



Journée Scientifique

du 20 septembre 2014

Les progrès de la prise en charge du cancer de la prostate en oncologie (2004 – 2014)

Docteur Ahmed KHALIL, oncologue médical à l'Hôpital TENON (APHP), PARIS

En oncologie, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont connu de nombreux changements et progrès ces dix dernières années (2004-2014).

ONCOLOGIE ET CANCER DE LA PROSTATE

La population que je vois chaque jour pour un cancer de la prostate est formée de patients hormono-résistants. Ces patients sont donc déjà passés par l'étape des traitements hormonaux. Ils ont répondu à ces traitements pendant 5 ans, parfois 2-3 ans, parfois 1 an et pour certains quelques mois. Ces hommes arrivent en oncologie après une hormonothérapie orale assez supportable, pour passer à l'étape suivante qui est la plus difficile. Quel traitement proposer ? Une chimiothérapie ? Existe-t-il des nouveautés ? Quelle est la meilleure thérapie ? On commence à aborder l'espérance de vie, qui est toujours le sujet le plus difficile de la consultation.

Pour chaque patient, le cancérologue doit faire un choix entre :

- les chimiothérapies classiques (les cytotoxiques),
- les thérapies ciblées (nouvelles générations de médicaments apparus ces 4 dernières années),
- le traitement hormonal qui reste un traitement de référence que l'on continue,
- et les nouveautés à venir comme l'immunothérapie et les radio-isotopes (nouvelle génération de radiothérapie très spécifique arrivée en 2014).

LES PROGRES DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE EN ONCOLOGIE (2004-2014)

Avant 2004, lorsque les patients atteints d'un cancer de la prostate arrivaient en oncologie après échec du traitement hormonal, nous n'avions rien à leur proposer sauf un médicament très ancien : le **mitoxantrone (Novantrone)** qui a duré 15 ans avec des résultats très faibles et un traitement très lourd.

Après 2004, nous avons noté un changement très important avec l'arrivée du médicament **docetaxel (Taxotère)**. De 16 mois de survie, d'espérance vie, on est passé à 18 mois. C'était la première étape dans le progrès des nouvelles stratégies thérapeutiques du cancer de la prostate. De 2004 à 2010, aucune nouveauté. On est resté avec le docetaxel. Ensuite, on revenait aux bases : traitement hormonal ou traitement contre la douleur.

A partir de 2010, les choses ont commencé à changer avec un autre médicament de la même famille des taxel : le **cabazitaxel (Jevtana)**. Une étude, nommée TROPIC, a comparé le nouveau médicament Jevtana avec le très ancien Novantrone. Depuis 6 ans, c'était la première fois que l'on gagnait encore 2,4 mois de plus par rapport à l'espérance de vie. Dans le domaine de la cancérologie, gagner 2-3 mois c'est beaucoup. On progresse pas à pas pour arriver à une espérance de vie prolongée. Dans le même temps, on se pose toujours les mêmes questions : faut-il appliquer pour tout le monde ce médicament ? A quel prix en termes d'effets secondaires, de qualité de vie, de surveillance, de quotidien ?

Le Cabazitaxel est un très bon médicament, le problème est qu'il est toxique. Il n'est pas possible de l'appliquer à tous les patients à cause des problèmes de chute du taux de globules blancs, ce qu'on appelle l'aplasie, qui vient avec la chimiothérapie. Les globules blancs sont très importants dans l'application du traitement par Cabazitaxel. Donc un patient un peu fatigué, avec pas mal d'antécédents, de métastases osseuses continuant de détruire la moelle osseuse (qui produit les globules blancs) ne pourra pas en bénéficier.

2010-2011. Les progrès commencent à aller plus loin, plus vite en gagnant plus de confort avec l'arrivée **l'abiratérone (Zytiga)**. L'abiratérone est une nouvelle génération de traitement hormonal oral. Ces 4-5 dernières années voient arriver sur le marché le début des traitements oraux. Pas seulement pour le cancer de la prostate mais dans tous les domaines de la cancérologie, pour n'importe quel organe. Le Zytiga, au fond, est un traitement hormonal mais avec un mécanisme d'action très différent. Il bloque le récepteur qui nourrit les cellules cancéreuses de manière très avancée, avec plusieurs mécanismes d'action pour gagner des résultats très positifs.

L'avantage du Zytiga est la tolérance. Il s'agit d'un traitement oral. 4 cachets à prendre tous les jours avec des effets secondaires très faibles et gérables contrairement à la chimiothérapie classique. Les patients vivent vraiment bien dans 85 à 90 % des cas. On fait une analyse approfondie à intervalle régulier avec le patient pour savoir si on a toujours un bénéfice.

