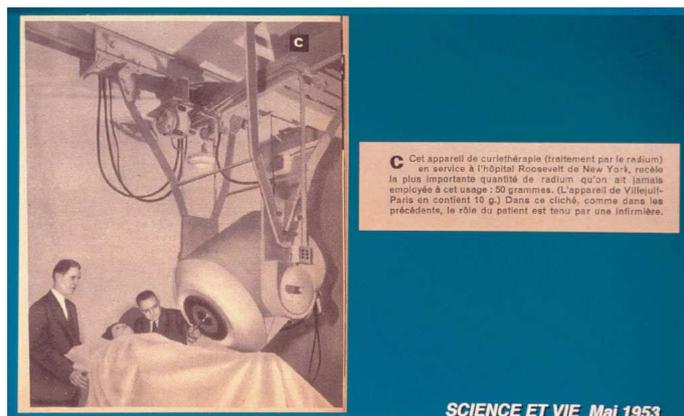
En 1895, les rayons X sont découverts par RONTGEN. Les 3 années suivantes seront révolutionnaires d'un point de vue scientifique (Becquerel, Thompson, Curie) avec la découverte et la compréhension de la radioactivité naturelle des électrons et du radium. Moins de 10 ans après cette découverte, en 1903, le premier traitement d'un cancer par radiothérapie est mis en place (cancer du sein). L'utilisation des rayons X pour traiter le cancer a donc été très rapide. Le rayonnement pour traiter des cancers est donc utilisé depuis 120 ans.

Illustration 1



Début des années 1900, illustration de l'efficacité thérapeutique de la radiothérapie sur les masses tumorales extrêmement importantes, mais également des séquelles de ces rayonnements. D'emblée, est apparu cet équilibre entre guérison et effets secondaires.

Illustration 2



La bombe au radium de 1953 aux USA, considérée comme la plus puissante, est à l'image de l'effet de la radiothérapie de l'époque. En effet, on utilise une radiothérapie de haute puissance afin de guérir les patients. Certes les patients vivaient plus longtemps mais les effets secondaires qui apparaissaient ultérieurement étaient importants.

Rapidement, les thérapeutes ont compris qu'il fallait essayer de diriger les faisceaux de rayons afin de cibler les zones à traiter et d'irradier à minima les zones saines.

De plus, s'est posée la question de la poursuite de l'utilisation d'éléments radio actifs (radium, cobalt...). Ainsi, plutôt que d'utiliser ces éléments qui impliquaient une radioprotection difficile à mettre en place, les thérapeutes ont décidé d'utiliser les rayons X.

Les premières machines étaient basées sur l'utilisation d'électrons (traitement par rayonnement direct) ou de photons (traitement par rayonnement indirect). Ce concept révolutionnaire permettait de s'affranchir de la radioprotection et était basé, après pénétration dans le corps, sur l'augmentation locale de la température sans utiliser d'élément radio actif. Un Gray (Gy = échelle d'énergie utilisée en radiothérapie et radioactivité) correspond à une augmentation de 0,3°C. C'est grâce à cette augmentation localisée de la température qu'une interaction va se produire avec le tissu tumoral, entraînant les lésions cellulaires pour aboutir à leurs morts.

V) Les enjeux de la radiothérapie

A) Comprendre les effets biologiques

La radiothérapie crée des lésions sur l'ADN des cellules cancéreuses. Par le biais de l'augmentation de la température, des interactions vont se produire ainsi qu'une cassure de l'ADN.

La cellule tumorale répond de 2 manières : soit elle meurt, soit elle se répare entraînant l'échec du rayonnement de la radiothérapie. Cette réparation de l'ADN explique le fractionnement de la radiothérapie : on ne peut pas traiter le cancer en une seule séance. Par ailleurs, les tissus sains autour de la zone tumorale se régénèrent mieux entre deux séances au contraire des tissus tumoraux. Ces premiers « récupèrent » (se réparent) plus vite, plus rapidement et plus facilement pendant la nuit de repos, plutôt que les tissus cancéreux. Les radiothérapeutes jouent donc sur ce double aspect de mort cellulaire tumorale (objectif traitement) et de régénération cellulaire normale (limiter les séquelles).

Afin d'améliorer ces objectifs, chaque centre de radiothérapie en France doit avoir un laboratoire de recherche afin de réaliser de la radiothérapie expérimentale.

B) Utiliser la physique adaptée aux rayonnements X

C) Prendre en compte les mouvements potentiels des organes

Internes et externes

Exemple de la rotation de la prostate pendant la respiration du patient qui entraîne des mouvements antéro-postérieurs (« avant-arrières »). Le rayonnement ne ciblant qu'une zone paramétrée, si l'on ne prend pas en compte ces mouvements, celui-ci ne va pas atteindre la cible voulue (le cancer) et va irradier la zone voisine. On aura donc une inefficacité thérapeutique.

D) Intégrer l'imagerie fonctionnelle

L'imagerie a révolutionné la radiothérapie. De nos jours, on ne traite plus une image « macroscopique », c'est-à-dire une image considérée comme anormale sur un examen scannographique standard, sans préjuger de sa spécificité. On se base sur des examens d'imagerie plus spécifiques et dynamiques comme le pet scanner. On ne traite donc que ces images dites fonctionnelles qui vont « fixer » lors de la réalisation de ces « nouveaux » examens d'imagerie. (Note : pour rappel, la fixation correspond à une zone où le marqueur / produit de contraste va se déposer afin de mettre en évidence la présence d'une tumeur plus ou moins active : tumeur dans l'organe primitif, ganglion ou métastase. Par exemple, le Pet scanner au PSMA, spécifiquement adapté au cancer de la prostate va permettre de visualiser des zones où le cancer de la prostate est présent que ce soit au sein même de l'organe ou à distance (ganglions régionaux ou métastases osseuses notamment)).

Les accélérateurs linéaires peuvent produire des photons et des électrons. Les électrons ne peuvent traiter que les tissus superficiels. On ne peut pas traiter une prostate avec un rayonnement utilisant des électrons mais avec des photons qui pénètrent en profondeur en fonction de l'énergie utilisée.

L'imagerie : élément pivot

Avant de débiter la radiothérapie, on effectue une imagerie de repérage (de centrage pré-interventionnel). Historiquement, on utilisait des radiographies simples et on se repérait par rapport aux structures osseuses adjacentes. De nos jours, la précision a très largement augmenté puisqu'on utilise des scanners. On délimite les zones à traiter en 3 dimensions.

Pendant la séance de radiothérapie, une imagerie de contrôle s'assure du bon positionnement du patient et de la cible du rayonnement sur la zone voulue. Ces contrôles scannographiques permettent de diminuer les effets secondaires ou au moins de diminuer les zones qu'il ne faut pas traiter.

Aujourd'hui, il est primordial pour les centres de radiothérapie d'avoir un plateau intégré et des professionnels formés (expertise et confiance).

Déroulement d'un traitement par radiothérapie : rencontre avec un oncologue/radiothérapeute qui réalise un scanner dédié à la logistique et à la préparation (différent d'un scanner diagnostique non relié aux machines de traitements). Puis, une fois les données calculées, vient l'aspect thérapeutique.

L'informatique : codage et dosimétrie

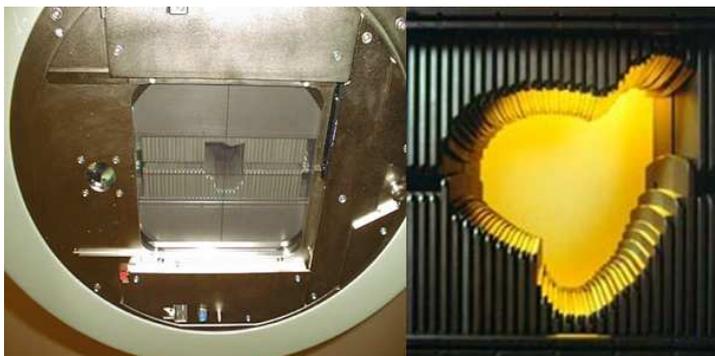
L'informatique a eu une place fondamentale et a contribué à la révolution de la radiothérapie. Elle a permis de faire une dosimétrie (mesure des Gy) pendant la séance de la radiothérapie, afin de vérifier que les faisceaux pénètrent bien dans le corps. Cette correspondance entre les 2 Gy qui rentrent dans le corps et les 2 Gy qui sont délivrés à la zone, est le fruit du travail et de la responsabilité du physicien médical.

Le physicien médical pour le radiothérapeute est l'équivalent de l'anesthésiste pour le chirurgien. C'est un binôme indissociable pour la radiothérapie oncologique. La dosimétrie n'est que très récente (début des années 2000).

La machine

Le deuxième point révolutionnaire est la machine en elle-même. L'importance des machines est due au projet médical mis en place. C'est ainsi qu'a été créé un système qui tourne et qui permet de faire des rotations de 360° par opposition aux systèmes fixes antérieurs. Cela a permis de « déposer de l'énergie » (d'envoyer des photons), à certains endroits du corps qui étaient inaccessibles. Ainsi on peut bouger les bras d'émissions des rayonnements et les lames de traitement qui permettent de protéger le patient des rayonnements. Tout ce qui est caché par les lames n'est pas irradié.

Illustration du nouveau collimateur multi-lames

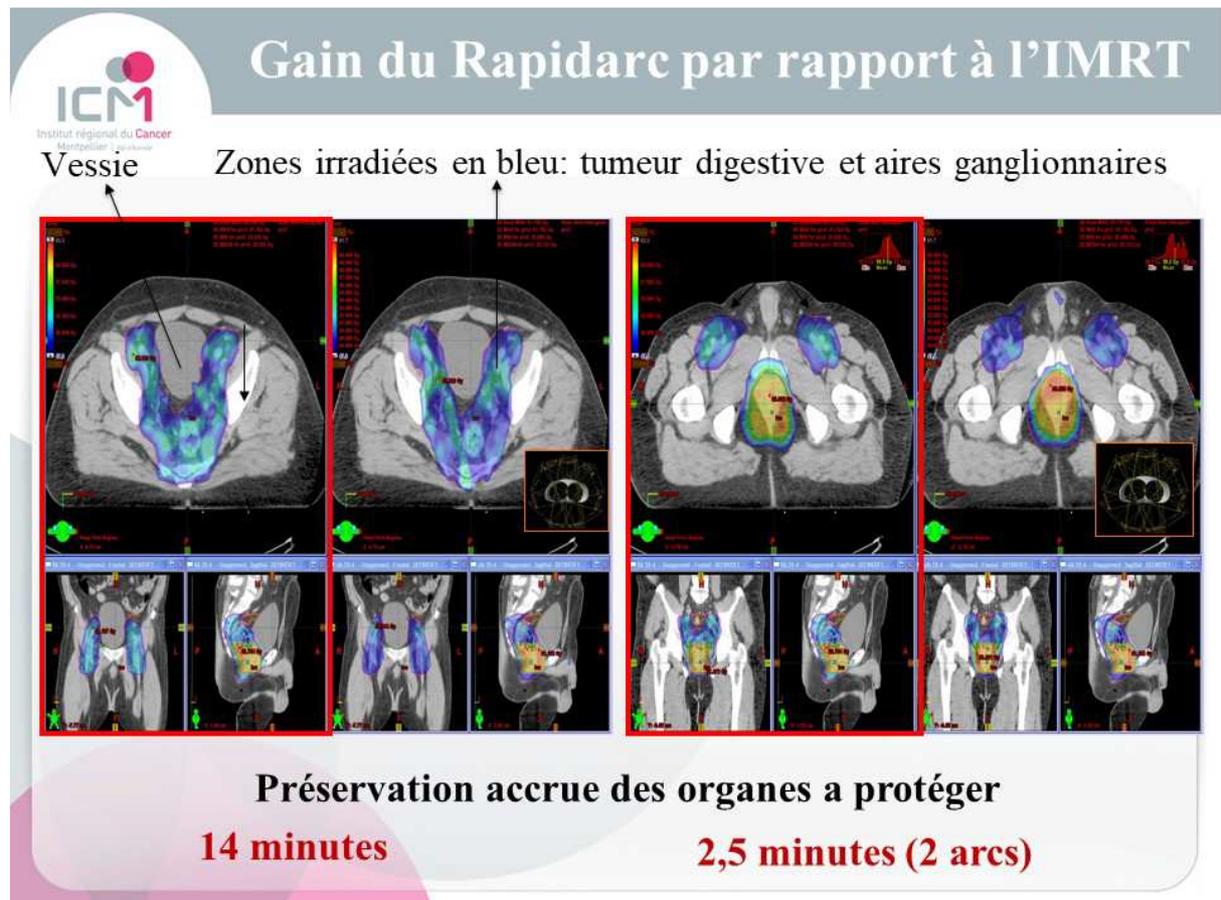


Une conformation se fait entre les zones que l'on veut traiter, délimitées au scanner et les zones protégées par ces lames (Note : de nos jours la radiothérapie est appelée radiothérapie conformationnelle, dans ce sens). Les faisceaux de rayonnement épousent la forme à traiter. RCMi = radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

La modulation d'intensité et la rotation

L'aspect le plus révolutionnaire de la radiothérapie est la modulation d'intensité (IRMT). Au lieu d'avoir un flux constant, on a une fluence (modification) des lames, du bras, mais également de l'intensité du rayonnement, afin de s'adapter au mieux aux zones que l'on veut traiter. De nos jours, la France a un bon niveau d'homogénéité sur le territoire vis-à-vis de la modulation d'intensité (80-85% de couverture).

Le système de rotation date de 2008 (très récent). Auparavant, la zone irradiée était beaucoup plus large et la vessie n'était pas protégée. C'est en cela que la modulation d'intensité et le système de rotation sont révolutionnaires.



En bleu sont représentées les zones traitées : tumeur digestive et aires ganglionnaire (Note : une partie de la légende a été rajoutée pour une meilleure compréhension). Le bleu est le reflet de la dose reçue par les tissus. La vessie est ici protégée, « il n'y a pas de bleu ».

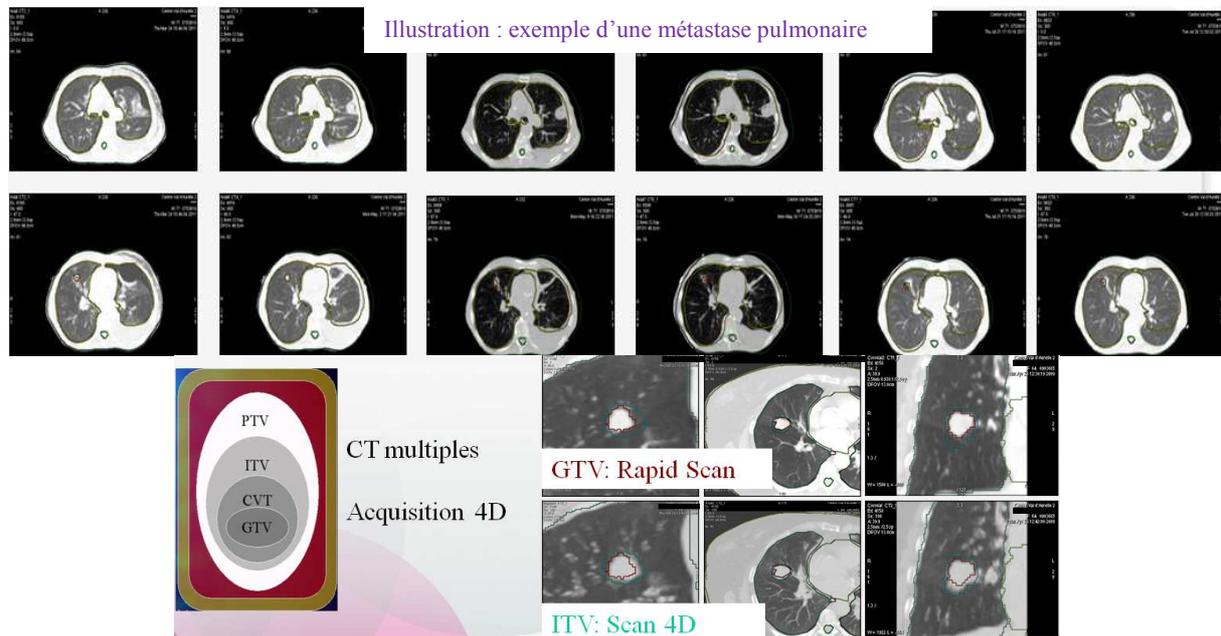
En dehors du Rapidarc, d'autres « machines » existent comme la tomothérapie, dont les résultats et les principes fondamentaux sont identiques (modulation d'intensité et rotation). La seule différence est un aspect commercial.

Il est important de ne pas perdre à l'esprit que la radiothérapie, comme la chimiothérapie, est un outil thérapeutique à visée notamment oncologique pour atteindre un objectif médical et scientifique. Il ne s'agit pas d'un outil commercial. La technologie est importante pas le modèle de la machine.

Rapidarc, tomothérapie, accélérateur linéaire : c'est égal, le concept est le même. L'essentiel est de réaliser une bonne modulation d'intensité avec une rotation potentielle pour mieux traiter le patient et mieux protéger les tissus.

Prise en compte des mouvements

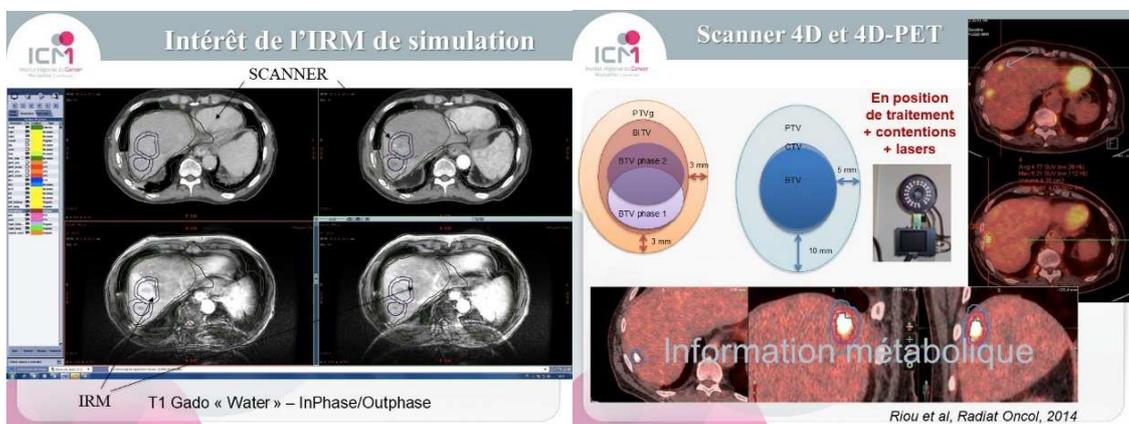
L'autre point important concerne les mouvements. A ce niveau, la révolution est très récente.



Si on met le scanner en mode « ciné » (répétition de séquences sur une même cible), on constate que la métastase va avoir des mouvements de 2-3 cm dans l'orientation tête-pied. Si on traite à un instant T, on ne traitera donc pas au bon endroit. Les mouvements sont représentés par le schéma PTV, ITV etc. Cela signifie que pour être sûr de traiter la lésion, il faut prendre une marge extrêmement importante. Mais ceci n'est pas acceptable car cela obligerait à irradier 30 à 40% du volume du poumon qui est sain, et entraînerait donc trop d'effets secondaires.

On a donc pris en compte le système respiratoire avec la spirométrie associée (mesures associées à la fonction respiratoire). Pendant le traitement, en préparation, on a les phases inspiratoires et expiratoires du malade. En fonction de certaines phases, le système déclenchera le traitement ou non. C'est ainsi qu'on a pu délimiter durant les phases respiratoires, le moment (= « la zone ») où on pourra déclencher le traitement (= « la zone où se situe la cible ») et où celui-ci s'arrêtera. On peut ainsi avoir une marge de 10 mm autour de la lésion, sans irradiation de tissu sain. Cette technique est utilisée depuis 5 à 6 ans et les effets secondaires sont extrêmement bas. Les tissus sains ne sont plus irradiés, donc très logiquement, il n'y a plus d'effets secondaires.

Illustration : idem pour le foie (métastase hépatique)



(Note : une partie de la légende a été rajoutée pour une meilleure compréhension)

Cette illustration (en haut à gauche) montre la révolution de l'imagerie, car il existe maintenant des fusions d'images (scanner + IRM). (Note : de façon schématique, l'IRM est un examen qui permet de mieux caractériser les tissus dits mous (foie, prostate, poumon, etc) par opposition aux tissus durs (os)). Le foie est ainsi mieux caractérisé et délimité, réduisant ainsi la marge de la zone à irradier.

La dernière révolution est la fusion d'image avec le Pet scanner : c'est le système 4D (3D plus prise en compte des mouvements respiratoires).

La prostate est particulière. Comme les organes précédents, elle bouge, mais ses mouvements sont plus faibles et différents. Parfois, on a l'impression que la prostate est immobile et parfois il semble que les mouvements sont importants. De là, est née l'idée d'insérer des grains radio opaques (grains d'or) dans la prostate pour suivre le mouvement de celle-ci.

On peut suivre ces grains (et donc la prostate) pendant la rotation de la machine et cela en même temps que le cycle respiratoire. Si l'on sort de la zone de traitement (=moment défini du cycle respiratoire), le système s'arrête automatiquement.

Au-delà de cela, a été inventé le système CALYPSO, mais qui n'a pas encore d'autorisation d'utilisation en France, car il n'y a pas de preuve médico-économique de cet appareil selon les autorités sanitaires (rapport coût/bénéfice médical). (Note : « Le Pr AZRIA présente cet appareil qui n'est disponible actuellement qu'à Montpellier et dont l'agence nationale de sécurité du médicament (AnSM) a donné l'autorisation d'utilisation pour un essai clinique »).



Au lieu de mettre les grains radio-opaques précédents, on insère des grains de verre et de cuivre. Ceux-ci sont électromagnétiques. 3 d'entre eux sont disposés dans les 3 plans de l'espace au sein de la prostate.

La machine est composée d'un accélérateur de particules plus moderne et entre autres d'une plaque (CALYPSO) qui permet de se mettre sur la zone prostatique. Cette dernière stimule le grain implanté et reçoit le signal après stimulation. Cela permet d'avoir une orientation parfaite de la prostate dans les 3 dimensions de l'espace grâce à ce signal électromagnétique. Ainsi l'irradiation ne peut en être que plus précise. Ce système est évalué dans une étude randomisée (= attribution au hasard d'un traitement ou d'un autre) entre le traitement habituel par radiothérapie et le traitement habituel associé au système calypso. Le but est d'évaluer le bénéfice de ce traitement, c'est-à-dire s'il y a une amélioration des effets secondaires de la radiothérapie sur les plans urinaires et digestifs à 2 ans.

Petit scoop : maintenant que l'on voit très bien la prostate, il semble qu'elle ne bouge pas autant que ce que l'on pensait. Ce point sera confirmé ou non à la fin de l'étude.

E) Etudier les interactions entre radiations ionisantes et traitements systémiques

F) Intégrer des marqueurs prédictifs

Tissus sains, tumeurs : quel patient aura des séquelles? Quel patient va répondre au traitement?