A ce moment là, le docetaxel (Taxotère) reste toujours le traitement de référence. Une étude a comparé le docetaxel (Taxotère) avec le traitement standard de l'époque mitoxantrone (Novantrone) et la corticothérapie (cortisone), traitement de préférence parce que la cortisone permet un gain sur la douleur, sur le contrôle de la maladie et sur l'état général du patient.

Une étude a également comparé l'abiratérone (Zytiga) avec la cortisone. On gagne encore 4 mois de plus. L'espérance de vie qui était à 10,9 mois est montée à 14,8 mois.

Même avec le Zytiga, plusieurs questions se sont posées : ce traitement peut-il être appliqué à tous les patients ? Pour n'importe quel état général de santé ? Doit-on le donner aux personnes âgées ou plutôt jeunes ? Aux patients avec des augmentations de PSA ?

Une analyse approfondie a donc été réalisée pour les sous-groupes. Les résultats montrent qu'il y a toujours des bénéfices avec ces médicaments. Le Zytiga est devenu le médicament standard après le docetaxel (Taxotère). Pour tous les patients, c'est certain, on gagne en espérance de vie avec une qualité de vie très importante, surtout lorsque le patient sort de chimiothérapie avec le Taxotère et qu'il est épuisé avec des problèmes d'aplasie et de fièvre.

Le Zytiga étant un très bon médicament, efficace, avec une très bonne tolérance où tous les patients se portent bien, on s'est ensuite demandé : pourquoi continuer à appliquer le docetaxel (Taxotère) au départ ? Pourquoi ne pas essayer le Zytiga avant le Taxotère, pour décaler la chimiothérapie pour plus tard avec tous les effets secondaires qu'elle engendre ? Il s'agit de gagner quelques mois avec une qualité de vie très importante. Une étude a donc été réalisée pour déterminer si le Zytiga devait être utilisé avant le Taxotère ou non. Cela a été comparé avec la cortisone. On constate des bénéfices très évidents en donnant du Zytiga avant le Taxotère avec à nouveau une augmentation de l'espérance de vie.

Puis la question quel traitement pour quel patient s'est posée. Comment peut-on faire les choix ? Avec les avis d'experts, il a été décidé de commencer avec le Zytiga pour les patients qui ne sont pas en bon état général et qui ne peuvent pas supporter la chimiothérapie. Pour les patients en bon état général, qui peuvent supporter la chimiothérapie, on commencera avec le Docétaxel, parce que s'il n'est pas utilisé à ce moment là, il ne le sera peut-être jamais. L'oncologue de référence va faire un choix en fonction de différents paramètres : l'état général du patient et les autres médicaments qu'il prend, l'agressivité de la tumeur, les symptômes, la réponse précédente au traitement hormonal (si elle est très courte, le Zytiga n'aura peut-être pas sa place, si elle est très longue, avec une très bonne réponse, le Zytiga sera préféré pour commencer, le Taxotère viendra après).

Il y a 2-3 ans, on s'est demandé si le Zytiga avait d'autres bénéfices que l'espérance de vie. Les patients sous Zytiga utilisent-ils moins de produits morphiniques contre la douleur comportant des effets secondaires ? La réponse est oui. Décale-t-on vraiment la chimiothérapie avec quelques mois de traitement par Zytiga ? Oui, on gagne 9 mois de décalage, ce n'est pas rien. Autre avantage, le plus souvent les patients sous Zytiga sont en bon état général. On gagne également des bénéfices biologiques sur le contrôle du PSA.

Le Zytiga a des effets très positifs mais le problème est que la réponse au Zytiga est généralement tardive. On la constate à partir de 3 à 4 mois de traitement, ce qui est très long pour les patients et pour les médecins. Les patients viennent en consultation avec un PSA qui augmente et se demandent si le traitement fonctionne ou pas. Notre rôle est de rassurer les patients. On connaît cet effet mais on est obligé d'attendre car même sans certitude sur le résultat, en cas de réponse au Zytiga, les bénéfices sont importants.

2012 – Une nouvelle génération de traitement hormonal s’ajoute à l’arsenal thérapeutique : **l’enzalutamide (Xtandi ou MDV3100)**, qui bloque les cellules cancéreuses avec un triple mécanisme, est validé après la chimiothérapie. Ce type de médicament n’est pas très loin de la chimiothérapie. Une étude a comparé l’enzalutamide contre placebo en 2^{ème} ligne de traitement après le Taxotère (traitement de référence). On gagne encore 4,5 à 5 mois. De plus, les effets secondaires sont les mêmes que tous les autres traitements hormonaux : bouffées de chaleur etc.... Les patients ont l’habitude de vivre avec depuis longtemps. Dans la majorité des cas, on ne constate pas d’autres effets secondaires nouveaux ou inconnus sauf dans des cas rares mais l’information est bien donnée aux patients.

Le Xtandi, comme le Zytiga, est un traitement oral. Le patient reste à son domicile et prend 4 comprimés par jour.

Un nouveau médicament, malheureusement, pas encore arrivé en France, a été comparé pour les patients complètement asymptomatiques : patient sous surveillance post-radiothérapie ou post-prostatectomie, en bon état général, avec une évolution de nature très lente, naïf de tout traitement chez qui on commence à découvrir des métastases (osseuses ou autres). Avec ce médicament on s’est posé la question : faut-il le commencer à ce moment là ou pas ? A ce jour, les résultats sont positifs, on gagne 4 mois d’espérance de vie avant de commencer n’importe quel traitement. Ce médicament n’est pas encore disponible en France, mais il devrait arriver très bientôt.

2014 - Après la nouvelle génération de radiothérapie sont arrivés les radio-isotopes : **Alpharadin (Radium223 ou Xofigo)**. Une nouvelle molécule envoie un certain type d’énergie de façon très efficace et moins toxique.

La radiothérapie reste un traitement de référence au départ pour un cancer de la prostate puis pour les métastases osseuses ou le contrôle local des métastases osseuses, surtout si elles sont douloureuses. Habituellement pour le traitement par radio-isotopes, le patient reçoit 6 injections faites en hospitalisation, pour les risques d’irradiation. Ce traitement est disponible depuis ces 3-4 derniers mois, il a été validé tout récemment. Il est indiqué pour les patients symptomatiques, avec des métastases osseuses seulement et une évolution pas trop rapide. Ce traitement contrôle bien la situation, dure et surtout décale d’autres médicaments. Après les 6 injections, on attend, on fait une surveillance régulière. Peu de patients en ont bénéficié pour l’instant. Le traitement est donné en association avec l’équipe de médecine nucléaire qui a un rôle très important dans l’administration de ce médicament.

CONCLUSION

Donc, petit à petit, on gagne sur l’efficacité, l’espérance de vie et la qualité de vie. Dans le domaine de la cancérologie, il faut être très patient. Dans les années 1970, pour n’importe quel organe, à part la chirurgie et après 1 an de traitement, l’espérance de vie était malheureusement très courte. Depuis cette époque, on a inventé le domaine de l’oncologie médicale et on a commencé à gagner quelques mois pour arriver à une espérance de vie plus tardive. Ce que l’on recherche surtout depuis ces 15 dernières années, c’est la qualité de vie. On essaie d’utiliser maintenant pour le cancer métastatique, le terme de maladie chronique, au même titre que d’autres maladies (cardiaques, hypertension, diabète etc...) pour lesquelles on ne sera jamais guéri mais il existe toujours un médicament, un traitement qu’il faut utiliser de façon très adapté, avec le moins d’effets secondaires possible pour qu’il soit vivable et supportable.

Entre 2004 et 2010, pour un cancer de la prostate métastatique, on utilisait le traitement hormonal. Puis lorsqu’il devenait résistant à la castration, le Taxotère. A cette période là, c’était très difficile pour les patients et pour nous, parce qu’après le Taxotère, nous n’avions rien d’autre à proposer. Ce n’était pas aisé d’expliquer qu’un seul médicament était disponible et en plus très difficile à supporter.

Entre 2010 jusqu’à août 2014, l’arsenal thérapeutique s’élargit de 5 à 6 molécules supplémentaires. Chacune d’elles permet de gagner 2 à 3 mois d’espérance de vie en plus par rapport à l’histoire naturelle de sa maladie. Désormais, notre métier, notre quotidien est de choisir le type de traitement, l’ordre et la séquence pour chaque malade.

Actuellement, pour tous les patients, l'indication du Cabazitaxel, de l'Abiratérone, de l'enzalutamide et du radium223 se fait toujours après le Taxotère. Dans le dernier congrès américain 2014 de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), le Taxotère a encore donné une bonne surprise. Le résultat d'une analyse démontre une augmentation énorme de l'espérance de vie. Donc, le Taxotère est toujours un médicament très efficace.

Pour chaque patient, il faut faire une séquence thérapeutique adaptée en fonction de ses besoins et de sa maladie personnalisée. Est-elle lente, rapide, symptomatique, asymptomatique, que fait le patient dans la vie, voyage-t-il beaucoup, sort-il beaucoup, s'occupe-t-il de sa famille ? Ces éléments, le choix du traitement personnalisé et les mots utilisés sont très importants.

Il existe aussi un traitement de support pour soutenir les métastases osseuses, pour essayer de décaler les métastases osseuses le plus tard possible. Il s'agit du XGEVA en injection une fois par mois. C'est un très bon médicament également mais ce n'est pas un traitement de fond, c'est plutôt un traitement pour essayer de contrôler les métastases osseuses ou pour réduire la douleur, problème majeur dans notre quotidien avec le cancer de la prostate.