Intérêts de la radiothérapie hypofractionnée

La conséquence immédiate de tout ce qui a été dit précédemment est l'hypo-fractionnement. Le fractionnement est le nombre de séances de radiothérapie par jour. On a donc diminué le nombre de séances : elles sont faites dans un délai plus court. On parle d'hypo fractionnement accéléré mais il faut une correspondance de dose. Cela signifie qu'à chaque séance on délivre plus de dose/plus de rayons. Cela a été évalué dans 3 études qui ont montré qu'il n'y avait pas de différence en termes de survie avec cette méthode, mais que potentiellement la toxicité rectale et urinaire était plus importante. Certes, c'est intéressant financièrement, mais d'un point de vue thérapeutique cela n'est pas acceptable.

Radiothérapie hypofractionnée : une limite vis-à-vis de la toxicité rectale ?

Ainsi, un protocole a été développé (SPACER). Il consiste à injecter par voie périnéale de l'acide hyaluronique entre le rectum et la prostate (protocole à l'étude à Montpellier et à Lyon). Cela permet d'écarter les deux organes afin que la dose de radiothérapie soit sur l'acide hyaluronique plutôt que sur le rectum, réduisant ainsi les toxicités rectales (résultats publiés dans la littérature).

Cette technique est destinée à être utilisée dans l'hypo fractionnement pour prévenir les effets toxiques rectaux. A noter, qu'elle est invasive et comporte des risques (infectieux notamment). Cet acide hyaluronique reste en place 7 mois et se délite petit à petit.

Test apoptose

Le deuxième marqueur prédictif a pour but de prédire quels seront les malades atteints de toxicité. Il s'agit de réduire les toxicités non pas mécaniquement comme précédemment mais biologiquement.

(Note : le Pr AZRIA montre un travail qu'il a commencé il y a 20 ans, basé sur une simple prise de sang puis une mise en culture).

Les lymphocytes T (immunité cellulaire), sont irradiés (8 Gy) et comparés à des témoins qui ne le sont pas (0 Gy). Ces deux populations de lymphocytes (irradiés et non irradiés) sont ensuite analysées par cytométrie de flux (Note : appareil permettant de différencier différentes populations cellulaires). On a constaté que les malades qui avaient un taux bas d'apoptose (mort cellulaire) des lymphocytes irradiés, étaient corrélés à un taux de complications importantes. Ce résultat est surprenant car on s'attendait à l'effet inverse (taux important d'apoptose de lymphocytes irradiés associé à un haut taux de complications).

En 2015, ce résultat a été confirmé dans 10 autres centres Français : un taux bas d'apoptose inférieur à 12% est associé à plus d'effets secondaires (toxicité tardive). Le modèle utilisé était le cancer du sein. Des résultats très récents portant sur le cancer de la prostate sont similaires.

En conclusion, une simple prise de sang pourrait permettre de prédire la toxicité tardive de la radiothérapie dans le cancer de la prostate (résultat à publier). Cela permettrait de cibler les patients à risque avant le début du traitement et de prévenir ces complications par une séparation mécanique (acide hyaluronique). Donc logiquement, si le patient n'est pas à risque biologiquement et qu'il est protégé mécaniquement, il ne devrait pas faire partie des 2% de patients qui auront des risques de développer des toxicité rectales.

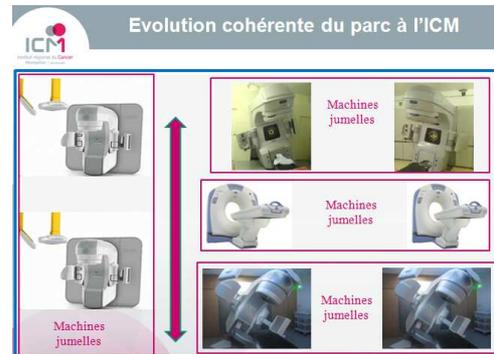
Ce travail a été mené également en partenariat avec des patients anglais qui ont été hypo fractionnés et les résultats sont similaires (réduction de 45% de risque de toxicité).

G) Structurer et fédérer pour une optimisation thérapeutique

Le site de Montpellier-Nîmes (une seule université) regroupe les derniers équipements de radiothérapie. D'autres centres situés à proximité ne disposent pas d'un tel plateau technique et peuvent être en retard et probablement moins efficaces dans la prévention des complications de la radiothérapie.

A Montpellier, les systèmes sont jumelés : en cas de panne ou de maintenance d'un équipement, la même machine en double permet d'assurer le traitement du patient et éviter ainsi de prendre du retard dans la prise en charge. Parfois, dans certains centres, les patients ne peuvent pas recevoir leur traitement pendant 7 à 10 jours.

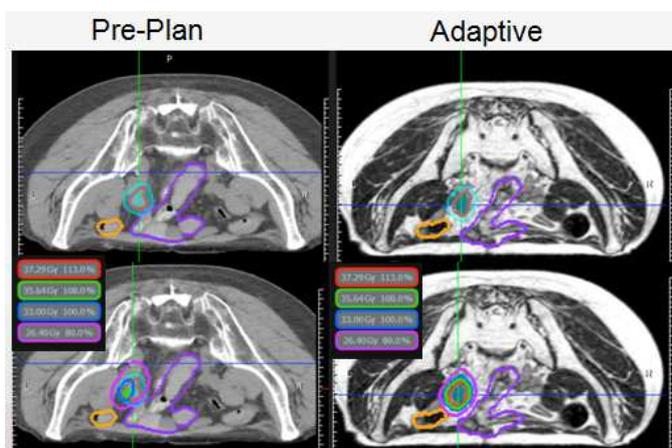
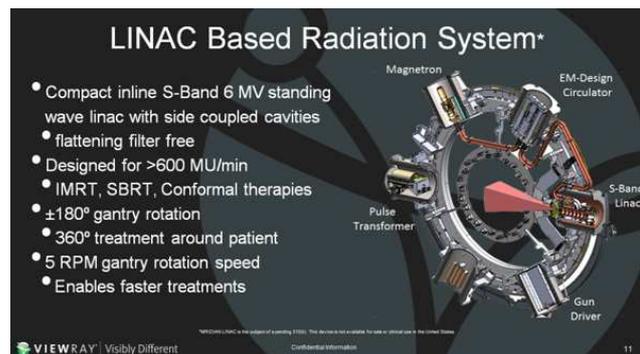
Le jumelage du parc est important à la fois pour le malade mais également pour la formation des professionnels.



H) Développer de nouvelles modalités de rayonnement

L'imagerie est extrêmement importante pour les radiothérapeutes, elle permet de nous guider pour l'utilisation des rayons. Précédemment, nous avions la radiologie conventionnelle, puis le scanner. Désormais, on peut insérer des repères pour nous aider, on peut également séparer les organes pour les protéger. De nos jours, il est évident que la prostate est mieux vue en IRM qu'en scanner.

Voici la première IRM accélérateur du monde. Le système va être commercialisé. Les premiers tests ont été effectués à Santa Clara aux Etats-Unis. Le traitement et les contrôles d'imagerie seront effectués par IRM. Toutes les maladies mieux vues à l'IRM seront traitées avec ce type de machine (foie, pancréas, prostate, cerveau, col utérin...). Cela a été un gros enjeu pour le constructeur car le flux magnétique de l'IRM déviait le faisceau d'électrons. Les concepteurs ont réussi à créer un trou magnétique afin d'éviter cette déviation.



Sur cette illustration, on peut observer les micromouvements. Avant la séance, on fait donc l'acquisition IRM et on refait la dosimétrie en direct en 12 secondes puis on traite le malade. Une IRM est faite tous les 8 millièmes de secondes. Donc ici, on a une prise en compte du mouvement sans aucune injection ni implant. On peut traiter le patient sous IRM en visualisant le mouvement de son organe pendant la séance. Le patient participe activement à sa séance de radiothérapie puisqu'il peut visualiser son examen en direct et donc contrôler sa respiration afin de mieux cibler la zone à traiter. Le système se déclenche uniquement et automatiquement quand la cible est bien placée.

Montpellier va bientôt acquérir cet équipement et fera partie du top 5 mondial après Washington University, Détroit, Heidelberg et Dubaï.

Les travaux seront lancés dès cet été. Il ne faut pas oublier que toutes ces technologies ont un coût très élevé (accélérateur de particules au Cobalt : 1 million d'euros, Système Calypso : 4 millions d'euros, IRM accélérateur 9 millions d'euros).

VI) Conclusion

Depuis 120 ans, nous avons assisté à une véritable révolution de la radiothérapie à partir d'évolutions successives (imagerie, physique).

La technicité doit être performante avec une organisation intégrée et experte. On ne peut plus avoir des dizaines de centres avec des petits moyens. Ils doivent se réunir et fusionner afin de proposer les équipements les plus récents pour l'intérêt du patient.

La vision oncologique est d'avoir un impact du contrôle local sur la survie. Ainsi, la quantité et non pas la qualité de vie augmente. « On vit plus longtemps si l'on n'a plus de tumeur dans notre corps ».

En raisonnement par l'inverse, on prend en compte la toxicité en utilisant des moyens protecteurs. L'objectif principal est de protéger au maximum les zones saines afin d'augmenter la dose de Grays sur les tumeurs pour une meilleure survie. On protège biologiquement (tests prédictifs) et mécaniquement (spacers). Une demande de remboursement auprès de la sécurité sociale a été déposée en septembre dernier pour le test d'apoptose des lymphocytes.

Enfin, encore et toujours, il faut améliorer l'imagerie. L'IRM accélérateur permet d'améliorer la précision thérapeutique. En Californie, un premier prototype est en cours avec le 1^{er} pet scan accélérateur.

Questions réponses :

 **Question de la salle :** L'IRM accélérateur est-elle utilisable pour tous les cancers ?

 **Rép. Pr AZRIA :** Elle est utilisable pour les pathologies d'organes où il y a du mouvement, et qui sont mieux visualisées qu'avec le scanner : foie, pancréas, prostate (vésicules séminales notamment) et cerveau. Seuls 10 malades par jour peuvent en bénéficier (1h par patient).

 **Question de la salle :** Après Tchernobyl, des essais menés sur des mulots puis des souris auraient montré que les tissus irradiés de façon permanente et intense, auraient des capacités de réparation plus rapide et plus efficace de leurs ADN. Qu'en est-il chez l'Homme ?

 **Rép. Pr AZRIA :** Pour cela, il est nécessaire d'avoir des doses très faibles. On appelle cela l'effet clastogène : lorsque l'on soumet des cellules à des faibles doses de radiothérapie, tout le système de réparation de l'ADN se met en place. Dès qu'on a une dose un peu plus forte de radiothérapie, des réparations se font instantanément puisque le processus de réparation est en cours. Cela s'appelle la réponse adaptative. Cela serait lié à une production d'une cytokine, le TNF α . Mais cliniquement, on n'a pas encore cette impression. De plus, éthiquement on ne peut pas conduire une telle étude chez l'Homme.

- 👉 **Question de la salle :** Vous avez dirigé un essai clinique en 2011 pour déterminer l'hypersensibilité développée par certains patients aux rayons avec le taux d'apoptose des lymphocytes. Le Pr COSSET en 2008 estimait qu'il y avait 1 à 2% de patients hypersensibles. Est-ce que votre résultat couronné de succès a été appliqué dans d'autres centres de radiothérapie ?
- 👉 **Rép. Pr AZRIA :** Tout d'abord, le taux n'est pas de 1 à 2 % mais de 6 à 10 % car on prend en compte les toxicités graves (1 à 2%) mais également modérées (les autres pourcentages) qui modifient beaucoup la qualité de vie. Le test a été développé avec l'INSERM de Montpellier qui a eu une valorisation. Une start-up a été développée dans ce sens et a eu le prix du ministère sur l'innovation. Il y a actuellement la demande de remboursement du test. Le but sera de faire cette prise de sang et de centraliser l'analyse en France (NovaGray) car celle-ci est très particulière. Pour le moment, c'est à la charge du patient ou de l'établissement.
- 👉 **Question de la salle :** Si on a identifié les patients hautement sensibles aux effets secondaires de l'irradiation, a-t-on une solution pour eux ? La séparation mécanique entre la prostate et le rectum ne peut-elle pas causer un risque supplémentaire d'impuissance ?
- 👉 **Rép. Pr AZRIA :** Il n'y a aucun risque d'impuissance, l'injection étant faite à distance (partie basse rectum et prostate) des nerfs et des bandelettes vasculo-nerveuses liées à l'érection. Si impuissance il y a, c'est qu'elle était préexistante.
Le test permet de dire à 80 % de la population qu'ils n'auront pas de risque de sensibilité aux rayons. Ce taux est très important. Seulement 10% des 20% restant auront des effets secondaires. On informe le patient du faible risque de développer ces complications. Pour ceux-là et quasi exclusivement ceux-là, on va utiliser les moyens mécaniques avec l'injection d'acide hyaluronique car les autres patients ne sont pas à risque de développer autant de toxicité. Ceci a été montré avec l'étude anglaise précédemment citée.
- 👉 **Question de la salle :** Vous avez parlé d'augmentation de température « curative ». Est-ce bien 0,3°C ?
- 👉 **Rép. Pr AZRIA :** Oui. 0,3°C par unité de Gy. C'est temporaire et localisé.
- 👉 **Question de la salle :** Si c'est l'effet thermique qui permet de détruire les cellules tumorales, pourquoi ne pas « chauffer » la zone à traiter et éviter de l'irradier ?
- 👉 **Rép. Pr AZRIA :** C'est tout à fait vrai mais il y aura des effets secondaires que l'on n'aura pas avec 0,3°C. L'effet thermique différentiel est plus important lorsqu'il est en unifractionné plutôt qu'en multifractionné, même si c'est localisé.
- 👉 **Question de la salle :** Donc l'intensité qui décroît au fur et à mesure de la traversée des tissus serait plus importante pour la peau que pour la prostate ?
- 👉 **Rép. Pr AZRIA :** Non pas avec les photons. On calcule l'intensité de l'énergie déposée dans la prostate en fonction de l'incidence. On a un petit dépôt d'énergie sans effets secondaires. Ces effets secondaires d'irradiations cutanés existaient à l'époque où on utilisait des éléments radio actifs comme le cobalt.
- 👉 **Question de la salle :** Lorsqu'on utilise l'HIFU, pourquoi arrive-t-on à des températures localisées de 80°C qui causent la destruction du tissu ?
- 👉 **Rép. Pr AZRIA :** Tout à fait. Mais on ne traite pas l'ensemble de l'enveloppe prostatique. Le but n'est pas d'affronter les techniques, mais de bien sélectionner le patient pour ces différentes technologies. De nos jours, avec ces innovations technologiques, on peut proposer l'HIFU soit d'emblée soit aux patients qui récidivent.
- 👉 **Pr CUSSENOT :** Les mécanismes thérapeutiques sont différents et la stratégie thérapeutique est adaptée à chaque situation.

Suivi personnalisé (connectés/télémédecine) et prise en charge des effets secondaires des traitements hormonaux et de la chimiothérapie - VC



Par le Docteur Gwenaëlle GRAVIS Spécialisée en oncologie et dans les cancers urologiques, responsable de l'équipe de médecine translationnelle en urologie à l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille

I) Introduction

Nous allons essayer de voir comment améliorer les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate notamment grâce aux outils connectés.

Le traitement hormonal (suppression androgénique) qui consiste à supprimer la sécrétion de testostérone, a une utilité dans le cancer de la prostate localisé associé à la radiothérapie (*Note du rapporteur : formes agressives du cancer de la prostate*).

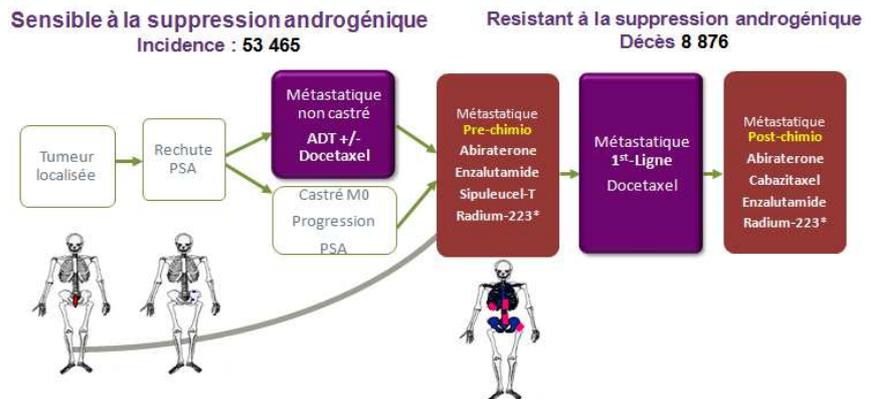
Quand les traitements locaux ne sont plus suffisamment efficaces et que le PSA monte, en l'absence de diffusion de la maladie dans l'organisme (= en l'absence de métastases), la suppression androgénique a aussi une efficacité.

De plus, lorsque la maladie a diffusé dans l'organisme (stade métastatique), la suppression androgénique va être introduite (ou reprise si elle avait déjà été utilisée), et celle-ci ne va jamais s'arrêter. Dans ce dernier cas, on y associera la chimiothérapie (deux types : le TAXOTERE® et le cabazitaxel) ou de nouvelles hormonothérapies. (*Note : le TAXOTERE® est un nom commercial du docétaxel. Concernant la dénomination des médicaments. Un médicament a une dénomination internationale (nom international), qui correspond au nom de la molécule mais également à la dénomination utilisée avec les génériques (exemple : duloxétine). Indépendamment de cela le traitement a également un nom commercial (exemple correspondant : CYMBALTA®). Cette notion est reprise dans la partie questions-réponses*).

Les chimiothérapies ont montré un réel bénéfice en augmentant la durée de vie.

En outre, les nouvelles hormonothérapies que sont l'acétate d'abiraterone (ZYTIGA®) et l'enzalutamide (XTANDI®) complètent la suppression androgénique des hormonothérapies initiales et augmentent également la durée de vie.

Le cancer de la prostate



Scher HI. Urology 2000;55:323-7, Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2015. Ca Cancer J Clin. 2015; 65:5-29

II) Le traitement par hormonothérapie (suppression androgénique)

A) Mécanismes physiologiques, bénéfiques et thérapeutiques utilisés dans le cadre de l'hormonothérapie

Il existe de nouvelles options thérapeutiques appelées « thérapies ciblées ». Le cancer de la prostate est une maladie androgéno-dépendante (= hormono-dépendante).

Evolution du traitement hormonal



L'hormonothérapie est sans doute le premier traitement ciblé puisqu'il va bloquer la fixation de la testostérone sur le récepteur aux androgènes, empêchant ainsi la prolifération cellulaire. Ce traitement ciblé date finalement des années 1940 grâce au Dr HUGGINS.

Les différentes thérapeutiques de suppression androgénique découvertes successivement ont été :

- l'orchidectomie bilatérale (ablation complète des deux testicules qui sécrètent principalement la testostérone),
- les oestrogènes,
- les agonistes de la LH-RH (ZOLADEX®, DECAPEPTYL®, ELIGARD®, ENANTONE®)
- et l'antagoniste de la LH-RH (FIRMAGON®) (Note : l'antagoniste de la LH-RH est également appelée agoniste de la GnRH).

Ces thérapeutiques ont apporté un bénéfice dans la maladie localement avancée, dans l'association à la radiothérapie, et surtout dans la maladie évoluée métastatique.

Cette suppression androgénique consiste à agir sur la sécrétion hypophysaire, elle-même agissant sur la sécrétion de testostérone au niveau testiculaire.

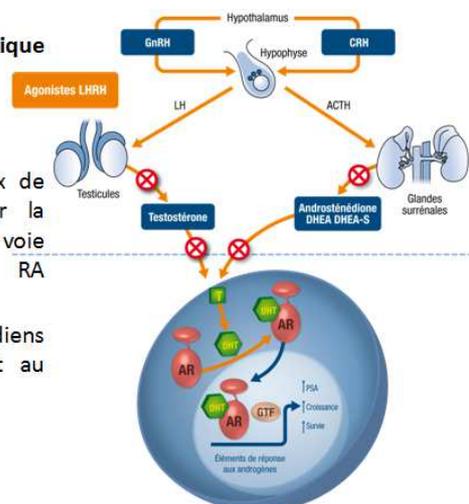
En bloquant la sécrétion hypophysaire, on bloque à la fois les sécrétions de testostérone testiculaire mais également celles de l'ACTH. L'ACTH est un médiateur qui va stimuler les glandes surrénales qui sécrètent également de la testostérone. (Note : les surrénales sont des glandes situées au-dessus des reins et qui sécrètent de nombreuses hormones. Elles produisent entre autres le cortisol mais également de la testostérone. Cette testostérone est produite à partir du cholestérol qui est transformé par le biais de réactions enzymatiques.

Note 2 : l'ACTH (Adréno-Cortico-Trophic-Hormone) est un médiateur hypophysaire qui va stimuler directement la production des hormones surréaliennes.

Note 3 : Au sein, des structures intracrâniennes, existe ce qu'on appelle l'hypothalamus et l'hypophyse. Ces deux glandes participent à la production de divers médiateurs, qui vont stimuler des organes spécifiques responsables de la production des grandes hormones de l'organisme. La plus connue est l'hormone thyroïdienne)

Une autre voie utilisée en thérapeutique est le blocage de la fixation de la testostérone au niveau des récepteurs cellulaires androgéniques. Il n'y aura pas de fixation de la testostérone à son ligand donc pas d'action au niveau de la prolifération cellulaire. (Note : le ligand est le terme utilisé pour désigner le site sur lequel se fixe un médiateur. En l'occurrence, ici, la testostérone se fixe sur son récepteur androgénique).

- La **suppression androgénique** chimique ou chirurgicale
 - Analogue de la LH-RH
 - Antagoniste de la Gn-RH
- Objectif : diminuer le taux de testostérone pour diminuer la prolifération tumorale via la voie de signalisation par le RA (récepteur des androgènes),
- Les **anti-androgènes** stéroïdiens et non stéroïdiens agissent au niveau du RA



B) Effets indésirables liés à l'hormonothérapie

Ces traitements hormonaux ont certes un bénéfice indéniable, mais ils ont également l'inconvénient d'avoir des effets secondaires :

- diminution de la libido,
- augmentation de l'impuissance,
- apparition de bouffées de chaleur ou d'une gynécomastie,
- modification de la pilosité,
- diminution de la taille du pénis et des testicules,
- apparition d'une fatigue ou de troubles de l'humeur (syndrome dépressif, labilité émotionnelle, parfois troubles cognitifs),
- apparition possible d'une anémie (la testostérone agissant sur l'hématopoïèse) ou de troubles métaboliques (diminution de la masse musculaire, augmentation masse grasseuse)
- modification de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides,
- augmentation du risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle),
- apparition d'une ostéoporose.

(Note : l'hématopoïèse est la production des globules rouges et des plaquettes au niveau de la moelle osseuse).

Ces effets indésirables doivent être connus à la fois du médecin mais aussi du patient. En effet, il est primordial de les anticiper.

Parmi les événements métaboliques précoces importants, on note l'hyper-insulinisme et l'augmentation de la masse grasse.

C) Prévention des effets indésirables liés à l'hormonothérapie

Tous ces événements indésirables peuvent être diminués et anticipés, grâce à l'information et à la prévention : avoir un régime alimentaire adapté et une bonne activité physique.