PROJET D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DE CHIMIOTHERAPIE ORALE

A Tenon, nous avons un projet d'éducation thérapeutique du traitement oral de la chimiothérapie.

Pourquoi ?

Les traitements se font de plus en plus par voie orale (cachets). Le patient suit son traitement à domicile. On a toujours un bon contact entre les patients et l'hôpital mais parfois, ces derniers sont très angoissés. De multiples questions se posent. Que faire en cas d'oubli d'un comprimé ? Y a-t-il des interactions avec d'autres médicaments ? Que faire s'il arrive un problème à minuit ou le week-end. Le patient est obligé de chercher, parfois paniqué, ce qu'il va faire, est-ce bien ou pas ? Faut-il se rendre aux urgences puis attendre des heures ou peut-il attendre le lundi ou le lendemain matin ? Comment fait-on pour rassurer les patients et surtout, pour la prise en charge des effets secondaires ? Existe-il des standards pour la surveillance de ces traitements via les oncologues, les médecins traitants, les infirmières, les pharmaciens, les équipes de nuit ? Jusqu'à maintenant, les standards ne sont pas très clairs. Il faut essayer de créer une équipe pour l'éducation thérapeutique de la chimiothérapie orale qui soit spécialisée dans ce domaine pour informer les patients sur qui contacter, quoi faire et les numéros utiles à joindre. Pas seulement pour le cancer de la prostate mais pour tout type de cancer.

Au départ, ce projet d'éducation thérapeutique de chimiothérapie orale est un soutien à la formation des professions de santé. Mais il faut élargir la formation pour les autres membres de l'équipe médicale et aussi pour les patients. Donc à ce moment-là, un Institut de Cancérologie a commencé à s'engager avec nous dans cette démarche.

Qui ?

Les participants à ce projet sont :

- d'une part, le groupe hospitalier des Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisiens Saint-Antoine et Tenon et le groupe hospitalier Pitié Salpêtrière / Charles Foix où les services d'hématologie, de cancérologie et d'urologie sont concernés.
- et d'autre part les professionnels des bureaux de santé de ville, parce que ce sont eux que les patients consultent dans la plupart des cas comme premiers professionnels de santé (arrondissements des 11^e, 12^e et 13^e).

Pour quelles maladies ?

Pour commencer, on a choisi quelques groupes de maladie :

- l'hémopathie, le traitement d'hématologie, les lymphoïdes, surtout les leucémies et les myélomes multiples qui disposent aujourd'hui de beaucoup plus de traitements oraux
- et deux cancers : le cancer du rein dont 90 % des traitements sont oraux (chimiothérapies orales ou thérapies ciblées) et le cancer de la prostate.

Déroulement

4 phases sont prévues pour la réalisation de ce projet :

- 1) **expliquer et sensibiliser les professionnels de santé des villes** à l'éducation thérapeutique, surtout les médecins traitants, les pharmaciens, les infirmières.
- 2) **former**. C'est notre métier. Il faut donner les formations nécessaires aux personnes correspondantes. Quels sont les effets secondaires, lesquels sont les plus dangereux, quelle est la prise en charge pour chacun...
- 3) **écrire un programme d'éducation thérapeutique de traitement oral** de façon générale. Il se décomposera ensuite en deux parties : l'une pour l'hématologie, parce que très spécifique, l'autre pour la cancérologie (la prostate et les reins). Ils seront élaborés pour les groupements hospitaliers et les professionnels de santé des villes qui deviendront un principe, il s'agit du premier projet de ce type.
- 4) ensuite il faudra essayer de faire des **outils d'éducation thérapeutique** qui seront validés par l'équipe médicale et surtout aussi par les associations de patients : ce critère est-il raisonnable, vivable, compréhensible, facile à mettre en place ou non ?

On attend l'accord pour lancer ce projet au mois d'octobre. Notre objectif est que le patient prenne son traitement à domicile et vive comme tout le monde.

Questions-réponses

 **Question de la salle :** Parmi toute la gamme des médicaments que vous avez citée, vous n'avez pas parlé du VP16. Est-ce une marque commerciale ou le nom de la molécule ? En avez-vous entendu parler ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** En fait, on utilise 3-4 médicaments depuis des années comme le VP16, le Navelbine ou le Taxol. Jusqu'à maintenant, la réponse pour ce type de médicament est très personnelle. Les études ne sont pas très claires sur leur efficacité, mais le retour d'expérience des équipes d'oncologie médicale donne des résultats positifs pour quelques patients. Pour certains patients qui arrivent parfois en fin de course, pour lesquels tous les médicaments possibles ont été utilisés et qui restent en bon état général et très demandeurs pour l'application d'un traitement, je leur propose : le VP16 ou le Navelbine, qui fonctionnent parfois mais sans certitude. Le taux de réussite est très faible mais quand on constate une réponse au traitement, cela fonctionne très bien. Sans rentrer dans les détails, les cancers de la prostate neuroendocrine (moins de 5 % des cas) ou en partie neuroendocrine répondent très bien au VP16 qui est un traitement oral essentiel pour ces tumeurs particulières.

👉 **Question de la salle :** Je vais poser une question qui vient peut-être avant les médicaments. Nous, malades, ce dont on a besoin, c'est d'être un peu moins dans le brouillard. Nous voulons être acteurs de notre pathologie, qu'on puisse connaître l'histoire naturelle de la maladie. Qu'on sache à peu près où l'on va. Je pense que bien souvent cela nous manque. Si vous pouviez l'inclure dans vos projets d'éducation thérapeutique. Parce que même si les oncologues ne veulent pas choquer le malade et lui donner de l'espoir, le patient, lui, a surtout besoin de savoir.

👉 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Je suis entièrement d'accord avec vous. Je pense que c'est un droit du patient de savoir où il va et c'est très important. C'est ce qu'on essaie d'expliquer à nos patients tous les jours mais il faut le faire de façon adaptée, en fonction de chaque personnalité. Après une consultation d'un quart d'heure ou d'une demi-heure, on commence à voir sa personnalité. S'il est très angoissé, on va le choquer en lui donnant toute l'information d'un seul coup, alors on le fait tout doucement, étape par étape. Au contraire, il peut s'agir d'un patient qui a besoin d'information claire, noir sur blanc. Selon l'histoire adaptée ou le choix adapté pour chaque patient, il faut donner toutes les formations nécessaires au cas par cas. Le patient ne doit pas sortir de la consultation et se suicider parce que les statistiques sur le papier lui donnent une espérance de vie très courte. On ne peut pas parler pour des chiffres absolus et par exemple dire : « votre espérance de vie est de 2 ans », parce que dans l'histoire naturelle, avec tous les médicaments disponibles, certains patients vivent 10-15 ans. Leur fin de vie est due à d'autres causes et pas au cancer de la prostate. La réalité parle également donc il faut faire attention à l'information que l'on donne. Cela doit être fait de façon adaptée et raisonnable, étape par étape.

👉 **Question de la salle :** Est-ce que ce projet d'éducation thérapeutique correspond à une identification précise d'anomalies et de dysfonctionnements de soins ?

👉 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Il y a 3-4 ans, 95 % de nos médicaments étaient des traitements intraveineux. Le traitement oral arrive de plus en plus. Jusqu'à maintenant, aucun standard n'est mis en place, les recommandations ne sont pas très claires parce que la pratique de l'oncologie médicale est très personnalisée. Par exemple, avec beaucoup d'autres collègues, en première consultation, j'explique et j'informe le patient. Puis je les revois après 10-15 jours, puis après 1 mois. Cela varie en fonction de chaque patient. Mais ce que nous constatons tous les jours c'est que le patient est un peu perdu en cas de problème majeur. Il contacte en premier lieu son oncologue, mais si cela se passe à minuit ou le week-end, que doit-il faire ? Qui doit-il contacter ? Où doit-il aller ? On souhaite faciliter le quotidien des patients et leur donner un vrai service pour qu'ils sachent qu'ils ne sont pas seuls, qu'ils peuvent contacter des personnes qui ont la formation de l'éducation thérapeutique pour répondre à leurs questions. Même s'il s'agit simplement de répondre : « ne vous inquiétez pas, ce n'est rien, vous pouvez attendre jusqu'à lundi ». C'est aussi une réponse très rassurante pour les patients. Effectivement, il existe des dysfonctionnements, un déficit mais on essaie d'aller vers la route idéale.

👉 **Question de la salle :** Ces traitements sont-ils également adaptés pour les gens qui ont eu une ablation totale de la prostate et qui font une rechute ? Existents-ils des médicaments pour prévenir ces rechutes ?

👉 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Il existe deux types de patients en oncologie. Soit des patients qui ont subi une prostatectomie radicale ou une radiothérapie puis lors du suivi on observe des métastases, soit des patients chez qui on découvre un cancer métastatique d'emblée. Avant d'appliquer un médicament à un patient, sait-on vraiment si ce traitement donnera une réponse ou non ? Jusqu'à maintenant, on n'a que des indicateurs cliniques, des indicateurs biologiques. Dans la pratique, on sait que les patients avec des traitements hormonaux qui répondent très bien depuis longtemps,

sans maladie agressive, avec une évolution lente, sont plutôt de bons répondeurs au Zytiga et au Xtandi, la nouvelle génération de traitement hormonal, traitement qui sera très adapté. Mais pour un patient d'une cinquantaine d'années, avec une maladie très agressive qui progresse au bout de 6 mois de traitement hormonal, à ce moment-là, la chimiothérapie classique, comme le Docétaxel ou Cabazitaxel, sera plutôt adaptée. Notre rêve est de faire une cartographie génétique ou clinique pour chaque patient qui nous permette de faire un choix de médicaments. Je l'ai vécu pour le cancer du sein, pendant 3-4 ans en 2004-2005 et maintenant, elle commence à arriver.