L'objectif est donc d'anticiper les complications inhérentes à ces traitements par l'examen clinique, l'interrogatoire et les examens complémentaires. *(Complément du rapporteur : Le but est donc de corriger les facteurs de risque soit par de la prévention à type de règles pratiques : alimentaire, physique etc., mais également par des traitements ou des compléments thérapeutiques (vitaminique, minéraux etc...)).*

- ➔ Existe-t-il des problèmes cardio-vasculaires dont il faudrait évaluer l'intensité ? Ainsi, sera prise en compte la balance bénéfices/risques du traitement car ce dernier nécessite que le patient ait une bonne fonction cardiaque au préalable.
- ➔ Existe-t-il des modifications du bilan hormonal ? En effet, il existe des altérations du bilan glucidique et lipidique (cholestérol, triglycérides) en général à type d'augmentation.
- ➔ Existe-t-il de l'ostéoporose ? Il faut connaître les antécédents de fracture et faire une mesure de la densité osseuse par une densitométrie osseuse afin de rechercher un éventuel déficit.
- ➔ Il faut demander s'il existe une corticothérapie associée (facteur de risque d'ostéoporose).
- ➔ Le praticien doit également interroger le patient sur son mode de vie : consommation tabagique (facteur aggravant le traitement notamment sur le plan cardio vasculaire), consommation alimentaire (aliments gras ?), consommation d'alcool et évaluation de la sédentarité.
- ➔ Il faut évaluer le poids, la taille et le périmètre abdominal du patient.
- ➔ Enfin, il faut faire un bilan biologique complet afin de détecter la présence d'anomalies préexistantes qui pourraient être aggravées par le traitement hormonal, ou qui seraient à corriger avant l'initiation de celui-ci. En outre, cela permet de faire un suivi de ces anomalies et ainsi de pouvoir les antagoniser si nécessaire.

Toutes ces mesures sont donc primordiales, pour un traitement qui rappelons-le, a un bénéfice net pour le patient.

La densitométrie osseuse

La densitométrie osseuse est un examen qui est remboursé par la sécurité sociale pour les patients sous hormonothérapie dans le cadre du cancer de la prostate. Par le biais de cet examen, on évalue ce qu'on appelle un T-score, qui permet de définir si le patient est ostéopénique ou s'il a une véritable ostéoporose. En conséquence, un éventuel traitement correcteur, et une supplémentation adaptée pourront être instaurés avant le début du traitement par hormonothérapie.

L'activité physique

Afin de prévenir les potentielles complications liées à l'hormonothérapie et/ou à la chimiothérapie, il est très important d'y associer des mesures préventives. Celles-ci sont alimentaires, hygiéno-diététiques, et concernent en grande partie le mode de vie.

Dans ce dernier cas, l'activité physique et sportive a un bénéfice sur l'ostéoporose et sur la tolérance des différents traitements, notamment la chimiothérapie. Ceci est vrai dans le cancer de la prostate mais également dans d'autres types de cancers. Au final, cela permet d'avoir une diminution de la toxicité des traitements et des effets indésirables, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie et de la récupération après chimiothérapie.

Les activités hypo-gravitaires comme le cyclisme et la natation ne sont pas privilégiées, au contraire du jogging, du tennis et de la marche régulière. La régularité de l'activité physique est importante : il n'y a pas de bénéfice à faire une marche intense une fois de temps en temps, il vaut mieux faire une bonne marche tous les jours.

Sport et ostéoporose

- Bénéfice osseux certain
 - Exercice physique relativement intense pour un gain de 10 à 30%
 - Certains sports ne font pas gagner de masse osseuse: condition hypogravitaire: cyclisme-natation
- Privilégier les activités en charge
 - Marche prolongée, Jogging, Tennis, Gymnastique ciblée, Mouvements dos en extension
- Impacts mécaniques transmis au squelette. Effet stimulant sur la formation osseuse
- Pratique de la marche à un rythme rapide 30 à 45 min par jour
- Relation significative entre risque fracturaire et le niveau d'exercice physique

Sport et maladie cardiaque

- Vélo, Natation, Ski
- Renforcer l'équilibre = diminuer le risque de chute
 - Yoga, Thaï Chi, Danse
- Relaxation +++ détente des muscles avec kinésithérapeute ou chez soi
- Eviter les efforts violents
 - Soulèvement, Arrachage
 - Musculation, Golf intensifs

Bien que tous les sports soient intéressants pour prévenir les pathologies cardiaques préexistantes à un traitement par hormonothérapie, certains sports sont plus à privilégier que d'autres.

Il est également important de vérifier l'équilibre du patient afin de prévenir le risque de chutes dans le cas d'ostéoporose.

Il faut éviter les sports violents qui peuvent en réalité causer plus d'effets indésirables (traumatismes) que de bénéfices (ex : le golf « intensif »).

L'alimentation

Il est important que l'alimentation soit diversifiée et équilibrée du fait du risque de diminution de masse musculaire et d'augmentation de masse grasse lié à l'hormonothérapie.

Il faut donc privilégier le poisson et les légumes, et diminuer les aliments gras.

Les apports calciques ont une importance capitale. Il est donc recommandé de les augmenter après 65 ans notamment avec des produits laitiers.

En réalité, ces mesures sont à appliquer pour tout le monde mais encore plus pour les patients recevant une hormonothérapie.

La vitamine D, dont l'apport recommandé est de 400 UI/jour, est synthétisée au niveau de la peau grâce à l'exposition au soleil. Cette synthèse diminue avec l'âge, d'où une diminution de fixation du calcium au niveau des os (entraînant une moins bonne densité minérale osseuse).

Il est donc important d'avoir une exposition solaire adaptée mais parfois cela ne suffit pas (exemple : dans le sud de la France, les patients sont également carencés). En conséquence, il faut privilégier certains apports alimentaires : les sardines, le thon, l'huile de foie de morue.

Apports calciques

Besoins calciques :

- Adultes : 900 mg
- Hommes après 65 ans : 1200mg

Lait et produits laitiers x 3 par jour

- Privilégier ceux dont la teneur en calcium est la plus grande, les moins gras et les moins salés
- Equivalence de 300 mg : ¼ de litre de lait, 300g de fromage blanc, 30g d'emmental/gruyère, 80g de camembert

La vitamine D

- Apport nécessaire : 400 UI/ jour
- Elle est synthétisée par la peau au soleil
- Diminution de la synthèse de vitamine D avec l'âge
- Quand la vitamine D est basse la masse osseuse diminue
- Synthèse :
 - Exposition au soleil : 1 heure par jour
 - Apport alimentaire : principalement par les poissons gras (sardine, maquereau, thon, huile de foie de poisson gras)

Au final, dans la mise en place d'un traitement hormonal, l'information est capitale pour la prévention des complications (hygiène de vie, exercice physique, arrêter le tabagisme, diminuer la consommation d'alcool). De plus, il faut traiter les pathologies pré-existantes détectées dans le bilan initial de ces traitements.

Dans une étude canadienne¹, des uro-oncologues ont donné leurs jugements sur les effets indésirables qu'ils estimaient important vis-à-vis du traitement par hormonothérapie.

Ainsi, l'ostéoporose et la dysfonction érectile sont des éléments dont ils parlent fréquemment, contrairement au syndrome dépressif, à l'anémie, à l'infertilité, à la régression de la taille du pénis ou à la perte de la pilosité.

Selon cette étude, ces derniers effets indésirables sont moins exprimés, ou jugés moins importants par les uro-oncologues. Il faut donc que les médecins communiquent davantage sur ce sujet notamment à l'aide d'outils supplémentaires pour accompagner l'information orale du médecin : documents écrits ou tutoriaux (médecins filmés durant une consultation dédiée à toutes ces questions qui pourrait être revue régulièrement par les patients). On sait que pendant une consultation et notamment lors d'une consultation d'annonce, seul 20% de ce qui a été dit sera retenu par le patient, car il y a une véritable sidération à l'annonce du diagnostic et du traitement.

Donner des documents au patient est très important car cela pourrait également permettre à celui-ci de réinterroger le médecin s'il a encore des interrogations.

¹ Tran, S., L. M. Walker, R. J. Wassersug, A. G. Matthew, D. L. McLeod & J.W. Robinson (2014) What do Canadian uro-oncologists believe patients should know about androgen deprivation therapy? J. Onco. Pharm. Pract. 20 :199-209.

Dans une étude que j'ai conduite, on donnait l'ensemble de son dossier au patient. Beaucoup de personnes pensaient que cela risquait d'entraîner une angoisse supplémentaire auprès des malades. Au final, permettre au patient d'avoir à sa disposition toutes les informations, n'augmente pas son anxiété (Cancer. 2011 Oct 15;117(20):4796-804. doi: 10.1002/cncr.26083. Epub 2011 May 23. Full access to medical records does not modify anxiety in cancer patients: results of a randomized study. Gravis G(1), Protière C, Eisinger F, Boher JM, Tarpin C, Coso D, Cappiello MA, Camerlo J, Genre D, Viens P.). Les patients rediscutent de l'histoire de leur maladie, de leurs traitements et de leurs effets secondaires.

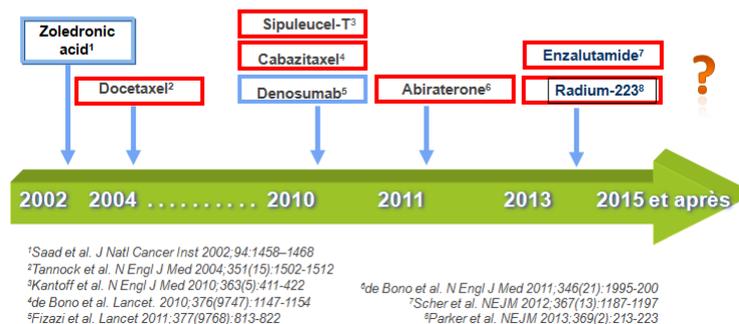
En ce qui concerne les effets indésirables, il faudrait peut-être plus d'informations lors des consultations auprès des patients.

III) Les autres traitements utilisés dans le cancer de la prostate métastatique

Différents traitements sont utilisés au moment de la maladie métastatique. Associés à l'hormonothérapie qui est initiée à la phase de progression du PSA, il existe des traitements qui ont montré un bénéfice en allongeant la durée de vie lorsque la maladie a diffusé dans l'organisme :

- le TAXOTERE® (chimiothérapie),
- le sipuleucel (immunothérapie non commercialisée en France),
- le cabazitaxel (chimiothérapie),
- l'abiraterone et l'enzalutamide (hormonothérapies qu'on ajoute à la suppression androgénique),
- le radium 223 (radio émetteur disponible en France mais pas dans tous les centres).

Evolution de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique



On a vu une véritable évolution de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique en France. À l'hormonothérapie, on a rajouté d'autres thérapeutiques qui certes augmentent la durée de vie mais, qui en contrepartie entraînent plus d'effets indésirables.

A) Les chimiothérapies

1) Le docétaxel (TAXOTERE®)

La chimiothérapie a montré un bénéfice en termes de survie. La première d'entre elles a été le TAXOTERE® (docétaxel). Elle s'administre par perfusion toutes les semaines en hôpital de jour. Cependant, il existe des effets indésirables importants :

- chute de cheveux voire des ongles,
- fourmillements des extrémités,
- baisse des globules blancs (neutropénie),
- apparition d'œdèmes (chevilles, poumon, autour du cœur),
- apparition de diarrhées et de complication infectieuses.

La neutropénie correspond à la baisse des défenses immunitaires pouvant être à l'origine d'une augmentation des infections potentiellement graves.

Il peut également y avoir une chute des globules rouges : anémie. Cela entraîne plus d'essoufflement par défaut de transport d'oxygène, plus de bourdonnement d'oreilles, un emballement du cœur, voire des douleurs dans la poitrine.

Les autres effets indésirables potentiellement associés à cette chimiothérapie sont :

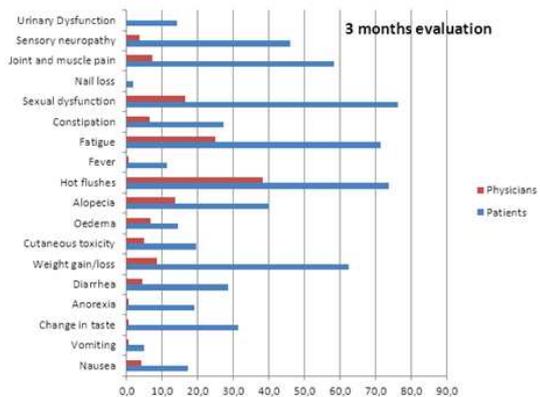
- des rougeurs dans les mains et dans les pieds,
- un décollement de la peau.

Cependant, ces effets indésirables peuvent être bien supportés et certains patients continuent d'avoir une activité professionnelle avec ce traitement. Il est possible de mettre des casques réfrigérants pour éviter la chute des cheveux. Le but est de prévenir les complications et la toxicité de ces traitements, afin d'améliorer la qualité de vie et la tolérance des patients.

Une autre étude montre des toxicités rapportées par les médecins comparativement aux toxicités rapportées par les patients sous hormonothérapie et/ou chimiothérapie. Cette étude a été réalisée dans plusieurs centres (international). Sur la diapositive présentée en illustration : en rouge sont représentées les toxicités rapportées par les médecins et en bleu celles rapportées par les patients. La tolérance et la toxicité sont globalement sous estimées par les médecins.

Par ailleurs, je vous invite à déclarer et à recenser vos effets indésirables pour les déclarer auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). C'est important d'avoir un retour sur les effets indésirables que les patients décrivent afin que les seuls rapportés ne soient pas seulement ceux des études cliniques. Plus nous aurons d'informations sur les effets indésirables de ces médicaments, plus nous pourrons les anticiper.

Comparison of treatment side effects evaluated by patients with those reported by physicians 3 months



EJC Gravis G et al

2) Le cabazitaxel (JEVTANA®)

L'autre chimiothérapie est le cabazitaxel. Elle est administrée toutes les trois semaines en hôpital de jour. Elle a montré une augmentation de la durée de vie chez des patients qui avaient déjà reçu du TAXOTERE®. Cependant, son inconvénient majeur est la neutropénie. C'est pour cela que quasi systématiquement sont prescrits des médicaments pour prévenir la chute des globules blancs (idem pour le TAXOTERE®). L'autre effet indésirable important est la diarrhée et les autres complications digestives (nausées, vomissements, douleurs abdominales intenses).

B) Les nouvelles hormonothérapies ou hormonothérapies dites de 2ème génération : acétate d'abiraténone (ZYTIGA®) et enzalutamide (XTANDI®)

De nouvelles hormonothérapies sont associées à la suppression androgénique initiale : abiraténone et prednisone (ZYTIGA®), enzalutamide (XTANDI®).

Le terme de castration devrait être modifié. Nous devrions parler de suppression androgénique.

L'abiraténone peut donner :

- de la rétention d'eau
- de l'hypertension artérielle
- une toxicité sur le foie (modification bilan biologique).
- des insuffisances cardiaques.

C'est pour cela qu'un bilan cardiaque initial est obligatoire et systématique dans ces traitements. On remarque que la rétention d'eau peut survenir chez 30% des patients. Les effets indésirables graves concernent moins de 5% des patients. **Ces effets indésirables ont été recensés dans des études. Ils n'ont pas été rapportés par les patients eux-mêmes.** Les patients inclus dans les études sont des patients très sélectionnés aussi bien sur leur état général que sur leurs comorbidités.

Il faut donc surveiller de très près ces médicaments car la chute de potassium par exemple est à surveiller étroitement.

Quant à l'enzalutamide, il peut occasionner de la fatigue. Tout grade confondu, elle représente 34% mais seulement 6% pour les grades 3. Cependant, une fatigue même peu importante peut être très éprouvante au quotidien. Il peut y avoir des bouffées de chaleur également, des céphalées (maux de tête), voire des crises d'épilepsies (patients ayant des antécédents de crise d'épilepsie). (Note : les complications sont classées en grade selon leurs sévérités. Plus le grade est haut, plus la sévérité est importante)

C) Thérapeutiques associées aux traitements curateurs

Des traitements permettent de diminuer les évènements osseux : fractures, douleurs liées aux métastases, risques de compression médullaire...

Étant donné que le cancer de la prostate métastatique va préférentiellement se localiser sur les os, les os « fragiles » (« abimés ») ont un risque supplémentaire d'évènement délétère. Rappelons que ces phénomènes osseux sont favorisés par l'hormonothérapie. **Le risque de fracture s'en trouve donc augmenté.** Une complication osseuse, c'est rendre une personne invalide alors qu'elle était valide auparavant. C'est lui imposer un alitement prolongé avec toutes les complications qui s'en suivent.

Il est donc très important de prévenir ces complications osseuses.

Deux médicaments sont disponibles : l'acide zoledronique (ZOMETA®) qui est administré par perfusion intra-veineuse, et le dénosumab (XGEVA®) administré en sous cutanée. Les risques associés à ces traitements sont l'insuffisance rénale et l'ostéonécrose de la mâchoire (trou dans la mâchoire).

Cette dernière complication reste rare (2 à 3% des cas) mais les conséquences peuvent être graves notamment en cas d'impossibilité d'alimentation. Ces deux traitements peuvent également donner des hypocalcémies (diminutions de calcium).

Ces effets indésirables, rapportés dans les études, peuvent survenir un an ou deux ans après l'arrêt. **Encore une fois, j'invite les patients à rapporter ces effets indésirables à l'ANSM, car à long terme on ne connaît pas forcément la fréquence de ces complications.**

LES PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES

TROUBLES DES CELLULES DU SANG	DIMINUTION DES GLOBULES BLANCS (Neutropénie), FIÈVRE (température > à 38°C ou < à 36°C), FRISSONS, SUEURS, SIGNES D'INFECTION (douleurs dentaires, brûlures urinaires, toux...)
	DIMINUTION DES GLOBULES ROUGES (Anémie), FATIGUE, PÂLEUR, ESSOUFFLEMENT, VERTIGES, BOURDONNEMENTS D'OREILLES
	DIMINUTION DES PLAQUETTES (Thrombopénie), HEMATOMES (bleus), HEMORRAGIES / SAIGNEMENTS (y compris des gencives)
TROUBLES DIGESTIF	APHTES, ULCÉRATIONS BUCCALES (mucites)
	NAUSÉES, VOMISSEMENTS
	PERTE D'APPÉTIT, PERTE DE POIDS
	DIARRHÉE
TROUBLES PEAU/CHEVEUX	CHUTE DE CHEVEUX (alopécie), chute des sourcils et des cils, MODIFICATION DE LA TEXTURE OU DE LA COLORATION DES CHEVEUX ET DES POILS
	SYNDROME MAIN-PIED (érythrodyshésie palmoplantaire) DOULEUR, ROUGEUR, SÈCHERESSE CUTANÉE, DESQUAMATION au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds ou des plis cutanés
	LÉSIONS DES ONGLES (onchyolyses), modification de la couleur, STRIES, DÉCOLLEMENTS...
AUTRES	DOULEURS MUSCULAIRES ET ARTICULAIRES
	FOURMILLEMENTS, engourdissement des doigts, des orteils ou de la bouche, DIFFICULTÉS À MARCHER (Neuropathies)
	ŒDÈME DES MEMBRES INFÉRIEURS
	FATIGUE (asthénie) MANQUE D'ÉNERGIE, DE CONCENTRATION, IRRITABILITÉ

COMMENT PRÉVENIR ET LIMITER LES SYMPTÔMES

<p>1/ Se laver les mains avant et après chaque passage aux toilettes, et avant chaque repas 2/ Avoir une bonne hygiène bucco-dentaire 3/ Bien laver les fruits et légumes que vous consommez crus 4/ Éviter les contacts avec les personnes infectées (rhume, grippe, gastroentérite, ...) Si vous devez prendre votre température, mettre le thermomètre sous le bras et rajouter 0,5°C (ne pas utiliser la voie rectale) Les médicaments comme le paracétamol peuvent masquer la fièvre. Ils sont à éviter si vous devez surveiller votre température En cas de fièvre ou de signes d'infection, un bilan sanguin (NFS) doit être prescrit en urgence, contacter rapidement votre médecin.</p>
<p>Éviter les changements brutaux de position (couché/debout) pour éviter les chutes ou les vertiges Signaler les symptômes que vous ressentez à votre médecin ou à l'équipe soignante</p>
<p>Utiliser une brosse à dent souple, préférer un rasoir électrique plutôt qu'à lame Éviter les activités qui risquent de provoquer des traumatismes (bricolage, sport...) Si vous devez prendre votre température, mettre le thermomètre sous le bras et rajouter 0,5°C (ne pas utiliser la voie rectale) Ne pas prendre d'anti-inflammatoire sans prescription, y compris aspirine</p>
<p>Se brosser les dents après chaque repas avec une brosse à dents souple en évitant les dentifrices mentholés Éviter les boissons ou aliments trop chauds, épicés ou acides, les noix, la gruyère... Ne pas fumer ni boire de l'alcool Faire des bains de bouche avec du bicarbonate 1,4% (pas de bains de bouche à l'alcool ou à la chlorhexidine)</p>
<p>Consommer de préférence des aliments froids, crus et peu odorants. Éviter les aliments gras, frits et épicés / Se reposer après le repas, de préférence en position assise Bien hydrater votre organisme, boire de l'eau et des boissons gazeuses, notamment à base de cola</p>
<p>Manger lentement, à l'heure qui vous convient, en faisant plusieurs petits repas dans la journée Préférer des aliments énergétiques (barres de céréales, fromage fondu dans la soupe, crème d'amande...) Parlez-en à l'équipe soignante qui peut vous proposer une consultation avec une diététicienne</p>
<p>Manger des aliments pauvres en fibres et en résidus (riz, pâtes, carottes, banane, pâte de coing, fromage à pâte cuite...) Bien hydrater votre organisme, mais limiter la consommation de boissons contenant de la caféine (café, thé, cola...) Si les diarrhées persistent au-delà de 48 heures, prévenir votre médecin qui peut vous prescrire des médicaments adaptés</p>
<p>Privilégier une coupe courte / Utiliser foulard, turban, chapeau ou perruque (la perruque peut être prescrite par votre médecin) Éviter de brosser les cheveux vigoureusement, d'utiliser séchoir à cheveux, fer à friser ou à lisser, élastiques, pinces, barrettes Utiliser un shampoing très doux (pas de shampoing bébé), éviter toute agression comme permanente, coloration, brushing Un tatouage des sourcils ou des cils est possible, demander conseil à l'équipe soignante</p>
<p>Suivre les conseils de l'équipe soignante (crèmes ...) pour la prévention de ce syndrome qui peut survenir après plusieurs jours de prise Protéger la peau du soleil, des sources de chaleur et du froid / Éviter les douches ou bains trop chauds Éviter le port de gants, chaussettes, chaussures ou bijoux serrés Éviter les traumatismes ou les frottements répétés / Éviter les applications de bandages ou de pansements adhésifs Signaler les symptômes que vous ressentez à votre médecin ou à l'équipe soignante</p>
<p>Porter des gants pour les travaux ménagers (vaisselle...), éviter de prendre des bains Protéger vos ongles par un vernis adapté (demander conseil à l'équipe soignante), utiliser un dissolvant sans acétone</p>
<p>Signaler les symptômes que vous ressentez, un traitement pourra vous être prescrit</p>
<p>Se protéger du froid (porter des gants, chaussettes chaudes, se laver les mains à l'eau tiède ...) / Éviter les chaussures trop serrées Appliquer une crème hydratante par massage sur les zones douloureuses Ces troubles peuvent apparaître progressivement. N'attendez pas pour le signaler</p>
<p>Limiter les aliments trop salés / Surélever les jambes lorsque vous êtes assis ou couché / Éviter les vêtements et chaussures trop ajustés</p>
<p>Faire des exercices modérés mais réguliers et quotidiens (30 minutes par jour) comme la marche, le vélo, la gymnastique S'aménager des pauses fréquentes, suivre son rythme Pour faciliter votre quotidien : enlever les tapis, mettre un tabouret stable dans la salle de bain, installer des mains courantes, se faire aider par des proches ou des prestataires de services pour les courses et les tâches ménagères</p>

DEVANT TOUT SYMPTÔME INHABITUEL PAR SON INTENSITÉ OU SA DURÉE, CONTACTEZ RAPIDEMENT VOTRE ÉQUIPE SOIGNANTE.