 **Question de la salle :** Vous me semblez être un praticien ouvert aux questions, prêt à répondre. Que faites-vous lorsque vous avez des patients qui ne vous posent pas de questions, qui restent passifs ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Je les stimule profondément, c'est très important.

 **Question de la salle :** Je suppose que vous avez des catégories de ce genre, qui acceptent tout, pour lesquels vous êtes le Bon Dieu. Les réveillez-vous ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Même pour ces personnalités, il y a deux profils. Un profil de défense : le seul moyen de se défendre lui-même, c'est de ne pas poser de questions pour ne pas entendre les mauvaises nouvelles. Tout ce que le patient souhaite savoir c'est quel médicament il va prendre et la manière dont il sera appliqué. L'autre profil correspond à un type de patients très déprimés, qui n'ont pas envie de poser la question. Dans ces deux cas c'est très difficile, c'est leur droit, je dois m'assurer qu'ils savent tout.

 **Question de la salle :** Est-ce la femme qui commande parfois ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Je me souviens d'une consultation avec un patient que j'apprécie beaucoup. En consultation, je lui demande s'il ressent des douleurs. Il regarde sa femme. Alors quand je pose la question, je demande à l'épouse de ne pas répondre tout de suite car j'aimerais bien entendre ce que va dire son époux. Ensuite, je demande l'avis de Madame parce que je garde ma place.

 **Question de la salle :** D'autres médicaments sont-ils en cours de préparation et lesquels ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** L'avenir de la cancérologie de manière générale est l'immunothérapie. On cherche de nouvelles cibles parce qu'on commence à voir la fin des traitements qu'on a utilisés dans le cancer de la prostate ces 5-6 dernières années. Il faut rechercher autre chose. L'immunothérapie stimule le système immunitaire pour sortir les lymphocytes ou les anticorps qui vont attaquer les cellules cancéreuses. On a commencé à gagner avec ce mécanisme dans d'autres domaines du cancer et le cancer pancréatique parfois. On attend avec patience ce traitement dans les domaines du cancer de la prostate et des reins.

 **Question de la salle :** Dans combien de temps ?

 **Rép. Dr Ahmed Khalil :** On a déjà commencé depuis la fin des années 1990, on est à 15 ans. Entre la première théorie et l'arrivée d'un médicament, il faut compter 20 ans. Aujourd'hui, on est un peu plus rapide. Donc, on est dans les temps pour obtenir prochainement les médicaments.

 **Question de la salle :** Quand vous avez un patient avec un cancer d'emblée métastatique, par exemple sur les os et à l'abdomen, les médicaments que vous proposez ont-ils une influence ? Ils sont censés soigner la prostate, mais quel est leur effet sur les os ? Est-ce que d'un

côté, ils soigneraient le cancer de la prostate et de l'autre côté les métastases osseuses ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** En fait n'importe quel médicament utilisé fonctionne pour tous les types de cellules cancéreuses. Donc il attaque que ce soit dans la prostate, l'os, le ganglion ou le foie.

👉 **Question de la salle :** Quel que soit l'endroit ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Quel que soit l'endroit. C'est aussi la raison pour laquelle parfois, on a des effets secondaires. La spécificité du traitement se porte sur le type de cellules cancéreuses, pas sur l'endroit où elles se trouvent. Le traitement agit même dans le cerveau mais c'est un peu plus compliqué.

👉 **Question de la salle :** Le Zometa est censé faire quoi ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Le Zometa est un très bon médicament qui existe depuis 15 ans. Il a deux actions. Il agit essentiellement pour soutenir l'endroit faible de l'os. De cette manière on diminue les risques de fracture, la douleur et on essaie de consolider et de reconstruire la partie qui était déjà détruite. Deuxième action, mais c'est une théorie dont on n'est pas encore sûr à 100 %, il aurait un effet antiangiogénique ou angiogénèse qui bloque les petits vaisseaux nourrissant la métastase. C'est un effet minime, ce pourquoi le Zometa est toujours pris avec un traitement profond (hormonal, chimiothérapeutique, de nouvelles générations, de thérapies ciblées).

👉 **Question de la salle :** Et le Xgeva ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** C'est la nouvelle génération de Zometa. On gagne quelques pourcentages et quelques mois de survie de plus. La différence entre le Xgeva et le Zometa est très significative en termes de statistiques. Pour cette raison on utilise le Xgeva à la place du Zometa depuis 1 an, 1 an et demi. Son administration en plus a un côté pratique, ce sont des injections sous-cutanées. Donc plus de facilité et c'est un avantage pour les patients.

👉 **Question de la salle :** Tout a l'air de partir des récepteurs des androgènes. N'y a-t-il pas un moyen de les supprimer ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Les supprimer, c'est impossible, donc on essaie de bloquer, soit avec des traitements hormonaux, anti-hormonaux ou autres, mais le problème des cellules cancéreuses est qu'elles sont très intelligentes. Les résistances apparaissent toujours.

👉 **Question de la salle :** Oui, mais elles passent toutes par les récepteurs aux androgènes.

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Oui, mais les récepteurs aux androgènes ne sont pas seulement dans la prostate, ils sont aussi dans les métastases et ailleurs. On ne peut pas les supprimer à 100 %, il n'existe aucun moyen jusqu'à maintenant.

👉 **Question de la salle :** D'accord, mais si on les supprime, supprime-t-on la maladie ?

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Je suis d'accord, mais à ce jour, on n'a pas les moyens de savoir quels sont les mécanismes de résistance pour le cancer de la prostate.

👉 **Question de la salle :** On parle de résistance aux médicaments mais le Zytiga agit comme les autres.

↳ **Rép. Dr Ahmed Khalil :** Pour le Zytiga, les mécanismes d'action sont complètement différents.

- Question de la salle :** Pourtant le Zytiga bloque quand même les récepteurs aux androgènes.
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Parce qu'il s'agit du mécanisme essentiel pour le cancer de la prostate. On ne va donc pas en rechercher un autre. Le traitement historique du cancer de la prostate, malheureusement, était la prostatectomie. On pensait avoir retiré la source essentielle de la testostérone avec la chirurgie ou avec le traitement hormonal mais malgré tout on a parfois des métastases. Cela indique que des problèmes de résistance sont toujours présents. C'est le problème majeur.
- Roland MUNTZ :** Nous parlons ici de chimiothérapie. La chimiothérapie, par définition, intervient après une résistance à la castration. Mais la résistance à la castration, c'est lorsque le PSA s'élève après une hormonothérapie classique : LHRH parfois même combiné à un anti-androgène et d'autres molécules comme le Docetaxel. Quand on lit certains sites américains, ils indiquent qu'à partir de cette résistance, ils ont une 2^e solution. D'après eux, elle aurait des effets positifs pendant plusieurs années à des pourcentages allant jusqu'à 80 % de la 2^e vie. Cette solution, c'est le Kétoconazole + GM-CSF. Quel est votre avis ?
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Ce sont des stratégies qui étaient utilisées, de mémoire, fin 1980 et 1990. Comme pour le VP16, quelques patients répondaient très bien au traitement et pendant des années. Si c'est utile sur 80 % ou 90 % des patients, je l'utilise à partir de demain, je vais même appeler mes patients dès ce soir. Le problème est que parfois, dans les sites que l'on utilise pour chercher des petites informations, les résultats peuvent être exagérés. Mais puis-je utiliser cela pour tous les patients ? Est-ce que je prends des risques pour tous les patients ? On est obligé d'avoir des statistiques concrètes pour le nombre de patients qui l'utilise. Et encore, on a une méthodologie qu'il faut respecter. Quel type de patient ? Quel Gleason ? Quelle agressivité ? Quel PSA ? Quelle(s) métastase(s) ? Quels sont les effets secondaires pour chacun ? Quelle est l'évolution naturelle de chaque malade ?
- Roland MUNTZ :** Je comprends. L'oncologue dont je parle s'appelle Charles Myers. C'est un des plus connus dans la communauté des patients mondiaux. Actuellement encore, il raconte qu'en 2^e ligne, il fait des traitements de ce type. Autre point : il est question également chez les Américains de rémission complète, de quasi-guérison, uniquement avec le Taxotère. Avez-vous déjà vu cela en France ?
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Des rémissions complètes avec le Taxotère ?
- Roland MUNTZ :** Cancer disparu.
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Dans ma pratique de tous les jours, depuis 15-16 ans, je ne l'ai jamais vu. Mais pour chaque étude de Taxotère, 1 ou 2 patients sont en rémission. Cela existe dans tous les domaines. Mais Taxotère égal rémission complète, c'est moins de 1 %, si je suis optimiste.
- Question de la salle :** A votre connaissance, des recherches sont-elles actuellement menées dans le domaine de la génétique avec des cellules souches ou autres ?
- Rép. Dr Ahmed Khalil :** Plusieurs centres mènent ce type de recherches mais elles ne sont pas encore validées. L'Allemagne et la Suisse font des études sur les cellules souches, pas seulement pour le cancer de la prostate mais pour n'importe quelle maladie. C'est un domaine qu'on commence à utiliser. J'ai quelques expériences personnelles avec d'autres patients en dehors du cancer qui me demandent s'ils peuvent le faire ou non. Je leur réponds que si je n'ai pas de solution, que le patient est en bon état général, qu'il a les moyens financiers puisque c'est privé, pourquoi pas ? Mais il faut bien expliquer les effets secondaires et le taux de réussite. Parce que le problème, ce