IV) Développement d'outils associés à la prise en charge du cancer de la prostate traité par hormonothérapie et/ou chimiothérapie

Quels outils peut-on développer ? Quels sont ceux qui ont déjà été développés pour améliorer la prise en charge des patients ?

Ce que l'on souhaite, c'est augmenter la durée et la qualité de vie en améliorant la sécurité des patients et en diminuant les retours à l'hôpital. En l'occurrence, de nombreux traitements par voie orale (ZYTIGA® et enzalutamide) se sont développés en cancérologie. A l'Institut Paoli-Calmettes, nous avons donc mis en place une étude chez des patients de plus de 70 ans avec un télé-suivi hebdomadaire.

Les objectifs étaient de surveiller la tolérance et l'observance, éviter l'isolement des patients au domicile et anticiper les toxicités afin d'éviter qu'ils reviennent régulièrement à l'hôpital. Le but est d'anticiper et d'essayer de détecter des toxicités par téléphone et d'adapter au mieux leur prise en charge (infirmier, médecin traitant...).

Constat : augmentation du nombre de sujets âgés traités et augmentation du nombre de thérapie orale.

Création d'un programme infirmier de télé-suivi hebdomadaire des sujets âgés sous thérapie orale au domicile.

Objectifs :

- Surveiller la tolérance du traitement
- Surveiller l'observance et la compliance au traitement
- Eviter l'isolement du sujet âgé au domicile
- Faciliter la prise en charge précoce des toxicités

Ne remplace pas le suivi hospitalier, il s'agit d'un complément.

Les critères d'inclusion étaient des patients de plus de 70 ans, ayant un cancer métastatique (tous cancers confondus, pas seulement le cancer de la prostate) et qui prennent des traitements par la bouche. Les patients rencontraient, après la consultation avec l'oncologue, un infirmier coordinateur (ou une infirmière coordinatrice). Le cancérologue avait donc au préalable décidé de la stratégie thérapeutique, remis un plan thérapeutique de soins, informé son patient du traitement et de ses effets indésirables. L'infirmier coordinateur réexpliquait les traitements et les effets indésirables, c'est un point important car la consultation avec les médecins peut parfois être très courte, et le patient peut avoir des questions qu'il n'ose pas poser.

Durant la consultation avec l'infirmier, un questionnaire de fragilité appelé G8 était fait. Si le score était inférieur à 14, le patient était référé à un gériatre pour évaluer les bénéfices et les risques des traitements.

En tant qu'oncologue, certains points peuvent être sous-estimés du fait de la complexité de cette pathologie. Il s'agit d'un travail d'équipe : oncologue, gériatre, urologue, radiothérapeute, endocrinologue et médecin traitant (très important). Au centre de cette équipe, se trouve le patient.

L'objectif était d'impliquer le gériatre dans cette prise en charge. On proposait au patient un rendez-vous hebdomadaire qui lui convenait mais sans le lui imposer (sans être trop intrusif). On remettait au patient un carnet et on prévenait le médecin généraliste (en plus des courriers médicaux) du traitement et de ses effets indésirables. L'infirmier et le pharmacien du patient étaient également prévenus.



8^e CONGRÈS NATIONAL des soins oncologiques de support
12-13-14 Oct. 2016 - Palais Brongniart - PARIS 2^e



Le **médecin généraliste** reçoit la fiche médicament et les informations sur le Télé Suivi par mail, fax ou courrier + la **surveillance des interactions**



L'**I.D.E.L.** reçoit la fiche médicament, les informations sur le Télé Suivi + une **fiche de surveillance** adaptée à la chimiothérapie orale.



Le **pharmacien** reçoit la fiche médicament et les informations sur le Télé Suivi par fax + la **surveillance des interactions**

L'infirmier coordinateur appelait toutes les semaines le patient et remplissait un formulaire informatique sur le dossier du patient. En fonction de ce questionnaire, un niveau d'alerte permettait d'adapter la prise en charge : soit le patient était dirigé vers son médecin traitant, soit vers l'oncologue en cas de toxicités importantes. Toutes les communications téléphoniques étaient recensées dans le dossier du patient pour améliorer sa prise en charge. Le but était également qu'elles soient visibles à terme par l'ensemble de l'équipe et des partenaires.

L'étude est encore en cours : 244 patients ont été recrutés avec une moyenne d'âge de 79 ans (maximum 94 ans). La procédure a été très bien acceptée par les patients. Les sorties du programme pouvaient concerner des patients dont la tolérance était très bonne et dont la procédure très lourde, pour ceux-ci, n'était plus nécessaire. Les raisons des autres sorties de l'étude étaient : la demande du patient, les contre-indications...

De façon systématique, le médecin et l'infirmier remettent des informations (supports papiers et oraux) sur le traitement et ses effets indésirables. Le patient a pour information de le transmettre à son médecin traitant. Cela concerne tous les traitements, leurs fréquences et leurs préventions. Certains modèles sont nationaux, d'autres ont été générés par notre équipe.

Quoi qu'il en soit, pour chaque traitement administré, il faut faire en sorte qu'un support papier soit délivré au patient.

Pour les chimiothérapies, il en est de même afin que le patient ait toutes les informations pour éventuellement recontacter les médecins s'il a des interrogations. Pour le moment, ne sont en place que les consultations téléphoniques dans cette thérapeutique.

Dans le cadre de la chimiothérapie, le suivi nécessite :

- une consultation avec l'oncologue afin d'évaluer cliniquement le patient,
- un bilan sanguin,
- une évaluation de la toxicité, afin de la corriger par d'autres traitements voire de réduire les doses administrées si nécessaire.

Certains patients ont très peu d'effets indésirables et ceux-ci passent beaucoup de temps à attendre la prescription de la chimiothérapie. C'est pour cela qu'ont été développées des chimiothérapies validées sur des communications téléphoniques. Ainsi, le patient donne le maximum d'informations par téléphone et dès qu'il arrive à l'hôpital, on peut commencer la chimiothérapie. Cela permet d'avoir moins de temps d'attente.

Des outils connectés sont en développement et en cours d'évaluation pour que le patient rende compte avec son Smartphone de toutes les toxicités des chimiothérapies. Cependant, cet outil est très utilisé dans ce qu'on appelle la RAAC (Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie), pour diminuer les durées d'hospitalisation des patients. Ces derniers retournent à domicile dès que cela est possible médicalement, mais avec une surveillance infirmière connectée. Ils ont un planning quotidien à remplir : douleur présente et quantification éventuelle, présence de nausées et/ou vomissements, hydratation...

En l'occurrence pour la chimiothérapie, le programme est adapté au type de traitement utilisé. Si les patients ne répondent pas au questionnaire (fréquence quotidienne), on les appelle. Si à l'issue de la journée le patient ne répond toujours pas, on émet de multiples relances et en fonction de cela différents niveaux d'alertes peuvent être déclenchés. En conséquence, le patient pourra être orienté soit vers un appel téléphonique, soit vers son infirmier, soit vers son médecin traitant, soit pour qu'il revienne en urgence à l'hôpital.

L'objectif est de rendre les patients de plus en plus autonomes et ambulatoires tout en ayant des recours rapides en cas de problème. Il ne faut pas se perdre dans les coups de fils pour avoir une information. Le message le plus important est qu'il faut donner une information complète et anticiper les complications pour que cela se passe au mieux.

Questions réponses :

- Question de la salle :** Dans le cadre d'un diabète de type 1, l'hormonothérapie conduit-elle à augmenter les doses d'insuline ?
- Rép. Dr GRAVIS :** Cela PEUT déséquilibrer le diabète. Il est important de le savoir pour être plus vigilant et éventuellement adapter les doses d'insuline. Mais attention cela n'est qu'une POSSIBILITÉ, il peut ne rien se passer. Il faut donc s'informer de l'existence d'un diabète ou non, et de le chercher au préalable par une prise de sang. Dans le suivi, il est donc important de surveiller et noter les glycémies.
- Question de la salle :** Et donc dans l'éventualité d'un diabète, de quel ordre sont les variations ? Peut-on les estimer ?
- Rép. Dr GRAVIS :** Cela est très variable. Le taux de diabète dépend du type de diabète et du type de traitement antidiabétique.
- Question de la salle :** En pratique, comment le système téléphonique ou les applications par Smartphone fonctionnent-elles ? Devons-nous venir en consultation toutes les semaines ?
- Rép. Dr GRAVIS :** Ce système s'applique aux patients qui le souhaitent et n'est absolument pas imposé. Par exemple, pour la chimiothérapie pré-validée, il faut que le patient soit joignable par téléphone, qu'il comprenne et parle le français et qu'il sache se servir des outils connectés. En cas de monothérapie par la bouche (par exemple une association ZYTIGA® et prednisolone), j'ai tendance à les voir 15 jours après la première consultation (anticipation toxicité), puis tous les mois, puis tous les trois mois. Cela dépend également de l'implication du médecin traitant. C'est le travail de toute une équipe. On s'adapte au patient. La médecine évolue et il faut créer puis partager cela ensemble. Le but est de s'adapter au patient et à notre fonctionnement global.
- Question de la salle :** Oui, mais cela enlève le côté humain.
- Rép. Dr GRAVIS :** Non car nous sommes disposés à voir le patient dès qu'il en a besoin. C'est justement cela l'avantage. Ce qui est important, c'est d'être très disponible pour le patient.
- Question de la salle :** Pouvez-vous le faire ? En avez-vous le temps et les moyens ?
- Rép. Dr GRAVIS :** C'est justement ce que l'on essaie de faire : s'adapter et dégager du temps pour cela. Nous sommes en pleine mutation. Il faut ne pas forcément être systématique avec tous les patients mais s'adapter au mieux au cas par cas.
- Rép. Pr CUSSENOT :** Dans ce type de démarche, le patient est beaucoup plus impliqué et actif dans sa prise en charge, au contraire des consultations successives avec le médecin où le patient se « laisse aller et se laisse faire ». Il a un véritable rôle dans sa prise en charge. C'est l'effet de coaching.
- Question de la salle :** Une question d'actualité, on entend beaucoup parler du docétaxel dans le cadre du cancer du sein. Quel est votre point de vue vis-à-vis des patients traités par cette thérapeutique dans cette indication et ceux traités dans le cancer de la prostate ?
- Rép. Dr GRAVIS :** Il y avait eu des problèmes digestifs dans le cancer de la prostate et dans le cancer du sein, chez les patients traités par TAXOTERE®, avec des diarrhées infectieuses sévères ayant entraînés des décès. L'enquête, qui n'est pas terminée, fait état de patients ayant des comorbidités sévères et une susceptibilité plus importante. Notre attitude a été d'anticiper les toxicités infectieuses en mettant de façon systématique du G-CSF qui favorise la production des globules blancs. Cela a été fait chez tous les patients, alors que ce n'était recommandé que dans certaines situations. Le but est de prévenir la neutropénie, c'est-à-dire la chute des globules blancs, qui favorise l'infection. Par le biais de cette mesure préventive, il n'a pas été observé de cas de toxicité. Dans le cancer du sein, il y a eu un changement de traitement du fait d'alternatives possibles, contrairement au cancer de la prostate.

- 👉 **Question de la salle :** Comme vous avez un retour privilégié sur le terrain, cette question du docétaxel nous inquiète. Avez-vous des retours de neutropénie fébrile ? L'emploi systématique de G-CSF ne vient-il pas interférer dans le cancer de la prostate ? En effet, nous avons l'impression qu'il n'était pas recommandé d'avoir des facteurs de croissance en cas de cancer ?
- 👉 **Rép. Dr GRAVIS :** Il n'y a pas eu de preuve que le G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), qui est un facteur de croissance granulaire, ait un impact sur l'efficacité du traitement.
(Note : le G-CSF est l'équivalent de l'EPO pour les globules rouges. C'est un facteur de stimulation de production des globules blancs)
- 👉 **Question de la salle :** N'y aurait-il pas un impact sur la multiplication des cellules métastatiques ?
- 👉 **Rép. Dr GRAVIS :** Non, les méta-analyses qui ont été faites à ce sujet aussi bien dans le cancer de la prostate que dans d'autres cancers métastatiques, n'ont pas montré de diminution d'efficacité des traitements ou de diminution de durée de vie des patients avec ces traitements.
(Note : comme dit précédemment, les méta-analyses représentent le plus haut niveau de preuve scientifique pour les études scientifiques. Elles correspondent à un regroupement de plusieurs études afin de donner un résultat général).
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Le G-CSF a même montré une réponse immunitaire puisqu'il a été employé et évalué dans certains protocoles d'immunothérapie pour favoriser l'activation de la réponse immunitaire. Ce sont plutôt des éléments en faveur de ce traitement.
- 👉 **M. MUNTZ, Président :** Quelle est la durée maximale du risque de nécrose *(Commentaire : ostéonécrose mandibulaire)* après la fin d'un traitement par ZOMETA® ?
- 👉 **Rép. Dr GRAVIS :** On ne sait pas. J'ai des patients qui ont été traités il y a 4-5 ans, et ils ont eu ces phénomènes. Je les déclare auprès de l'ANSM. On a certainement sous-estimé cet effet secondaire.
- 👉 **M. MUNTZ, Président :** Et à dix ans ?
- 👉 **Rép. Dr GRAVIS :** Possible. Ce ne serait pas étonnant.
- 👉 **M. MUNTZ, Président :** Et quinze ans ? (rire). Cela existe ?
- 👉 **Rép. Dr GRAVIS :** Je pense que cela existe, cela peut se révéler tardivement.
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** En fait, ça peut exister et se révéler tardivement, car cette ostéonécrose mandibulaire est liée à l'hygiène bucco-dentaire et notamment à la colonisation buccale par des germes. Elle est liée à un problème infectieux local par mauvaise hygiène. Il ne faut donc pas laisser une carie évoluée quand on a eu un traitement par biphosphonates (ZOMETA® ou dénosumab).
- 👉 **Rép. Dr GRAVIS :** **A partir du moment où on a eu un traitement par biphosphonates, il faut donner cette information au dentiste tout le temps. C'est très important car il faut alors que le soin dentaire se fasse sous antibiotiques avec un maximum de précaution. Cette mesure doit être faite quel que soit le moment où on a reçu le traitement par ZOMETA® ou dénosumab. Il faut garder cette vigilance.**
- 👉 **Question de la salle :** Question d'ordre général, est ce que vous arrivez à dater votre communication à toutes les catégories de patients auxquels vous proposez vos traitements ?
- 👉 **Rép. Dr GRAVIS :** Les patients sont tous vus en consultation avant.
- 👉 **Question de la salle :** N'y a-t-il pas de problème de communication ? Acceptent-ils tous la procédure et savent-ils l'adapter ?
- 👉 **Rép. Dr GRAVIS :** Il y a une consultation en premier lieu avec le médecin qui évalue la faisabilité de la procédure ainsi que l'acceptabilité du patient. Ensuite, il y a une seconde consultation avec l'infirmier coordinateur qui réévalue l'acceptabilité et la faisabilité de la procédure pour le patient et son entourage. L'entourage peut ne pas accepter d'attendre la prise en charge à distance ou l'attente d'un coup de téléphone. Il y a tout un tas de facteurs à prendre en compte.

Il peut y avoir également un problème de compréhension. À tout moment, le patient aura une évaluation et des réévaluations afin de s'assurer que la prise en charge est optimale. C'est un processus évolutif dynamique.

Question de la salle : Mon oncologue a refusé de commencer le traitement par XGEVA® tant qu'il n'avait pas le rapport de mon dentiste. Mon dentiste m'a fait remarquer que les oncologues qui faisaient la demande avant introduction du traitement, étaient rares.

Rép. Dr GRAVIS : C'est bien. Votre oncologue a raison. Je re-souligne une chose : c'est un médicament qui peut diminuer un effet indésirable. Mais si ce traitement peut donner d'autres complications, il ne faut pas le faire. Si votre dentiste me dit que pour commencer le traitement, il faut vous enlever toutes les dents, je dis que je ne mettrais pas ce traitement.

Question de la salle : Il y a 5 ans et demi, j'ai eu un traitement par DOCETAXEL et je ne suis plus chimio-naïf. Qu'est-ce qui pourrait empêcher que j'aie un nouveau traitement ?

Rép. Dr GRAVIS : Il peut y en avoir un nouveau. On peut vous donner du CABAZITAXEL ou reprendre le DOCETAXEL.

Question de la salle : Dans le traitement des effets secondaires, êtes-vous amenée à donner des conseils sur ce qu'on appelle les médecines complémentaires (homéopathie...)? Et concernant le DOCETAXEL, j'ai cru lire qu'il y avait eu un problème entre un générique et un princeps ?

Rép. Dr GRAVIS : Concernant le générique du Docetaxel, cela a été complètement oublié. L'enquête de l'ANSM a éliminé cela, un communiqué ayant été publié à ce sujet. Le générique n'est plus incriminé et il n'y a pas de différence dans l'efficacité.

Concernant les traitements de support, j'y suis très favorable à condition que ceux-ci ne coûtent pas une fortune aux patients et qu'ils n'interagissent pas avec les autres médicaments. En effet, de base, de nombreux traitements interagissent entre eux : pour le cœur, pour le diabète... Nous travaillons beaucoup avec des aromathérapeutes, des hypnothérapeutes, des ostéopathes. Je suis favorable à tout ce qui peut améliorer le confort du patient, tout en faisant attention à ce qu'il n'y ait pas d'interactions. Il est vrai que nous manquons d'informations sur les interactions des traitements par homéopathie avec les hormonothérapies ou la chimiothérapie. Il faut que l'homéopathe aille regarder dans le Vidal les interactions avec le traitement.

Question de la salle : J'ai toujours un petit problème à propos d'effets secondaires sur la dysfonction érectile. Connaissez-vous des patients qui ont eu 3 mois d'hormonothérapie et qui ont une fonction sexuelle normale ?

Rép. Dr GRAVIS : Non. Je n'ai pas parlé de cela volontairement car le Pr HAAB va aborder ce sujet après. Le traitement par hormonothérapie entraîne ces effets secondaires.

Rép. Pr CUSSENOT : La baisse de la libido entraîne une impuissance. De plus, parmi les effets secondaires énoncés dans le diaporama on note la dysfonction érectile, la rétraction du pénis et la diminution des testicules.

Prise en charge des cancers localisés de la prostate : évaluation des bénéfices/risques, alternatives - VC



Par le Professeur Olivier CUSENOT, chef du département d'urologie de l'hôpital Tenon (Groupement Hospitalo-Universitaire Paris Est - APHP) - Professeur à la faculté de médecine Sorbonne Université. Président du conseil scientifique de l'ANAMACaP



I) Introduction

En cas de cancer de la prostate localisé et afin de choisir le traitement le plus adapté, il est important d'avoir une vision globale de la santé du patient et de partager l'avis du patient.

II) Epidémiologie du cancer de la prostate

En France, l'épidémiologie du cancer de la prostate est la suivante :

- 56 840 nouveaux cas estimé en 2012, soit environ 28% des cancers
- 8 876 décès en 2012, soit environ 10% des décès par cancer, et 3 % des décès masculins toutes causes confondues.

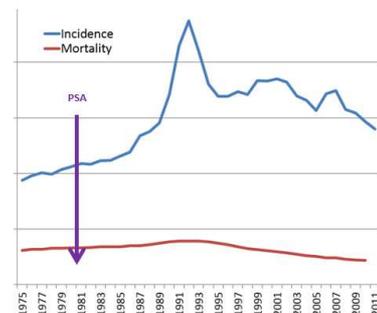
L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans et l'âge médian de décès est de 83 ans. Cette incidence est variable. **La problématique de cette maladie concerne la prise en charge des stades précoces et la notion de sur-diagnostic et sur-traitement.**

Le pic d'incidence au milieu des années 1990 est lié au diagnostic du cancer de la prostate par l'instauration du PSA à partir des années 1980. De plus, on observe une réduction de la mortalité au cours du temps.

Il existe une importante variabilité de cette maladie chronique dans le temps. Si on la compare aux autres cancers, le pic d'incidence du cancer de la prostate est quasi exclusivement lié à l'instauration du dosage du PSA.

Si on s'intéresse à l'ensemble des causes de décès chez l'homme, les maladies cardio-vasculaires représentent quasiment 10 fois plus de décès que le cancer de la prostate. D'autres cancers comme celui du poumon sont responsables de davantage de décès malgré une incidence moindre.

Evolution mondiale de l'incidence et de la mortalité du CaP

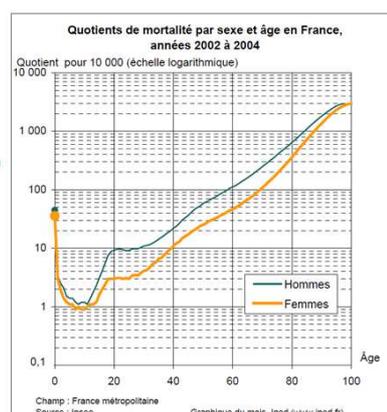


pour 1 000 personnes de chaque groupe d'âges

50 à 54 ans	4,6
55 à 59 ans	7,5
60 à 64 ans	11,0
65 à 69 ans	14,7
70 à 79 ans	26,2
80 à 89 ans	75,5
90 ans ou plus	203,0

1/1000/an

☛ Prostatectomy 1 → 3/1000

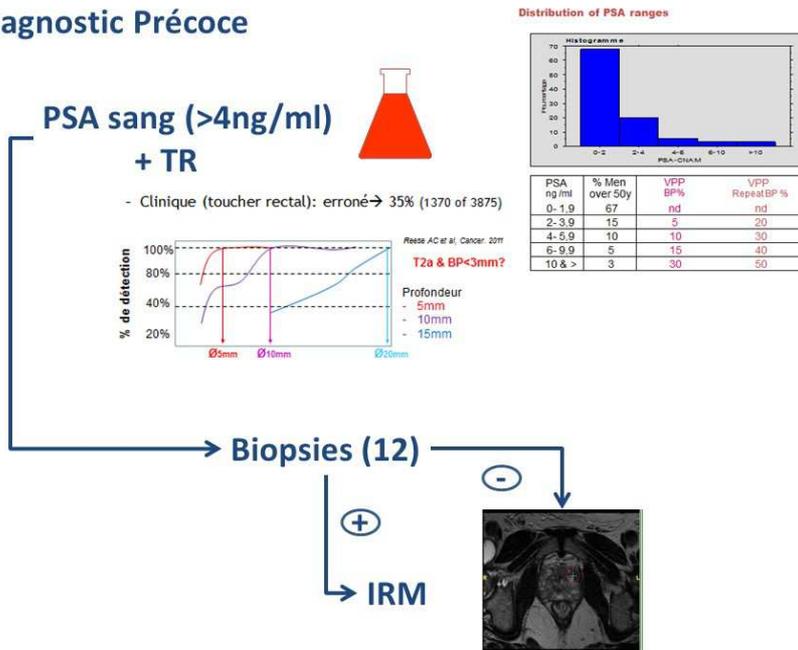


Jusqu'à l'âge de 70 ans, le risque de décès est globalement stable avec un taux de décès d'environ 1/1000 hommes. A titre de comparaison, la mortalité post-opératoire lors d'une prostatectomie est de 1 (entre 50 et 70 ans) à 3/1000 (à partir de 70 ans).