n'est pas seulement d'essayer un nouveau traitement, c'est l'espoir qui a été nourrit. S'il ne se passe rien, c'est encore beaucoup plus difficile à vivre pour le patient.

Question de la salle : Vous nous avez parlé de toxicité et d'atteinte à la moelle osseuse dans La chimiothérapie des taxels, en particulier pour le Cabazitaxel. Dans votre expérience, ces atteintes à la moelle osseuse sont-elles en majorité réversibles ou vont-elles plutôt se diriger en majorité vers des leucémies diverses ou de l'aplasie médullaire ? Auxquels cas, le remède serait pire que le mal. Le problème des atteintes à la moelle osseuse se pose un peu partout. Il se pose également en radiothérapie qui peut provoquer, si le terrain est favorable, si chaque individualité est sensible ou pas, des hypoplasies, des anomalies myéloïdes. C'est la porte ouverte aux leucémies tant aiguës que lymphoïdes chroniques. Qu'est-ce que vous observez dans votre expérience au niveau des taxels par exemple ?

Rép. Dr Ahmed Khalil : Les problèmes de leucémie dus aux taxels n'existent pas pour le cancer de la prostate. Cela n'est référencé nulle part. Ce que l'on vit tous les jours, ce sont des problèmes d'aplasie ou d'hypoplasie. Pour l'aplasie, on relève 2 facteurs : la maladie, parce que dans les cas métastatiques osseux, la moelle est déjà abîmée à cause des cellules cancéreuses et la toxicité de la chimiothérapie ajoute de l'aplasie car elle utilise les cellules souches. Aujourd'hui, pour quasiment 100 % des patients sous Cabazitaxel, on utilise le facteur de croissance. Il s'agit de piqûres qu'on fait pour stimuler le reste des cellules souches de la moelle osseuse et essayer de défendre le problème d'aplasie. Je pense qu'avec les facteurs de croissance qui existent depuis 15 ans, on a beaucoup d'amélioration. Les chimiothérapies qui donnent des effets de leucémie sont très peu nombreuses. Un ou deux médicaments seulement peuvent donner ces effets et ce n'est pas dans le domaine du cancer de la prostate. Cela concerne moins de 1 % des cas, mais cela existe.

Question de la salle : Donc en général, il y a une réversibilité ?

Rép. Dr Ahmed Khalil : En fait, cela dépend de l'histoire naturelle. Certains patients restent dans l'aplasie 24 heures, 48 heures. D'autres restent 15 jours, 30 jours. Cela dépend de l'extension de la maladie, du type de chimiothérapie utilisé et de sa durée, de l'agressivité de la maladie, de l'histoire naturelle de chaque patient en dehors du cancer. A-t-on utilisé beaucoup de moelle osseuse ? Quel est l'âge du patient et de sa moelle ? Parfois, un patient de 60 ans a une moelle osseuse âgée de 80 ans. On ne peut pas le savoir mais on le vit quotidiennement.

Question de la salle : Je me trompe peut-être, mais il me semble que j'ai vu passer un article justement dans les communications de l'ANAMACaP sur des traitements hormonaux à base de progestérone. Me suis-je trompé ou est-ce vrai ?

Rép. Dr Ahmed Khalil : Non, vous ne vous êtes pas trompé. La progestérone existe comme médicament. On l'utilise de temps en temps dans deux domaines. Pour le cancer du sein en fin de course et pour le cancer de la prostate, parfois. Mais le risque thrombotique (caillots, embolies pulmonaires et cérébrales) est très important. Personnellement, je ne prends pas ce type de risques mais cela existe. Dans le même ordre d'idée, le Distilbène, un anti-œstrogène, peut aussi être utilisé mais il donne également des effets secondaires similaires. Malgré cela, on l'utilise, mais avec un anticoagulant préventif. On n'a pas de garantie à 100 % sur la réponse du médicament et sur les effets secondaires. Donc, on prend beaucoup de risques pour un bénéfice très faible.

Roland MUNTZ : Est-ce que ce n'est pas la dernière des dernières solutions après même le Cabazitaxel ? J'ai déjà vu des gens comme ça survivre 6 mois.

Rép. Dr Ahmed Khalil : Théoriquement, c'est la dernière des dernières des dernières solutions.