III) Diagnostic précoce du cancer de la prostate

Le dépistage précoce est basé sur le toucher rectal, le dosage du PSA et les biopsies prostatiques standardisées. **Le taux de PSA doit être interprété de façon individuelle car environ 20% des hommes après 50 ans ont une valeur supérieure à 4 ng/mL.** Ils seraient donc candidats à des biopsies prostatiques mais la valeur prédictive

Diagnostic Précoce



positive du PSA est faible (Note du rapporteur: en statistique, la valeur prédictive positive correspond à la probabilité que la maladie (cancer de la prostate ici) soit réellement présente si le test est positif (le PSA ici)). En d'autres termes, bien qu'il soit associé à la maladie, un taux de PSA supérieur à 4 ng/mL ne présage en rien du fait d'avoir réellement un cancer (Note: attention ceci est uniquement valable pour des taux de PSA faibles (inférieur à 10 ou 8 ng/mL)).

Aujourd'hui, il existe un paradoxe avec l'arrivée de l'IRM. Les recommandations actuelles (Association Française et Européenne d'Urologie) précisent que l'IRM n'est pas indiquée avant les biopsies mais qu'elle l'est en cas de biopsies positives (bilan d'extension loco régionale de la maladie), ou en cas de biopsies négatives avec un taux de PSA > 4ng/mL (car les biopsies faites sans IRM préalable peuvent être faussement négatives et rater le cancer). Dans ce dernier cas, les biopsies génèrent des artéfacts qui nécessitent un temps de latence de 3 mois avant la réalisation de l'IRM. **Ceci est paradoxal puisque dans les deux cas (positif et négatif), on réalise une IRM.**

Aujourd'hui, les pratiques évoluent autour de la place de l'IRM, mais ce point est encore débattu. Le but serait de rentabiliser les biopsies au maximum soit en les orientant : biopsies ciblées (Note : concordance d'image entre l'échographie et l'IRM appelée de nos jours fusion d'image), soit en évitant les biopsies inutiles si l'IRM est normale. Avec les méthodes de dépistage ou de diagnostic précoces telles qu'elles sont faites actuellement, on réalise 45% de biopsies inutiles et on ne diagnostique pas (on « rate ») un certain nombre de cancers. Si on intégrait l'IRM avant les biopsies, cela permettrait de réduire le nombre de biopsies de 30 % d'après une étude du Lancet (Note : journal anglophone de très haut niveau de preuve scientifique), sans modifier le taux de cancer détecté et surtout en détectant la quasi-totalité des cancers à risque évolutif mortel (ceux qui nous intéressent).

De nos jours, lorsqu'un cancer est diagnostiqué, on utilise le taux de PSA, l'IRM, l'examen clinique (toucher rectal) pour apprécier le volume de la tumeur et son extension loco-régionale mais également le score de Gleason (Note : après analyse des tissus au microscope (anatomopathologie/histologie), ce score histo-pronostique correspond à la somme des 2 grades architecturaux les plus représentés). L'intégration de ces données cliniques et paracliniques permet de classer la maladie et de proposer un traitement adapté selon des scores de gravité, (D'Amico ou CAPRA) de récurrence ou d'évolution de la maladie (gravite faible, intermédiaire et haute).

D'AMICO

Groupe	Définition	Pronostic: rechute biologique à 5 ans	Modification
Faible risque	PSA ≤ 10ng/ml, ET score Gleason ≤ 6 ET Stade clinique T1c ou T2a	< 25%	
Risque intermédiaire	PSA [11 et 20ng/ml], QU score gleason = 7 QU Stade clinique T2b	25-50%	% biopsies positives : < 33 % % biopsies positives: (33 et 55 %) % biopsies positives: > 55 % Gleason 3 + 4 Gleason 4 + 3
Risque élevé	PSA > 20ng/ml QU score de Gleason > 7 QU Stade clinique T2c	> 50%	

* Le groupe intermédiaire est très hétérogène regroupant des tumeurs de risque relativement faible (ex T1c et PSA < 10 et Gleason 3 + 4) et des tumeurs véritablement à haut risque (T2b et PSA > 10 et gleason 4+3). Afin d'affiner cette classification deux nouveaux paramètres ont été rajoutés: % de biopsies positives et combinaison des sous scores de Gleason biopsique (3 + 4 vs 4 + 3).

CAPRA

Variable	Ranges	Points
PSA (ng/mL)	2.0-6.0	0
	6.1-10.0	1
	10.1-20.0	2
	20.1-30.0 Greater than 30	3 4
Gleason Score (Primary/Secondary)	1-3/1-3	0
	1-3/4-5 4-5/1-5	1 3
Clinical Stage	T1/T2 T3a	0 1
% of Positive Biopsy Cores	Less than 34%	0
	34% or greater	1
Age	Younger than 50	0
	50 or older	1

<3: Faible
3-4-5: Intermédiaire
>5: Elevé

L'IRM à aussi sa place pour préciser le stade de la maladie. En effet, le volume tumoral déterminé par cet examen et le coefficient de restriction de l'ADC évaluent l'agressivité de la tumeur. Ceci permet donc de corriger une sous-évaluation de la maladie notamment sur les biopsies standardisées seules.

IV) Evolution et agressivité des cancers localisés

80% des cancers de la prostate sont diagnostiqués au stade localisé, et 60% d'entre eux sont à faible risque de progression (classification 1 de D'Amico) avec une variation en fonction de l'âge du diagnostic.

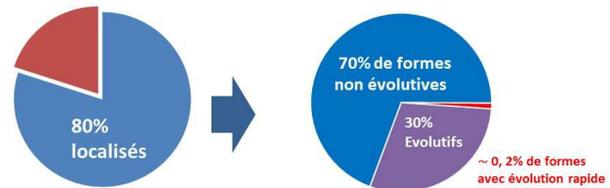
→ 70% des formes localisées n'ont pas de risque évolutif clair en termes de mortalité ou de progression métastatique à 10 ans voire 20 ans.

→ 30% ont donc un risque d'évoluer à 10 et 20 ans.

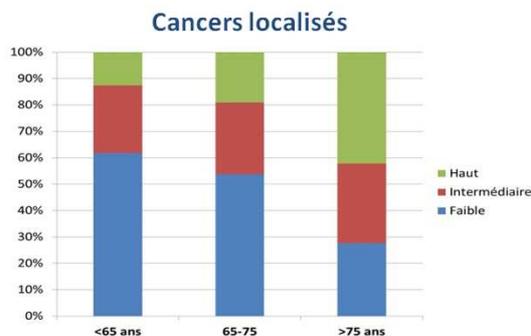
→ Enfin un sous-groupe minime (0,2% des cas), est considéré comme très agressif avec une évolutivité très rapide même en cas de diagnostic au stade localisé au départ.

Les cancers diagnostiqués précocement (stades sans extension extraprostatique) représentent aujourd'hui 80% des nouveaux cas de cancer de la prostate. Pour ces cancers diagnostiqués précocement, le risque évolutif vers des métastases ou le décès s'est avéré hétérogène à long terme (15-20ans).

- Dans ~ 70% des cas, le cancer ne présente pas de risque évolutif à 15 ans (pas de progression métastatique ou létale)
- Dans ~ 30% des cas, le cancer présente un risque évolutif à 15 ans (progression métastatique ou décès)
- Dans ~ 0,2% des cas, le cancer est à évolution rapide dans les 5 ans : il s'agit des formes retrouvées majoritairement chez les sujets jeunes, ou avec une prédisposition héréditaire



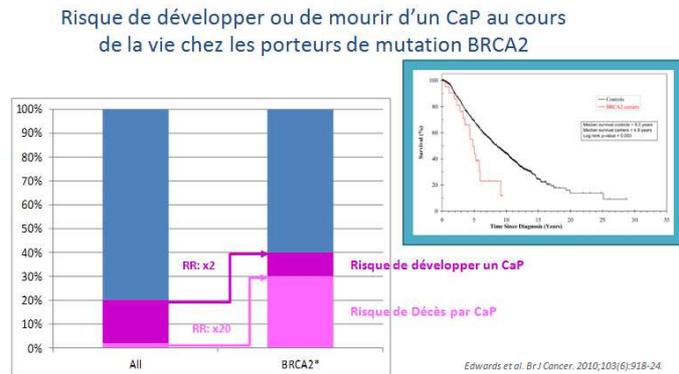
De nos jours, on pense que les cancers diagnostiqués à un âge élevé sont moins graves. En réalité, ce n'est pas vrai puisque les cancers de faible risque représentent 60% des cas pour les patients de moins de 65 ans, avec une inversion de cette tendance après 75 ans avec moins de 30% de forme à faible risque. On a donc un effet « sélectif » du cancer, avec des formes qui évoluent tardivement sur un probable terrain de relative androgéno-dépression ou d'andropause existant. (Note : comme la ménopause chez la femme, l'andropause chez l'homme correspond à une diminution de production de ses hormones sexuelles (testostérone notamment) avec des répercussions au niveau de l'organisme : fatigabilité, baisse libido, fragilité osseuse etc...).



Dans le cas du cancer de la prostate, ce sont donc des patients dits sélectionnés pour avoir une maladie agressive. (Note : rappelons que les cancers de la prostate dit androgéno-dépendant (ayant besoin des androgènes pour proliférer) sont moins agressifs. Les cancers qui peuvent évoluer dans un contexte de diminution des androgènes liée à l'âge, sont plus agressifs). Cette notion se retrouve également en cas de mortalité spécifique, puisque le risque de mortalité par cancer de la prostate est plus élevé en cas de diagnostic à un âge plus élevé.

V) Génétique associée au cancer de la prostate

Il existe également un risque clairement établi au niveau héréditaire. Ces prédispositions dites familiales ou héréditaires, sont associées à des formes plus agressives de la maladie avec un risque de mortalité plus précoce. En outre, l'évolutivité est également plus importante avec un risque élevé de métastases (et par corollaire de mortalité).



VI) Prise en charge thérapeutique

A) Traitements

Le message le plus important reste qu'aujourd'hui, il n'y a pas de différence entre les différentes thérapeutiques. (Prostatectomie, radiothérapie ou curiethérapie) pour le traitement des formes localisées de cancer de la prostate. (Prostate Cancer Death After Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Nationwide Population-based Observational Study. European Urology 2017)

B) Effets secondaires

Les effets secondaires (fonction sexuelle, continence urinaire) ont également été comparés notamment entre la radiothérapie et la prostatectomie.

Sur une étude parue en 2013¹, on peut observer que les patients ont une meilleure fonction sexuelle dans les 5 ans qui suivent une radiothérapie en comparaison à ceux traités par prostatectomie.

En termes de continence urinaire, l'étude montre qu'il y a un bénéfice (différence significative) pour la radiothérapie par rapport à la prostatectomie (même à long terme 15ans) et même s'il existe une récupération au bout d'un an pour la chirurgie). Les effets secondaires sur le plan digestif (liés quasi-exclusivement à la radiothérapie), montrent une petite différence avec un bénéfice pour la chirurgie par rapport à la radiothérapie même à long terme sur 15 ans. Cependant cette différence significative est 3 à 4 fois moins importante que la différence liée à la continence urinaire.

¹ Long-Term Functional Outcomes after Treatment for Localized Prostate Cancer (N Engl J Med. 2013 January 31; 368(5): 436-445. Doi:10.1056/NEJMoa1209978)

C) Introduction de la notion de surveillance active

Compte tenu de ces effets secondaires, a été introduite la notion de surveillance active pour la prise en charge de ces cancers.

D'abord, des études d'observations ont été réalisées. Elles comparaient des patients ayant un cancer de la prostate localisé et qui étaient randomisés pour être soit traité par prostatectomie totale, soit simplement observés sans traitement jusqu'à l'apparition de symptômes, avec un suivi à 15 ans. Les résultats des 2 études princeps (SPCG-4 et PIVOT) publiées dans *New England Journal of Medicine* (revue publiant des études avec un très haut niveau de preuve scientifique) sont comparables et démontrent qu'il n'y avait pas de différence en termes de mortalité à 15 ans, entre ces deux « prise en charge » (prostatectomie ou observation).

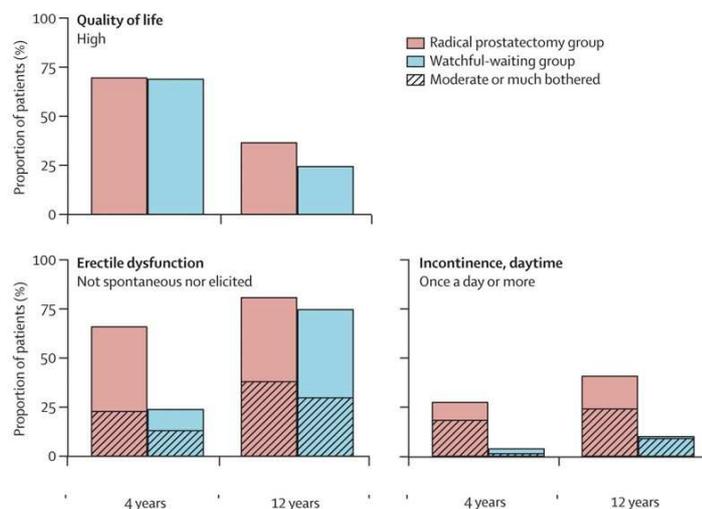
Quelles sont les raisons de l'introduction de la surveillance active ? Premièrement, à priori, il y aurait eu dans cette étude² près de 85% de patients surtraités puisqu'il ne se passe rien en termes de mortalité à 15 ans. Deuxièmement, ce qui est plus dérangeant est le fait que la prostatectomie n'a pas enraillé les maladies les plus graves (potentiellement mortelles). Cela laisse sous-entendre que dans ces maladies localisées, au départ, une grande partie n'évoluera pas. Celles qui vont évoluer, correspondent en réalité à des maladies qui ne sont plus locales (mauvaise évaluation = *staging en anglais* : outils diagnostics insuffisants au départ, ou traitement insuffisant).

² Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer (N Engl J Med 2012 July 19; 367(3): 203-213 Timothy Jw et al)

Ces résultats sont également vrais pour la progression métastatique. En termes de risque de progression métastatique à 15 ans, il n'y a pas de différence significative entre les patients ayant eu une prostatectomie et ceux observés³. Cependant, il y a une différence significative sur le recours à un blocage androgénique (traitement hormonal), dans le groupe des patients observés pendant les 15 ans de suivi.

³ Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. Anna Bill-Axelsson, Jan-Erik Johansson (N Engl J Med 2014; 370:932-942 March 6, 2014)

Quant à la différence concernant la fonction érectile et la continence urinaire, le bénéfice est en faveur des patients observés. Ceci permet d'ouvrir la porte à la fameuse notion de surveillance active. Cependant, en termes de ressenti global et de qualité de vie, il n'y a pas de différence significative. En effet, même s'il y a des inconvénients dans le traitement, la perception des patients et le sentiment positif d'avoir été traité pour leur maladie, leur confèrent un bénéfice sur leur qualité de vie au contraire des patients observés plus soucieux d'avoir une maladie non traitée et en surveillance.



Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial

Récemment l'étude anglaise PROTECT, publiée à la fin de l'année 2016 comparait des patients ayant une maladie diagnostiquée au stade localisée, et pour lesquels était proposé par tirage au sort (randomisation), un traitement par prostatectomie ou radiothérapie ou une surveillance active. Par opposition à précédemment (observation seule), si le patient le souhaitait ou si la maladie évoluait, on pouvait lui proposer un traitement curateur par prostatectomie ou radiothérapie (changement de groupe dans l'étude). Dans le groupe en surveillance active, 50% des patients avaient basculé dans l'un des bras du traitement curateur à 10 ans.

Incertitudes sur l'évolutivité des cancers de la prostate localisés

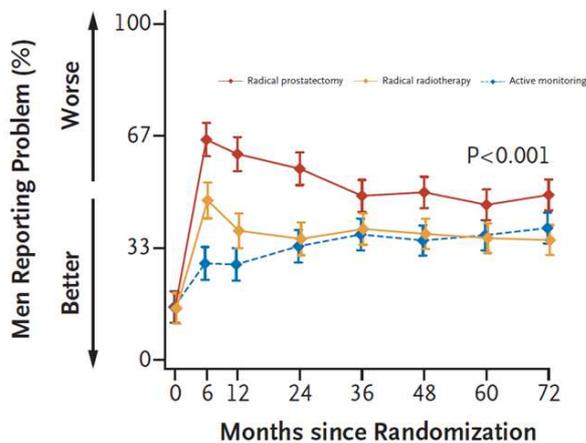
En termes de survie spécifique par cancer de la prostate, il n'y a aucune différence à 10 ans, entre les groupes radiothérapie, prostatectomie ou surveillance active. Au final, il y a un risque de mortalité de 1% à 10 ans, mais ce taux est valable pour l'ensemble des patients, aussi bien ceux qui sont traités que ceux qui sont surveillés. (10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer, F.C. Hamdy et al NEJM, September 2016).

Cette étude compare également les effets secondaires (altération de la qualité de vie, dysfonction érectile, continence urinaire) entre les traitements curateurs et la surveillance active qui fait référence.

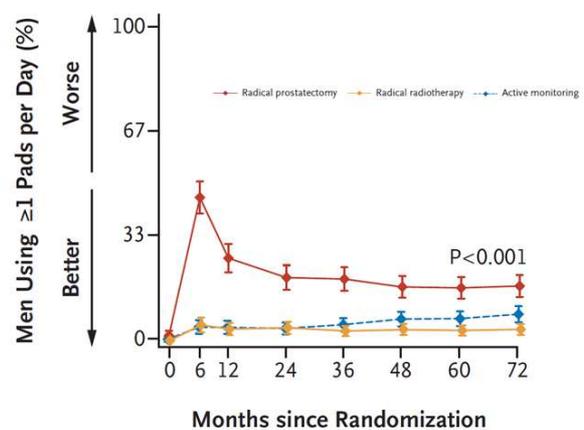
Pour la dysfonction érectile, l'altération de la fonction érectile liée à l'âge, fait que l'altération de la fonction érectile pour la radiothérapie est très proche de la surveillance active (pas de différence significative), au contraire de la prostatectomie où elle est significativement altérée.

Concernant la continence urinaire, quantifiée par le fait de porter une protection/jour, il n'y avait pas de différence significative entre radiothérapie et surveillance active, alors qu'il y en avait une avec la prostatectomie totale où elle est également significativement altérée.

EPIC Problem with Erectile Dysfunction



EPIC Item: ≥ 1 Pad per Day



En termes d'incontinence anale et de troubles digestifs, il y avait une différence significative en défaveur de la radiothérapie, alors qu'il n'y en avait pas pour la prostatectomie radicale par rapport à la surveillance active.

A propos de la qualité de vie globale, physique, d'anxiété ou de score de dépression, il n'y a aucune différence significative entre les groupes, qu'ils soient traités d'une manière ou d'une autre ou en surveillance active.

VII) Conclusion

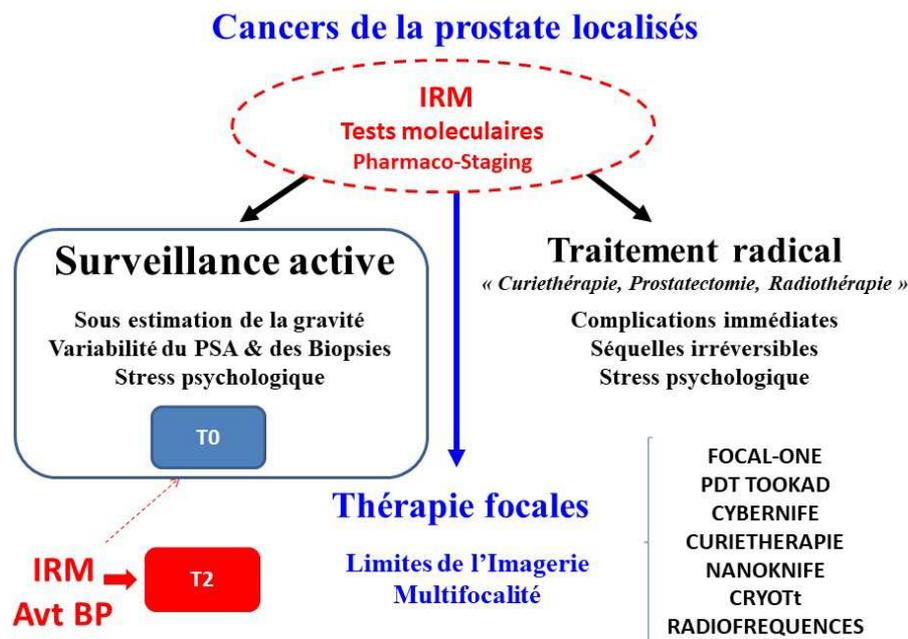
Pour le cancer de la prostate localisé, certaines perspectives et réflexions ont permis de faire de nombreuses avancées dans la prise en charge de cette pathologie notamment à ce stade.

Le sous-groupe de patients ayant les formes les plus agressives pour qui le traitement radical n'a pas montré de bénéfice en termes de survie, nécessite qu'ils soient mieux identifiés et que le traitement soit plus adapté (0,2% des cas).

Pour les autres groupes, la surveillance active permet d'éviter pour 50% des patients un traitement curatif dans les 10 ans qui suivent le diagnostic. En cas de progression de la maladie, on peut proposer un traitement adapté sans risque d'altérer le risque de décès par rapport à la maladie à terme. Le but est de gagner un certain nombre d'années avec une qualité de vie non altérée (fonction sexuelle et urinaire).

Aujourd'hui, la surveillance active repose sur une meilleure évaluation de la maladie grâce à l'IRM et aux marqueurs d'agressivité

Viennent s'intercaler au milieu des traitements radicaux et de la surveillance active, les thérapies focales qui sont encore en évaluation pour la plupart. Schématiquement, ces thérapies focales sont une forme de surveillance active mais en traitant les lésions lorsqu'elles sont visualisées. Leur enjeu est de réduire le taux de 50% de patients en surveillance active qui basculent vers un traitement radical avec ses effets secondaires



Questions réponses :

- ☞ **Pr CUSSENOT :** (commentaire) L'aspect comorbidités n'a pas été pris en compte mais il est important et ne doit pas être négligé. Le dépistage du cancer de la prostate ne doit pas être le seul à être fait. En effet, s'il existe d'autres facteurs de risque de cancer (colon etc...), les dépistages pour ces autres cancers doivent être proposés.
- ☞ **Question de la salle :** Quelles sont les perspectives d'information sur les traitements focaux, car comme il a été dit, ils sont en cours d'évaluation mais certains font l'objet de pratiques depuis 20 ans ? Nous sommes surpris que malgré un tel recul, il n'y ait pas d'indications précises pour chacun de ces traitements.
- ☞ **Rép. Pr CUSSENOT :** Le recul important n'est pas le seul critère à prendre en compte. Les critères d'éligibilité à un traitement focal se chevauchent avec ceux de la surveillance active. L'avancée des études comme l'étude anglaise PROTECT présentée, a mis en avant la surveillance active. Comme le traitement focal ne fera pas moins bien que la surveillance active, les aspects à prendre en compte sont surtout les effets secondaires. On sait que ceux-ci sont moindres que les traitements radicaux, mais ils restent encore à évaluer (Note : les technologies sur les traitements focaux évoluent sans cesse et l'avènement de la surveillance active a redistribué les cartes pour ces traitements focaux dans les groupes à faible risque). De nos jours, les comparaisons sont faites en référence à la prostatectomie ou la surveillance active et il manque une véritable étude randomisée en comparant prostatectomie, surveillance, et traitement focal.

- 👉 **Question de la salle :** Il existe une grande disparité géographique sur une des diapositives présentées. Pourquoi existe-t-elle et y a-t-il un manque d'homogénéité de représentations régionales ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Cela dépend de la population et de l'âge. Par exemple, aux Antilles, il y a une plus forte incidence expliquée par des facteurs génétiques. Cependant, en termes d'agressivité et de risques, il n'y a pas de preuve que la maladie soit plus grave pour ces populations. Certes, elle est plus fréquente, donc avec plus de mortalité mais avec une agressivité comparable à une population métropolitaine pour un traitement identique. Il faut interpréter ces cartes en fonction de paramètres régionaux et de distribution dans la population. Ce qui est encore plus perturbant, c'est la distribution nationale concernant l'utilisation du PSA et la pratique de la prostatectomie. En effet, celles-ci sont complètement disparates (rapport InCA). Il existe donc une hétérogénéité sur le diagnostic et sur les méthodes thérapeutiques.
- 👉 **Question de la salle :** Dans les traitements focaux, on ne parle pas des ultrasons ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Si, c'est le focal one. Ces techniques focales sont très efficaces sur le plan physique, pour détruire des zones focalisées. La question est de traiter au bon endroit. L'autre point est la surveillance du reste de la prostate, puisqu'on sait que c'est une maladie multifocale. Le but du traitement focal est de traiter une lésion index visible et de surveiller le reste de la prostate comme un patient à haut risque. Ceci n'empêche pas de faire un traitement ultérieur sur le reste de la prostate.
- 👉 **Question de la salle :** Faudrait-il signaler une radiothérapie avant une coloscopie ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Oui, c'est très important si l'on a eu une radiothérapie et encore plus une curiethérapie. Les biopsies du rectum sont contre-indiquées dans ce cas-là, car il y a un risque majeur de fistule, d'infection et de complications locales. De plus, la lésion rectale biopsiée pourrait avoir un aspect inflammatoire et entraînerait une conclusion à tort.
- 👉 **Question de la salle :** Dans l'étude PROTECT, concernant l'effet secondaire sur la radiothérapie, on observe un pic d'altération de la fonction sexuelle au départ ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** Ceci est due à l'hormonothérapie temporaire au début du traitement mais en aucun cas à la radiothérapie.
- 👉 **M. MUNTZ, président :** Nous avons proposé auprès du conseil de l'ANAMACAP, une version spécifique du paradigme dont nous avons discuté avec le Pr AZZOUZI. Pour justement éviter le risque multifocal dans les thérapies focales, pourquoi ne pas proposer le protocole qui porte votre nom, pour éradiquer ces petits centres de tumeur/de néoplasie afin de réserver la thérapie focale à la tumeur index ?
- 👉 **Rép. Pr CUSSENOT :** En fait, l'étude proposée est une étude de pharmaco-staging. C'est une étude pilote publiée, et dont l'étude randomisée est en cours. Elle montre que l'on a une réponse thérapeutique mais celle-ci vient en concurrence aux progrès de l'imagerie. Ce pharmaco-staging est efficace puisqu'il a éradiqué pour près de 40% des patients, leurs foyers de cancer de la prostate et cela à plus de 10 ans. Cette éradication a été faite sur des critères de surveillance active. Les échecs que l'on voit concernent les patients dont les critères d'imagerie (taille et agressivité) étaient mal connus au départ du fait de l'évolution des techniques. En effet, il n'y avait qu'une évaluation par des biopsies au départ et aujourd'hui l'imagerie corrige cette sous-évaluation. Donc le staging-IRM réduit la place de cette attitude.
- Il pourrait y avoir un petit sous-groupe candidat à la thérapie focale, pour lequel, ajouter un blocage androgénique complet de 3 mois, nécessiterait une évaluation complémentaire. On ne peut pas déduire cela de l'étude initiale qui était de montrer que sur les patients candidats à une surveillance active, presque la moitié « n'entendent plus parler de leurs cancers » 10 ans après. Si l'on veut associer cela à la thérapie focale, cela nécessite de reconduire une nouvelle étude et un nouveau protocole. Etant donné la difficulté et la longévité de mise en place de ces protocoles, inclure la thérapie focale dans ce cadre-là risque d'être un peu long.

Peut-on prévenir les séquelles des traitements chirurgicaux et comment informer honnêtement les patients



par le Professeur Pr François HAAB, spécialiste de l'incontinence, chirurgien urologue, Centre d'urologie Paris Opéra / hôpital des Diaconesses, membre du conseil scientifique de l'ANAMACaP

Voir l'intervention du Pr HAAB en 2016 à propos des traitements de l'incontinence (www.anamacap.fr, rubrique « mon espace », « comptes-rendus de nos journées scientifiques »)

I) Introduction

La prise en charge des séquelles est très particulière et moins « scientifique/evidence based medicine » que celle de la tumeur en elle-même. Malheureusement, c'est souvent une question posée à postériori et parfois trop tard. Le but est d'essayer d'anticiper les choses de la manière la plus loyale et la plus scientifique possible. Cet exposé est plutôt court afin de favoriser les interactions avec la salle car un certain nombre de patients (ou couple) viennent me voir en consultation et sont en colère. Ils ont le sentiment d'avoir fait le mauvais choix ou d'avoir été orientés vers la mauvaise solution.

II) Epidémiologie des séquelles du cancer de la prostate

Quand on voit les chiffres et les grands nombres, il n'y a aucun doute sur le fait qu'il faille être pris en charge. La surveillance active a une grande place et l'apport des traitements curateurs est assez limité. Pourtant, beaucoup de patients choisissent le traitement curateur (prostatectomie, radiothérapie, curiethérapie) même quand ils ont le choix des différentes options thérapeutiques.

Pourquoi ? Tout simplement parce que même s'il y a une toute petite différence en termes d'augmentation de l'espérance de vie grâce au traitement curateur, chacun d'entre nous choisira le traitement en tentant sa chance d'avoir ce petit plus d'espérance de vie. C'est le principe de la loterie nationale. Si on devait utiliser des données de grand nombre, personne n'irait cocher les cases où l'espérance de vie est réduite.

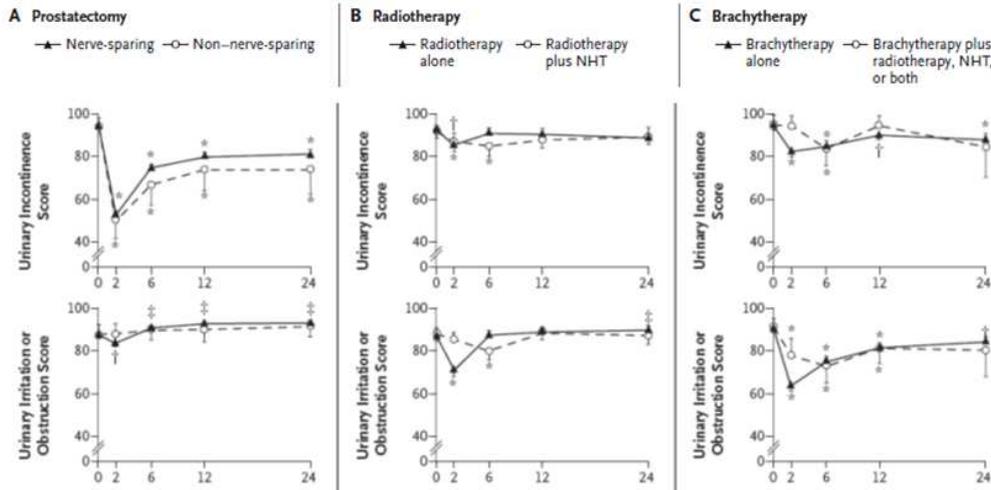
En effet, on a 99,99% de chances de perdre et on joue « au traitement curateur » car il y a 0,01% de chance de gagner. Dans la maladie, c'est la même chose. On vous dit le traitement a 95% de chances de ne pas améliorer les choses voire même d'aggraver certains points. Oui, mais les patients entendent qu'ils ont 5% de chance de guérir et veulent faire partie de ceux-là.

Dans les séquelles, c'est à peu près similaire lorsque l'urologue ou le radiothérapeute dit que l'on a 20% de risques d'avoir une séquelle, le patient n'entend pas qu'il a le risque d'être dans le mauvais groupe. Il se dit qu'il ne sera pas dans celui-ci mais lorsqu'il s'y retrouve, il se dit qu'il n'aurait pas dû jouer.

Une fois qu'on est pris dans la maladie, le décalage entre la décision individuelle (prise pour soi) et les grands nombres de santé publique (utilisés pour orienter les politiques) est extrêmement complexe.

Le Pr CUSSENOT a présenté le suivi des courbes sur les séquelles, j'insisterai davantage sur la cinétique.

Epidémiologie



Sanda et al. N Engl J Med. 2008 Mar 20;358(12):1250-61

Cinétique de la continence urinaire après prostatectomie

La première courbe, la plus importante, porte sur la cinétique de la continence urinaire après prostatectomie. Il est vrai que l'on constate un effet immédiat. Un patient sur deux environ va avoir une incontinence urinaire. Ici aussi, les patients ne sont pas préparés au risque d'incontinence urinaire post opératoire immédiat. Ils ne savent pas ce qui va se passer. Si l'on voulait faire un vrai consentement loyal envers le patient, il faudrait lui dire : « vous allez prendre une couche, vous allez verser 25cl d'eau dedans, et vous allez vous promener toute la journée avec une couche humide. C'est ce que risque d'être votre vie (50% de risque) pendant les 3 ou 6 mois suivant l'intervention ». Mais la personne qui n'a pas souffert avec ce terrible handicap, ne peut imaginer ce que c'est. Les mots ne remplacent pas la réalité de vivre avec une couche humide pour un homme quel que soit son âge.

Il faut donc savoir que ce risque de couche mouillée est de 50% dans les suites de l'intervention. C'est d'autant plus important à savoir, qu'il ne faut pas se précipiter pour soigner ces patients incontinents en post opératoire précoce, car l'essentiel des malades récupèrera spontanément. Il est hors de question de proposer une prise en charge active/agressive (en dehors de la rééducation) dans les 6 premiers mois qui suivent l'intervention.

Auparavant, on disait qu'il fallait attendre 1 an, mais aujourd'hui on s'est rendu compte que ce sont les 6 premiers mois les plus importants. En effet, le taux de récupération de 6 mois à un an est infime. **En revanche, le taux de récupération entre le 15ème jour post opératoire et le 6ème mois, peut être très important et très surprenant, avec une récupération qui peut arriver d'un seul coup et de façon très rapide.**

Cinétique de la continence urinaire après radiothérapie

Dans la radiothérapie, il n'y a pas cet effet-là. La courbe de continence à l'effort ne bouge pas. Ce qui va changer, c'est la courbe des signes irritatifs. La radiothérapie va donner des envies pressantes d'aller uriner. C'est également gênant mais il n'y a pas de grosses fuites inondantes comme après prostatectomie. Nous parlerons de l'inconvénient de la radiothérapie externe à postériori.

Cinétique de la continence urinaire après curiethérapie

Enfin concernant la curiethérapie, c'est à peu près la même chose que la radiothérapie externe avec possiblement un peu plus de signes irritatifs.

La radiothérapie et la curiethérapie créent une sorte d'orage prostatique, c'est-à-dire une inflammation de la prostate liée à la délivrance des traitements.

Au final, **le point clef est le statut pré-thérapeutique** : l'état de la prostate avant traitement. Il y a une vie avant le cancer de la prostate avec peut-être une deuxième maladie : l'hypertrophie bénigne de la prostate (ou adénome de la prostate) qui correspond au grossissement de la prostate. Si un patient va déjà uriner 10 fois par jour, 4 fois par nuit avec un jet misérable, et qu'on rajoute de la radiothérapie sur la prostate, cela va TRES TRES mal se passer. Si en revanche, il n'y a pas tous ces symptômes (maximum un lever nocturne, un bon jet, peu de mictions en journée), on peut sans arrière-pensée proposer une radiothérapie aux patients. C'est ce que malheureusement n'ont pas montré ces courbes, car il n'y a pas eu de stratification entre les patients symptomatiques et ceux qui ne l'étaient pas, avant leurs prises en charges thérapeutiques.

Globalement, le taux d'incontinence est compris entre 10 et 15% à un an post opératoire mais le plus important est d'en comprendre les mécanismes.

III) Physiopathologie des séquelles et notamment de l'incontinence urinaire

A) Prostatectomie radicale

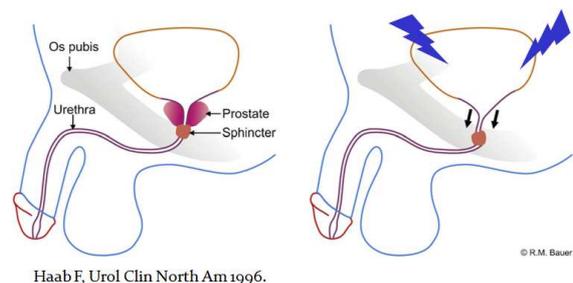
L'INCONTINENCE APRÈS CHIRURGIE DU CANCER DE LA PROSTATE N'EST PAS UNE COMPLICATION MAIS BIEN UNE SEQUELLE. Une complication sous-entend qu'il y a eu faute ou erreur quelque part ou que quelque chose ne s'est pas passé comme il fallait. Les patients que je vois en consultation sont en colère pour deux raisons. Tout d'abord, ils sont en colère vis-à-vis d'eux-même car ils ont le sentiment de ne pas avoir fait le bon choix et ensuite contre le praticien. Dans ce dernier cas, le patient déclare que le praticien « l'a raté » ou bien que dans le cas où l'intervention s'est déroulée dans un CHU, c'est parce qu'un autre chirurgien que celui en qui il avait confiance l'a opéré (« ce n'est pas possible, il ne peut pas en être autrement »). Eh bien non, l'incontinence urinaire après chirurgie n'est pas une complication, il n'y a pas eu de malfaçon, c'est en revanche une séquelle. Je n'aurai pas du tout le même discours si cela survenait après une chirurgie de l'adénome de la prostate où ce sont en général des fautes techniques avec des lésions au niveau du sphincter.

Prostatectomie totale

- o Troubles irritatifs et obstructifs: plutôt améliorés par la prostatectomie totale
- o **Incontinence urinaire post-prostatectomie (PPI):**
 - principal effet secondaire de cette thérapeutique
 - Impact majeur sur la qualité de vie
 - Selon la littérature, incidence estimée à environ **10-15%** à 1 an post-opératoire
 - Peut aller jusqu' à 40% dans certaines séries

Aujourd'hui, qu'est ce qui est considéré comme le principal mécanisme de l'incontinence urinaire après prostatectomie radicale ?

En fait, la région de l'anastomose, pour une raison qu'on ignore, devient rigide. Pour que le tuyau (l'urètre) se ferme avec le muscle autour, il faut que celui-ci soit compressible. Si le tuyau est rigide, même avec un bon sphincter autour, celui-ci ne va pas se fermer. Le processus qui conduit à la rigidité de cette zone et à l'incontinence urinaire, est similaire au phénomène des



cicatrices dites chéloïdes avec leur aspect extrêmement fibreux.

(Note du rapporteur : les cicatrices chéloïdes sont des cicatrices cutanées très augmentées de volume, également appelées hyperplasiques, avec un aspect non esthétique et boursoufflé. Elles sont le plus souvent visibles dans les populations originaires de l'Afrique Sub-Saharienne. Cela est dû à un phénomène inflammatoire local par déséquilibre entre le processus de cicatrisation avec un excès de production de cellules et de médiateurs pro-inflammatoires, et les cellules régénératives. Au final, ces cicatrices sont très fibreuses et donc rigides). Vraisemblablement, c'est une partie de ce qui se passe au niveau du conduit urétral. Dans le premier centimètre au niveau de la région de l'anastomose, le conduit devient extrêmement fibreux. Le « pauvre » sphincter autour n'arrive pas à écraser le conduit.

Pourquoi la continence urinaire s'améliore-t-elle avec le temps ? Pourquoi le patient récupère-t-il ?

Parce que l'inflammation et la fibrose peuvent s'améliorer progressivement avec le temps. Parfois, cette amélioration peut être brutale. Certains patients signalent une amélioration spectaculaire en quelques jours alors qu'ils étaient totalement incontinents.

Or, ce phénomène de chéloïde et de cicatrisation trop fort, trop flambant, trop floride, n'est absolument pas maîtrisé. Il existe probablement des éléments qui concourent à cela : un excès de coagulation en peropératoire, ou une utilisation trop importante du bistouri électrique dans la région etc... Mais il y a un facteur individuel avant tout qui est indéniable. Ce type de cicatrisation hyperplasique et chéloïde est la terreur des chirurgiens plastiques. Aujourd'hui, les données de la science n'avancent pas dans la prévention des chéloïdes. *(Note : le bistouri électrique est un instrument de chirurgie qui sert à disséquer et coaguler. La conduction électrique crée un phénomène d'augmentation locale de température permettant donc de sectionner ou disséquer les tissus en les coagulant. C'est l'instrument principal utilisé en chirurgie).*

Il ne faut pas trop en vouloir au chirurgien urologue car ce n'est pas une faute technique dans l'immense majorité des cas. Et très souvent, lorsque l'urologue fait une endoscopie vésicale dans le cadre de ce bilan d'incontinence post prostatectomie, il montre la contractilité du sphincter. Ceci atteste de la rigidité du tuyau et de la bonne tonicité du sphincter *(Note : une endoscopie vésicale également appelée fibroscopie vésicale ou cystoscopie souple, est un examen d'exploration fait en consultation sous anesthésie locale, qui consiste à introduire une caméra par la verge dans l'urètre et à explorer l'ensemble de l'urètre jusqu'à la vessie, et la vessie en elle-même).* Ceci est donc le mécanisme principal.

Parfois, plus rarement, c'est la vessie qui ne fonctionnera pas bien pour des raisons de dénerivation. **Autant, comme il a été dit précédemment, il ne faut pas traiter trop tôt, mais il ne faut pas traiter trop tard non plus.**

Pourquoi ? En cas d'incontinence urinaire sévère, si on laisse passer plusieurs mois ou années, la vessie va se rétrécir, se rétracter et perdre de sa capacité. La vessie étant un organe qui a une plasticité, si elle maintient son volume normal, c'est parce qu'elle se remplit régulièrement. Si la vessie est vide en permanence parce que ça coule dans l'étui pénien ou dans la protection, elle va perdre sa capacité. Elle récupèrera lorsqu'on fera la chirurgie de l'incontinence mais elle mettra plus de temps. Donc **attention à ne pas se faire traiter trop tard non plus.**

B) Curiethérapie

La symptomatologie liée à la curiethérapie correspond à l'orage prostatique. Cela survient très rapidement après la prise en charge et il faut savoir passer ce cap sans se précipiter. On peut utiliser des traitements anti-inflammatoires, ou des corticoïdes pour limiter cette inflammation. Comme dit précédemment, **le point clef est de ne pas faire la curiethérapie alors qu'il y a une forte symptomatologie obstructive en pré-thérapeutique.** Nous sommes ici davantage sur un problème de prévention que sur un problème de traitement.

Curiethérapie

- o Association variable de troubles obstructifs et irritatifs
- o Survenue dans un court délai après le traitement
- o Amélioration spontanée ensuite
- o Persistance de TUBA à distance:
 - Incontinence dans ~10% des cas [0-40%]
 - Troubles irritatifs dans 20% des cas
 - Troubles obstructifs dans 10% des cas

Sanda et al. N Engl J Med. 2008 Mar 20;358(12):1250-61
Stone et al. Eur Urol. 2002; 41 : 427-33
Talcott et al. J Urol. 2001;166 : 494-9

Il est surprenant parfois, de ne pas trouver le score IPSS dans les fiches RCP. (Note : en cas de diagnostic de cancer, le dossier est présenté en réunion dite de concertation pluridisciplinaire (RCP). C'est une réunion où sont présents l'ensemble des spécialistes associés à la prise en charge de la maladie : chirurgien, radiologue, médecin, oncologue, radiothérapeute, anesthésiste et anatomopathologiste. Ainsi, la décision de la prise en charge pour le cancer proposée pour le patient est collégiale, et approuvée par l'ensemble de l'équipe médicale. Note 2 : le score IPSS (International Prostate Symptom Score), est un score noté sur 35 qui permet de quantifier la difficulté à uriner qu'a le patient en se basant sur une fréquence et une sévérité de la symptomatologie obstructive. Il se termine par un questionnaire de qualité de vie. Il permet de définir trois groupes de sévérité en fonction du résultat (élevé=sévère). Ce score est une référence internationale).

Ce score standardise la gêne urinaire. C'est un score utilisé pour les hommes qui viennent consulter pour des problèmes liés à l'obstruction de leur prostate : mictions trop fréquentes, nocturnes ou jet pas assez fort (qui tombe sur les chaussures). Normalement, **toute fiche RCP devrait contenir l'évaluation fonctionnelle urinaire en pré-thérapeutique, de même que l'évaluation de la fonction sexuelle**. Or, la gêne ou le risque de problème post curiethérapie, est directement lié au score IPSS pré thérapeutique.

C) Radiothérapie externe

Concernant, la radiothérapie c'est quasiment la même chose que la curiethérapie. Si l'on n'a pas anticipé, et que par malheur on doit faire une résection de prostate après radiothérapie, on peut se préparer aux « grandes eaux ». Cela ne fait pas du tout bon ménage (Note : une résection de prostate est l'intervention urologique qui consiste à aller traiter l'adénome de la prostate par les voies naturelles, par voie dite endoscopique. Comme pour le principe de l'endoscopie vésicale tout à l'heure, on utilise un appareil appelé un résecteur que l'on introduit dans la verge et qui passe par l'urètre. Anatomiquement, à la sortie de la vessie, l'urètre passe au travers de la prostate. La résection de la prostate consiste à gratter la partie centrale et obstructive de la prostate afin d'ouvrir ce canal de l'urètre et permettre un meilleur écoulement de l'urine. Note 2 : le Pr HAAB explique qu'en cas de résection de prostate post-radiothérapie, l'incontinence urinaire risque d'être terrible et majeure). Si l'on souhaite malgré tout faire une radiothérapie et qu'il existe une petite obstruction urinaire au niveau prostatique, on peut proposer une résection de prostate à minima en pré thérapeutique puis réévaluer le patient et ensuite proposer la radiothérapie. On ne le propose surtout pas en post-thérapeutique.

IV) Les troubles génito-sexuels

A) Infertilité

La conséquence première de la prise en charge du cancer de la prostate est l'infertilité, la « mort » de la fonction reproductive. « C'est tellement trivial que l'on peut oublier de le dire ».

Cependant lorsque l'on traite un homme à 50 ans, 60 ans, 70 ans, il peut encore avoir envie de se reproduire et d'avoir des enfants.

J'ai déjà vu en consultation un patient qui n'avait pas compris cela ou à qui on n'avait pas donné cette notion d'infertilité, et celui-ci était furieux.

B) Rétraction de verge après prostatectomie

Beaucoup de patients viennent me voir et me disent que depuis qu'ils ont été opérés, leur verge a diminué de longueur.

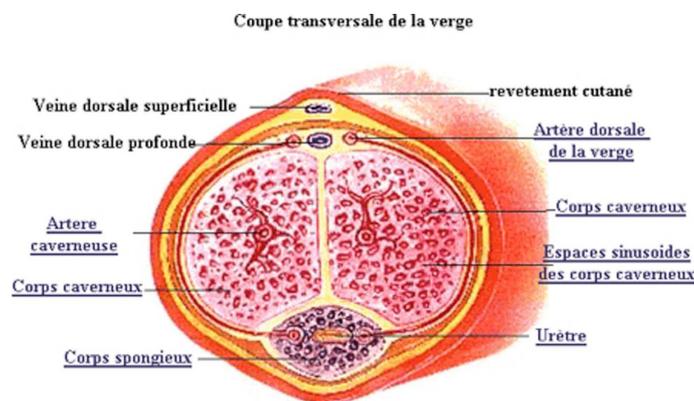
Historiquement avait été évoqué un phénomène mécanique, comme si les coutures chirurgicales avaient fait rentrer le pénis à l'intérieur du corps. Il n'en est absolument rien, ce n'est pas un problème d'opérateur.

Cette rétraction de verge est soit dû à des phénomènes neurologiques liés à la dissection per-opératoire associé à une sorte de spasme de la verge, soit liée à la dysfonction érectile.

(Note : les phénomènes neurologiques se voient avec les patients ayant des atteintes de la moelle épinière).

En effet, dans ce dernier cas, comme il n'y a plus d'érections nocturnes, petit à petit une sclérose des corps caverneux entraînent un rétrécissement de la verge. La seule explication de la rétraction de verge par la dysfonction érectile n'est pas suffisante, ni satisfaisante car on voit des rétractions de verge parfois très rapides après les interventions chirurgicales. Certains patients rapportent jusqu'à 2-3 cm de perte de longueur de verge même flacide (= au repos). Ceci peut d'ailleurs poser problème lorsqu'on veut faire un appareillage avec des étuis péniens.

(Note : rappelons que les érections correspondent schématiquement à un afflux de sang dans ce qu'on appelle les corps caverneux à l'intérieur de la verge. Schématiquement, les corps caverneux sont deux cylindres au-dessus de l'urètre et qui lorsqu'ils se remplissent de sang sous contrôle neurologique (notamment par le biais de nerfs partant de la moelle épinière) entraînent une érection. S'il y a un problème au niveau de la commande centrale (la moelle épinière), on peut avoir un problème d'érection ou d'autres problèmes. Si les corps caverneux eux-mêmes sont abîmés à cause du temps, et qu'ils se rigidifient (phénomène de sclérose) ou se bouchent, le sang ne pourra plus passer. L'image qui suit est issue d'internet, elle n'est pas du tout dans la présentation du Pr HAAB. Schéma d'une coupe de la verge)



C) Dysfonction érectile

Prostatectomie radicale

Les statistiques sont assez surprenantes puisque les taux rapportés varient de 14 à 92% selon les séries, il n'y a donc pas de données fiables. « Ce qui est certain lorsque l'on est chirurgien, c'est que pour avoir de bons résultats en matière de dysfonction érectile, il suffit de dire que l'on est le meilleur ». Pourquoi ? Parce que **le critère principal n'est pas d'utiliser un robot, ni de faire de la préservation nerveuse, c'est l'état de la vie sexuelle pré-opératoire**. Si on dit que l'on est le meilleur et qu'on le fait savoir par le biais des médias, même si on est dans un endroit éloigné de France, certaines personnes n'hésiteront pas à traverser la France pour venir consulter car ils veulent préserver leurs fonctions sexuelles. On appelle cela un biais de recrutement.

(Note : en statistique, un biais est une erreur systématique qui peut être évitée par l'utilisation de certaines méthodologies. Le biais de recrutement correspond au fait que les patients ne seront pas pris au hasard dans la population, ils seront sélectionnés et auront les qualités pour avoir des résultats qui aillent dans le sens choisi (en l'occurrence dans le sens de la préservation de la fonction sexuelle). Cela fausse les résultats).

En effet, ne vont être opérés que les patients qui ont une sexualité pré-opératoire parfaite, et pour qui le maintien de la fonction sexuelle est un enjeu majeur. Ceux-ci suivront donc à la lettre tout ce qu'il faut faire pour que cette fonction sexuelle récupère.

Si en revanche, le chirurgien est modeste, qu'il n'y a pas de publicité et qu'il opère les gens qui sont dans l'environnement autour de lui, les résultats seront différents. Dans ce cas-là, il y aura au minimum 50% de la patientèle qui a des troubles de la fonction érectile en pré opératoire avec donc à la sortie, des résultats loin des 100%.

L'enjeu aujourd'hui est de dire (ou de ne pas dire), « je veux des bons résultats donc je vais recruter les patients les plus adaptés en disant que je suis le meilleur ». Ce biais est retrouvé dans toutes les séries. Par exemple, certains grands centres américains ont été accusés d'avoir optimisés certains de leurs résultats post-opératoires. Ils n'ont pas menti. Comme ils avaient dit qu'ils étaient les meilleurs, ils n'ont eu que des patients qui avaient une sexualité parfaite avant et qui ont respecté à la lettre les consignes post opératoire.

EPIDÉMIOLOGIE DES COMPLICATIONS Prostatectomie totale

- o Incidence très variables de 14 à 92%
- o Etude REPAIR France
 - 535 urologues, taux de réponse 42%
 - 2644 questionnaires patients, age moyen 64 ans (44-79)
 - Preop :
 - 89% : 55-59 ans
 - 56% >70 ans
 - Post op
 - 27-53% activité sexuelle post op
 - 18 % à 5 mois et 28% > 5 mois de satisfaits
 - Plutot non satisfait de la prise en charge

o Chartier-Kastler E, J Sex Med, 2008

Facteurs pronostiques Prostatectomie totale

- Préservation des bandelettes neurovasculaires
- Age du malade > 70 ans récupération divisée par 2
 - [Kundu S.D. J Urol, 2004, 172: 2227-2231.
 - Karakiewicz P.I.Eur Urol. , 2004, 46: 188-194
- Activité sexuelle pré-opératoire Michl U.H. J Urol, 2006, 176: 227-231
- Experience de l'opérateur
 - Bianco FJ Jr. J Urol 2005; 173: 2099

La préservation des bandelettes neuro-vasculaires en per-opératoire est un facteur qui joue sur la récupération de la fonction sexuelle mais ce n'est pas primordial.

Curiethérapie

La curiethérapie est probablement aujourd'hui le traitement validé et adapté, qui a le moins d'effets en matière de dysfonction sexuelle. Les taux sont assez faibles. La fonction érectile va se dégrader un petit peu au fur et à mesure du temps, mais il y a une excellente réponse aux différentes thérapies médicamenteuses. Ce serait le traitement le mieux adapté à cette complication mais rappelons que son indication est limitée aux formes localisées.

DE post curiethérapie

- o Préservation de la fonction érectile (IIEF) : entre 30 - 50% à 6 ans
- o Décroissance de la qualité de la fonction érectile avec le temps
- Autres troubles génito-sexuels :
 - Hémospémie
 - Douleurs et hypoorgasmie

Merrick G.S. Int. J. Cancer Radiat. Oncol. Invest., 2001, 96: 313-319

Radiothérapie

La radiothérapie externe est de moins en moins « bien » vis-à-vis de cette complication. En effet, on fait de moins en moins de radiothérapie seule, mais quasiment plus que de l'hormono-radiothérapie.

L'hormonothérapie engendrant une testostéronémie effondrée, la fonction sexuelle ne peut plus être maintenue. **Le vrai problème est donc l'association des deux thérapeutiques.**

Avec l'avancée des travaux sur le cancer de la prostate, on se rend compte que dès qu'un patient a du Gleason 7, on va associer de l'hormonothérapie à la radiothérapie. Certes le temps d'hormonothérapie est court : 9 mois, 12 mois, parfois 18 mois mais rarement au-delà. Cependant, à 65 ans recevoir une hormonothérapie pendant autant de temps nécessite une longue récupération. De plus, le temps de remontée de la testostéronémie est long : entre 12 et 18 mois. Enfin, l'absence d'érection (« break »), pendant un temps aussi long complique encore la chose. Il n'y a pas d'études publiées sur ce sujet, mais le taux de récupération à l'issue de ce traitement n'est pas bon du tout.

A ce niveau, il faut également être lucide sur les capacités de récupération de l'organisme. En cas d'interruption d'activités sexuelles et d'érections pendant une période aussi significative, c'est-à-dire au moins un an, il est assez difficile de faire repartir la mécanique.

DE post radiothérapie externe

- o Incidence allant de 27 à 49%
- o Etudes inhomogènes
 - Délai et méthode d'évaluation,
 - Groupes de malades (age, stade tumoral, traitement associés),
 - Modalités techniques du traitement par radiothérapie
 - HORMONORADIOTHERAPIE
- o Aggravation des troubles au cours des premières années de suivi

V) Conclusion

En conclusion, les patients peuvent parfois être en colère, et de façon très violente. Mais soulignons une nouvelle fois qu'il s'agit de séquelles et non pas de complications.

L'information pré-thérapeutique doit être loyale mais cela est difficile et parfois les mots ne suffisent pas. Il faut être encore plus précis.

Il existe des moyens de prévenir cela par l'évaluation pré thérapeutique.

Les fiches RCP sur le cancer de la prostate devraient comporter le paragraphe fonctionnel : continence et érection, car il est important de prendre en compte le terrain du patient dans la prise en charge thérapeutique.

Questions-réponses entre l'assemblée et les intervenants- VC

👏 **Intervention de la salle :** Bonjour, je souhaiterais témoigner. Je suis un patient du Pr HAAB qui m'a implanté un sphincter artificiel il y a 10 ans. Je suis sec à 99,9% et je tenais à vous évoquer ce que c'était que de porter des couches. Lorsque je vous ai vu la première fois, j'étais incontinent à 100%. Ma prise en charge était la suivante : j'ai eu une radiothérapie externe, puis une récidive de la maladie pour laquelle on m'a traité par ultra-sons. Dans ce dernier cas, le système ayant eu un problème, on m'a traité deux fois. Je vous remercie de cette prise en charge car cela fait plus de 10 ans. J'ai donc dépassé la moyenne d'utilisation.

👏 **Intervention de la salle :** D'après ce qu'a dit le Pr HAAB, je peux m'estimer être un miraculé. Après avoir subi le « rabotage de l'adénome » (*Note du rapporteur : = résection de prostate*), j'ai eu la prostatectomie radicale et je n'ai eu aucune fuite au moment de l'ablation de la sonde. D'ailleurs à l'heure actuelle, je n'en ai toujours pas.

👏 **Pr HAAB :** L'association résection de prostate puis prostatectomie radicale, n'est pas un facteur reconnu de risque d'incontinence. Je vous ai parlé tout à l'heure de **l'association radiothérapie puis de résection de prostate, qui peut donner une incontinence majeure.**

En revanche ce qui est très méconnu, ce sont les patients qui ont eu dans leur vie, une chirurgie pour hernie discale sévère voire invalidante, ou canal lombaire étroit (*Note : une chirurgie pour hernie discale, correspond à une chirurgie où on traite le disque dit inter-vertébral (entre les vertèbres) donc à proximité de la sortie des nerfs de la moelle épinière. Une chirurgie pour canal lombaire étroit correspond à une chirurgie où le conduit dans lequel passe le nerf à la sortie de la moelle épinière est donc trop étroit. Ici aussi on travaille dans une zone à proximité de la moelle épinière et au contact des nerfs*). Chez ces patients, le sphincter de base n'est pas très efficace du fait de ce problème neurologique central et la continence est assurée en grande partie par le col de la vessie et la prostate. Or, après une prostatectomie, ces deux éléments vont partir et à ce moment-là, on a 100% de risque d'avoir une incontinence urinaire totale.

La chirurgie du canal lombaire étroit ou de la cure d'hernie discale, devrait constituer quasiment une contre-indication à la prostatectomie totale ou en tout cas, elle nécessite de prévenir le patient qu'il aura un sphincter urinaire artificiel à postériori.

En revanche, la résection avant prostatectomie peut rendre cette dernière chirurgie plus compliquée à réaliser techniquement. Cela peut également augmenter le risque de lésions du rectum.

Mais rappelons encore une fois, qu'aucun traitement n'a 100% de complications. Lorsque je dis que le risque d'incontinence après radiothérapie puis résection est important, ce n'est qu'une notion statistique, ce n'est pas vrai à chaque fois. Cela est plus à risque mais pas dans 100% des cas.

👏 **Pr CUSSENOT :** Ce qui est particulièrement délicat également, c'est que l'incontinence urinaire post prostatectomie est difficilement prédictible. Le chirurgien peut être satisfait de l'intervention puis revoir le patient en consultation post-opératoire et être déçu car il est incontinent. Ceci est différent pour la préservation des bandelettes neuro-vasculaires. En effet, au sortir de l'intervention, et en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée, on a une idée du potentiel de récupération. **Au final, le risque n'est pas du tout lié à la technique. Cela peut très bien se passer et à postériori il peut y avoir des fuites urinaires.**

↩ **Pr HAAB :** Ce que dit Olivier (Pr CUSSENOT), est très important. Dans une étude, on avait demandé à un chirurgien de prédire la continence urinaire du patient qu'il avait opéré à la fin de son intervention, et cela en fonction de la préservation qu'il avait faite. Au final, il est totalement impossible de prédire la continence urinaire. C'est au retrait de la sonde qu'on a une première idée. Même en cas d'incontinence urinaire importante à l'ablation de la sonde, il faut attendre car on peut avoir une importante récupération. **Il est vrai qu'on ne comprend pas bien le mécanisme de ce phénomène, d'où la difficulté de le prévenir.**

👉 **Intervention de la salle :** Je voulais vous remercier du médicament que vous m'avez préconisé à savoir le CYMBALTA® puis le BETMIGA®. Par contre, j'ai moi-même préconisé à des amis de demander à leurs urologues le CYMBALTA® et trois ont refusé. Alors c'est très bien ce que vous avez fait, mais il faut le divulguer, parce que le problème est là.

↩ **Pr HAAB :** Alors le CYMBALTA® (duloxétine : nom de la molécule (ou nom générique)), est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Tout le monde connaît les molécules de la même famille, puisque la première d'entre elles a été le PROZAC. *(Note : l'indication première des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine est la dépression ou le syndrome dépressif. Ces molécules sont donc des anti-dépresseurs. Certains médicaments ont montré des bénéfices par rapport aux autres médicaments dans d'autres domaines que leurs indications premières : le CYMBALTA® dans l'incontinence urinaire en est un exemple. Son indication première n'est pas du tout de prévenir l'incontinence urinaire mais bien d'être anti-dépresseur. Note 2 : un autre exemple de médicament est l'ATARAX® (ou hydroxyzine) dont l'indication première est contre les allergies (anti-histaminiques), mais il est également en cas d'anxiété ou comme somnifère de par son effet secondaire).* La duloxétine a trois modes d'action. Elle a l'AMM européenne chez l'homme et la femme pour la dépression, pour les douleurs neuropathiques des diabétiques et pour l'incontinence urinaire d'effort chez la femme.

(Note : l'AMM est l'Autorisation de Mise sur le Marché. Comme son nom l'indique, elle correspond à l'approbation par les autorités sanitaires et les hautes instances, d'une commercialisation d'un médicament dans une indication donnée. Cela engendre le remboursement de ce médicament dans cette indication par la sécurité sociale). Note du rapporteur concernant la dénomination des médicaments. Un médicament a une dénomination internationale (nom international), qui correspond au nom de la molécule mais également à la dénomination utilisée avec les génériques (exemple : duloxétine). Indépendamment de cela le traitement a également un nom commercial (exemple correspondant : CYMBALTA®)

En France, cette AMM n'a jamais été exploitée par le fabricant. Avec le Pr CUSSENOT, nous avons mené une étude dont nous étions les promoteurs (pas le laboratoire commercialisant le médicament) et qui avait été publiée dans un journal scientifique important (European Urology). *(Note : le promoteur d'une étude est la personne ou le laboratoire qui organise l'étude afin de montrer l'efficacité d'un traitement ou d'une thérapeutique par rapport à une autre thérapeutique. Il n'est pas censé participer à l'étude, mais il récupère les données afin de conclure).* Le design de cette étude était la comparaison du CYMBALTA® contre un placebo, dans l'incontinence urinaire modérée post-prostatectomie *(Note : un placebo est un produit ne contenant pas de principe actif et qui permet, lorsqu'il est comparé à une molécule active, de prouver l'efficacité réelle du médicament).* Les résultats étaient une très nette amélioration de la symptomatologie par l'utilisation de ce médicament malgré l'arrêt de celui-ci pour 25% des patients à cause des effets secondaires (nausées ou fatigue).

Pour obtenir une AMM dans cette indication chez l'homme, cela demande des études très lourdes. Or, aujourd'hui, le laboratoire qui commercialise ce médicament n'a pas décidé de faire ces études très onéreuses pour un tas de raison. C'est pour cela qu'aujourd'hui, je prescris ce médicament hors recommandations et hors AMM, sous ma propre responsabilité. Je comprends la réaction de certains de mes confrères qui hésitent à prescrire cette molécule, car leur responsabilité est engagée pour une molécule qui n'est pas totalement anodine.

👉 **Intervention de la salle :** c'est bien dommage.

- ☞ **Pr HAAB :** Un essai thérapeutique de phase 2 dont j'ai la charge, va démarrer dans toute l'Europe sur une nouvelle molécule. Il comportera une inclusion minimale de 300 patients dans 7 centres en France. C'est une molécule analogue à la duloxétine. De plus, certains petits laboratoires essaient de voir s'ils ne peuvent pas récupérer la molécule afin de faire des études en vue d'obtenir l'AMM de cette molécule dans cette indication.
- (Commentaire supplémentaire du rapporteur. Il est important de rappeler aux patients et aux membres de l'ANAMACaP que chaque traitement et chaque médicament ne peut être appliqué stricto sensu chez d'autres personnes. Chaque patient est différent et l'indication d'un traitement valable chez un patient ne le sera pas forcément chez un autre. Il faut réfléchir au cas par cas. En l'occurrence, la prise en charge du patient de l'assemblée notamment avec son deuxième médicament qui est le BETMIGA® en plus, signale qu'il avait d'autres symptômes associés. On ne pouvait pas appliquer ces thérapeutiques à d'autres patients du fait d'une mauvaise indication et surtout du risque d'effets secondaires importants voire même de complications. Chaque patient est unique et chaque situation est unique. Donc l'information entre patients est importante mais elle ne doit pas se substituer aux connaissances de l'urologue et à l'adaptation au cas par cas. Et surtout ne prenez jamais un traitement de l'un vos amis sans avoir eu d'avis médical au préalable, sous peine d'avoir des conséquences qui peuvent être graves).*
- ☞ **Question de la salle :** Ma question s'adresse au Pr CUSSENOT. Vous avez dit que plus un cancer est détecté tard, plus il est dangereux. Comment cela se manifeste-t-il ? La mortalité d'un cancer détecté tard est-elle plus importante qu'un cancer détecté plus tôt ?
- ☞ **Pr CUSSENOT :** En effet. Si on regarde les cancers diagnostiqués après 75 ans, ceux-ci le sont à un stade un peu plus avancé ou plus grave. La survie est en effet moins bonne. Comme il a été dit dans l'exposé, on arrive à un stade où il y a une certaine andropause ou un déficit androgénique lié à l'âge. Donc diagnostiqués à ce stade, les patients sont dans leurs phases d'hormono-indépendance. Le temps de l'hormono-dépendance a été perdu en quelque sorte, d'où cette agressivité.
- ☞ **Intervention de la salle :** L'intervention d'un kinésithérapeute après prostatectomie n'a pas été mentionnée pour la récupération de la continence urinaire. J'ai eu une mauvaise expérience car j'ai été mal orienté (exercices à domicile ou prise en charge non adaptée). Du fait de l'absence de progression, j'ai changé de kinésithérapeute et j'ai consulté une professionnelle spécialisée dans l'incontinence urinaire féminine d'effort. J'ai senti une nette amélioration grâce à elle. Selon moi, si certains patients ne sont toujours pas continents 2 ans après leur chirurgie et qu'ils n'ont pas eu une rééducation périnéale adaptée, ils peuvent espérer gagner encore 50% « d'étanchéité » avec un kinésithérapeute spécialisé. Des kinésithérapeutes spécialisés devraient être conseillés auprès des patients ayant eu une prostatectomie.
- ☞ **Pr HAAB :** Je suis très heureux de votre témoignage. C'est effectivement important car dans les 6 premiers mois après intervention (prostatectomie radicale), on ne propose pas de traitement chirurgical mais de **la rééducation. Elle est même proposée avant la prostatectomie car certains travaux ont montré un bénéfice de la rééducation avant chirurgie.** En effet, il peut être utile, pour faire accélérer la rééducation, de faire travailler les patients très vite après l'intervention (*Note du rapporteur : attention de bien laisser l'anastomose cicatrizer*). Mais les patients travailleront et appliqueront d'autant mieux leurs rééducations en post opératoire s'ils ont appris les exercices au préalable.
- La rééducation est utile. **Les études sont toutes à peu près d'accord sur le fait que la rééducation va accélérer la récupération.** Les patients arriveront au même point au final. Ils ne seront pas plus continents que les patients qui n'ont pas fait la rééducation, mais ils seront plus rapidement au maximum de la récupération. C'est donc un accélérateur non négligeable dans la récupération, et est à conseiller à chaque fois en post opératoire.
- Par contre, voir des patients en consultation, qui ont fait 80, 100, ou 200 séances de rééducation est une aberration totale en termes de santé publique.**

Je ne comprends pas pourquoi la sécurité sociale valide ce genre de choses et laisse faire les praticiens et les kinésithérapeutes dans ces situations, d'autant plus qu'elle a toutes les données sur ce sujet.

Le kinésithérapeute est avant tout un éducateur : dans le mot rééducation, il y a éducation. Il est d'abord là pour enseigner aux patients des techniques pour travailler leur périnée et qu'ils puissent reproduire ces techniques à domicile ou à postériori. Le but est d'aider le patient à récupérer cette musculature périnéale. Le kinésithérapeute qui laisse son patient sur une machine dans un box et qui part à côté faire d'autres choses, n'est pas du tout adapté. C'est ce qu'il s'est passé entre votre premier et votre deuxième kinésithérapeute.

En 2007, j'avais proposé qu'une spécialisation soit reconnue en rééducation périnéale sur la base de diplôme en formation initiale, ou sur la validation d'acquis d'expérience (VAE) au travers d'expériences et de formations complémentaires. Cela a été refusé, pas par le ministère de la Santé (Xavier Bertrand à l'époque), mais par les kinésithérapeutes eux-mêmes puisque leurs corporations considèrent qu'il n'y a pas de spécialisation dans leurs métiers. Ils peuvent avoir fait des formations complémentaires et avoir fait des spécialisations, cela n'apparaîtra pas dans leurs diplômes, au contraire des médecins. Tout kinésithérapeute est habilité à tout faire. Cependant, dans la pratique professionnelle, deux kinésithérapeutes sont très différents si l'un fait du claping pour la bronchiolite du nourrisson et l'autre de la rééducation périnéale chez la femme et l'homme pour incontinence urinaire.

 **Intervention de la salle :** Le regroupement de patients permet peut-être une certaine rentabilité pour un kinésithérapeute.

 **Pr HAAB :** La question de la rentabilité est difficile. Pour ceux qui font bien la rééducation périnéale, la demi-heure de kinésithérapie au tarif sécurité sociale n'est pas du tout rentable et c'est d'ailleurs un des gros problèmes. J'avais proposé au ministère de la santé que les pratiques changent à ce niveau. En effet, il vaut mieux que les patients aient moins de séances mais qu'elles soient bien faites. Il vaut mieux payer 50 euros pour une séance de kinésithérapie efficace plutôt que 14 euros pour une séance inutile.

 **Intervention de la salle :** Quand on voit l'extrême variabilité des séquelles dans les études (de 14 à 92% par exemple pour la dysfonction érectile), on se pose des questions. Pourquoi ne stratifie-t-on pas plus finement les échantillons ? Ceux-ci sont très hétérogènes. Cela peut coûter plus cher mais pourquoi ne pas recruter davantage de patients et stratifier en conséquence ? Au niveau de la prédictibilité ou de l'information du patient qui doit faire un choix en accord avec son thérapeute, quelles significations peuvent avoir de tels écarts pour un individu ?

 **Pr HAAB :** Sur la stratification, c'est théoriquement juste, mais en pratique c'est très difficile. Je vais vous donner un exemple d'une stratification qui peut paraître triviale en apparence : à partir de quand est-on incontinent ? Quelle est la définition de l'incontinence ? Je vous mets au défi d'en trouver une. On a fait de grandes études épidémiologiques en France sur la prévalence de l'incontinence urinaire avec un questionnaire simple et validé, où la définition de l'incontinence était : « au cours des 4 dernières semaines, avez-vous perdu une goutte d'urine ou des urines ? » On arrive à 40% de la population Française de 18 à 75 ans. Cela fait doucement sourire car certains centres qui prétendent avoir des taux nuls d'incontinence urinaire après prostatectomie, sont « meilleurs » que la population générale (que le taux de 40% retrouvé dans l'étude précédemment citée).

Toute la problématique de cette hétérogénéité concerne la définition. Certains considèrent que l'incontinence correspond à l'incontinence totale, et avancent donc un taux de 5%. D'autres vont considérer qu'il y a des fuites dès lors qu'il y a une protection, mais le port de protection est variable d'un patient à un autre. Certains patients vont changer de protections 3 fois/jour alors qu'il y a 3 gouttes dedans et d'autres vont garder une seule protection par jour, mais qui sera pleine.

Un dernier critère d'analyse est la qualité de vie, la notion de gêne. Il existe différents niveaux de définition qui expliquent l'hétérogénéité.

C'est toute la problématique des données de cohortes et de la médecine prédictive individuelle. Vous (les patients de l'assemblée) êtes tous des patients bien éduqués, bien informés sur la situation postopératoire. Mais certains patients sont informés du risque d'incontinence urinaire à hauteur de 30 % (c'est-à-dire que le risque d'incontinence urinaire post opératoire est de 30%) et croient qu'ils vont être incontinents trois jours sur sept ou sur 10.

C'est toute la difficulté des statistiques. Si vous êtes parmi les patients incontinents, c'est tous les jours que vous le serez. Les patients n'ont pas toujours compris cette nuance. Puisque c'est 30 %, ils pensaient que ce serait quelques fuites de temps en temps. C'est la même chose pour la dysfonction érectile, où il existe beaucoup de définitions variables d'un centre à l'autre. Le problème reste donc l'hétérogénéité des définitions. En référence à ce qui a été dit auparavant sur le sphincter artificiel, voici une anecdote. Il existe aujourd'hui une véritable difficulté à traiter l'incontinence urinaire chez les musulmans. En effet, les musulmans ne peuvent pas faire la prière s'ils sont mouillés par l'urine. Beaucoup de patients auprès desquels j'ai posé un sphincter, revenaient me voir en consultation en me disant que cela ne fonctionnait pas. Après avoir réalisé de multiples explorations et quelques réinterventions, je ne comprenais toujours pas d'où venait le problème. Le sphincter marchait plutôt bien et ces patients étaient secs à 99 ou 95 %. Mais ils ne l'étaient pas à 100 %, et dès lors qu'il y avait une goutte d'urine, ils ne pouvaient pas faire leurs prières, ce qui ne correspondait pas à l'attente de ces patients. La définition de la continence peut être éminemment variable pour tout un tas de raison, personnelles, culturelles, religieuse... C'est très compliqué.

👉 **Intervention de la salle :** Une étude avait été conduite par l'ANAMACaP, il y a environ deux ans. Les patients devaient répondre à un questionnaire sur tous les effets secondaires à la suite de prostatectomie radicale. Cette étude avait été conduite au CHU de Nîmes a priori. Nous n'avons jamais eu connaissance des résultats.

👉 M. MUNTZ, président : Cette étude avait été menée par le Pr DROUPY. Monsieur Alain MESTRE, secrétaire de l'ANAMACaP était la personne responsable du suivi de cette étude. Le Pr DROUPY et lui-même en avaient parlé à l'AFU (Association Française d'Urologie). Mais je n'ai pas assez d'informations pour vous répondre. N'hésitez pas à nous envoyer un mail.

👉 Pr HAAB : A priori, il n'y avait pas de nouveautés. On retrouve les taux que j'ai présentés tout à l'heure. Encore une fois, le principal critère de variation est la définition du problème. À quel endroit met-on le curseur? Où commence le pathologique ? Où est le physiologique ?

👉 **Question de la salle :** On peut quand même essayer de faire des tranches même si c'est un peu arbitraire. Par exemple à partir de 5 %, ou 30-50 g sur une protection?

👉 Pr HAAB : Oui mais 5% à partir de quoi et de quel moment. Et 30 à 50 g, quand et quel jour par exemple ? J'utilise énormément ce qu'on appelle le « Pad test ». « Pad » en anglais signifie les couches. Le « Pad test » consiste en la pesée de la protection à sec puis une fois qu'elle est pleine (soit avant changement de protection, soit à la fin de la journée). La différence correspond au volume des pertes urinaires. Pour moi, cela représente un critère assez discriminant du choix thérapeutique, entre une bandelette ou un sphincter artificiel. Grâce aux statistiques, on sait que jusqu'à 200 g on peut aller sur la bandelette. Au-delà de 200 g, il vaut mieux poser un sphincter car cela va moins bien marcher. Mais attention cela est variable d'une journée à l'autre. Certains patients faisaient leurs « Pad test » en prenant toutes les précautions afin d'avoir un minimum de fuites (ils évitaient d'aller faire du sport, ou d'être dans les situations favorisant les fuites urinaires). Après pose de la bandelette, ils avaient des fuites urinaires dans les situations qu'ils avaient pris soin d'éviter au moment du test.

C'est pour cela qu'aujourd'hui, on fait ce qu'on appelle des profils de « Pad test » avec plusieurs tests sur différents jours et dans des situations différentes, afin de s'adapter au mieux à la situation réelle.

Dans des situations individuelles, on arrive à proposer le traitement le plus adapté au patient. Mais c'est très complexe de définir des grandes lignes pour l'ensemble des patients. On ne peut pas donner de grandes informations collectives et standardisées N'est-ce pas également lié à la quantité de liquide que l'on boit?

👉 **Question de la salle :**

👉 Pr HAAB :

Tout à fait. Et cela est également lié à la nature des liquides. Le vin blanc et le champagne sont irritatifs pour la vessie.

Un autre élément qui n'a pas été signalé précédemment est l'accentuation d'une incontinence urinaire après instauration d'une hormonothérapie (effet secondaire rarement signalé au patient). Il y a deux raisons à cela. Premièrement (raison certaine), il y a une fonte musculaire du sphincter liée à la castration (effondrement et disparition de la testostérone). Il y a une fatigabilité sphinctérienne. Le Pr CUSSENOT recommande de marcher et de faire de l'exercice lorsque l'on est sous hormonothérapie. Il faut probablement commencer une rééducation ou intensifier celle-ci lorsque l'on est sous hormonothérapie. Ceci est très important.

Deuxièmement (raison moins certaine), les nerfs (neurones) qui vont vers le sphincter urinaire ont des récepteurs aux androgènes au niveau de la moelle épinière. Lorsque l'on prive ces neurones d'androgènes, on va accentuer les fuites. Donc l'hormonothérapie est un facteur aggravant d'incontinence urinaire.

Il faut donc intensifier les exercices de rééducation, lorsque l'on commence un traitement hormonal. Ces données sont assez peu communiquées aux patients.

👉 **Question de la salle :**

Pourriez-vous faire des études de « cas » ? C'est-à-dire décrire des scénarios où l'on explique ce qu'il se passe en cas d'incontinence urinaire (expliquer les facteurs favorisant les pertes d'urine) plutôt que de faire des statistiques physiques. Ainsi, les gens pourraient se classer dans une catégorie donnée.

👉 **Question de la salle :**

Je suis prêt à tout. De nombreuses modélisations peuvent être faites. On peut proposer des modélisations mathématiques, qui nous permettraient par extrapolation d'un certain nombre de situations, d'arriver à quelque chose de plus précis. Mais en fin de compte qu'est-ce que cela va changer d'un point de vue individuel ? Est-ce que c'est ici qu'il faut mettre nos efforts ? De toute manière, la valeur prédictive pour chaque individu est extrêmement difficile à déterminer. C'est forcément coûteux en temps, en énergie et en argent. Ce n'est pas à ce niveau-là qu'il faut mettre le maximum de ressources. L'enjeu le plus important est plutôt sur la visualisation des lésions, sur la problématique du dépistage, sur la prévention des complications, sur les alternatives thérapeutiques etc... Arriver avec des modèles très précis où l'on dit que tel traitement donne tant de risques de complications n'a que peu d'intérêt. Cela ne change pas fondamentalement le « process » de décision individuel.

👉 **Question de la salle :**

Deux questions pour le Pr CUSSENOT. 1^{ère} question : concernant le fameux nombre de « dix ans » dans la surveillance active ou dans la mortalité, on a toujours cette période de dix ans de recul mais pas au-delà. Qu'en est-il ? 2^{ème} question : c'est la première fois que j'entends parler d'homéopathie dans les réunions de l'ANAMACaP, qu'en pensez-vous ? (Diaporama Dr GRAVIS)

👉 Pr CUSSENOT :

Concernant l'homéopathie, c'est un domaine que je ne connais pas énormément au contraire des suppléments alimentaires dans le cancer de la prostate. Je n'ai pas d'opinion à ce sujet.

Quant aux fameux « dix ans », il y a d'autres données qui montrent que cela peut s'extrapoler à plus de dix ans, aussi bien pour la surveillance active que pour la mortalité. Le taux reste paradoxalement constant (on dit paradoxalement car il n'y a pas d'accélération ou de diminution). En outre, il reste une possibilité d'avoir recours à un autre traitement en cas de progression. Mais ce taux reste relativement faible pendant longtemps.

- 👉 **Question de la salle :** Concernant les compléments alimentaires, et plus particulièrement le Prostaphane. Le laboratoire NUTRIXEAL se vante de ne pas utiliser de « dioxyde de titane ou de stéarate de magnésium ». Mais le Prostaphane qui est produit par le laboratoire NUTRINOV en contient. Qu'en pensez-vous ?
- 👉 Pr CUSSENOT : En fait, s'il en contient, c'est parce que le sulforaphane est un produit très oxydable. Pour garder son activité, il est important qu'il contienne du dioxyde de titane ou du stéarate de magnésium pour ne pas s'oxyder trop vite. Les produits qui n'en contiennent pas ont une perte d'activité du sulforaphane actif. Donc, celui qui n'en contient pas s'oxyde plus facilement et perd son activité.
- 👉 **Question de la salle :** Je voudrais revenir sur les statistiques. Le plus utile est de savoir ce qu'il faut faire ou ne pas faire. L'information est primordiale. Il faudrait que quelque part sur le site de l'ANAMACaP, il y ait des conseils sur les conséquences du cancer de la prostate. Certes, on les connaît mais il manque parfois des informations sur des règles pratiques ou des conseils « naïfs », auxquels on ne pense pas forcément. Par exemple : comment augmenter les chances que cela se passe bien ? Comment améliorer sa prise en charge ?
- 👉 M. MUNTZ, président : Il suffit de lire, des dizaines de page sur l'incontinence urinaire. Il y a beaucoup de comptes-rendus du Pr HAAB. Si je comprends bien, vous souhaiteriez davantage de conseils pratiques : le type de boissons ou autres...
- 👉 Pr HAAB : Cela passe davantage par le forum. On essaie d'apporter des conseils à partir de ce que l'on sait ou de ce que l'on a entendu. On essaie de les appliquer à un grand nombre de patients afin que ce soit général. Chaque patient est une expérience de plus. On essaie de répondre de manière globale, sans faire une consultation par Internet.
- 👉 Pr CUSSENOT : L'information au départ est très importante. Le but est de choisir avec le patient, le traitement le plus adapté à sa maladie. On cherche celui qui lui apporte le moins d'inconvénients. Cela ne se décline pas en termes de pourcentages. C'est à adapter au cas par cas. On proposera une prostatectomie à un patient qui a une prostate de 70 g avec des troubles mictionnels importants et une lésion intermédiaire, par exemple. On va lui dire que le mieux pour être guéri et ne pas avoir les inconvénients majeurs liés à une radiothérapie sur cet obstacle prostatique, serait la prostatectomie. On lui explique qu'il y a un risque qu'il ait une incontinence urinaire et/ou une dysfonction érectile en cas de prostatectomie. On explique également au patient qu'il peut y avoir une bonne surprise et pas d'effets secondaires. Cependant, il reste primordial de l'informer et de discuter avec lui de l'ensemble du traitement et des effets secondaires, afin qu'il puisse se préparer et les anticiper.
- 👉 **Question de la salle :** C'est plutôt dans la stratégie thérapeutique que les patients sont demandeurs de conseils. En effet, on a vu que les séquelles urinaires et érectiles, penchent en défaveur de la prostatectomie. Pourrait-on avoir dans les recommandations une sorte de protocole qui mettrait en avant la prostatectomie dans le cancer de la prostate localisé, agressifs, et à des patients qui ont un volume prostatique supérieurs à 70cc ?
- 👉 Pr CUSSENOT : Chaque option de traitements est différente. La présence de troubles obstructifs est en faveur du traitement par prostatectomie. Cependant, l'aspect fonctionnel (efficacité fonctionnelle) n'est pas pris en compte dans les recommandations actuellement. Celles-ci ne tiennent compte que du stade de la maladie et propose les différentes options thérapeutiques en conséquence. Il y a donc un travail à faire à ce niveau, tout en sachant que l'on a les données mais il faut qu'elles soient incluses dans les recommandations en oncologie.
- 👉 Pr HAAB : Une bonne fiche de RCP doit comporter trois cercles concentriques : la tumeur (caractéristiques...), l'organe (volume, etc...) et le patient (aspirations, comorbidités...). Or aujourd'hui, les fiches RCP ne s'intéressent qu'au plus petit cercle, celui de la tumeur et un peu à celui des comorbidités.

Une bonne fiche de RCP avec ces trois cercles concentriques et la combinaison de ces informations, permet d'offrir une médecine personnalisée et une stratégie thérapeutique adaptée individuellement.

- Question de la salle :** (M. DE BELS, responsable du département dépistage de l'INCa) : Que pensez-vous des auto tests de dépistage du cancer de la prostate en vente en pharmacie ?
- Pr CUSSENOT :** Nous avons évalué un dépistage centralisé à partir d'une goutte de sang sur un papier buvard, il existe aussi des tests qui donnent un résultat très fiable pour un dépistage en 15 minutes pour 5 euros. Il reste à mettre en place un cadre d'interprétation intelligente du PSA. Aujourd'hui, le PSA a une valeur mais il doit être interprété dans un contexte clinique. On sait qu'un PSA isolé, génère plus d'angoisses que de bénéfices. La problématique est donc de savoir comment derrière cette interprétation, le test PSA peut-il être distribué ou proposé ? Il pourrait y avoir une certaine logique dans un programme qui nécessiterait que l'on ait recours à l'imagerie (*Note : en rapport avec la présentation du Pr CUSSENOT*). Cela impliquerait de nouvelles évaluations cliniques et médico-économiques du dépistage, comme celui de l'Hémocult II dans le cancer du côlon. L'idée évolutive est d'avoir un PSA avec un seuil qui soit très facile d'accès avec un test minute ou de base, peu onéreux (coût inférieur à 5 euros). Par la suite, il faudrait avoir recours à un examen non invasif (moins invasif que la coloscopie) comme l'IRM pour la prostate.
- Intervention de la salle :** (M. DE BELS, responsable du département dépistage de l'INCa) : Il existe un auto-test en vente en pharmacie actuellement sur le dépistage du cancer de la prostate.
- Pr CUSSENOT :** C'est un auto-test semi-quantitatif peu performant. Il existe des POC (point of care) quantitatifs plus performants qui descendent à des seuils de 0,2 ou 0,3 ng/mL et qui sont saturés à 10 ng/mL, ce qui est intéressant. Ils sont dans un intervalle comme pour la glycémie, qui donne une valeur très fiable, et dont le coût est très faible (5 euros)
- Intervention de la salle :** Il n'est pas logique de proposer un test à domicile aux patients. Ceux-ci n'ont pas les compétences pour l'interprétation et parfois même pour la réalisation. De plus, le patient peut être nerveux lors de la réalisation de celui-ci. Le coût du test fait à domicile est plus cher que celui fait dans un laboratoire. D'ailleurs, on dit aux patients d'aller faire un PSA toujours dans le même laboratoire car il peut y avoir des différences entre les laboratoires. Personnellement, je trouve que cet auto-test est à déconseiller car c'est plus du marketing qu'autre chose.
- Pr CUSSENOT :** On est tout à fait d'accord que ce test n'est pas à effectuer ou à interpréter seul. Il doit être fait avec l'encadrement d'un professionnel. On pourrait profiter du retour du test sur le cancer du côlon pour essayer de l'appliquer au cancer de la prostate.
- Intervention de la salle :** (M. DE BELS, responsable du département dépistage de l'INCa) : Sur l'auto-test, le plus inquiétant est sa variabilité. En effet, on peut le faire tous les jours ou toutes les semaines et il y a un moment, il peut virer au positif (faux positif ou faux négatifs précédemment). (*Note : Un faux positif ou un faux négatif sont des notions de biostatistiques. Lorsque l'on fait un test pour dépister une maladie, celui-ci n'est pas fiable ou précis à 100%. Il peut y avoir un pourcentage d'erreurs appelées faux positifs ou faux négatifs. Le faux négatif correspond à un test qui peut donner un résultat négatif alors que la maladie est réellement présente. Inversement, le faux positif correspond à un résultat positif alors que la maladie est absente*).
- Pr CUSSENOT :** En tout cas, concernant l'auto-test standardisé pour le colon si vous avez un retour, nous sommes intéressés.
- Intervention de la salle :** (M. DE BELS, responsable du département dépistage de l'INCa) : Pour le cancer du côlon, il n'y a que 30% de participation au nouveau test. Par contre, en termes de cancers détectés ou d'adénomes avancés détectés, on a deux fois plus de cancers détectés que le test Hémocult. On va donc avoir un effet sur la survie qui sera plus longue et sur la prévention. Parmi tous les tests de dépistage qui sont faits, celui-ci est le moins fait et il est le plus efficace.

- ☞ Pr CUSSENOT : Nous avons fait un test centralisé dans l'arrondissement de Sarrebourg (57) à partir d'une goutte de sang pour le dépistage du cancer de la prostate. À ce niveau, les taux d'adhésions étaient également de 30%. C'était un dosage centralisé mais qui pouvait être fait partout en France sur un faible prélèvement de sang.
- ☞ **Intervention de la salle :** (M. DE BELS, responsable du département dépistage de l'INCa) : Contrairement au test pour le PSA, le dépistage du cancer du côlon est basé sur un test sur les selles qui n'est donc pas forcément pratique. Mais cela se fait en une seule fois, avec un seul test beaucoup plus fiable et efficace, et il n'existe qu'un seul laboratoire en France qui analyse l'ensemble des prélèvements.
- ☞ Pr CUSSENOT : Nous avons aussi cet équivalent de dépistage centralisé.
- ☞ **Question de la salle :** Je voudrais poser une question concernant la dysfonction érectile et les bandelettes vasculaires, lors de la prostatectomie radicale. Celles-ci ayant pu être réséquées ou irritées ou sidérées durant l'intervention, quel est le rôle des blessures vasculaires liées aux gestes chirurgicaux ?
- ☞ Pr HAAB : Les bandelettes neuro-vasculaires sont en réalité plus neuro que vasculaires. C'est en réalité un peigne vasculaire qui permet d'assurer la vascularisation de la région par un important système de suppléance (ce n'est pas une seule artère ou veine). Le problème nerveux est prioritaire : c'est plus un problème neurologique que vasculaire.
- ☞ **Intervention de la salle :** Je voulais faire état d'une demande sociale autour de moi, concernant les hommes qui ont 20 ou 30 ans de moins et qui sont en surveillance active. Y-a-t-il un moyen de prévenir le cancer de la prostate ? Y aurait-il une possibilité d'élargir le champ d'information de l'ANAMACaP sur les facteurs de risques, comme cela a été fait il y a quelques années sur les facteurs bénéfiques et les facteurs de risques alimentaires selon différents types de cancer ? L'ANAMACaP pourrait-elle préciser les facteurs de risques alimentaires ou d'hygiène de vie, afin d'adapter son mode de vie en conséquence ?
- ☞ M. MUNTZ, président : Un article signé du Pr CUSSENOT est publié sur le site de l'ANAMACaP.
- ☞ **Intervention de la salle :** En termes d'informations, c'est du « design ». Il faudrait mettre en avant dans un chapitre particulier, cette approche préventive et que se soit séparé de la thérapie curative.
- ☞ M. MUNTZ, président : Oui, mais ce sont des études internationales. Cette remarque est tout à fait intéressante.
- ☞ Pr CUSSENOT : Il y a le risque de cancer de la prostate sur une base génétique et hormonale, puis il y a les facteurs de risque d'émergence. Deux éléments clairement établis sont aggravants dans la mortalité du cancer de la prostate : le tabagisme et l'obésité. Il existe également des compléments alimentaires qui peuvent aider à prévenir le cancer de la prostate. Ainsi, il est reconnu qu'un déficit en vitamine D favorise le cancer de la prostate.

Le Président met fin à la journée scientifique et remercie :

Madame Marisol TOURAINE pour avoir accepté de mettre à notre disposition la salle P.LAROQUE
 Le Pr Olivier CUSSENOT
 Les intervenants de la journée scientifique
 Les membres présents, les accompagnants, les invités
 Le staff ANAMACaP
 Et tous les bénévoles qui se mobilisent pour l'ANAMACaP !